Univerzita Palackého v Olomouci * Lékařská fakulta

VYBRANÉ KAPITOLY Z PEDIATRIE

– aktualizované a rozšířené vydání

Vladimír Mihál a kolektiv

Olomouc 2012

evropský sociální fond v ČR
EVROPSKÁ UNIE
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY
OP Vzdělávání pro konkurenceschopnost
INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Standardizace a sdílení vzdělávací platformy mezi lékařskými fakultami v rámci projektu MEFANET

CZ.1.07/2.4.00/12.0050

Vybrané kapitoly z pediatrie – aktualizované a rozšířené vydání

Vladimír Mihál a kolektiv

Olomouc 2012

Oponenti:

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.
MUDr. Dalibor Pastucha, PhD.

Autorský kolektiv:

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc. (vedoucí kolektivu)
MUDr. Miroslava Čelková
MUDr. Lubomír Dubrava
MUDr. Hana Flögelová
MUDr. Tatiana Gvozdiaková
MUDr. Jan Hálek
Mgr. Monika Halířová
Mgr. Michaela Hradilová
MUDr. Lumír Kantor, Ph.D.
MUDr. Eva Karásková
MUDr. Eva Klásková
Mgr. Jana Kolářová
prof. MUDr. František Kopřiva, Ph.D.
MUDr. David Krahulík, Ph.D.
MUDr. Petra Langerová
MUDr. Tomáš Malý, Ph.D.
MUDr. Eleni Mikušková
MUDr. Marta Neklanová
MUDr. Zbyněk Novák
doc. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.
MUDr. Jan Potěšil
MUDr. Jan Saitz
MUDr. Vratislav Smolka
MUDr. Oldřich Šmakal, Ph.D.
doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
MUDr. Mária Véghová Velgáňová
MUDr. Jitřenka Venháčová
MUDr. Petra Venháčová
MUDr. Martin Zápalka, Ph.D.
Doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, Ph.D.

1. vydání

© Vladimír Mihál a kolektiv, 2012
© Univerzita Palackého v Olomouci, 2012

Neoprávněné užití tohoto díla je porušením autorských práv a může zakládat občanskoprávní, správněprávní, popř. trestněprávní odpovědnost.

ISBN 978-80-244-3229-8

Obsah

Předmluva **15**

1 Psychomotorický vývoj v prvních třech letech života dítěte **17**

1.1 Prenatální období 17

1.2 Perinatální období 18

1.3 Novorozenecké období 19

1.4 Kojenecké období 20

1.5 Batolecí období 23

1.6 Psychologické vyšetření dětí do tří let věku 26

1.6.1 Zvláštnosti diagnostiky dětí útlého věku 26

1.6.2 Hlavní cíle psychologického sledování dětí 28

2 Neuropsychologické vyšetření dětí **33**

2.1 Konkrétní diagnostické postupy v rámci jednotlivých vývojových úrovní dítěte 34

2.1.1 Kojenecké a batolecí období 34

2.1.2 Předškolní a školní věk 35

2.2 Návrh plánu léčby a rehabilitace, úvahy o prognóze 36

2.3 Neuropsychologický nález u hyperkinetické poruchy/syndromu ADHD 36

3 Psychosomatika v praxi **45**

3.1 Bolesti břicha 46

3.2 Bolesti hlavy 48

3.3 Respirační potíže 50

3.4 Obstipace 52

3.4 Výchovné a výukové potíže 53

3.5 Suicidální chování 55

4 Antibiotická terapie v pediatrii **57**

4.1 Bakterie 57

4.2 Antibiotická rezistence bakterií 57

4.2.1 Definice rezistence 57

4.2.2 Mechanizmy rezistence 58

4.2.3 Vznik antibiotické rezistence 58

4.2.4 Selekce a šíření rezistence 58

4.2.5 Lokality s nejvyšším rizikem výskytu a šíření rezistence 59

4.3 Přehled o normální mikroflóře zdravého člověka 60

4.4 Antibiotika 61

4.4.1 Rozdělení antibiotik 61

4.4.2 Mechanizmus účinku antibiotik 62

4.4.3 Indikace k antibiotické terapii 62

4.4.4 Zásady antimikrobiální terapie 62

4.4.5 Toxicita antibiotik 63

4.4.6 Přehled některých antibiotik a jejich stručná charakteristika 63

4.5 Závěr 70

5 Výživa v pediatrii **73**

5.1 Kojení 74

5.1.1 Fyziologie a hormonální regulace tvorby mateřského mléka 74

5.1.2 Vývoj mateřského mléka 74

5.1.3 Složení mateřského mléka 75

5.1.4 Pozitivní aspekty kojení 77

5.1.5 Kontraindikace kojení a výživy mateřským mlékem 78

5.2 Umělá mléčná výživa 80
5.3 Komplementární strava – nemléčné, solidní příkrmy 80
5.4 Výživa batolat, předškolních a školních dětí 81
5.5 Enterální výživa 82
5.5.1 Indikace enterální výživy 82
5.5.2 Druhy enterální výživy 83
5.5.3 Metody aplikace enterální výživy 83
5.5.4 Způsoby podávaní enterální výživy 84
5.6 Parenterální výživa 84
6 Specifika farmakoterapie u dětí 87
6.1 Používání léčiv mimo schválené indikace 87
6.2 Zvláštnosti farmakokinetiky 88
6.2.1 Absorpce 88
6.2.2 Distribuce 88
6.2.3 Metabolizmus (biotransformace) 89
6.2.3.1 Reakce I. fáze 89
6.2.3.2 Reakce II. fáze 90
6.2.4 Exkrece 90
6.3 Lékové formy a aplikační cesty léčiv 91
6.3.1 Parenterální lékové formy 91
6.3.2 Perorální lékové formy 91
6.3.3 Rektální lékové formy 92
6.3.4 Pomocné látky 92
6.3.5 Specifika aplikačních cest 93
6.3.5.1 Parenterální aplikace 93
6.3.5.2 Perorální aplikace 94
6.3.5.3 Inhalační aplikace 94
6.3.5.4 Rektální aplikace 94
6.3.5.5 Nasální aplikace 94
6.3.5.6 Ušní aplikace 94
6.3.5.7 Topická kožní aplikace 94
6.4 Dávkování 95
6.5 Nežádoucí účinky 97
6.5.1 Poruchy vývoje kostí, zubů a pojivových tkání 97
6.5.2 Poruchy tělesného růstu 98
6.6 Závěr 98
7 Horečka neznámého původu v postvakcinační éře 101
7.1 Proč je FUO nebezpečná? 101
7.2 Antibiotika v léčbě u dětí s FUO 102
7.3 FUO u dětí v postvakcinační éře 103
7.4 Jak odhalit vážně nemocné dítě v primární péči? 103
7.5 Co se změnilo v managementu dětí s FUO 105
7.6 Co by měly zahrnovat nové doporučené postupy 107
8 Náhlé příhody břišní dětského věku 109
8.1 Zvláštnosti NPB v dětském věku 109
8.2 Nejčastější NPB u dětí 110
8.3 NPB vrozené – na podkladě vrozených příčin a vad 110
8.3.1 Atrézie GIT 111
8.3.2 Anorektální malformace 117
8.3.3 Megacolon congenitum (Hirschprungova choroba) 120

8.3.4 Poruchy střevní rotace 124
8.3.5 Arteriomezenteriální uzávěr duodena (Wilkieho syndrom) 125
8.3.6 Pylorostenóza (vrozená) 126
8.3.7 Mekoniový ileus („suchý“ ileus) 129
8.4 NPB dětského věku získané 130
8.4.1 NPB zánětlivé 130
8.5 NPB ileózní (získané) 142
8.5.1 Ileus mechanický (obturační) 142
8.5.2 Ileus strangulační (zaškrcená cévní stopka střevní) 143
8.5.3 Ileus paralytický (neurogenní) 146
8.5.4 Ileus cévní (embolie tepenná, žilní trombóza) 147
8.6 NPB úrazové 147
8.6.1 Masivní krvácení do GIT 149
8.6.2 Torze nitrobřišních orgánů 150
9 Neodkladná resuscitace 155
9.1 Resuscitace novorozence (resuscitace na porodním sále) 156
9.1.1 Fyziologie 156
9.1.2 Primární a sekundární (terminální) apnoe 157
9.1.3 Etiologie 158
9.1.4 Klinické projevy 158
9.1.5 Příprava k resuscitaci 158
9.1.6 Postup resuscitace 160
9.2 Základní neodkladná resuscitace (NR) u dětí 164
9.2.1 Postup při NR 164
9.2.2 Stavy vedoucí k možné zástavě srdeční v dětském věku 164
9.2.3 Základní NR (BLS) zahrnuje tyto úkony 165
9.3 Rozšířená resuscitace u dětí 172
9.3.1 Vybavení a prostředky 172
9.3.2 Postup při resuscitaci s poruchou cirkulace/srdečního rytmu 175
10 Perinatální asfyxie 181
10.1 Patologická fyziologie a etiologie 181
10.2 Diagnostika perinatální asfyxie 183
10.3 Resuscitace novorozence 184
10.4 Péče o novorozence po resuscitaci 186
10.5 Komplikace perinatální asfyxie 188
10.6 Hypoxicko-ischemická encefalopatie, možnosti léčby 188
11 Dětská mozková obrna 193
11.1 Jednotlivé formy DMO 196
11.1.1 Spastická forma 196
11.1.1.1 Unilaterální (spastická hemiparéza) forma 196
11.1.1.2 Bilaterální (spastická diparéza, spastická kvadruparéza) formy 197
11.1.2 Dyskinetické formy 199
11.1.3 Ataktická forma 199
11.1.4 Neklasifikovatelné a smíšené formy 200
12 Mentální retardace 203
13 Dětský autismus 209
14 Hyperkinetická porucha, ADHD 215
15 Bolesti hlavy 221
15.1 Primární bolesti hlavy 223
15.1.1 Migréna 223

15.1.2 Tenzní bolesti hlavy 226
15.2 Sekundární bolesti hlavy 228
15.2.1 Bolesti hlavy při cévních onemocněních 231
16 Epileptické a neepileptické záchvaty u dětí 239
16.1 Parciální (fokální, ložiskové) záchvaty 240
16.2 Generalizované záchvaty 240
16.3 Dětské epileptické syndromy 242
16.3.1 Epileptické syndromy v prvním období (narození – 4 měsíce) 243
16.3.2 Epileptické syndromy u kojenců a batolat (4 měsíce – 4 roky) 243
16.3.3 Epileptické syndromy u dětí (4 roky – 12 let) 245
16.3.4 Epileptické syndromy u dospívajících (12–18 let) 247
16.4 Neepiletické záchvaty u dětí 247
16.4.1 Novorozenecký věk 248
16.4.2 Kojenecký a batolecí věk 249
16.4.3 Předškolní a školní věk 251
16.4.4 Vzácné klinické jednotky 252
16.4.5 Psychicky podmíněné neepiletické záchvaty 254
16.4.6 Vědomě navozené (simulované) záchvaty 254
17 Celiakie 257
17.1 Etiologie 257
17.1.1 Obiloviny 257
17.1.2 Genetické vlivy 258
17.1.3 Environmentální vlivy 258
17.2 Patogeneze 259
17.3 Patologická anatomie 260
17.4 Klinický obraz celiakie 260
17.4.1 Klasická forma celiakie 260
17.4.2 Atypická forma celiakie 261
17.4.3 Silentní celiakie 261
17.4.4 Latentní celiakie 261
17.4.5. Potenciální celiakie 262
17.4.6 Refrakterní celiakie 262
17.4.7 Celiakální krize 262
17.4.8 Asociovaná onemocnění 262
17.5 Sérologická diagnostika 262
17.6 Biopsie tenkého střeva 263
17.7 Histologie 264
17.8 Diferenciální diagnóza 266
17.9 Terapie 267
18 Nespecifické střevní záněty 271
18.1 Crohnova choroba 271
18.1.1 Diagnostický postup při podezření na CN 273
18.2. Ulcerózní kolitida 284
18.2.1 Diagnostický postup při podezření na UC 285
18.2.2 Extraintestinální projevy nespecifických střevních zánětů 291
18.2.3 Terapie nespecifických střevních zánětů 293
19 Diabetes mellitus 299
19.1 Epidemiologie 299
19.2 Definice diabetes mellitus 299
19.3 Klasifikace 299

19.4 Etiopatogeneze diabetes mellitus 1. typu 302
19.5 Diagnostika 303
19.6 Biologický účinek inzulínu 305
19.7 Léčba diabetes mellitus 1. typu u dětí 306
19.7.1 Substituce inzulínu 306
19.7.2 Strava diabetika 311
19.7.3 Fyzická aktivita 311
19.7.4 Edukace 312
19.8 Hodnocení kompenzace diabetu 313
19.8.1 Selfmonitorng glykémií 313
19.8.2 Kontinuální monitorace koncentrace glukózy senzorem 314
19.8.3 Glykovaný hemoglobin HbA1c 315
19.9 Chronické komplikace 316
19.9.1 Diabetická nefropatie 316
19.9.2 Diabetická retinopatie 317
19.9.3 Diabetická neuropatie 318
19.10 Akutní komplikace u diabetes mellitus 1. typu 318
19.10.1 Diabetická ketoacidóza 318
19.10.2 Hypoglykémie 320
19.11 Diabetes mellitus 1. typu a přidružené autoimunitní choroby 322
19.11.1 Autoimunitní tyreopatie 323
19.11.2 Výskyt celiakie 323
20 Onemocnění štítné žlázy 325
20.1 Hypotyreóza 327
20.1.1 Kongenitální hypotyreóza 327
20.1.2 Získaná hypotyreóza 329
20.1.2.1 Autoimunitní tyreoiditis (chronická lymfocytární tyreoiditis – CLT) 329
20.1.2.2 Nutriční deficit jódu 332
20.1.2.3 Subakutní tyreoiditis de Quervainova 332
20.1.2.4 Strumigeny a léky indukovaná hypotyreóza 332
20.2. Hypertyreóza 333
20.2.1 Příčiny hypertyreózy 333
20.2.1.1 Autoimunitní hypertyreóza Gravesova-Basedowova 333
20.3 Struma 337
20.4 Nádory štítné žlázy 338
21 Tělesný růst a jeho poruchy 343
21.1 Rozdělení tělesného růstu 343
21.1.1 Infantilní růstové období 344
21.1.2 Dětské růstové období 344
21.1.3 Pubertální růstové období 345
21.2 Faktory ovlivňující tělesný růst 345
21.2.1 Hormonální kontrola růstu 345
21.3 Základní vyšetření při podezření na růstovou poruchu 346
21.4 Malý vzrůst 351
21.4.1 Fyziologická varianta malého vzrůstu 351
21.4.2 Chronické nemoci systémové povahy 352
21.4.3 Hormonální poruchy 353
21.4.4 Genetické příčiny malého vzrůstu 355
21.4.5 Léčba růstovým hormonem 357
21.5 Nadměrný růst 358
21.5.1 Fyziologické varianty nadměrného vzrůstu 358

21.5.2 Neuroendokrinní poruchy 358
21.5.3 Genetické příčiny nadměrného vzrůstu 359
22 Anémie v dětském věku 361
22.1 Fyziologie erytropoezy 361
22.2 Definice anémie 361
22.3 Fyziologické zvláštnosti dětského věku 362
22.4 Klasifikace anémií 363
22.4.1 Morfologická klasifikace 363
22.4.2 Etiologická klasifikace 364
22.5 Diagnostika anémií u dětí 365
22.5.1 Anamnéza s dokumentací genetických faktorů 365
22.5.2 Klinické příznaky anémií 365
22.5.3 Fyzikální vyšetření 366
22.5.4 Laboratorní vyšetření 366
22.6 Charakteristika vybraných typů anémií 367
22.6.1 Sideropenická anémie 367
22.6.2 Anémie chronických chorob 370
22.6.3 Megaloblastová anémie 371
22.6.4 Aplastická anémie 372
22.6.5 Hereditární sférocytóza 373
22.6.6 Hemoglobinopatie 375
22.6.7 Deficit erytrocytárních enzymů 375
23 Trombocytopenie v dětském věku 377
23.1 Funkce trombocytů 377
23.1 Imunitní trombocytopenická purpura 381
23.1.1 Léčba onemocnění 386
23.2 Polékové trombocytopenie 390
23.3 Vrozené trombocytopenie 391
24 Akutní leukémie u dětí 395
24.1 Epidemiologie 395
24.2 Etiologie a patogeneze 396
24.3 Klasifikace 397
24.3.1 Cytomorfologie 397
24.3.2 Cytochemie 398
24.3.3 Imunofenotyp 398
24.3.4 Cytogenetika 400
24.4 Příznaky, diagnóza a diferenční diagnóza 401
24.5 Rozhodující faktory léčebného výsledku ve věkových podskupinách 402
24.5.1 Věk 402
24.5.2 Iniciální počet leukocytů 402
24.5.3 Imunofenotyp 402
24.5.4 Genetika 403
24.5.5 Vyhodnocení časné léčebné odpovědi 403
24.5.6 In vivo rezistence nádorových buněk na léčbu 404
24.5.7 Monitorování léčby 405
24.5.8 Léčebný přístup k dobře definovaným podskupinám ALL 405
24.6 Léčba 405
24.7 Význam prognostických znaků pro stratifikaci pacientů 408
24.8 Komplikace léčby 409
24.8.1 Poškození krvetvorby 409

24.8.2 Poškození srdce 409
24.8.3 Poškození ledvin 409
24.8.4 Neurotoxicita 410
24.9 Perspektivy 411
24.10 Kazuistiky 412
25 Zvětšení lymfatických uzlin u dětí 419
25.1 Rozdělení lymfadenopatií 420
25.1.1 Regionální lymfadenopatie 420
25.1.1.1 Týlní uzliny 420
25.1.1.2 Preaurikulární uzliny 420
25.1.1.3 Krční lymfatické uzliny 421
25.1.1.4 Nadklíčkové uzliny 421
25.1.1.5 Mediastinální uzliny 421
25.1.1.6 Podpažní uzliny 421
25.1.1.7 Epitrochleární uzliny 421
25.1.1.8 Iliakální uzliny 422
25.1.1.9 Břišní a pánevní uzliny 422
25.1.2 Generalizovaná lymfadenopatie 423
25.1.2.1 Epidemiologie 423
25.1.2.2 Patogeneze 424
25.1.2.3 Symptomy a klinická manifestace 425
25.1.2.4 Diagnóza 425
25.1.2.5 Diferenční diagnóza 425
25.1.2.6 Laboratorní vyšetření 429
25.1.2.7 Mikrobiologické vyšetření 429
25.1.2.8 Bioptické vyšetření 429
25.3.1 Diferenční diagnostika 431
25.3.2 Zánětlivá krční lymfadenitida 434
25.3.3 Nádorová krční lymfadenopatie 435
26 Lymfomy v dětském věku 439
26.1. Hodgkinův lymfom 439
26.2 Non-Hodgkinský lymfom (NHL) 448
27 Artritidy související s infekcí 455
27.1 Infekční artritida 458
27.1.1 Bakteriální infekční artritida 458
Některé formy bakteriálních infekčních artritid 462
27.1.2 Virová infekční artritida 463
27.2 Reaktivní artritida 465
27.1.3 Některé formy reaktivní artritidy 467
Poststreptokoková reaktivní artritida 467
28 Juvenilní idiopatická artritida 469
28.1 Etiologie a patogeneze 469
28.2 Epidemiologie 470
28.3 Prognóza 470
28.4 Klinické typy JIA – dle ILAR kritérií 470
28.4.1 Systémová forma JIA (sJIA) 471
28.4.1.1 Makrofágy aktivující syndrom (MAS) 472
28.4.1.2 Sekundární amyloidóza 473
28.4.2 Oligoartikulární forma JIA 473
28.4.2.1 Uveitida 474
28.4.3 Oligoartikulární extendovaná forma JIA 474

28.4.4 Polyartikulární forma JIA s negativním revmatoidním faktorem 475
28.4.5 Polyartikulární forma JIA s pozitivním revmatoidním faktorem 475
28.4.6 Juvenilní idiopatická artritida s entezitidou 477
28.4.6.1 Juvenilní ankylozující spondylitida (Juvenilní Bechtěrevova choroba) 478
28.4.7 Juvenilní psoriatická artritida (JPsA) 479
29 Systémová zánětlivá onemocnění pojiva 481
29.1 Systémový lupus erythematosus (SLE) 481
29.1.1 Novorozenecký lupus erythematosus (NLE) 484
29.2 Juvenilní systémová sklerodermie 484
29.3 Juvenilní idiopatické zánětlivé myopatie 486
29.4 Juvenilní dermatomyozitida a polymyozitida 487
29.5 Sjögrenův syndrom 489
30 Vaskulitidy 491
30.1 Vaskulitidy převážně velkých cév 494
Takayasuova arteritida 494
30.2 Vaskulitidy převážně středních cév 496
Polyarteritis nodosa 496
Kožní polyarteritis nodosa 498
Kawasakiho nemoc 499
30.3 Vaskulitidy převážně malých cév 499
30.3.1 Granulomatózní formy 499
Granulomatóza s polyangiitidou 499
Syndrom Churga-Straussové 500
30.3.2 Negranulomatózní formy 501
Mikroskopická polyangiitida 501
Henoch-Schönleinova purpura 502
30.4 Jiné vaskulitidy 505
Hypersenzitivní angiitida 505
31 Myokarditidy v dětském věku 509
31.1 Vyšetřovací algorytmus při stanovení diagnózy 511
31.1.1 Fyzikální vyšetření 511
31.1.2 Laboratorní vyšetření 511
31.1.3 Další vyšetření 512
31.2 Terapie 515
31.3 Prognóza 516
31.4 Závěr 517
32 Hypertenze v dětském věku 519
32.1 Měření krevního tlaku u dětí 519
32.1.1 Měření příležitostného krevního tlaku 519
32.1.2 Domácí měření krevního tlaku 521
32.1.3 Ambulantní monitorování krevního tlaku (ABPM) 521
32.2 Definice hypertenze 522
32.3 Diagnóza hypertenze na podkladě ABPM 526
32.4 Příčiny a rozdělení hypertenze v dětském věku 528
32.4.1 Primární hypertenze 528
32.4.2 Sekundární hypertenze a její příčiny 529
32.5 Diagnostický algoritmus u dítěte s hypertenzí 533
32.6 Terapie hypertenze 535
32.6.1 Farmakoterapie 536
32.7 Závěr 538

33 Kawasakiho syndrom (mukokutánní syndrom mízních uzlin) 539
33.1 Diagnostická kritéria klasické formy Kawasakiho syndromu 540
33.2 Další klinické a laboratorní nálezy 542
33.3 Inkompletní (atypická) forma Kawasakiho syndromu 544
33.4 Kardiologické vyšetření u Kawasakiho syndromu 545
33.5 Léčba Kawasakiho syndromu 549
33.6 Prognóza Kawasakiho syndromu 550
33.7 Závěr 550
34 Alergická onemocnění 553
34.1 Alergická reakce I. typu 556
34.1 Alergická rýma 562
34.1.1 Chronická rýma 562
34.1.2 Rhinitis vasomotorica 563
34.2 Astma bronchiale 564
34.2.1 Fenotyp a endotyp astmatu 567
34.2.2 Bronchiální hyperreaktivita 567
34.2.3 Funkční vyšetření plic 567
34.2.4 Diagnóza 568
34.2.5 Léčba 569
34.3 Anafylaxe 570
34.4 Potravinová alergie 574
34.5 Eozinofily asociovaná onemocnění 577
34.5.1 Alergická kolitida 577
35 Cystická fibróza 579
35.1 Molekulárně-genetický přehled – přehled mutací 580
35.2 Klinická patofyziologie a klinické příznaky 582
35.3 Diagnostika 586
35.4 Komplikace CF 587
35.5 Terapie 588
35.5.1 Péče o dobrou průchodnost dýchacích cest a fyzioterapie 589
35.5.2 Protizánětlivá terapie 592
35.5.3 CFTR modulující léky 593
35.5.4 Péče o stav výživy 593
35.5.5 Transplantace plic (LuTx) 594
35.5.6 Léčba vybraných komplikací 594
35.5.7 Komplexní péče o dítě s CF 595
36 Infekce močových cest a enuréza 597
36.1 Infekce močových cest 597
36.1.1 Akutní pyelonefritida 600
36.1.2 Chronická pyelonefritida 601
36.1.3 Akutní cystitida 604
36.1.4 Chronická a recidivující cystitida 604
36.1.5 Asymptomatická bakteriurie 604
36.1.6 Prevence IMC 604
36.1.7 Zobrazovací vyšetření ledvin a močových cest 605
36.2 Enuréza 612
36.2.1 Monosymptomatická noční enuréza (MNE) 613
37 Hematurie a glomerulonefritidy, proteinurie a nefrotický syndrom 619
37.1 Hematurie (HU) 619
37.1.1 Akutní nefritický syndrom 619

37.1.2 Chronický nefritický syndrom 620
37.1.3 Nefrotický syndrom 620
37.1.4 Vyšetření dítěte s makroskopickou hematurií 620
37.2 Glomerulonefritidy (GN) 621
37.2.1 Akutní postinfekční glomerulonefritida 622
37.2.2 Rychle progredující glomerulonefritidy (RPGN) 623
37.2.3 IgA nefropatie (IgAN) 625
37.2.4 Hereditární nefritidy 627
37.2.4.1 Alportův syndrom 627
37.2.4.2 Syndrom tenkých bazálních membrán 627
37.3 Proteinurie a nefrotický syndrom (NS) 628
37.3.1 Proteinurie 628
37.3.2 Nefrotický syndrom (NS) 629
37.3.2.1 Idiopatický nefrotický syndrom (INS) 630

38 Vrozené vývojové vady uropoetického traktu – obstrukční uropatie a vezikoureterální reflux 637
38.1 Obstrukční uropatie 637
38.1.1 Patofyziologie ureterální obstrukce 637
38.1.2 Diagnostika obstrukčních uropatií 637
38.1.3 Příčiny obstrukčních uropatií 642
38.1.3.1 Obstrukce pelviureterální junkce – hydronefróza 642
38.1.3.2 Obstrukce ureterovezikální junkce – obstrukční megaureter 644
38.1.3.3 Obstrukční uropatie spojené se zdvojením KPS a močovodu 645
38.1.3.4 Chlopeň zadní uretry 647
38.2 Vezikoureterální reflux 649
38.2.1 Diagnostika vezikoureterálního refluxu 650
38.2.2 Léčba vezikoureterálního refluxu 653

39 Onemocnění zažívacího traktu u dětí 655
39.1 Autoimunní nemoci jater v dětském věku 655
39.1.1 Autoimunní hepatitida 656
39.1.2 Primární sklerozující cholangitida 659
39.1.3. Primární biliární cirhóza 665
39.2 Akutní jaterní selhání v dětském věku 665
39.3 Akutní pankreatitida v dětském věku 669
39.4. Nealkoholické ztučnění jater u dětí 677

40 Dědičné metabolické poruchy 683
40.1 Metabolické odchylky 690
40.1.1 Metabolická acidóza 690
40.1.2 Ketóza 691
40.1.3 Laktátová acidémie (LA) 692
40.1.4 Hypoglykémie 693
40.1.5 Hyperamonémie 693
40.2. Akutní léčba metabolických krizí 693
40.3 Poruchy mitochondriálního metabolizmu 695
40.3.1 Poruchy oxidativní fosforylace (OXPHOS) 697
40.3.2 Poruchy metabolizmu pyruvátdehydrogenázového komplexu a cyklu trikarboxylových kyselin 700
40.3.3 Poruchy metabolizmu mastných kyselin 702
40.3.4 Poruchy ketogeneze a ketolýzy 704
40.4 Poruchy metabolizmu cukrů 705
40.4.1 Glykogenózy 705

40.4.2 Poruchy metabolizmu galaktózy 707
40.4.3 Poruchy metabolizmu fruktózy 708
40.4.4 Poruchy glukoneogeneze 709
40.4.5 Poruchy pentózo-fosfátového cyklu 709
40.4.6 Poruchy transportu glukózy 709
40.5 Organické acidurie z poruch metabolizmu větvených aminokyselin 710
40.5.1 Organické acidurie s postižením mozku 711
40.5.2 Poruchy biotin-responzivní 711
40.6 Poruchy metabolizmu aminokyselin 712
40.6.1 Hyperfenylalaninémie (HPA) 712
40.6.2 Poruchy metabolizmu tyrosinu 713
40.6.3 Poruchy metabolizmu sírných aminokyselin 713
40.6.4 Poruchy z deficitu enzymů cyklu močoviny 715
40.6.5 Hyperornithinémie 716
40.6.6 Poruchy transportu aminokyselin 716
40.7 Poruchy metabolizmu neurotransmiterů a malých peptidů 717
40.8 Dyslipidémie 718
40.8.1 Poruchy syntézy cholesterolu 718
40.9 Poruchy syntézy žlučových kyselin 718
40.10 Poruchy metabolizmu purinů a pyrimidinů 719
40.10.1 Poruchy metabolizmu purinů 719
40.10.2 Poruchy katabolizmu purinů 719
40.10.3 Poruchy recyklace purinů 720
40.10.4 Poruchy metabolizmu pirimidinů 720
40.11 Nemoci buněčných organel 720
Poruchy metabolizmu sfingolipidů – sfingolipidózy 720
40.11.5 GM 1 gangliosidóza 722
40.12 Mukopolysacharidózy (MPS) 725
40.13 Glykoproteinózy (oligosacharidózy) 726
40.14 Peroxisomální nemoci 727
40.15 Dědičné poruchy glykosylace (CDG) 728
40.16 Neuronální ceroid lipofuscinózy (NCL) 729

41 Kraniocerebrální poranění v dětském věku 731

41.1 Kraniocerebrální traumata 731
41.1.1 Výskyt 731
41.1.2 Patofyziologie kraniocerebrálních poranění (KCP) 731
41.1.3 Klasifikace KCP 731
41.1.4 Poranění měkkých lebečních pokrývek 732
41.1.5 Zlomeniny kalvy 732
41.1.5.1 Imprese kalvy 733
41.1.5.2 Fraktury baze lební 734
41.2 Primární KCT s difuzním poškozením mozkové tkáně 735
41.2.1 Lehké mozkové poranění (MTBI – mild traumatic brain injury) 735
41.2.2 Difuzní axonální poranění (DAI – diffuse axonal injury) 736
41.3 Primární KCT s ložiskovým poškozením mozkové tkáně 737
41.3.1 Kontuze mozku (zhmoždění mozku) 737
41.3.2 Dilacerace tkáně při perforujících poraněních mozku 739
41.4 Sekundární KCT 739
41.4.1 Traumatické intracerebrální krvácení (traumatická ICH – intracerebrální hemoragie, hematom) 739
41.4.2 Epidurální krvácení (EDH – epidurální hemoragie, hematom) 739

41.4.3 Subdurální krvácení (SDH – subdurální hemoragie, hematom) 741
41.4.3.1 Akutní subdurální hematom 741
41.4.3.2 Chronický subdurální hematom 742
41.4.4 Traumatické subarachnoidální krvácení (traumatická subarachnoidální hemoragie, traumatická SAH) 743
41.4.5 Vazogenní turgescence (mozková hyperémie, brain swelling) 744
41.4.6 Mozkový edém 744
41.4.7 Subdurální hygrom 745
41.4.9 Poranění mozkových nervů 746
41.4.10 Poranění a komprese mozkových cév 746
41.5 Specifika KCP dětského věku 748
41.5.1 Syndrom týraného dítěte – battered child 748
41.5.2 Třesené dítě – shaken baby 749
41.6 Základy péče o pacienty s KCT 749
41.6.1 Přednemocniční péče 749
41.6.2 Nemocniční péče 750

Předmluva

„Zchytralci studiem pohrdají, prosťáčci k němu vzhlížejí a moudří je využívají; studiem se nikdo nepoučí, jak je používat; to je jiná moudrost, zvláštní a vyšší, jež se získává pozorováním. Nečtěte proto, abyste mohli odporovat a zatracovat; ani proto, abyste uvěřili a vše brali za bernou minci; ani proto, abyste lépe konverzovali a rozmlouvali; čtěte, abyste vážili a rozvažovali.“

(Francis Bacon 1561–1626)

Předložená elektronická učebnice „Vybrané kapitoly z pediatrie – aktualizované a rozšířené vydání“ má studenty medicíny a mladé lékaře vést k prohloubení znalostí v klinické pediatrii. Jsme si vědomi, že rozsah textu přesahuje informace nutné ke zkoušce z pediatrie na lékařské fakultě, proto učitelé při přednáškách a seminářích povedou mediky k výběru nezbytných a nejdůležitějších informací.

Elektronická učebnice je kolektivním dílem pracovníků Kliniky dětského lékařství LF UP v Olomouci a jejich nejbližších mimoústavních spolupracovníků. Jsou výsledkem jejich vlastních zkušeností z každodenní práce v odborných ordinacích, u lůžka a také některých poznatků jejich výzkumných prací.

Nemůžeme a ani nechceme tvrdit, že pouze názory, které jsme v učebnici formulovali, jsou správné. Vždyť pediatrie je obor tak rychle se rozvíjející, že až se tyto vybrané kapitoly dostanou do rukou čtenáře, budou pravděpodobně některé jejich stati již částečně zastaralé. Přáním všech autorů je, aby tato publikace přinesla medikům a mladým lékařům hlubší poznání, a tím přispěla ke zlepšení léčebných výsledků u nemocných dětí.

Olomouc, září 2012 Vladimír Mihál

1 Psychomotorický vývoj v prvních třech letech života dítěte

Michaela Hradilová

V kapitole jsou uvedena základní vývojová data v prvních třech letech života u zdravého dítěte. Při hodnocení vývoje dítěte v jednotlivých věkových obdobích je nutné si uvědomit, že všechny děti nemají stejné tempo vývoje. Každé dítě se vyvíjí svým individuálním tempem, které je nutné při celkovém hodnocení vždy zohlednit.

Vývojová stadia

Obecně rozdělujeme tři hlavní etapy vývoje:

- dětství,
- dospělost,
- stáří.

Tab. 1.1: Vývojová stadia

Prenatální období	**období před narozením**	
Perinatální období	**období kolem porodu**	
Novorozenecké období	**od narození do jednoho měsíce**	
Kojenecké období	**do 1 roku**	
Batolecí období	**od 1 roku do 3 let**	
Předškolní období	od 3 let do 6–7 let (nástup do školy)	
Mladší školní období	od 6–7 let do 11–12 let	
Období dospívání	fáze prepuberty	11–13 let
	fáze vlastní puberty	13–15 let
	období adolescence	15–20 let
Období dospělosti	časná dospělost	20–30 let
	střední dospělost	do 45 let
	pozdní dospělost	do 60–65 let
Stáří	nad 65 let	

1.1 Prenatální období

Fáze prenatálního vývoje zahrnuje dobu od početí po narození dítěte, trvá přibližně 40 týdnů.

To, že životní běh člověka nezačíná až jeho narozením, je v dnešní době fakt obecně přijatý. Velkou část lidských dějin nebylo tohle období vnímáno jako důležité. Studium tohoto nejranějšího období psychické ontogeneze je velmi náročné a závislé na moderní medicíně. Zpočátku byly poznatky o tomto období získávány nepřímo především pozorováním chování nezralých, předčasně narozených dětí v inkubátoru. Bylo nutné zohlednit fakt, že předčasně narozené dítě se nachází v jiném prostředí, je tedy vystaveno i jiným podnětům. Reakce dítěte pak nemusí

být totožné s reakcemi a chováním dítěte in utero. Dnešní poznatky jsou získávány s využitím nejmodernější techniky. S její pomocí je možné registrovat spontánní aktivity a reakce na podněty u plodu žijícího za normálních podmínek intrauterinního života.

Interakce matky a dítěte začíná v době těhotenství. Na fyziologické úrovni je jejich vzájemná komunikace zprostředkována krví. Vzhledem k tomu, že různé prožitky i emoční stavy matky mají určitou biochemickou odezvu, pocítí je i plod. Matka stimuluje dítě rovněž svými pohyby a hlasem. Empiricky dokázaná skutečnost prokazuje, že novorozené dítě pozná hlas matky od hlasů jiných lidí, a že plod je schopen se učit a pracovat s pamětí.

Nitroděložní vývoj jedince však může být poznamenán různými vlivy, které mohou působit nepříznivě na vajíčko, na zárodek i na plod. Tyto vlivy označujeme jako teratogenní. Ty mohou vést až k předčasnému přerušení těhotenství, nebo k různým vývojovým vadám či odchylkám, které postihují celý organizmus nebo jednotlivé funkce.

Z teratogenních vlivů vnitřního prostředí, tedy z matčina těla, jsou nejznámější virové infekce matky v ranném těhotenství, chřipkové infekty, příušnice, spalničky atd.

Teratogenní účinek mohou mít na vývoj plodu i některé látky s toxickými účinky, které matka užívá v průběhu těhotenství, např. alkohol, nikotin, léky na uklidnění.

Hlavní poznatky studií plodu *in utero*

Plod je velmi brzy připravován pro činnosti, které budou nutné pro jeho přežití a pro interakci se zevním světem po narození:

- V tomto období jsou dány základy veškeré pohybové činnosti, které se po narození rozvíjejí.
- V 7. týdnu těhotenství začíná vývoj mozku.
- Od 8. týdne lze registrovat bioelektrickou aktivitu mozku pomocí EEG, senzorické dráhy bolesti fungují od 20. týdne těhotenství. Není zatím zcela jasné, jak intenzivně vnímají velmi malé děti bolest, je však zřejmé, že i těžce nedonošené děti jsou na bolest velmi citlivé.
- Ve 24. týdnu po početí reaguje dítě na některé akustické podněty, brzy potom odlišuje lidskou řeč od jiných zvuků, ke konci těhotenství pravděpodobně rozlišuje hlas matky od ostatních.

Plod je aktivní:

- Plod je schopen v průběhu těhotenství aktivně reagovat na negativní podněty (např. neobvyklé, nepříjemné zvuky z hlučného prostředí, nedostatek kyslíku, nepříjemné pohybové omezení při změnách polohy matky) a především s nárůstem pohybové aktivity je schopen se těmto nepříjemnostem bránit.

Plod již v prenatálním období získává schopnost sociální interakce:

- Plod se brzy dostává do aktivního kontaktu s matkou. Na jeho spontánní pohyby matka emocionálně reaguje a její emoce zpětně ovlivňují dítě vytvářením vzorců zvláštních podnětových situací.

Přesto, že toho o psychice dítěte před narozením víme zatím málo, už teď lze s určitostí tvrdit, že dobrý psychický stav matky je pro základy psychiky dítěte velmi významný.

1.2 Perinatální období

Jako perinatální období se označuje **doba těsně před porodem, porod samotný a doba těsně po porodu**.

V tomto období mohou mít na duševní i tělesný vývoj dítěte negativní vliv případné porodní komplikace.

Dřívější praxe, kdy právě narozené děti byly umisťovány separátně od matky na novorozenecké oddělení, je již překonána, a to metodou zvanou rooming in, kdy dítě je od počátku ve společném pokoji s matkou. Za těchto podmínek mezi nimi vzniká snadněji a rychleji emoční pouto. Za velké plus se považuje i fakt, že tyto děti jsou rovněž déle kojeny.

Přítomnost otce u porodu je ve světě běžným jevem již mnoho desetiletí, u nás se tato záležitost začala prosazovat krátce před rokem 1989. Mezi její hlavní pozitiva patří snížení nejistoty a úzkosti obou partnerů a dále fakt, že porod jako společný prožitek prohlubuje jejich vzájemný citový vztah.

1.3 Novorozenecké období

Tímto obdobím označujeme etapu života **od narození do jednoho měsíce.**

Prvním projevem života zdravého dítěte je výkřik, který následuje po prvním nadechnutí. Tímto okamžikem zahajují svou činnost plíce. Dalším projevem života je činnost trávicí soustavy, která začíná vyprazdňováním střeva od smolky a potom může dítě přijímat mateřské mléko.

Novorozenec má vyvinuty všechny základní **nepodmíněné reflexy** – hledací, sací, polykací, vyměšovací, orientační, úchopový, polohový a Moro reakce (tab. 1.2). Tyto reflexy mu pomáhají vyrovnat se s požadavky nového životního prostředí.

Tab. 1.2: Základní novorozenecké reflexy

Akustikofaciální reflex	od 10. dne věku dítěte
Chůzový reflex	do 3. měsíce věku dítěte
Hledací reflex	do 3. měsíce věku dítěte
Sací reflex	do 4. měsíce věku dítěte
Moro reakce	do 4. měsíce věku dítěte
Reflexní úchop na horních končetinách	do 4. měsíce věku dítěte
Reflexní úchop na dolních končetinách	do 12. měsíce věku dítěte

Novorozenec **převážnou část dne i noci prospí**. Z 24 hodin můžeme zaznamenat 4 hodiny bdění. V klidu má otevřené dlaně na horních končetinách, při křiku a strachu se objevují zaťaté pěstičky.

Smysly novorozence

- **Zrak:** zdravý novorozenec od narození vidí, často strabuje. Brzy po narození vnímá světlo a tmu. Zraková ostrost je v důsledku nezralosti nervových drah podstatně menší (oproti dospělému člověku až 30×), omezené je také jeho zorné pole – do 5 měsíců věku děti nevěnují prakticky žádnou pozornost podnětům statickým, vzdáleným > 1 metr. Pozornost novorozence přitahují podněty v pohybu. V prvních dnech života si dítě pamatuje obličej své matky.
- **Sluch:** zdravý novorozenec po narození slyší. Sluchové rozlišování se vyvíjí již v prenatálním období. Dominantou sluchového vnímání v prenatálním období je pravděpodobně tep matčina srdce. Dítě dává ihned po narození přednost některým zvukům před jinými,

na lidský hlas od počátku reaguje živěji než na jiné zvuky. Na silnější zvuky většinou reaguje celým tělem – úlekem.

- **Hmat**: vyvíjí se také již intrauterinně a po narození je velmi dobře vyvinut. Novorozenci preferují teplo a taktilní uklidňování.
- **Čich a chuť**: rozlišování všech základních chutí bylo prokázáno už v období prenatálním, nejpozději 6 dní po porodu pozná dítě matku čichem. Dítě preferuje sladkou chuť.

Novorozenec je schopen uchovat si „informace" z okolního světa až 24 hodin. Brzy dokonce zjišťuje, že existuje vztah mezi jeho vlastním chováním a následky tohoto chování v okolí. Učí se aktivně vyhledávat příjemné, libé a vyhýbat se nepříjemnému, nelibému.

Mikroanalýzy společného chování matky a dítěte z videozáznamu ukazují, že za optimálních podmínek se mezi chováním matky a dítěte záhy vytváří žádoucí soulad navzájem zaměřené pozornosti a společně sdílených emocí – synchronie pozornosti a afektu. K synchronii dochází při ošetřování dítěte (při jeho krmení, přebalování, koupání) a při volné sociální hře, dokonce i ve spánku.

První pohyby novorozeného dítěte jsou **pohyby komplexní** – dítě reaguje celým tělem.

1.4 Kojenecké období

Uvedená fáze zahrnuje období života dítěte **do jednoho roku**.

V prvním roce života dochází k prudkému psychomotorickému vývoji, který má jasný zákonitý průběh. Psychomotorický vývoj je určován především zráním centrální nervové soustavy, tělesným růstem a vnějšími podmínkami, které mohou vývoj pozitivně podněcovat, případně nepříznivě modifikovat.

Hrubá a jemná motorika

Dítě nejprve aktivně ovládá (zvedá) hlavičku, pak v pasivním sedu vyrovnává nejprve krční páteř a později i bederní část páteře, pohybuje se při lezení po kolenou, aby se na konci tohoto období postavilo na chodidla:

- **3 měsíce –** dítě leží v poloze naznak, převážně v symetrické poloze, s ručkama většinou otevřenýma. Dítě je schopno aktivně sledovat předmět nejen očima, ale i hlavou ve všech směrech i do kruhu. V poloze na bříšku se začíná opírat o předloktí a hlava je držena zpříma – „pase koníky". Tato poloha už musí být stabilní, dítě by nemělo přepadávat na stranu. Uchopování předmětů „zrakem" je zřetelně vyspělejší než úchop rukama – při pohledu na předmět se zaktivní pohyby rukou, ale zatím není schopno předmět uchopit. Koordinovat pohyby směrem k předmětu dítě ovládá až kolem 4.–5. měsíce.
- **6 měsíců –** dítě se přidrží podaných prstů a přitahuje se do sedu. S oporou sedí vzpřímeně, bez opory se chvíli udrží v tzv. „žabí pozici" – v předklonu s oporou o ruce. Zvládá uchopování větších předmětů celou dlaní.
- **8–9 měsíců –** dítě dosahuje významného pokroku v ovládání těla i poznávání světa, který vidí v horizontální rovině. Sedí libovolně dlouho pevně a vzpřímeně, nespadne, dovede se samo bez pomoci posadit. Začíná užívat kolen a rukou k první aktivní lokomoci. Dítě se tak může aktivně zmocňovat věcí, které dříve byly mimo jeho dosah. Postupně je schopno se s oporou samo postavit. Úchop se stále zdokonaluje a postupuje k úchopu tzv. klíšťovému, který umožňuje dítěti uchopovat menší předměty (korálky, drobky).

– **12 měsíců** – průměrné dítě je schopno chvíli stát bez opory, chodí většinou vedeno za jednu ruku. Objevují se první samostatné krůčky v prostoru.

Vývoj řeči

Hlavním komunikačním prostředkem v kojeneckém období je stále ještě pláč. Dítě se po narození velmi rychle naučí, že křik je účinným způsobem, jak si zajistit nejen péči a ochranu, ale i pozitivní pozornost pečující osoby.

– Kolem **3. měsíce** je pláč a křik výrazně diferencovanější a dítě vydává první hlásky, začíná aktivně vokalizovat. Důležitým momentem v tomto období je přítomnost hlasitého smíchu s jasným sociálním významem.
– V **6. měsíci** začíná žvatlat a postupně vyslovuje jednotlivé slabiky, je schopno vyjádřit libost a nelibost.
– V **8. měsíci** většina dětí rozumí jednoduchým pokynům (udělej pápá, paci-paci apod.), objevuje se první slůvko – jednoduchý slabičný tvar s významem. Vývoj v této oblasti je velmi individuální.
– Ve **12. měsíci** dítě rozumí většímu počtu slov – průměrné roční dítě aktivně užívá kolem 4–6 slov s významem. Objevuje se dětský žargon – typicky dětské žvatlání s intonací.

Sebeobsluha

V prvním roce života je dítě v uspokojování svých biologických i psychických potřeb plně odkázáno na péči dospělých.

– Kolem **5. měsíce** má dítě schopnost koordinovat spolknutí pevné stravy.
– V **8. měsíci** dítě dobře jí, je krmeno lžící.
– V **10. měsíci** je schopno jíst rohlík, který si samo drží v ruce.
– Ve **12. měsíci** pije z lahvičky, kterou mu někdo přidrží, zvládne si do úst vložit nabranou lžíci, při nabírání potravy lžící je ještě neúspěšné.

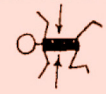
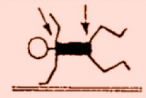
Sociální vývoj

– Kolem **2.–3. měsíce** se dítě začíná smát. Smích má jasný sociální význam a je projevem pozitivních emocí, které dítě prožívá. Během prvního roku života dítě navazuje specifický vztah k pečující osobě – většinou matce.
– Kolem **8.–10. měsíce** se v chování dítěte začíná objevovat tzv. **separační úzkost**. Separační úzkost je vyvolaná odloučením od matky, např. krátkým odchodem matky z místnosti. Ve stejném období je patrný **strach z cizích lidí**. Obě tyto reakce jsou znakem zcela normálního emočního vývoje dítěte.
– Kolem **12. měsíce** dítě **sdílí pozornost** s okolím. Aktivně ukazuje na předměty, které ho zaujmou, rozumí ukazování druhých. Sdílená pozornost je základem rozvoje komunikace, kvalita sdílené pozornosti bývá predikátorem budoucího vývoje řeči a známkou zdravého sociálního vývoje dítěte (např. děti s vývojovou poruchou autistického spektra mají kvalitu a míru sdílené pozornosti narušenou).

Kojenecké období je velmi rychlým a složitým vývojovým obdobím. Jednou z hlavních podmínek pro zdravý vývoj dítěte je dostatečná podnětovost, přehlednost a stabilní strukturovanost prostředí. Zejména tu musí být osoba, která zajišťuje kontinuitu něžné, láskyplné a citlivé péče. To je zárukou pocitu bezpečí, jehož přítomnost v prvém roce života dítěte je předpokladem jeho zdravého duševního vývoje v dalších letech.

Tab. 1.3: Psychomotorický vývoj dítěte v prvním roce života podle Vlacha a Vojty.

Vývojové vyšetření modifikované podle Vlacha a Vojty

	1 měsíc	2 měsíce	3 měsíce	4 měsíce	5 měsíců	6 měsíců	7 měsíců	8 měsíců	9 měsíců	10 měsíců	11 měsíců	12 měsíců
I. poloha na zádech	reflexní úchop	sociální, spontánní úsměv	brouká	obrací se za zvukem	sahá po hračce		hraje si s nohama vyslovuje slabiky	opakuje slabiky	zdvojuje slabiky		jedno smyslu plné slovo	
II. posazování (trakční test)						posazeno sedí bez opory			samo se posadí	na výzvu provede pohyb (paci-paci, pá-pá, tik-tak apod.)	shazuje hračky, podá, ev. ukáže asi pět známých předmětů	sebere drobné předměty, přesné uvolnění úchopu
III. poloha na břiše						převrátí se na bříško	dělá „letadlo“ (pivotuje)	udrží se v trakaři	leze po čtyřech		vyleze na schod	
IV. závěsy závěs pod bříškem (Landau)	hlava: lehce skloněna trup: lehká flexe HK a DK: volná flexe	šíje: sym. extenze až k ramenům trup: sym. extenze až po střední Th HK a DK: volná flexe		šíje: sym. extenze trup: v 6 měs. sym. extenze až k Th-L přechodu DK: v kyčli pravoúhlá flexe s lehkou obdukcí			od 7. měsíce se rozvíjí volná extenze DK					
V. závěsy boční polohy (Vojta)											svrchní HK a DK: volná extenze a abdukce 	
VI. závěsy závěs v podpaží				DK: aktivně přitahovány k břichu					DK: volná axt. s lehkou abdukcí v kyčli			
VII. vertikalizace	reflexní stoj			neudrží váhu těla		udrží váhu těla			postaví se samo u nábytku	chodí kolem nábytku úkroky	první samostatné krůčky	
VIII. závěsy Collis horizontální	volná HK: objímací fáze jak u Moro DK: volná flexe	volná HK i DK: volná flexe		pronace volného předloktí, vzpor ruky, DK zůstává ve volné flexi 				volná DK: flexe v kyčli, volná extenze v koleni				
IX. závěsy Collis vertikální	volná DK: flexe v kyčli koleni dorzální flexe nohy							volná DK: flexe v kyčli, volná extenze v koleni				
X. závěsy Peiperebert	HK: objímací fáze jaku u Moro, flexe pánve, exteze šíje	HK: upažené ruce: otevřené pánev: flexe			HK: poloviční vzpažení ruce: otevřené šíje a trup: sym. extenze až k Th-L přechodu, flexe pánve povolí			vzpažení HK s otevřenýma rukama, sym. extenze šíje a trupu až k LS přechodu			od 12. měs.	
XI. úlekové reakce	Moro I. II. ±	Moro ±	Moro ±	Moro ϕ								

Zdroj: www.pediatriepropraxi.cz

1.5 Batolecí období

Batole **od jednoho do tří let** již není na pomoc odkázané nemluvně. Chodí vzpřímeně, významně se rozvíjí řeč, zdokonaluje se jemná motorika a dítě se začíná osamostatňovat, aby na konci tohoto období zvládlo delší separaci od rodičů, např. pobyt v předškolním zařízení.

Hrubá motorika

Na počátku toho období se dítě opatrně pouští do prvních samostatných, nedokonalých krůčků. Na konci tohoto období chodí a běhá stabilně bez opory.

- Mezi **13.–15. měsícem** se dítě samo rozejde z volného postoje, po pár krůčcích se zvládne samo zastavit. Chůze je zpočátku velmi nejistá, dítě často padá. Kolem 15. měsíce je chůze stabilnější, ubývá i pádů, dítě je schopno se rozběhnout, většinou strnule o široké bázi. Dítě vyleze na židli, do schodů leze po čtyřech.
- V **18. měsíci** jde ze schodů vedeno za jednu ruku. Chůze je stabilnější. Při hře smíčem zatím nezvládá pravý kop – na míč „našlapuje".
- Ve **21. měsíci** jde ze schodů, do schodů a přidržuje se zábradlí. Po předvedení již kopne do míče – ohýbá koleno. Jezdí na odrážedle. S oporou stojí na jedné noze, je tedy schopné si nechat nazout botu ve stoje.
- Ve **24. měsíci** dítě dobře utíká, téměř nepadá a zvládá nerovnosti terénu, umí neobratně poskočit snožmo na místě a skočit z malé výšky. Chodí samo ze schodů a do schodů s oporou.
- Ve **36. měsíci** se dítě zdokonaluje v obratnosti při běhu, do schodů střídá nohy dospělým způsobem. Šlape na tříkolce, skáče snožmo 20 cm. Při hře dřepí.

Jemná motorika

Pohyby rukou a prstů při uchopování, pouštění a manipulování se zdokonalují.

- Kolem **12. měsíce** věku je dítě schopno předmět cíleně a načasovaně pustit – staví věž ze 2 kostek, vkládá předměty do nádoby. Úchop je tzv. klíšťový (pinzetový), sebere drobné předměty.
- Ve **13.–15. měsíci** je dítě schopno ukazovat prstem, postaví věž ze 2–3 kostek.
- V **18. měsíci** obrací listy v knize, staví věž ze 3–4 kostek, nahází kostky do košíku.
- Ve **24. měsíci** dítě staví věž z 5–6 kostek, zkouší vkládat tvary do otvorů, zatím využívá princip pokus – omyl. Jídlo napichuje obratně na vidličku, její se samostatně lžící, pije z hrníčku (zatím bryndá, rozlévá).
- Ve **30. měsíci** postaví věž ze 7–8 kostek, vkládá lentilky (peletky) obratně do skleničky, otevírá víčka, rozbalí bonbon, zmačká papír do koule.
- Ve **36. měsíci** dítě postaví věž z 9–10 kostek, na výzvu napodobí „most" ze tří kostek, navléká korálky. Jí a pije téměř čistě, nebryndá.

Vývoj jemné motoriky lze také sledovat ve vývoji **grafomotoriky.** Na začátku batolícího období zachází dítě s tužkou jako s jinými předměty (mává a tluče s ní o stůl).

- Kolem **18. měsíce** drží tužku neobratně celou rukou, čárá i mimo plochu papíru.
- Ve **24.–30. měsíci** spontánně čárá, většinou se již drží papíru, naznačí horizontální a vertikální čáru.
- Ve **30. měsíci** dítě imituje kruhový a vertikální tah, kreslí klubíčka.
- Ve **36. měsíci** je dítě schopno napodobit horizontální tah, kreslí kruh.

Vývoj řeči

Zde je nutné zdůraznit, že rozdíly ve vývoji řeči v tomto období bývají tak veliké, že jakékoliv normy jsou **pouhým orientačním ukazatelem** (viz graf 1.1). Mnoho počátečních rozdílů se v pozdějším vývoji vyrovnává.

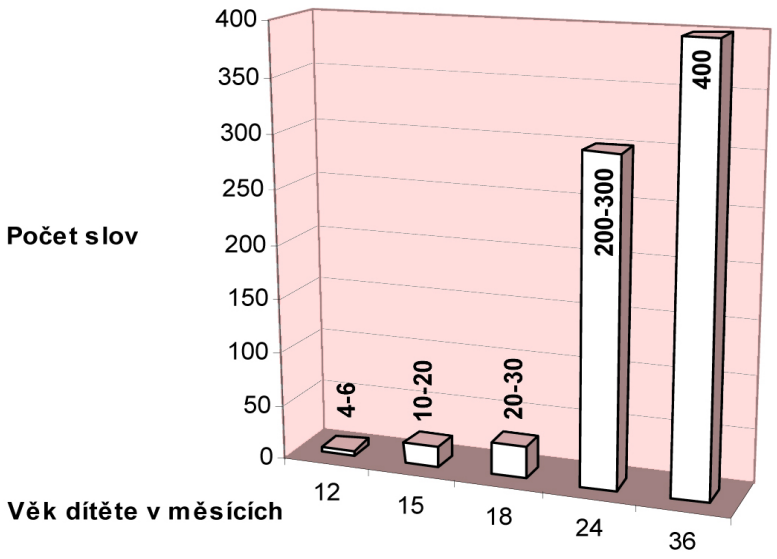
Řeč obecně rozlišujeme na:

- **expresivní** – aktivní slovník (dále E),
- **receptivní** – porozumění (dále R).

Na začátku batolecího období dítě aktivně užívá asi 5 slov s významem, na konci tohoto období většina dětí hovoří v krátkých větách, užívají zájmena, identifikují své pohlaví, zapamatují si básničku nebo písničku.

Dítě více využívá komunikačních dovedností, které se naučilo používat před koncem prvního roku, užívá gesta a rozumí gestům druhých lidí:

- Kolem **18. měsíce věku** dochází u většiny dětí k radikálnímu pokroku v mluvené řeči. Dítě rozumí mnohem většímu počtu slov, receptivní složka řeči bývá lépe rozvinuta než expresivní složka řeči. Dítě bývá v tomto věku schopno kombinovat 2–3 slova „táta jde“, „máma hají“. Ukazuje části panenky, ukazuje jednu část těla na sobě nebo na druhé osobě.
- Kolem **24. měsíce** začíná skloňovat a časovat, o sobě hovoří ve 3. osobě, tvoří věty z více slov. Začíná doplňovat slůvka do říkanky. Na výzvu ukazuje na větší množství předmětů, ukáže více částí těla.
- Ve **36. měsíci** bývá schopno identifikovat své pohlaví, hovoří v rozvitějších větách. Plní jednoduché pokyny, např. „dej mi míč“.



Graf 1.1: Vývoj řeči batolete

Sebeobsluha

- Kolem **12. měsíce** dítě začíná spolupracovat při oblékání.
- Kolem **24. měsíce** napichuje jídlo na vidličku, nají se samostatně lžící, pije z hrníčku (bryndá, rozlévá).

Dozrávání centrální nervové soustavy má významný vliv v aktivním udržování tělesné čistoty. Během druhého roku se většina dětí učí aktivnímu udržování tělesné čistoty, s nástupem

do školky (tedy kolem třetího roku), většina dětí hlásí svou potřebu dostatečně dopředu, případně si samy dojdou na nočník.

Během třetího roku života se dítě naučí některým prvkům oblékání a svlékání – natahuje si botičky, rozepíná knoflíky, dítě je schopno se samo obléct s dopomocí. Samo si umyje ruce, nepřevrací lžičku, nebryndá. Tříleté dítě tak dává najevo svou větší samostatnost.

Hra

Významná úloha v socializačním procesu dítěte připadá hře (tabulka 1.4). V první polovině druhého roku mají hry dítěte senzomotorický charakter – děti předměty zkoumají, osahávají a manipulují s nimi. Ve dvou letech se začínají objevovat hry, které vyžadují složitější nápodobu.

V oblasti sociálních her a interakcí děti stále častěji participují s dospělým, více používají v komunikaci verbálních prostředků a někdy již samy takovéto hry zahajují, např. se samy schovávají a chtějí, aby je rodiče hledali; utíkají, když se k nim rodič přiblíží a chtějí, aby je honil.

Vývojem také prochází míra spolupráce a výběr partnera při hře. Zatímco v prvních dvou letech bývá pro dítě herním partnerem většinou dospělý (nejčastěji rodič), kolem druhého roku se začíná dítě zajímat také o své vrstevníky. Zpočátku se jedná spíše o krátké výměny pozornosti, případně o neshody kvůli hračkám. Děti si hrají vedle sebe, při hře nespolupracují – jedná se o tzv. **paralelní hru.** Kolem třetího roku se ve hře s vrstevníky objevuje první **kooperace**, popřípadě soutěživost.

Tab. 1.4: Vývoj herních aktivit batolete

Mentální věk	Typ hry		Popis hry
12.–16. měsíc	hra paralelní	jednoduchá hra předstírací	„jako že" spinká, papá...
18. měsíc		hra napodobivá	dítě napodobuje domácí práce
18.–24. měsíc		hra pohybová interakční	honění se smíchem
24.–36. měsíc	hra sociálně imitační hra symbolická		nasype do hrnce suroviny, zamíchá, servíruje na stůl dítě krmí nebo obléká panenku dítě zachází s klacíkem jako s puškou pomáhá uklízet hračky
36. měsíc	pohybové hry		honění, zápasení

Dítě mezi prvním a třetím rokem získává značně na své samostatnosti a současně se mnohem více zapojuje do lidského společenství. Teprve nyní si dítě začíná uvědomovat, že věci může uchopit nebo zahodit, uhodit do nich nebo se stáhnout zpět, někomu něco dát nebo vzít, k němu přijít nebo od někoho utéct, někoho k sobě pozvat nebo odmítnout. Poznává, že se může pohybovat kam chce a vzít si co chce. Dítě také zjišťuje, že tato jeho touha po pohybu a vlastnictví může být překažena zásahy mocnějších. Toto poznání vede k občasným reakcím násilného vymáhání (já chci) nebo odmítání. Celé období bývá označováno jako **fáze vzdoru nebo negativismu**. Negativismus a snaha o stále větší samostatnost dítěte – jeho věčné „já sám" a intenzivní prosazování svých přání naznačují, že si dítě právě v této době zřetelně uvědomuje sebe sama jako autonomního jedince.

Obr. 1.1: Kojenec (holčička 6 měsíců) a batole (chlapeček 18 měsíců) v akci.

1.6 Psychologické vyšetření dětí do tří let věku

Ve 20.–30. letech dvacátého století byly již dost rozšířeny psychodiagnostické metody na vyšetřování starších dětí. V této době začala vystupovat do popředí potřeba časnější diagnostiky vývojových poruch.

Cílem rané diagnostiky většinou není přímo určení intelektových schopností jako takových, ale spíše hodnocení celkové neuromotorické zralosti dítěte či posouzení funkční zralosti a integrity CNS. Důraz je kladen především na včasné zachycení vývojových poruch či smyslových a motorických defektů.

1.6.1 Zvláštnosti diagnostiky dětí útlého věku

Podmínky vyšetření

Výsledky vyšetření malého dítěte jsou významně závislé na „optimálním fyzickém stavu" dítěte. Především při vyšetření kojenců, a poté v menší míře i u batolat, se jakékoliv drobné fyzické nepohodlí odráží v chování dítěte, a tím pak i v jeho celkovém výkonu. Proto je dobré zajistit, aby dítě v době vyšetření nebylo hladové, aby teplota v místnosti byla přiměřená, aby dítě nebylo unavené, případně bezprostředně probuzené, a hlavně aby dítě bylo somaticky zdravé.

Se vzrůstajícím věkem dítěte, především v období batolete, je hlavním úkolem vyšetřujícího navázat s dítětem dobrý kontakt a dosáhnout dostatečné motivace k provádění úkolů.

Obecné zásady při psychologickém vyšetření malých dětí

- Dostatek času na adaptaci dítěte,
- pomalé a přátelské navázání kontaktu s dítětem (s využitím hraček),
- vyšetření začít rozhovorem s matkou.

V průběhu druhého a třetího roku života dítěte může být dalším „problémem“, i když vývojově zcela adekvátním, negativismus dítěte. Zvyšování tlaku na dítě jeho odpor spíše posiluje.

Další zvláštností vyšetřování malých dětí je skutečnost, že vyšetření je téměř vždy prováděno v přítomnosti rodičů.

Anamnéza

Povinnou součástí každého psychologického vyšetření je podrobná anamnéza, bez níž nelze výsledky samotného testu správně zhodnotit.

Při nedostatečné anamnéze by mohly uniknout zásadní skutečnosti, které jsou významné pro interpretaci výsledků (např. některé závažné pre/perinatální komplikace, předčasně narozené děti).

Psychologická diagnostika

Vývojová diagnostika využívá základních metod klinických a testových.

U dětí do tří let jsou hlavní diagnostickou testovou metodou **vývojové škály**, které posuzují psychomotorický vývoj dítěte ve všech oblastech. V současnosti jednou z nejrozšířenějších vývojových škál je BSID-II (Bayley Scales of Infant Development – vývojová škála Bayleyové, dále jen BSID-II). S touto vývojovou škálou pracujeme i v psychologické ambulanci na Dětské klinice Fakultní nemocnice Olomouc (dále DK FNOL).

BSID-II umožňuje sledovat vývojové tendence dětí v oblasti :

- **mentální** (hodnotí se úroveň řeči, tzv. expresivní receptivní složka, sociální chování, sociální dovednosti),
- **motorické** (hodnotí se schopnosti a dovednosti v jemné i hrubé motorice).

Vývojovou škálu BSID II je možné užít pro široké věkové rozpětí: **od 1. měsíce do 42. měsíce věku** a lze jí sledovat psychomotorický vývoj v čase. Metoda je standardizovaná na českou populaci dětí.

Test tvoří 3 vývojové škály:

- **mentální,**
- **motorická,**
- **škála chování.**

Mentální škála obsahuje celkem 178 položek, motorická škála 111 položek. V obou škálách jsou položky řazeny vzestupně podle věku, kdy většina dětí tyto položky plní. Součet splněných položek tvoří hrubé skóre (HS), které se pomocí tabulek převádí na **tzv. vývojový index** (mentální – MVI, psychomotorický – PVI), viz tabulka 1.5. Průměrná hodnota vývojových indexů je 100 bodů, jedna standardní odchylka je ±15 bodů.

Tab. 1.5: Klasifikace vývojových indexů

Normy dle Bayleyové	
Vývojový index	**Klasifikace**
115 a vyšší	urychlený, nadprůměrný výkon
114–85	výkon v mezích normy
84–70	mírně podprůměrný výkon
69 a nižší	významně podprůměrný výkon

Prakticky jsou dětem formou hry předkládány hračky (např. kostky, vkládačky, různé obrázky, korálky) a děti plní úkoly. Na závěr se celkový výkon dítěte zhodnotí – kvalitativně i kvantitativně. Na obrázku 1.2 je ukázán originální testový materiál BSID II.

Obr. 1.2: Ukázka originálního testového materiálu z BSID-II

1.6.2 Hlavní cíle psychologického sledování dětí

K hlavním cílům psychologického sledování dětí patří:

- opakovaná hodnocení psychomotorického vývoje, která slouží k zachycení vývojových odchylek a k vypracování individuálního stimulačního programu, jež by napomohl k optimálnímu rozvoji schopností a dovedností dítěte,
- řešení aktuálních vývojových a výchovných problémů podle individuálních potřeb rodiny,
- podpora raného vztahu matky (rodičů) a dítěte – upozornit na individuální zvláštnosti dítěte, případně vypracovat intervenční program pro zlepšení komunikace rodiče–dítě,
- zajištění krizové intervence pro rodiče,
- poskytování emoční podpory, případně krátkodobějšího psychoterapeutického vedení člena rodiny nebo celé rodiny,
- v závažných případech napojit rodiče na další specializovaná pracoviště, např. na Střediska rané péče, psychoterapeutická a psychiatrická pracoviště,
- upozornit rodiče na význam svépomocných skupin v rámci různých občanských sdružení a rodičovských organizací.

Kazuistika 1

Z neurologické ambulance byla k psychologickému vyšetření odeslána 35měsíční holčička.

Anamnéza

Holčička je z prvního těhotenství. Porod v termínu, záhlavím, PH 2600 g, nekřížena, bez adaptačních potíží, kyčle bpn., ikterus 0, kojena 3 měsíce, očkována dle kalendáře, 07/2009 genetické vyšetření – strukturální chromozomální abnormalita – syndrom Cri du chat.

Dívenka je dispenzarizována na neurologii DK FNOL. V době psychologického vyšetření intenzivně rehabilitují Bobath a rodina je v péči Střediska rané péče.

Psychologické vyšetření bylo zaměřené na zjištění úrovně psychomotorického vývoje dítěte.

Hrubá motorika

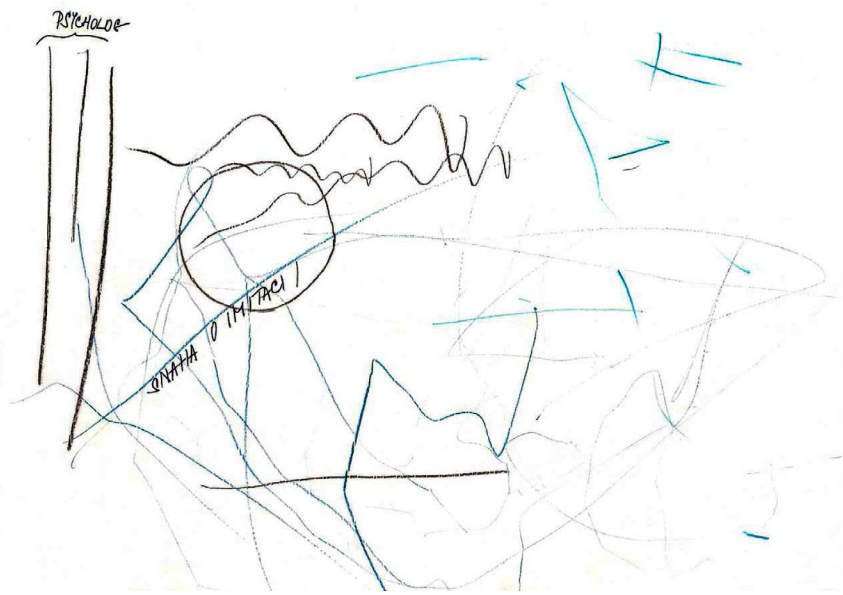
Holčička se spontánně pohybuje po místnosti. Chůze v prostoru je neobratná, ale nepadá. Vyleze si na polstrované schody, sama si sedne na židličku.Při hře si dřepne nebo sedne na zem. Do míče kope pravou nohou – kop je cílený a úspěšný. Chůze do schodů i ze schodů s oporou, přísunem.

Jemná motorika

Stále preferuje pravou ruku, i když některé hračky a úkony zvládá i levou. Úchop pěkný, klíšťový. Kostky i korálky vkládá do hrníčku, komín postaví ze 4 kostek a úspěšně cíleně zboural, vkládá kruhové i čtvercové tvary, korálky vkládá do malého otvoru v krabičce, tyčinky také zasune do otvoru všechny.

Kresba

Na úrovni čmárání (odpovídá úrovni průměrného 20–24měsíčního dítěte). Tužku uchopuje celou dlaní, na jejím horním konci. Na papír holčička čmárá na vyzvání, zatím s obtížemi respektuje plochu papíru. Snaží se o imitaci horizontální i vertikální čáry, viz obr. 1.3.



Obr. 1.3: Kresba 35měsíční holčičky

Mentální škála – str. 6
Jméno a příjmení dítěte: _____ 9 věk: 35 MĚS.

Věk	Položky 123-145	Poloha	Pomůcky	Položky předch.	Položky následn.	Pomocné informace	Skór S, N, O, V, SR
26 – 28 měs.	**123.** Staví věž ze 6 kostek	Sed	12 kostek	97	135	Počet kostek: 4 Pokus 1__ 2__ 3__	N
	124. Rozlišuje knížku, kostku a klíč	Sed	Knížka, kostka, klíč			Kriterium: 3 ze 3 knížka✓ kostka✓ klíč✓	S
	125. Přiřazuje obrázky	Sed	Testový sešit			Kriterium: 3 ze 4 letadlo✓ trikolka✓ strom✓ telef. __	S
	126. Jmenuje 3 předměty	Sed	Míč, knížka, tužka, lžíce, šálek	110		Kriterium: 3 z 5: (míč) (knížka) tužka (lžíce) (šálek)	S
(17-19 měs.)	•**127.** Užívá tříslovné věty			117		Věty: /	N
	128. Přiřadí 3 barvy	Sed	Test.sešit, červ., žl., modrý kruh		137	Červená___ žlutá___ modrá ___	N
	129. Tvoří kontingentní sdělení			127		**Sdělení:**	N
	130. Umístí tvary do modré desky za 75 s	Sed	Modrá deska a 9 dílků, stopky	112		Počet dílků: ____ Čas: ____	S
29 – 31 měs.	**131.** Poslouchá pohádku	Sed	Obrázková knížka	73	142		S
	132. Vloží korálky do tuby za 120 s.	Sed	Tubus, šňůrka s korálky				N
	133. Jmenuje 5 obrázků	Sed	Testový sešit	122		Kriterium: 5 z 10 Jmenuje | ukazuje Bota Pes ✓ Hrníček ✓ Dům Hodiny Knížka ✓ Ryba ✓ Hvězda List Auto ✓ } 10	S
	134. Dává najevo verbální porozumění	Sed	Testový sešit			Kriterium: 3 ze 6 obr.1✓ 2✓ 3__ 4✓ 5__ 6__	S
(20-22 měs.)	**135.** Staví věž z 8 kostek	Sed	12 kostek	123	138	Počet kostek: 4 Pokus 1 ___ 2 ___ 3 ___	N
32 – 34 měs.	•**136.** Klade otázky			129		Otázka (y): /	N
	137. Přiřadí 4 barvy	Sed	Testový sešit, 5 barevných kol.	128		Kriterium: 4 z 5 červ., žl., modrá, černá, zelená	N
	138. Staví vlak z kostek	Sed	10 kostek	135			N
	139. Napodobí svislý a vodorovný tah	Sed	2 tužky a papír	116		svislý___ vodorovný___	N
35 – 37 měs.	**140.** Rozumí 2 předložkám	Sed	2 hrníčky a králíček		153		
	141. Rozumí pojmu jeden	Sed	3 kostky				
	142. Tvoří věty z více slov – reakce na knížku	Sed	Knížka	131		Věty:	
	143. Pamatuje si geometrické tvary	Sed	Tvary z růž. sady, zástěna			Kriterium: 2 ze 3 kruh__ čtverec__ trojúhelník __	
	144. Rozlišuje obrázky.	Sed	Testový sešit			Kriterium: 2 ze 2 jablko __ žirafa __	
	145. Porovnává velikosti	Sed	Testový sešit			Kriterium: 2 ze 2 velký __ malý strom __	

• náhodné pozorování v průběhu vyšetření

Počet splněných položek (S): 12 S

Obr. 1.4: Ukázka části záznamového archu mentální škály (S úkol splnila, N úkol nesplnila)

Verbální projev

Přetrvává nerovnoměrný vývoj řeči. Dívenka rozumí jednoduchým pokynům, které plní. Pro komunikaci s okolím využívá i nadále znakování. Aktivně užívá několik nových znaků, daří se jí spojovat znaky s počátečními slabikami slova, např. ba + znak pro slovo balon. Sděluje tak základní potřeby – hlad, žízeň, žádost o určitou hračku nebo činnost, např. znak pro chci + ukáže. Znakování je adekvátní situaci a obsah sdělení Magdalénky odpovídá její potřebě. V BSID II – z 10 obrázků znakuje 5, ukáže 8.

Sociální chování

Oční kontakt navazuje a udrží bez potíží, sociální úsměv od 2.měsíce. Mimicky reaguje adekvátně situaci. Sdílená pozornost není narušena, reakce bez latencí.

Udržování čistoty (má pleny), nočník registruje „aaa", někdy zahlásí po vykonání potřeby, zatím spíše náhoda. Zkouší se sama nakrmit.

Při odchodu z vyšetřovny zamává, s úsměvem pošle pusu.

Testové metody BSID II (ukázka záznamového archu obrázek 1.4): Mentální (MVI) i motorický (PVI) vývojový index je pod hranicí 50 bodů.

Úroveň mentálních schopností Magdalénky odpovídá průměrnému výkonu 24měsíčního dítěte. Úroveň motorických schopností odpovídá průměrnému výkonu 18měsíčního dítěte.

Závěr

Z vyšetření je patrné, že **aktuální psychomotorický vývoj je i nadále opožděný ve všech sledovaných oblastech. Mentální schopnosti a dovednosti Magdalénky aktuálně odpovídají průměrným schopnostem 24měsíčního dítěte.**

Z rozhovoru i z pozorování je evidentní, že holčička vyrůstá v dostatečně podnětném a milujícím prostředí. Maminka reaguje na všechny potřeby dítěte klidně, laskavě a pro holčičku srozumitelně.

Dítě je i nadále v péči naší psychologické ambulance na DK FNOL.

Doporučená literatura

1. Langmeier J., Krejčířová D. Vývojová psychologie. Praha, Grada, 2006.
2. Cíbochová R., Psychomotorický vývoj dítěte v prvním roce života, Pediatrie pro praxi 2004, 291–297.
3. Svoboda M., Krejčířová D., Vágnerová M. Psychodiagnostika dětí a dospívajících. Praha, Portál, 2001.
1. Svoboda M., Krejčířová D., Vágnerová M: Psychodiagnostika dětí a dospívajících. Praha, Portál, 2001.
2. Sobotková D., BSID-II, Využití BSID-II v práci dětského psychologa, Praha, Hogrefe Testcentrum, 2006.

2 Neuropsychologické vyšetření dětí

Monika Halířová

Cílem neuropsychologického vyšetření dětí je nejčastěji identifikace dětí s organickým postižením CNS, popis specifických organických poruch a celkového profilu schopností dítěte. Součástí vyšetření má však být vždy i zhodnocení jeho osobnosti a emočního stavu a diagnostika rodinného systému. Dále je často důležité i určení povahy poruchy z hlediska časového průběhu (porucha progresivní – stacionární – postupně se upravující) a stanovení míry případné deteriorace kognitivních schopností; konečně pak stanovení optimálního způsobu kognitivní rehabilitace, reedukace a kompenzace zjištěných deficitů.

Identifikace dětí s organickým postižením CNS

Velmi častým úkolem klinického psychologa je odpovědět na otázku, zda určité problémy dítěte (např. zhoršení školního prospěchu, poruchy chování) jsou či nejsou podmíněny organickým postižením CNS, tedy zda u daného dítěte jsou přítomny známky tzv. organicity. Pojem organicita je ovšem pojmem značně problematickým. V užším slova smyslu je jím označován důsledek strukturálního postižení mozku, ke kterému došlo na určitém stupni vývoje (např. v důsledku drobného krvácení do mozkové tkáně, úrazem, růstem nádoru, odumřením tkáně v důsledku hypoxie či infekce). Klinicky významné poruchy funkce CNS mohou být ovšem podmíněny i funkčními neurofyziologickými poruchami (epilepsie). Stejně těžké specifické poruchy jsou však jindy podmíněny odchylkami ve vývoji mozku samotného – vrozené vývojové vady CNS, chromozomální poruchy atd., ale důležitou roli hrají ve výsledném klinickém obraze i drobnější biologicky založené variace dílčích dispozic i celkového tempa zrání nervového systému, včetně krajních variant normálního rozložení temperamentových rysů (např. vysoká aktivita, snadná odklonitelnost pozornosti).

Komplexní neuropsychologické vyšetření je nezbytné provést alespoň jednou u všech dětí s nějakým neurologickým onemocněním nebo vývojovou poruchou, nebo obecněji u všech dětí, u nichž je pravděpodobnost organického postižení či oslabení psychických funkcí vysoká.

Emoční stav dítěte, osobnostní rysy

Každé neurologické onemocnění či mozková léze nutně pozměňuje povahu psychosociálního fungování dítěte. Mezi organicky podmíněné změny chování či osobnosti dítěte jsou nejčastěji řazeny:

- změny psychomotorického tempa a úrovně aktivity (hyperaktivita nebo útlum),
- zvýšená emoční dráždivost, snížená frustrační tolerance, „podrážděnost“, plačtivost, časté záchvaty vzteku, impulzivita, zesílení agresivních tendencí,
- úzkost či deprese,
- ztráta dřívějších zájmů, změny povahových rysů, poruchy sociálního přizpůsobení, případně i sociální izolace,
- narušené sebepojetí či pojetí tělesného schématu, hypochondrické obavy.

Žádná z uvedených změn chování ovšem není specifická, přímé vlivy mozkového postižení se vždy mísí se subjektivními reakcemi dítěte i jeho rodičů na nemoc samu. Kromě přímých „organických" vlivů je proto nezbytné uvažovat i o nespecifických vlivech nemoci jako takové: bolest, pohybová, režimová a dietní omezení, opakované návštěvy zdravotnických zařízení s často nepříjemnými diagnostickými a terapeutickými procedurami (např. rehabilitace podle Vojty), častější separační prožitky aj. Současně je nutné brát v úvahu i případná specifická traumata spojená s úrazem či průběhem nemoci (např. úmrtí jiného člena rodiny při úraze nebo reakce okolí na epileptický paroxysmus) a specifickou povahu dané nemoci (např. u epilepsie její nepředvídatelnost a sociálně stigmatizující charakter). Velmi významná je i reakce rodinného systému a širšího sociálního prostředí na nemoc dítěte a na změny jeho chování. Součástí diagnostiky je již od předškolního věku i znalost pojetí vlastní nemoci u dítěte. Při lepším porozumění způsobu, jakým dítě vnímá své onemocnění či obtíže, lze snáze pochopit i vznik některých sekundárních neurotických či psychosomatických reakcí a terapeuticky je ovlivnit. Na základě pochopení pojetí nemoci je možné dítě i lépe motivovat k léčbě.

Diagnostika rodiny a širší sociální sítě

Kvalita rodinného fungování rozhodujícím způsobem ovlivňuje vývoj každého dítěte, a tedy i dítěte s jakýmkoli typem organického postižení či oslabení. Pro rodiče postiženého dítěte může být někdy obtížné porozumět zvláštnostem projevů dítěte a jeho interakčnímu stylu. Ten je podmíněn individuální osobnostní výbavou dítěte, ale u postižených dětí vždy i limity danými organickou dysfunkcí. Pozorování přirozené interakce rodič-dítě je proto povinnou součástí psychologického vyšetření, v případě potřeby pak může být indikována rodinná či interakční terapie. V rámci diagnostiky rodinného funkčního stylu se zaměřujeme zejména na pozitivní aspekty rodinného systému, jako je např. orientace rodičů na vzájemné uspokojování emočních potřeb všech členů rodiny; snaha o získání všech dostupných informací o nemoci dítěte a o spolupráci s lékaři; pocit, že jsou věci, které rodina umí dobře; schopnost vzájemné otevřené komunikace; realistické přijímání nemoci dítěte a hledání cest do budoucna; schopnost nacházet a využívat okolní zdroje, schopnost přijmout pomoc přátel a příbuzných bez pocitu dluhu či vlastní nedostačivosti apod. Vlastní síly rodiny tvoří základ pro terapeutickou snahu rodinu posílit tak, aby se postupně stávala nezávislou na vnější formální pomoci. K diagnostice širšího sociálního prostředí dítěte patří získání informací o charakteru školy, eventuálně předškolního či speciálního rehabilitačního zařízení, o povaze vztahu pedagogů k dítěti i o přátelských vztazích dítěte ve škole a mimo ni.

2.1 Konkrétní diagnostické postupy v rámci jednotlivých vývojových úrovní dítěte

Tak jako jsou specifická jednotlivá vývojová období, tak se z pohledu psychologické diagnostiky liší i konkrétní diagnostické postupy.

2.1.1 Kojenecké a batolecí období

Běžné vývojové škály byly pro tento účel původně konstruovány, a proto jsou celkově dosti citlivé na organicitu. Suspektní pro organicitu je vždy značná nerovnoměrnost vývojové úrovně v jednotlivých oblastech, zejména nižší úroveň hrubé či jemné motoriky oproti ostatním oblastem, pohybová diskoordinace, rozdíly v kvalitě hybnosti obou stran těla, nápadná převaha

úrovně adaptivity nebo řeči oproti ostatním vývojovým oblastem, ale i značná nerovnoměrnost v rámci jednotlivých škál. Nižší úroveň řeči (ve složce aktivní řeči i porozumění) a sociálního chování oproti ostatním oblastem svědčí naopak častěji pro málo podnětné prostředí, při opoždění řeči je ovšem vždy nezbytné vyloučit poruchu sluchu. U lehčích forem organického postižení CNS zachycujeme ve vývojových škálách nejčastěji neobratnost jemné motoriky a někdy i opoždění aktivní složky řeči (při normální nebo i nadprůměrné úrovni porozumění), dále sníženou tenacitu pozornosti a poruchy aktivity (hyperaktivitu či neobvyklou pasivitu dítěte). Ze závažných organických poruch zachycujeme v útlém věku nejčastěji dětskou mozkovou obrnu. Jedním z hlavních úkolů psychologa u těchto dětí bývá odlišení motorických a senzorických poruch od mentálního postižení a popis silných i slabých stránek dítěte, který je nezbytný pro účelný plán terapie.

2.1.2 Předškolní a školní věk

Při diagnostice větších dětí (od předškolního věku) je vždy nezbytné použít individuálně sestavenou kombinaci více metod vytvořenou na základě úvodního pozorování dítěte a podrobných anamnestických údajů od rodičů, ze školy i z dostupné zdravotnické dokumentace. Součástí testové baterie nemohou být nikdy jen zkoušky výkonnostní, ale vždy i metody osobnostní a projektivní, které nám pomohou porozumět i tomu, do jaké míry si dítě své problémy či postižení uvědomuje, jak je zpracovává, a které obranné mechanizmy nejčastěji užívá, dále metody zaměřené na již zmiňovanou diagnostiku rodinných vztahů.

Při vlastním vyšetření dítěte kteroukoliv metodou je nezbytné podrobně zaznamenávat i kvalitativní projevy chování vyšetřovaného dítěte, a to zejména psychomotorické tempo – rychlé či pomalé, eventuálně bradypsychismus, úroveň aktivity (hyperaktivita, pasivita), projevy impulzivity, zvýšené dráždivosti, prodloužení latencí reakcí, tendenci k ulpívání, vytrvalost či zvýšenou unavitelnost, stabilitu výkonů či jejich výkyvy, kvalitu pozornosti, emoční reakce v průběhu vyšetřování, případně známky celkově zvýšené hladiny tenze, úzkost, nejistotu nebo naopak sníženou emoční reaktivitu až apatii, emoční ladění (i projevy deprese), ochotu ke spolupráci či naopak negativismus, agresivní tendence apod.

Povinnou součástí vyšetření dítěte se suspektním organickým postižením CNS je ovšem vždy i některý z komplexních inteligenčních testů. Rozložení výkonů v něm pak bývá východiskem pro volbu dalších specifických metod zaměřených na dílčí psychické funkce. V inteligenčních zkouškách pro předškolní děti jsou suspektní pro organické postižení CNS zejména značná nerovnoměrnost výkonů, selhávání v úkolech výrazněji motoricky zatížených (např. navlékání korálků nebo kresebné subtesty) a v úkolech náročných na pozornost a paměť dítěte. U dětí školního věku bývá suspektní pro organicitu především velký rozdíl verbální a neverbální části (více než 15–20 bodů IQ) či velká nerovnoměrnost jednotlivých subtestů (intertestová variabilita). Známkou organicity může být i značné kolísání výkonů v rámci jednotlivých subtestů (intratestová variabilita) odrážející fluktuaci pozornosti dítěte (taková nerovnoměrnost je ale častá i u dětí zvýšeně úzkostných).

Kresebné zkoušky pomohou zachytit poruchy percepční, motorické i poruchy vizuomotorické koordinace. V kresbě postavy bývá pro děti s organickým postižením typická nižší formální a vyšší obsahová úroveň, častá je disproporce jednotlivých částí těla, neplynulost linií a nedostatečná koordinace jednotlivých tahů, eventuálně až bizarnosti v celkovém provedení kresby. U prosté mentální retardace bývá nižší spíše obsahová úroveň, kresba bývá často stereotypní – pro další podporu vývoje kresby dětí s mentální retardací je proto důležité využívat zejména netradiční materiály a techniky (např. kresby na velkých plochách, prstové barvy).

2.2 Návrh plánu léčby a rehabilitace, úvahy o prognóze

Postup i závěry celého vyšetření mají být zaměřeny tak, aby dávaly pokud možno přímá vodítka pro vypracování plánu léčby a neuropsychické rehabilitace. Vypracování celkového rehabilitačního plánu je úkolem celého zdravotního týmu ve spolupráci s rodiči, dle možnosti i s dítětem samým. Psycholog se spoluúčastní návrhem postupu kognitivní rehabilitace, doporučením vhodného přístupu k dítěti, případně návrhem rodinné, individuální či skupinové psychoterapie. Nezbytné je vyjádřit se vždy i k prognóze z hlediska vzdělávání, budoucího zaměstnání a očekávané míry samostatnosti v dospělosti.

Neuropsychologická rehabilitace využívá kombinaci dvou základních přístupů:

1. **Přímý nácvik** postižené funkce – při nácviku se využívá zjednodušování úkolů, jejich rozložení na dílčí kroky s postupným zvyšováním obtížnosti, a především propojování různých smyslových modalit a dílčích funkcí (např. měkké a tvrdé kostky k rozlišování „měkkých a tvrdých" slabik, světelný signál spolu s bzučákem) podle principů senzorické integrace. Tam, kde je známý nebo alespoň předpokládaný mechanizmus vzniku poruchy, může být rehabilitace cíleněji zaměřena. Například při dnes předpokládaných P a L typech dyslexie je s poměrně dobrými výsledky zaváděna cílená stimulace jedné z mozkových hemisfér: dítěti je jednak prezentován ten typ materiálu, o němž se předpokládá, že jej zpracovává primárně právě jedna z hemisfér, jednak je specifický materiál prezentován pouze jednostranně (do jedné poloviny zorného pole, do jednoho ucha, do jedné ruky, apod.).
2. V řadě případů však lze očekávat jen velmi pozvolný postup úpravy a někdy je naděje na jakékoli zlepšování v podstatě minimální. V těchto případech je žádoucí spíše **nácvik kompenzačních strategií** (např. při těžké vývojové dysfázii nácvik znakové řeči nebo u prozopagnozie cílené zaměřování pozornosti dítěte na hlas a charakteristické pohybové vzorce rozpoznávaných osob a učení vhodného sociálního chování v případě nejistoty o identitě druhé osoby).

V praxi jsou většinou oba přístupy kombinovány a současně se zaměřujeme i na optimalizaci podmínek pro překonání dysfunkce v běžném prostředí dítěte, např. dítěti s těžkou topografickou poruchou je usnadňována orientace barevným označením dveří v bytě, dítěti s prozopagnozií je ulehčena sociální orientace tím, že důležití lidé v jeho okolí nosí pravidelně stále stejné doplňky oděvu. Velmi často je potřebné rehabilitační postupy doplnit i o systematickou psychoterapeutickou péči.

Prozopagnozie – neschopnost poznávat známé tváře při zachovaném zrakovém vnímání; není provázena poruchou paměti, intelektu ani řeči.

2.3 Neuropsychologický nález u hyperkinetické poruchy/ syndromu ADHD

Hyperkinetická porucha/syndrom ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorders) představuje skupinu vývojových poruch, projevující se v menší či větší míře ve všech oblastech života dítěte, ale i v jeho okolí. Vyznačuje se rozmanitou symptomatologií, různou etiologií a nejednotným vývojem. K hlavním příznakům dětí s hyperkinetickou poruchou/syndromem ADHD patří hyperaktivita (nadměrná pohyblivost, problém vydržet v klidu aj.), porucha pozornosti (nesoustředí se, dělá chyby z nepozornosti) a impulzivita (napřed jedná a teprve pak myslí). Příznaky hyperkinetické poruchy/syndromu ADHD souvisejí s jemnými odchylkami

ve struktuře a funkcích mozku. Vzniká nerovnováha v činnosti některých látek (tzv. chemických poslů mozku), které mají za úkol přenášet signály mezi různými oblastmi mozku a zajišťovat tak jeho správné a harmonické fungování. Prevalence je udávána v rozmezí od 6–8 %, výskyt je častější u chlapců než u dívek, nejčastěji se udává poměr 6 : 2. Příčin vzniku hyperkinetické poruchy/syndromu ADHD může být velmi mnoho. Hlavní roli hraje dědičnost, ale uplatňují se zde i jiné vlivy, například komplikace během těhotenství, při a po porodu (předčasné nebo komplikované porody). Současně se mohou s hyperkinetickou poruchou/syndromem ADHD vyskytovat všechny poruchy, které též vyplývají z nezralosti centrální nervové soustavy – enuréza, specifické vývojové poruchy školních dovedností (dyslexie, dysgrafie, dyskalkulie), balbuties, tikové poruchy, noční můry, noční děsy, porucha opozičního vzdoru aj. V odborné literatuře se uvádí, že další psychiatrickou diagnózou trpí 60–70 % jedinců.

Kritéria hyperkinetické poruchy podle MKN–10 (zkráceno)

Hyperkinetická porucha podle 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN–10, 1996) zahrnuje diagnózy F 90.0 – porucha aktivity a pozornosti, a F 90.1 – hyperkinetická porucha chování. Podle diagnostických kritérií MKN–10 jsou hyperkinetické poruchy charakterizované raným začátkem a kombinací nadměrně aktivního, špatně ovládaného chování s výraznou nepozorností a neschopností trvale se soustředit na daný úkol. Tyto projevy jsou trvalé, objevují se ve více situacích (doma, ve škole, na klinice apod.) a jejich míra je nepřiměřená mentálnímu věku dítěte. Vedle hlavních rysů, kterými jsou narušená pozornost a hyperaktivita, bývá často přidružena impulzivita. Hyperkinetické poruchy vznikají vždy v raném stadiu vývoje, obvykle v prvních pěti letech života.

Vznik před 7. rokem věku, trvání symptomů nejméně 6 měsíců.

Porucha pozornosti (přítomno 6 příznaků z 9):
- obtížně koncentruje pozornost,
- nedokáže udržet pozornost,
- neposlouchá,
- nedokončuje úkoly,
- vyhýbá se úkolům vyžadujícím mentální úsilí,
- nepořádný, dezorganizovaný,
- ztrácí věci,
- roztržitý, zapomětlivý.

Hyperaktivita (přítomny 3 příznaky z 5):
- neposedný, vrtí se,
- nevydrží sedět na místě,
- pobíhá kolem,
- vyrušuje, je hlučný, obtížně zachovává klid a ticho,
- „on the go“ (v neustálém pohybu),
- mnohomluvný (excesivně).

Impulzivita (přítomen 1 příznak ze 4):
- nezdrženlivě mnohomluvný,
- vyhrkne odpověď bez přemýšlení,

– nedokáže čekat,
– přerušuje ostatní.

Diagnostická kritéria pro ADHD podle DSM-IV (zkráceno)

Některé ze symptomů hyperaktivity, impulzivity a nepozornosti se vyskytují již před 7. rokem věku. Některé z příznaků se objevují na dvou či více místech (doma, ve škole). Musí být přítomna evidence vztahů sociálních.

Kritéria A I – šest nebo více symptomů trvajících minimálně 6 měsíců.

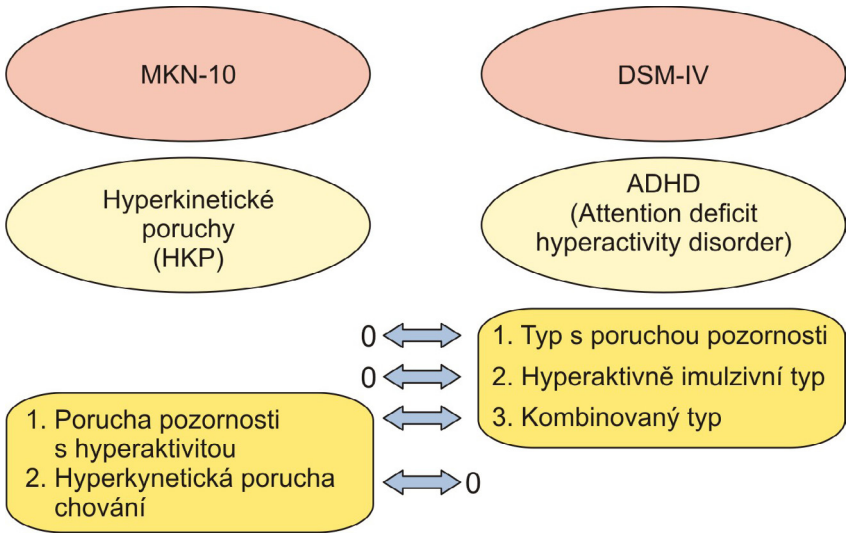
Porucha pozornosti:
– nepozornost při školních úkolech, pomíjení detailů, chyby z nepozornosti,
– neudrží pozornost při hře,
– zdá se, že neposlouchá během rozhovoru,
– neposlouchá instrukce a nedokončuje úkoly,
– má organizační problémy,
– nesnáší úkoly vyžadující mentální úsilí a vyhýbá se jim,
– ztrácí věci (hračky, školní potřeby),
– vnější stimuly snadno přeruší jeho soustředění,
– zapomětlivý v denních aktivitách.

Kritéria A II – šest nebo více symptomů hyperaktivity-impulzivity trvajících minimálně 6 měsíců, nepřiměřených vývojovému stupni.

Hyperaktivita:
– často neúčelně pohybuje rukama nebo se vrtí na židli,
– často opouští lavici ve třídě,
– často pobíhá nebo přelézá v nepřiměřených situacích (adolescenti a dospělí mají subjektivní pocit neklidu),
– obtížně při hrách zachovává klid a ticho,
– stále v pohybu (jako by měl v sobě motor),
– nadměrně mnohomluvný.

Impulzivita:
– často vyhrkne odpověď před dokončením otázky,
– dělá mu obtíže čekat v pořadí,
– často přerušuje ostatní (při hrách, v hovoru).

Subtypy ADHD:
– ADHD typ s převahou poruch pozornosti – kritéria A I alespoň 6 měsíců,
– ADHD typ hyperaktivně-impulzivní – kritéria A II alespoň 6 měsíců,
– ADHD typ kombinovaný – kritéria A I a A II alespoň 6 měsíců,
– ADHD typ nespecifický – prominentní symptomy nepozornosti, hyperaktivity-impulzivity, které však nesplňují kritéria ADHD,
– ADHD typ v částečné remisi – současné symptomy již nesplňují všechna kritéria.



Obr. 2.1: Rozdíly v klasifikaci hyperkinetických poruch a ADHD

Péče o dítě s hyperkinetickou poruchou/syndromem ADHD klade na rodiče zvýšené nároky v následujících oblastech:

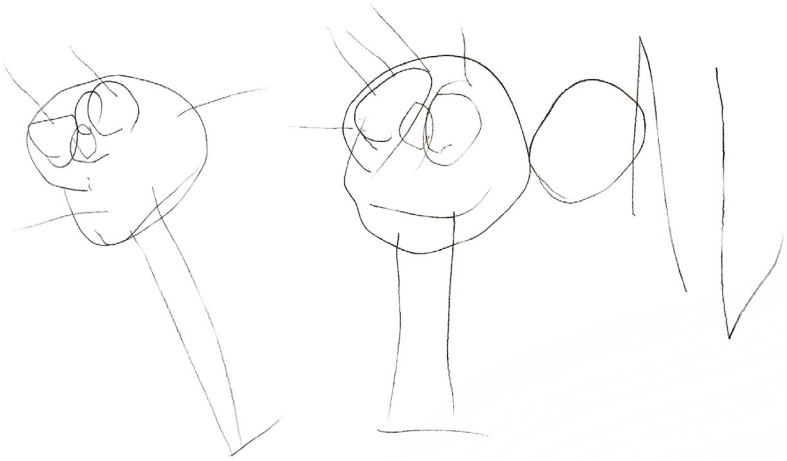
1. **Fyzické** – děti často trpí poruchami spánku, zejména nespavostí, jsou ve zvýšené míře nemocné, rovněž je typickým diagnostickým rysem nadměrný motorický neklid, který je spojen s vysokým rizikem úrazů a domácích nehod.
2. **Psychické** – dítě je často vzdorovité až agresivní, obtížně kooperuje s jinými dětmi, ale i s dospělými, jeho chování je těžko předvídatelné, proto vyžaduje neustálou pozornost a kontrolu, což je pro rodiče vyčerpávající.
3. **Časové** – děti v důsledku své poruchy častěji potřebují logopedickou péči, rehabilitace, návštěvy lékařů, atd.
4. **Sociální** – nežádoucí projevy v chování dítěte velmi často sociálně izolují celou rodinu, rodiny mnohdy nemohou využívat běžná zařízení pro děti ani se spoléhat na podporu širší rodiny.
5. **Organizační** – jedním z terapeutických postupů doporučovaných pro zmírnění projevů hyperkinetické poruchy/syndromu ADHD jsou režimová opatření, co nejpřesněji dodržovat pravidelný denní režim dítěte, kterému se podřizuje chod celé rodiny.

Systematické a komplexní psychologické vyšetření hraje velice důležitou roli. Podává informace o dosažené vývojové úrovni dítěte, určuje specifické oslabené oblasti a umožňuje tak sestavit individualizovaný nápravný/rozvojový plán. Komplexní psychologické vyšetření může poskytnout celou řadu informací o tom, jak připravit konkrétní nápravu/terapii tak, aby byla efektivní a účinná. Opakovaná vyšetření pak umožňují kvalifikované zhodnocení efektivity jakýchkoliv postupů i psychofarmakoterapie. Důkladná klinická část musí vždy předcházet administraci jakýchkoliv testových metod. V rámci diagnostiky může mnoho užitečných poznatků poskytnout rozhovor s rodiči i s dítětem, zhodnocení školního výkonu od mateřské školy až k současnému dni. Poruchy pozornosti ve značné míře ovlivňují paměť a učení – mezi diagnostická kritéria patří i takové projevy jako je časté ztrácení věcí, zapomínání různých pomůcek i plnění povinností. V takových případech jde o neschopnost soustředit se na to, co je podstatné, a nejedná se o narušený vztah k normám a jejich odmítání. Povinnou součástí vyšetření dítěte se suspektním organickým postižením CNS je vždy některý z komplexních inteligenčních testů.

Při vyšetření **kognitivních schopností** je třeba mít na zřeteli, že mezi vrozenou inteligencí a momentálním výkonem v IQ testu může být významný rozdíl. Faktory, které aktuální výkon v testové situaci významně zhoršují jsou právě nepozornost, nesoustředěnost, impulzivita. Osoba trpící poruchou pozornosti (jak dítě, tak dospělý) může být nadaná (a často opravdu je), ale nedokáže svoje nadání „prodat", protože okamžitý výkon mu snižují „bloky" ve vnímání, soustředění a vytrvalosti. V rámci vyšetření by mělo dojít také ke zhodnocení **pozornosti**. Pozornost je velmi citlivým ukazatelem funkčního stavu mozku. Její kvalita je závislá na zralosti a integrovanosti funkcí mnoha různých oblastí CNS, na koordinaci jejich aktivace a inhibice. Rozvoj pozornosti je vývojově podmíněn. Délka soustředění pozornosti i na zajímavou látku se zlepšuje maximálně o 1 až 1,5 minuty za každý rok věku dítěte. To znamená, že v 7 letech je to 7–10 minut, v 10 letech 10–15 minut atd. Různé metody, používané pro hodnocení funkčního stavu pozornosti, slouží jednak k posouzení celkové úrovně pozornosti, ale i jejích individuálně typických charakteristik, jako je např. sklon k ulpívavosti, vázanost na podněty, k výkyvům koncentrace. V případě potřeby volíme další specifické metody zaměřené na dílčí psychické funkce, např. vyšetření **zrakové percepce**, kdy zjišťujeme úroveň zrakového vnímání dítěte či **sluchové percepce**, kdy v rámci vyšetření zjišťujeme u dítěte schopnost sluchové diferenciace, schopnost sluchové analýzy a syntézy.

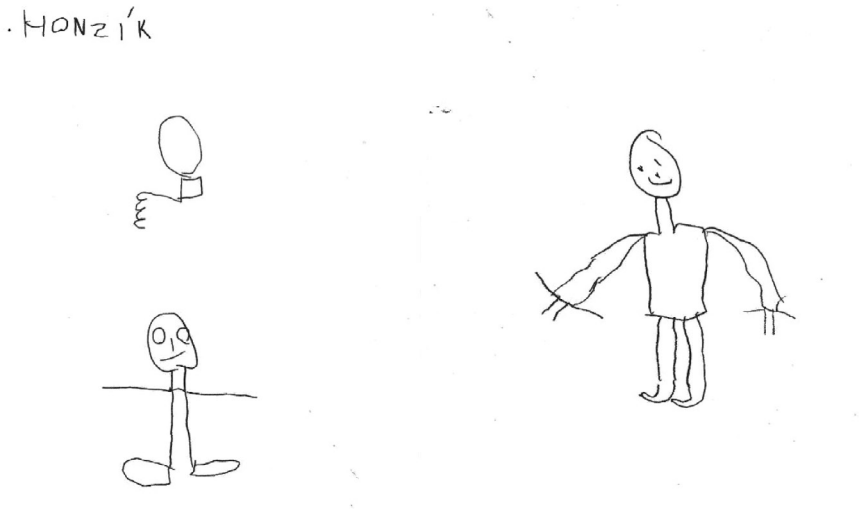
Kresebné zkoušky pomohou zachytit poruchy percepční, motorické i poruchy vizuomotorické koordinace. Kresba lidské postavy má svá vývojová specifika. Pro děti batolecího věku je nepochybně atraktivní sám pohyb spojený s čmáráním. Často je uspokojuje mnohem víc než výsledek této činnosti. Teprve později se začnou zajímat o to, co vytvořily. Kresba lidské postavy se objevuje přibližně po 3. roce a má své specifické znaky. Primárním zobrazením lidské postavy jsou hlavonožci. Trup se objevuje teprve se vzrůstající zkušeností a s rozvojem poznávacích procesů. Zpočátku bývá zobrazován jako kruh nebo elipsa, obdobně jako hlava, která je v dané vývojové fázi často větší než trup, což znamená, že je pro dítě důležitější. Ke konci předškolního věku se dětské kresby stále více podobají skutečnosti. Proměna kresby na počátku školní docházky odráží i zrání percepce, schopnost diferencovaného zrakového vnímání a rozvoj dětských zkušeností. Kresba postavy je v této době již dvojdimenzionální, obsahuje všechny objektivně důležité detaily a její zpracování je realistické. V průběhu dalšího vývoje se její způsob zobrazení mění poměrně málo – roste počet detailů, postava je lépe propracovaná, zvyšuje se přesnost provedení. Po 10. roce se kresebné schopnosti už příliš nerozvíjejí, pokud ovšem nejde o dítě výtvarně nadané a specificky stimulované. Starší děti často preferují schematické zobrazení, které se vyznačuje zjednodušením, redukcí detailů. V období prepuberty přestávají být děti se svými výtvory spokojené, jsou k nim nadměrně kritické a kreslení je přestává bavit. Kresebné projevy ztrácejí svou spontánnost, dospívající mají tendenci zjednodušovat, používat některých naučených klišé nebo obkreslovat modely, které považují za lepší než svůj vlastní výtvor. Vývoj kresby lidské postavy může někdy dokonce regredovat na nižší vývojový stupeň. Kresba dítěte s hyperkinetickou poruchou/syndromem ADHD většinou neodpovídá věku či dosaženým intelektovým schopnostem, často se projevuje manuální neobratnost. V kresbě postavy bývá nižší formální a vyšší obsahová úroveň, častá je disproporce jednotlivých částí těla, neplynulost linií a nedostatečná koordinace jednotlivých tahů.

Obr. 2.2: Kresba lidské postavy (hlavonožec) u zdravého 3letého dítěte



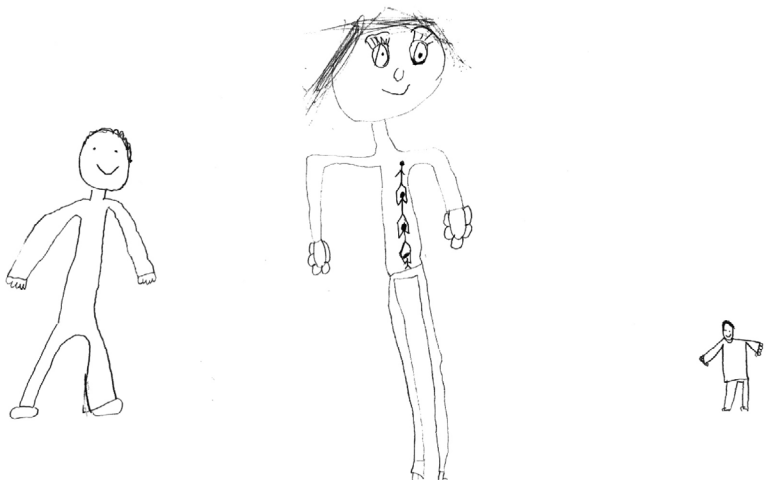
Obr. 2.3: Kresba lidské postavy (hlavonožec) u 6letého dítěte s hyperkinetickou poruchou/sy ADHD a LMR

Obr. 2.4: Kresba lidské postavy u zdravého dítěte (předškolní věk)



Obr. 2.5: Kresba lidské postavy u dítěte s hyperkinetickou poruchou/sy ADHD (předškolní věk)

Obr. 2.6: Kresba lidské postavy u zdravého dítěte (školní věk)



Obr. 2.7: Kresba lidské postavy u dítěte s hyperkinetickou poruchou/sy ADHD (školní věk)

Nejčastějšímu metodami léčby hyperkinetické poruchy/syndromu ADHD jsou medikamentózní léčba, psychoterapeutické postupy, případně jejich kombinace, která vykazuje efektivitu nejvyšší. Nejběžněji užívanými psychofarmaky v případě hyperkinetické poruchy/syndromu ADHD jsou pak stimulancia. Psychoterapeutická léčba sestává z pohovorů psychoterapeuta jak s dítětem, tak s rodinou. Rodiče bývají seznámeni s vhodnými výchovnými postupy, se speciální úpravou režimu dítěte a tréninkem žádoucího chování. O diagnóze hyperkinetické poruchy/syndromu ADHD je prospěšné informovat učitele, kteří mohou přizpůsobit výuku potřebám dítěte. Až 47 % dětí má v souvislosti s touto diagnózou odlišný režim ve škole, přičemž se převážně jedná o individuální plán v rámci běžné třídy.

Honzík je narozený z II. normálně probíhajícího těhotenství, porod nepostupující, ukončen sekcí, perinatální asfyxie, křišen, PH/PD 4100g/49 cm, odmala dráždivý, špatně spal, neustále křičel, časný psychomotorický vývoj v normě, chůze od 13. měsíce, první slůvka včas, ale větičky až ve 3 letech, mezi 2. a 3. rokem noční děsy, velmi výrazné období vzdoru, negativismu. Mateřská škola od 3 let s dobrou adaptací, ale již tam bylo zřejmé, že chlapcův neklid je zdrojem napětí v dětské skupině. Honzík byl impulzivní, nedovedl se ovládat, ani s dětmi spolupracovat. Jakoukoli společnou činnost pouze rušil a kazil. Poprvé psychologicky vyšetřen v PPP před nástupem do školy, doporučen odklad pro nezralost a horší grafomotorické dovednosti, inteligence v oblasti nadprůměru. Odklad školní docházky se ukázal účelný, Honzík se poněkud zklidnil a rodiče postupně akceptovali skutečnost, že jejich dítě trpí syndromem ADHD, který bude i nadále ovlivňovat jeho chování a výkony ve škole. Na 1. třídu se Honzík dobře adaptoval, nedokázal si však získat ani jednoho kamaráda. Příčinou těchto potíží nebyl jen jeho neklid, ale i výkyvy v emoční oblasti a nepředvídatelnost jednání. Při vyučování byl schopen první dvě hodiny udržet alespoň částečně svou pozornost, ale po velké přestávce již vůbec nevydržel v klidu. To se projevovalo různým šaškováním a předváděním. Po domluvě třídní učitelky s rodiči realizováno psychologické vyšetření. Honzík (9 let 1 měsíc) je během vyšetření spontánní, ale pozornost hodně kolísá, během vyšetření prakticky trvalý motorický neklid. Z testových metod provedena kresba – celkově slabší, neodpovídá dosaženým intelektovým schopnostem, odpovídá kresbě zhruba 7,5letého dítěte, disproporční, asymetrická, chybí důležité detaily, svědčí pro organické postižení CNS. Wechslerova zkouška inteligence ukazuje, že mentální schopnosti Honzíka se pohybují v oblasti nadprůměru při IQ 117, ale z výsledku vyšetření vyplývá, že jeho výkon je značně kolísavý a svoje schopnosti nedovede využít. Verbální IQ je vyšší než výsledek v neverbální části, kde má problémy především v časově limitovaných subtestech. Je zbrklý, používá infantilní strategie pokusu-omylu a neúčelně se rozptyluje. Je snadno unavitelný. Má velmi dobré znalosti a bohatý slovník. Test koncentrace pozornosti potvrzuje středně těžkou až těžkou poruchu pozornosti. S rodiči probrány výsledky z psychologického vyšetření a po domluvě s nimi realizováno pedopsychiatrické vyšetření s následnou medikací za účelem zlepšení koncentrace pozornosti. Ve škole provedena intervence a s třídní učitelkou domluvena individuace přístupu. Honzík zůstává i nadále v péči psychologické ambulance, v závislosti na potřebě prováděna individuální či rodinná psychoterapie (Honzíkovo chování je občas příčinou konfliktů a vzájemného obviňování rodičů). V rámci individuální terapie je u Honzíka prováděn nácvik rozvoje pozornosti prostřednictvím akreditovaného programu.

Případ Honzíka ukazuje na potřebu intenzivní spolupráce rodičů, učitelů a ostatních odborných pracovníků ve prospěch dítěte se syndromem ADHD a jeho rodiny.

Doporučená literatura

1. Drtílková I., Šerý O. et al. (2007): Hyperkinetická porucha, ADHD. Praha, Galén.
2. Hort Vl., Hrdlička M., Kocourková J., Malá E. a kol. (2000): Dětská a adolescentní psychiatrie. Praha, Portál.
3. Pacl I. a kol. (2007): Hyperkinetická porucha a poruchy chování. Praha, Grada.
4. Ptáček R. (2010): Potřeby rodin dětí se syndromem ADHD. Praktický lékař, 90, 5, 308–310.
5. Říčan P., Krejčířová D. a kol. (1997): Dětská klinická psychologie. Praha, Grada.
6. Schiller P. (2004): Hry pro rozvoj dětského mozku. Praha, Portál.
7. Svoboda M., Krejčířová D., Vágnerová M. (2001): Psychodiagnostika dětí a dospívajících. Praha, Portál.

3 Psychosomatika v praxi

Jana Kolářová

Až u jedné třetiny pacientů, kteří přicházejí do ordinace praktického lékaře lze vystopovat psychosomatickou příčinu onemocnění. Často je však pro pacienta snazší hledání tělesné příčiny onemocnění, než by si připustil jeho psychickou podmíněnost.

Důvodem může být neznalost až odmítání psychické podmíněnosti tělesných symptomů, předsudky, stud a přání rychle a snadno se uzdravit. Práce s psychikou vyžaduje více námahy a času. Nebývá lehké přijmout odpovědnost za vzniklé strádání a následně se důkladně zabývat svou životní situací. Psychoterapeutická léčba nabízí nejen možnost vyléčení vlastním úsilím, bez léků, nýbrž je „navíc" spojena i s možností dosáhnout vyšší kvality a hlubšího smyslu žití.

Psychosomatické onemocnění souvisí s projekcí negativních emocí do tělesné schránky člověka. Dochází k chronickému přetěžování organizmu, které se stává zdrojem negativních emocí. Svoji roli hrají i dědičné faktory a dále způsob, jakým se člověk adaptuje na stresové situace (akomodace) a jeho následné reakce, jež vedou k vyřešení dané situace (asimilace) tak, aby nebyla narušena psychosomatická rovnováha. Jedná se o tzv. „coping strategies", tj. zvládací mechanizmy. V případě, že tyto mechanizmy selžou, a člověk není schopen vyrovnat se s problémy a zvládnout zátěžové situace, vzniká anxieta, deprese, poruchy spánku, emoční nestabilita. Narušena je neurovegetativní rovnováha organizmu (rovnováha mezi sympatickým – aktivizujícím a parasympatickým – tlumícím nervovým systémem), následně dochází k poruše vnitřních orgánů a svalů, doprovázených vznikem různých bolestí.

„Sóma" a „psyché" jsou v úzkém propojení a navzájem se ovlivňují. Současná psychosomatická medicína má tendenci sledovat vliv psychiky na etiologii řady somatických onemocnění. V mnoha případech je obtížné vysledovat primární příčinu onemocnění, neboť téměř každá nemoc je důsledkem vzájemného působení fyzických, sociálních a psychických vlivů na člověka.

Na zátěž a přetížení reagují děti změnami v chování a prožívání, následně se objevuje i bolest. Obecně platí, že čím menší dítě, tím méně má vytvořených mechanizmů pro zvládání zátěže. Na počátku utváření adaptabilních a funkčních způsobů řešení problémů je stěžejní vztah k nejbližší osobě z raného dětství (nejčastěji matce) a k ostatním členům primární rodiny.

U dětí, kde je ještě nižší diferencovanost jednotlivých složek osobnosti, se snadněji vlivy působící v jedné oblasti rozšiřují i do těch ostatních. Děti reagují snáze psychosomaticky.

Ale striktně oddělit somatické od psychického (a naopak) nelze. Je důležité zjistit, jak se vlivy z jednotlivých oblastí navzájem mísí v současný obraz nemoci, a propojit léčbu biologickou s péčí psychologickou do úspěšné celkové terapie.

Je namístě respektovat pozadí nemoci (psychické i somatické) a zároveň si uvědomit, že vznik a udržování psychosomatických potíží bývají také podmíněny událostmi v důležitých sociálních vztazích dítěte. Tyto vazby mohou problém udržovat, prohlubovat, ale také léčit.

Vystižení individuální „skladby" psychosomatického onemocnění u konkrétního dítěte může být pak vodítkem pro volbu léčebných a preventivních opatřeních na různých úrovních terapeutického zasahování.

3.1 Bolesti břicha

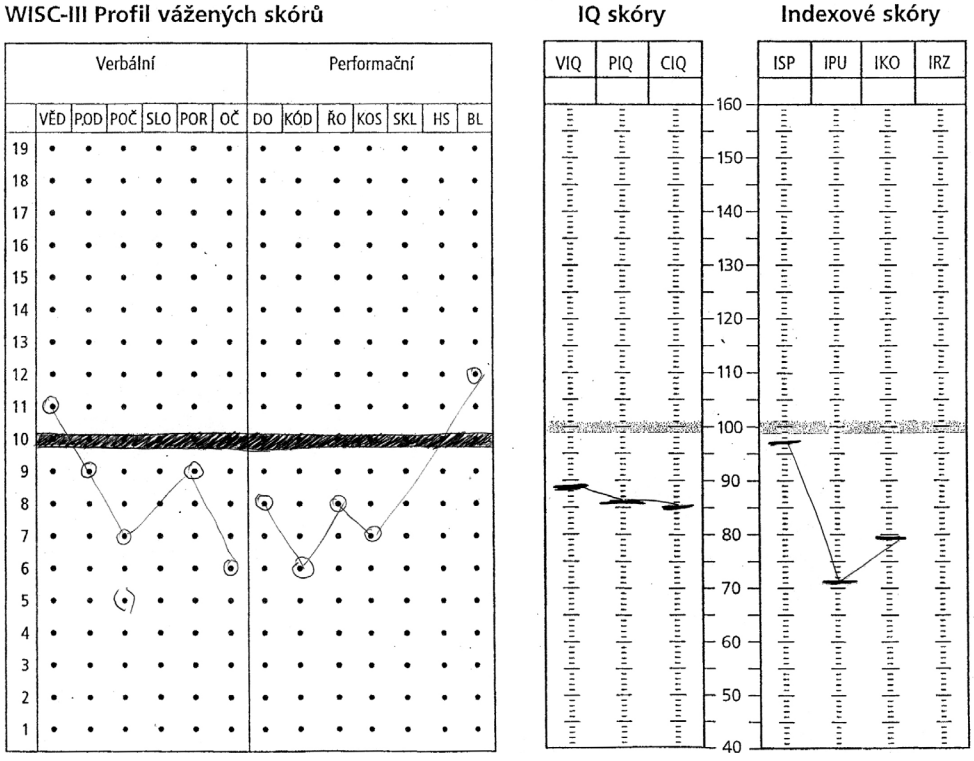
Kazuistika 1

V rámci hospitalizace na dětské klinice je psychologicky vyšetřen 13letý chlapec, který je přijat k došetření déletrvajících bolestí břicha. Jelikož lékařská vyšetření nenalézají organickou příčinu potíží, zvažuje se psychogenní podmíněnost.

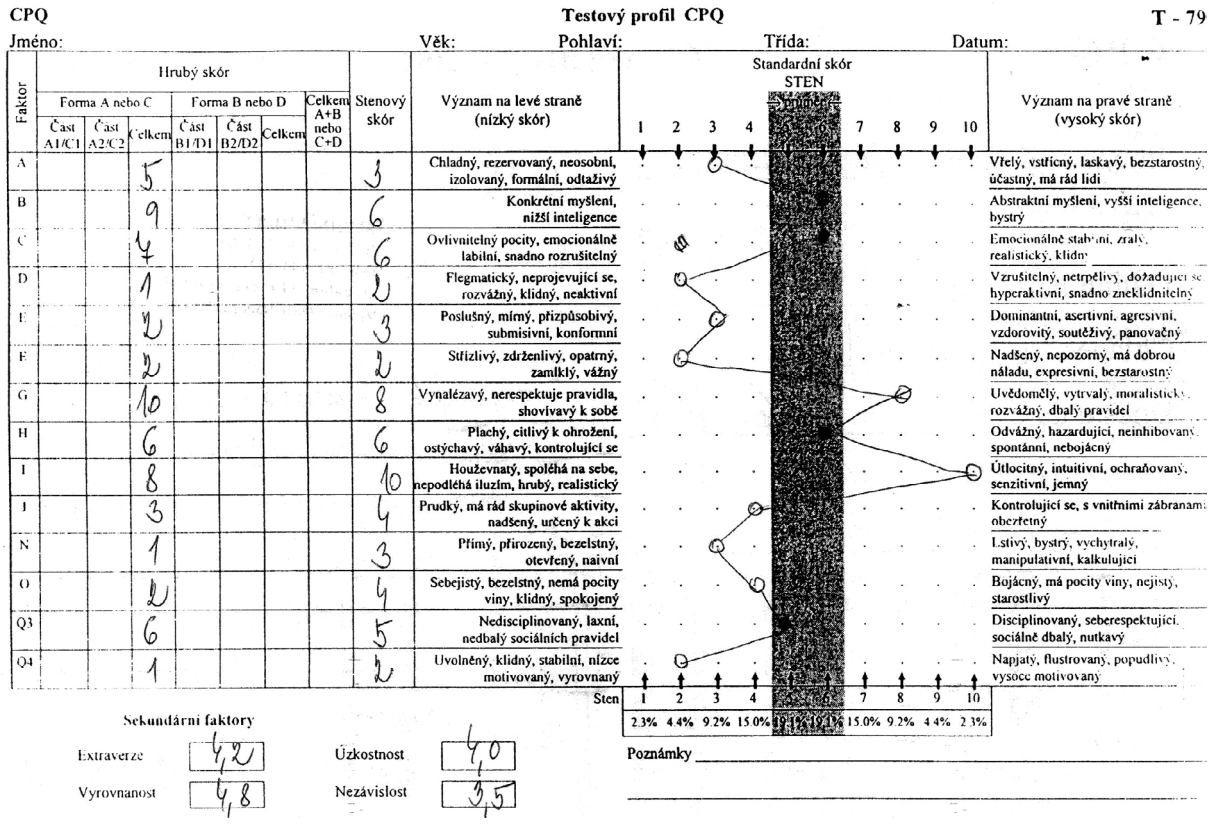
Z anamnézy lze vysledovat, že stejné potíže měl v minulosti jeho starší bratr, který byl dlouhodobě veden v psychologické i psychiatrické péči.

Z rozhovoru vyplývá, že bolesti jsou nejčastěji ráno, někdy bývají i večer. V noci spí dobře, bolesti ho nevzbudí. Občas má potíže s usínáním. Pokud jsou bolesti břicha menší, do školy jde. Zůstává doma jen při velkých bolestech. Potíže se zklidní po čaji na bolest a odpočinku. Sám si vypozoroval, že se bolesti objevují i při stresu a větší psychické zátěži. Chodí do 6.třídy, ve škole se učí dobře. Ve třídě má pár kamarádů, interpersonální problémy neguje. Ve škole má nového pana učitele, který „hodně křičí". To má pak stažený žaludek, někdy se i třese. Zejména když je vyvolaný k tabuli. Občas se mu stává, že všechno, co se učil, při vyvolání zapomene. Ráno častěji připouští obavné myšlenky, pak se rozvíjí i bolesti břicha. Doma mu vadí frekventní hádky mezi otcem a nejstarším bratrem. Sám si s nejstarším bratrem také nerozumí.

Psychologické vyšetření potvrzuje, že se jedná o hypersenzitivního, úzkostného chlapce, s křehkou osobnostní výbavou. Osobnostně vyhraněného introverta, nekonfliktního, v reakcích a chování klidného a přizpůsobivého. Snížená je schopnost sebeprosazení a nízká je úroveň frustrační tolerance a sebevědomí. V prožívání jsou sklony k úzkostně depresivnímu reagování s tendencí k somatizaci. Mentální schopnosti se aktuálně nacházejí v dolním pásmu průměru. Úroveň koncentrace pozornosti je oslabená a v průběhu vyšetření významně kolísá v závislosti na míře prožívané úzkosti, což následně negativně ovlivňuje celkový výkon. Je zřejmé, že chlapec není aktuálně schopen své stavy ovlivnit ani je adaptačními mechanizmy zvládnout.



Obr. 3.1: Ukázka profilu rozumových schopností



Obr. 3.2: Ukázka profilu osobnosti

Psychogenní podíl na potížích je tedy velmi pravděpodobný. Bolesti břicha jsou zřejmě odpovědí na nakupení stresových situací a selhání zvládacích mechanizmů u osobnostně predisponovaného chlapce.

Je doporučena pravidelná psychoterapie a konzilium psychiatra.

V rámci psychoterapeutické péče je zaslána zpráva do školy se závěry z vyšetření s doporučením zohlednit současný psychický stav. Škole i rodičům jsou dále doporučeny vhodné přístupy pro snížení úzkosti. Terapie je zaměřena na posílení sebevědomí, nastavení zvládacích mechanizmů, zpracování úzkosti. Pracuje se i s rodinou. V průběhu krátkého času dochází ke zlepšení potíží, snižuje se absence ve škole. Během prázdnin bolesti břicha téměř nejsou.

Dva týdny po nástupu do školy se však bolesti znovu objevují, nově i nauzea a zvracení. Psychoterapie pokračuje, přidány jsou relaxační techniky. I přes intenzivní péči potíže u chlapce narůstají do té míry, že už vůbec není schopen dojít do školy. Domlouvá se hospitalizace v psychiatrické léčebně. Ještě ve stejném týdnu se realizuje pobyt na dětském oddělení psychiatrické léčebny. Dle matky chlapec od počátku pobyt velmi špatně zvládá a po týdnu je na revers propuštěn.

Znovu se rozbíhá intenzivní psychoterapie. V průběhu 3/4 roku terapeutické spolupráce dochází k postupnému ústupu potíží, plně se obnovuje chlapcova docházka do školy, zlepšuje se jeho prospěch. Krizové situace je nově schopen zvládat adaptabilnějšími způsoby, snižuje se frekvence somatizace.

3.2 Bolesti hlavy

Kazuistika 2

K psychologickému vyšetření je na žádost ambulantního lékaře odeslána 13letá dívka. Od 10 let věku opakovaně vyšetřena v neurologické ambulanci pro bolesti hlavy. Lékařská vyšetření nepotvrzují organickou příčinu, bolesti u dívky přesto přetrvávají. Uvažuje se u psychogenní podmíněnosti. Dívka byla psychologicky vyšetřena před 3 lety, kdy nebyl podíl psychiky vyloučen.

Z anamnézy vyplývá, že má dívka bolesti hlavy přibližně od 10 let věku. Její bratr je dispenzarizován v neurologické ambulanci pro diagnózu epilepsie, která však nebyla u dívky potvrzena. Bolesti jsou nejsilnější ráno a pak po příchodu ze školy. Do školy se připravuje 2–3 hodiny denně, někdy i déle. Učí se tak od 1. třídy, škola jí přijde náročná. Je v 7. třídě, na vysvědčení má samé jedničky. Největší potíže má s matematikou a ve výtvarné výchově, neumí kreslit. Potíže v třídním kolektivu neguje. Její učitelka matematiky „je přísná". Denně má potíže s usínáním. Děsivé sny mívá tak 1× týdně (někdo ji honí, musí utíkat, bojí se). Rodinu vnímá jako vcelku harmonickou, rodiče se občas hádají. Připouští, že v minulosti měla strach, že se rozvedou. S bratrem vychází dobře.

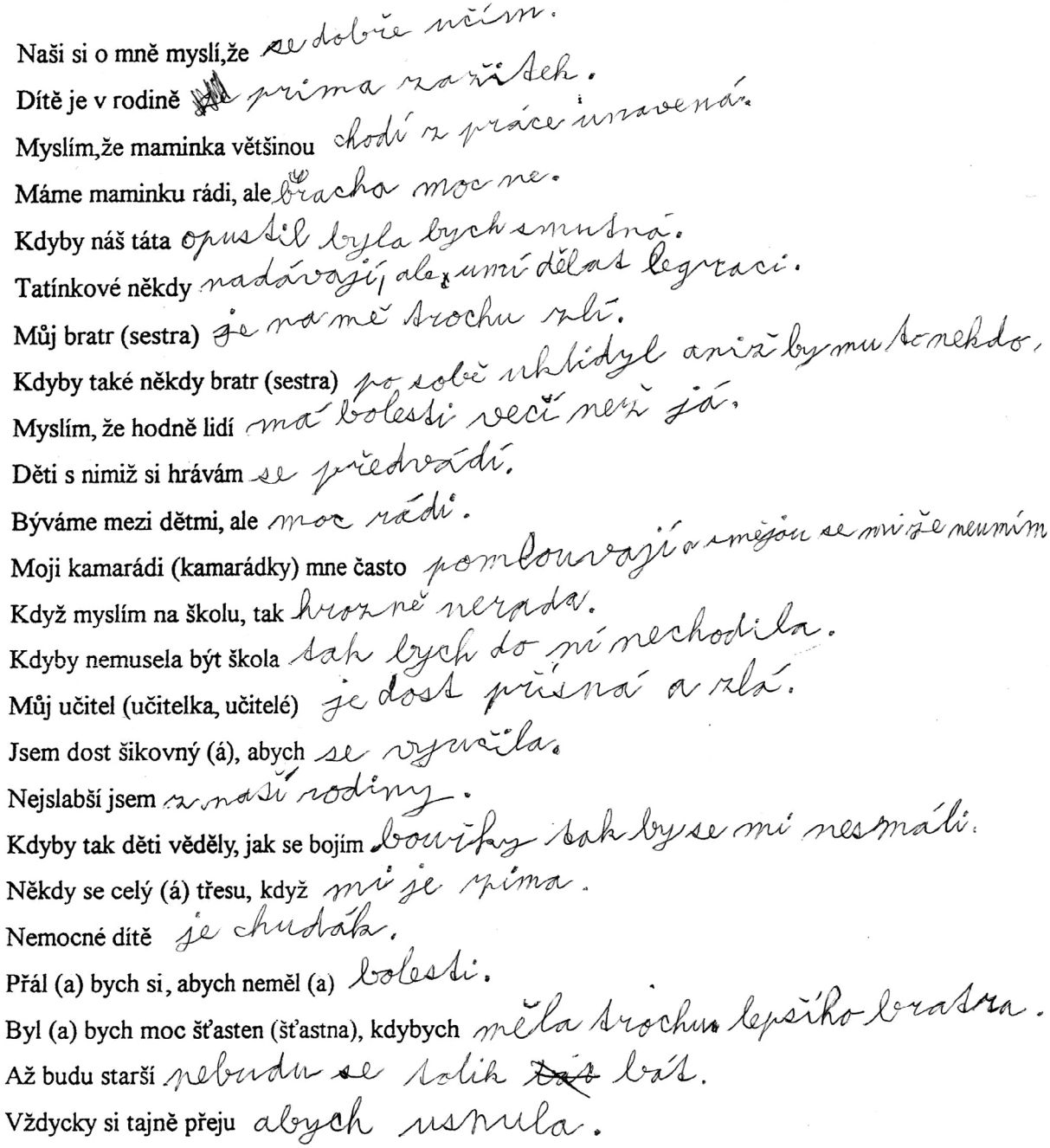
Závěry psychologického vyšetření nepotvrzují závažnou osobnostní patologii. Dívka se jeví jako introvertovaná, udržující si odstup od lidí s výjimkou nejbližších osob, emocionálně stabilní. Emoční odpovědi nabízí jen málo, své city si kontroluje. V realitě dobře zakotvená. Je zaměřená na kvalitní výkon, precizní a neústupná. Klade na sebe vysoké nároky.

Diagnosticky významný je její přístup a zpracování kresebné zkoušky. Snaží se smlouvat a zkoušku odklonit. Kresba trvá nepřiměřeně dlouho, časté je mazání. Dívka je při plnění úkolu velmi nejistá, nerozhodná. Své původní záměry několikrát mění. Úkol dokončuje s velkými obtížemi. Konečná verze je obsahově i formálně bez nápadností, ale je zřejmé, že dívku stála mnoho energie.

Aktuální rozumové schopnosti jsou v pásmu průměru. Profil je nerovnoměrně rozložený a potvrzuje výrazné obtíže v percepčním uchopení. Index percepčního uchopení se nachází na hranici defektu.

Na základě výsledků vyšetření, anamnézy a pozorování se dá předpokládat, že bolesti hlavy vznikají v důsledku přetížení organizmu u predisponované osobnosti se suspektními specifickými poruchami učení (SPÚ).

Obr. 3.3: Ukázka kresby postav



Obr. 3.4: Ukázka testu Nedokončené věty

Doporučeno je vyšetření v Pedagogicko-psychologické poradně (PPP) pro objektivizaci SPÚ. Před realizací vyšetření v PPP je do školy zaslána zpráva s doporučením na zohlednění závěrů psychologických vyšetření.

Zahájena je pravidelná psychoterapeutická péče zaměřená na uvolnění napětí pomocí relaxačních technik. Dále se realizuje vyšetření v dětské psychiatrické ambulanci. Zvolena je malá dávka antidepresiva (SSRI), později je přidán i „vegetativní harmonizér."

Vyšetření v PPP potvrzuje dyskalkulii a poradna navrhuje zohlednění při vyučování. V průběhu několika měsíců dochází u dívky ke snížení frekvence bolestí hlavy, zlepšuje se i spánkový rytmus.

3.3 Respirační potíže

Kazuistika 3

Do ambulance přichází 12letý chlapec v doprovodu své matky k psychologické intervenci pro dechové obtíže. Byl vyšetřen v alergologické ambulanci, kde nebyla potvrzena organická příčina potíží.

Osobní anamnéza: chlapec je z I. rizikové gravidity, porod indukovaný, v termínu, poporodní adaptace v normě. Jako novorozenec klidný. Kojen do 1/2 roku plně. Psychomotorický vývoj bez zvláštností, logopedická péče pro dyslálii. Od 2 let dispenzarizován v alergologické ambulanci pro astma. Bez léčby již 5. rokem. Dále v anamnéze nechutenství (problémy s jídlem u matky do 10 let věku, otec absolvoval 2× pobyt v ozdravovně).

Do MŠ zařazen od 3 let, adaptoval se s potížemi. Nástup na ZŠ bez odkladu. Je v 6. třídě, učí se na samé jedničky. Potíže s vrstevníky nemá, ve třídě je „za baviče". Hraje ping-pong, závodně plave, chodí do kroužku výtvarné výchovy a modelářství.

Rodiče jsou 4 roky rozvedeni, chlapec je v péči matky, s otcem se pravidelně stýká.

Při exploraci matka uvádí, že před 3 týdny ve třídě, kde jsou vystavená vycpaná zvířata, měl chlapec náhle pocit zhoršeného dýchání. Nemohl se dodechnout, vyděsil se a pak se rozplakal. I přes dechové potíže zvládl zůstat ve škole do konce vyučování. Situace se ve škole opakovala i druhý den. Matka s chlapcem navštívila PLDD, kde byl nasazen Ventolin a Xyzal. V následujících dnech šel s třídou do jiné školy na výstavu ptáků. Po cestě dostal „hysterický" záchvat, nemohl mluvit, brečel a údajně pouze ukazoval směrem k domovu. Chtěl, aby učitelky zavolaly rodiče. Doma o celé situaci nechce mluvit.

Z explorace dále vyplývá, že v době, kdy měl chlapec přibližně 18 měsíců, byla matka dlouhodobě hospitalizovaná v nemocnici. Po jejím návratu měl chlapec problémy s opětným sblížením se s ní. Do půl roku se objevily astmatické potíže.

V průběhu rozhovoru s chlapcem je zřejmé, že je pro něj stále obtížné adaptovat se na porozvodovou situaci rodičů. Největší emoční zátěží je pro něj v současnosti chystaná svatba otce s jeho novou partnerkou, a z toho vyplývající obavy ze ztráty své pozice u něj.

Osobnostně je chlapec introvert, hypersenzitivní a křehký. V prožívání dominuje tendence k úzkostným reakcím a somatizaci. V anamnéze disharmonické rodinné prostředí a rozvod rodičů.

Dechové obtíže jsou s velkou pravděpodobností psychogenně podmíněné. Jsou reakcí na emočně náročnou situaci, obavy a strachy, které však zůstávají nevyřčeny.

T-164/heši/čes.

JAK SE CÍTÍM

Jméno: _____ Věk: _____ Datum: _____

Výsledek

POKYNY: Předkládáme ti různé slovní výroky, kterými můžeš popsat sám sebe, své pocity, tedy to, jak se obvykle cítíš. Přečti si pozorně každý výrok a zamysli se nad ním. Označ křížkem kroužek před tím výrokem, který nejlépe vyjadřuje tvoje obvyklé pocity, snaž se zjistit, která ze tří odpovědí "téměř nikdy", "někdy" a "často" je u tebe pravdivá. Nepřemýšlej dlouho o jednotlivých výrocích. Nezapomeň, že v každém řádku máš označit ze tří možností to slovo, nebo výrok, který nejlépe vystihuje

JAK SE OBVYKLE CÍTÍŠ

1. Mám strach, že udělám chybu	○ téměř nikdy	○ někdy	⊗ často
2. Je mi do pláče	○ téměř nikdy	⊗ někdy	○ často
3. Jsem nešťastný	○ téměř nikdy	⊗ někdy	○ často
4. Těžko se rozhoduji	○ téměř nikdy	○ někdy	⊗ často
5. Neznadno řeším své problémy	○ téměř nikdy	⊗ někdy	○ často
6. Dělám si přílišné starosti	○ téměř nikdy	○ někdy	⊗ často
7. Doma se necítím ve své kůži	○ téměř nikdy	⊗ někdy	○ často
8. Stydím se	○ téměř nikdy	⊗ někdy	○ často
9. Doléhají na mne starosti	○ téměř nikdy	⊗ někdy	○ často
10. Nemohu se zbavit zbytečných myšlenek	○ téměř nikdy	○ někdy	⊗ často
11. Škola mi dělá starosti	⊗ téměř nikdy	○ někdy	○ často
12. Těžko se rozhoduji, co mám udělat	○ téměř nikdy	○ někdy	⊗ často
13. Buší mi srdce	○ téměř nikdy	⊗ někdy	○ často
14. Bojím se, ale nikomu to neříkám ..	○ téměř nikdy	⊗ někdy	○ často
15. Mám strach o své rodiče	○ téměř nikdy	○ někdy	⊗ často
16. Potí se mi ruce i když není teplo	○ téměř nikdy	○ někdy	⊗ často
17. Obávám se, že by se něco mohlo stát	○ téměř nikdy	○ někdy	⊗ často
18. Těžko večer usínám	⊗ téměř nikdy	○ někdy	○ často
19. Mívám zvláštní pocity kolem žaludku	○ téměř nikdy	⊗ někdy	○ často
20. Trápím se tím, co si ostatní o mně myslí	○ téměř nikdy	○ někdy	⊗ často

Obr. 3.5: Ukázka sebeposuzovacího dotazníku úzkosti

Terapie je zaměřena na práci s rodinou, emoční ventilaci a na nácvik relaxačního dýchaní. K rodinným konzultacím přichází i otec.

Během krátké doby je u chlapce obnovena pravidelná docházka do školy. V učebně se zvířaty se již žádné dechové obtíže poté nevyskytují.

Nácvik relaxačního dýchaní pokračuje. Dechová cvičení chlapec úspěšně využívá pro zvládnutí emočně náročných situací ve škole i mimo ni.

3.4 Obstipace

Kazuistika 4

Šestiletý chlapec s diagnózou obstipace je odeslán z GIT ambulance k psychologickému vyšetření pro suspektní podíl psychiky na potížích.

Přichází v doprovodu matky. Z jejího sdělení vyplývá, že potíže má chlapec asi ½ roku. Matka předpokládá vznik potíží v souvislosti s rozsevem bolestivé vyrážky, mj. i v oblasti řitního otvoru. Postupně začal chlapec častěji zadržovat stolici, defekace byla s křikem a pláčem, stěžoval si na bolest. Aktuálně chodí na záchod co 4–5 dnů, stále s křikem. Dle mámy je křik už jen rituální – anticipační. Bolesti při defekaci chlapec neguje. Na záchod sám nejde, pouze po vyzvání matkou. Pravidelně užívá Lacktulosu. Změnili složení stravy, obohatili jídelníček o vlákniny.

Ve školce se občas ještě pomočí, frekvence tak 1× za měsíc. Poslední dobou se bojí nějakého hlasu u sebe v pokoji a dožaduje se spaní s rodiči v ložnici.

Osobní anamnéza: chlapec je ze III. fyziologické gravidity, porod ve 41. týdnu, indukovaný (4 160 g/52 cm), nekřišen, poporodní adaptace bez problémů. Kojen plně do 7 měsíců, celkem 1,5 roku. Psychomotorický vývoj bez nápadností. Opožděný jen vývoj řeči, rychlé zlepšení s nástupem do MŠ. Pro mnohočetnou dyslálii dochází na logopedii. Nácvik na toaletu zvládl ve 2 letech. Do začátku potíží chodil na záchod pravidelně.

Z vyšetření, rozhovoru, anamnézy a pozorování je stanoven závěr, že současné potíže mohou být psychicky podmíněné. Zadržování stolice a vyhýbání se záchodu jsou zřejmě reakcí na negativní a bolestivou zkušenost úzkostného chlapce při defekaci v minulosti.

V terapii je využita externalizace a pozitivní motivace. Doporučeno je zavedení kalendáře se záznamy o frekvenci vyprazdňování pomocí razítka nebo samolepky. Záznamy do kalendáře provádí dítě samo.

Po měsíci přichází matka s chlapcem ke druhé konzultaci. V „samolepkovém" kalendáři patrné zlepšení frekvence defekace (3–4 dny). Vyprazdňování ale stále s křikem a pláčem. Defekace je dle chlapce bolestivá. Kolem konečníku mívá krvácející prasklinky. Matka zajišťuje okamžitou hygienu a ošetření místa. Doporučena je konzultace s gastroenterologem ohledně možné změny v dávce nastavené medikace.

Na třetím setkání je ze záznamu patrné opět mírné zlepšení frekvence (za 2–3 dny) a úplný ústup emočních doprovodných reakcí. Vyprázdnění je však častěji do prádla.

Do dalšího setkání je frekvence vyprazdňování velmi nepravidelná. Jsou rozestupy 4–5 dnů, pak např. denně, po dobu 3 dnů atd. Významné zlepšení nastává v samostatnosti – chlapec sám chodí na záchod (dříve jen na podnět ze strany matky), nezadržuje, nevyhýbá se toaletě a zcela ustalo špinění a defekace do prádla. Terapie je dále nastavena na zvýšení motivace k dennímu vyprazdňování.

Při dalším setkání se po vzájemné dohodě domlouvá ukončení terapie pro naplnění zakázky. U chlapce nastoupilo denní vyprazdňování, defekace je bez potíží. Zároveň matka s úspěchem využila motivačního kalendáře k nácviku čistoty u nejmladšího syna.

3.4 Výchovné a výukové potíže

Kazuistika 5

Na žádost sociálního odboru je psychologicky vyšetřen 11letý chlapec pro výrazné výchovné a výukové potíže, které trvají přibližně půl roku. Škola upozorňuje zejména na zhoršený prospěch, opakované zapomínání školních pomůcek a domácích úkolů, vykřikování v hodině, předvádění se před spolužáky, agresivní chování vůči některým z nich. Autoritu učitele chlapec nerespektuje. Jeho chování vedlo k napomenutí třídního učitele, důtce třídního učitele a důtce ředitele školy. Na pololetním vysvědčení byl hodnocen 6 × 4, z chování 2. Byl informován sociální úřad. S matkou byly opakovaně vedeny pohovory. Chování chlapce se ale nezlepšilo. Výchovné potíže jsou dle matky i doma. Škola navrhuje umístění chlapce do diagnostického ústavu.

Z anamnézy je zřejmé, že chlapec žije s matkou, biologický otec od rodiny odešel v jeho 2 letech a nyní je ve výkonu trestu. Chlapec si nerozumí se současným přítelem matky, který „na něj křičí", snad mělo v minulosti docházet i k fyzickým trestům. V rodině je ještě starší sestra, která je v 1. ročníku učebního oboru a bratr předškolního věku. Se sourozenci vychází dobře.

Psychologické vyšetření nepotvrzuje přítomnost depresivní symptomatologie ani úzkosti. Kresba postavy je po formální i obsahové stránce adekvátní věku. Nese známky nejistoty, ambivalence a agrese. Osobnostně se chlapec jeví jako vyhraněný introvert, v sociálním kontaktu ostražitý a opatrný, udržuje si odstup. Věci plánuje, nerozhoduje se pod spontánním podnětem. Emočně odpovídá málo, své city umí kontrolovat.

Obr. 3.6: Ukázka kresby postavy

29. Stále se bojím, abych vždycky všechno udelal dobře..... ANO NE
30. Jsem vždycky hodný..... ANO NE
31. Nemohu se zbavit myšlenky, že se stane něco zlého..... ANO NE
32. Večer se mi nechce jít spát..... ANO NE
33. Pořád mám strach, aby mi to ve škole dobře šlo..... ANO NE
34. Jsem vždycky ke každému vlídný..... ANO NE
35. Těžko snáším, když mě někdo hubuje. Jsem na to velmi citlivý..... ANO NE
36. Mluvím pokaždé čistou pravdu..... ANO NE
37. Když jsem se známými lidmi, bývá mi někdy smutno a cítím se opuštěný..... ANO NE
38. Často mívam pocit,že mi někdo řekne, že dělám něco špatně ANO NE
39. Bojím se ve tmě..... ANO NE
40. Když se učím, myšlenky mi pořád od učení utíkají..... ANO NE
41. Někdy se rozzlobím..... ANO NE
42. Často je mi špatně od žaludku..... ANO NE
43. Než večer usnu, mívám plnou hlavu starostí..... ANO NE
44. Často cítím, že jsem udelal něco, co jsem udělat neměl a je mi to nepříjemné..... ANO NE
45. Mívám bolení hlavy..... ANO NE
46. Často se bojím, že se něco stane mojím rodičům..... ANO NE
47. Někdy říkám něco, co se nemá říkat..... ANO NE
48. Často bývam unaven..... ANO NE
49. Někdy nemám chuť do učení..... ANO NE
50. Mívám ošklivé sny..... ANO NE
51. Jsem nervózní..... ANO NE
52. Někdy jsem lhal..... ANO NE
53. Často se bojím, aby se mi něco zlého nestalo..... ANO NE
54. Myslím, že přidělávám rodičům mnoho starostí..... ANO NE
55. Musím být za každou cenu ve všem nejlepší..... ANO NE
56. Často se mi zdá, že mě nikdo nemá rád..... ANO NE
57. Není mi příjemné být doma večer sám..... ANO NE
58. Někdy se hádám s jinými dětmi..... ANO NE
59. Dříve jsem se bál věcí nebo lidí, i když jsem věděl, že mi neublíží..... ANO NE
60. Mívám pocit, že mě nikdo nechápe..... ANO NE
61. Někdy neposlouchám rodiče..... ANO NE

Obr. 3.7: Ukázka dotazníku úzkosti

Lze předpokládat, že výchovné a výukové potíže stejně jako provokativní chování mohou být reakcí na disharmonické rodinné prostředí a opakované neshody se současným přítelem matky.

Potíže s vyjadřováním negativních emocí a jejich potlačování má pak za následek zvyšování intrapsychické tenze. Problematické a provokativní chování slouží k uvolnění tohoto napětí a k získání pozornosti a zájmu okolí, které chlapec postrádá ve své primární rodině.

Terapie je zaměřena na uvolnění napětí a ventilaci pocitů. Posléze na práci s rodinou. V průběhu terapeutických setkávání přechází chlapec rozhodnutím kurátora do péče dlouholetého přítele rodiny, ke kterému má velmi blízký emoční vztah. V „nové" rodině jsou nastavena pevná pravidla a důsledně se dodržují. Výchovným prostředkem je pozitivní motivace, respekt a důvěra. V průběhu krátkého času dochází u chlapce k významnému zlepšení v chování i prospěchu. S matkou zůstává v pravidelném kontaktu.

3.5 Suicidální chování

Kazuistika 6

Při hospitalizaci je psychologicky vyšetřena 16letá dívka přijatá po suicidálním pokusu požitím léků. Z rozhovoru vyplývá, že si léky vzala po hádce s matkou. Chtěla tak vyřešit asi rok trvající neshody s ní. Zanechala dopis matce a prarodičům, kde všechno vysvětluje.

Žije s matkou a nevlastním sourozencem (2 roky). Biologický otec dívky o ni prý nejeví zájem, v anamnéze otce snad abusus alkoholu. Na výchově se dříve podíleli i prarodiče ze strany matky. Výchovný styl babičky má dívka za direktivnější, dědův za benevolentnější. Do současnosti se v rodině vystřídali dva partneři matky. Hádky mezi ní a matkou začaly po odchodu posledního partnera. Důvodem byly nejčastěji dívčiny pozdní příchody domů, nerespektování dohod a pravidel a zhoršení prospěchu ve škole. Je si vědoma, že za hodně hádek může ona sama. Matka je prý ve výchově „měkká" a dívka toho často využívá, čehož si je vědoma. Sama připouští, že ví jak na ni, aby dosáhla svého. Pokud „je doma klid", je jí tam dobře. Mladšího bratra často hlídá, to jí také vadí. Je v prvním ročníku SŠ, v kolektivu potíže nemá, ve škole se již adaptovala.

Kouří od 13 let pravidelně, denně vykouří tak 10 cigaret. Zkušenosti s alkoholem již měla, opilá prý nikdy nebyla. Drogy nezkoušela.

Už by to nikdy neudělala, nechtěla by zemřít. Chtěla by žít „normálně" a s matkou se už nehádat. Chce se ve svém chování polepšit.

Po psychologickém vyšetření je domluveno psychiatrické konzilium. Odborníci chování dívky posoudili jako suicidální pokus v reakci na dlouhotrvající disharmonické rodinné prostředí, v návaznosti na osobnostní strukturu dívky. Zkratkovitou reakci vylučuje zanechání dopisu na rozloučení. Dívka je zpětně ke svému jednání kritická. Propuštění dívky do domácího prostředí je podmíněno zahájením pravidelné psychoterapie zaměřené na práci s rodinou a její harmonizaci.

Kazuistika 7

Jiným příkladem je 15letá dívka, která byla psychologicky vyšetřena po úmyslném požití léků. V rozhovoru dívka uvádí, že se přes Facebook „strašně pohádala" se svou nejbližší kamarádkou. Byly prý na sebe velmi hrubé a vulgární. Ještě to odpoledne za ní přijel na internát přítel její kamarádky a vyhrožoval ji „likvidací", že vše co napsala, dá přečíst vychovatelkám a učitelkám. Dívka byla po hádce psychicky dekompenzovaná, bála se, že ji vyhodí ze školy a internátu. Vzala si léky s pocitem, že se tak všechno vyřeší. Už by to nikdy neudělala. Neví, co ji to napadlo. Její kamarádka za ní byla v nemocnici, vše si odpustily.

Psychické problémy nemívá, spíš je to ona, která umí křičet a prosadit se. V životě se hodně trápila, když se rodiče rozvedli, to jí bylo 12 let. Žije s matkou a mladším nevlastním sourozencem. Je v 1. ročníku SŠ, v kolektivu problémy neguje, s prospěchem problémy nemá.

Psycholog i psychiatr hodnotí situaci jako zkratkovitou reakci na krátkodobý a intenzivní stres. Po propuštění je zajištěna kontinuální péče klinického psychologa.

Kazuistika 8

Posledním příkladem je 17,6letá dívka přijatá po úmyslné intoxikaci léky. Ještě při psychologickém vyšetření je zřejmé, že trvá sebevražedný úmysl. Dívka dokonce přemýšlí nad možnostmi, jak dokonat suicidální pokus při hospitalizaci.

Vyšetření prokazuje přítomnost depresivní symptomatologie. Ve svých náladách není dívka odklonitelná, je apatická, hypobulická, hypomimická, mluví o pocitu bezmoci a beznaděje, emočně nereaguje. Ke svému jednání není zpětně kritická, přítomny jsou suicidální ideace a proklamace. Dívka zvažuje další požití léků („v nemocnici jsou přeci lehce dostupné“), jiné možnosti nezmiňuje.

O výsledcích vyšetření je informovaný ošetřující lékař a středně zdravotnický personál. Zajišťuje se zvýšený dohled u pacientky. Realizuje se konzilium pedopsychiatra, které potvrzuje depresivní proces.

Během následujícího dne je se souhlasem matky dívka přeložena na dětské oddělení psychiatrické léčebny.

Doporučená literatura

1. Poněšický J. Psychosomatika pro lékaře, psychoterapeuty i laiky. Praha, Triton, 2002.
2. Říčan P., Krejčířová D., a kolektiv. Dětská klinická psychologie. Praha, Grada Publishing, 1997.

4 Antibiotická terapie v pediatrii

Eleni Mikušková

4.1 Bakterie

Bakterie jsou živé organizmy, které se rychle množí a šíří. Mnohé z nich jsou vybaveny faktory virulence a mohou být příčinou infekčních onemocnění u lidí, zvířat i rostlin.

Bakterie tvoří jednu ze čtyř skupin mikrobů, do nichž patří také viry, mykotické organizmy (kvasinky a plísně) a jednobuněčné paraziti. Bakterie jsou nedílnou, přirozenou a potřebnou součástí života člověka. V jeho těle se podílejí na zpracování potravy, produkují některé vitamíny, osidlují kůži a sliznice a jako první kontakt s vnějším prostředím zabraňují usídlení a proliferaci patogenních bakterií. Bakterie jsou schopny způsobit infekce různé závažnosti. U oslabených osob mohou infekci způsobit i mikrobi s velmi nízkou patogenitou.

Období od časných čtyřicátých do sedmdesátých let minulého století se nazývá „zlatý věk antibiotik“, neboť v jeho průběhu byla objevena téměř všechna nová antibiotika. Po prvním antibiotiku penicilinu patřícímu do skupiny beta-laktamů byly v rychlém sledu objeveny aminoglykosidy, chloramfenikol, tetracyklin, makrolidy, glykopeptidy, streptograminy, chinolony, linkosamidy a trimetoprim. V průběhu dalších dvaceti let se vývoj antibiotik omezil na syntézu derivátů základních členů jednotlivých skupin antibiotik, z nichž však jen některé měly výrazně lepší vlastnosti než antibiotikum, od něhož byly odvozeny. Na přelomu nového tisíciletí byly objeveny jen dvě nové skupiny antibiotik – lipopeptidy a oxazolidinony.

4.2 Antibiotická rezistence bakterií

Rezistence bakterií k antibiotikům patří k nejpalčivějším medicínským problémům.

Roste počet bakterií zasažených rezistencí i počet antibiotik, k nimž jsou jednotlivé druhy bakterií rezistentní. Mnohé infekce způsobené rezistentními původci proto vzdorují léčbě původně účinnými antibiotiky. Nejzávažnější jsou případy infekcí způsobených multirezistentními původci, pro které v současné době neexistuje žádné účinné antibiotikum.

Infekce způsobené rezistentními kmeny u hospitalizovaných pacientů mají vyšší mortalitu než infekce způsobené citlivými kmeny stejných bakterií. Léčba rezistentní infekce je příčinou zvýšených nákladů pro nezbytnost použít dražší antibiotika, potřebu izolace pacientů kvůli snížení nebezpečí přenosu rezistentních kmenů a prodlouženou dobu hospitalizace.

4.2.1 Definice rezistence

Podle *klinické* definice je původce infekce rezistentní, je-li koncentrace antibiotika potřebná k jeho inhibici vyšší než arbitrárně dohodnutý break-point (hraniční koncentrace), užívaný k rozdělení bakterií na „citlivé“ a „rezistentní“, takže je vysoká pravděpodobnost selhání léčby infekce tímto antibiotikem. V čistě *biologickém* významu označuje termín „antibiotická rezistence“ situaci, v níž je k inhibici jedince nebo části populace jednoho druhu bakterie zapotřebí vyšší minimální inhibiční koncentrace (MIC) určitého antibiotika než k inhibici ostatních členů této

populace. Nemusí to však nutně znamenat rezistenci klinickou, je-li hodnota MIC antibiotika v této populaci bakterií nižší než jeho break-point. Podle ***genetické*** definice obsahuje rezistentní kmen geny rezistence k jednomu nebo více antibiotikům; ani tato skutečnost však nemusí znamenat klinickou rezistenci, není-li přítomnost genu rezistence fenotypově vyjádřena. Z různých definic rezistence vyplývá, že na bakterie (a obecně na všechny mikroby) nelze pohlížet jen jako na „rezistentní" nebo „citlivé", neboť – s výjimkou přirozeně rezistentních druhů – tzv. citlivé bakteriální populace obsahují jedince s různým stupněm citlivosti k určitému antibiotiku a v konečném důsledku je rozhodující, jak velký počet jedinců účinek antibiotika přežije.

4.2.2 Mechanizmy rezistence

Rezistence se rozvine v důsledku produkce enzymů, které antibiotikum inaktivují, nebo pro specifické vlastnosti bakteriální buňky, které neumožňují antibiotiku zasáhnout místo svého účinku. Nejčastějšími typy enzymatické rezistence je inaktivace beta-laktamových antibiotik beta-laktamázami, nebo inaktivace aminoglykosidů, na níž se podílejí acetyltransferázy, fosfotransferázy a nukleotidyltransferázy.

Častá je adaptace buňky na přítomnost antibiotika. První bariérou vstupu je buněčná stěna. Snížením její propustnosti nemůže antibiotikum pronikat ke svým cílovým místům.

Mutace v cílových místech antibiotik, např. mutace v genech kódujících ribosomální RNA, jsou zodpovědné za rezistenci antibiotik zacílených na inhibici proteosyntézy (např. tetracyklinů, makrolidů).

Jednotlivé mechanizmy rezistence se mohou vzájemně kombinovat a potencovat. Jedná se tedy obvykle o komplexní jev zahrnující více faktorů.

Mechanizmy rezistence kóduje genom bakterie.

4.2.3 Vznik antibiotické rezistence

Předpokládá se, že produkce antibiotik je přirozený jev, jímž určití mikrobi od svého vzniku uplatňovali výhodu před jinými mikroby, a geny rezistence jim sloužily k ochraně před inhibicí vlastními antibiotiky. Determinanty rezistence tedy existují v přírodě velmi dlouho a vznikly dávno před zavedením antibiotik do lékařské praxe.

Rezistence může vznikat mutacemi ve stávající genetické výbavě bakterie. Některé enzymy zodpovědné za rezistenci mohou svojí substrátovou specificitu rozšiřovat.

Bakterie mají schopnost předávat genetickou informaci několika způsoby: konjugací, transformací a transdukcí.

Sdružená rezistence znamená, že bakterie nesoucí tyto genetické elementy jsou rezistentní k několika skupinám antibiotik najednou. Velmi častá je například sdružená rezistence k beta-laktamovým antibiotikům, aminoglykosidům, fluorochinolonům a sulfonamidům.

4.2.4 Selekce a šíření rezistence

Rezistentní populace mikrobů se musí výrazně pomnožit, aby byla schopná v konkurenci ostatních mikrobů přežít. Látky s antimikrobním účinkem (antimikrobní léčiva, dezinfekční prostředky, těžké kovy) potlačují citlivou populaci mikrobů a umožňují přežití a množení mikrobů rezistentních, které nakonec nad citlivou populací převládnou. Hlavním důvodem je více než sedmdesát let trvající používání antibiotik, které z populace bakterií selektuje jedince s výhodnými geny rezistence, a ti se pak mohou množit i v přítomnosti antibiotika nebo antibiotik.

Masivní používání dezinfekčních prostředků ve zdravotnictví, veterinářství, zemědělství a zejména každodenně v domácnostech ve formě čisticích prostředků se jeví být významnější hrozbou pro šíření rezistence než samotná antibiotika. Spotřeba dezinfekčních prostředků, které zcela ztratily účinek na nemocniční bakterie, se přesunula za mohutné reklamní kampaně do komunity, v níž je namířena na zcela zbytečné, a dokonce škodlivé potlačování běžně se vyskytujících bakterií. Dezinfekční prostředky, zejména je-li jejich účinnost na bakterie znehodnocena naředěním do nízkých koncentrací, totiž stimulují činnost efluxních pump, schopných z buněk bakterií odstraňovat různé škodlivé látky včetně mnoha antibiotik, a tak vytvářet multirezistentní kmeny. Předpokládá se, že právě používání dezinfekčních prostředků v komunitě stimulovalo výskyt a šíření komunitních MRSA.

4.2.5 Lokality s nejvyšším rizikem výskytu a šíření rezistence

Selekce a šíření rezistentních kmenů nejúspěšněji probíhá v prostředí s vysokou koncentrací lidí nebo zvířat, kde se často aplikují antibiotika nebo dezinfekční prostředky. Mezi prostředí umožňující vznik a šíření rezistentních kmenů patří zejména: nemocniční zařízení, ústavy sociální péče a podobná zařízení, velkochovy zvířat.

Rezistentní bakterie se mohou dostávat do prostředí odpadních vod, případně kontaminují potraviny, a dochází tak k tzv. klonálnímu šíření. V ČR se vyskytují klony E. coli, produkující širokospektrou beta-laktamázu (ESBL), a klony Klebsiella pneumoniae (producent ESBL, ale i karbapenemáz). Podobně i u MRSA. Rovněž kmeny enterokoků rezistentních k vankomycinu se vyskytují v nemocničním prostředí.

Gramnegativní tyčky (především enterobakterie, pseudomonády a acinetobakteři) jsou producenti ESBL a jsou rozšířeni v komunitě i v chovech hospodářských zvířat.

Významným problémem posledního desetiletí je nárůst rezistence ke karbapenemům u všech tří výše zmíněných skupin. U infekcí způsobených bakteriálními kmeny rezistentními ke karbapenemům zůstává účinný obvykle pouze kolistin. Nejsou však výjimkou ani infekce, jejichž původce je rezistentní ke všem dostupným antibiotikům.

V ČR zaznamenáváme alarmující vzestup rezistentních kmenů izolovaných jako původci infekcí v komunitě i v nemocnicích. Obzvlášť závažný je u gramnegativních tyček, které způsobují invazivní infekce u hospitalizovaných nemocných, a je jedním z nejvyšších mezi 28 státy Evropy. V průběhu 10 let především u MRSA (meticillin-resistant Staphylococcus aureus), *Escherichia coli* k fluo rochinolonům a *Klebsiella pneumoniae* k cefalosporinům III. generace (cefotaxim, ceftazidim).

Na základě těchto a dalších důkazů byl v rámci Usnesení Vlády ČR ustanoven Věstníkem 9/2009 ministerstva zdravotnictví **Národní antibiotický program (NAP).** Hlavní činnosti a funkce NAP jsou vyjmenovány a podrobně rozvedeny v Akčním plánu NAP pro období let 2012 až 2013. Mezi 11 prioritních aktivit patří: surveillance antibiotické rezistence v humánní a veterinární oblasti; surveillance spotřeby antibiotik v humánní a veterinární oblasti; doporučené postupy pro používání antibiotik a kontrolu antibiotické rezistence; indikátory kvality používání antibiotik; podpora racionální preskripce antibiotik a kontrola antibiotické rezistence v primární a ambulantní péči; implementace nemocničních antibiotických programů; zlepšení informovanosti a posílení spoluzodpovědnosti laické veřejnosti a zachování účinnosti antibiotik a omezení šíření antibiotické rezistence; inovace činnosti antibiotických středisek; informační podpora a propagace činnosti NAP; vzdělávání předepisujících lékařů a zdravotnického personálu v uvážlivém používání antibiotik a kontrole antibiotické rezistence; agenda infekcí spojených se zdravotní péčí.

K potlačení výskytu a šíření rezistentních kmenů, a tím k zachování účinnosti stávajících antibiotik, lze v každodenní praxi významně přispět dodržováním požadavku na cílenou léčbu infekce, která vyžaduje **průkaz původce infekce a preferenci volby antibiotik** v případě, kdy je aplikace antibiotik nezbytná.

Mikrobiologické vyšetření vzorku odebraného z místa infekce a vyšetření citlivosti prokázaného původce infekce je nejlepší způsob, jak zvolit nejvhodnější a nejúčinnější antibiotikum pro léčbu, a snížit tak možnost rozvoje rezistence na minimum. Nevyšetření příčiny infekce vede k polypragmazii, prolongování léčby a k akceleraci rozvoje rezistence, zejména je-li empirická léčba infekce neúspěšná. Urgentní potřeba okamžitého zahájení léčby při nebezpečí z prodlení se týká jen nepatrného zlomku infekcí léčených antibiotiky, ve všech ostatních případech lze vyčkat výsledku vyšetření. Platí, že v těchto případech je přesnost výsledků důležitější než rychlost. Volba Antibiotika pro léčbu dané infekce musí splňovat požadavek na maximální účinnost a co nejužší spektrum účinku zacílené na určitého původce. Tyto vlastnosti jsou předpokladem pro optimalizaci léčby a minimalizaci výskytu rezistence. Doporučení Světové zdravotnické organizace a Evropské unie zaměřené na kontrolu antibiotické rezistence cíleným užíváním nezbytně nutných antibiotik vedlo k vypracování konsenzuálních dokumentů, které garantuje Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně (ČLS). Příslušné dokumenty připravuje Subkomise pro antibiotickou politiku při ČLS a jsou zveřejněny na stránkách ČLS. Za největší přínos těchto dokumentů lze považovat skutečnost, že jsou výsledkem kvalifikovaného mezioborového konsenzu a vycházejí z objektivních údajů o stavu rezistence bakterií v ČR, které shromažďuje a analyzuje Národní referenční laboratoř pro antibiotika formou kontinuální nebo periodické surveillance po dobu posledních šestnácti let.

4.3 Přehled o normální mikroflóře zdravého člověka

Každý zdravý jedinec s sebou nosí po celý život řádově něco mezi 10^{13} až 10^{15} živých mikrobů, mezi nimiž vládnou poměrně přísná pravidla mezidruhové rovnováhy a vzájemných vztahů. Tato mikroflóra si udržuje též rovnováhu s mikroflórou prostředí v němž žijeme a do jisté míry zde probíhá neustálá směna. Přítomnost vlastní mikrobní flóry na kůži, sliznicích a ve střevním obsahu představuje velmi účinnou bariéru proti invazi jiných, potenciálně nežádoucích mikrobních druhů zvenčí. Jde tedy o vztah oboustranně výhodný. Člověk žije v neustálé interakci se světem mikroorganizmů, aniž si to za normálních okolností uvědomuje. Mikroorganizmy nejen formují nás, ale i my svou existencí, svými biologickými reakcemi i vědomou činností formujeme mikroorganizmy, které se jako každá živá bytost trvale přizpůsobují měnícím se životním podmínkám. Třeba dodat, že se to daří mikroorganizmům mnohem pohotověji než člověku.

Kůže: k typickým bakteriím, které nalézáme na kůži, patří především *Staphylococcus epidermidis, Corynebacterium sp., Mycobacterium smegmatis* aj. V okolí rtů a nosu se k nim přidružují i mikroby přilehlých sliznic.

Dutina ústní a pharynx: osídlení zhruba 40 druhy různých mikroorganizmů. Patří k nim především viridující streptokoky (Streptococcus salivarius, Streptococcus mitis, aj.), nepatogenní korynebakteria, některé enterobakterie (Escherichia coli, Klebsiella sp. aj.) a *Haemophilus sp.* Významnou část mikroflóry dutiny ústní tvoří anaerobní bakterie peptostreptokoky, aktinomycety, fusobakterie, spirochety aj. Běžnou součástí mikroflóry dutiny ústní jsou ale také některé viry (např. adenoviry), kvasinky a prvoci (*Entamoeba gingivalis*).

Nosní sliznice: je osídlena velmi pestrou mikroflórou odpovídající zhruba paletě bakterií, které nalézáme v dutině ústní. Dominujícími druhy jsou zde **stafylokoky, mikrokoky, korynebakteria,** některé druhy **neiserií a viridujících streptokoků.**

Zažívací trakt: u zdravého člověka nacházíme bohatou a pestrou mikrobiální flóru v dolní části tenkého střeva a ve střevě tlustém, zatímco horní části traktu (žaludek a jícen) bývají sterilní. Na střevní mikroflóře se podílejí především **anaerobní bakterie** (např. klostridia, fusobakterie, aktinomycety a anaerobní koky – peptostreptokoky). Aerobní mikroflóru tvoří především **enterobakterie** v čele s *Escherichia coli*. Z ostatních aerobních mikrobů nacházíme ve střevě např. **stafylokoky** a **nepatogenní listerie.** Nedílnou součástí střevní mikroflóry jsou ale i některé druhy **plísní a prvoků**. U kojenců jsou dominantními mikroby střevní mikroflóry **laktobacily** *(Lactobacillus bifidus)*.

Vaginální sliznice: specifická mikroflóra je u dospělé ženy tvořena především mikrobem *Lactobacillus vaginalis* – **Döderleinův bacil**. V malých počtech mohou být přítomny i některé jiné druhy mikrobů (enterobakterie, stafylokoky*)*. Přítomnost laktobacilů je vázaná na produkci estrogenů, proto je nenacházíme v pochvě před pubertou.

Močové cesty: ledviny a horní část močových cest jsou u zdravého člověka sterilní, dolní cesty močové (močová trubice, vagina, předkožka) je osídlována laktobacily, gardnerelami, hemolytickými streptokoky, bakteroidy, ureaplazmy. Ve všech případech se jedná o přirozenou mikroflóru.

Tento výčet fyziologické bakteriální kolonizace lidského organizmu by se mohl napohled zdát zbytečný. Uvádíme jej však proto, aby nedocházelo k nesprávnému hodnocení výsledků mikrobiálních odběrů. Jen tak lze zabránit někdy zbytečnému podávání antibiotik.

4.4 Antibiotika

V současné době termín antibiotika označuje léky schopné inhibovat růst a množení (*bakteriostatické*) nebo zcela inaktivovat (*baktericidní*) citlivé bakterie. Antivirotika, antimykotika a antiparazitika jsou antiinfektiva se specifickým účinkem na cílové skupiny příslušných mikrobů.

4.4.1 Rozdělení antibiotik

Dělíme je buď podle spektra účinnosti, intenzity účinku, místa a mechanizmu působení a chemické struktury. Rozdělení na bakteriostatické a baktericidní není zcela přesné, protože mnoho bakteriostatických antibiotik působí ve vyšších koncentracích rovněž baktericidně (chloramfenikol u meningokokové infekce). Naopak některá baktericidní antibiotika neusmrcují určité bakterie ani ve vysokých koncentracích (penicilin G enterokoky). Jiným hlediskem je zařazení antibiotik do skupin podle **farmakoterapeutického účinku,** např. protistafylokoková, protipseudomonádová, antianaerobní, protituberkulozní.

Podobná chemická struktura jednotlivých antibiotik umožňuje jejich zařazení do skupin. **Spektrum účinku** členů jednotlivých skupin na bakterie může být značně odlišné, jako je tomu u beta-laktamů nebo aminoglykosidů. Téměř shodné spektrum cílových bakterií s minimálními rozdíly mají antibiotika uvnitř skupin fluorochinolonů, makrolidů, linkosamidů nebo glykopeptidů. Podle toho, na kolik druhů bakterií antibiotikum účinkuje, lze rozdělit antibiotika na **úzkospektrá a širokospektrá.** V současné době je preferována léčba infekcí antibiotiky s úzkým spektrem namířeným na původce určité infekce. Širokospektrá antibiotika mají vyšší výskyt specifických nežádoucích účinků sdružených s léčbou, patří sem např. dysmikrobie, kvasinkové suprainfekce, postantibiotická kolitida a zejména rezistence.

4.4.2 Mechanizmus účinku antibiotik

Umožňuje antibiotiku přesně zacílit na esenciální komponenty bakteriálních buněk, k nimž nejčastěji patří:

- **buněčná stěna –** k antibiotikům, která inhibují syntézu peptidoglykanu (a tím syntézu stěny buňky) patří beta-laktamy (peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy aj.) a glykopeptidy (vankomycin, teikoplanin),
- **proteosyntéza** – mezi tato antibiotika patří tetracykliny, aminoglykosidy, makrolidy atd.,
- **syntéza nukleových kyselin** – nejznámějšími zástupci této skupiny jsou chinolony, které inhibují replikaci DNA, případně poškozují bakteriální DNA (metronidazol),
- **metabolizmus bakterie** – příkladem antimetabolitů je skupina sulfonamidů, které inhibují syntézu kyseliny listové, esenciální pro některé bakterie.

4.4.3 Indikace k antibiotické terapii

Antibiotika patří mezi nejúčinnější léčebné postupy, které lékaři mohou nabídnout. Přestože se předepisování antibiotik postupně snižuje, předpis na antibiotika si odnáší po návštěvě u lékaře příliš mnoho dětí. Nejčastější onemocnění horních cest dýchacích, (běžné nachlazení, bolesti v krku, ušní infekce, záněty středního ucha, bronchitidy a záněty vedlejších nosních dutin) jsou způsobena většinou viry a ne bakteriemi. Antibiotika tedy nejsou indikovaná, takže stále mnoho lékařů vydává předpis zbytečně. Významný je v tomto případě i tlak rodičů na lékaře. Jak tento jev omezit? Před každým podáním antibiotika by si měl být lékař jistý, že se jedná skutečně o bakteriální infekci. V České republice se 40–50 % antibiotik předepisuje zbytečně, tedy bez toho, aniž by je pacienti beze zbytku ke svému léčení potřebovali. Ročně jsou to antibiotika za zhruba jednu miliardu korun.

4.4.4 Zásady antimikrobiální terapie

Cílená antibiotická terapie – léčba infekcí na základě správné diagnózy a identifikace původce infektu (izolace původce určení jeho citlivosti na antibiotika). Podstatou je výběr antibiotika s nejužším spektrem účinku a zároveň nejnižší možnou toxicitou. Spíše pro chronické nebo subakutní infekce.

Léčba empirická (iniciální) – volba antibiotika, které nejvíce odpovídá očekávanému spektru patogenních mikroorganizmů a má potřebné **farmakokinetické vlastnosti**. U život ohrožujících infekcí, kde je nutno navodit dostatečný účinek co nejrychleji aniž bychom znali původce, jsou indikována širokospektrá antibiotika nebo kombinace antibiotik, které společně široké spektrum obsáhnou. Pro správnou volbu antimikrobiální látky je důležitá znalost základního onemocnění, eventuálně onemocnění interkurentních.

Kombinace antibiotik – z důvodu rozšíření antibakteriálního spektra, oddálení vzniku rezistence, docílení synergického účinku, snížení dávky jednotlivých antibiotik, a tím i snížení jejich vedlejších účinků (u závažných klinických stavů a u předpokládaných smíšených infekcí). Kombinací antibiotik lze dosáhnout různé účinky – synergický, antagonistický, aditivní a indiferentní.

Doba léčby – vychází ze znalosti původce, lokalizace infekce a stavu nemocného. Podmínkou je dokonalý doklad o efektivitě léčby. Předčasně ukončená antimikrobiální terapie je jedním z hlavních faktorů, které se podílí na vzniku rezistence bakteriálních kmenů.

Velikost dávky – rozeznáváme dávku jednotlivou (dosis singula, pro dosi), denní dávku (dosis pro die) a celkovou léčebnou dávku (dosis curativa). Velikost dávky je dána charakterem infekce a vlastnostmi antibiotika (jeho farmakokinetikou i farmakodynamikou), aktuálním stavem nemocného (daným zejména funkcí eliminujících orgánů), věkem nemocného a cestou podání.

Cesta podání – závisí na farmakokinetických vlastnostech antibiotika, tj. na jeho absorpci, distribuci a eliminaci, dále záleží na stavu nemocného a charakteru infekce.

Parenterálně – aplikace u těžkých systémových infekcí a tam, kde perorálně nelze dosáhnout dostatečné koncentrace v místě infekce nebo stav nemocného neumožňuje jinou než parenterální aplikaci. Intramuskulární aplikaci antibiotik v pediatrii využíváme velmi vzácně.

Perorálně – určeno pro léčbu lehkých a středně těžkých infekcí. Základním předpokladem pro tuto volbu je dostatečná biologická dostupnost. Při sekvenční terapii je nemocný po 2–3 dnech injekční léčby převeden na perorální terapii.

Důležité je znát vlastnosti používaných antibiotik, jejich spektrum účinku a správné dávkování.

4.4.5 Toxicita antibiotik

Antibiotika jsou jako celek relativně málo toxická pro chemickou odlišnost enzymatických systémů a buněčných komponent mikroorganizmů od obdobných struktur lidské buňky. Rozdíly však nejsou absolutní, proto s určitým větším či menším stupněm toxicity pro člověka je třeba počítat u **každého** antibiotika, i když někdy až v koncentracích daleko převyšujících obvyklé rozmezí. Pro všechna v praxi užívaná antibiotika je úprava dávek matematicky i experimentálně propracována a údaje jsou běžně dostupné. Z nedostatku znalostí o farmakologii a kinetice antibiotik a z přílišného spoléhání na jejich neškodnost vzniklo zbytečně mnoho vážných poškození pacientů podmíněných antimikrobními preparáty. Musíme brát v úvahu indikace, kontraindikace, nežádoucí účinky i lékové interakce.

4.4.6 Přehled některých antibiotik a jejich stručná charakteristika

Peniciliny

Peniciliny jsou více než padesát let jednou z nejčastěji užívaných skupin antibiotik. Peniciliny mají výborný bezpečnostní profil – jsou velmi málo toxické, jedinou podstatnou klinickou nevýhodou jsou alergické reakce.

Peniciliny patří do skupiny betalaktamových antibiotik. Mechanizmus účinku je shodný u všech betalaktamů, tedy **inhibice syntézy buněčné stěny**. Jejich účinek je **baktericidní**. Podle spektra účinku dělíme peniciliny na:

- **úzkospektré (základní, přirozené)** – účinné proti G+ bakteriím, oxacilin působí jen proti *Stafylococcus aureus* a částečně proti streptokokům,
- **širokospektré** – účinné proti G+ i G–.

Při **perorálním podání** se doporučují podávat nejméně 1 hodinu před jídlem nebo po jídle. Po **parenterálním podání** se rychle a kompletně vstřebávají. I. m. podávání v pediatrii téměř neindikujeme, **nevstupují intracelulárně, zato dobře pronikají** do extracelulární tekutiny. **Špatně pronikají přes hematoencefalickou bariéru,** i když zánětlivé meningeální změny jejich penetraci do CNS usnadňují. V**ylučují se především močí.** Biologický **poločas je krátký** (cca 1 hodina). Peniciliny mají účinek **nezávislý na koncentraci a nemají** postantibiotický účinek. Mají minimální nežádoucí účinky, avšak jejich nevýhodou je možná alergická

reakce. V praxi se často setkáváme s nesprávně udávanými údaji o alergických projevech. Mezi neobvyklé a **ojedinělé nežádoucí účinky patří Hoigného syndrom** (po arteficiálním podání **prokainpenicilinu** i. v. a následnou embolizací suspenze) nebo **Nicolaů v syndrom** (při podání intraarteriálním).

Tab. 4.1: Přehled penicilinů

Základní peniciliny pneumokoky, streptokoky, meningokoky, gonokoky a stafylokoky neprodukující beta-laktamázu	penicilin G, penicilin V	
Antistafylokokové peniciliny odolné vůči beta-laktamázám stafylokoků	oxacilin, cloxacilin, dicloxacilin, flucloxacilin	
Širkospektré peniciliny		
účinné proti spektru základních penicilinů (s nižší účinností na streptokoky) a některým G– (*H. influenzae, E. coli*), enterokokům, Listeria monoc., nejsou odolné vůči beta-laktam	**aminopeniciliny**	ampicilin, amoxicilin
částečně proti *Pseudomonas aeuginosa*, nejsou odolné vůči beta-laktamázám	**karboxypeniciliny**	ticarcilin
účinné vůči enterokokům, *Pseudomonas aeruginosa*, u těžkých infekcí se jejich účinek zesiluje kombinací s aminoglykosidy	**acylureidopeniciliny**	piperacilin
beta-laktamázy jsou enzymy, které štěpí betalaktamová antibiotika a vytváří tak na ně rezistenci	**+ inhibitory beta-laktamáz**	piperacilin/tazobactam

Cefalosporiny

Tab. 4.2: Cefalosporinová antibiotika

	Antimikrobiální spektrum	Indikace	Podání
Cefalosporiny 1. gen.	vysoká účinnost na G+ (streptokoky, stafylokoky kromě oxacilin rezistentních), účinnost na G– je nízká (účinné jsou proti *E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis*) odolnost vůči beta-laktamázám omezená	G+ infekce – stafylokoky (jako varianta oxacilinu), proti kterým jsou cefalosporiny 1. generace nejúčinnější, ale případná rezistence na oxacilin nebo meticilin je zkřížená se všemi generacemi cefalosporinů, u G– infekcí zejména močové infekce, krátkodobá profylaxe v chirurugii	**Parenterální podání:** cefazolin (terapie sepsí neznámého původu v kombinaci s aminoglykosidy, lék volby v chirurgické profylaxi), cefalotin, cefapirin. **Perorální podání:** cefalexin, cefadrexil
Cefalosporiny 2. gen.	antimikrobiální spektrum: na G+ stejně účinné jako cefalosporiny 1. generace, na G– (*E. coli, Klebsiella, Proteus*) mají účinnost vyšší, rozšířené spektrum o další G– (*H. influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Salmonella, Shigella, Enterobacter*)	běžné G– infekce, které nereagují na cefalosporiny 1. generace, většina respiračních infekcí, u G+ infekcí není výrazný rozdíl oproti 1. generaci	**Parenterální podání:** cefuroxim, cefamandol **Perorální podání:** cefuroxim-axetil (otitis media, sinusitis, epiglotitis, infekce kůže, měkkých tkání, močových cest), cefprozil, cefpodoxim proxetil
Cefalosporiny 3 .gen.	nižší účinnost vůči stafylokokům, ale dobrá účinnost vůči ostatním G+ kokům, nejvyšší účinnost na G– ze všech cefalosporinů (včetně *Proteus mirabilis, Serratia, Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa* – také se nazývají protipseudomonádové cefalosporiny), odolnost vůči beta-laktamázám je vyšší než u 1. a 2. generace, ale šíří se na ně rezistence (tzv. ESBL – širokospektré beta-laktamázy), proto by neměly být používány v monoterapii	indikovány jsou u G– infekcí s rezistencí na 1. a 2. generaci, sepse, pneumonie, pyelonefritidy, nitrobřišní a pánevní infekce, smíšené (G+ a G–, aerobní a anaerobní) infekce, G– meningitidy, těžké pseudomonádové infekce, závažné infekce *H. influenzae,* nejsou vhodné k chirurgické profylaxi (z důvodu nižší účinnosti na stafylokoky)	**Parenterální podání:** cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, cefoperazon, cefsulodin, co-cefoperazon (cefoperazon + sulbactam) **Perorální podání:** cefixim, ceftibuten, cefetamet pivoxil
Cefalosporiny 4. gen.	vysoce účinné proti G+ i G– (včetně *Pseudomonas aeruginosa*), odolnost vůči beta-laktamázám vyšší než u 3. generace	indikace: sepse, meningitidy, těžké infekce dolních cest dýchacích, močové infekce, infekce měkkých tkání, kůže, léčba infekce Pseudomonas, těžké nitrobřišní infekce	**Parenterální podání:** cefepim, cefpirom

Monobactamy

Jde o novou skupinu beta-laktamových antibiotik vyvinutou počátkem osmdesátých let. Pro klinické využití byl vybrán **aztreonam.** Spektrum účinku tohoto antibiotika je zvláštní, je takřka úplně zacílený na gramnegativní bakterie včetně *Pseudomonas aeruginosa*. Účinkuje i na kmeny rezistentní vůči řadě antibiotik. Na grampozitivní bakterie a aneroby neúčinkuje.

Karbapenemy

Jsou to beta-laktámová antibiotika s velkou odolností vůči beta-laktamázám. Hlavním představitelem je **imipenem-cilastatin**.Vykazuje neobyčejně široké spektrum antibakteriálního účinku zahrnující grampozitivní a gramnegativní aerobní i anerobní mikroorganizmy. Má rychlý baktericidní účinek a vykazuje vysokou odolnost vůči většině beta-laktamáz. Dalším derivátem se stejným účinkem je **propenem (Meropenem)**, který umožňuje podávání bez cilastatinu. **Ertapenem** je nový karbapenem, který není účinný proti Pseudomonas aeruginosa ani proti enterokokům. Tyto molekuly mají nejširší spektrum ze všech antibiotik vůbec. Stenotrophomonas maltophilia, stále častější původce nozokomiálních infekcí, je však přirozeně rezistentní.

Makrolidová antibiotika

Makrolidy jsou velmi oblíbenou skupinou antibiotik v ambulantní péči. V posledních letech byl celosvětově zaznamenán prudký vzestup spotřeby novějších makrolidů, které ve srovnání s erythromycinem mají výhodnější farmakokinetiku a nižší výskyt nežádoucích účinků. Nové makrolidy dokonce v některých lokalitách vytlačily penicilin z pozice „zlatého standardu" pro léčbu streptokokových a neumokokových infekcí. Vysoká a neuvážená potřeba makrolidů s sebou v řadě zemí přinesla vzestup rezistence běžných patogenů na makrolidy. Nutnost stanovení citlivosti (antibiogramu) platí zejména u stafylokoků a streptokoků, neboť v současné době je u nás rezistence k makrolidům zhruba u 17 % streptokoků a u 7 % pneumokoků! Chemická struktura je odlišná od **penicilinů** a **cefalosporinů**, proto je možné použít je při přecitlivělosti na **beta-laktamy**.

Na makrolidy jsou citlivé G– (**pertuse a difterie**) i G+ mikroorganizmy (**stafylokoky**), **anaeroby** (kromě *Bacteroides fragilis*), spirochety a intracelulární parazité (*Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia trachomatis*). Je velmi dobrý průnik do tkání a sekretů. Mají význačnou distribuci s výjimkou CNS. Nepronikají do mozkomíšního moku. Pronikají placentou a do plodu. Jejich účinek je nezávislý na koncentraci, v nižších koncentracích bakteriostatický, ve vysokých baktericidní. Rezistence je mezi makrolidy zkřížená. Makrolidy vyvolávají zejména GIT obtíže – průjem, anorexii, nauzeu a zvracení, cholestatickou žloutenku (závisí na celkově podané dávce).

Indikace:

Chlamydiové infekce, pneumonie, jejichž původcem je Mycoplasma nebo Legionella, streptokoky nebo stafylokoky, legionářská nemoc, kampylobakterové infekce, listerióza, záškrt, ORL infekce aj.

Při léčbě streptokokových a stafylokokových infekcí se mkrolidová antibiotika používají jako náhrada za penicilin u nemocných s přecitlivělostí.

Makrolidy rozdělujeme do dvou generací:

1. **generace** – erythromycin, spiramycin, oleandomycin, josamycin,
2. **generace** – clarithromycin, roxithromycin, azithromycin.

Linkosamidy

Představitelem této skupiny je **clindamycin.** Obdobně jako makrolidy mají dobrý, někdy i lepší účinek na grampozitivní koky, a navíc dobře (baktericidně!) účinkují i na anaerobní koky a anaerobní gramnegativní tyčky. Rezistentní jsou na *Clostridium difficile*, Neisseria, hemofily, enterokoky a gram-negativní aerobní a fakultativně anaerobní bakterie. Vznik rezistence S. aureus na erytromycin může být doprovázen vznikem rezistence i na klindamycin. Uvedené rezistence,

spolu s občasným výskytem pseudomembranozní kolitidy po užívání tohoto preparátu, vedly k postupnému omezení jeho používání.

Indikace:

Varianta beta-laktamů u pacientů s přecitlivělostí na penicilin, léčba G+ a anaerobních infekcí (*Bacteroides fragilis*, *Actinomyces species, Propionibacterium acnes, Fusobacterium species, Clostridium perfringens*), osteomyelitida způsobená S. aureus, infekce kloubů a šlach, infekce necitlivé na jiná protistafylokoková antibiotika, nemocniční použití u nemocných s infekcemi kostí a měkkých tkání (nitrobřišní smíšené aerobně anaerobní infekce v kombinací s aminoglykosidy), hlavně u infekcí, které vznikly v souvislosti s chirurgickým zákrokem v dutině břišní, lokálně u acne vulgaris. Po perorálním podání se výborně vstřebává i v přítomnosti potravy. V dostatečných koncentracích penetruje do většiny tkání a tělesných tekutin, včetně kostí a abscesů, ale průnik do mozkomíšního moku není dostatečný ani při zánětu. Mezi nepříjemné nežádoucí účinky patří pseudomembranózní kolitida při prorůstání *Clostridium difficile*, v případě výskytu se podává vankomycin nebo metronidazol.

Glykopeptidová antibiotika

Glykopeptid **vankomycin** byl izolován již v roce 1956, ale jeho výrazná účinnost proti grampozitivním kokům došla širokého uplatnění až s nástupem rezistence *Staphylococcus aureus* na methicilin a většinu ostatních skupin antibiotik v 70. letech. Předtím byl používán převážně u pacientů alergických na penicilin a vyžadujících baktericidní léčbu a dále při perorální léčbě pseudomembranózní kolitidy klostridiového původu. Nověji objevený glykopeptid **teicoplanin** se stejně jako vankomycin dnes používá s větší obezřetností. Při infekcích grampozitivními koky (*Str. pneumoniae, S. pyogenes* a jiné streptokoky, *Staphylococcus aureus* a koaguláza – negativní stafylokoky rezistentní na oxacilin), koryneformními bakteriemi a listeriemi, u závažných (život ohrožujících) stavů a imunodeficitních pacientů v kombinaci s jinými širokospektrými antibiotiky. Teicoplanin má menší výskyt jinak nezanedbatelných nežádoucích účinků (možnost oto- a nefrotoxicity). Na enterokoky působí pouze bakteriostaticky, jejich rezistence na něj však nemusí být vždy zkřížená s vankomycinem. V roce 1996 byl objeven kmen zlatého stafylokoka (*Staphylococcus aureus*), který je na vankomycin rezistentní. Rezistence na glykopeptidy vzniká poměrně nesnadno, ale nutno s ní počítat při intenzivnějším používání tohoto antibiotika. Hojným a zřejmě nezodpovědným užíváním vankomycinu stoupla i rezistence enterokoků (VRE). Mezi nežádoucí účinky patří místním drážděním vznikající flebitidy (zejména po paravenozní aplikaci) ototoxicita a nefrotoxicita (v přímé závislosti na plazmatické koncentraci) a při rychlé aplikaci se může objevit „**red man syndrom**“, proto se vankomycin podává i. v. infuzí alespoň po dobu 1 hodiny.

Teicoplanin je glykopeptid se spektrem podobným vankomycinu. Nemá s ním zkříženou rezistenci, je velmi dobře snášen a není toxický. Je určen pro parenterální podání. Biologický poločas má delší než vankomycin.

V souvislosti se vznikající rezistencí MRSA k vancomycinu byl objeven v roce 1996 Linezolid – oxazolidinové antibiotikum. Oxazolidiny jsou nejvýznamnější skupinou antibiotik studovanou v posledních 40 letech.

Tetracyklinová antibiotika

Byla izolována na přelomu 40. a 50. let a později semisynteticky upravována. **Tetracyklin** se v pediatrické praxi již nedává pro svou výraznou toxicitu. Spektrum účinku je velmi různorodé.

Původně velmi široké spektrum účinnosti se podařilo širokým používáním a zneužíváním zúžit. Mezi výborně citlivé a s malým počtem rezistetních kmenů patří rody Bacillus anthracis, *Listeria monocytogenes, Actinomyces israelii, Chlamydia spp., Rickettsia spp., Borrelia spp., Francisella tularensis, Brucella spp*. U grampozitivních koků musíme počítat se značným výskytem rezistence. Totéž platí pro gramnegativní bakterie. U anaerobních kmenů nacházíme celou škálu citlivosti od velmi citlivých kmenů různých rodů až po úplnou klinickou rezistenci. Působí převážně bakteriostaticky. **Oxytetracyklin** má podobné vlastnosti jako základní derivát. Počátkem sedmdesátých let se hlavním používaným tetracyklinovým preparátem druhé generace stal **doxycyklin**. Dalším je méně používaný **minocyclin**. Mezi tetracykliny 3. generace patří **thiacyklin**. *S* novými preparáty se podařilo snížit toxicitu a nežádoucí účinky. Tetracyklinová antibiotika jsou kontraindikována **u dětí** do 8 let věku (dle některých autorů do 12 let věku) z důvodů poruchy vývoje kostí, zubů a pojivových tkání. Alergizace je poměrně vzácná.

Aminoglykosidová antibiotika

Prvním antibiotikem této řady byl **streptomycin** vyvinutý ve 40. letech. Vyskytuje se vůči němu řada rezistentních kmenů a má nefrotoxický a ototoxický účinek. Působí velmi dobře na mykobakterie, dobře citlivé jsou i gramnegativní bakterie (enterobakterie, hemofily, *Pasteurella multocida, Yersinia pestis* a *Francisella tularensis*). Pseudomonády, acinetobaktery, vibria, anaerobní bakteroidy a větší část grampozitivních koků jsou rezistentní. Zásadním krokem dalšího vývoje bylo objevení **gentamicinu**, pak **tobramycinu, amikacinu** a **netilmicinu**. Nověji pak **isepamicin** a **spektinomycin**.

Hlavním polem účinku jsou gramnegativní bakterie včetně problémových. Anaerobní mikroorganizmy, enterokoky jsou rezistentní. V pediatrické praxi je nejvíce využíván netilmicin. Spektrum účinku je někdy rozšířeno o kmeny rezistentní na gentamicin, ale především je důležitá nesporně nižší toxicita. Doporučuje se monitorování hladin aminoglykosidů v krvi. Působí převážně baktericidně. Často se kombinují s beta-laktamovými antibiotiky. Z hlediska alergizace patří k nejméně aktivním antibiotikům.

Chinolonová chemoterapeutika

Chinolonová chemoterapeutika se používala v léčbě močových infekcí od 60. let minulého století. V průběhu let jsou do klinického používání zaváděny jejich deriváty se systémovým účinkem, souhrnně nazývané fluorochinolony. Nárůst spotřeby fluorochinolonů v nemocničním prostředí i v komunitě byl následován rychlým vzestupem a šířením rezistence mikrobů. Chinolony patří k vůbec nejrizikovějším skupinám antimikrobních léčiv, protože rezistence k nim vzniká velmi rychle, u některých původců infekcí už v průběhu léčby, a je povětšinou zkřížená mezi všemi zástupci. V ČR se rezistence k ciprofloxacinu u *Escherichia coli* zvýšila v posledních letech z 8 % v roce 2001 na 20 % v průběhu roku 2005. Ještě rychlejší vzestup frekvence rezistence byl pozorován u druhů *Klebsiella pneumonie* a *Pseudomonas aeruginosa*, kde po počáteční dobré účinnosti je v současné době k fluorochinolonům rezistentní 1/3–1/2 invazivních kmenů

Příčina narůstající rezistence:

nadměrné spotřeba, preference FQ na úkor jiných, epidemiologicky bezpečnějších antibiotik, nadměrná spotřeba FQ s omezenou systémovou distribucí – norfloxacin, léčba bez ohledu na lokalizaci a etiologii infekce, nadměrné používání jednoho přípravku na všechny typy infekcí vede

snadněji ke vzniku a šíření R a rychlému znehodnocování celé skupiny a přehlížení významu nízkých hladin R (detekce, interpretace, klinická aplikace).

Chinolonové deriváty I. generace se dnes používají minimálně. Průlomem v této skupině se stala příprava fluorovaných chinolonů s velmi širokým spektrem účinku a dobrým průnikem do tkání v 70. letech. Modernizace těchto léčiv se dnes ubírá směrem k posílení účinnosti na grampozitivní bakterie (chinolon 4. generace **sparfloxacin**) a k výhodnější farmakokinetice umožňující podávání l× denně (**sparfloxacin**, **rufloxacin**, **fleroxacin**, **lomefloxacin**) oproti zatím běžnému podávání 2× denně (**ciprofloxacin**, **ofloxacin**, **pefloxacin**, **norfloxacin**). Fluorochinolony zahrnují do svého spektra gramnegativní bakterie, především species: Escherichia, Proteus Citrobacter, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Pseudomonas, Neisseria, Haemophilus, Acinetobacter, Serratia, Enterobacter, Branhamella, Legionella, Campylobacter, Aeromonas, Yersinia, Pasteurella, Vibria. Z grampozitivních bakterií pak stafylokoky, včetně producentů beta-laktamáz, listerie a korynebakteria. Slabší účinek mají proti streptokokům, chlamydiím a mykoplazmatům (neplatí to pro sparfloxacin). Fluorochinolony selhávají proti enterokokům, spirochetám, nokardiím a anaerobním bakteriím, s výjimkou některých klostridií. Působí baktericidně. Rezistence není příliš vysoká, vzrůstá však v zemích, v nichž jsou fluorochinolony běžně používány ve veterinární medicíně. Při dlouhé léčbě se rezistence na chinolony objevuje zejména u stafylokoků a pseudomonád, především u nozokomiálních kmenů, a proto se neobejdeme bez antibiogramu. Alergie na chinolony je poměrně vzácná, jsou poměrně dobře snášeny. Výhodou je i velmi dobrá vstřebatelnost po perorálním podávání. Mají příliš široký a razantního účinek, například s ohledem na fyziologickou mikroflóru člověka.

Fluorochinolony jsou léky rezervní, indikované jen v situacích, kde jsou jiná antibiotika in vitro neúčinná nebo nevhodná pro léčbu z důvodu toxicity či nežádoucích účinků. Při výběru je třeba zohlednit etiologii a lokalizaci infekce ve vztahu k farmakodynamickým vlastnostem: *P. aeruginosa* – ciprofloxacin, S. maltophilia – levofloxacin, Enterobakterie – levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, *Str. pneumoniae* – moxifloxacin, sporně levofloxacin. Dávka a aplikační interval výrazně ovlivňují klinickou účinnost a epidemiologickou bezpečnost. Další nadměrná a nevhodná aplikace přináší perspektivu znehodnocení celé skupiny a nespecificky zvyšuje výskyt rezistence i k dalším antibiotikům.

Často diskutovanou otázkou je podávání fluorochinolonů u dětí. Jsou kontraindikovány v těhotenství a laktaci, ale také u dětí a adolescentů, a to z důvodu prokázaného poškození růstových chrupavek u mláďat několika druhů laboratorních zvířat. Nicméně tento striktní postoj k jejich užívání je velmi často kritizován. Někteří autoři považují riziko chinolony indukované artropatie za irelevantní a požadují rozšíření jejich používání v pediatrické populaci. V indikovaných případech, např. exacerbace u cystické fibrózy a jiné indikace, tato antibiotika použijeme.

Dle klinických studií není vznik artropatie po podání fluorochinolonů u dětí a adolescentů dokazatelný.

Sulfonamidová chemoterapeutika

Sulfonamidy jsou rozsáhlá skupina antibiotik působících na mikroby bakteriostaticky, pomocí kompetitivní inhibice zamezují správnému průběhu cyklu kyseliny listové. Ve většině případů však sulfonamidy byly již nahrazeny účinnějšími a méně toxickými léky. Nejúčinnější je je *kotrimoxazol* (směs trimetoprimu se sulfametoxazolem v poměru 1 : 5). Jejich působení je synergické. Další výhodou je baktericidní účinek. Spektrum účinku je poměrně široké a zahrnuje především streptokoky a stafylokoky, střevní tyčky, Haemophilus influenzae, včetně rezistentních kmenů na ampicilin, *Branhamella catarrhalis*, gramnegativní koky, legionely, brucely,

chlamydie a nokardie. Vznik rezistence je zřetelně pomalejší než u jednotlivých složek. Kmeny rodů Pseudomonas, Aeromonas, Klebsiella, Campylobacter patří mezi rezistentní, stejně jako chlamydie, rickettsie, leptospiry a spirochety. Kontrolní testy citlivosti na kotrimoxazol jsou nezbytností! Vzhledem k tomu, že ve vyšších dávkách zabírá na *Pneumocystis jiroveci*, nachází uplatnění u pacientů imunodeficitních. Má malé vedlejší účinky, dobře se vstřebává, vylučuje se hlavně močí, a proto se často používá v pediatrické praxi při léčbě infekcí močových cest i jako profylaxe. Poměrně častá je alergizace.

Chloramfenikolová antibiotika

Hlavní představitel **chloramfenikol** byl izolován již v roce l947. Dobře proniká do tkání, proniká také do mozkomíšního moku.

Indikace: břišní tyfus, těžké anaerobní infekce, meningokokové nebo pneumokokové infekce CNS (absces).

Možnost vzniku myelodepresivního účinku s výskytem těžké agranulocytózy významně omezuje jeho využití v pediatrii. Vzácně se používá na tyfus a paratyfy, infekce centrálního nervového systému s pravděpodobností účasti anaerobů (mozkový absces) a komunitní meningitidu a rickettsiové infekce u pacientů, kde hrozí nebezpečí nesnášenlivosti méně rizikových antibiotik.

Nitroimidazoly

Zařazují se sem nitroderiváty imidazolu – metronidazol a ornidazol. Účinkují na anaerobní bakterie, v kombinaci s beta-laktamovými antibiotiky se používají i na terapii smíšených aerobních a anaerobních infekcí i na eradikaci *H. pylori*. Používají se i na léčbu trichomonacidní infekcí, giardiózy, amébových dyzentérií a jiných parazitóz.

Nitrofurany

Mezi nitrofurany patří nitrofurantoin a nifuratel. Nitrofurantoin má široké spektrum účinku, používá se hlavně při infekcích močových cest. Účinkuje na gram-bakterie z čeledi Enterobacteriaceae, s výjimkou *Proteus spp*. Není účinný na pseudomonád. Účinkuje na gram + koky (stafylokoky, streptokoky a enterokoky). Nifuretel působí i na trichomonády, giardie a Entamoeba. S výhodou se používá v profylaktické terapii infekcí močových cest u dětí.

Do tohoto stručného přehledu nejsou zařazena antimykotika, antituberkulotika, antiparazitika a antivirotika, která ponecháváme pro danou specifickou oblast.

4.5 Závěr

Výskyt a šíření antibiotické rezistence bakterií jsou úzce spjaty s užíváním antibiotik. V současnosti, kdy je v prostředí přítomen trvalý tlak antibiotik používaných pro léčbu a profylaxi infekcí u lidí i zvířat, jsou citlivé bakterie postupně nahrazovány rezistentními. Rezistence původce infekce je častou příčinou selhání léčby, ohrožuje také účinnost nových antibiotik poměrně brzy po jejich zavedení do klinické praxe, a proto stagnuje vývoj nových antibiotik. Tomuto nepříznivému stavu lze čelit důsledným dodržováním opatření proti výskytu a šíření antibiotické rezistence. Patří mezi ně zejména vyloučení všech zbytečných aplikací antibiotik, např. u virových infekcí, výlučné používání antibiotik až po důsledném stanovení diagnózy.

Respektování požadavku na antibiotikum s co nejužším spektrem účinku na pravděpodobného nebo prokázaného původce infekce, důsledné provádění kontroly infekcí a dodržování hygieny rukou přispívají k zamezení šíření rezistentních kmenů bakterií v komunitě i v nemocnici.

Existují infekční choroby, které jsme schopni pomocí antibiotik léčit, ale hrozí, že jejich neuváženým používáním o tuto schopnost připravíme příští generace. Nedojde-li ke změně, hrozí návrat rozvoje infekčních onemocnění se všemi jeho důsledky.

Doporučená literatura

1. M. Bednář, V. Fraňková, J. Schindler, A. Souček, J. Vávra Lékařská mikrobiologie, Bakteriologie, virologie, parazitologie;nakl.: Triton, 1. vyd., 1996.
2. P. Husa, L. Krbková, D. Bartošová a kol. Infekční lékařství – Učební text pro studenty všeobecného lékařství, nakl: MU Brno, 1. vyd., 2011.
3. U. Frank, E. Tacconelli The Daschner Guide to In-Hospital Antibiotic Therapy, Antibiotic Therapy of the Principal Infections in Children and Adults, 2012.
4. Kolář M., Urbánek K., Hanulík V., Vojtová V. Klin, Vliv antibiotické léčby na vývoj bakteriální rezistence; Farmakol Farm 2010;24(4):181–183.
5. Interpretace výsledku vyšetření citlivosti k beta-laktamům u enterobakterií produkujících beta--laktamázy hydrolyzující cefalosporiny III. a IV. generace a karbapenemy; Hrabák J, Žemličková H, Bergerová T., Urbášková P. Epidemiol. Mikrobiol Imunol 2011;60(1):4–6.
6. Mobilní genetické elementy v epidemiologii rezistence bakterií k antibiotikům; Hrabák J., Zemanová A., Chudáčková E. Epidemiol Mikrobiol Imunol 2010;59(2):55–66.

5 Výživa v pediatrii

Mária Véghová-Velgáňová

Adekvátní výživa v dětském věku je důležitá pro zdravý vývoj a růst dítěte. U dětí, které jsou nevhodně živeny, je v důsledku alterovaného stavu imunitního systému vyšší frekvence výskytu akutních onemocnění ve srovnání s dětmi se správnou výživou, častěji trpí i poruchami růstu. Zvyšuje se u nich riziko mentálního deficitu, následně poruchy koncentrace a soustředění, v pozdějším období výskyt chronických onemocnění.

Poškození nesprávnou výživou v průběhu prvních 2 let věku jsou ireverzibilní a mají dalekosáhlé důsledky v dalším období, dokonce i v dospělosti.

Požadovaným cílem je optimální kvalitativní i kvantitativní složení výživy u dětí.

Požadavky energie pro fyziologický růst organizmu:

- 0–6 měsíců věku: 108 kcal/kg/den,
- 6–12 měsíců věku: 98 kcal/kg/den,
- 1–3 roky: 100 kcal/kg/den,
- 4–6 let: 90 kcal/kg/den,
- 7–10 let: 70 kcal/kg/den.

K aspektům hodnocení nutričního stavu dětí patří důkladná anamnéza stran výživy podrobné fyzikální vyšetření včetně zaznamenání všech antropometrických údajů, a laboratorní a zobrazovací vyšetření:

- **Anamnéza**: kvantitativní i kvalitativní zhodnocení perorálního příjmu.
- **Fyzikální vyšetření:** včetně stupně pohlavní maturace.
- **Grafické hodnocení růstu**: důležité je hodnocení hmotnosti vzhledem k tělesné výšce, obvod paže.
- **Měření kostního věku:** na základě rentgenového snímku ruky a distálního předloktí, chronická malnutrice se projevuje opožděním kostního věku.
- **Laboratorní vyšetření**: provedení základních laboratorních vyšetření. Vhodné jsou i následující specifické parametry nutrice, eventuálně hladiny nutrientů:

  albumin – ukazatel dlouhodobého stavu výživy; hladina albuminu klesá při malnutrici, ale i při infekcích, stresu, popáleninách, traumatech, těžkých onemocněních jater, nefrotickém syndromu,

  prealbumin – senzitivní parametr stavu nutrice, pokles je zaznamenán již po 4denním hladovění,

  lymfocyty – počet cirkulujících T lymfocytů při malnutrici klesá, malnutrice je suspektní při hladině lymfocytů < 1500/mm^3,

  index kreatinin – výška – stanovuje hmotu svalstva a eventuálně rozsah jejího úbytku, sleduje denní množství kreatininu vyloučeného močí ve vztahu k očekávané hodnotě pro zdravého jedince o stejné výšce. Hodnota močové exkrece kreatininu za 24 hodin je přímo úměrná svalové hmotě.

5.1 Kojení

5.1.1 Fyziologie a hormonální regulace tvorby mateřského mléka

Proces přípravy mléčné žlázy na tvorbu mateřského mléka probíhá po celou dobu gravidity zároveň s vývojem plodu. Podílí se na něm komplex tzv. prolaktačních hormonů – uplatňují se estrogeny, gestageny, hormony placentární – lactogen, růstový hormon, inzulín a hormony štítné žlázy. Nejvýznamnější roli však zastává prolaktin a oxytocin, které jsou potřebné pro úspěšnou laktaci.

Prolaktin

Produkuje se v hypotalamu, transportuje do předního laloku hypofýzy a následně do tkání sekrečních buněk alveolů, které tvoří mléko. Sání dítěte vytváří senzorické impulzy a stimulaci tvorby prolaktinu, který odpovídá za sekreci mléka. Prolaktin prodlužuje postpartální amenoreu útlumem funkcí ovarií, jeho zvýšená tvorba probíhá v noci. Prolaktin inhibující hormon je dopamin.

Oxytocin

Tvoří se v hypotalamu a přes zadní lalok hypofýzy se hormon dostává k cílovým tkáním – myoepiteliálním buňkám mléčné žlázy, kde vyvolává kontrakci a následnou ejekci mléka. Ovlivňuje tok mléka ve žláze v průběhu kojení. Oxytocin se produkuje rychleji než prolaktin.

Hormon současně vyvolává děložní stahy po porodu, podílí se na odloučení placenty, efektivní postnatální involuci dělohy a snižuje tak poporodní ztrátu krve. Oxytocin je odpovědný za humorální podstatu vazby mezi matkou a dítětem, tzv. bonding hormon. Je snadno ovlivnitelný i negativními zevními vlivy, například stresem a bolestí, adrenalin působí supresivně na ejekční mléčný reflex.

Při jednom kojení se uvolní až 100 IU oxytocinu. Porodem placenty končí inhibice placentárními hormony a začíná tvorba mléka, která je pozitivně stimulována přiložením novorozence k prsu, optimálně do 30 minut po porodu. Včasné přiložení novorozence k prsu optimalizuje laktační reflexy a hormonální sekreci přes intranatálně vyplavené neurotransmitery a endorfiny.

Ke správné technice kojení jsou potřebné reflexy: hledací reflex, sací reflex a polykací reflex, tvoří se od 32. týdne gravidity.

5.1.2 Vývoj mateřského mléka

Složení mateřského mléka se postupně mění z kolostra, přechodného mléka až ke zralému mléku, a tak odpovídá aktuálním potřebám vyvíjejícího se dítěte.

Tab. 5.1: Vývoj složení mateřského mléka

Parametr	Jednotky	Zralé mateřské mléko	Tranzitorní mléko	Kolostrum
		15. den–15. měsíc	6.–10. den po porodu	0–5. den po porodu
Energie	kcal/l	747	735	671
Celková bílkovina	g	10,6	15,9	22,9
Kasein	g	3,7	5,1	21
Syrovátka	g	7	0	0
Lipidy	g	45,4	35,2	29,5
Sodík	g/l	0,172	0,94	0,5
Železo	g/l	0,5	0,59	1
Cholesterol	mg/l	139	241	280

Zpracováno dle Behrman R, Kliegman R, Arvin A, Nelson Textbook of Pediatrics, 15th edition, W.B. S.C Philadelphia, 1996.p.141–222.

5.1.3 Složení mateřského mléka

Proteiny

Tvoří 12–14 % energetické potřeby dítěte. Jeden gram bílkoviny představuje 17 kJ (4,1 kcal). Jsou nejstálejší složkou mateřského mléka, které obsahuje zejména laktalbumin a laktoferin. Vzhledem k optimálnímu poměru laktalbuminu a kaseinu je mateřské mléko dobře stravitelné a tranzitní čas žaludkem krátký. Nižší zastoupení proteinů v mateřském mléce představuje nižší zátěž pro funkčně nezralé ledviny a současně plně postačuje pro zdravý vývin dítěte. Nutriční potřebu kojence zabezpečí 8 g/l bílkovin mateřského mléka. Tato nízká potřeba je daná optimálním kvalitativním složením. Z látek zastoupených v mateřském mléku jsou důležité hlavně taurín a cystein, které slouží jako transmitery a faktory maturace CNS. Hlavní antigen kravského mléka β-laktoglobulin se v mateřském mléce primárně nevyskytuje. Při vyšší konzumaci kravského mléka u matky může β-laktoglobulin prostupovat do mateřského mléka a způsobit hypersenzitivní reakci u dítěte.

Sacharidy

Převažuje laktóza, dále je to galaktóza, fruktóza. Laktóza je štěpena na galaktózu a glukózu, které jsou potřebné pro tvorbu galaktolipidů důležitých pro vývoj CNS. Laktóza napomáhá resorpci kalcia a železa, podporuje růst *Lactobacillus bifidus*, který vytváří fermentací laktózy kyselé prostředí bránící růstů koliformních bakterií ve střevu.

Lipidy

Nejvariabilnější složkou mléka jsou tuky, které tvoří 35–45 % denního příjmu energie. Na jejich trávení se podílí enzym lipáza přítomný v mateřském mléce, protože sekrece pankreatické lipázy u novorozence je nedostatečná. Z mastných kyselin je 42 % nasycených a 57 % nenasycených, hlavně kyselina linolová a arachidonová, jejichž obsah je 4× vyšší než v mléku kravském. Jsou důležité pro myelinizaci a vývoj CNS. Kyselina arachidonová je prekurzorem prostaglandinů, urychluje dozrávání enterocytů a ovlivňuje imunitní odpověď.

Vitamíny

Jejich obsah v mateřském mléce je většinou postačující pro vývoj zralého novorozence. Z vitamínů rozpustných ve vodě bývá u žen na vegetariánské dietě nedostatkový vitamín B12 a je nutno ho dodávat. Výjimkou jsou vitamíny D a K u výhradně kojených dětí.

Obsah vitamínu D v mateřském mléce je nízký a je nutná jeho suplementace. K prevenci výskytu hemoragické nemoci novorozence a jeho vážným důsledkům je doporučována suplementace vitamínu K.

Doporučení pro donošené novorozence – 1 mg vitamínu K intramuskulárně, aplikováno nejlépe mimo bezprostřední poporodní adaptaci (mezi 2.–6. hodinou po porodu), dávku již není nutno opakovat. Dle doporučení České neonatologické společnosti je **možné alternativní podávání 2 mg vitamínu K perorální cestou do 6 hodin po porodu, následně nutno l× týdně opakovat dávku l mg do stáří 10–12 týdnů věku po dobu výhradního kojení.** Tato aplikace není vhodná pro novorozence se zvýšeným rizikem krvácivé nemoci. Při důvodném podezření na malabsorpci (např. cholestatický icterus) je vhodné přejít na jednorázovou intramuskulární aplikaci. V průběhů 14 dnů po porodu přispívá dále ke stabilizaci množství vitamínu K jeho přirozená tvorba v mikroflóře tlustého střeva novorozence.

Minerální látky

Celkové množství minerálních látek je nižší než v kravském mléce. Odpovídá to požadavkům dítěte, jeho metabolické aktivitě a zralosti renálních funkcí. Biologická dostupnost je optimální. Například z mateřského mléka se resorbuje až 70 % železa v porovnání s kravským mlékem, kde resorpce představuje jen 10–30 % a z přípravků umělé mléčné formule jen 4–10 %. Biologickou dostupnost železa zvyšuje přítomnost zinku, mědi a také bílkoviny laktoferinu. Laktoferin kompeticí brání střevním bakteriím v přístupu k železu. Kalcium se podstatně lépe vstřebává z mateřského mléka pro svůj optimální poměr vůči fosforu 2 : 1. Měď, jejíž deficit zapříčiňuje hypochromní mikrocytární anémii a neutropenii, má velmi dobrou dostupnost a resorpci právě z mateřského mléka.

Ostatní složky mateřského mléka

Obsahuje hormony oxytocin, prolaktin, prostaglandiny, nadledvinkové steroidy, TSH, TRH, tyroxin, trijodtyronin, erytropoetin a další. Z enzymů jsou v mateřském mléce obsaženy proteolytické enzymy, peroxidázy, lysozym. Resorpci a trávení podporuje α-amyláza a lipáza. Mateřské mléko obsahuje i četné růstové faktory.

Celulární složku představují makrofágy – schopné adherence a fagocytózy kvasinek a bakterií, lymfocyty T a B – které aktivují cytokiny, dále produkují interleukiny, interferon gama, IgA a neutrofilní granulocyty a epiteliální buňky. Laktoferin je glykoprotein, váže železo a má antibakteriální účinky. Laktoferin kompetitivně vychytává železo, které je faktorem růstu a patogenicity většiny bakterií. Spolu s imunoglobuliny, které dítě získalo transplacentárně, umožňují imunologické faktory mateřského mléka úspěšný přechod nedostatečně imunního novorozence do zevního prostředí a jeho bezpečné a fyziologické osídlení bakteriemi.

Humorální složku představuje sekreční IgA, který pokrývá sliznici střev a působí protektivně při invazi patogenů. Je odolný vůči proteolytickým enzymům zažívacího traktu. Je základním faktorem ochrany gastrointestinálního traktu před virovými a bakteriálními patogeny. Významný je tzv. **Homing fenomén** – IgA protilátky jsou specifické proti patogenům trávicího traktu kojící matky.

Lysozym je faktorem nespecifické imunity a má baktericidní účinky, působí proteolyticky na grampozitivní bakterie a některé viry.

Tab. 5.2: Srovnání složení zralého mateřského mléka a mléka kravského

Parametr	Jednotky	Zralé mateřské mléko	Kravské mléko
Energie	kcal/l	747	701
Osmolalita	mOsml	93	298
Celková bílkovina	g	10,6	32,46
Kasein	g	3,7	24,9
Syrovátka	g	7	7
Lipidy	g	45,4	38,0
Kyselina linolová	% hmotnosti	5,5–17,2	2,5
Kyselina linolenová	% hmotnosti	0,2–1,1	1,6
Sacharidy	g	74	46
Minerály	g	2,1	7
Vápník	g/l	0,344	1,370
Sodík	g/l	0,172	0,768
Železo	g/l	0,5	0,45
Cholesterol	mg/l	139	110

Zpracováno dle Behrman R, Kliegman R, Arvin A, Nelson Textbook of Pediatrics, 15th edition, W. B. S. C Philadelphia, 1996. p.141–222.

5.1.4 Pozitivní aspekty kojení

Mateřské mléko je nejpřirozenější a nejlepší způsob výživy novorozenců a kojenců.

Kojení poskytuje nejen výhody z nutričního hlediska dítěte, jeho dobrého zdraví, optimálního vývoje, zdraví matky, ale i z hlediska psychologického, sociálního, ekonomického a ekologického.

Evropská a severoamerická pediatrická společnost pro gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN a NASPGHAN) a Světová zdravotnická organizace (WHO) doporučují výhradní kojení během prvních 6 měsíců věku dítěte (minimálně 180 dnů) a pokračovaní v kojení s příkrmem do věku 1–2 let.

Kojení snižuje riziko onemocnění:

- **gastrointestinálního traktu** (akutní virová a bakteriální gastroenteritida, nekrotizující enterokolitida),
- **respiračního traktu** (bronchiolitida, bronchitida, pneumonie atd.),
- **dalších akutních onemocnění** (infekce močových cest, otitis media, akutní meningitida atd.),
- **autoimunitních onemocnění v pozdějším období** (diabetes mellitus, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, celiakie atd.),
- **v dospělém věku** (hypertenze, ateroskleróza, obezita, kardiovaskulární onemocnění, metabolický syndrom, sclerosis multiplex).

Výživa mateřským mlékem má protektivní význam na frekvenci výskytu a intenzitu průběhu alergických a nádorových onemocnění, je popsaný nižší výskyt syndromu náhlého úmrtí u kojených dětí.

Významný je psychosociální aspekt kojení budující úzký vztah mezi matkou a dítětem. Pozitivně ovlivňuje psychosomatický vývoj dítěte.

Pozitivní aspekty kojení pro kojící matku

Časné – elevace hladiny oxytocinu snižuje intenzitu poporodních hemoragií, urychluje involuci dělohy, opožďuje nástup ovulace, prodlužuje laktační amenorea, urychluje dosažení předporodní hmotnosti.

Pozdní – nižší riziko karcinomu ovarií a prsu, nižší výskyt fraktur v menopauze v důsledku lepší poporodní remineralizace skeletu.

Tab. 5.3: Frekvence kojení v závislosti na věku dítěte

Věk	Průměrný počet kojení
1. týden	6–10x denně
1. týden–1. měsíc	6–8x denně
1.–3. měsíc	5–6x denně
3.–7. měsíc	4–5x denně
4.–9. měsíc	3–4x denně
8.–12. měsíc	3x denně

Tab. 5.4: Průměrné množství mléka na dávku v závislosti na věku dítěte

Věk	Průměrná dávka
1.–2. týden	60–90 ml
3. týden–2. měsíc	120–150 ml
2.–3. měsíc	150–180 ml
3.–4. měsíc	180–210 ml
5.–12. měsíc	210–240 ml

Zpracováno dle Behrman R, Kliegman R, Arvin A, Nelson Textbook of Pediatrics, 15th edition, W. B. S. C Philadelphia, 1996. p. 141–222.

5.1.5 Kontraindikace kojení a výživy mateřským mlékem

Existuje několik důvodu, kdy kojení není možné.

Vrozené metabolické vady dítěte

Galaktosemie – deficit galaktoso-1-fosfát uridyltransferázy

Při klasické variantě galaktosemie není v erytrocytech prokazatelná aktivita tohoto enzymu a dítě není schopno metabolizovat laktózu. Novorozenci nemohou být kojeni ani krmeni běžnou umělou mléčnou formulí. K výživě musí byt použity preparáty neobsahující laktózu.

Fenylketonurie – deficit hepatálního enzymu fenylalaninhydroxylázy

Ke stanovení diagnózy fenylketonurie se používá stanovení hladiny fenylalaninu z krve metodou suché kapky po 48–72 hodinách života, kdy dítě přijímá mléčnou stravu. Screening fenylketonurie byl prvním novorozeneckým screeningovým vyšetřením v České republice a provádí se od roku 1975. Mateřské mléko obsahuje malé množství fenylalaninu, avšak výrazně méně než mléko kravské. Dítě může být částečně kojeno a současně krmeno dietním přípravkem s aminokyselinovovou směsí bez fenylalaninu. Míra tolerance mateřského mléka je různá. Důležitý je monitoring hladiny fenylalaninu.

Další poruchy metabolizmu

Patří sem například poruchy oxidace dlouhých řetězců mastných kyselin, hyperlipidemie typ 1 a vrozený deficit laktázy.

Dítě může být částečně kojeno a dokrmováno speciálními dietními přípravky za stálého minitorování hladiny aminokyselin.

Infekční onemocnění matky

AIDS/HIV infekce u matky je jedna z hlavních kontraindikací kojení a výživy mateřským mlékem v rozvinutých zemích. Přenos HIV během kojení je multifaktoriální proces. Riziko je ovlivněno dávkou viru, stadiem nemoci, délkou kojení, lokálním onemocněním prsou, možností retrovirové terapie.

Světová zdravotnická organizace (WHO) doporučuje: „Pokud existuje přijatelná, realizovatelná, dostupná, udržitelná a bezpečná alternativa, je doporučeno HIV pozitivním matkám nekojit. Kde to možné není, tam se doporučuje exkluzivní kojení během prvních měsíců života". V Evropě se HIV pozitivním matkám kojit nedoporučuje!

Infekce lidským lymfotropním T-buněčným virem (HTLV) u matky a **infekce Herpes simplex virem** s lézemi lokalizovanými na prsou jsou absolutní kontraindikací kojení.

CMV infekce přenesená mateřským mlékem obvykle probíhá asymptomaticky u donošených dětí. U dětí narozených předčasně se zvyšuje riziko symptomatického až závažného průběhu infekce. U séropozitivních matek novorozenců s velmi nízkou porodní hmotností (< 1500 g nebo gestačním věkem < 32. týden) riziko infekce převyšuje benefit kojení. Úprava mléka pasterizací nebo zmražením signifikantně snižuje riziko infekce.

Hepatitida B a C – u matek HbsAg pozitivních a u pacientek infikovaných hepatitidou C není pro kojení kontraindikováno.

U novorozence však musí být včas zahájena pasivní a aktivní imunizace. Dítěti je aplikován do 12 hodin po porodu imunoglobulin proti hepatitidě B (HBIg) 50–100 IU intravenózně a současně do 24 hodin po porodu je podána 1. dávka vakcíny proti HBV, 10 mcg intramuskulárně. Stejný postup je i u nekojeného novorozence.

Léky užívané matkou

Kontraindikací jsou radiofarmaka v terapeutické či diagnostické dávce, včetně expozice radioaktivními materiály. Nevhodné jsou námelové preparáty, antimetabolity, cytostatika, lithium, z antibiotik chloramfenikol, tetracykliny, chinolony, metronidazol.

Kojící matka by měla užívat jen nezbytně nutné léky, které jsou plně indikované a s minimálními vedlejšími účinky.

Drogy

Při kojení jsou kontraindikovány heroin, morfin, LSD, kokain, amfetamin, pervitin, extáze, marihuana, hašiš, toluen. Intoxikace drogami výrazně snižuje schopnost matky pečovat o dítě.

5.2 Umělá mléčná výživa

Cílem umělé výživy je co nejvíce napodobit přirozenou výživu mateřským mlékem. Vždy se jedná o nedokonalou náhradu, hlavně z hlediska imunitní a psychologické složky.

Období výhradně mléčné výživy – optimální množství mléka:
150–180 ml/kg/24 h, tj. 1/6 hmotnosti do objemu 1 litru, max. 100 kcal/kg/den

Počáteční – startovací mléčné formule

Jedná se o humanizované formule na základě kravské bílkoviny. Podávají se kojencům, kteří nemají možnost být živeni mateřským mlékem. Bílkovina kravského mléka je adaptovaná – upravený poměr syrovátky a kaseinu ≤ 1, použití je možné od narození **do 5.–6. měsíce**. Jsou označovány obvykle číslem 1 nebo mají v názvu Start.

Pokračovací mléčné formule

Jsou určeny pro kojence od ukončeného 4. měsíce až do skončení batolecího věku. Vzhledem k neúplné saturaci potřeb dítěte se doporučují až po zavedení nemléčného příkrmu od 5. měsíce. Bývají fortifikovány železem, jódem, zinkem a liposolubilními vitamíny. Pokračovací mléka jsou přechodem mezi počátečním mlékem a neupraveným mlékem.

Modifikované mléčné formule

- Neonatální mléčné formule pro předčasně narozené a nezralé novorozence.
- Parciálně, extenzivně hydrolyzované a aminokyselinové formule pro děti se zvýšeným rizikem nebo s diagnózou alergie na bílkovinu kravského mléka.
- Antiregurgitační mléka pro děti s gastroezofageálním refluxem.
- Specificky modifikované mléčné formule pro děti s metabolickými poruchami.

5.3 Komplementární strava – nemléčné, solidní příkrmy

Dle doporučení ESPGHAN je vhodné příkrm podávat nejdříve **od ukončeného 4. měsíce a nejpozději na konci 6. měsíce.** Příkrm se podává lžičkou v období, kdy dítě je již schopno sedět s oporou a kontroluje pohyby hlavou.

V našich zeměpisných podmínkách se obvykle začíná s masozeleninovým příkrmem a po něm se do jídelníčku přidává ovocné pyré. Obsah sacharidů v ovocném pyré by neměl překročit 20 g/100 g, nepřislazuje se.

Každá nová potravinová složka v jídelníčku by měla být zaváděna samostatně z důvodu možnosti odhalení případné intolerance, vhodný je odstup 3–4 dnů.

Vhodné potraviny

Zelenina: mrkev, saláty, cuketa, okurka, dýně, fenykl, kedluben, chřest, čekanka, květák.
Ovoce: meloun, jablka, hrušky, mirabelky, meruňky, borůvky, švestky.
Maso: drůbeží, jehněčí, králičí.

Koncem 1. roku dítěte se postupně mohou zařazovat další vhodné potraviny konzumované v rodině. Nejsou doporučeny potraviny tvrdé, případně malých rozměrů, u kterých hrozí aspirace (např. ořechy). Množství vypitého mléka do konce 2. roku by nemělo být nižší než 500 ml na den.

Zavádění lepku do jídelníčku

Dle aktuálního doporučení ESPGHAN by gluten na základě výsledků realizované metaanalýzy měl být zařazen do stravy kojeného dítěte **od ukončeného 4. měsíce do 6. měsíce věku**, a to v malém množství. Kojení by mělo pokračovat minimálně 2–3 měsíce po zavedení lepku.

5.4 Výživa batolat, předškolních a školních dětí

Dítě by mělo jíst optimálně 5–6× denně a v jídelníčku by měly být v adekvátním poměru zastoupeny všechny základní složky – sacharidy, proteiny, lipidy a další nutriční komponenty odpovídající věku a aktivitě dítěte. Důležitý je dostatečný příjem ovoce a zeleniny, které jsou bohatým zdrojem vitamínů a minerálů. Doporučené množství vlákniny v g/den = věk v letech + 5.

Maximálně nevhodná je častá konzumace „fast food" produktů. Mají vysoce kalorické složení a obsahují převážně saturované lipidy, nepřiměřeně velký obsah sodíku, minimální obsah vápníků a vitamínů.

Správné složení jídelníčku a pozitivní stravovací návyky v dětství jsou důležitým základem do dospělého věku a současně prevencí mnoha pozdějších civilizačních onemocnění.

Tab. 5.5: Doporučené dávky energie a nutrientů u dětí do 1 roku

Nutrienty	0–6 měsíců	7–12 měsíců
Sacharidy	60 g/den	95 g/den
Lipidy	31 g/den	20 g/den
Proteiny	1,5 g/kg/den	1 g/kg/den
Kalcium	200 mg/den	260 mg/den
Železo	0,27 mg/den	11 mg/den
Energie	620 kcal	860 kcal

Zpracováno dle doporučení Human energy requirements, Report of a Joint FAO/WHO/, Rome, 2004.

Tab. 5.6: Doporučené dávky energie a nutrientů u dětí od 1 roku do 18 let

Věk	Energie kcal/den	Proteiny g/den	Lipidy g/l	Železo mg/den	Vápník mg/den
1–3 roky					
Chlapci	850–1300	13	30–40	7	700
Dívky	750–1250	13	30–40	7	700
4–8 let					
Chlapci	1 400–1 700	19	25–35	10	1 000
Dívky	1 300–1 600	19	25–35	10	1 000
9–13 let					
Chlapci	1 800–2 300	34	25–35	8	1 300
Dívky	1 700–2 000	34	25–35	8	1 300
14–18 let					
Chlapci	2 500–2 800	52	25–35	11	1 300
Dívky	2 000	6	25–35	15	1 300

Zpracováno dle Duryea T, Dietary recommendations for toddlers, preschool, and school-age children. In: UpToDate, Drutz j, Motil K.(Ed), UpToDate, V 11, 2012.

5.5 Enterální výživa

Enterální výživa (EV) je metoda podávání tekutých nutričních substrátů ústy nebo sondou do různých funkčních oblastí zažívacího traktu za nutričním a terapeutickým účelem.

Pokud to zdravotní stav pacienta umožňuje, preferujeme EV před parenterální výživou (aplikace nutrienů intravenózní cestou) pro její fyziologičtější způsob.

Vyloučení funkce střeva při úplné parenterální výživě má za následek atrofii střevní sliznice, následně alteraci střevní mikroflóry, zvýšenou propustnost pro bakterie a endotoxiny, snížení střevní imunity, snížení produkce gastrointestinálních hormonů, obleněnou střevní motilitu a později i velmi obtížný přechod na perorální příjem.

5.5.1 Indikace enterální výživy

Proteinová a energetická malnutrice různé etiologie (akutní hmotnostní úbytek více než 10 %, sérový albumin nižší než 35 g/l, pacient nepřijímá adekvátní množství stravy déle než 3–5 dnů).

Snížená schopnost nebo nemožnost přijímat výživu perorální cestou

- Neuromuskulární onemocnění: poruchy při sání, žvýkaní a polykání,
- kongenitální abnormality gastrointestinálního traktu,
- nezralost – novorozenci narození před 34. gestačním týdnem.

Nemožnost hradit zvýšené nutriční požadavky organizmu orální cestou

- Septické stavy,
- vrozené kardiální vady,
- bronchopulmonální dysplazie,

- popáleniny, polytraumata,
- multiorgánové selhání,
- poruchy příjmu potravy, např. mentální anorexie, bulimie.

Snížená absorpce nebo digesce

- Syndrom krátkého střeva (zpočátku parenterální výživa PV, v dalších fázích onemocnění kombinace PV a EV, dále přechod na EV),
- cystická fibróza,
- nespecifické střevní záněty,
- chronická renální insuficience,
- vrozené poruchy metabolizmu.

Kontraindikace enterální výživy

Ileus, stenózy GIT, krvácení a perforace GIT, akutní peritonitida, toxické megakolon, šokové stavy.

5.5.2 Druhy enterální výživy

Polymerní – vysokomolekulární

Nutností je zachovalá digesce a resorpce GIT. Má izoosmolární nebo hyperosmolární složení. Obsahuje kompletní bílkovinu, maltodextrin a tuky s vysokým obsahem esenciálních mastných kyselin a MCT. Osmolalita je většinou 300 mosmol/l. Podávají se jako doplněk běžné stravy perorální cestou formou sippingu – popíjení. V případě, kdy pacient tuto výživu netoleruje, je možné ji podat sondou.

Oligomerní – nízkomolekulární

Obsahuje hydrolyzovanou proteinovou složku – oligopeptidy a aminokyseliny. Cukry jsou zajištěny převážně maltodextrinem a oligosacharidy a dále jsou přítomny tuky o středním řetězci. Má osmolalitu cca 350 mosmol/l. K digesci nevyžaduje přítomnost trávících enzymů.

Podává se převážně sondou do duodena či cestou PEG/PEJ (perkutánní endoskopická gastrostomie, perkutální endoskopická jejunostomie).

Modulová dietetika

Pokud nelze podávat komplexní enterální výživu, jsou využívána modulová dietetika, která nabízí jednotlivé nutriční substance v substrátových modulech a lze ji přidávat k běžnému jídlu. Nemocnému je možné složení výživy vytvořit podle aktuální situace a ve všech přípravcích odpovídající denním potřebám organizmu při dodržení doporučené denní dávky. Obsahuje aminokyseliny a esenciální mastné kyseliny, elektrolyty, vitamíny a stopové prvky.

5.5.3 Metody aplikace enterální výživy

- **Perorální cesta,**
- **gastrická cesta**: nasogastrická sonda, perkutánní endoskopická gastrostomie, chirurgická gastrostomie,

– **jejunální cesta:** nazojejunální sonda, perkutánní gastrojejunostomie a chirurgická jejunostomie.

5.5.4 Způsoby podávaní enterální výživy

– **Bolusy:** pouze do žaludku, á 2–4 hodiny.
– **Kontinuálně:** do duodena a tenkého střeva pomocí enterální pumpy.

5.6 Parenterální výživa

Nutnost parenterálního (intravenózního) přísunu nutrientů je využívaná u pacientů, u kterých není možné zabezpečit výživu enterální cestou.

Druhy parenterální výživy

– **Parciální parenterální výživa:** doplňuje výživu enterální.
– **Totální parenterální výživa:** zabezpečuje všechny nutriční potřeby nitrožilní cestou.

Způsoby aplikace

– **Periferní žilní systém:** u parciální parenterální výživy s aplikací < 5–7 dnů, osmolarita nesmí překročit 600–700 mosm/l.
– **Centrální žilní vstup:** pro dlouhodobou aplikaci; nejčastější lokalizace – vena jugularis, vena subclavia a vena basilica.

Komplikace parenterální výživy

– **Katetrové komplikace:** trombóza vény, katetrová infekce, sepse; doporučeno odstranění centrálního žilního katetru.
– **Metabolické komplikace:** hypo a hyperglykémie, hyperlipidemie, dysproteinemie, metabolická acidóza, hepatocelulární poškození, cholestáza, cholelitiáza.

Pravidelná kontrola pacientů včetně laboratorních vyšetření minimalizuje infekční a metabolická rizika.

I v případě úplné parentální výživy je doporučeno podávání alespoň minimální centrální výživy k stimulaci růstu enterocytů jako prevence atrofie sliznice střeva a cholestázy.

Doporučená literatura

1. Behrman R, Kliegman R, Arvin A, Nelson Textbook of Pediatrics, 15th edition, W.B. S.C Philadelphia; 1996. p.141–222.
2. Kliegman R, Marcdante K, Jenson H, Behrman R, Nelson Essentials of Pediatrics, 5th edition, Elsevier Saunders Philadephia; 2006. p.131–178.
3. Nevoral J. a kol. Výživa v dětském věku, H &H, Praha 2003.
4. Frühauf P., Nevoral J., Paulová M., Výživa novorozenců a kojenců, Solen, Praha 2003
5. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Desci T, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2008;46:99–110, Complementary Feeding: A Commentary by ESPGHAN Committee on Nutrition.

6. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Braegger Ch, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2009;49:112–125, Breast-feeding: A Commentary by ESPGHAN Committee on Nutrition.
7. ESPGHAN Committee on Nutrition, Koletzko B, Baker S, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2005 November;41:584–599, Global Standard for the Composition of Infant Formula: Recommendations of an Coordinated International Expert Group.
8. Schanler R, Infants benefits of breastfeeding. In: UpToDate, Abrams S.(Ed), UpToDate, 2012.
9. Schanler R, Nutritional composition of human milk for full-term infants. In: UpToDate, Abrams S.(Ed), UpToDate, 2011.
10. Spencer J, Common problems of breastfeeding and weaning. In: UpToDate, Abrams S.(Ed), UpToDate, 2012.
11. Schanler R, Potak D, Physiology of lactation. In: UpToDate, Abrams S.(Ed), UpToDate, 2009.
12. Duryea T, Introducing solid foods and vitamin and mineral supplementation during infancy. In: UpToDate, Drutz j, Motil K.(Ed), UpToDate, 2012.
13. Duryea T, Dietary recommendations for toddlers, preschool, and school-age children. In: UpToDate, Drutz j, Motil K.(Ed), UpToDate, 2012.
14. Collier Sh, Duggan Ch, Enteral nutrition in infants and children. In: UpToDate, Motil K.(Ed), UpToDate, 2012.
15. Phillips S, Jensen C, Laboratory and radiologic evaluation of nutritional status in children. In: UpToDate, Motil K.(Ed), UpToDate, 2011.
16. Phillips S, Jensen C, Indications for nutritional assessment in childhood. In: UpToDate, Motil K. (Ed), UpToDate, 2011.
17. Kirkland R, Motil K, Management of failure to thrive(undernutrition)in children younger than two years. In: UpToDate, Drutz J, Bridgemohan C.(Ed), UpToDate, 2012.

6 Specifika farmakoterapie u dětí

Karel Urbánek, Petra Langerová

Farmakoterapie v dětském věku má řadu zvláštností. Bezpečná a efektivní terapie závisí především na znalosti vhodných léčiv, jejich správného dávkování i na volbě optimální lékové formy. Nezbytné je zhodnocení zvláštností farmakokinetiky a farmakodynamiky a rizik jednotlivých lékových skupin. Určení správné dávky je zejména u nejmenších dětí obvykle mnohem složitější než u dospělých pacientů. Pro děti by měly být dostupné léky, které byly klinicky testovány na dětské populaci, jsou vyráběny ve vhodné lékové formě a mohou být aplikovány způsobem zajišťujícím optimální compliance, případně alespoň nejmenší možnou traumatizaci nemocného dítěte. Děti jsou také náchylnější k některým typům nežádoucích účinků léků. Všechny tyto skutečnosti je nutno mít na paměti při zahájení farmakoterapie u dětského pacienta.

6.1 Používání léčiv mimo schválené indikace

Podle platných právních předpisů by každé léčivo mělo být používáno v souladu s registrační dokumentací, která zahrnuje schválené indikace, dávkování a další údaje nezbytné pro maximální účinnost a bezpečnost. V některých situacích je však nezbytné použít lék jinak – mimo schválené indikace (často se i u nás používá anglický termín off-label). V takovém případě se lékař řídí dostupnými poznatky medicínského výzkumu, svými zkušenostmi a aktuálním stavem svého pacienta. Tato situace není výjimečná ani u dospělých, avšak u dětských pacientů nastává významně častěji.

Schválené indikace a dávkování najdeme v SPC (Summary of Product Characteristics) každého hromadně vyráběného léčivého přípravku (HVLP). Pro nás je nejsnadněji dostupné v elektronické databázi AISLP. Individuálně připravovaná (tzv. magistraliter) léčiva samozřejmě SPC nemají a jsou ze své podstaty vždy používány off-label.

Vývoj nových léčiv pro děti a racionální používání stávajících vyžaduje zhodnocení farmakokinetiky, farmakodynamiky a lékové formy v dětské populaci. Vzhledem k nedostatečnému množství validních dat pro dětský věk jsou však pediatři běžně nuceni vycházet z výsledků klinických studií u dospělých. Tato interpolace může být někdy nevhodná, protože u dětí může být průběh nemoci odlišný. Také léčiva samotná mohou mít u dětského organizmu poněkud odlišnou farmakokinetiku nebo i farmakodynamiku, což může vést k neočekávané odpovědi.

V anglicky psané odborné literatuře jsou pro léčiva, která nemají dostatečné údaje o podávání dětem, nejčastěji používány termíny „unlicensed“ a „off-label“ léky. U nás neexistuje jednotná terminologie, takže je prozatím vhodnější používat anglické termíny:

- **Unlicensed** léky nemají doporučené dávkování pro děti. Specifika farmakodynamiky a farmakokinetiky nebo nežádoucích účinků v dětském věku u nich obvykle nejsou dostatečně známá. Navíc většinou nejsou dostupné v lékových formách vhodných pro děti a k dosažení vhodné dávky nebo k usnadnění aplikace musí být často upravovány.
- **Off-label** jsou ty léky, které se u dětí používají jinak, než schváleným způsobem. Jsou tudíž předepisovány v jiné dávce nebo indikaci, než jaké jsou uvedeny v registrační dokumentaci. Může se jednat i o odlišnou cestu podání nebo o podávání jiné věkové skupině dětí, než pro kterou je lék registrován.

Používání unlicensed nebo off-label léků v pediatrii je relativně běžné. Terapie těmito léčivy do jisté míry zvyšuje riziko předávkování nebo poddávkování a výskytu nežádoucích účinků. Ze všech léčiv schválených EMA (European Medicines Agency) mezi říjnem 1995 a zářím 2005 bylo pouze 33 % schváleno pro užití u dětí, 23 % u kojenců a 9 % u novorozenců. Proto bylo v lednu 2007 vydáno Nařízení Evropského parlamentu a Rady, aby klinické studie byly pokud možno prováděny i na dětské populaci, a to zejména tehdy, pokud lze předpokládat, že děti mohou z nového léku profitovat.

Provádění klinických studií u dětí je však vždy z etického i odborného hlediska složitější a nedá se předpokládat, že by bylo pro farmaceutický průmysl příliš lákavé. Malou pozitivní výjimku tvoří léky pro vzácná onemocnění schvalované zjednodušenou procedurou (tzv. **Orphan Drugs** – léky sirotci). Příkladem může být agalsidáza k substituci u Fabryho nemoci nebo injekční ibuprofen pro léčbu perzistujícího ductus arteriosus.

6.2 Zvláštnosti farmakokinetiky

Jedním z hlavních faktorů komplikujících farmakoterapii u dětí je odlišnost farmakokinetických dějů a jejich změny během vývoje dětského organizmu. Klíčový význam může mít především snížená vazba na bílkoviny plazmy, relativně větší objem extracelulární tekutiny, nezralost enzymatických biotransformačních systémů a ledvin a nedokončený vývoj hematoencefalické bariéry.

6.2.1 Absorpce

Je definována jako průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do krve (plazmy). Uplatňuje se u všech cest podání s výjimkou intravenózního a intraarteriálního. Řada faktorů ovlivňujících absorpci léčiva je závislá na věku.

Žaludeční pH je u donošeného dítěte při porodu zásadité (6–8) a v průběhu následujících 24–48 hodin dosáhne hodnot dospělého pH (1–3). Potom žaludeční sekrece opět klesá a u novorozence do 1 měsíce života je pH vyšší než 5. Mezi 1. měsícem a 2. rokem života se postupně snižuje k hodnotám pH dospělého.

Vyprazdňování žaludku a intestinální motilita jsou u novorozenců zpomalené. Zatímco donošení novorozenci jsou v těchto funkcích kvalitativně srovnatelní s dospělými, u nezralých je motilita GIT chaotická. Správný vývoj gastrointestinální motility významně podporuje perorální příjem potravy.

Pankreatické a biliární funkce, bakteriální mikroflóra a aktivita enzymatických transportérů jsou u novorozenců nezralé. Mikroflóra zažívacího traktu kvalitativně odpovídá mikroflóře dospělého člověka teprve ve 4. roce věku.

Všechny tyto odlišnosti mají vliv na absorpci léčiv, a proto je u novorozenců a kojenců třeba počítat se zpožděním nástupu účinku perorálně podávaných léčiv.

6.2.2 Distribuce

Distribuce je proces, během kterého dochází k přestupu léčiva z krevního řečiště do tělesných tkání a orgánů. Postnatální změny v tělesné kompozici, odlišnosti ve vazbě na plazmatické proteiny a tkáně a hemodynamické faktory (srdeční výdej, tkáňová perfuze a membránová permeabilita) ovlivňují distribuci léčiv u dětí.

U novorozenců a kojenců je nutno počítat se sníženým množstvím tělesného tuku a svaloviny a s větším objemem celkové tělesné vody (CTV). Po narození zaujímá CTV 74 % objemu

novorozence, distribuční objem hydrofilních léčiv je zde proto větší. Hodnot dospělého člověka dosahuje přibližně kolem 9. měsíce postnatálního života. Prudký pokles se týká extracelulární tekutiny, která se u donošeného jedince ustaluje kolem 3. měsíce, u nedonošeného asi o 3 měsíce později. Intracelulární tekutina se chová opačně. Její obsah postupně narůstá přibližně do 3. měsíce. Změny v distribučním objemu jsou pro farmakokinetiku léčiv zásadní, proto je tento parametr součástí vzorců pro přesný výpočet dávkování pro nejmladší děti.

6.2.3 Metabolizmus (biotransformace)

Metabolizmus je souhrn biochemických reakcí, kterými jsou endogenní i exogenní látky přeměňovány na metabolity. Jejich cílem je zbavit tělo exogenních látek a zplodin vlastního metabolizmu.

Po narození jsou enzymy metabolizující léčiva nezralé. Naopak u dětí mezi 1.–6. rokem je enzymatická aktivita relativně vyšší než u dospělých. Clearance léčiv je u této věkové skupiny zvýšená a jejich poločas zkrácený. Adolescenti pak již mají enzymatickou aktivitu stejnou jako dospělí. Zajímavé je, že zvýšený metabolizmus v tomto období se u některých léčiv jeví jako protektivní, a do jisté míry chrání organizmus před jejich toxickými účinky. Příkladem může být paracetamol: děti ve věku 1–6 let jsou relativně odolnější k jeho hepatotoxickým účinkům a smrtelné předávkování je u nich poměrně vzácné.

Metabolizmus léčiv probíhá ve dvou fázích:

- I. fáze má za cíl přeměnit léčivo na metabolity lépe rozpustné ve vodě,
- II. fáze metabolizmu léčiv je fáze konjugační. Metabolity v ní podléhají konjugačním dějům a transportují se z buňky do extracelulárního prostoru prostřednictvím přenašečových systémů. Následně jsou vylučovány žlučí nebo močí nebo podléhají další metabolické transformaci.

6.2.3.1 Reakce I. fáze

Hlavním metabolickým systémem I. fáze je cytochrom P450 (zkratka CYP). Označuje rozsáhlou skupinu hemoproteinových enzymů. Jejich primárním úkolem je oxidace substrátů, která vede ke zvýšení jejich rozpustnosti. Tyto enzymy metabolizují více než 50 % používaných humánních léčiv a relativně často na nich může docházet k lékovým interakcím.

Mezi metabolicky nejvýznamnější lidské cytochromy patří forma CYP3A4 (je nejvýznamnější, metabolizuje např. amiodaron, většinu statinů, kalciových blokátorů, diazepam a další benzodiazepiny a mnohé další látky), CYP2C9 (metabolizuje např. S-warfarin, ibuprofen a jiná NSAID a také fluoxetin) a CYP2D6 (tricyklická antidepresiva, kodein).

Významné vývojové změny probíhají po narození prakticky u všech důležitých forem lidských cytochromů:

- Hlavní formou cytochromu P450 dospělých jater je CYP3A4, nicméně u fetálních jater je z podrodiny 3A dominantní forma CYP3A7. Ačkoliv jsou formy 3A4 a 3A7 shodné v 95 % nukleotidových sekvencí, existují značné rozdíly v jejich substrátech. Aktivita formy CYP3A7 dosahuje vrcholu týden po porodu a poté celý první rok života znatelně klesá. V dospělosti odpovídá 10 % fetální aktivity. Naproti tomu aktivita CYP3A4 po narození postupně narůstá.
- Enzymatická aktivita CYP2D6 je u fetálních jater velmi nízká. K dramatickému nárůstu dochází záhy po porodu a již v 2. měsíci života dosahuje 30 % hodnot dospělého. Zrání je dokončeno v jednom roce.

– Biotransformační aktivita podrodiny CYP2C je po narození také velmi nízká, ale během prvního měsíce postnatálního života dosáhne 50 % plné aktivity. Poté však opět mírně klesá a aktivity jako u dospělých dosahuje až po prvním roce věku.

– Funkce CYP1A2 je po narození velmi nízká a jeho signifikantní aktivita je detekována až mezi 1.–3. měsícem života. V jednom roce věku dosahuje ve srovnání s dospělými 50 % aktivity. V klinické praxi to například znamená prodloužený poločas a nízkou clearanci teofylinu u novorozenců. Prodloužený poločas tohoto léčiva přetrvává i u kojenců, ale už mezi 1. a 3. měsícem života dochází k postupnému zrychlování jeho metabolizace.

6.2.3.2 Reakce II. fáze

Také II. fáze metabolizmu má u dětí svá specifika. I enzymy této fáze dozrávají postupně a jejich aktivita u dětí do jednoho roku věku nemusí být dostatečná pro metabolizaci některých významných léčiv.

– Skupina enzymů nazývaných uridin 5'-difosfo-glukuronosyltransferázy (UDP-glukuronosyltransferázy, zkráceně UGT), se skládá ze dvou podskupin (UGT1 a UGT2), které zahrnují více než 18 různých enzymů. Vývoj jejich aktivity v období po narození je rozdílný. Glukuronidační schopnost je u novorozenců a kojenců nedostatečná, a proto je u nich omezená eliminace například morfinu. UDP-glukuronosyltransferáza je v kojeneckém věku, zejména u nedonošených novorozenců, nezralá a neschopná metabolizovat chloramfenikol, což je příčinou známého šedého (grey) syndromu.

– Další skupinou enzymů II. fáze je skupina sulfotransferáz (ST), která zahrnuje řadu jednotlivých enzymů s odlišnou substrátovou specificitou. Údaje o jejich vývoji a zrání jsou limitované a ne zcela jasné. ST aktivita je u fétu, novorozenců i kojenců významná a konjugace se sulfáty je proto po porodu relativně účinná.

– Také glutathion-S-transferázy (GST) reprezentují významnou skupinu enzymů odpovědných za detoxifikaci řady potenciálně toxických léčiv a jejich metabolitů. N-acetyltransferázy (NAT) zahrnují dva typy enzymů (NAT1 a NAT2). NAT2 vykazuje polymorfní aktivitu. Bohužel data týkající se vývoje těchto enzymů jsou velmi limitovaná.

Výše zmíněné vývojové změny v metabolizmu xenobiotik mohou mít význam i pro dávkování léků v klinické praxi. Například indometacin a fenobarbital jsou substráty CYP2C9, kofein je metabolizován CYP1A2 a NAT2 a morfin je specifickým substrátem pro UGT2B7. Schopnost metabolizovat tyto látky je především u novorozenců snížená a může vést ke zvýšení jejich toxicity.

6.2.4 Exkrece

Exkrece léčiv zahrnuje děje, kterými tělo vylučuje léčivou látku a její metabolity. Uskutečňuje se zejména ledvinami, ale také žlučí, plícemi atd. Rychlost exkrece je značně variabilní a může být ovlivňována mnoha faktory jak ze strany léku, tak pacienta.

Exkrece ledvinami probíhá glomerulární filtrací a aktivní tubulární sekrecí. Na výsledku se podílí i pasivní a aktivní tubulární reabsorpce.

– **Glomerulární filtrace** (GF) je nedostatečně vyvinutá zejména v prvních šesti měsících života. Nejrychlejší vývoj nastává v prvních 2 týdnech postnatálního života a pokračuje v průběhu 8–12 měsíců po porodu. Hodnoty odpovídající 50 % GF dospělých je dosaženo přibližně v 6. týdnu života. V prvním roce věku GF dítěte odpovídá 90 % GF dospělého.

– **Tubulární sekrece** je nedostatečná po dobu 12 měsíců. Hodnot srovnatelných s dospělým organizmem je dosaženo až od 24. měsíce života.

S rizikem kumulace léčiv nebo aktivních metabolitů vylučovaných ledvinami a také s jejich prodlouženým eliminačním poločasem musíme tedy počítat až do dvou let věku dítěte, přičemž největší riziko existuje v prvních třech měsících života. V tomto období se proto u většiny léčiv doporučuje prodloužit dávkovací intervaly nebo redukovat udržovací dávky.

6.3 Lékové formy a aplikační cesty léčiv

Pediatrické lékové formy mají svá specifika, která vyplývají zejména z věku a vývoje schopností léčeného dítěte. Těžce nemocné děti obvykle vyžadují parenterální podávání léčiv. Pro méně závažná onemocnění a dlouhodobou terapii se snažíme volit perorální podávání, nicméně jiné aplikační cesty (inhalační, nazální, rektální) mohou být za určitých okolností výhodnější.

6.3.1 Parenterální lékové formy

Hlavním problémem použití parenterálních léčiv u dětí je nutnost použití velmi malé dávky, která u mnoha přípravků ztěžuje přesné odměření a ředění roztoku. Nebereme-li v úvahu vakcíny, jen velmi málo injekčních léčiv je vyráběno v koncentracích a objemech vhodných k aplikaci dětem. Studie provedené v západní Evropě ukázaly, že chyby v přípravě, ředění nebo aplikaci parenterálních léčiv pro děti jsou překvapivě časté – docházelo k nim u třetiny až poloviny aplikací.

U intramuskulárně a subkutánně podávaných léčiv je značně variabilní absorpce, zejména v prvních měsících života, protože silně závisí na krevním průtoku v místě aplikace. Prokrvení jednotlivých svalových skupin může u novorozenců výrazně kolísat, například při poklesu minutového objemu nebo při respiračních chorobách a pochopitelně také při edematózních stavech.

6.3.2 Perorální lékové formy

Perorální příjem je jedinou fyziologickou cestou přívodu xenobiotik do lidského organizmu, proto je perorální podání nejobvyklejší metodou aplikace systémových léčiv.

V moderní farmakoterapii jsou preferovány pevné lékové formy, protože výroba, přeprava a skladování tablet či kapslí je obecně snazší a levnější než u jiných lékových forem. Nicméně v případě podávání tablet nebo kapslí menším dětem existuje nezanedbatelné riziko uváznutí v jícnu nebo vdechnutí a dušení. U dětí do 3 let věku se vůbec nedoporučuje perorální podávání léčivých přípravků, které by nebylo možné rozpustit v tekutině. I starší děti však mohou mít problém s polknutím větších tablet nebo kapslí. Za věk, od kterého je možno běžně používat tablety či kapsle, se obvykle považuje 6 let.

Pro compliance dítěte je kromě samotné lékové formy důležitá i chuť a vůně léčivého přípravku. Nepříjemné vlastnosti jsou proto velmi často maskovány pomocnými látkami. S ohledem na všechny výše uvedené skutečnosti jsou u malých dětí obecně preferovány tekuté lékové formy, u kterých lze lépe dosáhnout pro ně akceptovatelných vlastností.

Mezi dětské lékové formy používané u nás patří perorální roztoky (ibuprofen, levetiracetam, desloratadin), šumivé tablety (ranitidin), sirupy (kyselina valproová), žvýkací tablety (montelukast), prášky pro přípravu perorální suspenze (zejména antibiotika – amoxicilin/klavulanát, cefixim, azitromycin) a další.

Obr. 6.1: Perorální suspenze ibuprofenu určená pro děti starší 3 měsíců

6.3.3 Rektální lékové formy

Rektální aplikace může být vhodným způsobem podání systémově působících léčiv. Zajišťuje spolehlivý přívod účinné látky a rychlý nástup účinku. Pro děti jsou v rektálních čípcích vyráběna zejména antipyretika jako paracetamol nebo ibuprofen. Tyto čípky jsou menší a obsahují menší dávku účinné látky než čípky pro dospělé.

Obr. 6.2: Dětské rektální čípky s paracetamolem

6.3.4 Pomocné látky

Pomocné látky léčiv jsou často chybně považovány za inaktivní či inertní substance. Někdy jsou však také systémově absorbovány a procházejí podobnými farmakokinetickými procesy jako látky účinné. Jejich toxicita proto velmi často souvisí s omezenou metabolickou kapacitou dětí do jednoho roku věku.

Od roku 1995 zemřelo v rozvojových zemích nejméně 500 dětí na iatrogenní intoxikaci diethylenglykolem, který byl v malých množstvích používán jako pomocné rozpouštědlo v léčivých přípravcích i zubních pastách (navíc může být přítomen jako nečistota v jiných rozpouštědlech). Přehled některých potenciálně rizikových pomocných látek je uveden v tabulce.

Tab. 6.1: Vybrané pomocné látky se zvýšeným rizikem toxicity u dětí

Pomocná látka	Rizikoví pacienti	Způsob podání	Nežádoucí účinky
Benzylalkohol	< 6 měsíců	perorální, parenterální	neurotoxicita, metabolická acidóza
Polyethylenglykol (Makrogol)	< 6 měsíců	parenterální	metabolická acidóza
Hlinité soli	< 6 měsíců	perorální, parenterální	encefalopatie, mikrocytární anémie, osteodystrofie
Propylenglykol	< 12 měsíců	perorální, parenterální	neurotoxicita, záchvaty, hyperosmolarita, smrt
Mentol	< 12 měsíců	perorální, nazální a kožní aplikace na obličej a hrudník	bronchokonstrikce, smrt
Diethylenglykol	< 18 let	perorální	metabolická acidóza, hyperosmolarita
Benzalkonium chlorid	hypersenzitivní pacienti každého věku	perorální, nosní a oční	bronchokonstrikce u hypersenzitivních pacientů
Parabeny	< 18 let	perorální, parenterální, oční a topická	alergie, kontaktní dermatitida, karcinogenní potenciál
Siřičitany a disiřičitany	hypersenzitivní pacienti každého věku	perorální, parenterální	anafylaktická reakce

6.3.5 Specifika aplikačních cest

6.3.5.1 Parenterální aplikace

Zajištění přístupu do systémové cirkulace je u dětí obtížnější a využívá se specifických přístupů. Častěji než u dospělých se používá intraoseální aplikace, i když ani zde nejde o zcela běžný postup.

I starší děti mohou mít velký strach z injekcí a jehel. Chování i jinak zcela klidného dítěte se může velmi rychle změnit, což při manipulaci s jehlou představuje jisté riziko. Z bezpečnostních důvodů má být při aplikaci injekce vždy přítomná druhá osoba, která může dítě přidržet nebo zajistit správnou polohu.

Obr. 6.3: Periferní žilní vstup u nezralého novorozence

6.3.5.2 Perorální aplikace

Při podávání perorálních tekutých lékových forem je rozhodující objem jednotlivé dávky. Pro děti do 6 let věku se doporučuje maximálně 5 ml, u školních dětí do 10 ml. Čím nepříjemnější je chuť roztoku, tím menší je dětmi akceptovaný objem.

Jinak chvályhodná snaha o zajištění co nejlepší compliance dítěte vede k výrobě léčivých přípravků s velmi příjemnou chutí a s atraktivní barvou i obalem. Především u dětí ve věku 2–4 let je značné riziko intoxikace, pokud doma najdou nezabezpečené léky. Ani bezpečnostní uzávěry lahviček pro ně nejsou stoprocentně účinnou překážkou. Proto je třeba vždy pečlivě zamezit přístupu dětí k doma uloženým léčivým přípravkům. Nemusí se jednat jen o přípravky pro děti – například potahované tablety ibuprofenu i jiných léčiv jsou k nerozeznání podobné lentilkám nebo podobným bonbónům.

6.3.5.3 Inhalační aplikace

Nejvýhodnější aplikační cestou v terapii respiračních chorob (zejména bronchiálního astmatu) je cesta inhalační. Léková forma, respektive aplikační přístroj, musí být vybrán s ohledem na motorické a mentální schopnosti dítěte. U dětí do 5 let volíme dávkovaný aerosol s nástavcem (spacerem) nebo nebulizaci, od 5 do 9 let dávkovaný aerosol s nástavcem nebo práškový inhalátor. Od 9 let věku je možné používat dávkovaný aerosol již bez nástavce. U starších, ale špatně spolupracujících dětí postupujeme obvykle stejně jako u mladších 5 let.

6.3.5.4 Rektální aplikace

Rektální aplikace někdy nebývá dětmi dobře tolerována. Aby nedošlo k reflexnímu vypuzení čípku, je doporučováno po aplikaci stisknout dítěti jemně, ale pevně hýždě, po dobu 5 až 10 minut. V literatuře nicméně není zmíněno, jak dítě po tuto dobu udržet v klidu.

6.3.5.5 Nasální aplikace

Pokud jsou aplikovány nosní kapky kojencům, je třeba mít na paměti, že tyto děti dýchají nosem, a tudíž se doporučuje aplikovat je nejméně 20–30 minut před krmením.

6.3.5.6 Ušní aplikace

Při aplikaci ušních kapek dětem mladším 3 let se doporučuje v poloze vleže na boku táhnout jemně ušní lalůček dozadu dolů (u starších dětí a dospělých dozadu nahoru).

6.3.5.7 Topická kožní aplikace

U dětí je obecně zvýšená absorpce léčiv podávaných topicky na kůži a sliznice. Perkutánní absorpce léčiva je přímo úměrná prokrvení v místě aplikace přípravku a stavu hydratace kůže a nepřímo úměrná tloušťce kožních vrstev. Nejmarkantnější je tento jev opět v novorozeneckém období, zejména u dětí s nízkou porodní hmotností, u kterých je nedostatečně vyvinuté stratum corneum. Poměr kožního povrchu k celkové tělesné hmotnosti je u novorozence až třikrát vyšší oproti dospělému a lokální aplikace léčiv u novorozenců a kojenců vede často k neočekávané resorpci. Místní aplikace pod pleny (zvláště málo prodyšné) zvyšuje absorpci z kůže, protože pleny v tomto případě působí stejně jako okluzivní obvaz.

Příkladem mohou být systémové nežádoucí účinky glukokortikoidů při léčbě kortikosteroidními externy pro ekzém nebo jiné kožní choroby. Dále jsou popsány otravy i relativně málo toxickými antiseptiky, jako je například kyselina boritá, pokud jsou opakovaně podávány na velkou plochu porušené kůže, a to i v nízkých koncentracích.

Známé jsou také otravy anilinovými barvivy aplikovanými i na neporušenou kůži. I topicky podávaná aminoglykosidová antibiotika mohou způsobit trvalou ztrátu sluchu.

6.4 Dávkování

Při podávání léčivých přípravků dětem musíme brát zřetel na věk, tělesnou hmotnost a povrch těla dítěte. K dispozici jsou sice různé přepočtové vzorce pro určení dávky pro dítě z dávky pro dospělého jedince, ale je vždy výhodnější dodržovat dávkování doporučené výrobcem pro příslušnou věkovou nebo hmotnostní skupinu pacientů. Pokud jsou tyto údaje k dispozici, jsou uvedeny v SPC jednotlivých léčivých přípravků.

Složitější situace nastává, pokud je nutné použít přípravek, který není pro věkovou skupinu nemocného dítěte registrován, a nemá tedy klinicky testované a doporučené dávkování. Vždy musí být především posouzen stupeň vývoje funkcí orgánů uplatňujících se v jednotlivých fázích farmakokinetiky. Neexistuje tedy jediný univerzální spolehlivý a široce aplikovatelný vzorec pro přepočet dávek pro dospělé na dávky bezpečné a účinné u dětí.

Obecně se při stanovování velikosti dávky léčiva pro dítě využívá především relativně těsné korelace mezi věkem a povrchem těla dítěte. Ve srovnání s hmotností se předpokládá, že povrch těla lépe koreluje s bazálním metabolizmem. Bazální metabolizmus lépe predikuje distribuci a zejména metabolizmus léčiv. Jeden ze známých způsobů výpočtu je následující:

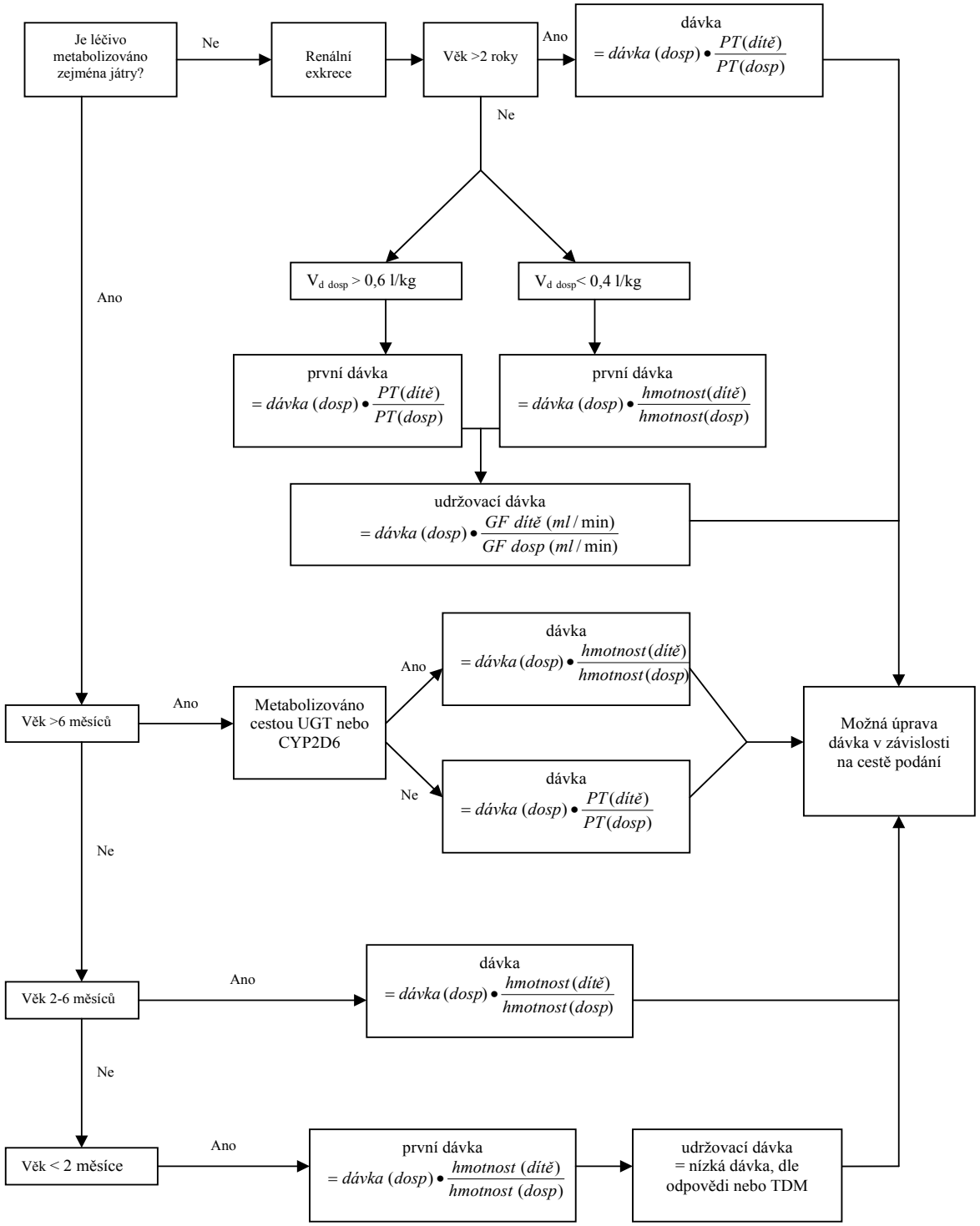
Přibližná dávka pro děti = povrch těla dítěte v m^2/1,7 × dávka pro dospělého

Povrch těla lze odečíst z nomogramu dle hmotnosti a výšky. Tento výpočet se používá do věku 15 let, u starších dětí lze dávkovat léky jako u dospělých, při zohlednění rozdílů v hmotnosti. V mnoha případech však nelze takto jednoduchým přepočtem stanovit účinnou a bezpečnou dávku pro dítě. Zvláště v případě novorozenců, kojenců a především u nedonošených dětí s nízkou porodní hmotností může být výhodnější použití složitějších postupů.

Pravidla nejpřesnějšího výpočtu dávek pro děti ve vztahu k vlastnostem léčiva uvádí připojené schéma. Při výpočtu dávkování léčiv u dětí se přihlíží k několika základním parametrům, a to zejména jestli je lék vylučován renálně nebo hepatálně, a jaký má distribuční objem. Tyto informace však studentům nedoporučujeme učit se nazpaměť! Schéma je možno vyhledat a použít v případě potřeby a paměťovou kapacitu využít k uložení potřebnějších informací.

Schéma 6.1: Doporučený postup výpočtu dávkování léčiv u dětí

Upraveno podle Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet. 2006;45(11):1077-97.



Zkratky: dosp. = dospělý, PT = povrch těla, Vd = distribuční objem, GF = glomerulární filtrace, CYP = cytochrom P450, TDM = terapeutické monitorování léčiv, UGT = uridin 5'- difosfoglukuronosyltransferáza

6.5 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky léčiv jsou častým klinickým problémem jak u dospělých, tak u pediatrických pacientů. Nežádoucí účinky léčiv se vyskytují u více než 9 % hospitalizovaných dětí a jsou důvodem přijetí až ve 4 % případů. Podle nejnovějších údajů však může výskyt nežádoucích účinků léčiv u hospitalizovaných dětí dosahovat až 17 %. Zejména novorozenci (zvláště nezralí) jsou k projevům toxicity léků mnohem náchylnější než jiné věkové kategorie pacientů.

Většina nežádoucích účinků léčiv u dětí je shodná s nežádoucími účinky u dospělých. Nejčastěji se vyskytujícími projevy bývají kožní symptomy (rash, urtika) a gastrointestinální obtíže (průjem, nauzea a zvracení). Nejčastěji používaná léčiva jsou zároveň těmi, která zapříčiňují nejvíce nežádoucích účinků. Jedná se hlavně o vakcíny, antibiotika, antipyretika, nesteroidní antiflogistika, léčiva k terapii nachlazení a léky k léčbě zažívacího traktu.

Pouze několik typů nežádoucích účinků se vyskytuje výhradně u dětí. Mezi nejtypičtější syndromy specifické pro dětský věk patří velmi vzácný Reyův syndrom, Grey syndrom, poruchy vývoje kostí, zubů a pojivových tkání způsobené tetracykliny, poruchy tělesného růstu vyvolané kortikosteroidy a několik dalších. V současné době se uvedené syndromy vyskytují vzácně, protože léčiva způsobující takto významné nežádoucí účinky se u dětí používají už jen v ojedinělých případech, nebo způsobem omezujícím uvedená rizika.

Reyův syndrom – je vzácné a závažné onemocnění, které se vyskytuje zejména u dětí a adolescentů. Jeho vznik nejčastěji souvisí s podáním kyseliny acetylsalicylové při virovém onemocnění. Průměrná mortalita se pohybuje kolem 40 %. Jedná se o kombinaci jaterního postižení a nezánětlivé encefalopatie, často spojené s edémem mozku. Projevy Reyova syndromu se objevují obvykle 3–5 dnů po proběhlém virovém onemocnění. Za nejčastější infekční agens prodělaného onemocnění jsou považovány viry chřipky A a B, varicella-zoster a parainfluenza.

Grey syndrom (šedý syndrom) – nežádoucí účinek vyvolaný podáváním širokospektrého antibiotika chloramfenikolu novorozencům nebo kojencům. V současné době se již prakticky nevyskytuje. Dochází k němu důsledkem insuficience glukuronidačních reakcí a akumulace toxických metabolitů. UDP-glukuronyl transferáza je v kojeneckém věku, zejména u nedonošených novorozenců, nezralá a neschopná chloramfenikol metabolizovat. Renální exkrece léčiva, u kterého nedošlo ke konjugaci je nedostatečná. Mezi příznaky patří zvracení, dechové potíže, abdominální distenze, popelavě šedá cyanóza, slabost a kardiovaskulární kolaps.

6.5.1 Poruchy vývoje kostí, zubů a pojivových tkání

Tetracykliny nepatří v pravém slova smyslu mezi toxická antibiotika. Pokud se však podávají v době tvorby dentice, dochází k dysplazii skloviny, hypoplazii a tvorbě žlutých fasetovaných zubů s vysokým sklonem ke kazivosti. K depozici léčiva v zubech a kostech nejspíše dochází vlivem chelátotvorných schopností tetracyklinů a tvorby tetracyklin-kalcium orthofosfátového komplexu. Podávání tetracyklinů dětem může také způsobit poruchy růstu. Tetracyklinová antibiotika jsou kontraindikována u dětí do 8 let věku, nicméně někteří autoři uvádějí, že jejich podávání není vhodné do 12 let, jiní až do 16 let.

Často diskutovanou otázkou je podávání fluorochinolonů u dětí. Jsou kontraindikovány v těhotenství a laktaci, ale také u dětí a adolescentů, a to z důvodu prokázaného poškození růstových chrupavek u mláďat několika druhů laboratorních zvířat. I přesto, že chondrotoxicita nebyla nikdy prokázána v klinických studiích, nejsou chinolony u dětí běžně používány. Výjimku tvoří cystická fibróza a život ohrožující infekce, u kterých přínos antibiotické léčby jednoznačně převažuje riziko.

6.5.2 Poruchy tělesného růstu

Glukokortikoidy jsou svým nežádoucím účinkem na tělesný růst typické. Především systémově podávané narušují normální růst. Inhibují osteoblasty a stimulují osteoklasty. Zároveň snižují resorpci vápníku ve střevě a zvyšují sekreci vápníku a fosforu v ledvinách. Vysoké dávky snižují lineární růst kostí (epifýzy dlouhých kostí), zpomalují růstovou rychlost a tím negativně ovlivňují dospělou výšku.

Bezpečná dávka s ohledem na tělesný růst není známa a za významnější je považována kumulativní dávka než dávka denní. Při onemocněních pojiva a nespecifických střevních zánětech je však obvykle porucha růstu především následkem chronického zánětu a je léčbou glukokortikoidy pouze potencována. Podávání inhalačních kortikoidů u astmatu je z tohoto pohledu považováno za bezpečné vzhledem k jejich omezené systémové dostupnosti, samozřejmě při dodržení doporučovaného dávkování.

Poruchy růstu byly ojediněle popsány i při podávání řady dalších léčiv, například methylfenidátu, kotrimoxazolu, deferoxaminu a při dlouhodobém podávání interferonu α.

6.6 Závěr

Téma volby léků, dávkování a odlišností ve farmakokinetice léčiv u dětí je poměrně obsáhlé, a zdaleka ne vše důležité v této oblasti bylo dosud objeveno, dostatečně ověřeno a publikováno. Základních poznatků, které by měl mít každý lékař na paměti neustále, však není příliš mnoho:

- Výběr správného léčiva pro dítě je podmíněn především znalostmi zvláštností jeho farmakokinetiky v daném věku. Důležité je především zhodnocení schopnosti metabolizovat a eliminovat použité léčivo.
- Významná je i volba vhodné lékové formy. Je třeba mít na paměti, že ne každé léčivo je vyráběno ve formě vhodné pro danou věkovou skupinu.
- Maximální pozornost je třeba věnovat dávkování. Výpočet, ale i vlastní aplikace doporučené dávky je často mnohem komplikovanější, než u dospělých pacientů.
- Ne každé léčivo je v dané indikaci registrováno i pro dítě. Pokud neexistuje alternativa, nezbývá než podávat lék mimo registrované indikace.
- Děti patří mezi pacienty více ohrožené nežádoucími účinky léčiv. Pokud se nežádoucí účinky vyskytnou, je třeba věnovat pozornost jejich diagnostice, léčení i následnému hlášení.

Pochopení této problematiky by nám mělo pomoci zvolit pro nemocné dítě maximálně účinnou, ale zároveň bezpečnou farmakologickou léčbu.

Doporučená literatura

1. Yaffe SJ, Aranda JV (Eds.) Neonatal and Pediatric Pharmacology. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2011.
2. Seyberth H W, Rane A, Schwab M (Eds). Pediatric Clinical Pharmacology. Heidelberg: Springer, 2011.
3. Langerová P, Urbánek K. Používání léků mimo schválené indikace v pediatrii. Čes-slov Pediat 2011;66(5):380–386.
4. Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. Br J Clin Pharmacol. 2005;59(6):674–6.

5. Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet. 2006;45(11):1077–97.
6. Langerová P., Zapletalová J., Urbánek K. Nežádoucí účinky léků specifické pro dětský věk. Klin Farmakol Farm 2011;25(3):137–141.
7. Choonara I, Rieder MJ. Drug Toxicity and Adverse Drug Reactions in Children. Paediatric and Perinatal Drug Therapy, 2002;5(1):12–18.

7 Horečka neznámého původu v postvakcinační éře

Vladimír Mihál

Horečka neznámého původu (fever of unknown origin, FUO) patří ke svízelným diagnostickým problémům především všeobecného, vnitřního a dětského lékařství. V širším slova smyslu jde o jakékoli diagnosticky neujasněné horečnaté onemocnění. V užším slova smyslu jde o dlouhodobý horečnatý stav definovaný obecně uznávanými kritérii. Klasické vymezení navrhli před více než 40 lety Petersdorf s Beesonem. FUO je definovaná jako horečnaté onemocnění (horečka přesahuje hodnotu 38,0 °C alespoň při jednom z nejméně 3 měření), které u dítěte trvá déle než 10 dnů a které nemá zřejmý zdroj navzdory důkladné anamnéze, fyzikálnímu vyšetření a předběžným laboratorním analýzám. V adolescentním věku a v dospělosti o FUO mluvíme až poté, kdy doba neúspěšného zjišťování příčiny horečky trvá 2–3 týdny.

FUO je častěji nezvyklá prezentace běžných onemocnění než běžná prezentace neobvyklých chorob. I když je horečka neznámého původu v dětském věku poměrně častá diagnóza (četnost 10–25 %), jako příčina hospitalizace je uváděna pouze v 1–5 %. Při důkladném zhodnocení však kritéria FUO obvykle splňuje více než 20 % přijatých dětí. PLDD ve své ambulantní péči ošetřuje až 14 % dětí ve věku do dvou let, které splňují kritéria FUO.

Tab. 7.1: Diferenční diagnostika FUO a doporučená vyšetření

Diagnóza	Relevantní vyšetření
Nekompletní Kawasakiho nemoc	echokardiogram, EKG, USG břicha
Systémový začátek JIA (SOJIA)	sérový feritin
Leukémie	krevní obraz
SLE	sérové autoprotilátky
Nespecifický střevní zánět	krevní obraz, USG břicha
Neuroblastom	USG břicha, katecholaminy v moči
Absces, lokalizovaná infekce	krevní obraz, USG břicha

7.1 Proč je FUO nebezpečná?

Pokud výše horečky a délka jejího trvání u dítěte splňuje kritéria FUO, pak tento termín jako diagnózu používáme velmi málo. Často jej nahrazujeme klinickým popisem nalezeným při fyzikálním vyšetření, jako je např. tonsilofaryngitida, katar horních cest dýchacích apod. Následuje stručný přehled argumentů, proč je FUO nebezpečná:

1. FUO je příznak život ohrožující nebo invazivní bakteriální infekce,
2. až u 2–12 % dětí s FUO probíhá okultní bakteriémie,
3. vysokou incidenci FUO pozorujeme u dětí s toxickým vzhledem (stavem),
4. rozvoj FUO ovlivňuje několik důležitých faktorů: věk dítěte, stav výživy a imunity,
5. průměrný čas, který potřebujeme k odhalení původu horečky při hospitalizaci, je v průměru až 19 dnů (v přednemocniční péči je oprávněně delší).

7.2 Antibiotika v léčbě u dětí s FUO

V případě nejasného původu prolongované horečky obvykle zahajujeme empirickou (iniciální) antibiotickou léčbu podle klinického obrazu nebo lokální epidemiologické situace. Empirickou léčbu naslepo do výsledků bakteriologického nebo molekulárně biologického (PCR) vyšetření zahajujeme betalaktamovým ATB – amoxicilin nebo potencovaný aminopenicilin s betalaktamázovým inhibitorem v dávce 100 mg/kg/den.

Péče o dítě v kojeneckém věku s toxickým vzhledem by s ohledem na možné komplikace (DIC, hypovolemický šok) měla být poskytována v průběhu hospitalizace. Bylo publikováno mnoho diagnostických a léčebných algoritmů a za vyřešenou lze snad považovat otázku zahájení širokospektrální antibiotické léčby u dětí s toxickým vzhledem. Neexistuje zatím ale shoda, zda je nevyhnutelné u všech „toxických" dětí provést i lumbální punkci s odběrem mozkomíšního moku na mikrobiologické vyšetření (u novorozenců a mladých kojenců shodu nalézáme snadněji).

V případě nejasného **toxického stavu** je antibiotickou léčbou volba podání cefalosporinů II. nebo III. řady (cefuroxim 100–200 mg/kg/den, cefotaxim 100–200 mg/kg/den, ceftriaxon 50–100 mg/kg/den). Alternativním postupem je kombinace betalaktamových ATB (ampicilin/amoxicilin s betalaktamázovým inhibitorem 100 mg/kg/den) a aminoglykozidů (gentamycin nebo netromycin 5–7,5 mg/kg/den).

U dětí **toxického vzhledu** je nutná/vhodná úvodní hospitalizace v podmínkách intenzivní či intermediární péče. Léčba je zaměřena na stabilizaci celkového stavu – především kardiopulmonální stability: parenterální přísun tekutin, volumoexpandery, katecholaminy, oxygenoterapie. Velmi důležité je zajištění stability vnitřního prostředí – korekce deficitu minerálů, poruchy acidobazické rovnováhy a stabilizace CNS – protikřečové léky a antiedémová léčba. Časnou monitorací koagulačních parametrů lze zachytit rozvoj dyskoagulačního stavu (DIC), vyžadující bezodkladnou korekci substituční léčbou.

Tab. 7.2: Yaleská pozorovací škála (YOS) pro hodnocení toxického/septického vzhledu. Hodnota 10 bodů je hranicí pro toxický/nemocný vzhled

	Normální (1)	Mírné zhoršení (2)	Kritické zhoršení (3)
Kvalita pláče	Silný, normální tón nebo spokojený bez pláče.	Kňourání, vzlykání.	Slabý, sténání, pronikavý (vysoký) zvuk.
Reakce na rodiče	Pláče krátce, přestane nebo je spokojený a nepláče.	Přestane plakat a pochvíli znovu začne.	Nepřetržitý pláč nebo sotva odpoví na přítomnost rodičů.
Změna stavu	Když je vzhůru, zůstává vzhůru. Když spí snadno se dá probudit.	Krátce zavírá oči, probouzí se po prolongované stimulaci.	Usíná. Nedá se snadno probudit.
Barva kůže	Růžová	Bledé končetiny. Akrocyanóza.	Bledá, cyanotická, skvrnitá, sinalá.
Hydratace	Kůže, oči normální. Sliznice vlhké.	Kůže, oči normální. Ústa nepatrně suchá.	Kůže těstovitá, kožní řasa přetrvává. Sliznice suché, vpadlé oči.
Odpověď na sociální podnět	Směje se. Stává se bdělým.	Krátký smích. Krátce bdí.	Nesměje se, úzkostlivý, skleslý, bezvýrazný. Nedokáže být bdělým.

McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, Dolan TF, Forsyth BW, DeWitt TG, et al. Observationscales to identify serious illness in febrile children. Pediatrics 1982;70(5):802–9.

7.3 FUO u dětí v postvakcinační éře

Riziko vážné bakteriální infekce (bakteriémie, pneumonie, meningitidy, pyelonefritidy) je nejvyšší bezprostředně v novorozeneckém období v průběhu prvních měsíců života. Toto riziko je větší i nezralých dětí a snižuje se postupně s věkem dítěte. Praxe se vyvinula od konzervativního přístupu ke kojencům mladším 3 měsíce s horečkou s extenzivním vyšetřováním, hospitalizací a léčbou antibiotiky k využívání kombinace klinického vzhledu, věku a laboratorních vyšetření pro vyjádření stupně rizika vážné bakteriální infekce (SBI– serious bacterial infection), které napomáhá k vytváření návodů (směrnic), jak přistupovat k léčbě. Meta-analýzy z devadesátých let 20. století nalezly větší riziko SBI, bakteriémie a meningitidy u „vysocerizikových" kojenců versus „nízkorizikových" kojenců mladších 3 měsíce (24,3 %, 12,8 % a 3,9 %, vs 2,6 %, 1,3 % a 0,6 %). I když pečlivé vyšetření kojenců mladších 3 měsíců s horečkou zůstává důležité pro posouzení pravděpodobnosti SBI, zcela zřejmě mnoho těchto kojenců nevyžaduje, aby spadali do rigidních algoritmů vyšetření a léčby. Kojenci ve věku 61–90 dnů mají menší riziko SBI v porovnání s kojenci < 60 dnů. Jedna observační studie potvrdila, že majorita (64 %) z 3 000 kojenců ve věku < 3 měsíce s horečkou > 38 °C, kteří byli léčeni praktickým dětským lékařem, nemuseli podstoupit nemocniční léčbu a léčebné výsledky byly vynikající. Pokud se praktici řídili doporučenými postupy (42 %) léčebné výsledky nebyly lepší, ale děti byly zatíženy větším množstvím laboratorních vyšetření a byly i častěji hospitalizované.

I když je riziko SBI podstatně nižší u dětí ve věku 3–36 měsíců, je entita okultní bakteriémie (OB) jednou z vážných komplikací. Dvě rozsáhlé studie z **předvakcinační éry** prokázaly celkové riziko OB u dětí ve věku 3–36 měsíců s horečkou > 39,4 °C kolem **3 %**. Většina dětí s OB měla benigní klinický průběh onemocnění, ale některé z nich progredovaly do těžkých fokálních infekcí. Rizikovými faktory pro OB byly věk 6–36 měsíců, horečka > 39,4 °C a zvýšení počtu leukocytů > 15 000. Většina případů OB byla zapříčiněna *Streptococcus pneumoniae* (Sp.), s menším počtem zapříčiněnými *Haemophilus influenzae* typu B (Hib) a příležitostně *Neisseria meningitidis* (Nm), *Staphyloloccus aureus*, streptokokus skupiny A, *Escherichia coli* a *Salmonella* spp. Jelikož u dětí s OB se mohou rozvinout častěji vážné fokální infekce, zejména bakteriální meningitida, mnoho lékařů se snaží vyvinout strategii pro identifikaci dětí, které mají vysoké riziko OB. I když byly postupně nalezeny signifikantní asociace mezi testy (např. zvýšené počty leukocytů a OB), nízká prevalence OB vytvořila nízkou pozitivní prediktivní hodnotu (10–15 %). Když porovnáváme riziko meningitidy u dětí se skrytou pneumokokovou bakteriémii (~ 1 %), riziko meningitidy u dětí s OB zapříčiněnou Hib a Nm je přibližně 12× a 86× vyšší, resp. Yaleská observační škálaje respektovaným pomocným nástrojem, jak odhalit závažný průběh infekčního onemocnění v kojeneckém věku. Hodnota 10 bodů je hranicí pro toxický/septický vzhled a může pomoci ke správné a rychlé diagnostice, ale i k adekvátní léčbě (hospitalizace).

7.4 Jak odhalit vážně nemocné dítě v primární péči?

I když většina dětí s akutním infekčním onemocněním je léčena doma, jedním z vážných problémů, se kterým se setkáváme v primární péči nebo na oddělení urgentní péče, je jak odhalit vážně nemocné dítě, které by mělo být léčeno na nemocničním lůžku. Vážný průběh onemocnění, které by si zasloužilo intenzivní péči, se ale vyskytuje pouze u 1 % dětí v primární péči a asi ve 25 % na oddělení urgentní péče. Dalším problémem je i to, že u těchto dětí se onemocnění může klinicky prezentovat v časném stadiu, kdy jeho závažnost není ještě zřejmá, ale zhoršuje se velmi rychle. Thompson a kolegové provedli v roce 2012 systematický přehled

a validaci prediktivních faktorů závažné infekce a dospěli k velmi zajímavým výsledkům. Ke statistickému vyhodnocení použili tzv. pre-test a post-test pravděpodobnosti a kalkulovali pozitivní a negativní poměr (likelihood ratio – LR) pravděpodobnosti pro každý prediktivní faktor. Hodnotu LR+ > 5 považovali za varovný červený prapor s vážnými klinickými důsledky. Znepokojení rodičů nad průběhem onemocnění (mohou porovnávat, že předchozí nemoci probíhaly odlišným způsobem) vykazovalo velmi vysokou hodnotu pravděpodobnosti závažného průběhu (LR+ 14). Stejně vysoká hodnota LR vyšla z vnitřního pocitu lékaře (šestý smysl), který se formuje zřejmě na základě délky jeho klinické zkušenosti (LR+ 23). Ostatní prediktivní faktory uvedené v tabulce jsou hodně podobné faktorům Yaleské bodovací škále. Je zajímavé, že stupeň tělesné teploty (horečka), hodnota bílých krvinek, sérová hladina CRP nebo prokalcitoninu nefigurují mezi statisticky významnými prediktivními faktory pro závažnou formu infekčního onemocnění.

Schéma 7.1: Management dětí s horečkou ve věku < 3 měsíce. NICE clinical guideline 47, květen 2007

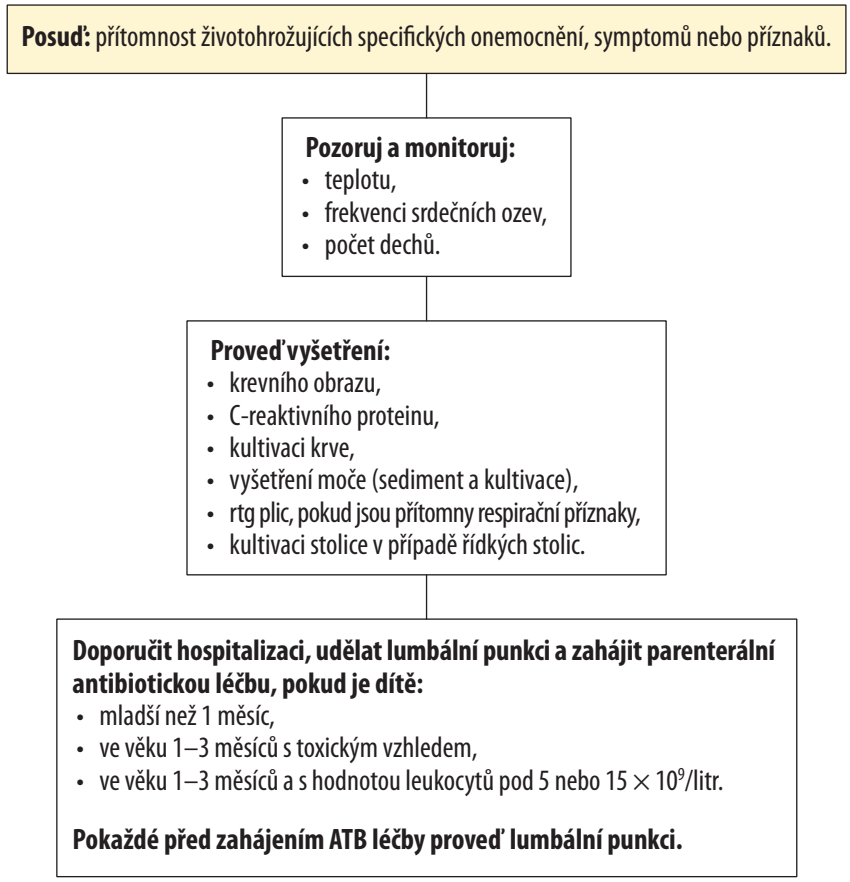
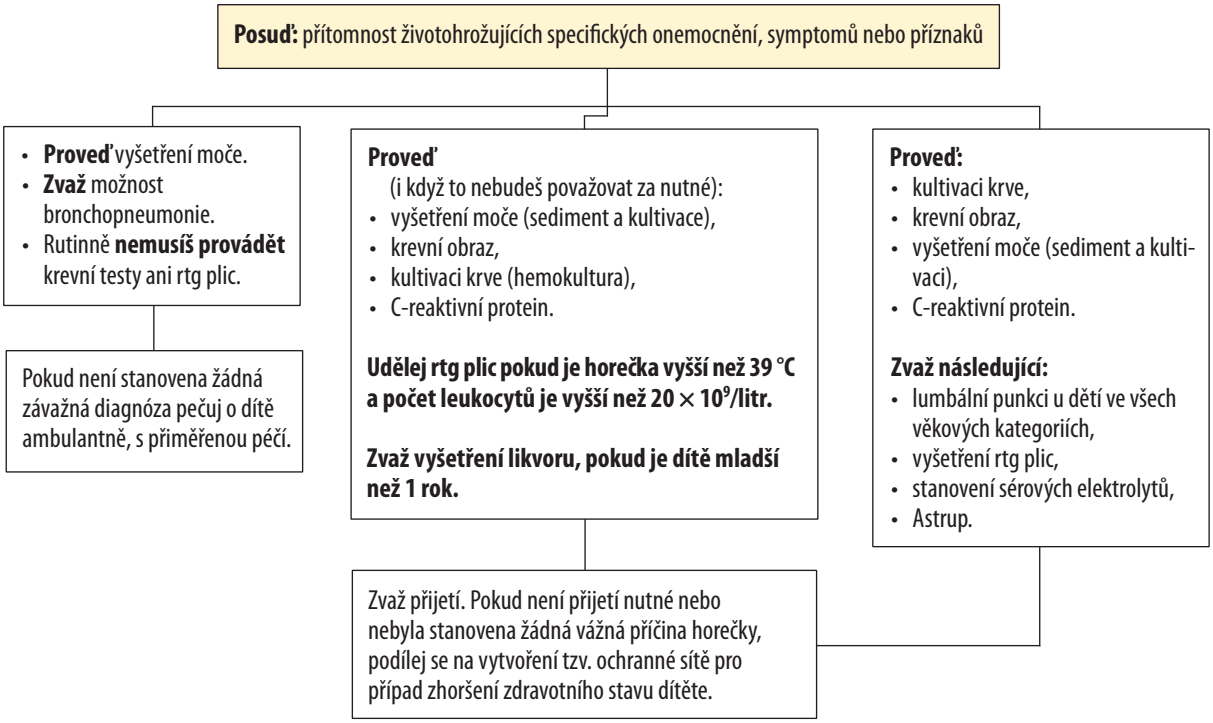


Schéma 7.2: Management dětí s horečkou ve věku 3 měsíce až 5 let. NICE clinical guideline 47, květen 2007



Tab. 7.3: Diagnostická hodnota anamnestických a klinických příznaků

Rodiče jsou znepokojeni, že průběh onemocnění je odlišný od předchozích onemocnění	LR+ 14
Lékař má vnitřní pocit („šestý smysl"), že něco je špatné	LR+ 23
Změna charakteru pláče dítěte	LR+ > 5
Ospalost	LR+ > 5
Sténání	LR+ > 5
Dítě nelze zklidnit (utišit)	LR+ > 5
Cyanóza	LR+ 2,6–52,2
Špatná periferní cirkulace	LR+ 2,39–38,8
Tachypnoe nebo zkrácený nádech a výdech	LR+ 9,3–9,7
Vlhké fenomény při auskultaci a oslabené dýchání	LR+ > 5
Meningeální iritace, petechiální vyrážka, porucha vědomí	LR+ > 5
Bezvědomí	LR+ 19,8–155

7.5 Co se změnilo v managementu dětí s FUO

Po zavedení konjugované Hib vakcíny v roce 1988 (USA) incidence Hib infekcí u dětí mladších 5 let klesla mezi roky 1997–2007 na 99 %. Po zavedení sedmivalentní konjugované vakciny (PCV7) v roce 2000 incidence pneumokokové meningitidy u dětí ve věku > 2roky klesla na 64 % a po zavedení PCV13 se očekává další snížení. Chemoprofylaxe v průběhu těhotenství pro prevenci velmi časné infekce kojenců těhotných žen kolonizovaných B streptokoky (*Streptococcus*

agalactiae) byla velmi úspěšná, na základě doporučených postupů z roku 1996 snížila infekci o 80 %.

U kojenců s horečkou ve věku do 90 dnů života (skupina s nejvyšším rizikem SBI) zlepšila dostupnost nových diagnostických testů správnost odhadu rizika infekce. Změny v celkovém počtu leukocytů, absolutním počtu neutrofilů, nebo absolutním počtu nezralých neutrofilů jsou v přímé spojitosti s SBI. I když počet leukocytů není specifický pro SBI, je celkový počet leukocytů < 5 000/mm^3 a 15 000/mm^3 často asociován s SBI. Zvýšené sérové hodnoty CRP a prokalcitoninu (PCT) jsou rovněž u kojenců asociovány s SBI u kojence s horečkou. Protože hladina CRP stoupá pomaleji než hladina PCT, je vyšetření PCT více senzitivní test pro určení SBI u kojenců, kteří mají horečku kratší dobu než 12 hodin. CRP je méně specifický než PCT a bývá u 25 % kojenců zvýšený i u virových infekcí. Hodnota PCT je v kontrastu s CRP normálních kojenců s virovou infekcí, včetně respiračně synciciálního viru (RSV) a enterovirové infekce, což jsou dvě nejčastější příčiny horečky u kojenců < 90 dnů. I když použití PCT testu je lepší než vyšetření leukocytů nebo CRP, má tento test i své nevýhody: dlouhá doba zpracování výsledků, cena testu.

Diagnostika virových infekcí rovněž prošla výrazným zlepšením v průběhu posledních dvou dekád. Dnes máme k dispozici mnoho diagnostických testů, včetně rychlé chromatografické imunoeseje, přímé fluorescentní protilátkové eseje a eseje polymerázové řetězové reakce (PCR), které jsou velmi přesné, a klinické laboratoře jsou schopny oznámit výsledky do 24 hodin. Zvýšená schopnost rychlé identifikace kojence s virovou infekcí zlepšila management o kojence s horečkou a vedla ke snížení užití pomocných testů, ale zejména vedla ke sníženému užívání antibiotik a zkrácení délky hospitalizace.

I když i v postvakcinační éře (po zavedení očkování proti Hib a Sp) jsou nevakcinační sérotypy Sp nejčastější příčinou invazivní pneumokokové nemoci, její celkový počet poklesl po zavedení PCV7 přibližně o 50 %. Nevakcinační kmeny Sp, zapříčiňující převážně sinopulmonální infekce, včetně empyému a sepse, jsou doprovázeny spíše „nápadnou" než okultní bakteriémií. Nm může zapříčinit OB a vést k vážným komplikacím, ale její incidence je výrazně nižší než Sp a současný výskyt invazivní nemoci je o 60 % nižší, než jakou jsme pozorovali v 1990. Obecná imunizace v adolescenci může dále snížit rezervoár a ochránit mladší děti, které nejsou skupinou pro očkování.

Mnoho studií prokázalo, že nejčastější příčinou SBI u dětí s horečkou neznámé příčiny je infekce močových cest (pyelonefritida), která se vyskytuje u dětí s horečkou mezi 4 %–6 % a až u 8,2 % kojenců s horečkou. První ataka horečnaté močové infekce se diagnostikuje ve 43,8 % kojenců ve věku 1–6 měsíců a ve 33,5 % ve věku 7–12 měsíců. Nejčastější příčinou infekce je stále *Escherichia coli* v 90,2 %, *Enterococcus* ve 4 % a *Proteus* v 3,2 %. Dívky jsou infikovány častěji než chlapci a tato diferenciace se zvyšuje s věkem dětí. Vyšetření moče pro vyloučení infekce močových cest zůstává ve všech doporučeních pro management kojenců a mladých kojenců (< 90 dnů) s FUO.

Diskuze o kojencích s horečkou nemůže být kompletní bez zmínky o herpes simplex virus (HSV) infekci v časném novorozeneckém a kojeneckém věku. Je mnoho případů, kdy se HSV infekce prezentovala fokálními příznaky(kožní léze, křeče), a proto vyžadovala zajištění cíleného vyšetření a managementu; i když přibližně 1/3 kojenců s HSV infekcí nemusí být doprovázena horečkou, letargií nebo poruchami v krmení. Možnost infekce HSV bychom měli předpokládat u novorozenců s nevysvětlitelnou horečkou, zejména v prvním měsíci života. Kojenci s diseminovanou HSV infekcí mívají často přítomny nespecifické příznaky choroby a jsou zatíženi vysokou mortalitou. Cílená diagnostika pomocí PCR eseje musí být proto vždy provedena při

jakémkoliv podezření na HSV infekci u kojence a léčba acyklovirem by měla být ponechána až do jednoznačného laboratorního potvrzení.

7.6 Co by měly zahrnovat nové doporučené postupy

Naléhavost lékařské péče (management) o dítě s horečnatým onemocněním by měla záviset na věku dítěte, druhu infekce (bakteriální, virová), ale také na stupni provedené vakcinace a významných anamnestických údajích (imunosuprimovaný pacient, pacient s chronickým onemocněním, apod.). Následuje přehled nových doporučených postupů:

1. U kojence s horečkou ve věku do 30 dnů života bychom měli u většiny z nich provádět kompletní laboratorní vyšetření a zahájit antimikrobiální léčbu. U kojenců s vysokým rizikem (Rochesterská kritéria nebo toxického vzhledu – Yaleská observační škála) by součástí vyšetření měla být i lumbální punkce a vyšetření mozkomíšního moku.
2. U kojenců ve věku 31–90 dnů s očekávaným intermediárním rizikem SBI bychom měli akceptovat management od kompletního vyšetření až po jednoduchou observaci a další sledování.
3. Kojenci s laboratorně dokumentovanou virovou infekcí nevyžadují laboratorní extenzivní vyšetření.
4. Pro kojence a děti ve věku 3–36 měsíců je nutné vyšetření moči.
5. Pro kojence s vakcinací s nejméně dvěma vakcínami proti Hib a Sp není dodatečné vyšetření mimo vyšetření moče nutné.
6. Neimunizované nebo imunokompromitované děti by měly být chráněny, když jsou v kontaktu s plně imunizovanými dětmi.

Doporučená literatura

1. Petersdorf R, Beeson P. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. Medicine (Baltimore) 1961;40:1–30. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13734791.
2. Park JW. Fever without source in children. Postgrad Med 2000;107:259–266. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10689422.
3. Novák I. Horečka bez zjevné příčiny u dětí. Medicína po promoci 2000;1:80–84.
4. Akpede GO, Akenzua GI. Aetiology and management of children with acute fever of unknown origin. Paediatr Drug 2001;3:169–193. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11310716.
5. Talano JAM, Katz BZ. Long-term follow-up of children with fever of unknown origin. Clin Ped 2000;39:715–717. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11156069.
6. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. Pediatrics 2001;108:311–316. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483793.
7. Brook I. Unexplained fever in young children:how to manage severe bacterial infection. BMJ 2003;327:1094–1097. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14604934.
8. Bleeker SE, Moons KGM, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, Moll HA. Predicting serious bacterial infection in young children with fever without apparent source. Acta Paediatr 2001;90:1226–1232. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11808890.
9. Kauffman AK. fever of unknown origin: a strategic approach to this diagnostic dilemma. Postgrad Med 2003;114:69–75. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14503400.
10. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. Ann Emerg Med 2000;36:602–614. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11097701

11. Arnow PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. Lancet 1997;350:575–580. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9284789.
12. Jaskiewicz JA, McCarthy CA. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection – an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Pediatrics 1994;94:390–403. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8065869.
13. Miller LC, Sisson BA, Tucker LB, Schaller JG. Prolonged fever of unknown origin in children: patterns of presentation and outcome. J Pediatr 1996;129:419–423. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804332.
14. Jhaveri R, Byington CL, Klein JO, Shapiro ED. Management of the non-toxic-appearing acrtualy fibrile child: a 21st century approach. J Pediatr 2011;159 (2):181–185.
15. Pennesi M, L' Erario I, Travan L, Ventura A. Managing children under 36 months of age with fibrile urinary tract infection: a new approach. Pediatr Nephrol doi:10.1007/s00467–011–2087–3.
16. Manzano S, Bailey B, Gervaix A, Cousineau J, Delvin E, Girodias J-B. Markers for bacterial infection in children with fever without source. Arch Dis Child 2011;96:440–446.
17. Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. World J Pediatr 2011;7(1):5–10.
18. den Bruel AV, Thompson MJ, Haj-Hassan T, Stevens R, Moll H, Lakhanpaul M. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in fibrile children: systematic review. BMJ 2011;342:d3082 doi:101136/bmj.d3082.
19. Feverish illness in children.Assessment and initial management in children younger than 5 years. NICE clinical guideline 47, may 2007. Developed by the national collaborating center for women's and children's health.
20. Thompson M, Van den Bruel A, Verbakel J, et al. Systematic review and validation of rediction rules for identifying children with serious infections in emergency departments and urgent-access primary care. Health Tech Assess 2012;16(15) DOI:10.3310/hta16150.

8 Náhlé příhody břišní dětského věku

Tomáš Malý

Co jsou to NPB (náhlé příhody břišní)? Nejvhodněji to vystihuje definice akademika Arnolda Jiráska, který vedl I.chirurgickou kliniku I. lékařské fakulty v Praze v letech 1927–1958: **„Onemocnění břicha, jež vystupuje nečekaně a prudce, postihuje nemocného většinou v plném zdraví, v menší míře zhoršuje ustálený stav břicha, už dříve chorobného."** (Arnold Jirásek 1887–1960, Náhlé příhody břišní, 1949).

Ve světové odborné literatuře se používá termín „akutní břicho – acute abdomen". Na počátku je nutné uvést rozdílné dělení NPB (náhlé příhody břišní) pro věk dospělý a věk dětský.

V dospělosti tvoří pacienti s NPB 20 % všech pacientů chirurgických oddělení a dělíme je na:

a) neúrazové:
   1. zánětlivé,
   2. ileózní,
   3. krvácení do GIT (gastrointestinálního traktu),

b) úrazové.

V dětském věku rozdělujeme NPB na:

a) vrozené – vznikají na podkladě vrozených vad,

b) získané:
   1. zánětlivé,
   2. ileózní – mechanický ileus (obturační):
      - strangulační ileus (zaškrcená cévní stopka střeva),
      - paralytický ileus (neurogenní),
      - cévní ileus (embolie, trombóza),
   3. úrazové,
   4. masivní krvácení do GIT,
   5. torze nitrobřišních orgánů.

8.1 Zvláštnosti NPB v dětském věku

Je pochopitelně rozdílné, zda-li vyšetřujeme dospělého lucidního nemocného nebo malé dítě, které samo o sobě je z cizího prostředí a lidí kolem vyděšené, pláče, napíná břicho a velmi často má zvýšenou teplotu. Je nutno zopakovat základní triádu potíží, které pacienti s NPB mají:

1. **bolest,**
2. **zástavu odchodu větrů a stolice (je ale nutno mít na mysli, že i průjem může být příznakem NPB!),**
3. **zvracení.**

Při vyšetření nemocných s podezřením na NPB se musíme snažit získat co nepřesnější anamnézu. U dětí tuto zjišťujeme od jejich doprovodu. Naše klinické vyšetření musí být velmi

pečlivé a zároveň šetrné, mnohdy i opakované! Musíme dodržet algoritmus klinického vyšetření: **1. anamnéza, 2. pohled, 3. poslech, 4. pohmat, 5. poklep a 6. vyšetření per rektum.** První lékař, který dítě vyšetřuje, má nesmírnou zodpovědnost v zásadním rozhodnutí, zda-li se jedná o skutečnou NPB nebo jen stav, který tuto příhodu připomíná a imituje. Tato diagnostika patří u dětí k nejobtížnějším. Nejmenší děti – novorozenci, kojenci a batolata nám nic neřeknou, navíc mají minimální rezervy.

U dětí předškolního věku je časté, že lokalizují bolesti do břicha i při postižení vzdálených orgánů či systémů (virózy, angíny, bronchitidy, bronchopneumonie aj.). K tomu se přidružuje celá řada stavů, které mohou NPB jen imitovat (onemocnění gynekologická, urologická, metabolická, procesy v retroperitoneu aj.). Rozhodování je pak velmi složité!

Při vyšetřování dítěte se snažíme o získání a upřesnění maxima informací od rodičů nebo doprovodu dítěte. Posuzujeme změnu chování, údaje o nechutenství či až odmítání jídla, ale rovněž i zjišťujeme, co jedlo. Samozřejmě důležitými informacemi jsou údaje o zvracení, charakteru a četnosti stolice, teplotě, lokalizaci a typu bolestí a její případné změny co do charakteru a lokalizace. Rovněž cenným údajem je to, zda-li dítě v noci spalo, nebo jej bolest budila ze sna.

Některé stavy poznáme „a prima vista" (na první pohled), **ale často si vytvoříme správný obraz až po opakovaných vyšetřeních, nejlépe jedním lékařem.** Stále je nutno mít na paměti a připomínat zásadu, že každou bolest břicha musíme považovat za NPB, dokud tuto nevyloučíme. Při vyšetření dítěte doma nebo terénní ambulancí se základním vybavením máme k dispozici jen své znalosti, um, zkušenost, odhad a své ruce. Pochopitelně v nemocničním zařízení již máme k dispozici doplňková vyšetření laboratorní a přístrojovou technikou (rtg, ultrazvuk, CT), ale základní důraz je kladen na vyšetření klinické!

8.2 Nejčastější NPB u dětí

Bez anamnestických údajů o úraze s ohledem na věkovou kategorii:

- **0–2 roky:** uskřinutá kýla, invaginace, megacolon congenitum,
- **2–5 let:** uskřinutá kýla, invaginace, apendicitida, purpura, uropatie,
- **nad 5 let:** apendicitida, skrotální syndrom, uropatie, gynekologické problémy, Meckelský divertikl, ileus, nádory,
- **úraz v anamnéze:** kontuze břicha, krvácení do GIT a dutiny břišní, ruptura parenchymatózních orgánů (pořadí četnosti**: 1. slezina, 2. játra, 3. ledviny, 4. pankreas**), penetrující poranění břicha.

8.3 NPB vrozené – na podkladě vrozených příčin a vad

U těchto NPB se dominantně jedná o poruchu průchodnosti GIT. Kompletní atrézie na jakékoliv úrovni (etáže zažívacího traktu) jsou diagnostikovány a operovány bezprostředně nebo v minimálním odstupu 1–2 dnů ihned po narození na specializovaných pracovištích věnujících se dětské chirurgii (ve spolupráci s neonatology a pediatrickými intenzivisty). I ve vyšším věku se mohou objevit příznaky vyplývající z malrotace střev, střevních duplikatur a cyst nebo z Meckelova divertiklu. Tyto stavy se projevují rovněž poruchou pasáže, krvácením nebo i perforací střeva.

V kojeneckém i ve vyšším věku se může manifestovat kongenitální megakolon (Hirschprungova choroba). Tato se projevuje nedostatečným odchodem stolice, obstipací, neprospíváním,

vzedmutím břicha. Později může vyústit až do septického stavu (enterokolitidy – toxické megakolon), který může jedince bezprostředně ohrozit na životě.

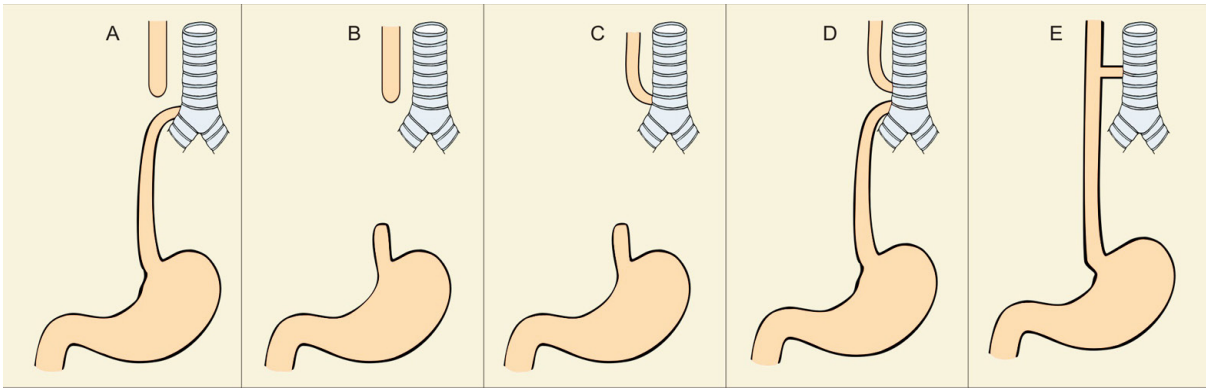
8.3.1 Atrézie GIT

Jde o vrozenou neprůchodnost kterékoliv z etáží GIT. Z embryologického a patologicko-anatomického aspektu je dnes vysvětlována jakákoliv atrézie GIT „cévní poruchou" v embryonálním životě, čímž dojde na dané etáži k nevývinu daného úseku GIT. Můžeme hovořit o **„embryonální apoplexii vyvíjejího se GIT".**

Atrézie jícnu

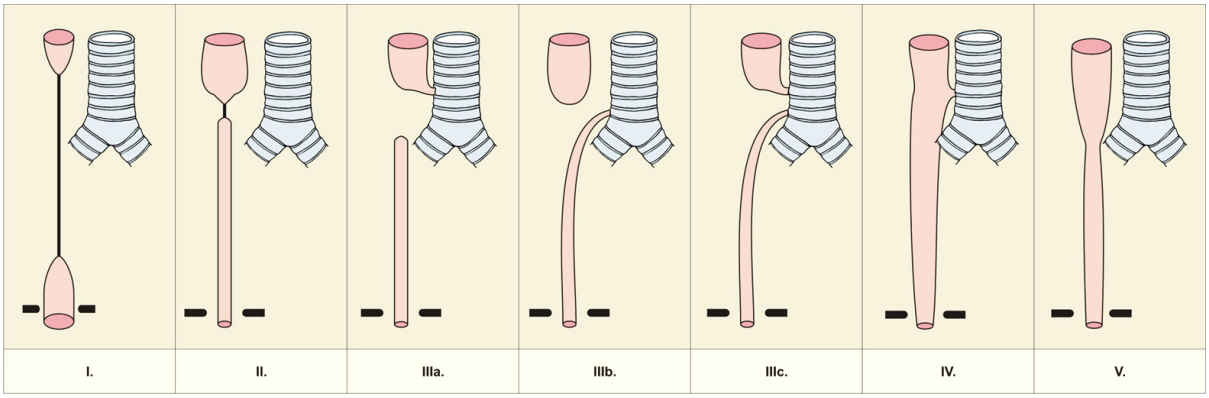
Atrézie jícnu je prakticky nejzávažnější VVV (vrozenou vývojovou vadou) GIT z hlediska bezprostředního ohrožení života malého jedince a její řešení, jakkoliv je dnes sofistikované a propracované, má stále určité procento neúspěchů, pooperační morbiditu i úmrtí takto postižených dětí. Dnes se dělí do 5 typů:

- **I. typ (A):** s dolní TEF (tracheoesofageální píštělí),
- **II. typ (B):** izolovaná atrézie jícnu bez píštěle, vzdálenosti obou pahýlů mohou být velké („long gap"),
- **III. typ (C):** atrézie jícnu s horní TEF,
- **IV. typ (D):** trézie jícnu s horní a dolní TEF,
- **V. typ (E):** izolovaná TEF bez atrézie, tzv. „H" píštěl (obr. 8.1).



Obr. 8.1: Dělení atrézií jícnu dle Šnajdaufa a Škáby + kol. – Atrézie jícnu

V daném dělení je **nejčastější I. typ s dolní TEF.** Tento typ je prakticky zastoupen **v 85–90 %** výskytu této vady. Nicméně je nutno uvést původní dělení atrézií jícnu **dle Vogta,** kdy tento typ s dolní píštělí byl označován jako **IIIb** (obr. 8.2).



Obr. 8.2: Původní rozdělení atrézií jícnu dle E. C. Vogta (1929) – Anomálie jícnu

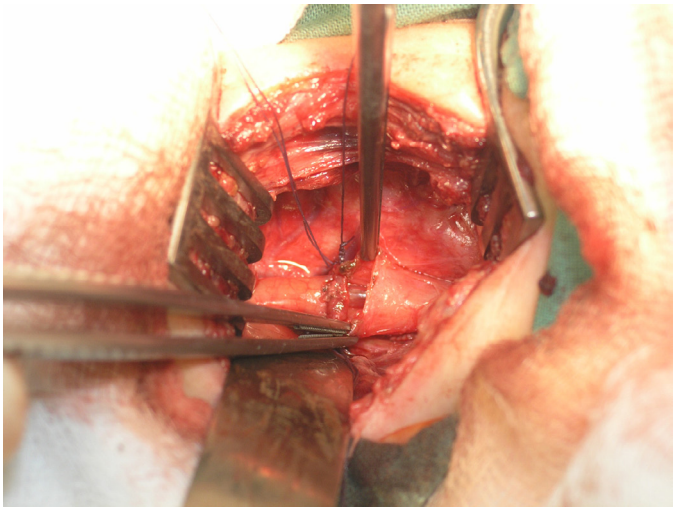
Diagnostika této vady je zřejmá ihned po narození. Dítě ihned nadměrně sliní, při zavedení cévky k odsátí ji nezavedeme do jícnu dále než na jeho počátek. Při RTG diagnóze se cévkou do atretického minipahýlu aplikuje doslova jen 1–2 ml vodné kontrastní látky, která prokáže atrézii (obr. 8.3), a musí se pak ihned odsát. Dítě je nutno uložit do zvýšené polohy a operovat co nejdříve, maximálně do 24 hodin po porodu. Jinak dochází polykáním vzduchu novorozence k verifikaci GIT s následnou distenzí žaludku, přičemž může přes dolní TEF dojít k aspiraci a těžké chemické pneumonii, která může být smrtící i v dnešní éře ATB (antibiotik).

Obr. 8.3: Atrézie jícnu VOGT III b – RTG horního pahýlu jícnu

Operuje se v poloze na levém boku dítěte s elevovanou pravou paží nad hlavu (obr. 8.4) z pravostranné torakotomie 4. mezižebřím, dle možností přísně extrapleurálně, přičemž se parietální pleura uvolní a odsune (má to velký vliv pro případnou insuficienci EEA – esofago-esofageální anastomózy, protože nedojde k empyému hemitoraxu, ale jen k píštěli, která se na sondě může zhojit).

Obr. 8.4: Poloha pro operaci atrézie jícnu – torakotomie 4. mezižebřím vpravo

Každopádně je **vždy nezbytně nutné zrušení TEF**; přímá anastomóza (obr. 8.5) obou diskongruentních konců jícnu je možná, pokud je jejich vzdálenost do 3 cm. Jinak přímou anastomózu nelze provést, pokud nepoužijeme elongaci jícnu dle Lividatise + Eraklise (ale to má také svá úskalí). Pokud přímá EEA není možná, je možno použít několik postupů. Nejčastější je zavedení **gastrostomie** k výživě a poté se horní atretický pahýl odsává a současně elonguje bužiemi.



Obr. 8.5: EEA spirální dle Kabelky – extrapleurální přístup

Reoperace je možná za 2–3 měsíce. Někdy se horní atretický pahýl musí vyvést jako krční esofagostomie a rekonstrukce pasáže se odloží i o 1 rok (za trvalého živení gastrostomií). EEA se někdy nehojí hladce, kontrolní RTG vodnou kontrastní látkou provádíme 1 týden po operaci. Pokud dochází k striktuře anastomózy, je dnes s odstupem možná balónkovitá dilatace EEA pod RTG kontrolou (obr. 8.6).

Obr. 8.6: Balónková dilatace pooperační striktury EEA

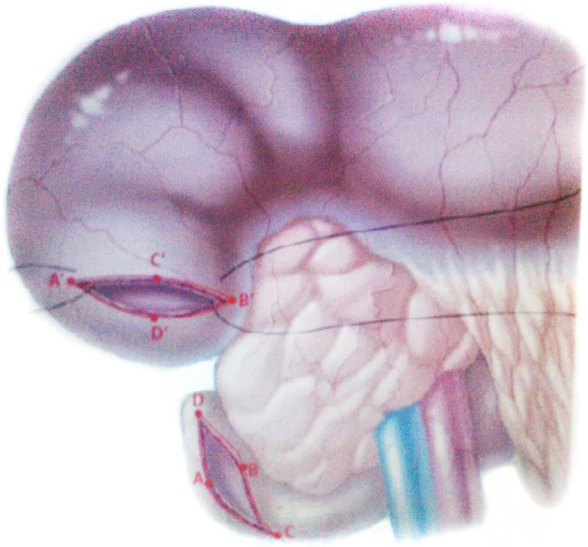
Atrézie duodena

Další typ atrézie (vrozené neprůchodnosti) horního GIT, atrézie žaludku či membrány na žaludku jsou extrémně vzácné. Jde o vysokou neprůchodnost, která se projeví zvracením novorozeného dítěte a na RTG je zcela typický obraz dvou bublin (**„double-bubble“**), viz obr. 8.7. Dle toho, zda-li je ve zvratcích přítomna žluč či nikoliv, jde o **atrézii** (ve vztahu k Vaterské papile) **supra** či **infrapapilární.**

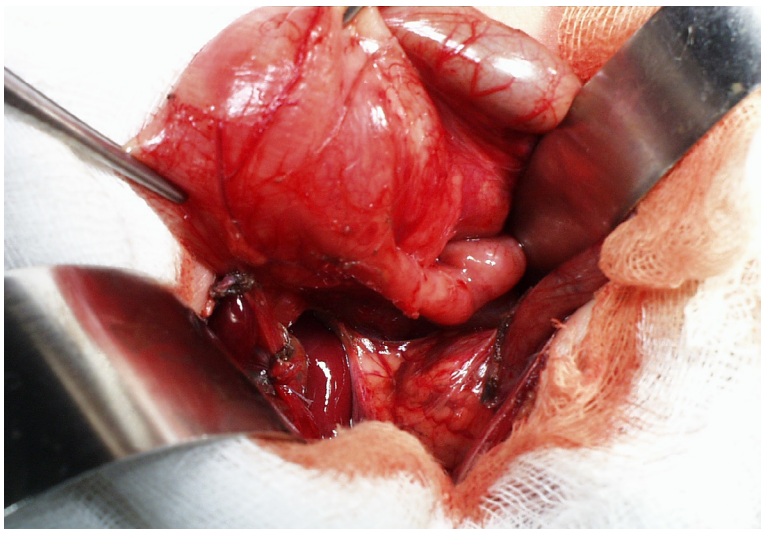
Obr. 8.7: RTG obraz atrézie duodena – DOUBLE-BUBBLE

Samotná atrézie duodena může být jen membranózní – bez či s otvorem (někdy může mít membrána tvar sítě, příp. mít centrální otvor) nebo v celé stěně. Někdy je současně přítomen i **anulární pankreas**.

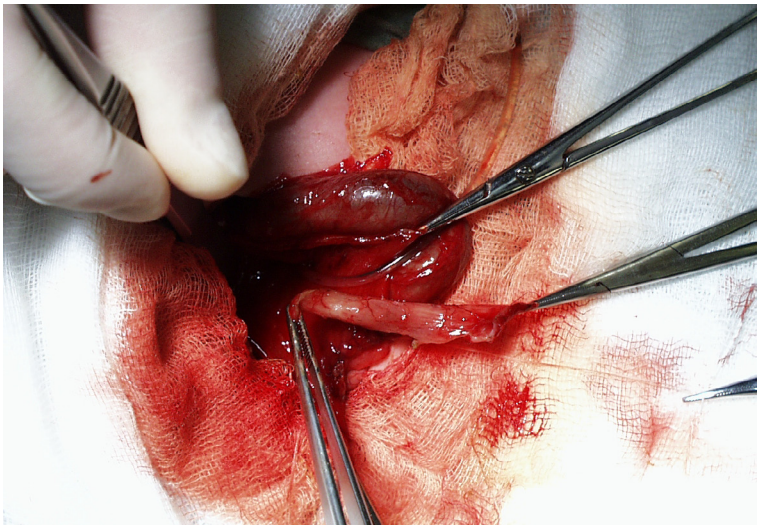
Dnes jsou jednoznačně preferovány **přímé výkony typu DDA** (duodeno-duodenální anastomóza side-to-side) a typu **„diamond" (dle Kimury)**, viz obr. 8.8. Dle šíře horního atretického úseku duodena zvažujeme provedení **duodenoplastiky** – zúžení orálního dilatovaného úseku pomocí tzv. **„taperingu"** (vytětí části dilatované stěny a podélné sutury, a tím zúžení dilatovaného horního úseku duodena, viz obr. 8.9, 8.10 a 8.11). Uvedený typ duodenoplastiky pomocí „taperingu" upřednostňujeme proto, že k obnovení pasáže dochází během 7–10 dnů a dítě může již během cca 2–3 týdnů domů. Pokud se u extrémně dilatovaného orálního atretického úseku „tapering" neprovede, pak po prosté DDA často trvá obnovení pasáže i 3 týdny, a tím se prodlouží délka hospitalizace, přičemž dítě je často odkázáno na krmení sondou přes DDA a parenterální výživu.



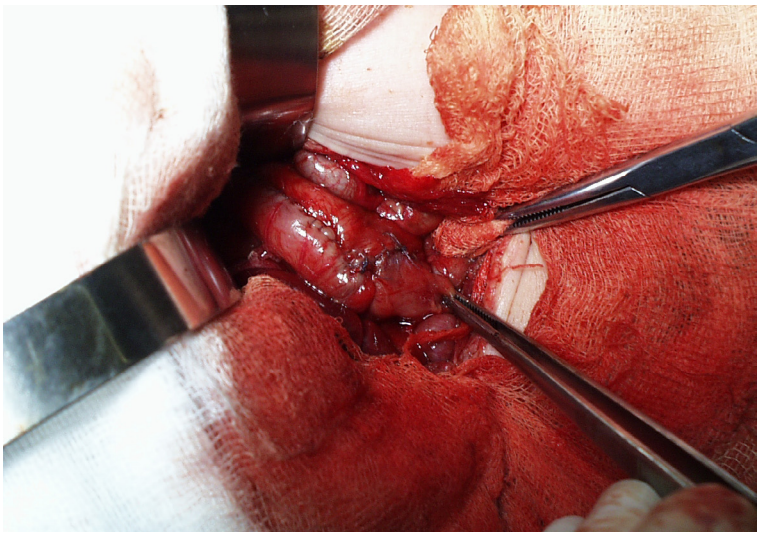
Obr. 8.8: Atrézie duodena – diamond anastomóza dle Kimury



Obr. 8.9: Atrézie duodena – peroperační foto



Obr. 8.10: Atrézie duodena – tapering

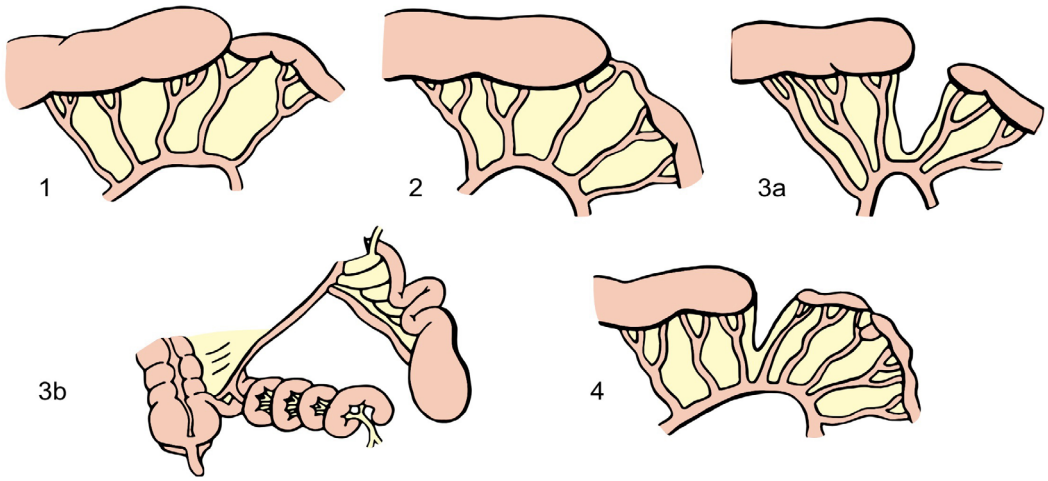


Obr. 8 11: Atrézie duodena – stav po duodenoplastice s taperingem

Atrézie tenkého střeva

V 90 % se jedná o kompletní přerušení kontinuity střeva, zbytek tvoří těsné stenózy nebo membrány s malým otvorem, které nepůsobí dlouhou dobu zjevnou poruchu střevní pasáže, a diagnózu jejunoileální stenózy oddálí o měsíce až roky. Používá se rozdělení atrezií tenkého střeva **dle Grossfelda:**

- **typ 1**: membranozní atrézie**,**
- **typ 2**: atretické konce jsou spojeny fibrózním pruhem bez porušení mezenteria,
- **typ 3a**: atretické konce jsou odděleny defektem mezenteria, který má **tvar písemene „V"(nejčastější typ vyskytující se ve > 90 % případů)**, viz obr. 8.12,
- **typ 3b**: „apple peel" atrézie s hyponastickým cévním zásobením redukovaným na ileocekální arterii, kolem které se šroubovitě obtáčí hypoplastické střevo (terminální ileum)**,**
- **typ 4**: mnohočetné střevní atrézie.



Obr. 8.12: Rozdělení atrézií tenkého střeva dle J. Grosfelda

Na RTG se atrézie tenkého střeva projeví jako extrémní dilatace střeva s možným ileozním stavem (hydroaerickými hladinami). Na UZ pak tento stav, vzhledem k enormní dilataci atretického úseku, imituje cystický nitrobřišní útvar. Peroperačně provádíme resekci postiženého úseku v nezbytně nutném rozsahu (i za použití případného „taperingu" ve snaze o zachování co největšího úseku střeva) a provádíme anastomózu entero-enterální, a to nejčastěji typu „end-to-back", kdy se výrazně tenčí dolní úsek antimezenteriálně nastřihne, následně se provede výše zmíněná anastomóza dvou úseků tenkého střeva s rozdílnými průměry lumen.

8.3.2 Anorektální malformace

Jsou velmi závažnými VVV s relativně nejmenším bezprostředním ohrožením života při časné léčbě, protože lze primárně zavést sigmoideostomii a operovat až v odstupu několika měsíců až 1 roku. Jedná se o výkon dvoudobý (kdy se po primární operaci – zavedení sigmoideostomie v druhé době – provede rekonstrukční výkon a současně zruší sigmoideostomie) nebo výkon trojdobý, který je sice nejbezpečnější (v první době zavedení sigmoideostomie, v druhé době rekonstrukční výkon a v třetí době zrušení sigmoideostomie), ale nejzdlouhavější. Nicméně v dnešní době dáváme přednost primárnímu **jednodobému výkonu**, který se provede **bez stomie, a to do 48 hodin po narození**, pokud je smolka dítěte ještě sterilní. Po 72 hodinách je již kolonizována bakteriemi a není sterilní. Avšak při komplikacích v hojení nejsou funkční výsledky dobré a z takto postižených dětí mohou vzniknout tzv. **„rektální invalidé"** (Mazal), kdy trvalá kolostomie je definitivním řešením u takto postižených dětí. Rozdělení těchto vad je velmi komplikované s ohledem na to, zda se jedná o chlapce (píštěle atretického úseku rekta s perineem nebo uretrou či až močovým měchýřem) nebo děvčata (píštěle perineální, vestibulární-vaginální). Rozhodující je rovněž vzdálenost atretického úseku od předpokládaného anu a vztah atretického rekta k levátorům, kdy se tyto atrézie podle tohoto vztahu k levátorům dělí na:

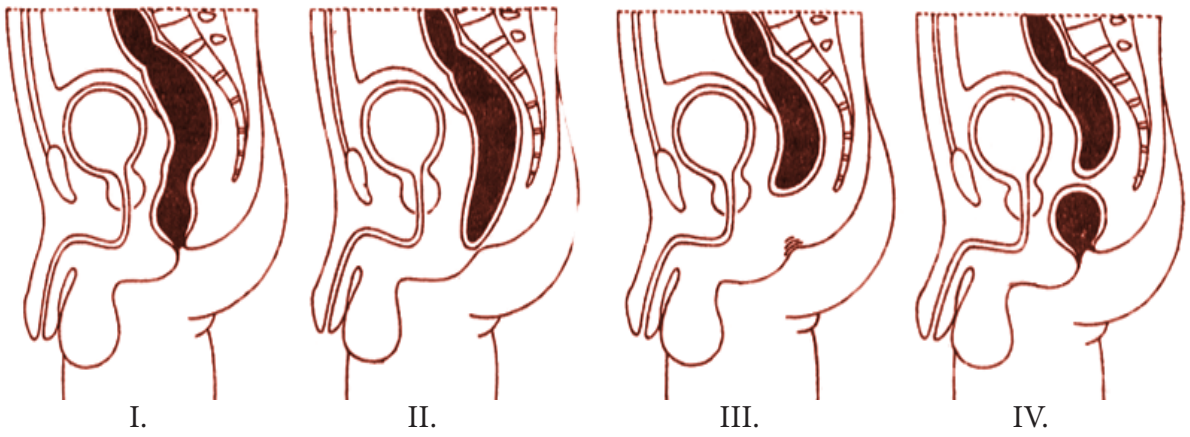
- **vysoké** – *supralevátorové,*
- **střední** – *intermediární* (na úrovní levátorů),
- **nízké** – *infralevátorové,* které jsou k rekonstrukci relativně nejméně obtížné.

V dnešní době se k diagnostice těchto dětí používá ultrazvuk (velmi dobře změří vzdálenost atretického rekta od předpokládaného anu) a pak dominantně MR (obr. 8.13), která současně vyloučí případné anomálie a rozštěpové vady páteře a také nejlépe vykreslí a znázorní vztah atretického rekta k levátorům včetně typu píštěle.

Obr. 8.13: Atrézie rekta – MR vyšetření

Rozdělení anorektálních malformací je velmi komplikované. Z didaktických důvodů je výhodné připomínat původní rozdělení dle **Ladda a Grosse,** viz obr. 8.14:

I. typ – stenóza anu,
II. typ – atrézie rekta,
III. typ– atrézie anu a rekta (nejkomplikovanější a bohužel nejčastější, tvoří > 90 % případů),
IV. typ – atrézie rekta (nejvzácnější, v 1–3 % případů).



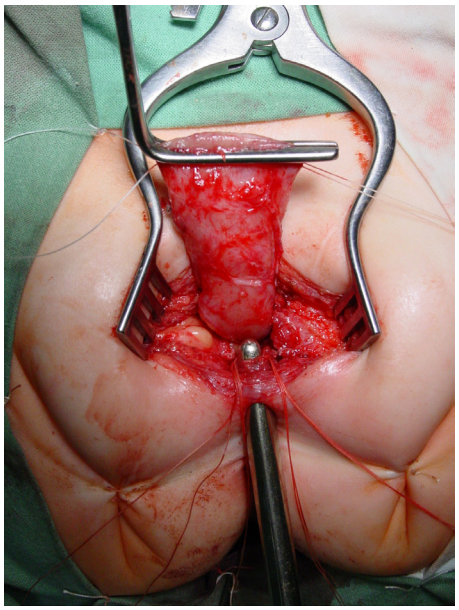
Obr. 8.14: Rozdělení anorektálních malforamcí dle Ladda a Grosse (1934)

Zde považujeme za nutné uvést někdejší předpoklad, že v konci atretického úseku jsou zbytková vlákna vnitřního svěrače, to však neodpovídá realitě. Zevní sfinkter je sice vždy přítomen, ale vždy je také více či méně hypoplastický a lze říci, že v ideálním případě úspěšné rekonstrukce děti fungují proti normě tzn.pouze na 80 %. Operace se do roku 1981 prováděla abdominoperineálním přístupem dle Stephense. Od roku 1981 se operuje dle Alberta Peňi (mexický profesor dětské chirurgie, původně generál zdravotnictva mexické armády), který kongeniálně použil původní myšlenky zadního přístupu (např. Kraske, York-Mason). Děti se operují v poloze na břiše (obr. 8.15), tzv. PSARP metodou (posterosagitální anorektoplastika).

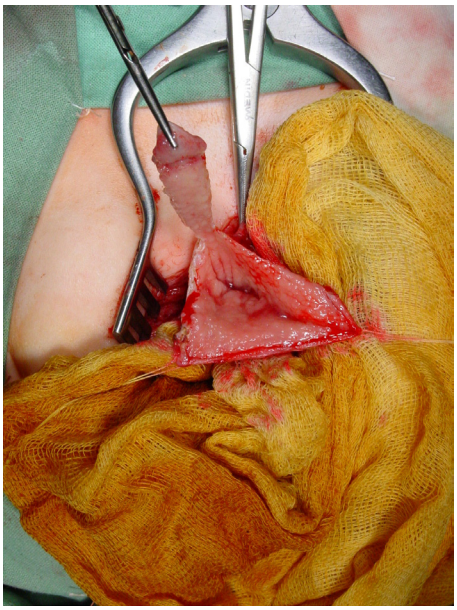
Při této operaci jsou velmi důležité dva faktory:

1. Co nejvíce uvolnit atretický úsek.
2. Správně ho nacentrovat do levátorové manžety a rekto-sfinkterického komplexu svalového (i zde se může, ale i nemusí, použít „tapering“ na staženém pahýlu rekta, viz obr. 8.16, 8.17, 8.18 a 8.19). Nezbytnou součástí operace je **resekce konce atretického rekta a vyšetření resekční linie na přítomnost gangliových buněk, jelikož tato vada může být současně kombinovaná s přítomnosti aganglionózy (Hirschprungovy choroby). Pokud bychom totiž tuto vadu rekonstruovali sebedokonaleji, a přitom vyšili v rámci rekonstrukce aganglionární úsek rekta, tak by funkční výsledek byl špatný.**

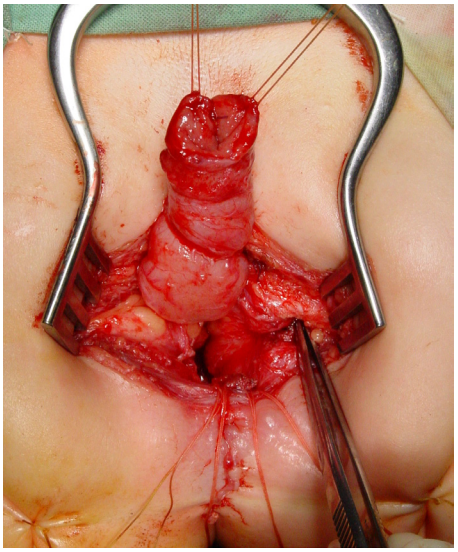
Obr. 8.15: Operační poloha pro PSARP operaci – anorektální malformace



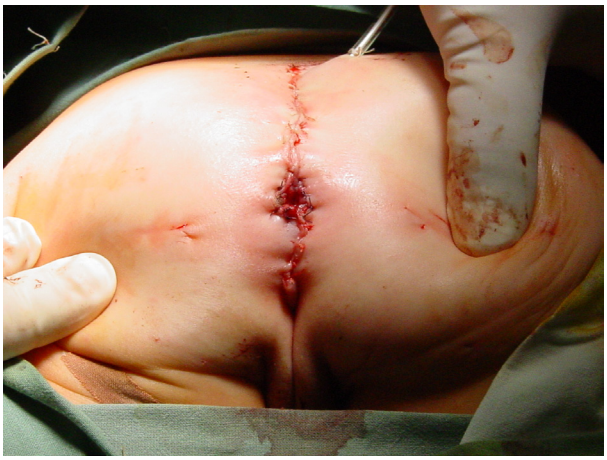
Obr. 8.16: PSARP operace – uvolnění a resekce atretického pahýlu rekta



Obr. 8.17: PSARP operace – tapering rekta



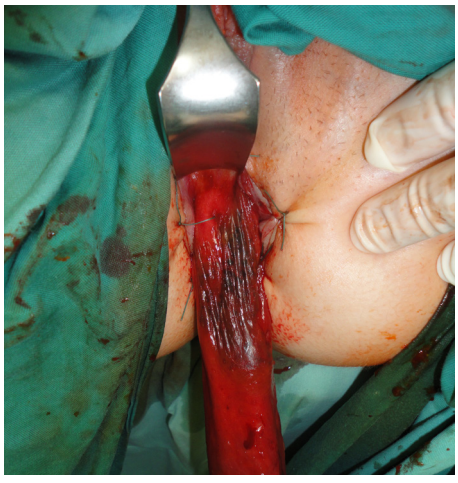
Obr. 8.18: PSARP operace – rektum po taperingu



Obr. 8.19: PSARP – výsledný stav po operaci

8.3.3 Megacolon congenitum (Hirschprungova choroba)

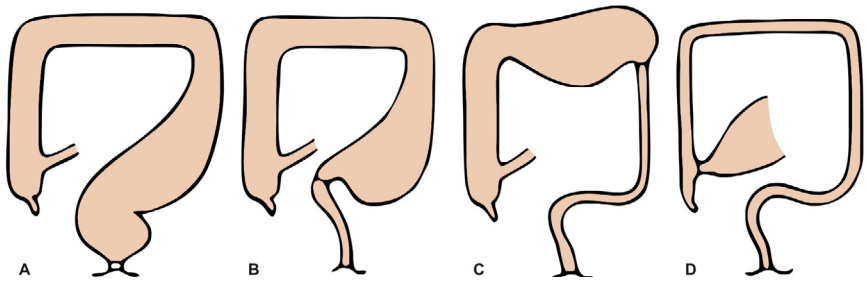
Jde o vrozenou střevní aganglionózu, při které zcela chybí gangliové buňky vytvářející myenterickou pleteň Auerbachovu a submukózní Meissnerovu. Tento střevní úsek se nerelaxuje a působí jako relativní překážka v odchodu střevního obsahu. Harald Hirschprung (dánský pediatr německého původu, 1830–1916) poprvé referoval o úmrtí dvou kojenců na následky střevní neprůchodnosti na sjezdu dětského lékařství v Berlíně v roce 1886. Při sekci těchto dětí byla nalezena nápadná dilatace a hypertrofie sigmatu a tračníku, zatímco rektum se jevilo jako normální. Zprvu se za patologický úsek považovalo dilatované střevo, které se resekovalo, což však pochopitelně vedlo k špatným výsledkům. Základní změna v patogenetickém, a tím i léčebném pochopení Hirschprungovy choroby nastala v letech 1948–1949, kdy Orvar Swenson (americký chirurg švédského původu) publikoval práce o sekundárním původu megakola na podkladě překážky, kterou je rektosigmoideální aganglionární úsek. Swenson na podkladě těchto studií začal tyto stavy adekvátně chirurgicky léčit (průvlek aganglionárního rekta před perineum, zde jeho resekce se současným protažením zdravé orální části tlustého střeva a vyšití koloanální anastomózy end-to-end), viz obr. 8.20.



Obr. 8.20: Megacolon congenitum – pull-through dle Swensona (14leté děvče – dekubit na sliznici)

Existují 4 základní formy Hirschprungovy choroby (obr. 8.21):

- **ultrakrátká** (nízká),
- **klasická** (rektosigmoideální),
- **dlouhá**,
- **aganglionóza celého kolon**, včetně části tenkého střeva.



Obr. 8.21: Rozdělení forem megacolon congenitum

Klasický projev Hirschprungovy choroby je zjevný již u novorozence, který má enormně vzedmuté bříško, palpačně ale měkké, nebolestivé („žabí-balonovité" břicho), a na prostém snímku je vidět enormní meteorismus. Vázne odchod stoličky. Pokud tento stav neřešíme, může dojít k pomnožení baktérií v dilatovaném úseku tlustého střeva a prudkému rozvoji toxického megakola, tzn. těžké sepse s ohrožením života. Pro toxické megakolon musí být urgentní postup – snaha o vyprázdnění střevního obsahu. Mnohdy stačí zavedení silné a delší rektální sondy s více bočnými otvory a „vymasírování" břicha, kdy páchnoucí toxický střevní obsah doslova explozivně vyprázdníme. Pokud uvedený postup nepomůže, provedeme zavedení dvouhlavňové sigmoideostomie, které však není nezbytné. U novorozenců lze překlenout i několik měsíců podáváním „louisianských" klyzmat, kdy se dávají nálevy z převařeného kravského mléka (na neonatologických odděleních to může být i mateřské mléko), přičemž mléčné bílkoviny působí podráždění střevní stěny a následně dochází k vyprazdňování dítěte.

Není ale nic neobvyklého, že se v dnešní době shledáváme spíše s pozdně manifestovanými případy Hirschprungovy choroby, a to jak na podkladě ultrakrátké (nízké) formy, tak i formy klasické (rektosigmoideální), viz obr. 8.22 a 8.23. Například na našem pracovišti byly během 7 let ošetřeny jen 2 typické novorozenecké formy megakola, ostatní případy byly většinou dívky i ve 14–16 letech! Je zásadní rozdíl mezi klasickou a ultrakrátkou formou jak v projevech, tak i ve vyšetření per rektum.

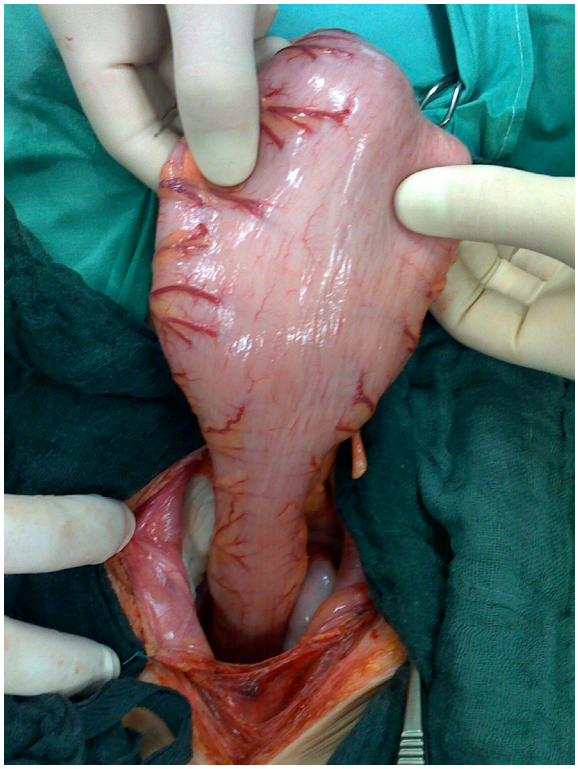
Obr. 8.22: Ultrakrátká forma megacolon congenitum – irigografie

Při **klasické formě** je dominantním příznakem obstipace. Při vyšetření per rektum nacházíme prázdnou ampulu rektální. U **ultrakrátké formy** dochází k enkopréze, kdy je rektální ampula roztlačena fekalomem tuhé stolice, kolem kterého dochází k špatně kontrolovanému odchodu řídké stolice, a dítě prakticky stále špiní.

Diagnostický algoritmus k potvrzení Hirschprungovy choroby je založen na:

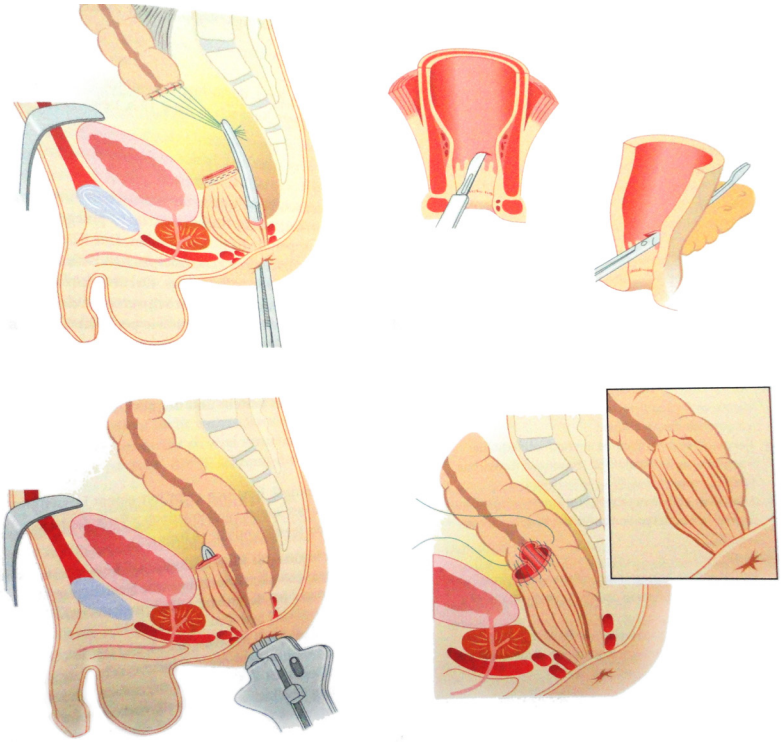
1. **rektální manometrii** (u ultrakrátkých forem nemusí být přínosná**),**
2. **irigografii** v předozadní a hlavně v bočné projekci,
3. **transanální biopsii (dle Bodiana) a současné parciální vnitřní sfinkteromyektomii (dle Lynna),** která může mít u ultrakrátkých forem při sfinkteroachalasii i léčebný efekt.

Operujeme tehdy, pokud máme diagnózu potvrzenou histologicky. Zde je nutno ještě dodat, že existují i formy tohoto onemocnění, kdy patolog popíše snížený nebo i zvýšený počet gangliových buněk, které jsou většinou menší než normálně (dříve tzv. intestinální neuronální dysplazie typu A a B), ale ve svém důsledku se střevo chová jako při Hirschprungově chorobě a léčba i diagnostika jsou identické.



Obr. 8.23: Typické nálevkovité zúžení rektosigmatu megacolon congenitum – peroperační foto

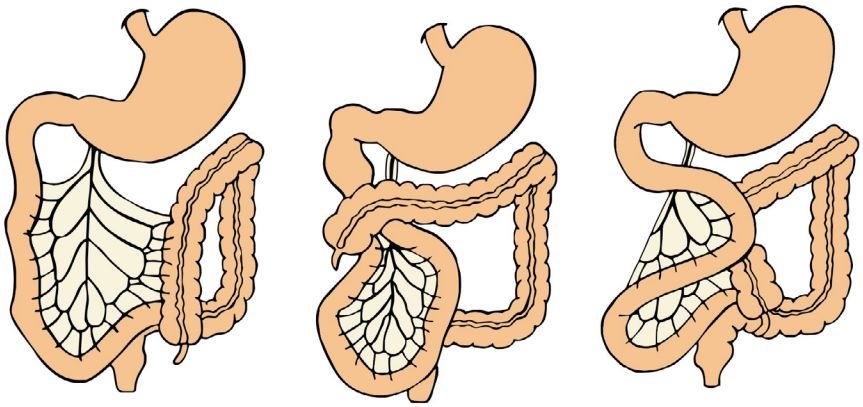
Dnes jsme schopni tyto děti operovat i jednodobě – bez zajišťující stomie, ale někdy je stomie vhodná k bezpečnosti operace, pak se jedná většinou o dvou či třídobé operování. Samotný typ operačního výkonu by se dnes dal nazvat **„od Swensona ke Swensonovi".** Existuje celá řada operačních metod, ale není cílem této kapitoly zde všechny uvést. Principem je resekce aganglionárního úseku a protažení zdravého střeva (bezpodmínečně nutná pooperační biopsie), jeho vyšití k malému pahýlu rekta zvoleným způsobem, (např. Duhamel, Duhamel-Ikeda-Martin, Rehbein) – viz obr. 8.24, nebo vyšitím koloanální end-to-end anastomózy. U malých dětí (většinou do 3 let věku) lze dokonce provést rozsáhlou resekci rektosigmatu bez břišního přístupu – pouze transanálně, dle De La Torre: **TEPT** = **T**ransanal **E**ndorectal **P**ull **T**hrough.



Obr. 8.24: Megacolon congenitum – schéma operace dle Duhamel-Ikedy-Martina

8.3.4 Poruchy střevní rotace

Vysvětlení embryonální střevní rotace není zrovna jednoduché a ani není účelem ji zde podrobně popisovat. Podstatné jsou vývojové stavy, kdy dojde k zástavě embryonální „rotace" střevní, a z toho rezultující stav (obr. 8.25).



Obr. 8.25: Poruchy střevní rotace, schéma – non rotace, malrotace

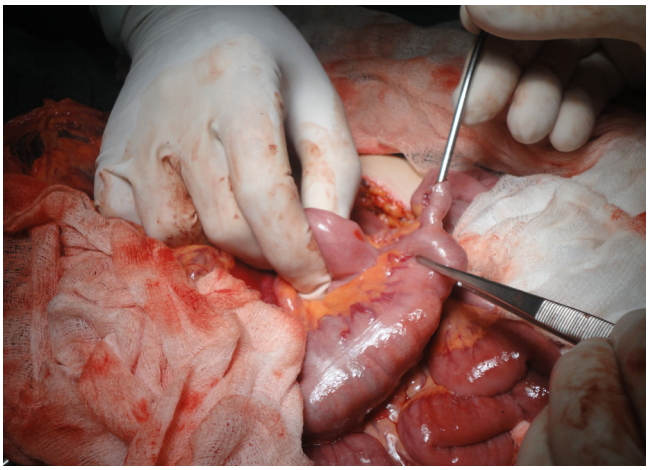
Nonrotace

Klička středního střeva se vrátila z dočasné pupečníkové fyziologické kýly do pobřišniční dutiny, ale nerotovala se. Osou středního střeva je arteria mesenterica superior (AMS), vpravo od ní běží duodenum, celé tenké střevo je v pravé polovině břišní, kdežto tračník v levé polovině (fetální poloha tračníku). Slepé střevo s červovitým přívěskem je uloženo v levé jámě kyčelní! Nonrotace může být zcela náhodným nálezem při RTG vyšetření, operaci nebo až sekci. Nemusí

se vůbec po celou dobu života jedince projevit. Je však velmi nebezpečným stavem, pokud dojde k onemocnění akutní apendicitidou!

Malrotace

Cékum se ve své rotaci proti směru hodinových ručiček zastaví a je v netypické pozici. Může jít jen o vyšší polohu céka v oblasti mezogastria (nedorotuje do pravé jámy kyčelní), ale rovněž může být pod játry, zde může komprimovat duodenum a působit jeho obstrukci samo o sobě, nebo je tento stav způsoben současně přítomnými kongenitálními peritoneálními pruhy (Laddova membrána). Léčení spočívá v discisi hyperfixace céka a jeho spuštění do pozice nonrotace (tedy do levé jámy kyčelní), případně i protětí Laddovy membrány, je-li tato přítomna. Každopádně je **nanejvýše vhodná současná apendektomie (nejvhodněji aseptickým způsobem invaginačním dle Randolfa** – obr. 8.26).



Obr. 8.26: Apendektomie dle Randolpha (aseptická, invaginační)

Nesmíme ale zapomenout vždy u těchto stavů zrevidovat duodenum, které je velmi často stenotické v místě komprese, a musíme se peroperačně snažit zavést do odvodné části za „stenózu" nasogastrickou sondu. Pokud ji nelze dále zavést, musíme otevřít duodenum a provést patřičný výkon – případnou duodenoplastiku nebo i krátkou resekci s anastomózou (dle peroperační situace).

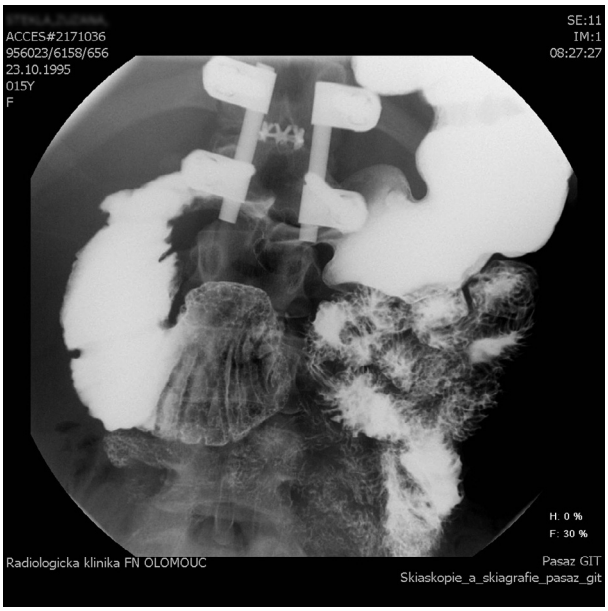
Kombinací zevního uzávěru duodena a kongenitálního volvulu (většinou ve směru hodinových ručiček) vzniká **Laddův syndrom.** Jeho léčba probíhá následně:

1. **Derotace volvulu** (většinou proti směru hodinových ručiček), dle stavu střeva u nekrózy nezbytně nutná resekce a anastomóza, nebo ponechání in situ a takzvaná „second-look" operace, kdy po 24–48 hodinách břicho zrevidujeme, zda došlo k úpravě prokrvení střevních úseků nebo zda je dle rozsahu postižení nutný resekční výkon.
2. **Uvolnění duodena, jeho revize a spuštění céka** (Laddova operace) do levé jámy kyčelní se současně provedenou apendektomií.

8.3.5 Arteriomezenteriální uzávěr duodena (Wilkieho syndrom)

Jde o poměrně velmi vzácnou příčinu vysoké neprůchodnosti GIT (v tomto případě duodena), která se může projevit i u novorozenců či kojenců, ale není nic neobvyklého, že k její manifestaci může dojít ve věku adolescentním či dospělosti. Někdy k tomu napomůže zhubnutí daného

jedince, ale není to pravidlem. Příčinou je velmi ostrý odstup AMS od aorty, kdy v tomto trojúhelníku probíhá 3. část duodena, která může být komprimována. Stav se projeví bolestí v epigastriu a zvracením šťáv s přítomností žluči. Diagnostika je endoskopická, rentgenologická (obr. 8.27) a aktuálně je ideální diagnostickou metodou CT angiografie, která přímo prokáže odstup AMS v ostrém úhlu (normální úhel odstupu AMS z abdominální aorty je **38 °–56 °**; k projevům komprese duodena dochází, pokud je tento úhel v rozmezí **6 °–25 °**). Léčba spočívá v duodeno-duodenální nebo duodeno-jejunální side-to-side anastomóze.



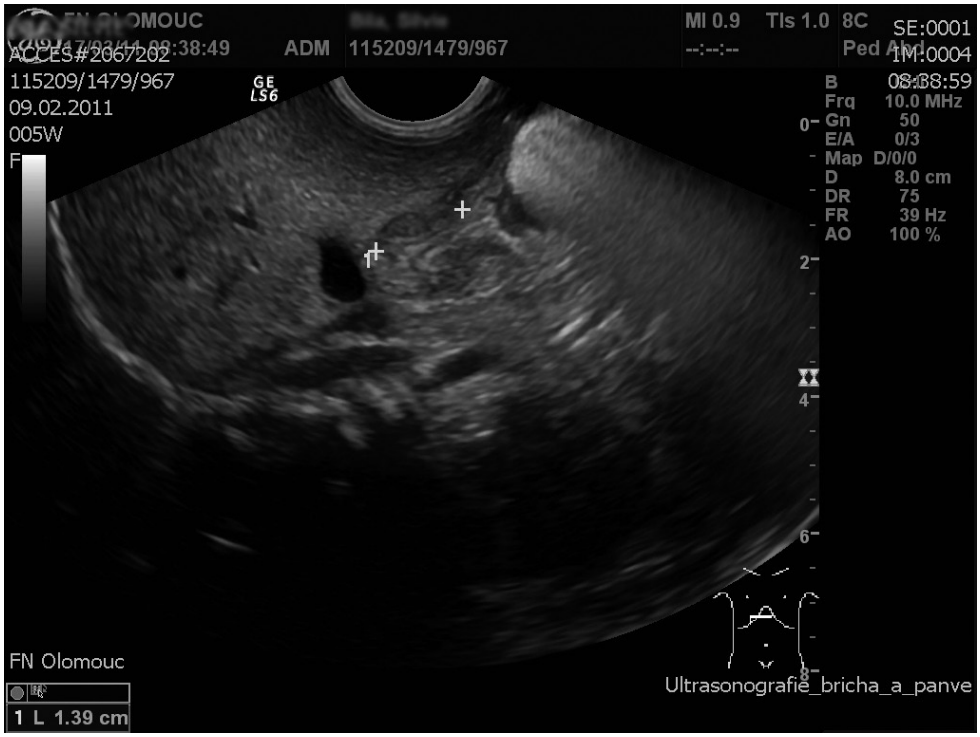
Obr. 8.27a: Arteriomezenteriální uzávěr duodena, komprese horizontálního raménka duodena

Obr. 8.27b: Ateriomezenteriální uzávěr duodena, CT AG – odstup AMS 25 °

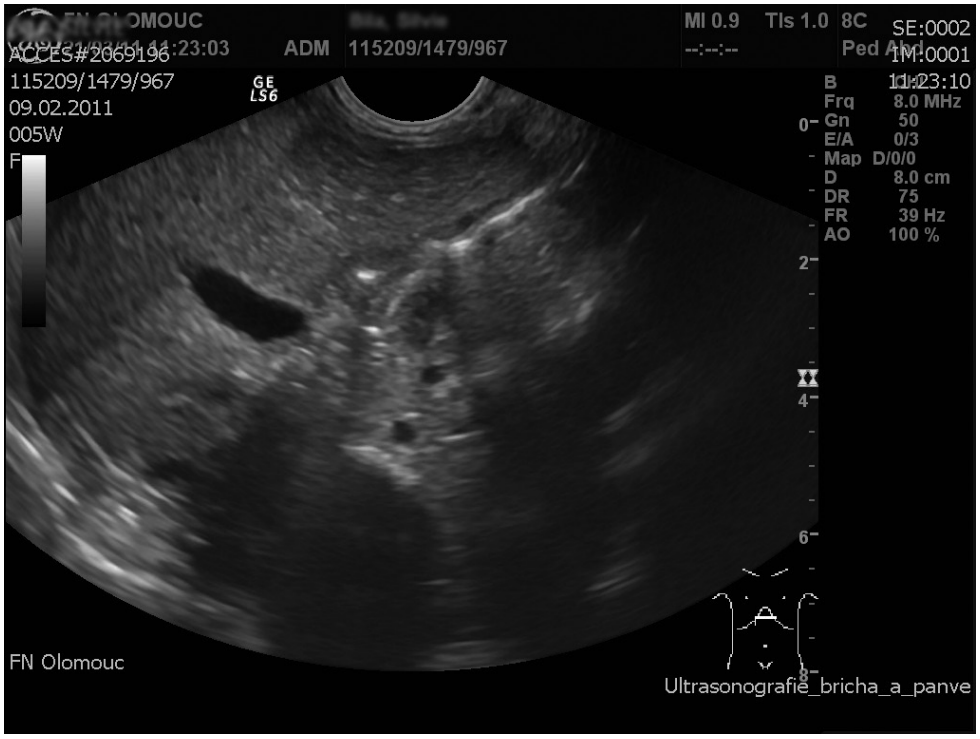
8.3.6 Pylorostenóza (vrozená)

Vrozené hypertrofické zúžení vrátníku je jedním z nejčastějších onemocnění prvních týdnů až měsíců života. Vyskytuje se asi u 1,5–3,0 % novorozenců nebo dle jiných údajů v četnosti 1 : 4 000–5 000 porodů. Někteří autoři toto onemocnění neřadí k NPB dětského věku, ale s ohledem na jeho často náhlé příznaky – explozivní zvracení, je vhodné ho na tomto místě uvést. Příčina není známá, nejčastější výskyt je kolem 6. týdne života, ale můžeme se s tímto onemocněním setkat jak dříve, tak později. Sami jsme operovali chlapce již v 5. dni života, což potvrzuje tvrzení, že se toto onemocnění vyskytuje již intrauterinně. Dnes se téměř nesetkáváme s dříve typickým obrazem a vzhledem těchto dětí, které byly neprospívající, zvracející a palpačně někdy i s hmatným pylorickým tumorem v podžebří až mezogastriu vpravo. Nicméně i v nedávné době (v minulém roce) jsme se setkali s extenzivně zvracejícím dítětem, u kterého se objevila zřídka vídaná **hypochloremická alkalóza**, přičemž v okresní nemocnci na dětském oddělení příčina zjištěna nebyla.

Diagnosticky se dříve provádělo rentgenové vyšetření žaludku s kontrastní látkou, dnes je dominantní diagnostickou metodou neinvazivní ultrasonografie (obr. 8.28, 8.29). Historicky zajímavým faktem je skutečnost, že první přesný popis tohoto onemocnění podal dánský pediatr **Hirschprung již v roce 1888!**



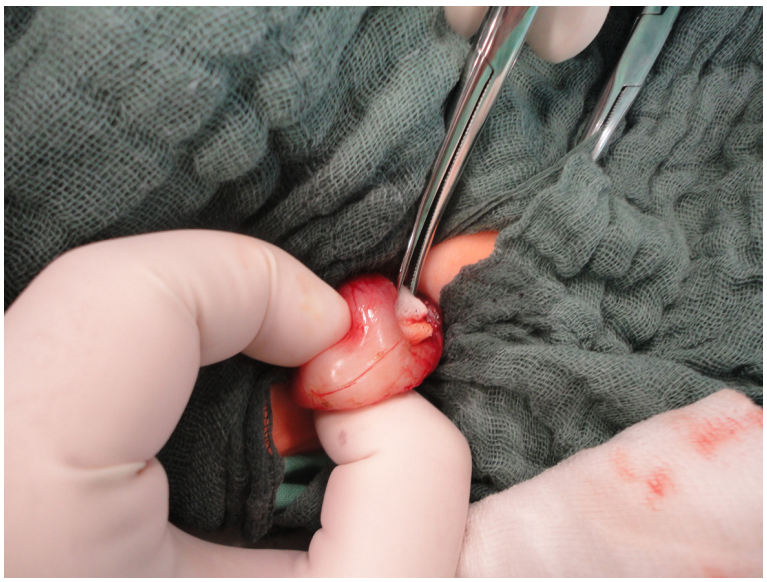
Obr. 8.28: Pylorostenóza – UZ před operací



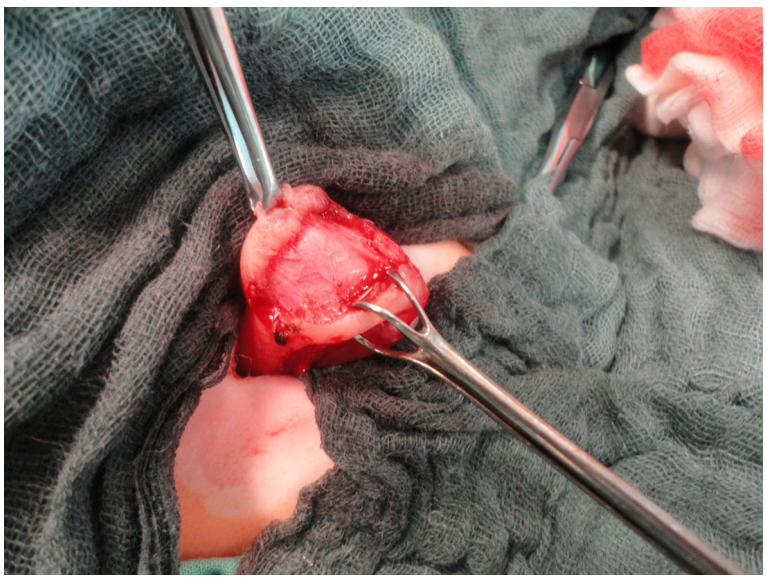
Obr. 8.29: Pylorostenóza – UZ po operaci

Léčba je dominantně chirurgická a spočívá v **pyloromyotomii** (podélném rozvláknění hypertrofické svaloviny pyloru). Musíme velmi pečlivě dbát na to, abychom neporušili tzv. „přechodnou zónu", což je o etáž výše uložená sliznice bulbu duodena (obr. 8.30, 8.31). Sliznice

se ponechává zející, svalovina se nepřešívá. Takto operujeme celosvětově od roku 1912, kdy se rozvlákněná svalovina nedařila zašít německému vojenskému chirurgovi Ramstedtovi. Pokud k poranění sliznice dojde, je nutno ji přešít; nám se nelépe osvědčilo překrytí suturované sliznice svalovým lalokem dle Lamsona. Paradoxně je lépe někdy sliznici porušit, ale mít jistotu, že jsme provedli kompletní pyloromyotomii, než ponechat několik i drobných svalových vláken neuvolněných a reoperovat pro trvající zvracení. Je to sice vzácné, nicméně již taková situace v minulosti nastala. Dítě je schopno přijímat potravu po 24 hodinách (po 48 hodinách v případě ošetřené poraněné sliznice) a je možno ho propustit během 5–7 dnů po operaci.



Obr. 8.30: Pylorostenóza – incise hypertrofické svaloviny (peroperační foto)



Obr. 8.31: Pylorostenóza – stav po pyloromyotomii extramukózní (peroperační foto)

8.3.7 Mekoniový ileus („suchý“ ileus)

Poprvé byl popsán Ferrerem (1895). Jde o onemocnění, které se vyskytuje asi u 10–15 % dětí s cystickou fibrózou. U 20 % dětí s prodělaným mekoniovým ileem se cystická fibróza neprokáže. Vztah mezi tímto onemocněním a nedostatečnou zevně sekretorickou funkcí pankreatu prokázal v roce 1944 Faber.

Onemocnění je charakterizováno obstrukcí ilea inspisovanou smolkou. Dělíme je na formu **jednoduchou** (pouze jako obstrukční ileus po narození) nebo **komplikovanou** (sdružena s perforací střeva, mekoniovou peritonitidou, volvulem či atrezií ilea).

Cystická fibróza (mukoviscidóza) je autozomálně recesivně dědičné onemocnění, které je charakterizováno postižením exokrinních žláz různých systémů (plíce, pankreas, játra, potní žlázy) ve smyslu produkce abnormálního hlenu extrémně vazké konzistence. Vzniká tuhá smolka, která působí intraluminální obstrukci, jež se nejčastěji projeví neprůchodností terminálního ilea.

U novorozenců ve stáří 1–2 dnů se projeví známky ileozního stavu charakterizované zvracením s příměsí žluči a postupně se rozvíjející distenzí břicha. Chybí většinou odchod smolky. Břicho je měkké, vzedmuté, postupně může být hmatná neurčitá rezistence (infiltrát) – v podbřišku vpravo (pravý dolní břišní kvadrant). Poslechově jsou přítomny fenomény typické pro obstrukční ileus. Někdy je hmatný cystický útvar – rezistence (hlavně v případě atretické formy). Dochází k rozvoji neklidu, pokračuje vzdouvání bříška, které je bolestivé. Zhoršování stavu je progresivní a nastupují příznaky rozvoje septického stavu s oběhovou nestabilitou. Může být přítomen ikterus (nejen jako příznak sepse, ale také z důvodu zahuštěné, vazké žluči). Na prostém snímku břicha nalezneme jen distendované kličky střevní, bez hladin! = **suchý ileus.** Pneumoperitoneum je již příznakem pozdním a svědčí o perforaci střevní. Provedeme-li irigografické vyšetření, zobrazí se nám typické mikrokolon (obr. 8.32). Nález kalcifikací na rtg snímku svědčí o volně uloženém mekoniu v dutině břišní a precipitaci kalcia v něm. Diagnózu mekoniového ileu (MI) stanoví zvýšené hodnoty chloridů v potu a hlavně vyšetření genetické.

Obr. 8.32: Mekoniový ileus (typický obraz mikrokolon při irigografii)

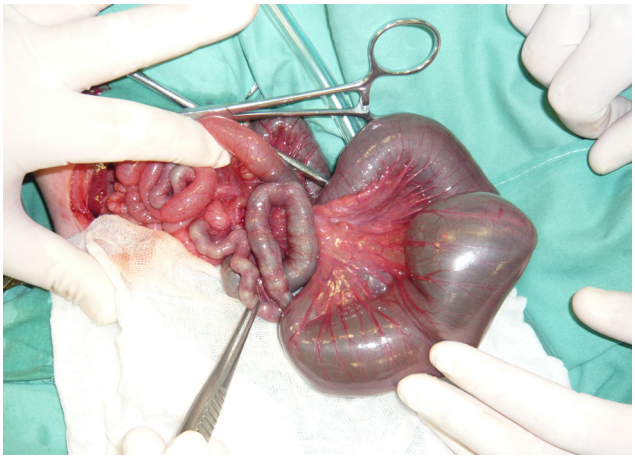
Léčba je zprvu konzervativní – jako u ileózních stavů (zavedení NG sondy, infuzní terapie). Při podezření na MI podáváme sondou mukolytika – vhodný je též N-acetylcystein ve 2–4 % ředění (Mistabron, broncholysin). Po irigografii, která má často ten efekt, že odejde šedá smolka, podáme také kontrastní látka do NG sondy – snažíme se provést vyšetření rtg pasáže GIT, které má také často kurativní efekt a usnadní odchod smolky.

V případě nedostatečné efektivity konzervativní léčby použijeme léčbu chirurgickou, tzv. laparotomii. Na základě nálezu přistoupíme k některému z doporučených postupů:

1. Enterotomie a vymasírování smolky – zavedení PVC kanyly do lumina a orální i aborální výplach střeva; výkon lze zakončit zavedením T-drénu a jeho vyvedením stěnou břišní, ke které zafixujeme také střevo a T-drénem pak podáváme mukolytika. Pokud je metoda úspěšná, drén odstraníme.
2. Resekce terminálního ilea s případnou částí cékoascendens (zde se totiž střevní obsah zahušťuje, což usnadní snížení vazkosti stolice) a našitím entero-kolické anastomózy (osobně preferuji tento postup).
3. Vyvedení ileostomie buď dle **Mikulicze** – dvouhlavňové nebo dle **Bishop-Koopa** (aborální ileum se vyvede jako terminální stomie a před tímto vyvedením se orální část ilea anastomózuje end-to-side s touto aborální kličkou), příp. dle **Santuliho** (což je opačný postup – terminální ileostomie se vyvede na orálním ileu, kam se anastomózuje side-to-end aborální část).

Všechny tyto postupy mohou vést k syndromu krátkého střeva s náročnou dlouhodobou pooperační péčí, dalším sledováním a léčením v metabolických a dětských gastroenterologických ambulancích.

Peroperačně nalézáme u MI typický obraz (obr. 8.33).



Obr. 8.33: Mekoniový ileus – typický nález peroperační

8.4 NPB dětského věku získané

8.4.1 NPB zánětlivé

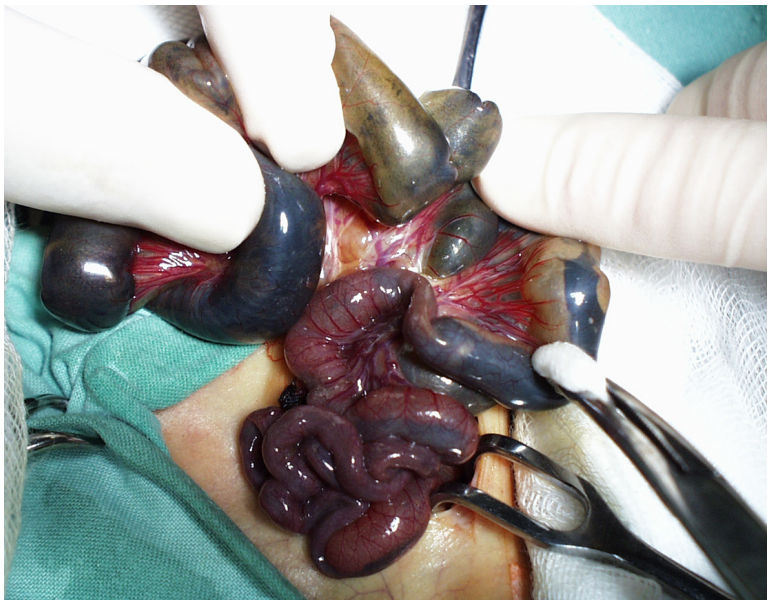
Nekrotizující enterokolitida novorozenců (NEC)

Jde o nejčastější a současně nejzávažnější NPB novorozeneckého věku. Klinické příznaky jsou zprvu vyjádřeny spíše střevní neprůchodností, postupně se přidávají příznaky nastupující a posléze plně vyvinuté sepse až septického šoku. Touto NEC postihuje hlavně předčasně narozené,

nezralé děti, hlavně u porodní hmotnosti < 1500 g. Nejmenší operované dítě v naší péči se narodilo v 25. týdnu s porodní hmotností 560 g. Dá se říci, že u těchto dětí s NEC platí svým způsobem nepřímá úměra: čím jsou dříve narozené, tím se NEC projeví později a opačně.

Predisponujícími faktory zvyšujícími možnost rozvoje NEC jsou: **katetrizace pupečníkové artérie, výměnné transfuze, umělá výživa preparáty z kravského mléka (kojení či mateřské mléko má ochranný vliv), perinatální asfyxie, šok, pneumopatie, otevřená tepenná dučej. Velmi významnou roli v rozvoji NEC hraje imunodeficit nezralých dětí.**

Velmi zjednodušená patofyziologie rozvoje těchto stavů spočívá v rozvoji střevní infekce, kdy bakterie proniknou střevní sliznicí do stěny střevní, dochází k vyplavení destičky aktivizujícího faktoru (PAF) a tumor nekrotizujícího faktoru (TNF), dochází k rozvoji mikrotrombů v cévním střevním řečišti, ischemizaci nejdříve sliznice, a poté i celé stěny střevní, což umožní další průnik bakterií atd. Důsledkem je prohlubující se rozsah i hloubka nekrózy střevní, často vyúsťující v perforaci střevní stěny ve více místech a v různém rozsahu. Nejčastěji je postižena oblast terminálního ilea a pravého kolon, ale může se jednat prakticky o kteroukoliv etáž GIT, prakticky od jícnu po rektum. Změny jsou často i multilokulární, i ve značném rozsahu. Nejtěžší formou je tzv. **„pannekróza“,** kdy je postiženo až 75 % střeva. Tento rozsah se vyskytuje až u 20 % postižených dětí a jeho následky jsou nejzávažnější (obr. 8.34).



Obr. 8.34: NEC – rozsáhlé ischemickonekrotické změny střevní

Jednu z prvních prací o NEC uveřejnil v roce 1964 Berdon a od té doby má toto onemocnění narůstající tendenci s tím, že se někdy na JIRP neonatologických oddělení vyskytuje i epidemicky. Poté jsou absolutně nutné zvýšené hygienické postupy a přísný hygienický režim. U dětí s hmotností < 1500 g se udává incidence NEC v 5–12 % případů.

V roce 1978 ustanovil Bell kritétria k usnadnění diagnózy a pro volbu přiměřené léčby tohoto závažného onemocnění novorozenců. Tato kritéria byla v roce 1986 modifikována Kliegmannem:

1. stupeň – podezření na NEC,
2. stupeň – potvrzená NEC,
3. stupeň – pokročilá NEC (viz tabulka č. 8.1).

Tab. 8.1

Stupeň	Systémové příznaky	GIT příznaky	RTG příznaky
1A – suspektní NEC	teplotní nestabilita, bradykardie, letargie	gastrická residua, mírná distenze břicha	subileus
1B – suspektní NEC	dtto 1A	jasně červená krev z rekta	dtto 1A
2A – potvrzená NEC, mírná alterace pneumatosis	dtto 1A	dtto 1B + střevní paresa + citlivé břicho	ileus, pneumatosis intestinalis
2B – potvrzená NEC, střední alterace	dtto 1A + mírná met. acidóza + trombocytopenie	dtto 2A, citlivost a prosáknutí břicha	dtto 2A + plyn. v. portae
3A – pokročilá NEC, těžká alterace, infarzace střeva	dtto 2B + hypotenze, bradykardie, DIC, hluboká apnoe, komb. acidóza, neutropenie	dtto 2B + známky dif. peritonitidy, výrazná citlivost a distenze střeva	+/– ascites dtto 2B + jasný ascites
3B – pokročilá NEC, těžká alterace, perforace střevní	dtto 3A	dtto 3A	dtto 2B + pneumoperitoneum

Stupně 3A + 3B jsou léčebně vyhrazeny k chirurgické léčbě. **Absolutní indikací k chirurgickému výkonu je perforace střevní.** Nicméně je nutno zdůraznit, že přes veškerou pokročilost moderní medicíny 21. století je v některých extrémně závažných stavech nutno po zvážení veškerých aspektů rozhodnout, že operovat nebudeme!

Z chirurgických postupů lze provádět:

1. **resekce** postiženého střeva s **přímou anastomózou**,
2. **resekce** postižené části a **založení stomie**,
3. vysoká **jejunostomie** při „pannekróze" s případnou second-look operací,
4. **kvadrantová drenáž a laváž** u dětí s hmotností pod 1000 g v extrémně závažném stavu, který chirurgický výkon nepřipouští.

Na místě je také připomenout, že v místech po původně proběhlé NEC se v průběhu 3 týdnů až 3 měsíců mohou vyvinout jizevnaté striktury s poškozenou sliznicí, která otevře cestu infekci. Může být přítomno krvácení z GIT, septické projevy, také větší či menší střevní neprůchodnost (obr. 8.35a, 8.35b). Tyto stavy vyžadují chirurgickou léčbu – resekci s anastomózou. Nejzávažnějším následkem NEC u přeživších dětí je syndrom krátkého střeva vyžadující náročnou léčbu a sledování, vyskytuje se u 10 % dětí.

Obr. 8.35a: Pozdní striktury GIT po NEC – postižené ascendens

Obr. 8.35b: Pozdní striktury GIT po NEC – resekát postiženého ascendens

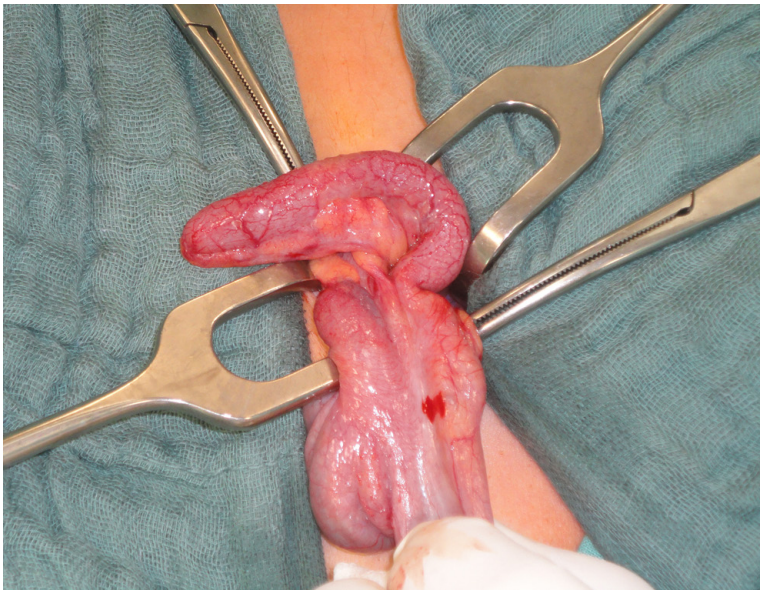
Apendicitida v dětském věku

Jde o nejčastěji operovanou NPB nejen dětského věku, ale i v dospělosti. V ČR se ročně provede u dětí i u dospělých kolem 28 000 apendektomií.

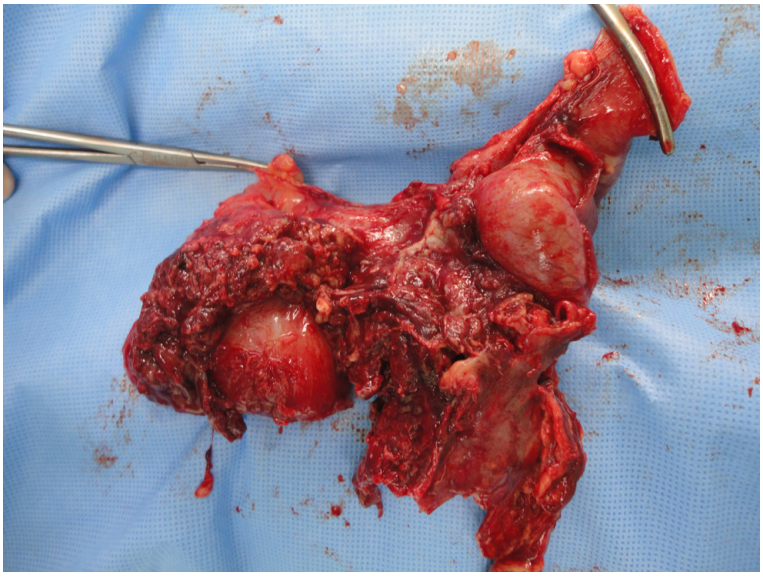
K subjektivním příznakům patří hlavně bolest, která má trvalý charakter, v typických případech začíná v oblasti pupku a teprve později se přemístí do podbřišku vpravo. U menších dětí je přítomno nechutenství, často spojené se zvracením, až ve 20 % případů se může objevit také průjem. Musíme využít všech možností fyzikálního vyšetření včetně vyšetření *per rectum*.

Pro diagnostiku akutní apendicitidy je nejdůležitější palpační nález, při kterém je levá polovina břicha prohmatná, v pravé jámě kyčelní reaguje dítě konstantně bolestivě a počínají se objevovat pozitivní odrazové příznaky (známky peritoneálního dráždění). Bolestivost nalezneme i při vyšetření *per rectum* – hlavně vpravo při bimanuální palpaci (*per rectum* + současně břišní palpace). V případě rozvíjející se, případně již rozvinuté, difuzní peritonitidy je palpačně bolestivé celé břicho, bolestivý je i poklep (Pleniés) a jsou vyjádřeny známky défense musculaire (ohraničené nebo difuzní stažení svalové stěny břišní). Dítě udává bolestivost při chůzi, poskoku a každém otřesu, úlevovou polohu nachází v předklonu nebo s přitaženými dolními končetinami a „schoulení se“ v poloze vleže.

Přes zlepšení UZ diagnostiky a laboratorní vyšetření nejsou tato vyšetření vždy spolehlivá (opakovaně jsme viděli gangrenózní apendicitidu s CRP hodnotami 1). Přes veškerou diagnostickou obezřetnost je třeba tyto děti vyšetřit opakovaně, a pokud se nález nezlepší, raději být aktivní a operovat. Z patologicko-anatomického hlediska se vyskytuje zánět červovitého přívěsku slepého střeva jako katarální, flegmonózní (obr. 8.36) či gangrenózní (obr. 8.37). Nejhorší situací je pochopitelně perforace gangrenózního červu s rozvojem ohraničené nebo difuzní peritonitidy (obr. 8.38). V ČR se někdy vytýká chirurgům, že kolem 20–25 % apendicitid jsou apendicitidy katarální. Nicméně v zemích, kde se tzv. operuje až při jasných klinických známkách (Francie), je téměř 30–40 % nálezů již s perforací a peritonitidou, což je situace mnohonásobně horší z hlediska komplikací, léčby i výsledků, včetně možných následků!



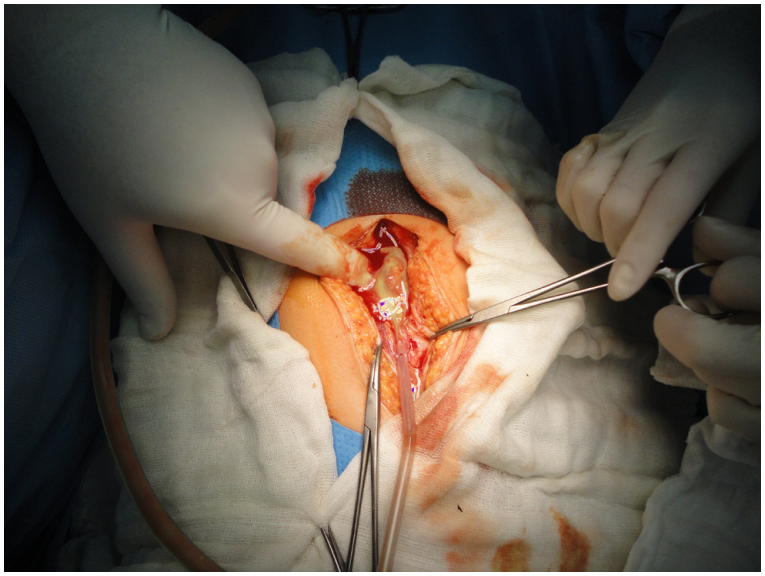
Obr. 8.36: Apendicitida – flegmonózní zánět



Obr. 8.37: Apendicitida – resekát vynucené ileocekální resekce pro gangrénu a perforaci apendixu

Čím je dítě menší, tím je zánět nebezpečnější. Hlavně proto, že malé děti nemají dostatečně velké omentum, které může zanícený červovitý přívěsek ohraničit a zánět se tak může vyvinout v periapendikulární infiltrát. U dětí mladších 2 let je apendicitida velmi vzácná (i když nedávno jsme operovali 22 měsíčního chlapce s gangrenózním zánětem a perforací s peritonitidou).

Čím je dítě menší, tím je rychlejší tendence k perforaci zaníceného červovitého přívěsku – u 6letých již do 12 hodin trvání nemoci, u 12letých do 18–24 hodin (R. Siewert).



Obr. 8.38: Akutní apendicitida – difuzní hnisavá peritonitida při perforaci apendixu

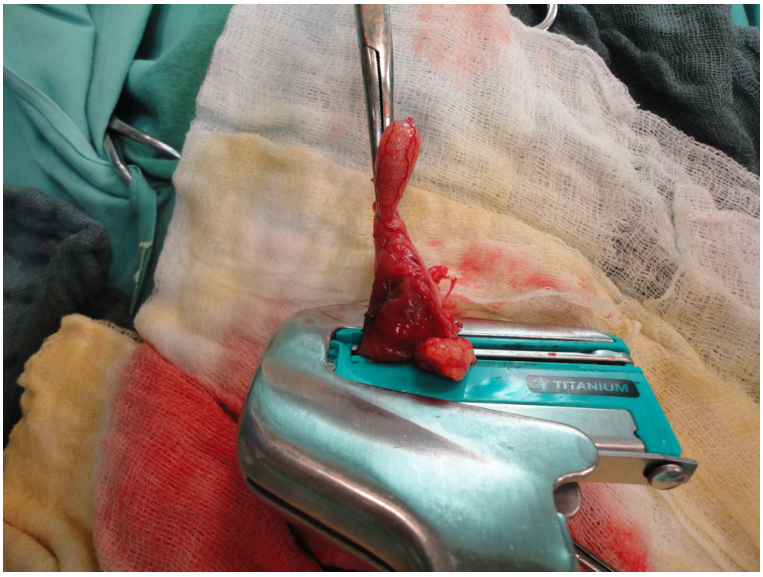
Diagnostika apendicitidy je často obtížná a problematická zřejmě zůstane i v budoucnu, a to zejména z těchto důvodů:

- atypické uložení apendixu (popsáno přes 60 možných poloh – A. Jirásek),
- atypické průběhy onemocnění,
- **zamaskování onemocnění a příznaků při podávání antibiotik (v těchto případech neváhat a raději operovat!),**
- špatná spolupráce dětí,
- obtížná diferenciální diagnostika.

Je třeba zdůraznit, že je **velmi nevhodné** (bohužel stále často doporučované) **přikládání ledu na břicho**. Mnohem vhodnější je „zapařovací" okluzivní Priessnitzův obklad! Úmrtí dětí na sepsi při komplikované apendicitidě je dnes vzácné, avšak stále možné. Po prodělané a operované apendicitidě nelze v budoucnu vyloučit rozvoj ileózního stavu na základě srůstů.

V diferenciální diagnostice musíme odlišit apendicitidu od mezenteriální lymfadenitidy, Crohnovy choroby, zánětu žlučníku a pankreatu, zánětů močových cest a adnex u holčiček a dívek. Rovněž se může jednat o gastroenteritidu, renální koliku, hepatitidu, dysmenoreu, ale i mnoho jiných stavů, které způsobují bolestivost břicha.

Léčení je dnes jednoznačně chirurgické (v našich zemích prosadil operaci u zánětů červu chirurg profesor O. Kukla proti názorům dalšího velkého českého lékaře – internisty prof. J. Thomayera ve 20. letech 20. století). Dnes operujeme klasicky – střídavým řezem v pravém podbřišku (při předpokladu těžkého zánětu s peritonitidou pak pararektálním řezem či přímo dolní střední laparotomií) nebo laparoskopicky (celosvětově kolem 30–40 % operací). Zanícený červovitý přívěsek je nutno odstranit a na základě nálezu provést výplach břicha, případně i drenáž (někdy i s 24–48hodinovou laváží), viz obr. 8.39.



Obr. 8.39: Akutní apendicitida – přechod zánětu na bázi céka – snesení céka staplerem

Onemocnění žlučníku a cholelitiáza (cholecystitida, cholecystolitiáza, choledocholitiáza)

Zánět žlučníku (ať již akutní či častěji chronický) je spolu s apendicitidou v dospělosti nejčastější indikací k operaci. Evidovaný počet cholecystektomií v ČR je obdobný jako u apendicitidy (28 000 apendektomií/rok). Operace se provádí dnes v cca 90 % případů laparoskopicky. Konverze na otevřený výkon nebo přímo klasická operace otevřenou cestou nejsou špatným rozhodnutím, je však třeba klást důraz zejména na bezpečnost pacienta. Jsou však stavy a situace, kdy laparoskopický přístup má své limity a zvýšená rizika.

U dětí je akutní cholecystitida v porovnání s dospělostí (na rozdíl od apendicitidy) výrazně vzácnější. Ještě před 10–20 lety byla dokonce extrémně vzácná. Dnes je však mnohem častější. Je to dáno zcela jednoznačně špatnými stravovacími návyky již té nejmladší populace (fast-foody atd.), ale k rozvoji cholecystolithiasy dochází rovněž i u dětí (včetně novorozenců) při dlouhodobě podávané parenterální výživě. Následkem je poté chronická cholecystitida s rozvojem cholecystolitiázy. K etiologickým faktorům je ještě nutno uvést hemolytická onemocnění – srpkovitá anémie, hereditární sférocytóza, talasemie, hemolyticko-uremický syndrom, ABO/Rh inkompatibilita, polycytemie. Rovněž prodělaná resekce ilea či stavy po velké resekci střeví (NEC, Crohnova choroba) mohou vést k rozvoji cholecystolithiázy. V daných případech patofyziologicky dochází k poruše reabsorbce žlučových solí z terminálního ilea, což vede k depleci žlučových solí při enterohepatální cirkulaci a tvorbě litogenní žluči. Z mechanických faktorů je vhodné připomenout cystu choledochu, striktury žlučových cest, anomálie žlučníku a pankreatobiliární junkce. Etiologickým faktorem je rovněž obezita a hormonální predispozice u žen, těhotenství a užívání perorální hormonální antikoncepce.

Projevy klinické se liší dle věkové kategorie – při akutní cholecystitidě (může být i akalkulózní). U novorozenců je sice cholelithiáza a cholecystitida poměrně vzácná, ale ne nemožná. Projeví se nechutenstvím, zvracením, instabilitou dítěte. Palpačně je citlivé pravé podžebří, teplota.

Ve věku batolecím, předškolním a u školáků dochází k podobným příznakům jako v dospělosti, tyto děti jsou již schopny bolest lokalizovat do podžebří vpravo a epigastria. Vyskytuje se nechutenství, nausea, zvracení a odmítání tučných jídel. Onemocnění žlučníku je v této kategorii již častější a můžeme se setkat i s obstrukčním ikterem jako prvním příznakem cholelitiázy. Někdy může na základě dočasně němé biliární etiologie jako první příznak propuknout

akutní pankreatidia. Ve věku adolescentním jsou příznaky a projevy prakticky identické jako u dospělých. Jde hlavně o dva typy onemocnění:

a) chronický dyspeptický syndrom,
b) biliární koliky spojené se zvracením, bolestí podžebří, úlevovou polohou na pravém boku s přikrčenými dolními končetinami.

Symptomatická cholecystolitiáza je indikací k cholecystektomii i u dětí (dnes dominantně laparoskopicky, v menší míře i klasickou otevřenou cestou). Asymptomatická litiáza je indikována k cholecystektomii u dětí s hereditární sférocytózou, které jsou indikovány ke splenektomii. Profylaktická cholecystektomie ale není na místě, pokud není vytvořena cholelitiáza a děti jsou indikovány k splenektomii. U srpkovité anémie jsou děti indikované k splenektomii současně indikovány také k cholecystektomii při nálezu žlučového bláta a písku.

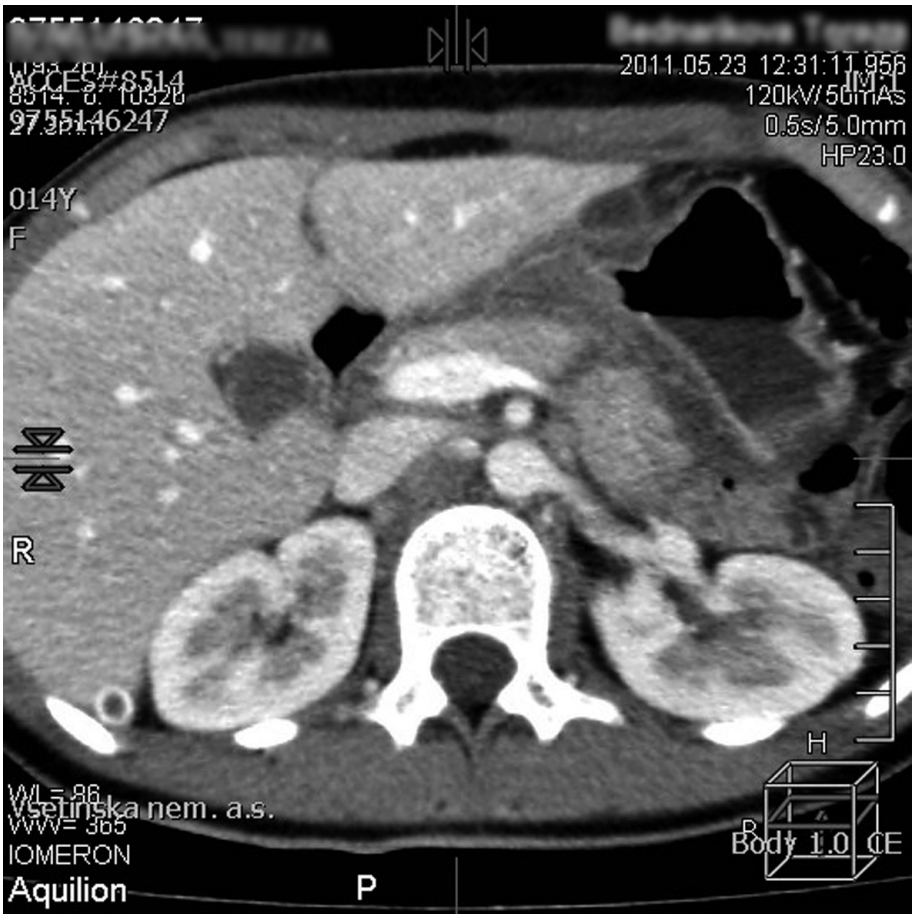
Pro diagnostiku onemocnění žlučníku a cholelithiázy je dnes dominantní vyšetřovací metodou ultrazvuk (UZ). Popíše nejen ztluštění stěny žlučníku a případný výpotek kolem žlučníku, příp. i dále v dutině břišní, ale i velikost a charakter kaménků a případně i choledocholitiázu. Choledocholitiáza se dnes řeší převážně pomocí endoskopické retrográdní cholecystopankreatikografie (ERCP), které je nejen metodou diagnostickou, ale i léčebnou. Pouze v případě, že ERCP není úspěšné v léčení choledocholitiázy, je pak indikována klasická cholecystektomie s revizí žlučových cest dle peropeačního nálezu. Jako vhodná vyšetřovací metoda k zobrazení žlučníku a žlučových cest je v indikovaných případech využívána také magnetická rezonance (MR – MRCP). Jak ERCP, tak MR je u dětí nutno provést v celkové anestézii!

Za posledních 7 let jsme provedli cholecystektomii u 7měsíční holčičky (naše věková „rekordmanka" stran odstranění žlučníku), které se zaklínil malý solitární kámen v infundibulu žlučníku, došlo k hydropsu a akutní cholecystitidě, která přes plnou konzervativní terapii pokračovala a zánět progredoval. Následně si vynutil odstranění žlučníku již ve fázi výrazné flegmonózní cholecystitidy s počínajícím infiltrátem podjaterní krajiny a počínající biliární peritonitidou per diapedesim prostupující žlučí přes zanícenou stěnu žlučníku (obr. 8.40). Bohužel, dnes už není cholecystektomie u dětí nad 10 let ničím výjimečným, i když je pochopitelně výrazně méně častá než v dospělosti. Je zde vhodné připomenout, že u dětí s diabetem je vhodné být v chirurgické léčbě aktivní a operaci neodkládat! Akutní zánět u diabetiků progreduje daleko rychleji, chronické potíže a chronický zánět zase značnou měrou mohou ztěžovat vybalancování diabetu.

Obr. 8.40: Akutní cholecystitida – flegmonózní zánět (7měsíční holčička)

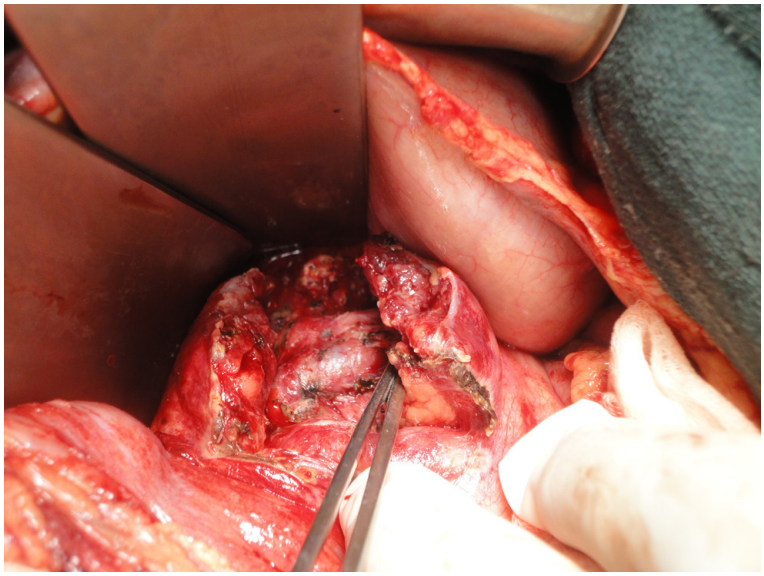
Akutní pankreatitida

Toto závažné akutní onemocnění je v dnešní době u dětí častější než v minulosti. Přesný mechanizmus příčiny rozvoje akutního zánětu slinivky břišní není znám. Za spouštěcí mechanizmus je považována aktivace pankreatických proteáz, která vede ke kaskádovitému efektu (jednu z hlavních rolí hraje trypsin) a následně dochází k autolýze pankreatické tkáně. Jednou z etiologických příčin je pravděpodobné zvýšení tlaku v pankreatických vývodech, kdy ty nejmenší mohou prasknout, tím dochází k výronu pankreatické šťávy a autolýze žlázy a poté jejího okolí – hlavně je postižen zprvu peripankreatický a následně i vzdálený tuk a další tkáně.



Obr. 8.41: Ruptura pankreatu při úrazu o řídítka kola – CT (14leté děvče)

Z **etiologického hlediska** je u dětí nejčastější příčinou **trauma břicha** (od kontuze až po rupturu žlázy – obr. 8.41, 8.42), **léky** (steroidy, estrogeny, adrenokortikotropní hormony, tetracyklin a další)**, virové infekce** (spalničky, parotitida, virus Epstein-Barrové, cxackie B, influenza A, ale i rotaviry), **obstrukce pankreatického vývodu** (anomálie – cysta choledochu s anomální pankreatickou drenáží, obr. 8.43), pankreas divisum, choledocholitiáza), **metabolické poruchy** (hyperkalcémie, hyperlipidémie, urémie, aminoacidurie).



Obr. 8.42: Ruptura pankreatu – peroperační nález (14leté děvče)

Obr. 8.43: ERCP – cysta hepatocholedochu sec. Todani I. stupně + striktura terminálního choledochu (5letý pacient)

Naprostá většina akutních zánětů slinivky břišní je typu edematózní serózní pankreatitidy, která při intenzivní konzervativní léčbě rychle odezní. U dětí se vzácně můžeme setkat

s hemoragickou nekrotizující pankreatitidou. Při intenzivní léčbě (na JIP) je dnes nejužívanější metodou vodní resuscitace s forsírovanou diurézou (nutno podat i několik litrů krystaloidů za 24 hodin, v případě nutnosti pochopitelně i koloidů atd.) za současné snahy o udržení ideální kondice oběhu. V dospělosti se podávají ATB až při příznacích bakteriální infekce, nicméně u dětí nesmíme ponechat nic náhodě a je nutno ATB podat ihned, jakmile máme jistotu, že jde o těžkou formu akutní pankreatitidy. Je nutné provedení CT břicha s i. v. kontrastem a také kontrastní látkou podanou per os a její zopakování za 3–4 dny až týden dle závažnosti stavu. Jedině takto jsme schopni rozvoj a vývoj tohoto těžkého onemocnění monitorovat. U biliární formy je nutné provedení ERCP a odstranění blokující cholelitiázy. Dříve byl preferován velmi aktivní a časný chirurgický přístup. Dnešní přístup je diametrálně odlišný, chirurgicky zasahujeme výhradně v případě infekčních komplikací – rozvoje abscesů a nekróz, které drénujeme (pokud jsou přístupné, pak se abscesy dnes nejčastěji drénují pod CT kontrolou) a provádíme nekrektomie a dle nitrobřišního nálezu i další vynucené operační výkony.

Jako příklad nejtěžší formy akutní pankreatitidy uvedu stručnou kazuistiku:

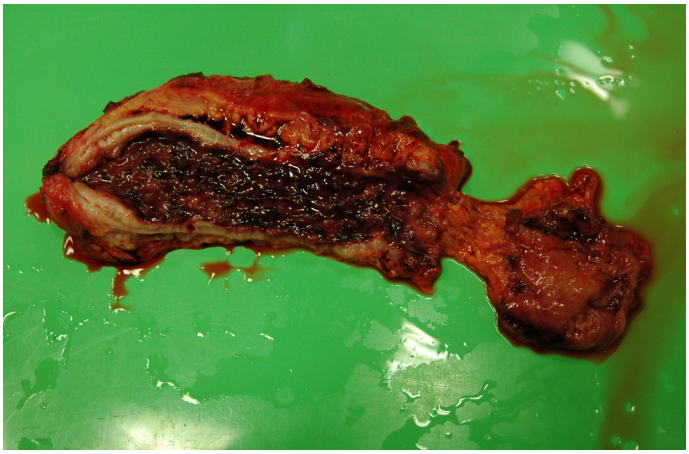
Letos (2012) jsme se setkali u 12leté obézní dívenky s nejtěžší formou hemoragickonekrotické akutní pankreatitidy. Osobně jsem se za 28 let činnosti v dětské chirurgii s takto těžkou formu u dítěte ještě nesetkal. Jednalo se o plně srovnatelnou nejtěžší formu pankreatitidy s dospělým věkem (dospělou chirurgii provozuji 30 let). Její příčinou byla choledocholitiáza a provedené ERCP, které sice odstranilo blokující kaménky ze společného žlučovodu a Vaterskou papilu, ale došlo po něm k rozvoji tohoto děsivého onemocnění (po ERCP dochází k iritaci pankreatu či pankreatitidě jen do 2–3 % případů). Děvče bylo hospitalizováno 3 a půl měsíce, z tohoto plné 2 měsíce na KARIM (klinika anesteziologie a resuscitace), a dále na kontinuální dialýze a napojení na ventilátor s resuscitací oběhu a vitálních funkcí; mnoho dnů byla mezi životem a smrtí. Její stav si vyžádal 6 operačních revizí – 5× jsme provedli rozsáhlé nekrektomie a při 6. operaci jsme provedli cholecystectomii s instrumentální revizí žlučových cest přes d. cysticus, výplach žlučovodů (byly ještě drobné kaménky), vynucenou pravostrannou hemikolektomii pro devastaci mesokola a sekundární ischemizaci pravého tračníku na podkladě peripankreatického zánětu. Současně jsme zavedli nutritivní jejunostomii k enterální výživě. Děvče se naštěstí po tomto extrémním průběhu uzdravilo a zhojilo.

Crohnova choroba

Uvedený nespecifický střevní zánět je aktuálně na vzestupu, u dětí je však nárůst téměř explozivní!

Toto onemocnění co do diagnostiky, léčby a sledování je doménou dětské, a poté dospělé gastroenterologie. **Chirurgická léčba** přichází ke slovu pouze v případě komplikací Crohnovy choroby, a to jsou striktury nejrůznějších etáží GIT (obr. 8.44a, b), které mohou vyústit až v **ileózní stavy**, které musíme někdy i akutně operačně řešit, nebo píštěle a **abscesy**, které se projeví rozvojem sepse, případně sekundárně rozvojem zánětlivěobturačního ileu. Abscesy lze dnes nejlépe vyřešit (když jsou přístupné) punkcí a drenáží pod CT kontrolou. Pokud tomu tak není (z anatomických příčin), musíme léčit chirurgicky – otevřenou drenáží a často i s vyvedením dočasné ileostomie před postiženým úsekem (hlavně u pacientů v katabolizmu a špatné nutriční bilanci). **Přímý resekční výkon** nebo **strikturoplastiky** si můžeme dovolit pouze tehdy, můžeme-li pacienta metabolicky připravit. Je nutno pouze zdůraznit základní fakt, že u Crohnovy choroby, vzhledem k její časté rekurenci a možnému postižení kterýchkoliv etáží GIT (od jícnu po konečník), provádíme resekční výkony jen v nejnutnějším rozsahu do nejbližší zdravé tkáně (na rozdíl od chirurgie nádorů GIT!).

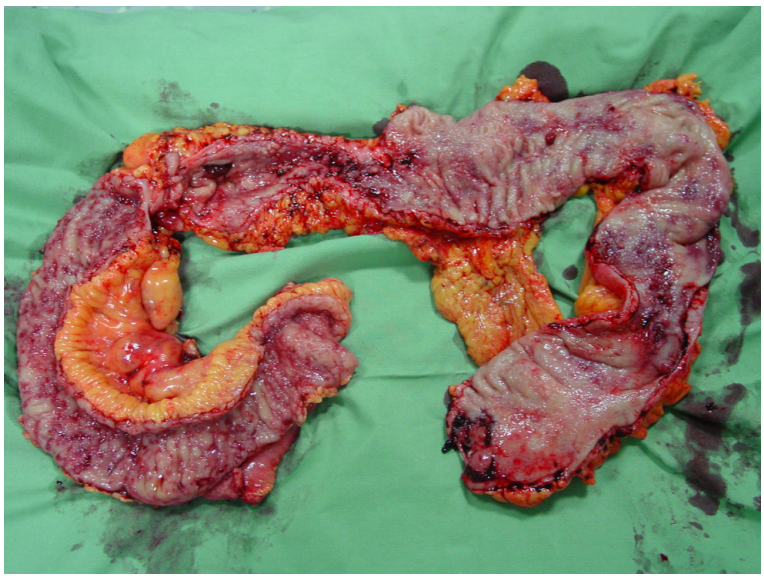
Obr. 8.44b: M. Crohn se strikturou rekta – irigo (děvče 15 let)



Obr. 8.44a: M. Crohn – peroperační preparát resekátu rekta (děvče 15 let)

Ulcerozní kolitida

I toto onemocnění je doménou dětské a poté dospělé gastroenterologie. Chirurg se dostává ke slovu až po vyčerpání kompletní konzervativní léčby, nebo při jejím selhání. Rovněž je nutno připomenout, že po 15 letech trvání tohoto onemocnění může dojít k malignizaci v kterémkoliv postiženém úseku tlustého střeva, které může být i koloskopicky přehlédnuto. V plánované léčbě je po vyčerpání konzervativní terapie plně na místě chirurgické řešení – **provedení proktokolektomie** (obr. 8.45) za současného vytvoření **ileálního J-rezervoáru** a jeho našití na svěrače, tzv. anus s **dočasnou ileostomií**, kterou zrušíme po zhojení po cca 3 měsících nebo založením **trvalé terminální ileostomie** s tím, že se konečník kompletně odstraní jako při amputaci.



Obr. 8.45: Ulcerózní pankolitida u ulcerózní kolitidy – proktokolektomie (preparát), děvče 14 let

Akutní chirurgická intervence přichází v úvahu v případě konzervativně nezvládnutelného a **život ohrožujícího krvácení**, kdy musíme nuceně provést výše zmíněnou proktokolektomii se založením ileostomie a následně při rozvoji **toxického megakola**, kdy se nedaří sepse zvládnout konzervativně. Opět je nutné a také nejlepší provedení akutní (často urgentní – jako při

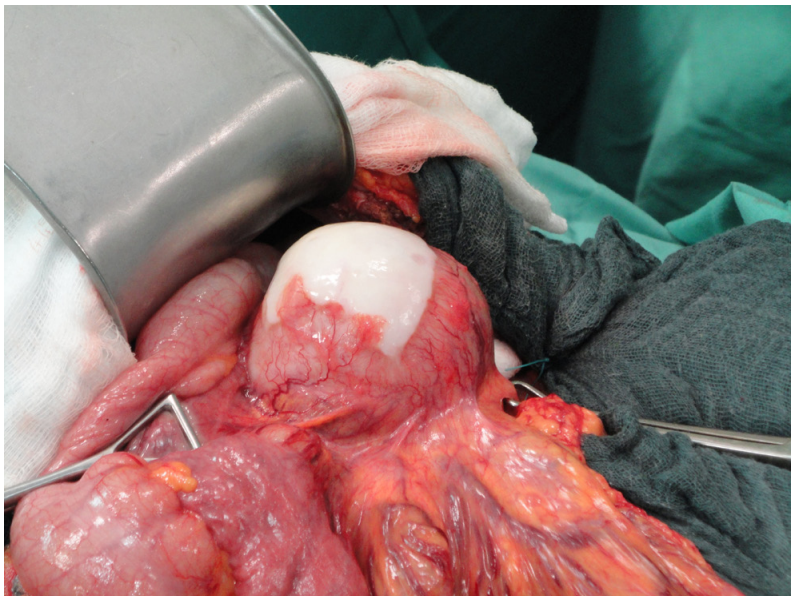
krvácení) proktokolektomie s ileostomií. U toxického megakola je však pouhé vyvedení kolostomie absolutně nedostatečné – pacienta v extrémně závažném stavu zatížíme operačním výkonem a prakticky jej nedetoxikujeme a stav nevyřešíme! Proto je v indikovaných případech nezbytný a život zachraňující radikální rozsah operace.

8.5 NPB ileózní (získané)

Hlavními příznaky ileozních stavů jsou: zvracení, bolest břicha, porucha střevní pasáže.

8.5.1 Ileus mechanický (obturační)

Příčinou mechanického ileu v dospělosti je nejčastěji intraluminální obstrukce nádoru tlustého střeva. U dětí je tato příčina extrémně vzácná, avšak může nastat (obr. 8.46). Nicméně v dětském věku je nejčastější příčinou mechanického ileu pooperační stav, kdy i po mnohých letech dochází k **plošným adhezím** a následnému zablokování prostupu obsahu střevního.



Obr. 8.46: Zevní obstrukce duodena solidním pseudopapilárním tumorem pankreatu – peroperační foto (děvče 13 let)

V našich podmínkách se již téměř nevyskytuje intraluminální střevní obstrukce ucpáním střeva parazity (hlavně škrkavky – **„ileus verminosus“**), ale můžeme se setkat s alimentární příčinou intraluminální obstrukce, hlavně po požití většího množství dužinatého ovoce, např. pomerančů, grepů, mandarinek. Dokonce se v těchto případech hovoří o **„pomerančovém ileu“.** Při klinickém vyšetření a anamnéze musíme brát v potaz údaje o předchozích operacích, včetně v novorozeneckém věku před mnohými lety. Při vyšetření břicha nesmíme přehlédnout případnou jizvu po operaci. Z vyšetřovacích metod je nejdůležitější ultrazvuk a hlavně prostý snímek břicha (a to i opakovaně!), kdy pátráme po hydroaerických hladinkách jako příznaku střevní neprůchodnosti. Pochopitelně musíme upravit aktuální metabolický rozvrat infuzní terapií, nezbytné je zavedení nasogastrické sondy a její přibližně půlhodinové aktivní odsávání ošetřujícím personálem, protože jinak se často ucpává. **Miserere** – zvracení fekulentně páchnoucí stolice je již příznakem velmi pozdním!

Ohledně základních klinických vyšetření, např. tep a teplota, je vhodné připomenout vyjádření Arnolda Jiráska: „ *Je-li u zánětu zrychlený tep vodítkem, připomínkou, výstrahou, je u ileózních stavů znamením šoku nebo špatným znamením pokročilého zlého stavu, mnohdy nenapravitelného. Totéž platí víceméně o krevním tlaku, jehož změny nepomohou mnoho při určení diagnózy, ale mohou být přísným rozkazem k tomu, abychom neodkladně zahájili protišokovou léčbu*".

Pokud intenzivní terapie náhlé střevní neprůchodnosti nevede k cíli, musíme operovat. Dle pooperačního nálezu někdy stačí zrušení srůstů či jejich odstranění (odsátí intraluminální překážky z enterotomie), jindy musíme ve větším či menším rozsahu provést střevní resekci v nejrůznější etáži GIT. Pokud je resekce provedena na tlustém střevu, pak na základě stavu pacienta a stavu střeva je vhodné zvážit i zavedení dočasné stomie (dnes se preferuje zavedení ileostomie, ale není to vždy nejlepší metoda, protože případné vyplachování střeva vyloučeného z pasáže lze daleko lépe provést při vyvedené stomii na tlustém střevu).

Závěrem je nutno uvést známou skutečnost, že pacienti (včetně dětí) s rozvíjejícím se mechanickým (obturačním) ileem přicházejí k lékaři a do nemocnice výrazně později a v celkově daleko horším stavu – pro prvotní nenápadnost problémů a doslova plíživě se rozvíjející potíže, často v rozvratu vnitřního prostředí. Rovněž příprava těchto pacientů musí být intenzivní a dostatečně útočná. Je velkou chybou, pokud se uvedení pacienti indikují k operačnímu řešení urgentně. Předoperační příprava je totiž absolutně nezbytná, protože výsledky těchto ileózních stavů jsou výrazně horší než u neprůchodnosti na podkladě strangulačním, kdy akutní a prudká, někdy až šokující bolest, dovede nemocné k lékaři a do nemocnice daleko dříve a v celkově mnohem lepším stavu.

8.5.2 Ileus strangulační (zaškrcená cévní stopka střevní)

Příčinou tohoto typu střevní neprůchodnosti jsou nejčastěji pooperační stavy. V důsledku výrazných projevů daného onemocnění jsou však pacienti dopraveni mnohem dříve do nemocnice a současně se jim dostane dřívější pomoci a léčby, včetně operace. Někdy dochází ke vzniku strangulačních vazivových pruhů, které dovedou doslova zaškrtit mezenteriální střevní stopku, a tak zablokovat prokrvení a výživu postiženého střeva v nejrůznějším rozsahu. Pokud je pacient operován včas, a výživa a prokvení střeva nejsou dosud nezvratně poškozeny, stačí provést jen protětí tohoto/těchto pruhů. Ke zlepšení prokrvení po deliberaci střeva je vhodné pod peritoneum mesenteria oboustranně instilovat lokální anestetikum (Mesocain, Marcain), které uvolní případný cévní spasmus a zlepší prokrvení střevního úseku postiženého strangulačním ileem. Pokud je stav střevní stěny problematický (avšak nenastaly nezvratné změny) a současně se jedná o větší rozsah postižení, je vhodné laparotomii uzavřít a **po 24 hodinách** (někdy až po 48 hodinách) provést reoperaci (**„second-look operation"**), při které by již měl být zcela evidentní stav střevní stěny. Buď dojde k úpravě prokrvení nebo je jasná demarkace ireverzibilně poškozeného úseku a provedeme resekci nekrotického úseku s anastomózou zdravých okrajů.

Typickým případem strangulačního ileu jsou dva stavy – **volvulus** a **invaginace. Volvulus** (většinou rotace střevního úseku ve směru hodinových ručiček) se může vyskytovat hlavně na celé tenké kličce při nedostatečné vývojové fixaci mezenteria nebo v oblasti sigmoidea, ale také při nedokončené 3. době rotace, kdy může existovat mobilní cékum a může dojít k volvulu terminálního ilea a pravého kolon. S těmito stavy se můžeme někdy setkat i u dospělých, a to i u velmi starých lidí, byť je jejich příčina prakticky vývojová. Z hlediska léčby platí výše uvedené (uvolnění se provede derotací proti směru hodinových ručiček) s tím rozdílem, že při současně přítomném dolichosigmatu je vhodné provést resekci sigmatu (sigmoidea) a následně

anastomózu (i s odstupem v druhé době po přípravě). Také další volné úseky původně zaškrceného střeva je vhodné případně zafixovat preventivně, aby nedošlo k opakování tohoto život ohrožujícího stavu.

Invaginace

Je typickým strangulačním ileem a vzhledem k četnosti výskytu u dětí do 1 roku (ale i později), s maximem výskytu u dětí kolem půl roku věku, si zasluhuje samostatnou kapitolu.

K invaginaci (zasunutí střeva do střeva) dochází někdy na podkladě vodícího bodu (polyp či Meckelský divertikl), ale velmi často neznáme důvod, proč k tomuto onemocnění dochází. Možnou příčinou může být i přítomnost ileokolického Swensonova vazu. V případě, že ho nalezneme při operaci, je nutné provést jeho resekci.

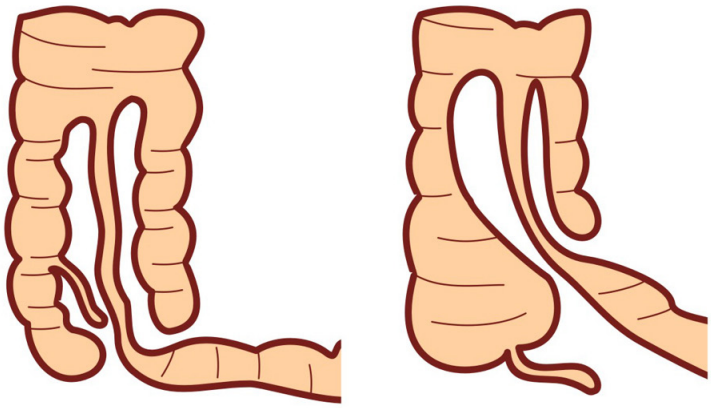
Typické příznaky pro invaginaci malých dětí výstižně popsal profesor **Tošovský**, který to vyjádřil lapidárně: „Dítě z plného zdraví náhle **zbledne, lehne, vrhne.**"

Může docházet k delším úsekům bezpříznakového období nebo k opakování těchto dramatických potíží v krátkých intervalech, které donutí rodiče dopravit dítě co nejdříve do nemocnice. Ve stolici či při vyšetření per rectum můžeme objevit světle červenou až růžovou stolici typu „malinového želé", což je však již pozdní příznak. Pamatuji si na půlroční děvčátko před lety, které při vyšetření per rectum mělo hmatnou hlavu invaginátu v konečníku! Po přípravě jsme ji vzhledem k celkovému rozsahu invaginace operovali s předpokladem rozsáhlé střevní resekce. K našemu překvapení (dokonce nepochopitelně) bylo možné provést desinvaginaci celého střeva bez resekce!

Suverénní diagnostickou metodou ke stanovení invaginace je dnes UZ vyšetření břicha, které jednoznačně popíše rozsah a lokalizaci invaginace, včetně invaginace na tenké kličce, kterou dříve primárně prováděné irigografické vyšetření vodnou kontrastní látkou prokázat nemohlo.

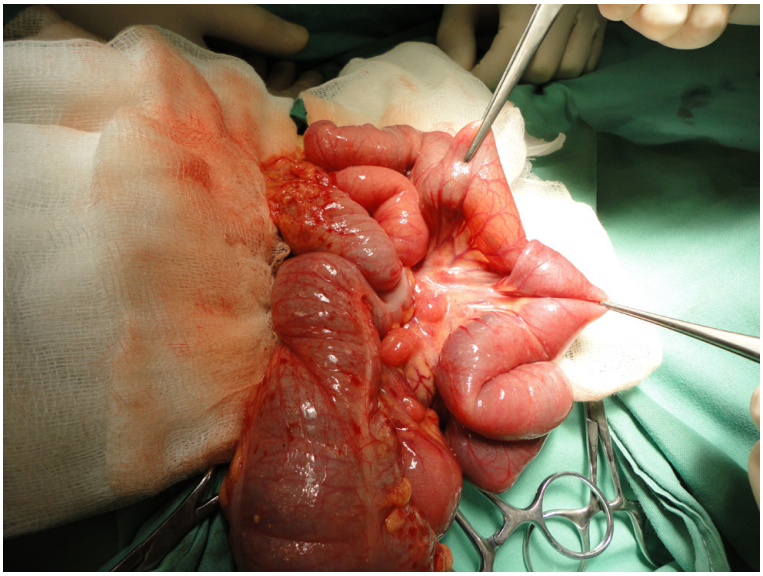
Výše uvedená irigografie je dnes léčebnou metodou ku prospěchu dětí, protože je v 80–90 % úspěšná, a tímto vyšetřením dojde k hydrostatické desinvaginaci. Vodní kontrastní látka se používá z důvodu případné perforace, aby nedošlo k rozvoji baryové peritonitidy. V Číně i v některých jiných státech se provádí hydrostatická invaginace instilací vzduchu za UZ kontroly. Avšak tato metoda je v případě perforace či poškození střeva velmi nebezpečná.

Pokud se irigografická desinvaginace nezdaří, musíme operovat. Provádí se opeační desinvaginace, při které netaháme za invaginované střevo, pouze tlačíme na hlavu invaginátu, který takto postupně vytlačujeme směrem orálním. Občasně provedená desinvaginace laparoskopickou metodou tuto zásadu často porušuje, nicméně i ona může rovněž vést k úspěšnému cíli. Pokud se nám desinvaginace podaří, provádíme preventivní apendektomii (na toto téma se stále vede diskuze, my však máme za to, že dle „zdravého selského rozumu" je apendektomie na místě z mnoha důvodů, které zde ale nebudeme rozvádět). Před lety jsem fixaci terminálního ilea k céko ascendens cca 4 seromuskulárními stehy neprováděl. Po několika reinvaginacích již takto postupuji, protože to považuji za účelné. Jen je nutno dbát současně i na uzavření „kapsy" mezi mesenteriem a mesokolem v místě ileo-céko-ascendentální fixace, aby nedošlo k vnitřní herniaci tenké kličky. V případech, kdy nemůžeme invaginaci v celém rozsahu rozvinout, protože hrozí střevní perforace, musíme provést resekci v nutném rozsahu – nejčastěji ileocekální resekci, někdy až pravostrannou hemikolektomii s ileo-kolickou anastomózou (vhodné je případné vytvoření neoBauhinské chlopně typem anastomózy end-to-side, i když aktuálně je velmi preferovaná anastomóza typu end-to-end). Rozeznáváme invaginaci ileocekální, ilekolickou a ileo-ileální (obr. 8.47, 8.48, 8.49, 8.50).

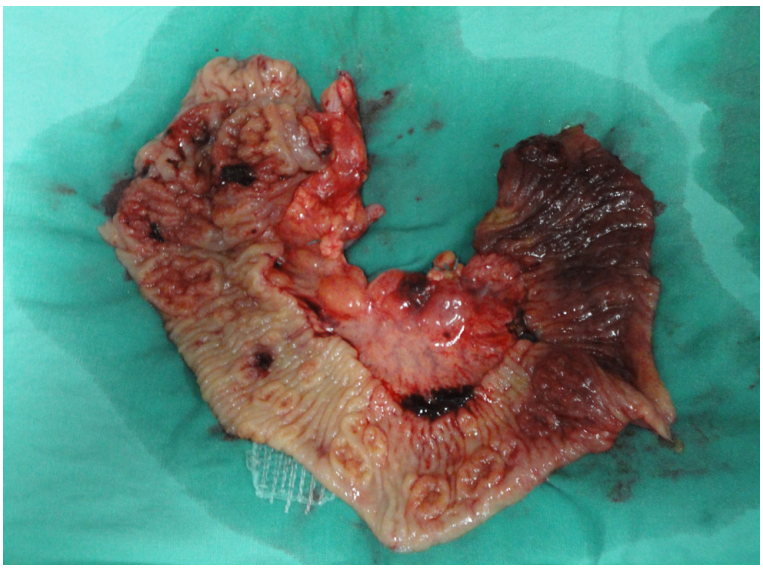


Obr. 8.47: Invaginace ileokolická – ileocekální (schéma)

Obr. 8.48: Invaginace ileokolická (hlava invaginátu před hepatální flexurou-irigo)



Obr. 8.49: Invaginace ileo-ileální (peroperační foto)



Obr. 8.50: Resekát ileocekální – ischemie střeva s meckelským divertiklem u invaginace s lymfocytární infiltrací

8.5.3 Ileus paralytický (neurogenní)

Vyskytuje se nejčastěji po operacích zažívacího traktu, ale také při metabolických příčinách (uremie, diabetes, intoxikace), u poúrazových stavů či rozsáhlých popáleninách, při centrálních nervových onemocněních (CMP, nádory, operace CNS) a jiných příčinách. Tato střevní neprůchodnost není určena k chirurgické léčbě, ale musíme vyloučit mechanickou příčinu ileu. I pooperační střevní paralýzu léčíme konzervativně 5–7 dnů, někdy výjimečně i déle, ale musíme pacienta bedlivě monitorovat – nejlépe na JIP. Při monitoraci těchto stavů je, kromě mnoha jiných faktorů a parametrů, nutné sledování hladiny laktátu, CRP a musíme měřit a monitorovat změny nitrobřišního tlaku. Jinak v léčbě dominuje nasogastrická sonda, plný parenterální příjem, prokinetika a úprava eventuální metabolické příčiny, která se na rozvoji tohoto typu ileu podílí.

8.5.4 Ileus cévní (embolie tepenná, žilní trombóza)

Tato příčina ileu, která je v dospělosti nepříliš častá, se v dětském věku prakticky nevyskytuje. Žilní trombóza a střevní infarsace může nastat výjimečně u septických stavů a rozvoje DIC, kdy dojde k vysrážení trombů v žilním řečišti. Tato příčina je však chirurgicky neovlivnitelná a uvedené stavy jsou v naprosté většině inkurabilní a končí exitem. Sám jsem se zúčastnil léčby 1 chlapce za posledních 7 let, kterému jsme však přes veškerou snahu nedokázali pomoci.

8.6 NPB úrazové

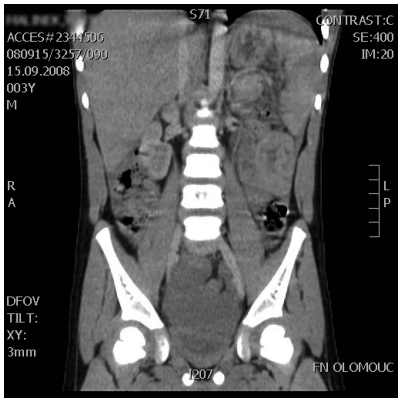
Úrazy NPB včetně dětského věku dělíme a rozlišujeme na poranění:

a) **nepenetrující** (tupá poranění),
b) **penetrující** (pronikající) do dutiny břišní.

Mnohem častější jsou tupá poranění břicha, kdy v dětském věku dochází nejčastěji k poranění sleziny, poté jater, ledvin, slinivky břišní a poranění střev.

Tato tupá poranění musíme kompletně vyšetřit (v případě potřeby i opakovaná CT vyšetření břicha) a bedlivě na JIP monitorovat. V případě jakékoliv nestability oběhové či rozvoje peritoneálních příznaků nebo příznaků sepse musíme neodkladně přistoupit k revizi dutiny břišní a provést patřičný výkon dle peroperačního nálezu. Léčení parenchymatózních poranění, hlavně **sleziny**, **ale i jater**, doznalo v posledních 10 letech zásadní změny. Dnes se snažíme postupovat (až v 70–80 % případů) maximálně konzervativně, a pokud jsou děti stabilizované a bez peritoneálních příznaků, vůbec neoperovat (obr. 8.51a, 8.51b).

Obr. 8.51a: Poranění sleziny – UZ (konzervativní léčba)

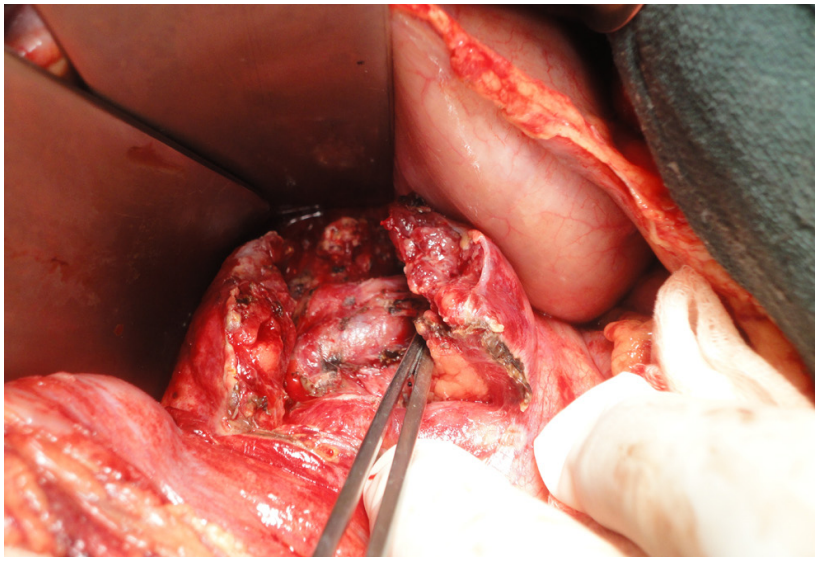


Obr. 8.51b: Poranění sleziny – CT (konzervativní léčba)

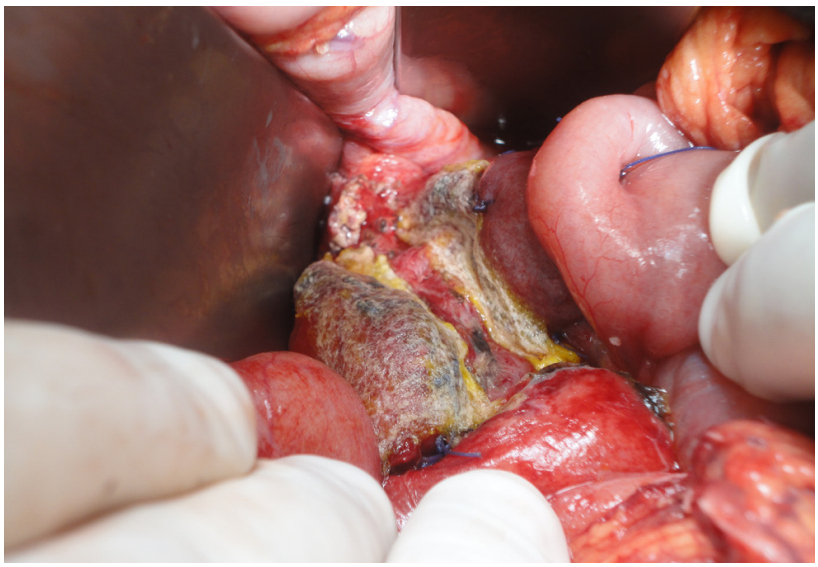
V případě nutnosti operace při poranění sleziny u dětí se snažíme provést některý z operačních výkonů, který umožní zachovat slezinu, pokud je to z hlediska rozsahu poranění daného orgánu a hlavně z hlediska stability organizmu operovaného dítěte možné. U oběhově nestabilního pacienta pochopitelně není na místě provedení záchovného výkonu, ale přímo splenektomie, jako život zachraňujícího výkonu. Je-li na to čas a dítě je v celkově dobrém stavu, mohou dnes

provést invazivní radiologové případnou embolizaci slezinné tepny, příp. jejích segmentárních větví, a tím zastavit krvácení ze slezinného parenchymu.

K poranění **pankreatu** dochází tupým úderem do břicha. Velmi častou příčinou je pád z kola a naražení břicha na řídítka. Může dojít ke kontuzi slinivky s rozvojem akutní poúrazové pankreatitidy, kterou léčíme na JIP. V pooperačním průběhu může dojít k vytvoření poúrazové pseudocysty pankreatu, kterou poté musíme řešit i operačně některým z drenážních výkonů (např. pseudocysto-gastroanastomóza, pseudocysto-jejunální anastomóza). Jestliže máme podezření na poranění kontinuity slinivky břišní, je i u dětí (pokud příznaky nejsou tak výrazné, že nás donutí k operaci dříve) indikováno provedení ERCP. V případě poranění d. Wirsungi (když nejde zastentovat) musíme operovat a provést případnou resekci poraněné žlázy nebo na její poraněný úsek s otevřeným Wirsungovým vývodem našijeme exkludovanou Rouxovu jejunální kličku (obr. 8.52, 8.53).



Obr. 8.52: Ruptura pankreatu (peroperační foto) – děvče 14 let



Obr. 8.53: Ruptura pankreatu (peroperační foto) – centrální část suturována a na periferní našita Rouxova klička

Penetrující (pronikající) poranění břicha musíme vždy zrevidovat a zjistit, zdali skutečně proniklo do peritoneální dutiny, někdy i současně do dalších oblastí (hrudní dutina či pánevní orgány). V případě, že jsme prokázali průnik do dutiny břišní, musíme ji chirurgicky zrevidovat a ošetřit. Laparoskopická revize může mít v těchto indikacích svá úskalí a nemusí být přesná, proto raději volíme klasickou laparotomii. Poranění žaludku, duodena, tenkého a tlustého střeva řešíme buď prostou suturou, nebo resekcí poraněného orgánu s obnovením rekonstrukce GIT. V případě poranění tlustého střeva velmi často provedeme na nepřipraveném střevu jen případnou resekci nebo suturu poranění a výkon zakončíme vyvedením střevní stomie.

8.6.1 Masivní krvácení do GIT

Tato NPB je velmi častá v dospělosti, kdy na podkladě krvácení z gastroduodenálního vředu či krvácení z varixů při portální hypertenzi nebo hemobilii při vzácnějších příčinách dochází hlavně ke krvácení z horního GIT.

V dětském věku jsou tyto výše uvedené příčiny naštěstí vzácné, ale můžeme se s nimi setkat. Pro opakované krvácení z horního GIT s rozvojem šokového stavu jsme například operovali 10měsíčního chlapce v době, kdy gastrofibroskopie nebyla pro takto malé dítě k dispozici. Příčinou byl stresový vřed v bulbu duodena s arodovanou gastroduodenální tepnou, kterou jsme ošetřili opichem tepny na spodině vředu a její discisí a ligaturou při horní hraně duodena. Vřed byl z pyloroduodenotomie suturován(přešitím sliznice), pyloroduodenotomie zašita příčně dle Heinicke-Mikulicze. Rovněž jsme se před lety setkali s množstvím dětí s masivním opakovaným krvácením z jícnových varixů a rozvinutou portální hypertenzí intrahepatálního typu, způsobenými rozsáhlou epidemií hepatitidy, která vznikla v ČR počátkem 80. let 20. století po požití infikovaných jahod z Polska. Přes nejrůznější urgentní operace v důsledku rozvíjejících se hemoragických šokových stavů byly osudy těchto dětí mnohdy tristní.

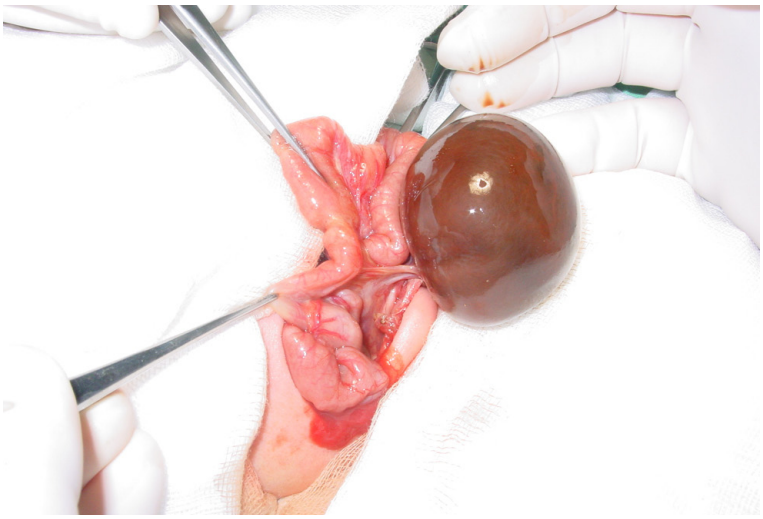
Poměrně svébytnou, vzácně se vyskytující příčinou masivního krvácení z GIT u dětí **je krvácení z Meckelského divertiklu** s dystopickou žaludeční sliznicí a krvácejícím vředem v této sliznici (obr. 8.54a, 8.54b). Za posledních 7 let jsme se setkali s 2 takovými dětmi. Po zjištění diagnózy (scintigraficky Tc 99 m) jsme obě děti úspěšně operovali. V obou případech jsme pro širokou stopku divertiklu provedli resekci ilea s divertiklem a anastomózu ilea koncem ke konci.

Obr. 8.54a: Divertikl meckelský (peroperační foto) – krvácející

Obr. 8.54b: Divertikl meckelský – krvácející, viditelný vřed v dystopické žaludeční sliznici

8.6.2 Torze nitrobřišních orgánů

Tato příčina NPB je u dětí možná, jde hlavně o torzi adnex u holčiček (obr. 8.55), kdy musíme vynuceně provést adnexetomii pro nekrózu orgánu. Jsou popisovány i torze sleziny (osobně jsme se s ní nesetkali), do této skupiny můžeme zařadit i volvulus kterékoliv části zažívací roury (viz předchozí kapitoly).



Obr. 8.55: Torze ovaria u novorozené holčičky

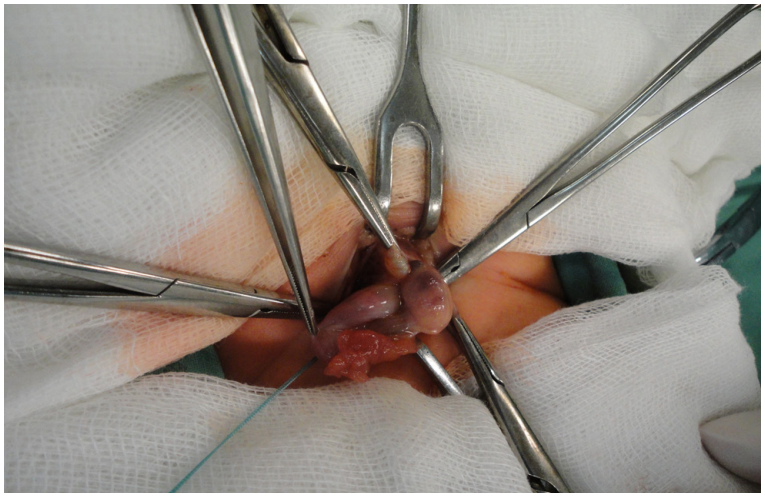
Uskřinutá kýla

Je to nejčastější NPB zejména malých dětí, a to hlavně chlapců. Jde o uskřinutou **tříselnou kýlu.** Pupeční kýla v dětském věku se prakticky neuskřine. Neuvádíme zde možné hernie pooperační, které se mohou vyskytnout a uskřinout i v dětském věku.

Pravostranná tříselná kýla se u dětí vyskytuje asi v 60 % oproti straně levé. Zároveň platí, že pokud se vyskytne kýla na jedné straně, je až 50% pravděpodobnost výskytu kýly i na straně kontralaterální. Někdy se současně vyskytují kýly na obou stranách. Diferenciálně diagnosticky musíme uskřinutou kýlu odlišit od vrozené hydrokély, což většinou nečiní potíže. Avšak již jsme zažili, že i UZ vyšetření nám popsalo kličku střevní u hydrokély.

Tříselná kýla, pokud se vyskytne, se léčí pouze operací. Neztratí se a nezmizí. Pouze nemusí být dočasně manifestní. Jedinou prevencí případného uskřinutí je plánovaná operace. Nebojíme se současně provést plastiku i oboustrannou, pokud jde o bilaterální hernii tříselnou. V naprosté většině jde u dětí o vrozenou tříselnou kýlu, která je kýlou nepřímou (v dnešní době není již však vzácná ani kýla tříselná přímá), kdy nedojde k obliteraci procesus vaginalis peritonei. Vytváří se vak hernie, do kterého se u chlapců vklíní **tenké či tlusté střevo** (při velkých skrotálních herniích). U holčiček v naprosté většině dojde k vyklenutí **ovaria,** které zprvu není v pravém slova smyslu uskřinuté, ale ireponibilní (nelze je prostě úzkým tříselným kanálem reponovat zpět). Dochází k postupnému otoku a poté může dojít až k inkarceraci. Operace holčiček není tak urgentní jako u chlapců, ale každopádně ji není vhodné odkládat více než o několik hodin (obr. 8.56a, b).

Obr. 8.56a: Uskřinutá kýla vlevo u holčičky 6 měsíců

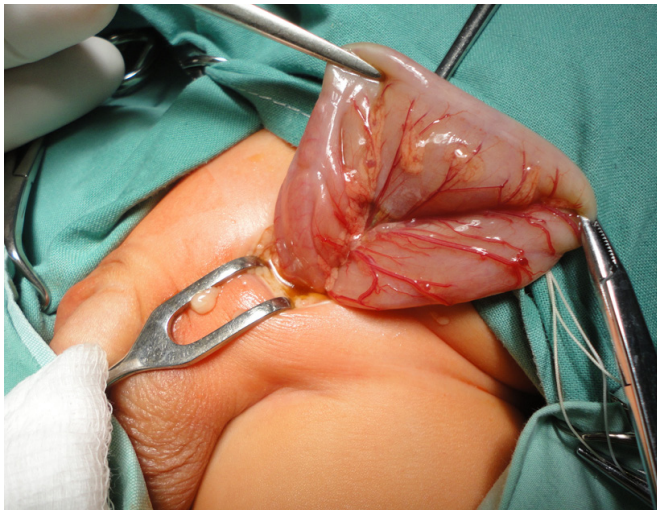


Obr. 8.56b: Uskřinutá kýla vlevo – edematózní ovarium v kýle

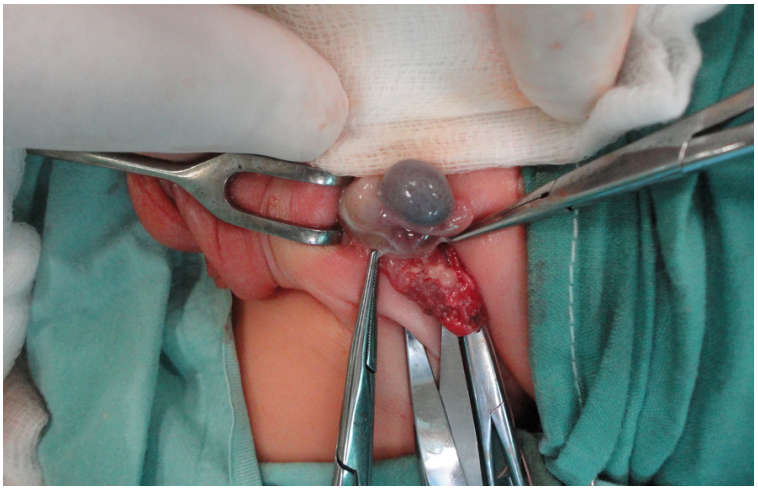
U chlapců je stav výrazně nebezpečnější, protože uskřinuté útroby (**tenká či tlustá klička**) nejsou dobře prokrveny, a když nepřistoupíme k rychlé operaci (pokud nejde pochopitelně provést repozici – taxi uskřinuté kýly), dojde ke střevní nekróze, a poté je nezbytná resekce postiženého úseku s anastomózou koncem ke konci ve zdravé tkáni. Velmi podstatným a rovněž nebezpečným stavem u uskřinuté tříselné kýly chlapců je zablokování nejprve žilního odtoku, ale poté i arteriálního **prokrvení varlete** postižené strany, které může přes infarsaci rovněž podlehnout až nekróze s vynucenou orchiektomií. Takže u chlapců jde bohužel o **„dvě nebezpečí v jednom“** (obr. 8.57a, 8.57b). Jestliže dojde ke zlepšení prokrvení varlete při operaci, ponecháme jej in situ, což činíme i v případě jeho infarsace, ale pak indikujeme brzkou UZ kontrolu jeho prokrvení a následně tyto chlapce v delším úseku klinicky a UZ vyšetřením sledujeme. Pokud by docházelo k jeho atrofizaci, provedeme orchiektomii v druhé době. Principem plastiky tříselné kýly je vysoká preparace krčku kýlního vaku. Po jeho uvolnění od spermatických struktur u chlapců a kontroly, že vak je bez obsahu, jej v krčku resekujeme a centrálně uzavíráme propichovou ligaturou. Periferie vaku se ponechá in situ (je-li vak malý a tenkostěnný, dojde

k jeho obliteraci), nebo se odstraní vcelku. Někdy přechází i do obalů varlete, které jsou pak subtotálně resektovány dle Bergmanna. Současně je odstraněn apendix nadvarlete či varlete, (pokud jsou vyvinuty). Odstranění vaku vcelku je vhodné provést v případě, že je vak ztluštělý, kožovitý, velký, a je tedy velkou predispozicí pro vznik hydrokély (již i dospělého typu), které zabráníme rovněž subtotální resekcí obalů varlete dle anatomického nálezu, jak je výše uvedeno. Na základě anatomických poměrů a nálezu pak v třísle provedeme plastiku dle Czerného (prostým zůžením zevního tříselného anulu, tzv. crur) nebo i plastikou spodiny třísla, jestliže se jedná o typ hernie dle Nyhuse III b, kde je současně přítomen defekt spodiny třísla. Každopádně plastiku třísla je vhodné provést nevstřebatelným šitím jako prevenci recidivy, která je u plastik pomocí vstřebatelného materiálu častější.

Obr. 8.57a: Uskřinutá tříselná kýla vlevo u 3měsíčního chlapce



Obr. 8.57b: Uskřinutá tříselná kýla vlevo u chlapce – sigmoideum v kýle



Obr. 8.57c: Uskřinutá tříselná kýla vlevo s infarsacé levého varlete

Doporučená literatura

1. Lister J., Irving M.I.: Neonatal Surgery (3rd edition, Butterworths Co Ltd., 1990).
2. Rygl M.: Chirurgická onemocnění gastrointestinálního traktu u novorozenců velmi nízké porodní hmotnosti (habilitační práce, Praha 2008).
2. Siewert R.J.: Chirurgie (Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 8. Auflage, 2006).
4. Šnajdauf J., Škába R. et al.: Dětská chirurgie (Galén, Karolinum, Praha, 2005).
5. Tošovský V.: Náhlé příhody břišní u dětí (4. přepracované vydání, Avicenum, Praha, 1981).
6. Tecl F.: Zvláštnosti NPB v dětském věku (ČLS J. E. Purkyně, Doporučené postupy pro praktické lékaře, projekt MZ ČR za podpory grantu IGA MZ ČR 5390–3, 2002).
7. Motovič A.: osobní sdělení (Kfar Saba, Izrael).
8. Zlámal Z.: Hypertrofická pylorostenóza (kandidátská disertační práce, LF UP Olomouc 1976).

9 Neodkladná resuscitace

Jan Saitz

Soubor postupů sloužících k udržení či obnovení průtoku okysličené krve mozkem. Nezvládnuté selhání jedné základní životní funkce vede ke zhroucení ostatních funkcí.

Základní terminologie

Basic life support (BLS) – základní neodkladná resuscitace

Znalosti a dovednosti potřebné pro zajištění a udržení volných dýchacích cest (BLS), ventilace a podpory cirkulace (Airway Breathing Circulastion) bez použití speciálních pomůcek, medikamentů a postupů. Zahrnují rozpoznání klinických známek zástavy, přivolání pomoci, uvolnění dýchacích cest, zahájení nepřímé masáže srdce a dýchání z plic do plic. Základní neodkladnou resuscitaci je schopen poskytnout i proškolený laik.

Advanced life support (ALS) – rozšířená neodkladná resuscitace

Rozšířená neodkladná resuscitace (ALS) je prováděna kvalifikovaným zdravotnickým personálem za použití léků, pomůcek a speciálních postupů; jde o poskytnutí odborné první pomoci.

Mezi faktory, které zásadně ovlivňují výsledek KPCR (kardiopulmonálněcerebrální resuscitace) patří rozeznání stavu, který může vést k srdeční zástavě a dále správně prováděné KPCR, kterou dle věku dítěte dělíme na:

- Newborn life support – resuscitace novorozenců po porodu,
- Paediatric life support – resuscitace dětí.

Historie

Za počátek moderních způsobů resuscitace lze považovat rok 1957, kdy se americký lékař rakouského původu Peter Safar (1924–2003) začal zabývat touto problematikou. Zasloužil se o zrod moderní resuscitace, doporučil i tzv. „trojitý manévr" pro zprůchodnění dýchacích cest. Profesor Peter Safar vypracoval jednoduchou přehlednou metodu spočívající v krocích A–B–C (kroky používané i v laické resuscitaci) a dále v krocích D–E–F (rozšířená neodkladná resuscitace) a G–H–I (prodloužená neodkladná resuscitace). Jeho metoda umožňuje snadnější a efektivnější resuscitaci i laickým zachráncům.

V letech 1960–1968 byla Safarova metoda postupně přijata i celosvětově. Do té doby se vyučovala cca 100 let pouze metoda dle Silvestra-Brosche.

V současné době postupy BLS i ALS vychází z doporučení ERC (European Resuscitation Counsil 2010) http://resuscitation-guidelines.articleinmotion.com/resource-center a ILCOR (International Liasion Committee of Resuscitation) http://www.ilcor.org/en/home. Dokumenty lze dohledat na http://www.resuscitace.

Neodkladná resuscitace v dětském věku – rozdělení, specifika

Dítě není malý dospělý. Resuscitace dětí má svá specifika, je odlišná od resuscitace dospělých. Většina i edukovaných záchraňujících není dostatečně vzdělaná v problematice resuscitace dětí. Incidence zástavy oběhu je u dětí méně častá než u dospělých.

Startovní bod u dětí a dospělých:

- **dospělí** – častěji primární srdeční zástava (ICHS – ischemická choroba srdeční, náhle vzniklá, použití časné defibrilace),
- **děti** – častěji sekundární srdeční zástava (primárně respirační selhání → hypoxie → zástava).

Hypoxické zástavy probíhají typicky pod EKG obrazem bradykardie, elektromechanické disociace a později isoelektrické linii. Primární srdeční zástava se vyskytuje u dětí v 15 % případů.

Jednotlivé kategorie dětských pacientů jsou v doporučených postupech Evropské rady pro resuscitaci jednoznačně definovány:

- Postup **Newborn Life Support** je určen výhradně novorozencům vyžadujícím resuscitační péči při selhání vitálních funkcí v bezprostřední souvislosti s porodem. Pro dítě ve věku do 28 dnů je v angličtině požíván termín *neonate* – česky *novorozenec*.
- Postup **Paediatric life support** zahrnuje děti ve věku do 1 roku, kdy v angličtině je požíván termín *infant*, v českém jazyce však tato skupina zahrnuje *novorozence* i *kojence*. Pro lepší srozumitelnost je proto používán termín *dítě do 1 roku*. Pro děti od 1 roku do nástupu známek puberty je v angličtině používán termín *child*, jako synonyma lze v češtině používat *dítě* nebo *dítě nad 1 rok*.

9.1 Resuscitace novorozence (resuscitace na porodním sále)

Termín *novorozenec,* anglicky *neonate,* je používán pro dítě od porodu do 28. dne věku.

Příčiny, fyziologie, etiologie, úvod do problematiky

Perinatální asfyxie a extrémní nezralost představují zásadní 2 komplikace těhotenství nejčastěji vyžadující komplexní resuscitaci. Před porodem lze predikovat jen asi 60 % asfyktických dětí. Pro přežívající děti má efektivní postup v léčbě asfyxie zásadní význam pro další vývoj.

9.1.1 Fyziologie

Porod je pro plod vždy hypoxickým inzultem, na který je novorozenec do značné míry adaptován. Během probíhající kontrakce (60–90 sekund) ustává výměna plynů v placentě. Většina dětí reaguje dobře na efektivní provzdušnění plic .

Adaptační mechanizmy:

- afinita kyslíku k fetálnímu hemoglobinu je zvýšená, fetální hemoglobin má větší transportní schopnost pro kyslík díky posunu disociační křivky,
- zvýšená schopnost tkání plodu extrahovat kyslík z fetálního hemoglobinu,
- plod má zvýšenou tkáňovou rezistenci k acidóze.

Kompenzační mechanizmy

Hlavním kompenzačním mechanizmem je **redistribuce krevního oběhu** neboli schopnost redistribuce minutového srdečního výdeje, kdy je preferována dobrá oxygenace vitálně důležitých orgánů.

Dochází k selektivní vazokonstrikci v řadě fetálních tkání za současné dilatace (a tedy následně lepší perfuze) krevního řečiště vitálně důležitých orgánů. Významné je snížení průtoku krve plícemi, játry, slezinou, střevy a také ledvinami.

Zvýšený průtok je u distresu naopak prokázán u mozku, v koronárním řečišti a v nadledvinách. Udržuje se průtok krve placentou, rovněž celkový srdeční výdej zůstává u lehčích poruch stabilní a klesá teprve u závažnější hypoxie. Přesáhne-li hypoxie kompenzační možnosti plodu dochází ke generalizované vazokonstrikci a následně poklesu průtoku a saturace kyslíkem všech orgánů bez výjimky. Tato dekompenzace, která je provázena hypoxickými orgánovými změnami a umbilikální acidémií, je **klinickým projevem asfyxie**.

Samotný výraz asfyxie je odvozen z řeckého bez pulzu. Porodní asfyxie je stavem ztížené výměny krevních plynů přes placentu během porodu, zhoršujícího se nedostatku kyslíku ve tkáních plodu s retencí oxidu uhličitého a postupně se vyvíjející metabolickou acidózou. (V dřívější literatuře byl tento stav označován jako časný asfyktický syndrom.)

9.1.2 Primární a sekundární (terminální) apnoe

Primární apnoe

Plod v děloze je vystaven pokračující hypoxii, plod reaguje dýchacími pohyby, které ale ustanou, mozkové centrum dýchání přestane při hypoxii fungovat a dochází k tzv. primární apnoi.

Projevy: bradykardie, centralizace oběhu, přechod na méně efektivní anaerobní metabolizmus.

Sekundární apnoe

Při pokračování inzultu dochází po různě dlouhém časovém intervalu k uvolnění suprese primitivních míšních center vyššími dýchacími centry, plod reaguje nepravidelnými lapavými dechy s frekvencí 12 výdechů/min, tzv. **gasping**. Pokud jsou bez efektu (nedochází k provzdušnění plic) a následně selžou, dochází k tzv. **sekundární (terminální) apnoi**.

Při trvání terminální apnoe dochází k:

- zhoršování biochemických parametrů – acidóza,
- zhoršování srdečních funkcí, které nakonec bez adekvátní intervence selhávají a dítě umírá; celý proces u donošeného novorozence trvá 20 minut.

Plod je tedy na „hypoxii“ během porodu adaptován, efektivní cirkulace je udržována po celé období primární apnoe, přes fázi gaspingu i krátce po nástupu terminální apnoe, při provzdušnění plic v průběhu této periody je oběh schopen zajistit transport kyslíku. **Dostatečné provzdušnění plic tak představuje základní krok při resuscitaci novorozence a ve většině případů je dostatečnou intervencí.**

Pokud ovšem na dostatečné provzdušnění plic dítě nereaguje, jsou nutné další kroky (další resuscitace – nepřímá masáž srdeční), pokud novorozenec stále nereaguje, užijeme farmaka (adrenalin).

9.1.3 Etiologie

Příčin vedoucích ke vzniku intrauterinní hypoxie je celá řada a jsou způsobeny faktory mateřskými, placentárními, pupečníkovými i plodovými. Lze je rozdělit do tří skupin:

1. stavy snižující přívod O_2 do uteroplacentárního prostoru (chorobné stavy matky): hypotenze, anémie, šokový stav (hemoragie, hypotenze při anafylaxi), kardiální dekompenzace, děložní hyperaktivita nebo protrahovaný porod (snížená perfuze dělohy);
2. poruchy fetoplacentárního oběhu: placenta praevia, abrupce placenty, komplikace pupečníku (strangulace, pravý uzel, komprese, torze), insuficience placenty (preeklampsie, diabetes mellitus, přenášení);
3. fetopatie – vrozené vývojové vady plodu, morbus haemolyticus neonatorum.

9.1.4 Klinické projevy

Klinické projevy intrauterinní hypoxie plodu:

- změny frekvence srdečních ozev plodu,
- odchod mekonia (může být i u plodů neohrožených hypoxií).

Objektivní známkou hypoxie je acidóza. Limitujícím faktorem umožňujícím přežití plodu (po určitou dobu) v anaerobních podmínkách jsou jeho metabolické rezervy.

Základní kritéria pro perinatální asfyxii:

- těžká metabolická nebo smíšená acidóza (pH < 7,1, BE < –12, hyperkapnie) z pupečníkové arterie,
- neurologické příznaky v časném novorozeneckém období nebo rozvoj hypoxicko-ischemické encefalopatie,
- multiorgánové systémové postižení – dysfunkce v časně neonatálním období.

Důsledky distresu plodu:

- snížená spotřeba kyslíku,
- bradykardie,
- snížení až vymizení pohybů plodu,
- anaerobní glykolýza, při níž dochází k hromadění laktátu, a tím ke vzniku metabolické acidózy.

Distres plodu (monitoring během porodu) – kardiotokografické sledování plodu a intrapartální fetální pulsní oxymetrie.

9.1.5 Příprava k resuscitaci

Predikce

Termínové dítě s čirou plodovou vodou, dostatečnou spontánní dechovou aktivitou a dobrým svalovým tonem vyžaduje rutinní poporodní péči.

Potřeba resuscitace:

- děti fetálně kompromitované,
- děti nezralé (pod 35 g. t.),

– porod koncem pánevním,
– vícečetná těhotenství.

Resuscitaci má vždy provádět školený personál.

Hodnocení dítěte po porodu:
– skóre dle Apgarové,
– dechová aktivita, srdeční frekvence, barva, tonus,
– bedside monitoring acidobazické rovnováhy (Astrup).

Rozdělení dětí do skupin dle klinického stavu (orientačně)

1. Dobrý tonus, dítě ihned růžoví, AS > 100/min – běžná péče, dítě nevyžaduje intervenci.
2. Dýchání inadekvátní nebo apnoe, centrální cyanóza, normální nebo snížený tonus, AS < 100/min – taktilní stimulace, příp. oxygenace či manuální prodýchnutí (insuflace) maskou.
3. Dýchání inadekvátní nebo apnoe, cyanóza nebo bledost, výrazná hypotonie (dítě je tzv. „hadrovité"), AS< 60/min – prodýchnutí (insuflace) maskou, není-li odezva, pak NMS, příp. zajištění dýchacích cest, inflace plic a ventilace (Ambuvak, NeoPuff).
4. Dýchání inadekvátní nebo apnoe, bledost, těžká hypotonie (hadrovité dítě), asystolie – zajištění dýchacích cest, inflace plic a ventilace (Ambuvak, NeoPuff), není-li odezva, pak NMS, podání adrenalinu.

Vybavení a prostředí

Tepelná stabilita – termomanagment

Při resuscitaci novorozence je nutné předcházet ztrátám tepla – osušení dítěte, uložení na čistou ohřátou plenu pod sálajícím ohřívačem.

Respirace:
– zdroj kyslíku – zvlhčený, ohřátý,
– obličejová maska,
– neonatální vak (Ambuvak) s manometrem, příp. pojistkou proti excesivnímu inspiračnímu tlaku (max. 25 cm sloupce H_2O, eventálně resuscitační přístroj Neopuff),
– endotracheální kanyla (2,0–4) – bez balonku,
– náplast a nůžky,
– laryngoskop (lžíce velikosti 0 a 1).

Odsávání:
– odsávačka,
– odsávací katetry (6F, 8F, 10F),
– zajištění žilního přístupu, i. v. kanyly,
– umbilikální katetr (2,5F, 5F),
– injekční stříkačky 2, 5, 10, 20 ml,

Léky:
– adrenalin (1 : 10 000),
– bikarbonát (1–2 mmol/kg),

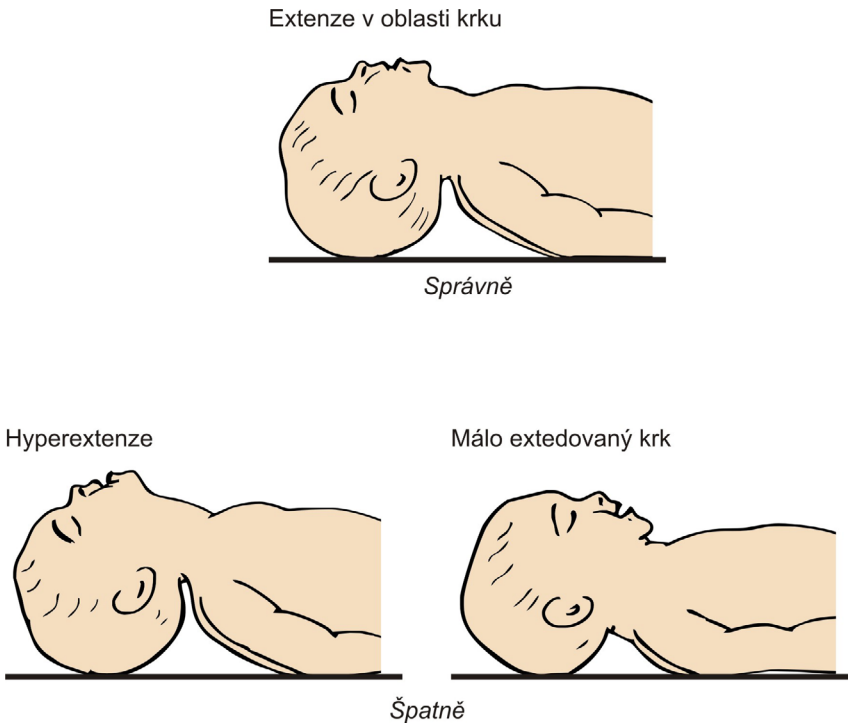
– krystaloidy (FR, Ringer – laktát, NE koloidy).

Další:

– hrudní drén (10F catheter),
– sterilní pomůcky k pupkování.

9.1.6 Postup resuscitace

1. Při selhání zahájení spontánního dýchaní do 1–2 minut po porodu.
2. Resuscitaci novorozence provádějí minimálně 2 osoby.
3. Uvolnění dýchacích cest a provzdušnění plic jsou základní kroky, bez nichž další intervence nemá efekt (často jde o jediný nutný úkon).
4. Poloha dítěte – dítě by mělo ležet na zádech v neutrální pozici (viz obr. 9.1).



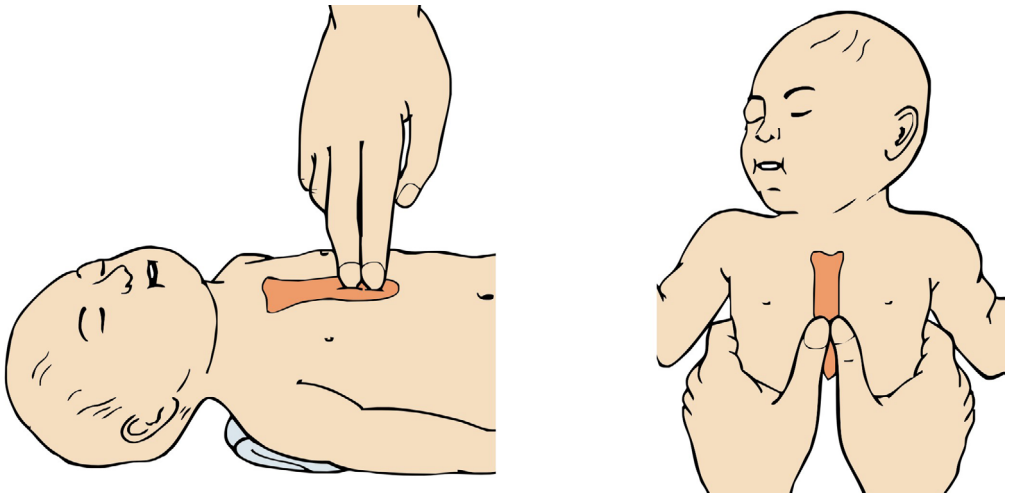
Obr. 9.1: Poloha novorozence při resuscitaci

5. Odsávání není rutinní součástí péče o novorozence po porodu, indikujeme jen když je přítomna krev nebo plodová voda, příp. mekonium. Odsávání má být vždy šetrné – cave laryngospasmus, příp. vagová bradykardie.
6. Ventilace – pokud do 1–2 minut neproběhne respirační úsilí nebo je nedostatečné, je provzdušnění plic prioritou:
   – užití kyslíku a jeho koncentrace v resuscitaci novorozenece je otázkou diskuse,
   – kontrolou adekvátního úvodního prodýchnutí plic a adekvátní ventilace jsou exkurze hrudníku,
   – zejména zlepšení/normalizace AS.

   Po zahájení insuflace během několika úvodních dechů je vhodné udržovat k dosažení dobrého rozepětí plic inspirační tlak po dobu 2–3 sec, bez adekvátní ventilace je příp. NSM

neúčinná. Při nedostatečné odezvě je vhodné zvážit orotracheální intubaci, další postup závisí na přítomnosti a kvalitě či nepřítomnosti spontánní dechové aktivity dítěte.

7. Oběhová podpora NSM kompresemi hrudníku je účinná jen při adekvátní ventilaci; je-li AS < 60 pulsů/minutu, pak kompresi hrudníku provádějte i přes adekvátní ventilaci. Optimální technika při kompresi:
   - umístění 2 palců na dolní třetině sterna, ostatní prsty obepínají záda – technika zajišťuje lepší cirkulační parametry (viz obr 9.2b),
   - dvěma prsty umístěnými v dolní třetině sterna (viz obr. 9.2a),
   - stlačování sterna do hloubky přibližně 1/3 hrudníku,
   - poměr komprese : ventilace je 3 : 1,
   - frekvence přibližně 120 úkonů/min = 90 kompresí a 30 vdechů,
   - kvalita kompresí je důležitější než rychlost,
   - zkontrolujte AS po 30 sekundách, poté pravidelně,
   - přerušte komprese hrudníku je-li AS rychlejší než 60 pulsů/min.



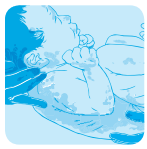
Obr. 9.2a, 9.2b: Technika komprese hrudníku

8. Léky jsou indikovány, pokud i přes adekvátní ventilaci a komprese hrudníku zůstává SF pod 60/min:
   - podávat i. v. – pupečníkový katetr, (intratrachaální podávání není doporučováno),
   - adrenalin (ředění 1 : 10 000) – doporučená dávka 10–30 μg/kg i. v. (0,1–0,3 ml i. v.),
   - bikarbonát – 1–2 mmol/kg (4,2 % $NaHCO_3$ 1ml – 0,5 mmol/l),
   - tekutiny – při hypovolémii (krvácení/šok) 10–20 ml/kg krystaloidu (1/2 FR) – ne koloidy.

Postresuscitační péče je prováděna na specializovaných JIP novorozeneckých oddělení.

EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL

Česká resuscitační rada
Czech Resuscitation Council



Resuscitace novorozence po porodu

PO CELOU DOBU SE PTEJTE: NEPOTŘEBUJEME DALŠÍ POMOC?

Novorozence osušte
Odstraňte veškeré mokré roušky a přikrývky
Spusťte stopky nebo si poznamenejte čas

Porod

Zhodnoťte svalový tonus,
dýchání a srdeční frekvenci

30 sekund

Pokud dýchá lapavě nebo nedýchá vůbec:
Zprůchodněte dýchací cesty
Proveďte 5 umělých vdechů
Zvažte monitoraci SpO_2

60 sekund

Znovu zhodnoťte stav
Pokud se srdeční frekvence nezvýšila,
sledujte pohyby hrudníku

Pokud se hrudník nezvedá:
Znovu zkontrolujte správnou polohu hlavy
Zvažte udržování průchodnosti dýchacích cest pomocí dvou osob nebo použití dalších manévrů za tímto účelem
Zopakujte umělé vdechy
Zvažte monitoraci SpO_2
Zkontrolujte reakci novorozence

Uspokojivá preduktální SpO_2
2 min: 60%
3 min: 70%
4 min: 80%
5 min: 85%
10 min: 90%

Pokud se srdeční frekvence nezvýšila,
sledujte pohyby hrudníku

Pokud se hrudník zvedá
a srdeční frekvenci nelze zjistit nebo je pomalá (< 60):
Zahajte srdeční masáž
3 stlačení hrudníku na každý vdech

Srdeční frekvenci znovu kontrolujte každých 30 vteřin
Pokud srdeční frekvenci nelze zjistit nebo je pomalá (< 60):
Zvažte zajištění žilního vstupu a podání farmak

©ERC

www.erc.edu | info@erc.edu - www.resuscitace.cz
Vydáno v říjnu 2010. European Resuscitation Council Secretariat vzw, Drie Eikenstraat 661, 2650 Edegem, Belgium
Referenční číslo: Poster_10_NLS_01_01_CZE Autorská práva: European Resuscitation Council

Schéma 9.1: Algoritmus resuscitace novorozence 2010

9.1.7 Změny v doporučeních pro resuscitaci po porodu pro rok 2010:

- U fyziologických novorozenců se doporučuje počkat s podvazem/zasvorkováním pupečníku nejméně jednu minutu po dokončení porodu novorozence. V současné době nejsou dostatečné důkazy pro doporučení vhodné doby pro podvaz/zasvorkování pupečníku těžce patologických novorozenců.
- U novorozenců narozených v termínu se při poporodní resuscitaci má používat vzduch. Pokud i přes účinnou ventilaci není oxygenace (ideálně monitoring oxymetrem) dostatečná, je nutné zvážit vyšší koncentraci kyslíku.
- Nedonošenci (před 32. týdnem těhotenství) nemusí při podávání vzduchu dosáhnout stejné transkutánně měřené saturace kyslíku jako plně donošené děti. V takovém případě se podává uvážlivě směs vzduchu a kyslíku za stálého monitorování oxymetrie. Pokud není k dispozici směs kyslíku a vzduchu, použije se to, co je dostupné.
- Nedonošenci před 28. týdnem těhotenství mají být plně zabaleni do plastové potravinářské folie nebo sáčku ihned po porodu bez osušení. Mají být uloženi do vyhřívaného inkubátoru a stabilizováni. Zabaleni mají zůstat až do změření teploty po přijetí. U takovýchto novorozenců má být teplota na porodním sále nejméně 26 °C. Pro resuscitaci novorozenců zůstává platný poměr stlačení k ventilaci 3 : 1.
- Pokusy o odsátí mekonia z nosu a úst dosud nenarozeného dítěte s hlavičkou v oblasti perinea se nedoporučuje. U atonického a apnoického novorozence narozeného v plodové vodě s příměsí většího množství Mekong je vhodné rychle přehlédnout orofarynx k odstranění případných překážek. Při dostatečné odbornosti může být vhodné provést intubaci a odsátí. Pokud je však pokus o intubaci dlouhý nebo neúspěšný, zahájí se ventilace maskou, obzvláště při současné bradykardii.
- Při podání adrenalinu se doporučuje nitrožilní podání v dávce 10–30 mikrogramů/kg. Při podání endotracheální cestou (které není doporučováno) lze očekávat nutnost podání nejméně 50–100 mikrogramů/kg pro dosažení srovnatelného účinku jako při nitrožilním podání 10 mikrogramů/kg.
- Je doporučována detekce vydechovaného oxidu uhličitého ($etCO_2$) současně s klinickým vyšetřením (exkurze hrudníku, poslechové fenomény nad oběma hemithoraxy) jako nejspolehlivější metody k ověření správné polohy endotracheální rourky u novorozenců se spontánním oběhem.
- Donošení nebo téměř donošení novorozenci s projevy středně těžké nebo těžké hypoxicko ischemické encefalopatie (HIE) by měli být, pokud možno, léčeni terapeutickou hypotermií. Tento způsob léčby nemá vliv na bezprostřední resuscitaci, ale je důležitý v poresuscitační péči.

9.2 Základní neodkladná resuscitace (NR) u dětí

Provádí i laický zachránce bez specializovaných pomůcek. Základní pravidla resuscitace se odvíjí od počtu zachránců – 1 nebo více. Prioritou je bezpečnost zachránců.

9.2.1 Postup při NR

Přivolání pomoci

Při přítomnosti dvou zachránců první zahájí resuscitaci, úkolem druhého je přivolání pomoci profesionální záchranné služby (telefon 155) nebo pomoci dalších osob. Je-li člověk přítomen příhodě sám, zahájí KPCR po dobu minimálně 1 minuty, potom volá RZP.

Rozpoznání náhlého zastavení oběhu (NZO)

Zjištění, zda je postižený v bezvědomí. Otázat se, zda je v pořádku, pokud neodpoví, pak s ním zatřást (ne při podezření na poranění hlavy nebo páteře) a sledovat odezvu. Jestliže postižený nereaguje, zaměříme se na stav dýchání.

Pokud nepozorujeme žádnou dechovou aktivitu nebo vidíme pouze ojedinělé nádechy. Při charakteru lapavých dechů hodnotíme stav jako náhlou zástavu oběhu, dokud se neprokáže opak. Do verifikace srdeční akce EKG jsou pro další postup rozhodující klinické známky. Bez pomůcek, zejména bez provedení EKG, není možné v terénu zástavu oběhu potvrdit.

Orientaci může přinést zjištění pulsu na velkých tepnách. Pro velké riziko falešně pozitivního výsledku platí zásada, že nehmatný puls podporuje podezření na NZO, zatímco hmatný puls nevylučuje zástavu. Výsledek musí být konfrontován s dalšími klinickými projevy. Pokud nejsou patrné známky dýchání či funkčního oběhu, nemělo by ověřování těchto skutečností trvat déle, než 10 sekund (a obdobně i v průběhu resuscitace).

Zahájení a provádění neodkladné resuscitace

Pokud nejsou přítomny známky účinného oběhu, neprodleně zahájíme neodkladnou resuscitaci. Resuscitační cyklus přerušíme jednou za 2 minuty na 10 sekund pro ověření přítomnosti známek účinného oběhu případně vyhodnocení EKG rytmu. Známkami účinného oběhu jsou také spontánní aktivita, např. pohyby končetin, mrkání apod.

9.2.2 Stavy vedoucí k možné zástavě srdeční v dětském věku

Častěji sekundární srdeční zástava (primárně respirační selhání globální hypoxie zástava), dostatečná ventilace je v tomto případě nezbytnou součástí provádění resuscitace.

Reverzibilní příčiny zástavy oběhu

Pravidlo 4 H:

- **h**ypoxie (cizí těleso v dýchacích cestách, status astmaticus),
- **h**ypovolémie (dehydratace, šok, trauma),
- **h**ypo/hyperkalémie (renální selhání, diabetická ketoacidóza),
- **h**ypotermie.

Pravidlo 4 T:

- **t**enzní pneumotorax (trauma),
- **t**amponáda srdeční (trauma),

– in**t**oxikace (kojenci a malé děti – náhodná, puberta – suicidium, alkohol, drogy),
– **t**rombembolie (koagulační poruchy – perorální kontraceptiva).

Nezahájení a ukončení resuscitace mimo zdravotnické zařízení

NR lze ukončit:

1. pokud došlo k úspěšnému obnovení základních životních funkcí **(spontánní dýchání, hmatný puls, pohyb)**,
2. pokud NR trvající min. 30 minut při rytmu jiném než KF nevede k obnově základních životních funkcí, v případě KF se doporučená doba NR prodlužuje na 60 minut, v případě podání trombolytika (podezření na plicní embolizaci) až na 90 minut,
3. pokud během NR nedošlo nejméně 20 minut k známkám okysličení organizmu (například zúžení zornic, obnovení laryngeálních reflexů, měřitelná saturace kyslíku),
4. při naprostém vyčerpání zachránců v průběhu **základní NR.**

NR není indikovaná:

1. pokud prokazatelně uplynul od zástavy krevního oběhu časový interval delší než 15 minut u dospělých a delší než 20 minut u dětí za podmínek normotermie (při hypotermii se interval prodlužuje až na 40 minut),
2. pokud je nevyléčitelně nemocný v terminálním stavu,
3. pokud jsou přítomny jisté známky smrti.

V případě nejistoty zahájíme NR vždy! Ukončit rozšířenou NR může pouze lékař.

9.2.3 Základní NR (BLS) zahrnuje tyto úkony

A – Airway – zajištění průchodnosti dýchacích cest,
B – Breathing – zhodnocení a zajištění dýchání,
C – Circulation – zhodnocení a zajištění krevního oběhu – NSM.

Postup

Základní rozhodnutí při KPR musí být provedena do 10 sekund. Je nutné zajištění bezpečnosti dítěte i zachránce.

Zhodnocení stavu vědomí:

– oslovení,
– manuální stimulace (opatrnost při kraniotraumatu a podezření na poranění krční páteře).

Pokud dítě nereaguje musíme:

– zavolat pomoc,
– zajistit průchodnost dýchacích cest (při obstrukci DC cizím tělesem je manuální extrakce možná jen pod kontrolou zraku).

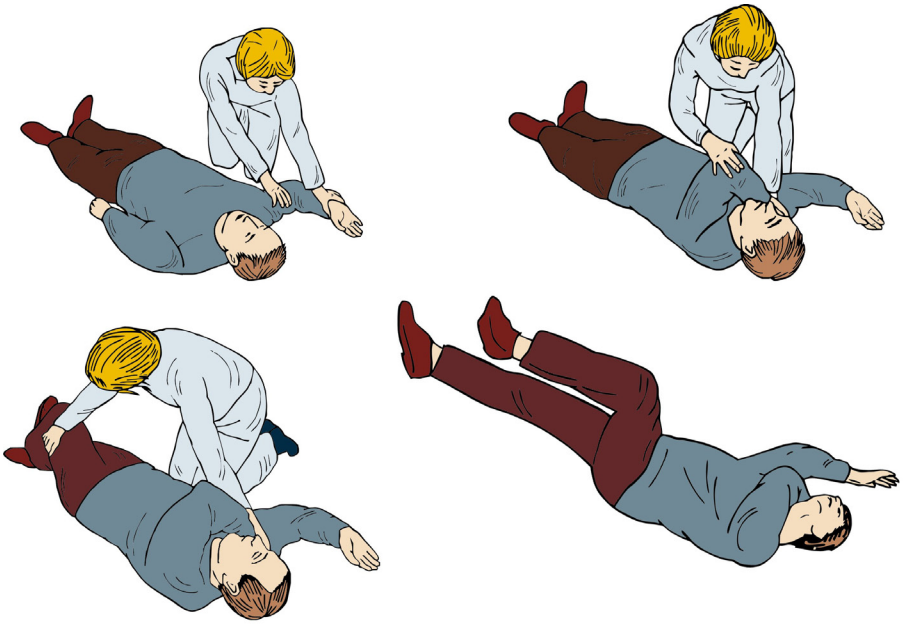
Dýchání

Zhodnocení dechové aktivity:

– zvedání hrudníku,
– sluchové fenomény ,
– proud vydechovaného vzduchu na tváři.

Obr. 9.3: Zhodnocení dechových fenoménů

Dítě dýchá – uložení do stabilizované polohy zabraňuje aspiraci tekutin z dutiny ústní a nosu, umožňuje udržet průchodnost dýchacích cest.

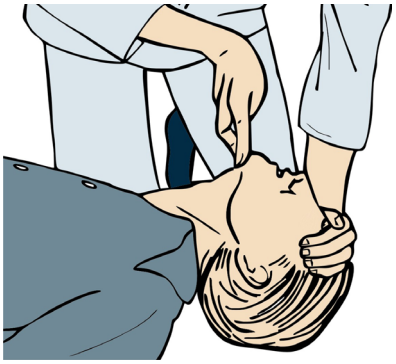


Obr. 9.4: Stabilizovaná poloha

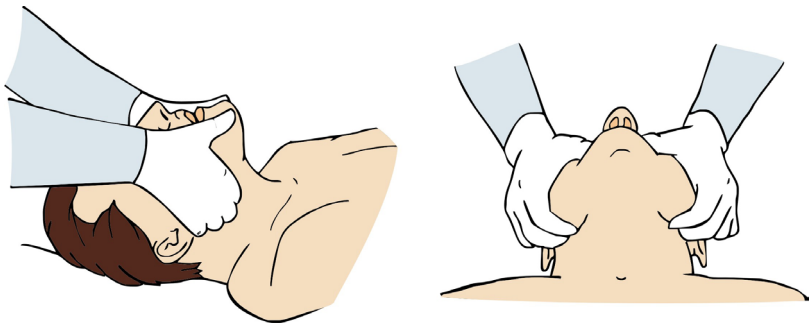
Dítě nedýchá (nepřítomnost slyšitelných dechových fenoménů, hrudní stěna se nezvedá):

- zajištění průchodnosti dýchacích cest,
- otevření úst,
- vyčištění dutiny ústní za kontroly zraku,
- záklon hlavy – pozor při podezření na poranění krční páteře,
- předsunutí dolní čelisti,
- při podezření na obstrukci cizím tělesem jeho extrakce.

Záklon hlavy



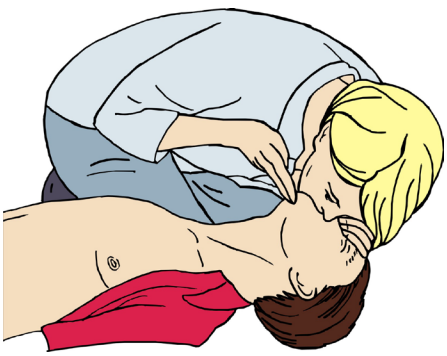
Obr. 9.5: Provedení záklonu hlavy



Obr. 9.6: Zajištění průchodnosti dýchacích cest při podezření na poranění krční páteře – udržení hlavy ve středním postavení bez záklonu

Dýchání z úst do úst, u malých dětí z úst do úst a nosu:

- 5 pomalých vdechů,
- každý 1–1,5 sekundy,
- kontrola zrakem – zvedání hrudní stěny,



Obr. 9.7: Dýchání z úst do úst

Obr. 9.8: Dýchání z úst do úst a nosu u kojence

Postup při obstrukci dýchacích cest cizím tělesem

Vzhledem ke skutečnosti, že u dětí je nejčastější příčinou selhání vitálních funkcí porucha respirace, uvádíme i tuto problematiku.

- údery do zad (mezi lopatky) – hlava dolů, pronace, 5 pokusů,
- stlačení hrudníku – hlava dolů, supinace,
- stlačení břicha (Heimlichův manévr) – ne u kojenců a dětí předškolního věku (riziko poranění jater).

Obr. 9.9: Údery do zad

Obr. 9.10: Heimlichův manévr

Oběh

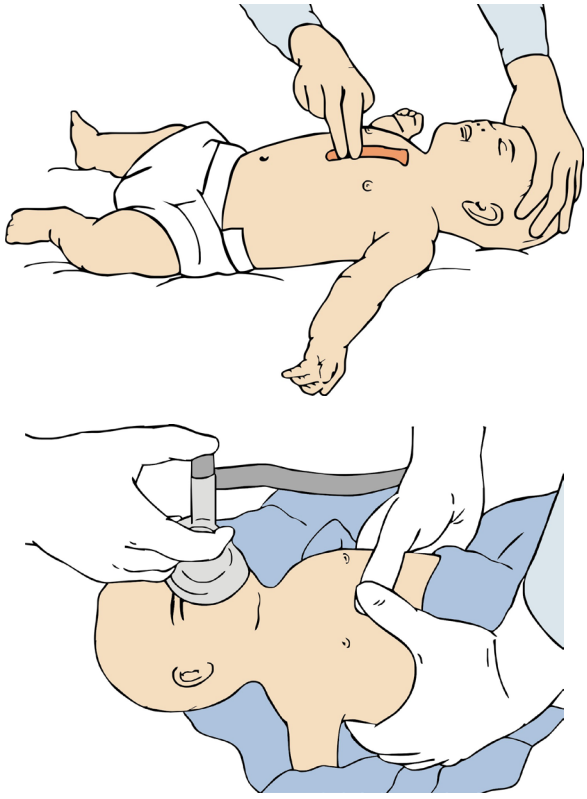
- Zhodnocení a zajištění oběhu (rozhodnutí do 10 sekund),
- zhodnocení – spontánní hybnost, dýchání, kašel,
- pulsace – novorozenec, kojenec – arteria brachialis,
- dítě, dospělý – arteria karotis,
- při pro stanovení diagnózy srdeční zástavy zahájit nepřímou srdeční masáž (NSM).

Postup při nepřímé srdeční masáži (NSM)

Poměr mezi stlačením hrudníku a ventilací u dětí vychází z počtu zachránců. Laičtí zachránci by měli používat poměr 30 stlačení hrudníku a 2 vdechy. Profesionální zachránci poskytující první pomoc musí použít poměr stlačení a vdechů 15 : 2, avšak v případě pouze jednoho zachránce může použít poměr 30 : 2, obzvláště v situaci, kdy se mu nedaří dosáhnout potřebný počet stlačení hrudníku.

NSM kojence:

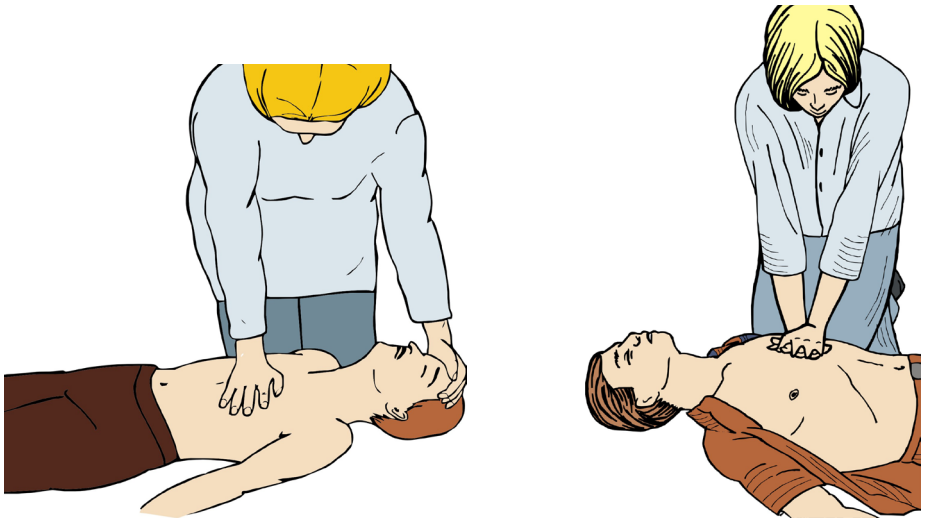
- dolní třetina sterna,
- komprese sterna 2 prsty do 1/3–1/2 vzdálenosti mezi sternem a páteří,
- frekvence – 100 stlačení za minutu (téměř 2 komprese za sekundu).



Obr. 9.11, 9.12: NSM kojence

NSM dítěte:

- komprese sterna hranou dlaně s nataženými prsty a lokty do 1/3 vzdálenosti mezi sternem a páteří,
- frekvence – 100 stlačení za minutu (téměř 2 komprese za sekundu).



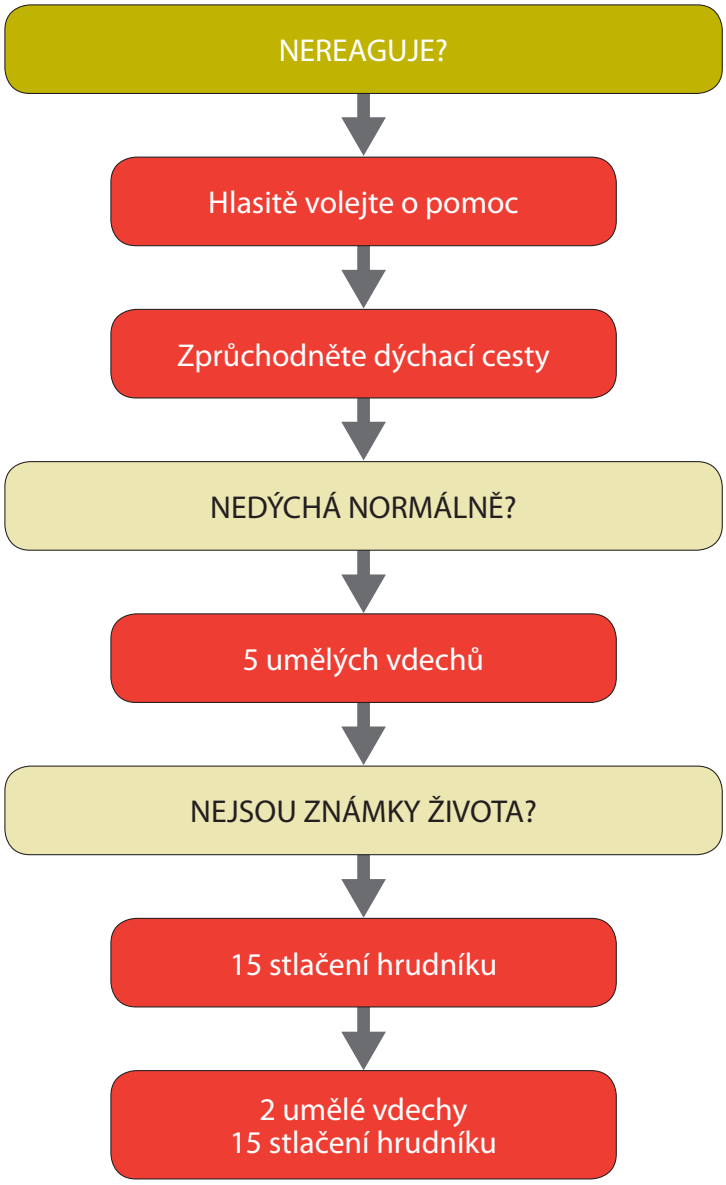
Obr. 9.13, 9.14: Postup při nepřímé masáži srdečn

EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL

Česká resuscitační rada
Czech Resuscitation Council

Základní neodkladná resuscitace dítěte

Postup pro zdravotnický personál



Po 1 minutě KPR volejte tísňovou linku 155
nebo přivolejte resuscitační tým

©ERC

www.erc.edu | info@erc.edu - www.resuscitace.cz
Vydáno v říjnu 2010. European Resuscitation Council Secretariat vzw, Drie Eikenstraat 661, 2650 Edegem, Belgium
Referenční číslo: Poster_10_PaedBLS_01_01_CZE Autorská práva: European Resuscitation Council

Schéma 9.2: Algoritmus základní neodkladné resuscitace u dětí

9.3 Rozšířená resuscitace u dětí

Rozšířená resuscitace zahrnuje kvalifikované aktivity navazující na neodkladnou resuscitaci s cílem obnovit selhávající vitální funkce.

V přednemocniční péči ji provádí vyškolený tým zdravotníků ZZS na místě selhání základních životních funkcí. Vedoucím týmu je lékař – odborník oboru urgentní medicína (UM), či lékař proškolený v postupech NR. Rozšířená resuscitace navazuje na základní NR s cílem obnovy spontánní cirkulace a stabilizací základních životních funkcí a následným transportem pacienta do zdravotnického zařízení schopného poskytnout adekvátní intenzivní péči.

Rozšířená NR zahrnuje využití speciálních pomůcek a farmak:

- **D** = defibrilace – elektroimpulzoterapie, tj. defibrilace (DF), použití AED viz http://www.aed-medi.com/a/uvod.php,
- **E** = EKG monitoring – monitorace elektrické činnosti srdce (EKG),
- **F** = fluids and drugs – léky a infuzní roztoky,
- zajištění průchodnosti dýchacích cest (DC) možnost UPV – transportní ventilátor.

9.3.1 Vybavení a prostředky

Defibrilace

Defibrilátory generují definovaný elektrický proud, který při průchodu srdcem depolarizuje myokard a umožní obnovení normální elektrické aktivity.

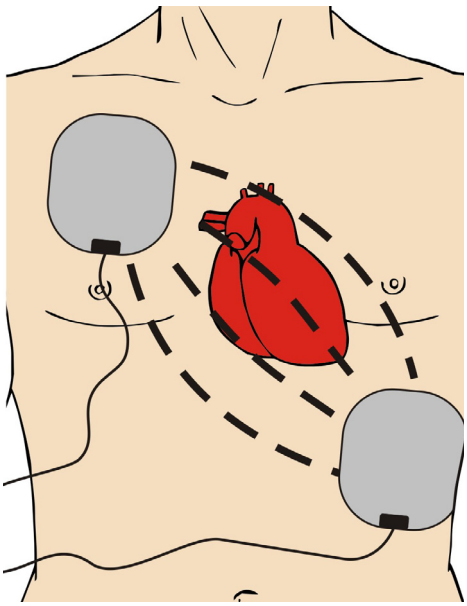
Manuální defibrilátory – starší typy (monofázické) se již nevyrábějí, ale stále jsou používány. Současné typy defibrilátorů používají bifazický tvar proudové křivky.

Automatické externí defibrilátory (AED) – jsou bezpečné a úspěšné u dětí nad 1 rok věku. Specializované pediatrické adhezivní elektrody nebo software defibrilátoru snižují energii přístroje na 50–70 J a jejich použití se doporučuje pro děti ve věku 1–8 let. Česká legislativa neřeší použití AED vyškolenými laiky k defibrilaci. Defibrilace (manuální i automatická) je považována za lékařský výkon.

Obr. 9.15: Automatický externí defibrilátor

Připojení defibrilátoru – elektrody defibrilátoru/monitoru připojíme pod pravou klíční kost v levé přední axilární čáře.

Kojenci – přední a zadní strana hrudníku.



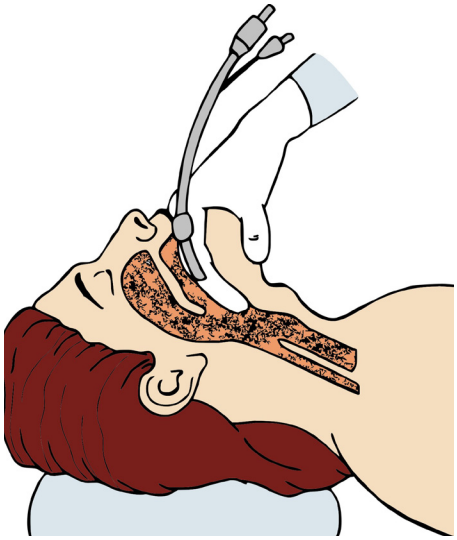
Obr. 9.16: Připojení defibrilátoru

Respirace – zajištění dýchacích cest

- Obličejová maska,
- vzduchovod – nosní, ústní,
- kombirourka,
- laryngeální maska,
- laryngeální tubus,
- endotracheální kanyla,
- náplast a nůžky,
- laryngoskop.

Odsávání dýchacích cest:

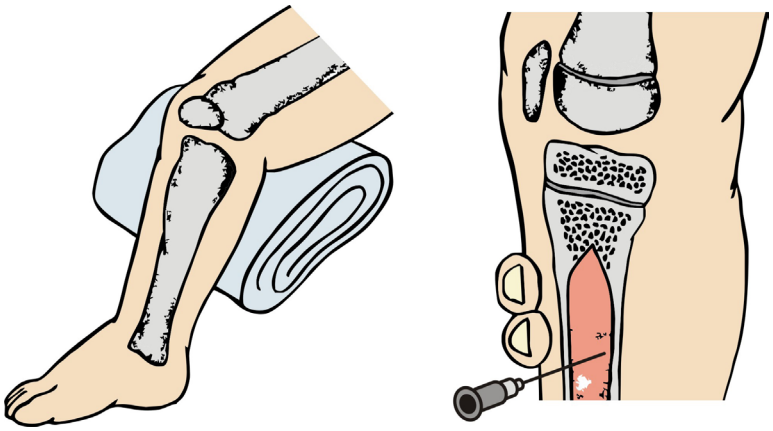
- odsávačka,
- odsávací katetry,
- monitoring – pulzní symetrie, kapnometrie.



Obr. 9.17: Zajištění dýchacích cest orotracheální intubací

Zajištění žilního přístupu

- Kanyly i. v.,
- set pro zajištění intraoseálního přístupu,
- injekční stříkačky 2, 5, 10, 20 ml,
- zajištění CVK v přednemocniční péči nemá prioritu, pokud není periferní žilní linka zajištěna před zástavou oběhu, intraoseální přístup má přednost (3× pokus o i. v. vstup) před zajištěním CVK – lze užít v celém dětském období.



Obr. 9.18: Intraoseální přístup

Farmakoterapie

- Adrenalin,
- Amiodaron,
- magnezium,
- Mesocain (Lidocain),
- $NaHCO_3$,
- infuzní roztoky – krystaloidy, příp. koloidní roztoky.

Adrenalin (1 ml = 1 mg)

Lék první volby při přetrvávající komorové fibrilaci a bezpulzové komorové tachykardii po 3 neúspěšných defibrilačních výbojích, asystolii a anafylaktickém šoku.

Dávkování a způsob podání adrenalinu u dětí během KPR: 1 mg naředit do 10 ml FR 1/1 (v 1ml je obsaženo 0,1 mg adrenalinu). Aplikujeme 0,01 mg/kg i. v. tj. 1ml/10 kg naředěného roztoku mg i. v./i. o. Pokud nelze zajistit i. v./i. o. přístup, pak intratracheální podání v dávce 0,1 mg/kg vždy v 5 ml FR 1/1.

Při anafylaktickém šoku:

- u dospělých a u dětí > 12 let podáváme 0,5 mg i. m., lze opakovat po 5 minutách, můžeme podávat v malých bolusech po 0,01 ml i. v./i. o.,
- děti ve věku 6–12 let podáváme 0,3 mg intramuskulárně, lze opakovat po 5 min,
- děti < 6 let podáváme 0,15 mg intramuskulárně, lze opakovat po 5 min.

Amiodaron injekčně

Použijeme při přetrvávající komorové fibrilaci nebo bezpulzové komorové tachykardiie po neúspěšném podání 3 defibrilačních výbojů.

Dávkování a způsob podání: 5 mg/kg, při přetrvávající fibrilaci lze zvážit opakované podání v dávce 2,5 mg/kg.

Magnézium (10 % nebo 20 % $MgSO_4$)

Indikace – hypomagnesemie pod 0,6 mmol/l při komorové fibrilaci refrakterní na výboje a komorové tachyarytmie s možnou hypomagnesemií torsades de pointes, intoxikace digoxinem.

Dávkování: 5 mg/kg

Mesocain

Indikace – v případě nedostupnosti amiodaronu u refrakterní VF/VT.

Dávkování: 1 mg/kg

$NaHCO_3$

Indikace – pH < 7,1, hyperkalémie, KPR delší než 10 min, intoxikace bicyklickými antidepresivy.

Nediabetická ketoacidóza!

Infuze isotonických krystaloidů, koloidní roztoky

Pozn.: atropin a theophyllin jsou nadále nedoporučeny u asystolie, kalcium nezvyšuje úspěšnost KPR.

9.3.2 Postup při resuscitaci s poruchou cirkulace/srdečního rytmu

1. Základní neodkladná resuscitace dětí,
2. ventilace/oxygenace,
3. žilní/intraoseální přístup,
4. připojení defibrilátoru/monitoru,
5. hodnocení srdečního rytmu a pulsu.

Defibrilovatelný rytmus – fibrilace komor, komorová tachykardie:

- 1. defibrilace 4 J/kg, dále KPR 2 minuty,
- 2. defibrilace 4 J/kg, dále KPR 2 minuty, adrenalin i. v./i. o. 10 μg/kg,

– 3. defibrilace 4 J/kg, dále KPR 2 minuty, amiodaron i. v./i. o. 5 mg/kg,
– 4. defibrilace 4 J/ kg, KPR, adrenalin i. v./i.o. po 3–5 minutách,
– 5. defibrilace 4 J/kg po 2 minutách,
– po 5. výboji – amiodaron i. v. nebo i. o. 5 mg/kg.

Nedefibrilovatelný rytmus – asystolie, elektromechanická disociace:

– adrenalin – 10 μg/kg = 0,1 ml/kg, ředění 1 : 10 000 (pozor ředění Adrenalin Léčiva je 1 : 1 000, tj. 1 ml obsahuje 1 mg epinefrinu), 3 minuty KPCR.
– pakování podání adrenalinu i. v. nebo i. o. po 3 až 5 minutách.

Během KPR je nutná:

– kontrola elektrod,
– kontrola funkčnosti kontrola i. v./i. o. vstupu,
– kontrola zajištění DC a oxygenace (kyslíku),
– pokud možno nepřerušovat NSM,
– adrenalin a 3–5 min i. v./i. o.

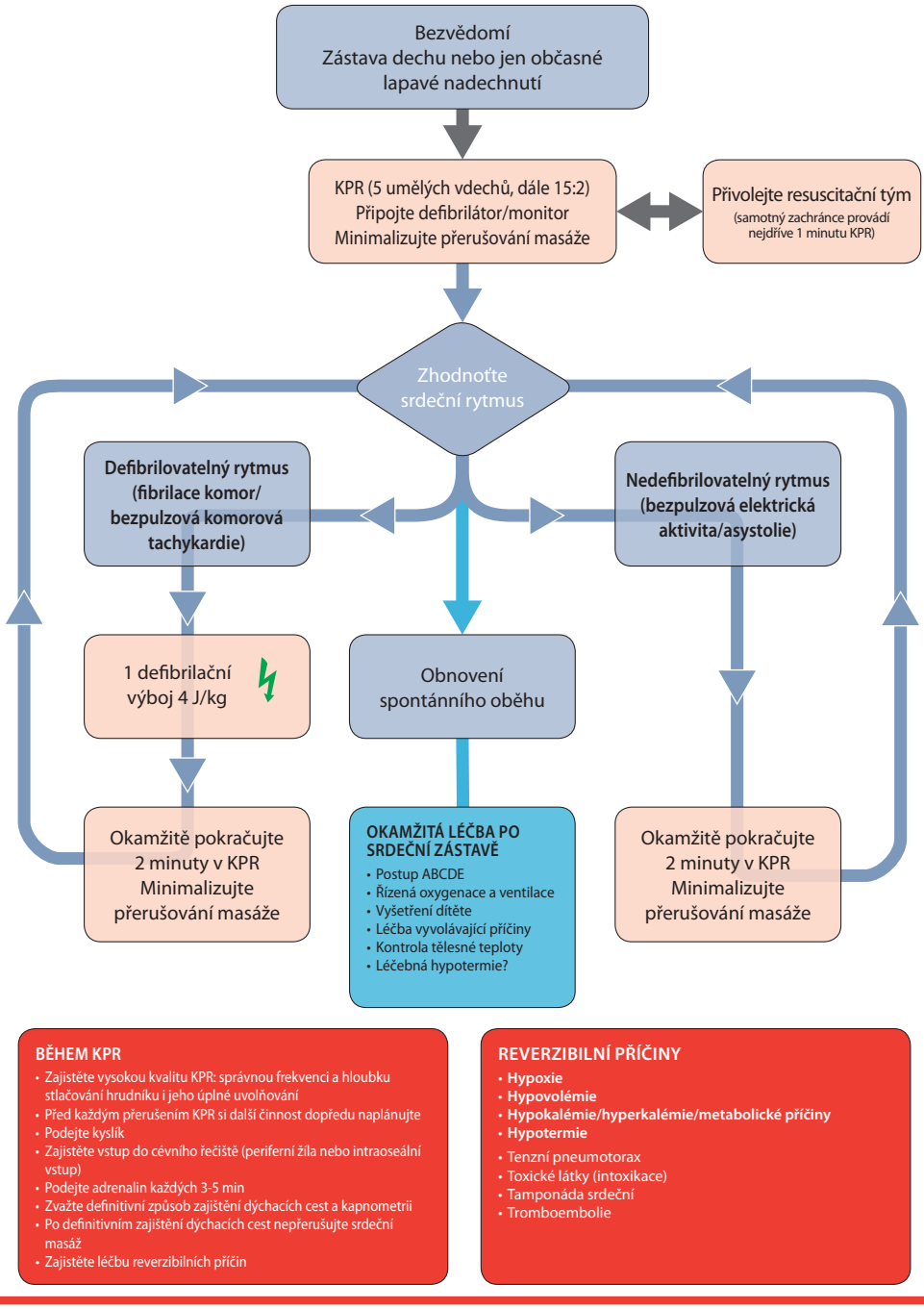
Další péče o pacienta po úspěšné resuscitaci je úkolem dětských resuscitačních oddělení:

– kontinuální monitoring,
– UPV, analgosedace, péče o DC,
– udržení homeostázy (ionty, glykémie, diuréza),
– oběhová podpora,
– řízená hypotermie,
– parenterální nutrice.

EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL

Česká resuscitační rada
Czech Resuscitation Council

Resuscitace dítěte
Rozšířená neodkladná resuscitace



www.erc.edu | info@erc.edu - www.resuscitace.cz
Vydáno v říjnu 2010. European Resuscitation Council Secretariat vzw, Drie Eikenstraat 661, 2650 Edegem, Belgium
Referenční číslo: Poster_10_PALS_01_01_CZE Autorská práva: European Resuscitation Council

Schéma 9.3: Algoritmus rozšířené neodkladné resuscitace u dětí

9.4.3 Změny v nových doporučeních pro resuscitaci v dětském věku přijaté v roce 2010

Rozpoznání srdeční zástavy – poskytovatelé zdravotní péče nemohou spolehlivě určit přítomnost či nepřítomnost pulsu dříve než za 10 sekund u novorozenců, kojenců nebo dětí. Poskytovatelé zdravotní péče mají sledovat přítomnost známek života, pokud si jsou jisti způsobem provedení, mohou provést palpaci pulsu pro stanovení diagnózy srdeční zástavy a při rozhodování, zda zahájit nepřímou srdeční masáž.

Rozhodnutí o zahájení KPR musí být provedeno za méně než 10 vteřin. Podle věku dítěte se provádí palpace pulsu karotidy (děti), paže (kojenci a novorozenci) nebo femorálního pulsu (novorozenci, kojenci i děti).

Poměr mezi stlačením hrudníku a ventilací u dětí vychází z toho, zda se na resuscitaci podílí jeden nebo více zachránců. Laičtí zachránci, kteří se většinou učí techniky jednoho zachránce, by měli používat poměr 30 stlačení hrudníku a 2 vdechů, což je stejný poměr jako v doporučeních pro dospělé a umožňuje všem osobám proškoleným v základní resuscitaci poskytovat resuscitaci u dětí s minimem dalších informací. Zachránci, kteří mají povinnost poskytnout první pomoc, se mají naučit poměr stlačení a vdechů 15 : 2, avšak v případě, že jsou sami, mohou používat poměr 30 : 2, obzvláště v situaci, kdy se jim nedaří dosáhnout potřebný počet stlačení hrudníku. Vdechování je zásadní složkou KPR u zástavy z důvodu asfyxie. Zachránci, kteří nemohou, nebo nejsou ochotni poskytovat dýchání z úst do úst, mají poskytovat alespoň KPR v rozsahu samotné nepřímé srdeční masáže.

Důraz se klade na kvalitu stlačení hrudníku s dostatečnou hloubkou a minimem přerušení k minimalizaci doby bez cirkulace. Stlačení hrudníku by u všech dětí mělo obsáhnout nejméně 1/3 předozadního rozměru hrudníku (tj. přibližně 4 cm u kojenců a 5 cm u dětí). Důraz se také klade na následné úplné uvolnění tlaku a hrudníku.

U kojenců i dětí má být frekvence stlačování hrudníku nejméně 100, ale nikoli více než 120 stlačení za minutu.

U kojenců se používá technika stlačování hrudníku dvěma prsty u jednoho zachránce a objímací technika dvou palců u dvou a více zachránců. U starších dětí lze podle zkušenosti zachránce použít techniku jedné nebo dvou rukou.

Automatické externí defibrilátory (AED) jsou bezpečné a úspěšné u dětí nad 1 rok věku. Specializované pediatrické adhezivní elektrody nebo software defibrilátoru snižují energii přístroje na 50–70 J, jejich použití se doporučuje pro děti ve věku 1–8 let. Pokud není k dispozici snížená energie výboje nebo manuálně nastavitelná energie výboje, u dětí nad 1 rok věku lze použít AED pro dospělé bez dalších úprav. Několik kazuistik uvádí úspěšné použití AED u dětí pod 1 rok věku ve vzácném případě rytmu, který lze léčit výbojem, a proto je přijatelné použití AED (pokud možno s redukovanou energií).

Ke snížení doby zástavy oběhu se při použití manuálního defibrilátoru pokračuje ve stlačování hrudníku během aplikace elektrod a nabíjení (pokud to velikost dětského hrudníku umožní). Nepřímá srdeční masáž se přeruší krátce po nabití defibrilátoru pouze k aplikaci výboje. Pro zjednodušení a shodu doporučení pro základní (BLS) a rozšířenou (ALS) resuscitaci se při resuscitaci dětí doporučuje strategie jednoho výboje stabilní dávkou 4 J/kg (pokud možno bifázickou, ale monofázická je také přijatelná).

U novorozenců, kojenců a dětí lze bezpečně používat tracheální rourky s manžetou. Velikost se zvolí podle validovaného návodu.

Bezpečnost a přínos stlačení krikoidní chrupavky během intubace není jednoznačně prokázána. Proto je využití tohoto manévru vhodné modifikovat či přerušit, pokud to zabraňuje ventilaci nebo brání snadné intubaci.

Monitorování vydechovaného oxidu uhličitého (CO_2) v ideálním případě kapnograficky pomůže ověřit správnou polohu zavedené tracheální rourky a doporučuje se při KPR na pomoc při hodnocení a optimalizaci její kvality.

Po obnovení spontánní ventilace je nutné titrovat koncentraci vdechovaného kyslíku a omezit tak riziko hyperoxémie.

Zavedení systému rychlé odezvy na odděleních s dětskými pacienty může pomoci při snižování výskytu zástavy oběhu a dechu a úmrtí v nemocnici.

Doporučená literatura

1. Neodkladná resuscitace – doporučený postup ČLS-JEP, Společnosti urgentní medicíny a medicíny katastrof. Online na www.urgmed.cz, cit. 11. 4. 2011.
2. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2010. Resuscitation 2010;81:219–1451.
3. American Heart Association: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science. Circulation. 2010;122:S639.
4. Larsen Reinhard; Anestezie; Grada; Praha; 2004.
5. Mimonemocniční náhlá zástava oběhu a neodkladná resuscitace dospělých v terénu MUDr. Ondřej Franěk text v rámci přípravy stejnojmenné kapitoly systému e-learningu České lékařské komory aktualizace: 11. 4. 2011.
6. Ball CM, Phillips RS.; Akutní medicína do kapsy; Grada; Praha; 2004;
7. Hrodek O, Vavřinec J, et al. Pediatrie. Galén; Praha; 2002.
8. Prokop M. Resuscitace novorozence. Grada Publishing, 2003.

10 Perinatální asfyxie

Lumír Kantor, Lubomír Dubrava, Jan Saitz

Pojem **perinatální asfyxie** je vyhrazen stavům, kdy dochází k **přerušení dodávky kyslíku plodu nebo novorozenci s následným rozvojem acidózy.** Asfyxie je stále základním problémem neonatologie. I v běžných nemocnicích, kde se nekoncentrují rodičky s patologickým průběhem těhotenství, je incidence perinatální asfyxie 1–1,5 %. I když se intenzivně pracuje na objasnění patofyziologických a diagnostických principů, zůstává tato četnost od roku 1970 stejná.

10.1 Patologická fyziologie a etiologie

Při hypoxii dochází k rychlému vyčerpání rezerv aerobního metabolizmu a potřeba organizmu se začíná krýt **anaerobní glykolýzou s následným vzestupem laktátu a pyruvátu**. Při respiračním selhání se objevuje hyperkapnie. Tyto mechanizmy vedou k rozvoji smíšené acidózy.

Perinatální asfyxie se všemi doprovodnými mechanizmy může poškodit téměř všechny orgány. Ovšem v popředí je centrální nervový systém s hypoxicko-ischemickou encefalopatií či krvácením. Při hypoxii vzniká nerovnováha mezi spotřebou a sníženou produkcí ATP. Depolarizuje se buněčná membrána, do buňky vstupují vápníkové a sodíkové ionty s následným osmotickým prostupem vody. Vzniká intracelulární cytotoxický edém buňky, na který může navazovat neuronová smrt. Generalizovaný **cytotoxický edém** může způsobit kolaps kapilár. Pak není možné docílit reperfuzi a reoxygenaci tkání. V další fázi dochází k zvýšené propustnosti kapilár. To vede k **extracelulárnímu edému**. Zvyšuje se nitrolební tlak, který opět brání dostatečné mozkové perfuzi. Nitrolební hypertenze odeznívá u novorozence pomalu, maximum může mít i 72 hodin po porodu.

I v případě dosažení včasné reperfuze a reoxygenace je situace složitá. Významnou roli hrají uvolněné kyslíkové radikály. Zvláště nezralý novorozenec je vybaven významně nižší kapacitou antioxidantů. Při překročení potřeby tohoto ochranného systému může dojít k poškození buněk, například cestou smrti mitochondrií (schéma 10.1).

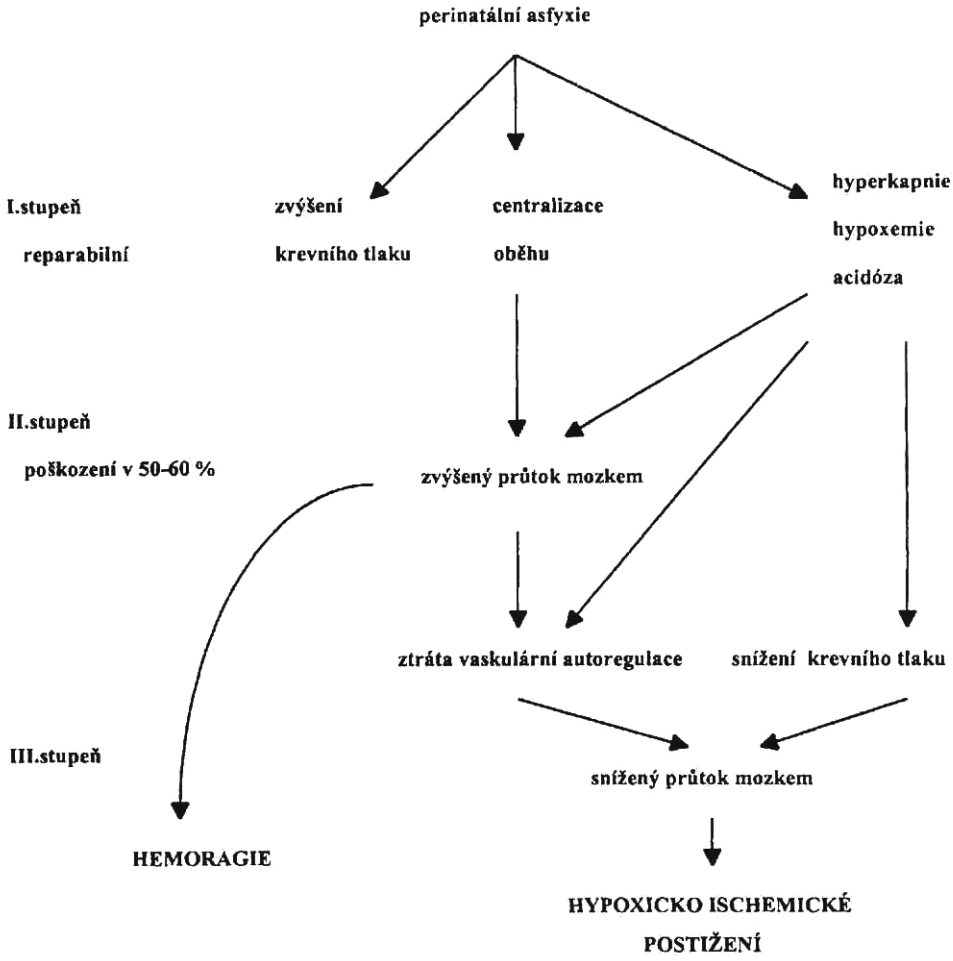


Schéma 10.1: Vztah asfyxie, krevního průtoku a poškození mozku (volně dle Volpe a kol.)

Výzkumy především posledního desetiletí vedly k závažným důkazům neblahého působení nadměrného množství kyslíku na novorozený organizmus. Plod se vyvíjí v děloze při saturaci hemoglobinu kyslíkem kolem 60 %. Po narození bývala při aplikaci kyslíku běžně používána koncentrace 100 %. Ukázalo se, že 100% kyslík po porodu (například při resuscitaci) prodlužuje nástup prvního spontánního vdechu, prodlužuje nutnost IPPV, zvyšuje oxidativní stres (a to na dobu nejméně jednoho měsíce) a zvyšuje neonatální úmrtnost (3 % ve vyspělých zemích, 5 % v rozvojových zemích). Experimentálně bylo prokázáno, že použití 100% kyslíku indukuje zánětlivou odpověď v plicích, mozku a srdci, stimuluje produkci cytokinů, navozuje mozkové poškození (**nekróza a apoptóza**) a plicní hypertenzi, poškozuje DNA, snižuje agregaci destiček. Tyto znalosti vedly k úpravě pravidel pro resuscitaci novorozenců. V mezinárodních doporučeních je od roku 2010 dáno nepoužití kyslíku při úvodu do resuscitace jako postup lege artis. O této věci je zmínka v následujících kapitolách.

Plod nebo novorozenec není proti hypoxii bezmocný. Má řadu **kompenzačních mechanizmů**, kterými se nedostatku kyslíku brání. Již sama anaerobní glykolýza představuje jeden z nich. Mozek ve vývoji, v porovnání s mozkem dospělým, pracuje s nižšími metabolickými a energetickými nároky (schéma 10.2).

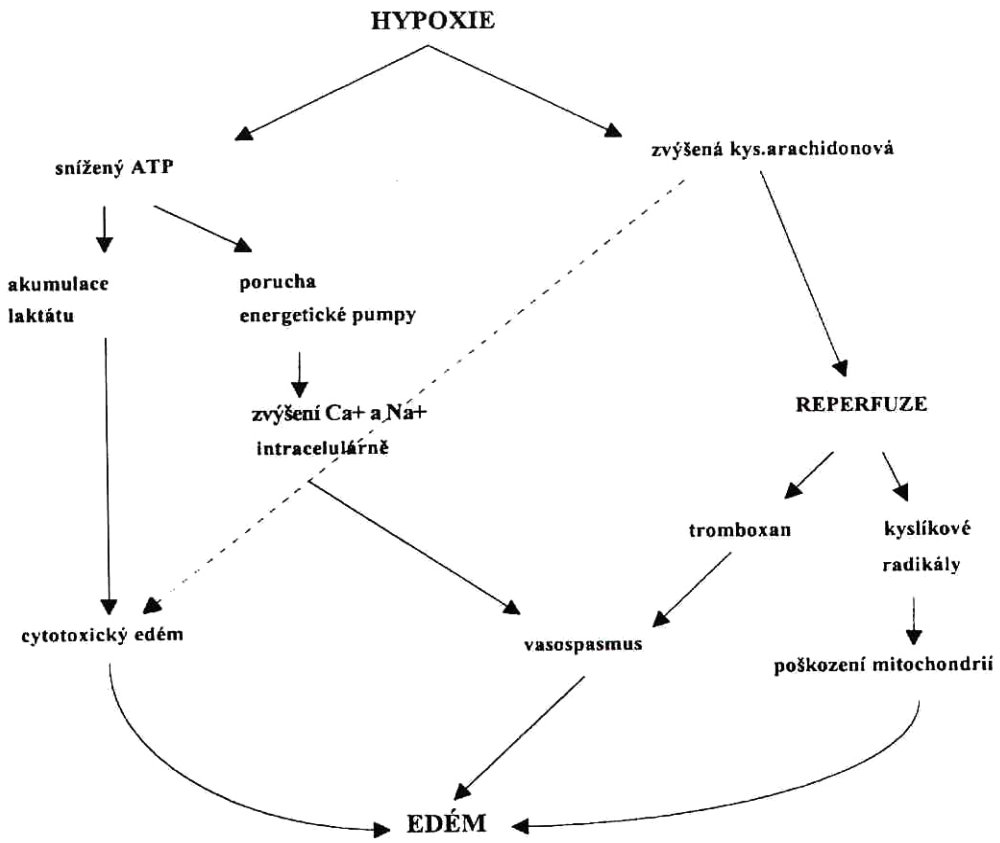


Schéma 10.2: Edém mozku (volně dle Volpe a kol.)

Důležitá je i **redistribuce (též centralizace) oběhu**. Organizmus se snaží vasodilatací v mozku, srdci a nadledvinách zajistit jejich dostatečnou oxygenaci. Naopak v periferii dochází k vasokonstrikci.

Nepřehlédnutelná je snaha o **snížení energetického výdeje**. To se projeví omezením celkových i dýchacích pohybů plodu a nižší aktivitou mozku na EEG. Při překročení uvedených obranných pochodů se začíná organizmus dekompenzovat a cestou uvedených mechanizmů dochází až k nevratnému poškození orgánů. Je důležité vědět, že k asfyxii dochází v 90 % případů před a při porodu a jen v 10 % případů po porodu. Proto může být pro neonatologa nemožné do děje účinně zasáhnout.

Mezi **příčiny** vzniku perinatální asfyxie patří:

- **před porodem** – mateřský diabetes, preeklampsie, přenášení plodu, intrauterinní retardace plodu, infekce při předčasně odteklé plodové vodě,
- **během porodu** – kefalopelvický nepoměr, komprese pupečníku, poloha koncem pánevním, odlučování placenty, prolaps pupečníku, prolongovaný porod,
- **po porodu** – těžké plicní onemocnění, vrozená vývojová vada srdce, syndrom perzistující plicní hypertenze, septický šok.

10.2 Diagnostika perinatální asfyxie

Pro usnadnění diagnostiky intrauterinní asfyxie je k dispozici celá řada testů. Přesto, jak bylo zmíněno výše, je včasná detekce tohoto stavu velmi obtížná a nespolehlivá.

I když sleduje známky nepřímé, představuje například dobrá interpretace kardiotokografického nálezu pro porodníka a neonatologa důležitou informaci. Další, už přímé příznaky klinické a laboratorní, lze zachytit těsně po porodu. Klinicky probíhá asfyxie u plodu a novorozence typicky.

Při kyslíkové tísni se v první fázi fetální dýchací pohyby pravidelně prohlubují a přejdou v **primární apnoickou pauzu**. Po ní následuje druhá fáze. Hluboké, ale chaotické dýchací pohyby končí **sekundární (též terminální) apnoickou pauzou**. Krevní tlak a počet srdečních úderů stoupají během pravidelných dýchacích pohybů v první fázi. Během primární apnoické pauzy poklesnou.

V úvodu druhé fáze, při nepravidelném dýchání, srdeční frekvence ještě lehce vzroste, aby pak v sekundární apnoi dramaticky klesla. Krevní tlak během celé druhé fáze plynule klesá. Dítě s asfyxií může být po porodu cyanotické až bílé, s bradykardií a v apnoi.

Rozdělení na uvedené fáze je důležité proto, že stav v primární apnoi je reverzibilní, bez nutnosti resuscitace. Naproti tomu v apnoi terminální je možná záchrana jen resuscitací. To má význam při vedení resuscitace. Pokud se narodí asfyktické dítě, není možné pro urgentnost stavu zjišťovat v jaké apnoi je. Proto je vždy třeba stavět se k situaci tak, jako by šlo o sekundární (terminální) apnoi.

V časném novorozeneckém období se asfyxie projevuje také širokou škálou příznaků podle toho, který orgán je poškozen. Blíže se orgánovými postiženími ještě budeme zabývat.

Diagnostika perinatální asfyxie má dobrý korelát v rozhodovacích schématech pro indikaci dítěte k léčbě řízenou hypotermií. Kritéria pro uplatnění dané metody jsou uvedena v části 10.6 této kapitoly.

V současné době se za nejpodstatnější laboratorní známku svědčící pro perinatální asfyxii považuje nález acidózy v pupečníkové krvi. Pokles pH pupečníkové krve signalizuje asfyxii. Krev k vyšetření se odebírá těsně po porodu z placentárního pahýlu pupečního provazce.

Také se hledala souvislost mezi perinatální asfyxií a bodováním dle Apgarové. V současné době je toto hodnocení už považováno spíše za způsob, jak ohodnotit stav dítěte. Bylo zjištěno, že nemá diagnosticky a prognosticky velkou hodnotu. Navíc je to test zatížený subjektivní chybou, přesto se běžně používá. Neurologické následky lze předvídat pouze při 0–3 bodech v 5. a 10. minutě.

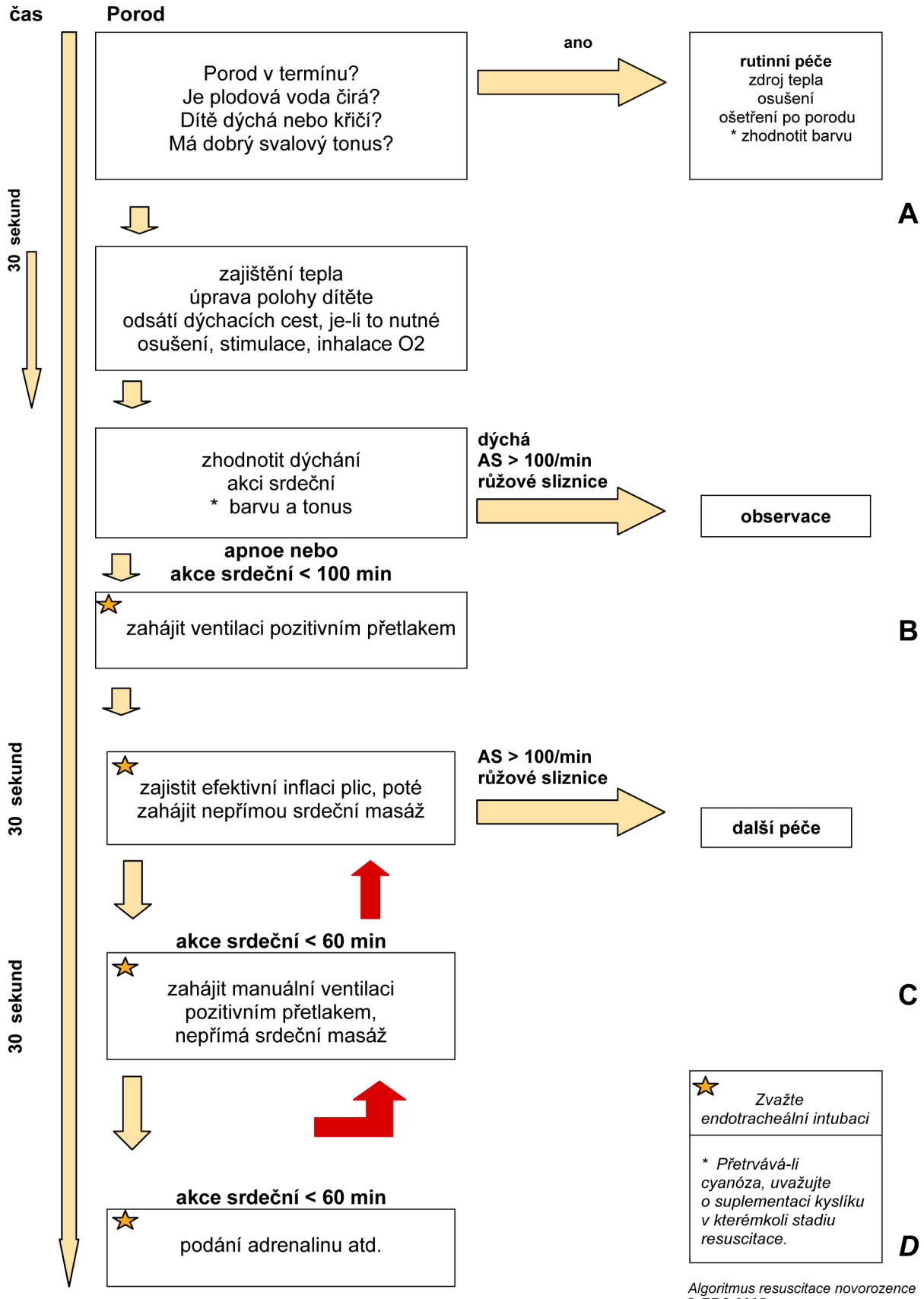
Ostatní laboratorní markery asfyxie (kreatinfosfokináza, laktát, hypoxantin, erytropoetin, ATP) nejsou zatím v běžné praxi používány. Je nutné uvědomit si, že k diagnóze perinatální asfyxie nikdy nevede pouze jeden izolovaný příznak. Vždy musí být pohled na pacienta komplexní.

10.3 Resuscitace novorozence

Resuscitace při perinatální asfyxii novorozence patří mezi nejčastější urgentní výkony pediatra na všech stupních nemocniční péče. Výhodou je možnost předvídání asfyxie na základě anamnézy a průběhu porodu. Další výhodou je hluboká propracovanost postupů. Každých pět let vydává mezinárodní organizace ILCOR, jejímž členem je i Evropská rada pro resuscitaci (ERC), doporučení pro resuscitaci ve všech věkových skupinách. Významná kapitola je věnována i novorozencům. Poslední revize těchto doporučení byla v roce 2010. Uvedená doporučení jsou plně akceptována i Českou neonatologickou společností.

Protože může být hloubka asfyxie různá, je třeba zachovat určitý sled kroků. Schéma rozhodování během resuscitace je uvedeno ve schématu 10.3.

Schéma 10.3: Rozhodovací schéma při resuscitaci novorozence na porodním sál (volně dle ILCOR 2010)



Algoritmus resuscitace novorozence
© ERC 2005.

Postup

Prevence ztráty tepla se provádí hned v úvodu resuscitace. Nadměrné ochlazení novorozence odpařováním, vedením a zářením vede k prohloubení hypoxie. V termoneutrálním prostředí má dítě na kyslík nejmenší nároky.

Odsávání horních cest dýchacích se už neprovádí zdaleka tak rutinně jako dřív. Dokonce se nedoporučuje už ani v případě přítomnosti mekonia v dutině ústní. Odsávání se má používat jen v případě překážky v dýchacích cestách.

Při uvolnění dýchacích cest není nutná hyperextenze šíje jako je tomu dospělých. Stačí při poloze na zádech podložit záda složenou plenou. Hlava je ve střední poloze. Pokud dítě nedýchá, je vhodné zkusit taktilní stimulaci. Doporučuje se jen 2–3× „cvrnknout" do chodidla.

V současné chvíli již probíhá hodnocení tří základních ukazatelů stavu novorozence – dýchání, srdeční frekvence a prokrvení kůže. V případě, že dýchání je lapavé nebo má dítě apnoi, je nutno zajistit manuální přerušovanou přetlakovou ventilaci a rychlostí 40–60 dechů za minutu. Pohyby hrudníku signalizují správně prováděnou umělou ventilaci. Tento krok je v celé resuscitaci zásadní. Mimo jiné i proto, že většinou stačí dostatečně provzdušnit plíce a dítě zareaguje zlepšením stavu. Bez efektivního provzdušnění pak nemá smysl pokračovat v nepřímé srdeční masáži a dalších opatřeních.

Po tomto opatření (či při normální spontánní dechové aktivitě ihned) se hodnotí srdeční frekvence. Je-li tato pod 100 úderů za minutu, opět se zahajuje umělá ventilace. V případě, že srdeční akce poklesla pod 60 úderů za minutu, zahajuje se nepřímá srdeční masáž. Dolní třetina sterna (pod spojnicí mezi bradavkami) se stlačuje koncem prostředníku a ukazováku jedné ruky. Frekvence je asi 120 úkonů za minutu v poměru 3 komprese srdce na 1 vdech.

Pokud se stav dítěte neupravuje ani po těchto opatřeních a přetrvává-li centrální cyanóza nebo bledost, bradykardie či apnoe, přistupujeme k orotracheální intubaci a podávání léků.

Adrenalin se používá při bradykardii. Volumexpandery (např. fyziologický roztok) je nutno použít například při hemoragickém šoku a 4,2% roztok bikarbonátu při acidóze v případě velmi náročné a déletrvající resuscitaci, za kontroly acidobazické rovnováhy. Léky se při resuscitaci na porodním sále obvykle podávají nitrožilně umbilikální žílou nebo kanylací periferní žíly. Adrenalin lze zaintubovanému pacientovi podat též intratracheálně. Tento přístup je ale velmi nouzový a nespolehlivý, dávky adrenalinu musí být několikanásobně vyšší než při nitrožilním podání.

Pokud dítě orientačně splňuje kritéria pro zavedení řízené hypotermie už během resuscitace, nezahříváme ho a necháme teplotu klesat. Tento postup lze nazvat pasivní hypotermií. Problematika resuscitace, včetně přesných postupů, je velmi rozsáhlá. Zájemcům o pečlivější prostudování resuscitačních postupů doporučujeme materiály ILCOR.

10.4 Péče o novorozence po resuscitaci

Stav novorozence, který potřeboval po porodu resuscitaci, se následně může zhoršit, a proto vyžaduje pečlivou monitoraci. Léčba střední a těžké perinatální asfyxie (Apgar skóre 0–3 v 5. a další minutě, pupečníkové pH < 7,0, BE pod -12 mmol/l) probíhá na novorozenecké JIP.

Hlavním cílem je udržení fyziologické homeostázy a léčba viditelných projevů poškození CNS. Podpůrná léčba zahrnuje:

– **Udržení adekvátní ventilace**: dýchání může být kompromitováno encefalopatií, aspirací mekonia nebo křečemi. Je třeba zvážit ventilační podporu neinvazivní (nCPAP) nebo

invazivní (UPV). Při léčbě nCPAP se využívá kontinuálního pozitivního přetlaku v dýchacích cestách aplikovaného nosní maskou nebo nostrilami. Moderní přístroje pro umělou plicní ventilaci umožňují kromě ventilace přerušovaným přetlakem (IMV, IPPV) i režimy synchronizované se spontánní dechovou aktivitou dítěte (SIMV, SIPPV), s volitelným nastavením požadovaných dechových objemů (VG) a možností dítětem regulované délky inspiračního času (PSV). V léčbě těžkého respiračního selhání se používá i vysokofrekvenční ventilace (HFOV, HFJV). Při komplikující PPHN se k UPV přidává inhalace oxidu dusnatého (iNO). Důležité je vyhnout se hypoxémii i hyperoxii, cílové hodnoty saturace hemoglobinu kyslíkem (sat $O_{2)}$ u donošeného novorozence mají být 93–98 %. U nedonošených novorozenců jsou cílové hodnoty sat O_2 nižší v závislosti na gestačním týdnu. Vysoký obsah fetálního hemoglobinu totiž posouvá disociační křivku kyslíku doleva a při vysokých hodnotách sat O_2 již nelze zaručit přiměřenou hladinu pO_2 a hrozí hyperoxie. Doporučené cílové hodnoty pCO_2 jsou 5–7 kPa, dříve navozovaná hypokapnie v boji proti edému mozku se nedoporučuje, nízké pCO_2 vede k vazokonstrikci cév mozku a krvácení.

- **Udržení dostatečné perfuze mozku a orgánů**: u donošeného novorozence má být střední arteriální tlak nad 40 mm Hg, u nedonošeného nad hodnotou odpovídající gestačnímu věku novorozence v týdnech. Orientačně se řídíme i podle hodnot kapilárního návratu (do 4 s) a diurézy. Nutno zvážit invazivní monitorování TK, vyhnout se systémové hypotenzi nebo hypertenzi a hyperviskozitě. Při hypotenzi se zahajuje inotropní podpora (dobutamin, případně s dopaminem v kontinuální infuzi), při hypovolémii se podává bolus tekutin (10 % NaCl i.v.), při hypotenzi rezistentní na katecholaminy se přidává hydrokortizon. Kontroluje se hemoglobin, při nízké hodnotě je indikována transfuze erytrocytů.
- **Udržení normálního stavu metabolizmu**: glykémie, nutričního stavu, hodnot elektrolytů a pH. Po resuscitaci dochází k hypoglykémii, cílem je udržet normoglykémii (u novorozence po resuscitaci 3,5–8,0 mmol/l). Zdrojem energie je infuze glukózy, nejčastěji v 10% koncentraci. Při hyperglykémii (nad 10 mmol/l) se zvažuje podání inzulínu. Při hypokalcémii (ionizované Ca pod 1,0 mmol/l) se podává 10% Calcium gluconicum i.v. Hladina magnézia by měla být udržována nad 1,0 mmol/l podáním 10% $MgSO_4$ v infuzi.
- **Léčba křečí**: křeče v souvislosti s HIE mají především škodlivý účinek tím, že zvyšují energetickou potřebu mozku, hypoxii a excitační poškození, mohou dokonce negativně ovlivnit neurologický vývoj. V léčbě křečí se užívá fenobarbital, fenytoin, eventuálně krátkodobá infuze s lidokainem. Je možné podat clonazepam nebo midazolam, oba ale mohou ovlivnit EEG záznam.
- **Kontrola edému mozku**: je potřeba se vyhnout přetížení tekutinami a hyponatrémii. Monitoruje se diuréza a hmotnost. Iniciálně se provádí restrikce tekutin na 60–80 % příjmu, dále se postupuje dle diurézy k udržení vyrovnané bilance tekutin.
- **Normotermie**: novorozence po resuscitaci ošetřujeme v termoneutrálním prostředí (vyhřívaná lůžka nebo inkubátory se servoregulací vyhřívají podle tělesné teploty dítěte). Je důležité vyhnout se hypertermii. Normální teplota novorozence je 36,5–37,5 °C. Pokud je ale v 10. minutě života zřejmé, že bude novorozenec indikován k léčbě **terapeutickou hypotermií** (viz kritéria v další kapitole), přestává se novorozenec aktivně zahřívat (vypíná se vyhřívací lůžko, popř. inkubátor) a zavádí se rektální čidlo k monitorování tělesné teploty (pasivní hypotermie). K lokálnímu chlazení během transportu na příslušnou novorozeneckou JIP lze, v případě delšího transportu nebo delší doby od porodu, použít rukavice naplněné studenou vodou nebo gelové sáčky za monitorování rektální teploty.

10.5 Komplikace perinatální asfyxie

Perinatální asfyxie může zasáhnout všechny orgány. Rozvoj orgánových komplikací a jejich průběh závisí na tíži a trvání hypoxicko-ischemického inzultu:

- Nejzávažnější komplikací je **hypoxicko ischemická encefalopatie (HIE)**, protože může mít trvalé neurologické následky. Dysfunkce ostatních orgánů se oproti tomu mohou upravit ještě před propuštěním z nemocnice. HIE je věnována další kapitola.
- **Dysfunkce myokardu**: asfyxie může způsobit ischemii myokardu, obvykle přechodnou, vzácně ale může vyústit v kardiogenní šok a smrt. Typicky se projevuje jako porucha kontraktility myokardu, snížený srdeční výdej a trikuspidální regurgitace (nekróza papilárních svalů). Systémový tlak bývá nízký, kapilární návrat opožděný. Srdeční selhání se projevuje tachypnoí, tachykardií a hepatomegalií.
- **Renální dysfunkce:** těžká asfyxie vede k difuzní tubulární dysfunkci s narušením reabsorpce sodíku a vody a poklesem glomerulární filtrace. Střední inzult může způsobit pouze přechodnou ztrátu koncentrační schopnosti ledvin. Na akutní selhání ledvin (ASL) pomýšlíme při snížení diurézy < 0,5 ml/kg/den, avšak v 50 % může být selhání ledvin neoligurické.
- **Plicní postižení:** plicní edém vzniká v důsledku dysfunkce myokardu. Novorozenci mají známky respirační tísně (cyanóza, tachypnoe, alární souhyb nosních křídel a grunting) a známky myokardiální dysfunkce. Zvýšená permeabilita plicních kapilár pro plazmatické proteiny může vést k inaktivaci surfaktantu a rozvoji akutního respiračního distresu (ARDS). Další komplikací může být syndrom aspirace mekonia (MAS) a perzistující plicní hypertenze novorozence (PPHN).
- **Gastrointestinální dysfunkce**: může být přítomna přechodná intolerance krmení. Ischemie střeva může vést až k rozvoji nekrotizující enterokolitidy (NEC), její incidence stoupá s klesajícím gestačním věkem. Při poruše jaterních funkcí dochází ke zvýšení transaminás, snížená syntéza koagulačních faktorů vede k prodloužení Quickova času a aPTT, často spojených s krvácením. Může se objevit cholestatická žloutenka i hyperamonémie. V důsledku těžké asfyxie se rozvíjí hypoglykémie.
- **Hematologické poruchy**: příčinou krvácení je kromě porušené syntézy koagulačních faktorů i trombocytopenie a diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC).

10.6 Hypoxicko-ischemická encefalopatie, možnosti léčby

Hypoxicko-ischemická encephalopatie (HIE) je novorozenecká encefalopatie (dysfunkce CNS), jejíž příčinou je hypoxicko-ischemický inzult. V důsledku narušené výměny plynů dochází k hypoxii a ischemii. Fetální hypoxicko-ischemické poškození mozku a následná HIE mohou nastat jedním nebo více následujícími mechanizmy tak, jak je uvedeno v úvodu této kapitoly a v tabulce 10.1.

Tab. 10.1: Mechanizmy HIE (Volně dle Sidharta Tan)

Anatomická jednotka	Mechanizmus	Příklad
Maternální	narušená oxygenace matky	astma
		plicní embolie
		pneumonie
	neadekvátní perfuze maternální části placenty	srdeční zástava
		hypotenze matky
		preeklampsie
		chronické cévní onemocnění
Placentární	přerušení pupečníkové cirkulace	abrupce placenty
		utažený pupečník kolem krku
		prolaps pupečníku
		pravý uzel na pupečníku
		ruptura dělohy
Fetální	narušená oxygenace/perfuze plodu	fetomaternální krvácení
		trombóza plodu

K poškození mozku dochází v době inzultu (**primární neuronální poškození**), ale většina škod se objevuje v následujících hodinách až dnech (**sekundární neuronální poškození**) jako výsledek kaskády biochemických a buněčných procesů, včetně produkce volných radikálů, excitotoxického poškození a aktivace apoptózy.

Vyvíjející se mozek je různě citlivý na ischemický inzult. U nedonošených novorozenců převládá poškození bílé hmoty, u donošených jsou spíše zasaženy hluboké oblasti šedé hmoty (thalamus, putamen) a mozková kůra. Intenzita inzultu, a tím i stupeň postižení dítěte, může být modifikována délkou trvání inzultu, jeho opakováním a infekcí.

Incidence HIE u donošených novorozenců je udávána 0,5 %. Mortalita nebo těžké neurologické postižení se týká 0,1 % novorozenců. Hodnota se ale může různit kvůli nejednotným klinickým definicím.

Mezi klinické projevy HIE patří abnormální stav vědomí (zvýšená dráždivost, letargie), hypotonie, křeče, nevýbavné novorozenecké reflexy, slabý nebo chybějící pláč.

Encefalopatii lze dělit na tři stupně:

- **mírná:** zvýšená bdělost, dráždivost, normální svalový tonus, bez křečí,
- **střední:** hypotonie, snížená aktivita, časté křeče,
- **těžká:** stupor, ochablost, chybějící novorozenecké reflexy, obvykle křeče, nereagující zornice, event. anizokorie.

K zobrazení typických změn při hypoxicko-ischemickém poškození mozku se využívá ultrasonografie (UZ) a magnetická rezonance (MR) mozku. Výhodou UZ je jeho neinvazivita a dostupnost u lůžka, může zobrazit krvácení, edém a těžké poškození parasagitální bílé hmoty. Jemnější změny bílé hmoty jsou zřetelné na MR, vyšetření se provádí optimálně mezi 5. až 14. dnem a má význam pro stanovení prognózy postižení CNS.

Amplitudově integrovaný elektroencefalografický záznam (aEEG) je možno monitorovat u lůžka a jeho interpretace je snadná. Je užitečný k odlišení lehké a těžké encefalopatie, křečí a poskytuje i prognostické informace.

Trvalé neurologické následky HIE mohou být mírné (poruchy učení a pozornosti) nebo těžké (dětská mozková obrna – DMO, epilepsie, poškození zraku a těžké kognitivní a vývojové poruchy). Prognóza závisí na stupni encefalopatie. Většina dětí s mírným až středním stupněm HIE se vyvíjí normálně. Novorozenci s těžkou encefalopatií mají 75% riziko úmrtí v novorozeneckém období, přežívající pak mají dlouhodobé neurologické poruchy. Ke stanovení prognózy je užitečné MR mozku, EEG záznam a neurologické vyšetření při propuštění z nemocnice.

Jedinou efektivní a současně dostupnou neuroprotektivní léčbou HIE je terapeutická hypotermie. Zlepšuje prognózu novorozenců po asfyxii, je jednoduchá a bezpečná. Z obou možných metod je více preferováno celotělové chlazení (chladící podložka) oproti selektivnímu chlazení hlavičky (speciální chladící čepička). Efektivita klesá s časem po inzultu (chlazení by mělo být zahájeno do 6 hodin). Během krátké doby je novorozenec ochlazen na centrální teplotu 33–34 °C na dobu 72 hodin a poté je pozvolna během 6 hodin opět zahříván. Metoda se zatím běžně používá u novorozenců ≥ 36 + 0 týdnů gravidity. V indikaci se používají kritéria převzatá z prováděných klinických studií (novorozenec má splňovat všechna tři kritéria; tam, kde není EEG dostupné, je možné indikovat k léčbě novorozence jako splňující kritéria 1. a 2.):

1. Minimálně jeden z těchto projevů:
   - Apgar skóre ≤ 5 v 10. minutě po porodu,
   - trvalá potřeba resuscitace včetně nutnosti ventilace v 10. minutě po porodu,
   - acidóza s pH < 7,00 z pupečníkové krve nebo z odběru během 60 min. po porodu,
   - BE < –16 mmol/l z pupečníkové krve nebo z odběru během 60 min. po porodu.
2. Mírná až těžká encefalopatie: alterace stavu vědomí (letargie, stupor nebo kóma) a minimálně jeden z těchto příznaků:
   - hypotonie,
   - abnormní okulomotorické reflexy a pupilární abnormality,
   - absence sání nebo slabě výbavný sací reflex,
   - klinické křeče.
3. Nejméně 30minutový záznam a EEG s nálezem abnormního pozadí nebo záchytem křečí.

Během léčby hypotermií je nezbytná dostatečná sedace dítěte opiáty (hypotermie není neuroprotektivní je-li dítě stresováno). Důležité je, že normální srdeční frekvence se během chlazení pohybuje kolem 90 úderů/min. (klesá o 14 úderů/min. na 1 °C tělesné teploty). Během hypotermie se vynechává enterální krmení a zavádí se parenterální výživa. Při dávkování léků je nutno brát v úvahu jejich kumulaci, protože v případě aplikace hypotermie dojde ke zpomalení metabolizmu játry.

Závěrem je nutno říci, že perinatální asfyxie a její komplikace přicházejí většinou nečekaně, navíc u rodičů v očekávání zdravého dítěte. Jednat se s nimi musí citlivě, odpovídat na všechny otázky, navázat atmosféru důvěry. Z forenzního hlediska je třeba mít všechny kroky zdokumentované, a to včetně všech časových souvislostí od prvního okamžiku péče o takové dítě.

Doporučená literatura

1. Wyllie J, Perlman JM, Kattwinkel J, et al. International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. Part 11. Neonatal resuscitation. Resuscitation 2010;81(Suppl. 1):e260–87.

2. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, et al. Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular Care. Pediatrics 2010; 126:e1400.
3. Dammann O, Ferriero D, Gressens P. Neonatal encephalopathy or hypoxic-ischemic encephalopathy? Appropriate terminology matters. Pediatr Res 2011;70:1.
4. Graham EM, Ruis KA, Hartman AL, et al. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia--ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. Am J Obstet Gynecol 2008;199:587.
5. Okereafor A, Allsop J, Counsell SJ, et al. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. Pediatrics 2008;121:906.
6. Heinz ER, Provenzale JM. Imaging findings in neonatal hypoxia: a practical review. AJR Am J Roentgenol 2009;192:41.
7. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. Eur J Pediatr 2007; 166:645.
8. Logitharajah P, Rutherford MA, Cowan FM. Hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants: antecedent factors, brain imaging, and outcome. Pediatr Res 2009;66:222
9. Volpe JJ. Perinatal brain injury: from pathogenesis to neuroprotection. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2001;7:56.
10. Higgins RD, Raju T, Edwards AD, et al. Hypothermia and other treatment options for neonatal encephalopathy: an executive summary of the Eunice Kennedy Shriver NICHD workshop. J Pediatr 2011;159:851.
11. Blackmon LR, Stark AR, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Hypothermia: a neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics 2006;117:942.
12. Shah PS, Ohlsson A, Perlman M. Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161:951.
13. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. N Engl J Med 2009;361:1349.
14. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. Arch Pediatr Adolesc Med 2011;165:692.

11 Dětská mozková obrna

Jan Hálek

Je jen málo termínů používaných v lidské lékařské vědě, které se pojí s takovým nedorozuměním a nepochopením laické, ale i odborné veřejnosti, jako je termín dětská mozková obrna (DMO). K tomuto termínu se přitom druží stavy, které jsou poměrně časté a velmi často mají závažné důsledky pro život jedince a jeho rodiny.

Klasickými příklady těchto zmatků je záměna DMO s infekční obrnou (poliomyelitidou) a také velmi často používané sousloví „je po obrně". DMO je přitom stav trvalý, celoživotní – DMO člověk buď nemá, nebo má – pokud ano, má ji celý život, pochopitelně i v dospělém věku.

Definice

Dětská mozková obrna (DMO) je termín popisující skupinu onemocnění postihující vývoj hybnosti a držení těla a jsou tak příčinou omezení pohybových schopností. Jejich příčinou je neprogresivní poškození vyvíjejícího se mozku plodu nebo dítěte. Porucha hybnosti je často doprovázena poruchami v oblasti senzorického vnímání, kognice, komunikace, percepce, chování a případně i epileptickým onemocněním.

Uvedená definice vhodně vystihuje zásadní rysy termínu DMO – nejedná se o klasické onemocnění s jednotnou etiologií a klinickým obrazem, ale o zastřešující termín, který popisuje často různorodé stavy s některými společnými charakteristikami (termín vznikl v období, kdy nebyla u většiny stavů spadající pod označení DMO známá jejich příčina – k popisu klinického obrazu):

- pro zařazení stavu pod termín DMO je vždy zásadní přítomnost hybné poruchy (**obrna**),
- příčina je vždy v poškození funkcí mozkových struktur (**mozková**), pod tento termín tedy není možno zařadit následky poruchy jiných struktur (mícha, nervy, svaly atp.),
- k poškození musí dojít v období raného vývoje (**dětská**), přičemž není jednoznačně stanovena horní hranice, kdy ještě hovoříme o DMO (uvádí se novorozenecké období, věk 3 měsíce nebo jeden rok),
- příčiny poškození mohou být různé, ale jsou v případě DMO vždy neprogresivní, neřadíme sem progresivní metabolická nebo degenerativní onemocnění,
- poškození mozku je stacionární, neprogresivní, nicméně klinický obraz onemocnění se v průběhu zrání mozkových struktur pochopitelně mění a formuje (tato skutečnost přináší v praxi mnoho zmatků a nepochopení).

Epidemiologie

Udávaná incidence DMO se pohybuje mezi **1–3 případy na 1 000** živě narozených dětí, kolísání je dáno mimo jiné i růzností používaných definic a klasifikačních schémat. Přes významné změny v oblasti perinatální péče se výskyt DMO v průběhu desetiletí příliš nemění a zůstává na obdobné úrovni, spíše s drobným kolísáním. Zprávy však nejsou uniformní – od 50. let minulého století sledují prevalenci DMO ve Švédsku, kdy v 70. letech byl zaznamenán narůstající trend díky přežívající populaci extrémně nezralých novorozenců, který se v 80. letech stabilizoval a od 90. let dochází v této kategorii k podstatnému poklesu, který se projevuje

i v celkových číslech. Z USA nebo Austrálie takový profil potvrzován není – je ovšem pravda, že perinatální péče a její výsledky jsou ve Skandinávii dlouhodobě na vysoké úrovni. Mezi nejdůležitější rizikové faktory, jejichž výskyt je asociovaný s výskytem DMO, patří zejména nízká porodní hmotnost (výskyt DMO je u dětí s porodní hmotností < 1500 g až 70× vyšší než u dětí s normální porodní hmotností), dále vícečetná těhotenství, socioekonomická situace rodiny, mírně vyšší je výskyt DMO u chlapců (1,33 : 1,0).

Etiologie a patogeneze

Jak vyplývá z výše uvedené definice, příčiny stavů sdružených pod termín DMO jsou rozličné: některou z forem DMO může způsobit teoreticky jakýkoliv patofyziologický proces, který poškodí v raném vývojovém období některou z oblastí mozku, která se podílí na řízení lidské motoriky. Nejčastější příčiny se většinou rozdělují dle období působení, viz tab. 11.1. V mnoha případech (až u třetiny pacientů) nelze konkrétní kauzální řetězec stanovit. Někdy je tendence pod termín DMO neřadit hybné poruchy s přesně zjištěnou příčinou poškození mozku – např. u zjištěného vývojového defektu CNS (vrozené vady CNS) s odpovídající symptomatologií – dle našeho názoru není takový přístup racionální.

Tab. 11.1: Vybrané příčiny poškození CNS sdružené s DMO a jejich přibližný podíl

Prenatální (30 %)	vrozené vývojové vady mozku	
	intrauterinní infekce	
	jiné genetické abnormity	
Perinatální (30 %)	hypoxicko-ischemická encefalopatie	
	mozkový infarkt	
	traumatické poranění mozku	
	intrakraniální hemoragie	
	poškození mozku sdružené s předčasným porodem	periventrikulární leukómalacie
		intra/periventrikulární hemoragie
Postnatální (10 %)	infekce CNS	
	traumatické poranění mozku	
	jádrový ikterus	
Neobjasněné příčiny (30 %)		

Klinický obraz a klasifikační schémata

DMO jako zastřešující termín zahrnuje mnoho různých stavů, které se liší jak svou závažností, tak klinickým obrazem. Bohužel, klasické a v praxi používané klasifikace DMO jsou nejednoznačné, nejednotné a mají daleko ke standardizaci. V dalším textu budeme uvádět klasifikační schéma používané evropskou multicentrickou databází (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe – SCPE), viz schéma 11.1. Jak už bylo uvedeno, ačkoliv jsou hybné poruchy v rámci DMO způsobeny stacionárním postižením CNS v raných stadiích jeho vývoje, klinický rozvoj obtíží je postupný; žádné dítě s DMO se nerodí s rozvinutým klasickým obrazem onemocnění, k jeho rozvoji je třeba čas a zrání CNS. Tento fakt významným způsobem komplikuje časnou diagnostiku a stanovení prognózy onemocnění u konkrétního dítěte. Například až u poloviny dětí, u kterých se rozvine některá ze závažných spastických forem DMO spojená s výraznou

svalovou hypertonií, je patrná v novorozeneckém a časném kojeneckém věku výrazná svalová hypotonie. Spastický syndrom se rozvíjí obvykle až ve druhé polovině roku nebo i později.

V poslední době existuje chvályhodná snaha o nápravu tohoto stavu, je doporučováno (viz odkaz 6) klasifikovat každého pacienta:

- klasicky dle běžného typu motorické poruchy (spastická, dyskinetická nebo ataktická DMO, viz dále) s určením anatomické distribuce postižení (bilaterální, unilaterální),
- stanovit jeho funkční schopnosti dle některé z funkčních škál (Gross Motor Function Classification System – GMFCS, Lokomoční stadia dle Vojty – LS, Bimanual Fine Motor Function – BFMF, Manual Ability Classification System – MACS),
- zmínit asociované obtíže senzorické, kognitivní, poruchy pozornosti, chování a emocí, ortopedické komplikace, přítomnost či nepřítomnost epilepsie (vše pokud možno přesnou specifikací – IQ, ztráta sluchu v dB atd.),
- zmínit nález zjištěný při zobrazovacím vyšetření CNS, pokud bylo provedeno,
- specifikovat příčinu poškození CNS a dobu inzultu, pokud je známá.

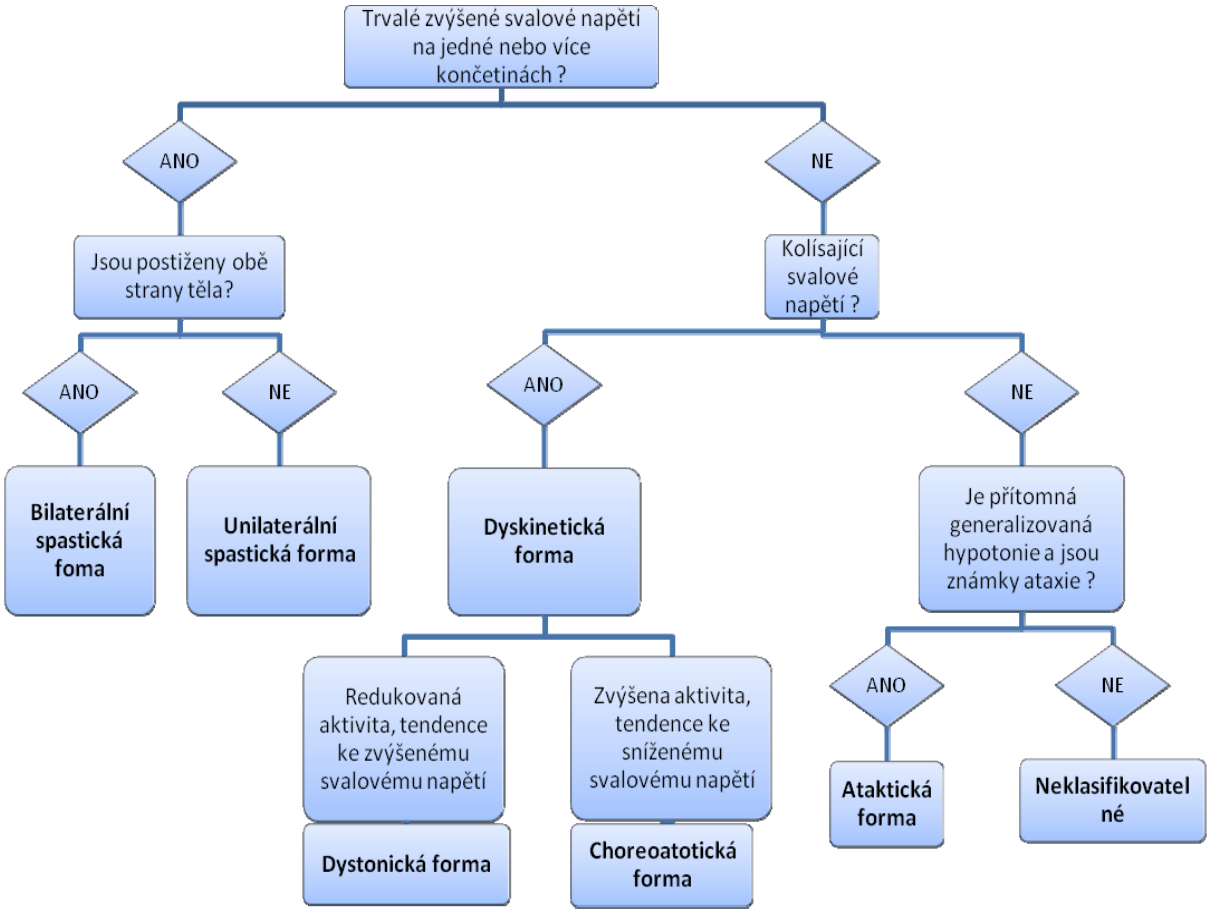


Schéma 11.1: Klasifikace základních forem DMO (dle SCPE, 2004)

11.1 Jednotlivé formy DMO

Tab. 11.2: Definice základních forem DMO dle SCPE

1. Spastická DMO – splňuje nejméně dvě z následujících podmínek	abnormní postura nebo hybnost
	zvýšené svalové napětí
	patologické reflexy (hyperreflexie nebo pyramidové jevy) (Unilaterální nebo bilaterální forma)
2. Ataktická DMO – splňuje obě následující podmínky	abnormní postura nebo hybnost
	porucha svalové koordinace, pohyby jsou prováděny abnormální silou, rytmem nebo přesností
3. Dyskinetická DMO – splňuje obě následující podmínky	abnormní postura a hybnost
	mimovolní, nekontrolované, opakované a příležitostně stereotypní pohyby (dystonická forma s hypokinézií a hypertonií, Choreo-atetoidní forma s hyperkinezií a hypotonií)

11.1.1 Spastická forma

Spasticita je definovaná jako porucha svalového tonu, která je charakterizována zvýšením tonického napínacího reflexu v závislosti na rychlosti pasivního protažení. Doprovází ji svalový hypertonus, zvýšené šlachové reflexy, pozitivní pyramidové příznaky a klonus, samozřejmá je ztráta obratnosti a únavnost.

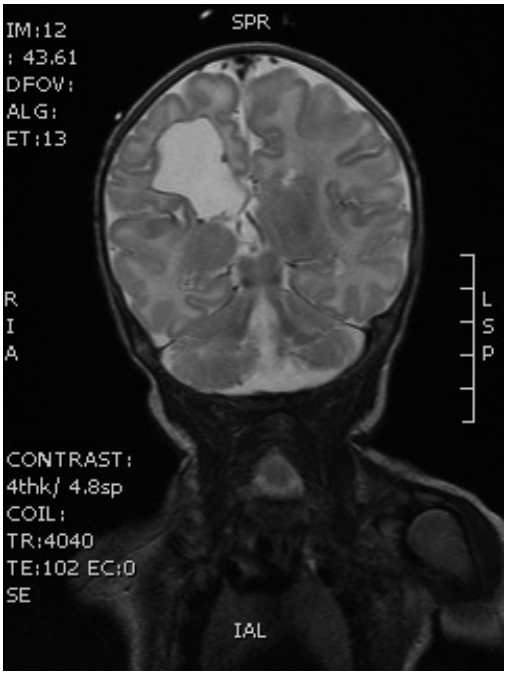
11.1.1.1 Unilaterální (spastická hemiparéza) forma

Klasická spastická hemiparéza se projevuje postižením stejnostranných končetin, přičemž bývá horní končetina významněji zasažena ve srovnání s končetinou dolní. Klinický obraz se rozvíjí postupně, v novorozeneckém a časném kojeneckém věku pod obrazem asymetrie hybnosti a eventuálně predilekčním držením hlavičky. Postupně dochází ve druhé polovině roku ke zvýraznění poruchy, která se stává nápadnou. Motorický vývoj dítěte a dosažení milníků vývoje (lokomoce, vzpřimování) bývají zpožděny (zpoždění mívá lehčí nebo střední závažnost). Drtivá většina dětí se spastickou diparézou dosáhne relativně dobře použitelné samostatné chůze, často již v průběhu 2. roku života, chůze je pro poruchu typická (hemiparetická chůze, delší setrvání na zdravé končetině, cirkumdukce končetiny na postižené straně, stejnostranná horní končetina bývá ve flexi a pronaci – v lokti a zápěstí – toto držení se obvykle zvýrazňuje při zátěži – běh atd.)

Abnormitu může doprovázet atrofie svalů dotčených končetin, poruchy jejich růstu a pravidlem bývá vadné držení těla (skolióza).

Poměrně častá je asociace s epilepsií (50 % případů), pokud je vyznačen mentální deficit, bývá spíše mírnějšího stupně.

Častou příčinou této formy DMO je porucha vývoje CNS, prenatální nebo postnatální ischemie či krvácení v povodí velkých mozkových cév. Můžeme předpokládat významný asymetrický nález při zobrazení CNS (viz obr. 11.1) a v indikovaných případech vyloučit přítomnost koagulačních poruch.



Obr 11.1: Posthemoragic ká pseudocysta

11.1.1.2 Bilaterální (spastická diparéza, spastická kvadruparéza) formy

Bilaterální spastické formy jsou v současné době vůbec nejčastější formou DMO. Patří sem jak stavy s relativně mírnými funkčními důsledky (tedy chodící pacienti s normálním intelektem bez senzorických deficitů a jiných komplikací), tak nejtěžší stavy (ležící pacienti se sporným kontaktem s okolím a plnou závislostí). Mezi těmito krajními skupinami se vyskytuje prakticky kontinuum stavů. Běžně se v této subkategorie uváděly (a uvádějí) dvě formy onemocnění – spastická diparéza (spastic diplegia) a spastická kvadruparéza. Vzhledem k jejich značně neostrému ohraničení a nedůslednému používání je některými autory doporučováno tyto termíny raději nepoužívat. Problémem je, že téměř každý autor nebo skupina používá odlišná kritéria k řazení pacientů k jednotlivým formám:

- **Spastická diparéza** je obvykle definována jako oboustranná spastická porucha s významnějším postižením dolních končetin. Prakticky u všech těchto pacientů je však patrný alespoň minimální klinický nález i na končetinách horních.
- **Spastická kvadruparéza** bývá definována jako stav s výraznějším nálezem na končetinách horních než na dolních (praktické porovnání tíže postižení horních a dolních končetin je přitom u těžších stavů nemožné vzhledem k odlišné „konstrukci" a hlavně odlišnosti jejich funkcí u člověka), případně se k diferenciaci mezi diparézou a kvadruparézou uvádí schopnost volního úchopu na horní končetině (u diparézy). Někteří autoři přiřazují do spastické kvadruparézy jen nejtěžší stavy s mikrocefalií a těžkým mentálním deficitem a označují ji také jako bilaterální hemiparézu. Tento zmatek je dobře ilustrován naprosto odlišným výskytem diparézy, respektive kvadruparézy v jednotlivých publikovaných studiích.

Klinický rozvoj obrazu spastické bilaterální poruchy je opět postupný. Obecně platí, že čím dřívější a nápadnější je symptomatologie, tím těžší definitivní stav můžeme očekávat.

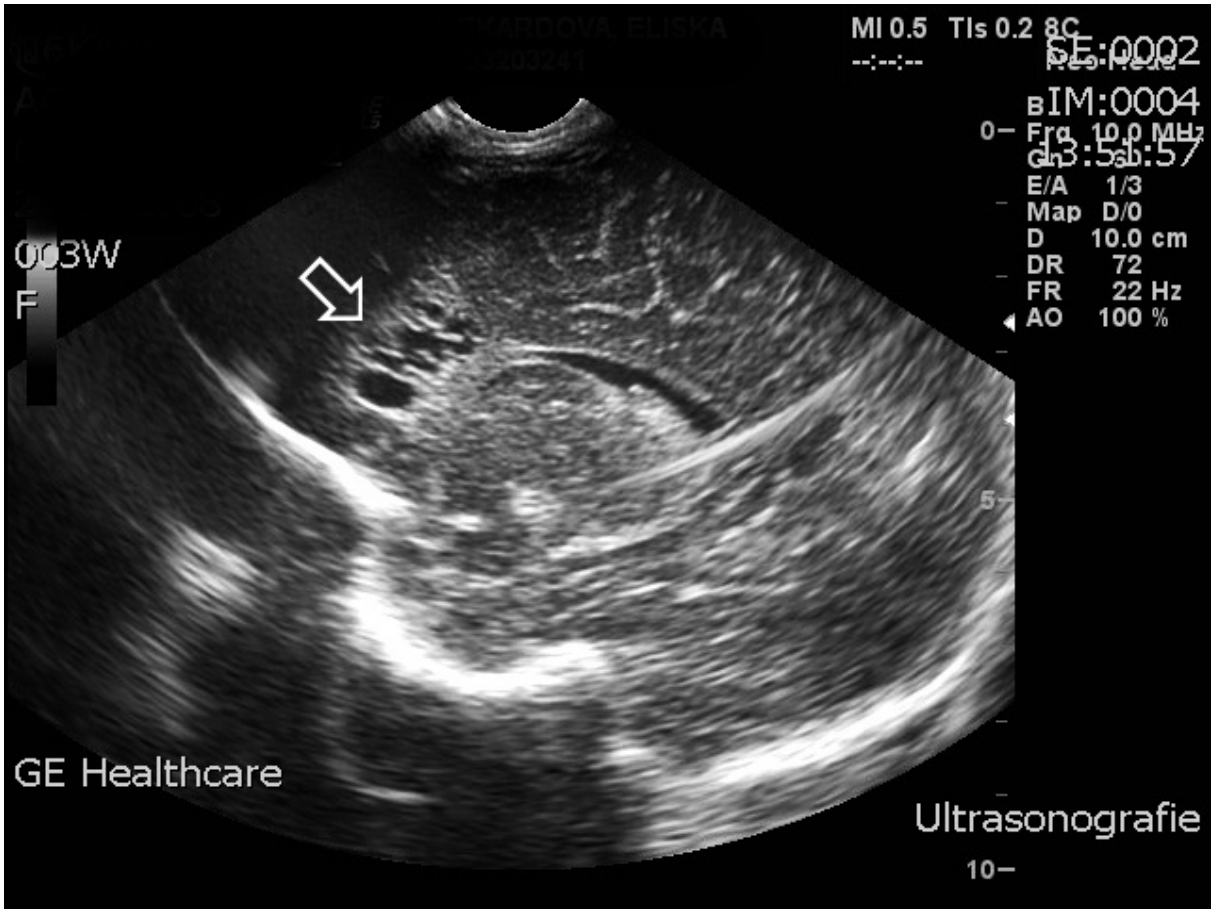
Lehčí bilaterální spastické formy (spastická diparéza) jsou charakteristické obvyklým zpožďováním dosahování vývojových milníků v druhém půlroce věku s abnormní výbavností primitivních reflexů, s postupným rozvojem spasticity. K pozitivním prognostickým známkám

směrem k dosažení použitelné bipedální lokomoce je dosažení samostatného lezení do 2.–3.roku věku. Samostatná chůze bývá dosažena v různém věku v závislosti na tíži výskytu hybného, příp. mentálního postižení, a mívá typický charakter (diparetická chůze). Charakteristická je u části pacientů chůze po přednoží nebo na špičkách, případně s poklesnutím v kolenou s těžkými planovalgozitami nohou. Asociované kognitivní poruchy nebývají přítomny nebo jsou mírné, asi u třetiny pacientů se může vyskytnout epilepsie.

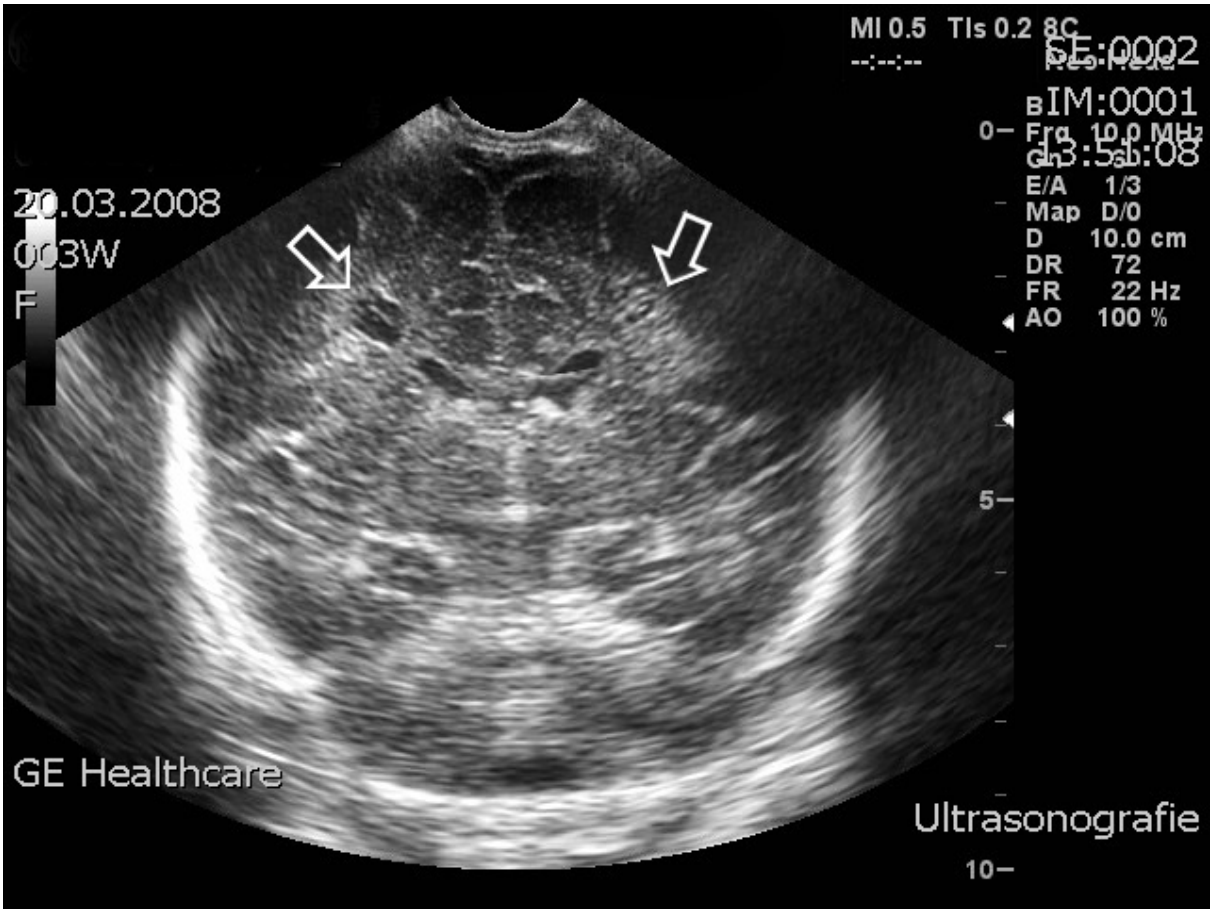
Nejtěžší bilaterální spastické formy (spastická kvadruparéza) se projevují ve vývoji záhy, děti zůstávají svými schopnostmi a dovednostmi na úrovni novorozence nebo malého kojence, poměrně brzy se rozvíjí spastický syndrom. Pravidlem bývá významná mentální retardace.

Pro všechny bilaterální spastické formy je typické abnormní držení končetin – na horních končetinách je to držení ve flexi v lokti, pronaci předloktí a flexi v zápěstí, ruka může být sevřena v pěst. Na dolních končetinách je to držení kyčle ve vnitřní rotaci a equinovarózní či planovalgózní držení v oblasti hlezna. Charakteristický je také rozvoj typických ortopedických komplikací a kontraktur – na dolních končetinách bývá častá tendence k subluxaci či luxaci kyčlí, rozvíjí se kontraktury adduktorů kyčle, hamstringů a zkrácení v oblasti Achillovy šlachy.

Dnes asi nejčastější příčinou spastických bilaterálních DMO u předčasně narozených dětí je postižení CNS cystickými periventrikulárními leukómalaciemi (cPVL), viz obr. 11.2 a 11.3, a vyššími stupni peri-intrakraniálního krvácení (IVH/PVH), u donošených novorozenců může být následkem perinatální asfyxie, prenatálních infekcí nebo vrozených vývojových vad.



Obr 11.2: cPVL sagitální řez (z archivu FN Olomouc)



Obr 11.3: cPVL frontální řez (z archivu FN Olomouc)

11.1.2 Dyskinetické formy

Dyskinetické formy jsou v dnešní době poměrně vzácné, ve své plně vyjádřené formě jsou charakteristické zejména výrazně měnlivým tonem se střídáním rigidity a hypotonie, často v závislosti na emočním stavu pacienta a dále výskytem mimovolních dyskinéz, které mívají charakter pohybů choreiformních nebo atetotických. Podle převahy příznaků dystonických, příp. choreoatetotických se odlišují dvě podskupiny. Základním problémem této formy DMO je neschopnost pacienta zaujmout stabilní polohu, což významným způsobem narušuje jeho hybné schopnosti, které jsou navíc rušeny mimovolní motorikou, která má i výrazně negativní „kosmetický" efekt. Pravidelně tuto formu DMO doprovází i porucha orofaciální motoriky s poruchou příjmu potravy a tekutin a řečových schopností, přičemž poměrně významná část pacientů má mentální schopnosti na poměrně dobré úrovni. Relativní „výhodou" této formy DMO je fakt, že se u ní jen vzácně rozvíjejí kontraktury a další ortopedické komplikace.

Dnes již ojedinělou příčinou dyskinetické formy DMO je jádrový ikterus, častěji se vyskytuje jako následek těžké porodní asfyxie, i když převážně s určitou příměsí spasticity – ve smíšené formě.

11.1.3 Ataktická forma

Ataktická forma DMO se v klasickém obraze rozvíjí z počáteční hypotonie a je spojena s harmonickým opožděním psychomotorického vývoje. Teprve postupně se objevují známky trupové

instability, ataxie a poruch rovnováhy. Kromě vzácných čistých ataktických forem vyskytujících se u vrozených vývojových vad v oblasti zadní jámy lební se tato forma vyskytuje spolu s významnou mentální retardací. Většinou přitom platí, že hybná porucha zde obvykle nebývá kardinálním problémem, většina dětí zvládne poměrně kvalitní bipedální lokomoci, problémem bývá spíše závažná mentální retardace.

11.1.4 Neklasifikovatelné a smíšené formy

Velkou část pacientů s DMO nelze jednoznačně přiřadit k některé z výše uvedených skupin. U části z nich lze nalézt známky kombinace příznaků z různých forem (dystonie se spasticitou, spasticita s hyperkinezami, spasticita s ataxií atd.). Tyto pacienty zahrnujeme k formě smíšené nebo jsou řazeni dle převažující symptomatologie. Některé pacienty nelze pro atypii zařadit vůbec.

Diagnostika DMO

Samotné stanovení DMO a jejich forem je proces založený výhradně na zjištění anamnestických údajů a klinickém vyšetření pacienta. To však neplatí o zjišťování příčin DMO, zde se bez specializovaných vyšetřovacích metod neobejdeme. Základním paraklinickým vyšetřením je zde zejména zobrazení CNS (UZ, CT, nejlépe MRI mozku) a dále (zejména u případů, u nichž nelze jednoznačně vyloučit progresivitu onemocnění) různě extenzivní diferenciálně diagnostické pátrání, zejména v oblasti metabolického a genetického vyšetření.

V širším slova smyslu patří k DMO i diagnostika asociovaných problémů, je třeba vést v patrnosti možné spojení se senzorickými poruchami (a tedy zvážit doplnění objektivního vyšetření sluchu /OTOAE, BERA/), příp. zraku /funkční vyšetření zraku, VEP/), s mentální retardací (vývojová psychologie), s epilepsií (EEG, videoEEG monitorace), ortopedickými komplikacemi (RTG, ortopedie) atd.

Prognóza DMO

Prognóza pacientů s DMO se liší dle konkrétní formy a její tíže, dále dle přítomnosti dalších asociovaných obtíží (senzorické, kognitivní poruchy atp.). Schopnosti dětí a dospělých s DMO jsou tak až extrémně variabilní – jde o kontinuum mezi velmi lehkými a izolovanými hybnými poruchami způsobujícími například jen neobratnost a zvýšenou únavnost (nejlehčí formy bilaterální spastické DMO – spastické diparézy) a závažnými stavy (ležícími pacienty bez funkčních lokomočních schopností se senzorickými poruchami, hlubokou mentální retardací a ortopedickými komplikacemi). Doba přežití je fakticky ovlivněna právě jen u těžších a komplikovaných forem DMO.

Terapie DMO

DMO ve své rozvinuté formě je nevyléčitelná, to nás však nesmí v žádném případě vést k terapeutickému nihilismu – DMO není neléčitelná.

Rehabilitační péče – fyzioterapie

Patří tradičně k základním pilířům péče o pacienty s DMO. Teoretický koncept rehabilitační péče vychází ze známých informací o patofyziologických mechanizmech mozkového poškození,

bez ohledu na jeho etiologii. V případě rehabilitačních metod jde o snahu o optimální adaptaci CNS na situaci, omezení sekundárních neuronových ztrát a maximalizaci využití vitálních mozkových struktur. Tento koncept je ještě umocněn v situaci nezralého CNS, u kterého teprve dochází k postupnému dozrávání a aktivaci funkčních neuronálních okruhů a který je schopen velké plasticity. Adekvátní rehabilitační péče nepůsobí jen na periferii – na úrovni pohybového aparátu, ale pravděpodobně může změnou aferentace ovlivnit motorické oblasti CNS.

Můžeme říci, že rehabilitační péče je indikována ve dvou základních situacích:

- U rizikových novorozenců a kojenců, tedy u pacientů se zjištěným poškozením CNS, dále u vysoce rizikových skupin – například novorozenců velmi nízké porodní hmotnosti s abnormitou v neurologickém nálezu a dále u kojenců, kteří nedosahují v obvyklé době vývojových milníků a zároveň jsou v jejich neurologickém nálezu známky ohrožení DMO. V této skupině pacientů indikujeme rehabilitační péči v souladu s výše uvedeným konceptem se snahou o minimalizaci změn a funkčních dopadů poškození CNS, v lehčích případech snad dokonce i o prevenci rozvoje hybné poruchy.
- U rozvinutých klinických obrazů DMO existuje snaha o maximalizaci motorických dovedností pacienta, případně o jejich udržení a o ochranu před rozvojem sekundárních muskuloskeletálních a jiných komplikací (kontraktury, subluxace, luxace kyčlí, skolioza atd.). V každém případě je rehabilitační péče dlouhodobá, intenzivní a vlastně celoživotní.

Použití jednotlivých rehabilitačních metodik se v jednotlivých zemích a regionech zásadně liší. V naší oblasti se v rehabilitaci kojenců používají hlavně Vojtova metoda (Vojtův princip, reflexní lokomoce) a metodika dle manželů Bobathových (Bobath koncept), u starších dětí i další metodiky či jejich kombinace. Popis uvedených metodik přesahuje možnosti a účel tohoto textu.

Ovlivnění spasticity

Při ovlivňování spasticity využíváme následujících postupů:

1. **Aplikace botulotoxinu** – botulotoxin způsobuje po aplikaci do svalu lokálním ovlivněním nervosvalových plotének přechodnou (měsíce trvající) chabou svalovou obrnu v místě aplikace. Toho je možno využít k ovlivnění svalové nerovnováhy, která je samozřejmou součástí spastických forem DMO a která vzniká trvalým zvýšeným napětím některých svalových skupin. Používá se v určitých definovaných klinických situacích, cílem je pozitivní ovlivnění funkce (např. chůze), prevence kontraktur a změn na kloubech, příp. i usnadnění ošetřovatelské péče u pacientů s nejzávažnějšími stupni postižení. Problémem je správná indikace, vhodně zvolená dávka a místo aplikace; jde o symptomatickou terapii, při které měníme spastickou obrnu v místě aplikace na obrnu chabou.
2. **Perorální podávání myorelaxancií** – v této indikaci se většinou používá baclofen (derivát GABA s myorelaxačními účinky). Jeho efekt je ovšem necílený a účinek omezený. Většinou nemá výrazný funkční efekt, jde opět o symptomatickou terapii.
3. **Baclofenová pumpa** – u závažných stavů spojených s těžkou spasticitou je možno podávat baclofen intratekálně, kontinuálně infuzní pumpou. Jde o metodiku, která se používá u DMO poměrně zřídka a je doménou specializovaných pracovišť.
4. **(Selektivní) dorzální rhizotomie** – neurochirurgická technika, při které jsou částečně přerušeny některé zadní míšní kořeny, čímž se naruší základní reflexní oblouk a dojde ke snížení spasticity v příslušných segmentech. Uvádí se spíše mírný pozitivní efekt u některých pacientů se spastickou diparézou. Druhou eventuální indikací je opět snížení extrémní spasticity a usnadnění ošetřování u nejtěžších stavů.

Prevence a léčba ortopedických komplikací

Nedílnou a důležitou složkou péče o pacienty s DMO (opět zejména o ty se spastickými formami) je dispenzarizace a event. léčba dětským ortopedem. Jedná se jak o konzervativní (ortotickou péči), tak operační postupy řešící komplikace DMO. Z operačních postupů užívaných nejčastěji jde v časných stadiích zejména o výkony na měkkých tkáních zejména dolních končetin, v případě fixovaných deformit i výkony na kostech a kloubech.

Komplexní péče o děti s DMO

Péče o pacienty s DMO se pochopitelně neomezuje na možnosti uvedené výše, musí být nutně komplexní. Kromě samotné pohybové poruchy není možno pomíjet důležitost případných asociovaných problémů, které často pro svou závažnost ovlivňují život pacienta významněji. Proto je nutno každého pacienta dispenzarizovat u příslušných specialistů (foniatr, oční lékař, ortoptik, psycholog, psychiatr, gastroenterolog, endokrinolog, příp. další). Velmi důležité jsou i další aspekty péče:

- zajištění adekvátními pomůckami (část je možno zajistit v rámci zdravotního pojištění, např. polohovací zařízení, zdravotní kočár, invalidní vozík),
- zajištění adekvátního vzdělávacího programu, na kterém se podílí příslušný speciální pedagog (integrace dítěte se speciálními vzdělávacími potřebami do ZŠ, případně vzdělávání ve speciální škole, příp. domácí vzdělávání),
- zajištění sociálních potřeb pacienta a jeho rodiny (sociální pracovníci, raná péče).

Nově se ve většině regionů ČR konstituují Centra pro diagnostiku a léčbu DMO a pohybových poruch, jejichž zásadním úkolem je zajištění adekvátní a komplexní péče pro všechny pacienty.

Doporučená literatura

1. Miller G, Patterson MC, Bridgemohan C, Hoppis AG: Diagnosis of cerebral palsy. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
2. Miller G, Patterson MC, Bridgemohan C, Hoppis AG: Epidemiology and etiology of cerebral palsy. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
3. Miller G, Patterson MC, Bridgemohan C, Hoppis AG: Management and prognosis of cerebral palsy. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
4. Swaiman KF, Wu Y: Cerebral Palsy. In: Swaiman KF et al: Pediatric Neurology. Principles and Practice. Fourth Edition. Mosby Elsevier, 2006:905–935.
5. Rosenbaum M, Paneth N, Leviton A, Goldstein M et al: A report: the definition and classification of cerebral palsy. Develop Med Child Neurol, 2007;49:8–14.
6. Himmelmann K, Hagberg,G, Beckung E, Hagberg B, et al: The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IX. Prevalence and origin in the birth-year period 1995–1998. Acta Paediatrica, 2005;94:287–294.

12 Mentální retardace

Jan Hálek

Mentální retardaci řadíme do neurovývojových poruch, které je možno obecně definovat jako klinické jednotky způsobené vrozeným defektem některých mozkových funkcí. Takováto definice neurovývojových poruch dovoluje poměrně široký výklad a používání, nicméně v užším slova smyslu sem řadíme zejména ty poruchy, které mají následující společné charakteristiky. Je to zejména složitá patogeneze s velmi významným genetickým podkladem, významné ovlivnění funkčních schopností dětí zejména v sociální sféře, celoživotní průběh a většinou jen omezené možnosti terapie. V následujících kapitolách se zmíníme podrobněji i o dalších významných skupinách neurovývojových poruch (někteří autoři řadí mezi neurovývojové poruchy i dětskou mozkovou obrnu – viz kapitola 11):

- **mentální retardace,**
- **dětský autismus** (viz kapitola 13),
- **hyperkinetické poruchy/ADHD** (viz kapitola 14).

V tab. 12.1 uvádíme v přehledu některé z poruch, které se řadí do této skupiny.

Tab. 12.1: Přehled klinických jednotek řazených k neurovývojovým poruchám

I.	**Poruchy mentálního vývoje**	mentální retardace
		globální vývojová porucha
II.	**Poruchy řeči**	poruchy artikulace a plynulosti řeči
		poruchy řeči (expresivní, receptivní, smíšená)
III.	**Poruchy autistického spektra (pervazivní vývojové poruchy dle MKN)**	
IV.	**ADHD (hyperkinetická porucha dle MKN)**	
V.	**Poruchy učení (specifické vývojové poruchy školních dovedností)**	specifická porucha čtení (dyslexie)
		specifická porucha psaní (dysgrafie)
		specifická porucha počítání (dyskalkulie)
		smíšená porucha školních dovedností
VI.	**Motorické poruchy**	vývojová koordinační porucha
		přechodná tiková porucha
		chronická porucha s motorickými a vokálními tiky
		Tourettův syndrom

Mentální retardace (MR) je stav zastaveného nebo neúplného duševního vývoje, který je charakterizován zvláště porušením dovedností, projevujícím se během vývojového období, postihujícím všechny složky inteligence, to je poznávací, řečové, motorické a sociální schopnosti. Retardace se může vyskytnout bez nebo současně s jinými somatickými nebo duševními poruchami (ICD-10).

Mentální retardace je přitom pouze souhrnný termín, který není vázán na určitou příčinu poškození CNS způsobující následné funkční důsledky, neoznačují se však takto deficity způsobené neurodegenerativními a progresivními onemocněními, případně sekundární změny u psychiatrických poruch. Jde o analogii s jinými poruchami sdružujícími se pod termínem neurovývojová onemocnění (zjednodušeně řečeno jde o statické encefalopatie) vznikající poškozením určitých mozkových center v raných vývojových stadiích (bez ohledu na konkrétní příčinu), které mají negativní vliv na rozvoj dovedností v příslušné oblasti, viz definice DMO.

Termín mentální retardace je tradiční, není však příliš šťastný:

1) přináší s sebou určité sociální stigma,
2) vyvolává nesprávný dojem, že jde pouze o jakýsi přechodný stav (retardace), který se v průběhu času upraví; z obou těchto důvodů existuje snaha tento termín nahradit (intellectual disability, intelektuální handicap, porucha učení, mentální apraxie atp.).

Stanovení diagnózy mentální retardace se pochopitelně opírá o vyšetření a „měření" inteligence. To je relativně problematické u dětí mladších pěti let (metodiky používané v těchto věkových obdobích nejsou obecně považovány za spolehlivé). Z tohoto důvodu se u mladších dětí, které nedosahují v odpovídajícím věku obvyklých vývojových dovedností, spíše používá termín **opoždění psychomotorického vývoje (global developmental delay).**

Klasifikace

Obvyklé a používané je rozdělení dle tíže mentální retardace. Je nutné si ovšem uvědomit, že běžně používané hranice tříd tíže MR jsou stanoveny arbitrárně a nemusí zcela adekvátně odrážet prognózu dítěte a jeho schopnost uplatnění v běžném životě. Rozložení mentálních schopností v populaci je spojité, takže zejména výsledky pohybující se kolem hranic je nutno posuzovat obezřetně. K rozdělení se tedy používá velikost odchylky IQ od hodnoty 100. Za spodní hranici normy je obvykle považována hodnota odpovídající dvěma směrodatným odchylkám nebo hodnota IQ 70. Obvyklé rozdělení potom vypadá následovně, viz údaje v tab. 12.2.

Tab. 12.2: Klasifikace mentální retardace – rozdělení dle hodnoty IQ, odhad schopností a zařazení do běžného života (volně dle Kinzbourne, Wood 2006)

IQ	Závažnost MR	Řečové a vzdělávací schopnosti	Zvládání denních aktivit, možnost zaměstnání
Nezjištěno (pravděpodobně < 70)	neurčená		
70–85	hraniční zóna	přiměřený, ale pozdní rozvoj řeči, často poruchy učení	nezávislé zvládání aktivit, dosažitelné zaměstnání
50 (55)–70	lehká	přiměřený, ale pozdní rozvoj řeči, závažné poruchy učení, minimální schopnost čtení	většinou nezávislé zvládání denních aktivit, výkon jednoduchých prací
35 (40)–50 (55)	střední	pozdní rozvoj jednoduchého jazyka, většinou neschopnost čtení	možný nácvik, potřeba asistence častá, zaměstnání v chráněných dílnách
20 (25)–35 (40)	těžká	slova nebo žádná řeč	možný nácvik, nutná asistence
< 20 (25)	hluboká	většinou se řeč nerozvíjí	plná závislost

Epidemiologie

Udávaná incidence MR značně kolísá – je to dáno odlišnými metodikami a přístupem v jednotlivých studiích. Obecně se výskyt MR v populaci pohybuje kolem 1 %, přičemž asi v 85 % procentech se jedná o lehkou MR. V některých studiích, zejména pokud se ke stanovení diagnózy MRI používá pouze stanovení IQ, je udávaný výskyt MR ještě vyšší a blíží se až 3 %!

Příčiny

Jsou různorodé, patří mezi ně prakticky všechny patologické pochody, které interferují s vývojem mozku a způsobují jeho dysfunkci. Jen v databázi OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) lze pod termínem MR nalézt více než 1200 záznamů. V praxi zůstává příčina MR často nezjištěna, přičemž častěji se to týká lehké MR. Neznámá zůstává příčina až u 2/3 lehké a až u poloviny závažnějších forem MR. Rozdělení příčin se většinou opírá o období, ve kterém došlo k inzultu, na prenatální, perinatální a postnatální či získané. Vůbec nejčastějšími poznanými příčinami MR jsou prenatální genetické příčiny. Chromozomální aberace – nejčastější jednoduchou příčinou MR vůbec je Downův syndrom – trisomie 21. chromozomu. Další častou příčinou jsou X-vázaná onemocnění, nejčastější z nich je syndrom fragilního X. Již méně četnými příčinami jsou AR a AD poruchy. Další odchylky jsou stále častěji zjišťovány i díky podrobnějším genetickým analýzám (aktuálně již běžně dostupná vyšetření prokazující subtelomerické přestavby, perspektivní je další rozšíření metodik komparativní genomické hybridizace do běžné klinické praxe). Další možné příčiny MR jsou zmíněny ve výše uvedené tabulce 12.3.

Tab. 12.3: Příčiny mentální retardace a globálního opoždění psychomotorického vývoje (volně dle Pivalizza a spol., 2011)

Doba působení	Pravděpodobný výskyt (%) těžká/lehká MR	Příčiny
Prenatální	70/51	**Genetické**
		chromozomální aberace (M. Down 9 %, atd.) X-vázaná onemocnění (Fra X 1–2%, atd.) AR onemocnění AD onemocnění
		Jiné prenatální
		VVV CNS (4 %) kongenitální infekce teratogeny (alkohol, olovo, rtuť, fenytoin)
Perinatální	4/5	perinatální asfyxie infekce trauma krvácení do CNS předčasný porod*
Postnatální	5/1	trauma (včetně týrání) krvácení do CNS hypoxie (tonutí) psychosociální deprivace infekce CNS malnutrice tumory CNS
Nejasná doba	18/11	

* Předčasný porod je poměrně významným rizikovým faktorem, ale nikoliv jednoznačnou příčinou MR

Klinický obraz

Děti s MR jsou většinou k vyšetření odeslány na základě neschopnosti dosahovat pro jejich věk obvyklé dovednosti (vývoj řeči, nezralost v chování, sebeobsluha, učení). Někdy rodiče problém pozorují, předběhne-li dítě v dovednostech mladší sourozenec. Obecně platí, že čím je MR závažnější, tím dříve se projeví. Lehké MR mohou být patrné až v souvislosti s předškolní či školní docházkou, vážnější MR se projeví často již před 2. rokem věku významným globálním opožděním psychomotorického vývoje.

Vzhledem k tomu, že příčinou MR je poškození vyvíjejícího se mozku nebo jeho funkce, není překvapením, že se s ní pojí i výskyt dalších příznaků a onemocnění: běžně je doprovází autismus a poruchy chování (30–70 % dětí), záchvatová onemocnění, centrální hybné poruchy (DMO), senzorické poruchy.

Diagnostika

Při diagnostice provádíme následující vyšetření:

- **screeningová vyšetření** – posouzení dovedností je samozřejmou součástí pravidelných prohlídek v rámci péče praktického lékaře o děti a dorost, při podezření na odchylky je vhodné indikovat další vyšetření;
- **vyšetření mentálních schopností** – doposud není jednoznačná shoda na jeho metodice, běžně jsou používány různé standardizované testy srovnávající výkony vzhledem k výkonům očekávaným u vrstevníků; následující testy a škály patří k nejčastěji užívaným, většina z nich je používána i u nás a je standardizována na naši populaci:
  - vývojová škála Bayleyové BSID-II (do 42. měsíce),
  - Kaufmanova hodnotící baterie pro děti (2,5–12,5let),
  - Stanford-Binetova inteligenční škála (2–23let),
  - Wechslerova inteligenční škála pro děti WISC-III (6–12let),
  - Leiterova mezinárodní škála činností (neverbální schopnosti od 2,5 roku);
- **zjištění příčiny:**
  - **podrobná anamnéza** – včetně výskytu neurovývojových nebo genetických onemocnění v rodině dítěte, výskyt opakovaných těhotenských ztrát; anamnéza zahrnuje také informace o prenatálním a perinatálním období, dále kromě informací týkajících se zdravotního stavu a výskytu onemocnění i detailní popis dosavadního vývoje dítěte,
  - **kompletní klinické vyšetření** – včetně antropometrických údajů (výška, váha, obvod lbi – včetně růstových trendů), orientačního vyšetření sluchu a zraku, neurologického vyšetření, chování a příp. rodinných interakcí, zvláštní zřetel musí být kladen na zjištění dysmorfických rysů dítěte,
  - **vyšetření smyslových funkcí** – poruchy senzorických funkcí jednak podstatně ovlivňují výkony v některých složkách mentálních výkonů, jednak jsou často asociovány s MR (15–30 % pacientů s MR trpí významnou zrakovou poruchou, 18 % poruchou sluchu),
  - **laboratorní vyšetření** – jsou indikována na základě výše uvedených vyšetření a v ideálním případě jsou již cílená na specifickou příčinu MR:
    a) **genetické metody** – volba konkrétních metod vždy na základě hodnocení klinického obrazu a anamnestických údajů (karytopizace, diagnostika syndromu fragilního X, subtelomerických přestaveb, Rettova syndromu, případně dalších metodik (molekulární komparativní genomické hybridizace – aCGH),

b) **metabolické vyšetřeních** – jeho eventuální provedení a rozsah opět závisí jednak na již provedených vyšetření (v rámci základního novorozeneckého screeningu) a klinickém obrazu;

– **zobrazovací vyšetření CNS** – jednoznačně preferovanou modalitou je MRI mozku; zjištěné abnormality CNS jsou u dětí s MR velmi četné, bohužel se ve většině případů jedná o málo specifické abnormity (atrofie). V případě plánování MRI vyšetření je nutno brát v potaz pravděpodobnou nutnost analgosedace, v případě MR často i u starších dětí;
– **elektroencefalografické vyšetření** – nemá být indikováno rutinně, jen v případě dětí se záchvatovými projevy a případně u dětí s regresem v oblasti řeči; v tomto případě je nutno zvažovat Landau-Kleffnerův syndrom, který patří mezi epileptické encefalopatie a projevuje se regresem v oblasti řeči a nápadnými elektroencefalografickými projevy ve spánku, záchvaty přitom nebývají pravidlem.

Diagnostický postup je znázorněn v následujícím schématu.

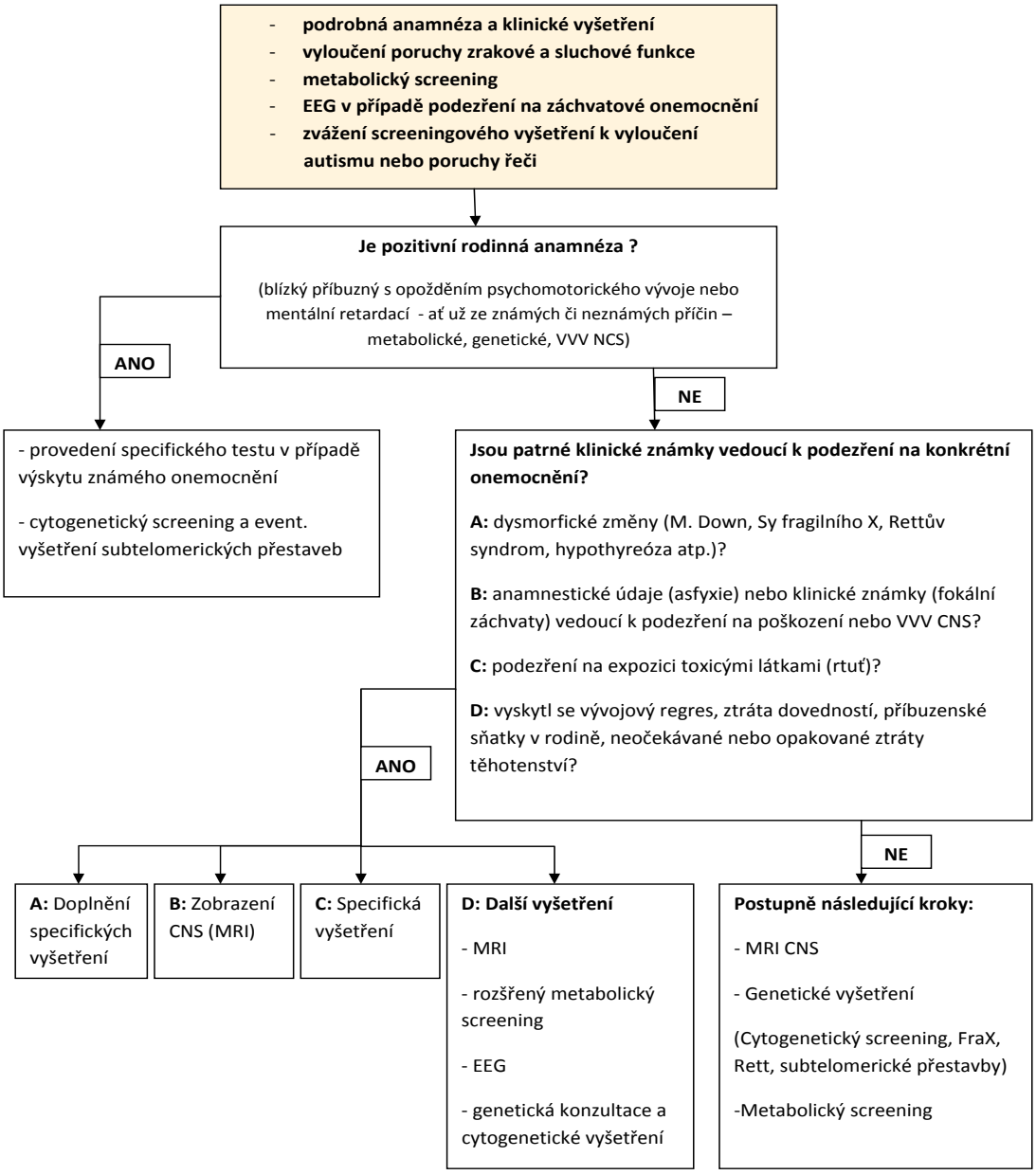


Schéma 12.1: Diagnostický postup u dítěte s globálním opožděním psychomotorického vývoje (volně dle doporučení AAN)

Léčba a opatření

Jen malá část patologických stavů, která působí poškození mozku s následnou mentální retardací je preventabilní nebo léčitelná (hypothyreóza, fenylketonurie nebo další metabolická onemocnění), to bohužel neplatí o příčinách ostatních, zejména o samotném poškození CNS nebo jeho funkcí. Není však možné propadat nihilismu, vhodná komplexní péče může zřetelně ovlivnit rozvoj dítěte a usnadnit jeho zapojení do běžných životních aktivit. Tato komplexní péče o děti s MR se týká několika oblastí:

- diagnostika a léčba MR a jejich příčin, je-li dostupná,
- vyhledávání a léčba asociovaných obtíží a komplikací (péče oftalmologická, foniatrická, pedopsychiatrická – psychiatrická morbidita je u dětí s MR velmi častá, je nutno na ni myslet a umožnit včasnou a účinnou terapii), léčba psychologická aj., dle tíže a příčiny MR),
- časná rehabilitační péče v nejširším slova smyslu (tedy nejen fyzioterapie, ale také rozvoj smyslových, kognitivních a sociálních dovedností); v ČR se touto problematikou zabývají u nejmenších dětí neziskové organizace – jejich prototypem jsou v mnoha regionech střediska rané péče pro děti s kombinovaným či specifickým postižením (zrakovým, sluchovým atd.),
- speciálně pedagogická péče – v předškolním a školním věku, existují dvě varianty – integrace dítěte do běžného kolektivu s případným individuálním vzdělávacím plánem a eventuální pedagogickou asistencí nebo využití speciálních předškolních a školních zařízení; oba přístupy mají svá pozitiva i negativa, volba musí být individualizovaná,
- komplexní sociální a poradenská péče o dítě s MR a jeho rodinu.

Doporučená literatura

1. Sherr EH, Shevell MI: Mental Retardation and Global Developmental Delay. In: Swaiman KF et al: Pediatric Neurology. Principles and Practice. Fourth Edition. Mosby Elsevier, 2006:799–820.
2. Pivalizza P, Miller G: Intellectual disability (mental retardation) in children: Management, outcomes, and prevention. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.

13 Dětský autismus

Jan Hálek

Dětský autismus (DA) je celoživotní neurovývojové onemocnění, které se projevuje poruchou vývoje ve třech základních oblastech (tzv. diagnostická triáda): **sociální interakce, komunikace a chování.** DA se řadí dle aktuální verze Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10) mezi tzv. pervazivní vývojové poruchy (PVP). Mezi PVP se ještě řadí atypický autismus, Aspergerův syndrom, Rettův syndrom, jiná desintegrační porucha v dětství, hyperaktivní porucha sdružená s mentální retardací a stereotypními pohyby a pervazivní poruchy jiné a nespecifikované. Často se používá v obdobném významu jako PVP termín poruchy autistického spektra (PAS).

Etiopatogenetické poznámky

Příčina většiny onemocnění náležících k PVP není jasná (výjimkou je většina případů Rettova syndromu, jejichž příčinou je genetická abnormita – mutace genu MECP2 na distální části dlouhého raménka X chromozomu). Pravděpodobně je jejich geneze multifaktoriální s významným vlivem genetických faktorů (konkordance u monozygotních dvojčat > 36–96 %, obecně riziko u sourozenců 2–18 %, 4× častější výskyt u chlapců). Čas od času se objevují „zaručené" zprávy o objevení příčiny autismu, obvykle tyto zprávy nemají zcela racionální podklad, některé z těchto teorií čekají na vyjasnění (očkování, glutamát, zvýšená střevní propustnost atp.).

Epidemiologie

Jde o relativně časté onemocnění, jeho prevalence se pohybuje v rozmezí 2–9/1 000 osob, kolísá dle použité metodiky a studované populace, výskyt je 4× častější u chlapců.

Ve 45–60 % případů jsou pervazivní vývojové poruchy asociovány s mentální retardací, v 11–39 % s epilepsií, v 10–25 % případů s jinými známými onemocněními.

Od 70. let minulého století došlo ke značnému nárůstu prevalence onemocnění, podstatná část tohoto nárůstu jde na vrub zpřesnění diagnostiky, zda jde i o reálný nárůst není jasné.

Klinický obraz onemocnění

Jak bylo uvedeno, **dětský autismus** je charakterizován poruchami ve třech kardinálních oblastech:

1. **Sociální interakce** – nezájem o kontakt s lidmi (i z nejbližší rodiny), neadekvátní reakce na emoční prožívání ostatních, špatné přizpůsobení chování sociálnímu kontextu.
2. **Komunikace a hra** – opožděný vývoj řeči anebo jeho nedostatečné užívání v sociálním kontaktu. Nedostatek tvořivosti a fantazie při hře a v myšlení.
3. **Stereotypní chování a zájmy** – obsedantní trvání na neměnnosti životních podmínek, odpor ke změnám. Často motorické stereotypní pohyby bez zřejmého účelu. Zúžené a atypické zájmy, často zájem o neživé a mechanické předměty.

Podrobnější popis důležitých příznaků je uveden v diagnostických kritériích nejčastěji užívaných klasifikací MKN-10, DSM-IV, viz tab. 13.1, 13.2.

Tab. 13.1: Diagnostická kritéria pro dětský autismus (F 84.0) dle MKN-10

A)	**Abnormální nebo narušený vývoj je patrný před věkem tří let, a to nejméně v jedné z následujících oblastí**
1	**receptivní nebo expresivní řeč užívaná v sociální komunikaci**
2	**vývoj selektivních sociálních vazeb nebo reciproční sociální interakce**
3	**funkční nebo symbolická hra**
B)	**Celkem musí být přítomno nejméně šest symptomů, uvedených pod bodem 1, 2 a 3, přičemž nejméně dva z bodu 1 a nejméně jeden jak z bodu 2, tak z bodu 3**
1	**Kvalitativní abnormality v reciproční sociální interakci se projevují nejméně ve dvou ze čtyř následujících oblastí:**
	neschopnost přiměřeně užívat pohledu z očí do očí, výrazu tváře, postoje těla a gest k sociální interakci
	neschopnost rozvíjet (způsobem přiměřeným mentálnímu věku a navzdory hojným příležitostem) vztahy s vrstevníky, které se týkají vzájemného sdílení zájmů, aktivit a emocí
	nedostatek sociálně emoční reciprocity, což se projevuje narušenou nebo deviantní reakcí na emoce jiných lidí, nedostatečné přizpůsobování chování sociálnímu kontextu, nebo slabá integrace sociálního, emočního a komunikativního chování
	chybí spontánní snaha o zábavu, zájmy nebo aktivity s jinými lidmi (např. ukazovat, přinášet předměty zájmu jiným lidem nebo na ně upozorňovat)
2	**Kvalitativní abnormality v komunikaci jsou zřejmé alespoň v jedné z následujících oblastí**
	rozvoj mluvené řeči je opožděn nebo úplně chybí a není snaha tento nedostatek kompenzovat používáním gest nebo výrazem tváře jako alternativního způsobu komunikace (často chybí předcházející komunikativní žvatlání)
	relativní neschopnost začít nebo udržet konverzaci (ať už je schopnost řeči na jakékoli úrovni), kde je třeba reciprocně reagovat na komunikaci jiné osoby
	stereotypní a opakující se používání jazyka nebo idiosyntaktické užívání slov nebo frází
	nedostatek různých spontánních her „jakoby“ nebo (v mládí) společenských her
3	**Omezené, opakující se a stereotypní vzorce chování, zájmů a aktivit se projevují alespoň v jedné z následujících oblastí**
	stálé zabývání se jedním nebo více stereotypními a omezenými zájmy, které jsou abnormální co do obsahu nebo zaměření, nebo jedním nebo více zájmy, které jsou abnormální ve své intenzitě a přesně vymezeném druhu, i když ne v obsahu a zaměření
	zdánlivě kompulzivní lpění na specifických, nefunkčních rutinách nebo rituálech
	stereotypní a opakující se motorické manýry, které zahrnují buď poklepávání, nebo kroucení rukama nebo prsty, anebo komplexní pohyby celého těla
	zájem o části předmětů nebo nefunkční prvky hraček (např. vůně, omak, hluk nebo vibrace, které vytvářejí)
C)	**Klinický obraz nelze přičíst jiným pervazivním vývojovým poruchám**
	specifické vývojové poruše receptivní řeči (F80,2) se sekundárními sociálně emočními problémy, reaktivní poruše vztahů (F94,1) nebo desinhibičnímu typu náklonnosti (F94,2), mentální retardaci (F70–F72), s některou přidruženou poruchou emocí nebo chování, schizofrenií (F20) s neobvykle časným vznikem a Rettově syndromu (F84,2)

Tab. 13.2: Diagnostická kritéria pro autistickou poruchu dle DSM-IV (autistic disorder, 299.0)

Kategorie I: K diagnóze je zapotřebí minimálně 6 níže uvedených symptomů z kategorie I, a to nejméně 2 z odstavce A, dále nejméně 1 z odstavce B a nejméně 1 symptom z odstavce C
A) Kvalitativní narušení sociální interakce (nejméně dva symptomy)
výrazně narušená schopnost přiměřeně užívat neverbální chování (oční kontakt, výraz obličeje, postoj těla a gesta) v různých sociálních situacích
neschopnost vytvářet vztahy s vrstevníky s přihlédnutím na dosaženou vývojovou úroveň
malá schopnost spontánně sdílet s ostatními radost a zájmy, mít potěšení ze společné činnosti (například dítě neukazuje věci, které ho zajímají; nepřináší ostatním věci, aby se podívali apod.)
nedostatečná schopnost sociální a emocionální empatie (neúčastní se jednoduchých sociálních hříček, preferuje činnost o samotě, ostatní lidi může využívat jako pomocníky nebo "mechanické" pomůcky)
B) Kvalitativní narušení komunikace (nejméně jeden symptom)
opožděný vývoj řeči nebo se řeč vůbec nevyvine (dítě se nesnaží nedostatek kompenzovat jiným alternativním způsobem komunikace jako jsou například mimika a gesta)
u dětí, které mají vyvinutou řeč, je výrazně postižená schopnost iniciovat nebo udržet konverzaci s ostatními
stereotypní a opakující se používání řeči nebo idiosynkratický jazyk
chybí různorodá, spontánní, symbolická a sociálně napodobivá hra odpovídající vývojové úrovni
C) Omezené, opakující se nebo stereotypní vzorce chování, zájmů nebo aktivit (nejméně jeden symptom)
nápadně výrazné zaujetí pro jednu nebo více činností, které je abnormální buď intenzitou nebo předmětem zájmu (např. meteorologie, statistika)
zjevné ulpívání na specifických, nefunkčních rituálech a rutinní činnosti, odpor ke změnám (mladší děti mohou mít katastrofální reakce na drobné změny jako je změna záclon, nebo změna polohy jídelního stolu, vyžadování stejné cesty)
stereotypní a opakující se motorické manýrování (třepání či kroutivé pohyby rukama a prsty nebo komplexní specifické pohyby celým tělem)
nepřiměřeně dlouho trvající zaujetí částmi předmětů (knoflíky, části těla)
Kategorie II: Opožděný vývoj či abnormální chování alespoň v 1 z následujících kategorií se projeví před 3. rokem věku dítěte
sociální interakce
jazyk ve vztahu k sociální komunikaci
symbolická a fantazijní hra
Kategorie III: Diagnostická kritéria dětské dezintegrační poruchy, Rettova syndromu či Aspergerova syndromu lépe nevyhovují
Nespecifické rysy
nerovnoměrný profil kognitivních schopností (např. hyperlexie)
problémy s užíváním jazyka a jeho gramatickou strukturou, užívání 3. osoby singuláru namísto 1. osoby („já“), mnoho dětí s vysocefunkčním autismem má úroveň receptivního jazyka na nižší úrovni než expresivního
upřednostňování periferního zrakového vnímání (koutkem oka) před přímým pohledem
snížená schopnost imitace pohybů, nachýlená chůze či chůze po špičkách, tleskání, luskání prsty
fascinace pohybem (roztáčení hraček, otvírání a zavírání dveří, fén či jiné otáčející se předměty)
neobvyklé reakce na smyslové podněty (hypersenzitivita na zvuky, světla nebo doteky, nepřiměřená reakce na vůně a pachy
nepřiměřené emocionální reakce (bezdůvodný pláč nebo smích, střídání nálad, afekty, úzkost, absence strachu v nebezpečných situacích)
problémy s chováním (dyskoncentrace, agresivita, sebezraňování, impulzivita, záchvaty vzteku)
problémy se spánkem, jídlem

V této souvislosti je nutno zmínit, že diagnóza dětského autismu zahrnuje celou řadu velmi různých stavů, které se liší jak výskytem jednotlivých příznaků, tak jejich tíží, jinak řečeno, každé dítě s autismem je jiné. Patří sem jak děti s dobrým jazykovým vybavením, které jsou schopny určitého zařazení do společnosti a samostatného života, tak děti afatické, s hlubokou mentální insuficiencí a praktickým chyběním jakékoliv smysluplné komunikace s okolím.

Stručná charakteristika některých z dalších klinických jednotek náležících k PVP:

- **atypický autismus** – opožděný nástup po 3. roce života nebo nesplnění všech kritérií,
- **Aspergerův syndrom** – ve srovnání s DA dobré výkony ve verbální oblasti, vyšší kognitivní úroveň a větší zájem o sociální aktivity; existuje určitá kontroveze – někteří autoři vyjadřují pochybnosti o tom, zda je Aspergerův syndrom zvláštní klinickou jednotkou, či spíše formou vysokofunkčního autismu,
- **Rettův syndrom** – téměř výhradní výskyt u dívek; na počátku je normální vývoj, poté postupná ztráta řeči a manuálních dovedností (po 18. měsících věku), typické je zpomalení růstu hlavy, stereotypní pohyby rukou, demence; příčinou je u většiny případů mutace genu MECP2,
- **jiná desintegrační porucha v dětství** – extrémně vzácná porucha, zpočátku zcela normální vývoj (alespoň dva roky) následovaný rychlou ztrátou schopností a dovedností ve více oblastech.

Diagnostika a vyšetření

Záchyt

Zřejmě nejčasnější možnost záchytu onemocnění má pediatr, na kterého se obvykle rodiče dítěte obracejí v období mezi 18. měsícem až 3. rokem dítěte s obavami ze zpožděného vývoje řeči či její regrese, kvůli zvláštnostem v chování nebo v interakcích s okolím. U Aspergerova syndromu jsou nápadnosti zachyceny později – obvykle mezi 5.–7. rokem života dítěte. Dítě poté bývá odesláno k dalším specialistům (psycholog, dětský psychiatr, dětský neurolog, ORL specialista). Cesta ke správné diagnóze bývala velmi často obtížná, nicméně v současné době, kdy jsou již informace o dětském autismu poměrně rozšířené a dostupné, je brzké vyslovení podezření na toto onemocnění pravděpodobné. Existují i screeningové dotazníky pro časný záchyt onemocnění, jejich nevýhodou je poměrně nízká senzitivita a specifita (např. CHAT), viz tab. 13.3. Nadále zůstává podstatným problémem potvrzení diagnózy dětského autismu nebo ostatních onemocnění z okruhu PVP, zejména v útlém věku dítěte.

Tab. 13.3: Screeningový dotazník pro batolecí věk 18–24měsíců (The Checklist for Autism in Toddlers-CHAT, dle http://www.autismcanada.org/pdfs/ChatScreeningTool.pdf)

A: Otázky pro rodiče:		
1.	Má dítě rádo, když je houpáno na kolenou atd.?	ANO – NE
2.	Projevuje zájem o druhé děti?	ANO – NE
3.	Leze ráno na věci, třeba na schody?	ANO – NE
4.	Hraje si rádo na schovávanou („aha tě" atp.)?	ANO – NE
5.	Předvádí někdy něco, např. vaření čaje na dětském nádobíčku atp.?	ANO – NE
6.	Ukazuje někdy prstem na něco, aby dalo najevo, že to chce?	ANO – NE
7.	Ukazuje někdy prstem, aby dalo najevo zájem o něco?	ANO – NE
8.	Umí si hrát správně s malými hračkami (auta, kostky), tedy nejen je dávat do úst, ohmatávat je nebo jimi házet?	ANO – NE
9.	Přineslo někdy nějakou věc, aby vám ji ukázalo?	ANO – NE

B: Vyšetřující:		
1.	Navázalo s vámi dítě během vyšetření oční kontakt?	ANO – NE
2.	Upoutejte pozornost dítěte, potom ukažte na druhou stranu místnosti na zajímavý objekt a řekněte: „Podívej, to je (jméno hračky)!" Pozorujte tvář dítěte – podívalo se dítě, aby spatřilo, na co ukazujete?	ANO – NE
3.	Upoutejte pozornost dítěte, potom mu dejte šálek čaje a lžičku z nádobíčka a řekněte: „Uvaříš mi čaj?". Předvádí dítě nalévání čaje, pití atd.?	ANO – NE
4.	Řekněte dítěti: „Kde je světlo?" nebo „Ukaž mi světlo!". Ukázalo dítě prstem na světlo?	ANO – NE

B2 – hodnotit jako ANO můžeme jen když se dítě podívá nejen na ruku, ale také na objekt, na který ukazujete,
B3 – možno hodnotit jako ANO i když dítě předvede jiný příklad „hry na něco",
B4 – možno použít i jiný konkrétní nedosažitelný objekt (míša, hračka), pokud dítě nerozumí slovu „světlo".

Klíčové položky
A5, B3 – hra na něco (symbolická hra),
A7 – protodeklarativní ukazování,
B2, B4

Hodnocení rizika autismus
- vysoké riziko – NE u všech klíčových položek (A5, A7, B2, B3, B4),
- střední riziko – NE u A7, B4,
- nízké riziko – nesplňuje výše uvedené.

Doporučený postup
- vysoké a střední riziko – odesláni k dalšímu vyšetření a eventuální specifické intervenci,
- nízké riziko – případné opakování vyšetření s odstupem.

Diagnostika DA nebo PVP

Diagnostika je klinická a opírá se kromě využití základních kritérií o zhodnocení některé ze standardních škál pro PVP. Nejčastěji (i v ČR) používanou škálou je CARS (Childhood Autism Rating Scale), v nejasných případech je možno použít podrobnou škálu ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised). Časová náročnost CARS se udává mezi půl až hodinou, v případě ADI-R až 3 hodiny. Zejména u druhé škály je nutné speciální zaškolení.

Další diagnostika

V rámci diferenciálně diagnostického zkoumání a vyloučení asociovaných či komplikujících problémů jsou běžně doplňována další vyšetření. Měla by však být indikována uvážlivě tak, aby nedocházelo ke zbytečnému zatěžování pacientů. V indikovaných případech je prováděn laboratorní screening (včetně screeningu metabolických vad), genetické vyšetření, ORL a foniatrické vyšetření, neurologické vyšetření. Dnes již jen fakultativně je doporučováno doplnění EEG vyšetření (přítomnost klinických záchvatů nebo pozdní regres řečových dovedností) a MRI mozku (podezření na VVV CNS nebo tuberózní sklerózu).

Diferenciální diagnóza

Je nutno odlišit zejména globální opoždění vývoje a mentální retardaci, specifické poruchy řeči, poruchy sluchu, Landau-Kleffnerův syndrom (získaná epileptická afázie – charakterizována ztrátou řečových schopností a epileptiformním EEG) a jiná psychiatrická onemocnění (úzkostné stavy, obsedantně-kompulzivní porucha apod.).

Terapie

V současné době neexistuje žádná účinná farmakologická léčba proti jádrovým příznakům autismu. Základem proto zůstává ovlivňování těchto příznaků speciálními edukačními programy. Tyto umožňují dítěti maximalizovat rozvoj zejména komunikačních schopností a schopností porozumět sociálním kontextům. Metodik je popsáno i používáno mnoho, jsou různorodé a jejich efektivita kolísá. Tuto, pro děti s DA a PVP naprosto zásadní terapii, poskytují v ČR v úzké spolupráci s rodinnou v útlém věku střediska rané péče specializující se na tuto problematiku a později speciálně pedagogická centra či speciální předškolní a školní zařízení.

Farmakologicky lze zasahovat pouze symptomaticky a léčit behaviorální poruchy (agresivitu, stereotypie, rituály), poruchy emotivity (anxietu, depresivní rozlady) a poruchy spánku. Stejně jako v případě příčin autismu i v oblasti terapie se objevují velmi často „nové" metody léčby. Zde je nutno opět zdůraznit, že není známa účinná terapie, která by dokázala odstranit „jádrové" příznaky autismu.

Prognóza

Péče o děti i dospělé pacienty s DA je často extrémně náročná. Chování podstatné části pacientů s DA je nevyzpytatelné a často obtížně korigovatelné, mohou tak být nebezpeční sobě i jiným, vyžadují proto nutně celodenní dohled. K tomu přistupuje pravidelně vyjádřená porucha komunikace a emoční vzájemnosti, která nutně negativně ovlivňuje vztah mezi dítětem a pečujícími osobami. I přes obvyklé somatické zdraví může být péče o pacienty s DA paradoxně mnohem náročnější ve srovnání s péčí o imobilní pacienty se závažným hybným postižením.

Určitě více než dvě třetiny dětí s DA jsou pro závažné potíže i v dospělosti trvale závislé na péči rodiny nebo institucí, pouze 5–20 % z nich (obvykle hodnoceni jako tzv. vysoce funkční autisté – tedy nejlehčí stupeň postižení bez přítomností mentální retardace) je schopno alespoň částečné samostatnosti. Určitá část pacientů (zejména s hlubokou a těžkou mentální retardací) oproti tomu potřebuje i trvalou ošetřovatelskou péči.

Termín autismus je často v dnešní společnosti vnímán ne zcela adekvátně především jako něco zajímavého, tajemného, s oblibou se zdůrazňují některé zvláštní a výjimečné schopnosti, které se však vyskytují jen u menšiny pacientů, (v podobném duchu autismus prezentoval i známý film Rainman s Dustinem Hoffmanem). Je však nutno znovu zdůraznit, že se jedná především o velmi závažné a sociálně invalidizující onemocnění, které má velmi významný negativní vliv na život pacienta i jeho rodiny.

Doporučená literatura

1. Augustyn M: Clinical features of autism spectrum disorders. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
2. Augustyn M: Terminology, epidemiology, and pathogenesis of autism spectrum disorders. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
3. Hirtz DG, Wagner A, Filipek PA: Autistic Spectrum Disorders. In: Swaiman KF et al: Pediatric Neurology. Principles and Practice. Fourth Edition. Mosby Elsevier, 2006:905–935.
4. Thorová K: Poruchy autistického spektra. Praha, 2004, Portál.

14 Hyperkinetická porucha, ADHD

Jan Hálek

Hyperkinetická porucha, tj. **porucha s deficitem pozornosti a hyperaktivitou** (**A**ttention **D**eficit/**H**yperactivity **D**isorder – ADHD) se manifestuje v raném věku příznaky hyperaktivity, impulzivity a poruchami pozornosti. Porucha je velmi častá a její symptomatologie má významné negativní důsledky na funkční schopnosti dítěte (jeho „fungování" – „functioning") v oblasti sociální, akademické i profesní.

Terminologické poznámky

V minulém století se podstatným způsobem měnil pohled na některé z neurovývojových poruch. V určitém období převažoval relativně komplexní a kauzální přístup k problematice, který vysvětloval jejich příznaky jako výraz poškození mozkové funkce, které však nemá jednoznačný korelát při zobrazení CNS. V tomto konceptu se používaly termíny „minimální mozkové poškození" (MBD), respektive „lehká mozková dysfunkce"(LMD). Tento pohled se postupně měnil a aktuálně jednoznačně převažuje tendence k deskriptivnímu (syndromologickému) pojetí. Mezinárodní klasifikace nemocí používá od své 10. verze termín **Hyperkinetické poruchy** (F90), americké diagnostické manuály psychiatrických poruch DSM (od verze III. z roku 1980) používají termín **Porucha s deficitem pozornosti a hyperaktivitou (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD)**.

Nutno podotknout, že opuštěný koncept LMD resp. MBD měl zcela jistě své určité výhody – snažil se o pokrytí stavů, jejichž závažnost nedovolila zařazení mezi již definované poruchy typu např. DMO, MR (adjektiva „minimální" – MBD, resp. „lehká" – LMD, tu vyjadřují tuto skutečnost, nikoliv banalitu obtíží) a zároveň způsobovala významné obtíže v běžném životě. Dobře přitom vystihoval skutečnost, že u jednoho pacienta se často vyskytují potíže z více oblastí, které se dnes pojímají jako samostatné jednotky (ADHD, poruchy učení, tiková porucha, vývojová porucha koordinace apod.). Naopak nesporná výhoda aktuálního přístupu je v selektivitě přístupu k výzkumu, diagnostice a terapii jednotlivých poruch.

Klasifikace

Určitý zmatek do terminologie a klasifikace poruchy vnáší existence dvou běžně používaných klasifikačních systémů. V Evropě používaná Mezinárodní klasifikace nemocí a jeho aktuální verze MKN-10 používá termín **Hyperkinetické poruchy (F90)**, velmi rozšířený americký manuál DSM IV termín **ADHD**. Oba systémy se přitom liší – platí, že diagnostická kritéria pro ADHD (DSM IV) jsou šířeji pojatá, zatímco kritéria pro Hyperkinetické poruchy jsou užší a zahrnují vlastně pacienty se závažnější formou poruchy. Oba termíny tedy není vhodné jednoduše zaměňovat. Zdá se, že přístup zvolený v DSM IV (ADHD) je šťastnější, důvodem je mimo širší záběr i vhodné další rozdělení poruch, které umožňují klasifikovat i čistou poruchu pozornosti bez hyperaktivity, jež rozhodně není vzácností.

Epidemiologie

Udávaná prevalence kolísá mezi 2–18 %, kdy velký rozptyl těchto hodnot je ovlivněn použitím diagnostických kritérií, která se významně liší. V jedné z epidemiologických studií z roku 2007 dle DSM IV byla prevalence ADHD u dětí ve věku 4–17 let ve výši 9,5 % (13,2 % chlapců, 5,6 % u dívek) a zvyšovala se s věkem na 6,6 % ve věku 4–10 let a na 13,6 % ve věku 15–17 let.

Patogeneze

Není definitivně vyřešena, zřejmě se jedná o primárně geneticky založenou nerovnováhu v oblasti metabolizmu katecholaminů v mozkové kůře – svědčí proto výsledky výzkumů v oblasti strukturálního a funkčního zobrazení CNS, neuropsychologické studie, výzkumy u zvířat a příznivý efekt léků (methylfenidát) ovlivňujících aktivitu katecholaminů v CNS:

- **neuroanatomické studie** – děti s ADHD mají častěji určité strukturální a funkční odlišnosti při zobrazení CNS (menší objem mozečku, mozku, chybějící nebo opačnou asymetrii nucleus caudatus, výraznější šedou hmotu v zadní temporální a dolní parietální kůře, redukovanou globální a lokální aktivaci v oblasti bazálních ganglií a předních frontálních laloků – methylfenidát tuto aktivaci ovlivňuje),
- **klinická korelace** – neuropsychologické testování v souladu s výše uvedenými změnami prokazuje poruchu exekutivních funkcí (procesů ovlivňující plánování) a obtíže s inhibicí,
- **metabolizmus katecholaminů** – ve studiích u zvířat bylo zjištěno, že noradrenergní systém se účastní na modulaci vyšších kortikálních funkcí (včetně pozornosti, vigilance, reaktivity a exekutivních funkcí), nerovnováha mezi systémy norepinefrinu a dopaminu v prefrontální kůře se tedy může podílet na patogenezi ADHD.

Etiologie

Na vznik ADHD mohou mít vliv následující faktory:

a) **genetické faktory** – konkordance u monozygotních dvojčat je udávána v 50–92 % případů, u dizygotních pak 29–33 %; předpokládá se přitom polygenní model dědičnosti s poměrně malým efektem jednotlivých genů; mezi geny, které mohou hrát roli v patogenezi onemocnění patří např. dopaminový transportér DAT, dopaminové receptory (DRD2–5), noradrenergní geny NET1, COMT atp.,
b) **vnější faktory** – otázka potenciálního vlivu vnějších vlivů zůstává kontroverzní, zvažoval se vliv dietních faktorů (aditiva, sladidla, potravinová alergie, deficit esenciálních mastných kyselin, deficit železa a zinku),
c) **další faktory** – významně asociovány s ADHD, patří sem nízká porodní hmotnost, prenatální expozice alkoholem a trauma CNS u malých dětí.

Klinický obraz

Porucha je charakterizována časným výskytem a kombinací příznaků, tj. nadměrné aktivity, špatného ovládání chování a nepozorností či neschopností trvale se soustředit na daný úkol. Příznaky se objevují ve více situacích a jsou dlouhodobé. Pro děti je typické, že nemají vytrvalost, nemají v oblibě činnosti, které vyžadují duševní úsilí a mají sklon přecházet od jedné aktivity k druhé, aniž by některou z nich dokončily, často a snadno se nechají z činností vyrušit. Neumí a nezvládají si zorganizovat čas. Bývají nedbalé, impulzivní, mívají četné úrazy. Často se prohřešují proti pravidlům, ani ne tak pro jejich úmyslné porušování, jako pro výše uvedené. Mohou selhávat i v prospěchu, i když nejde o problém intelektu – bývají ve škole postihovány

za nekázeň, zapomínání úkolů, nedbalost a vyrušování. Mohou být neoblíbené a snadno se v kolektivech dostávají do izolace. Velmi přehledný popis příznaků obsahují dva níže uvedené diagnostické systémy (viz tab. 14.1. a 14.2).

Tab. 14.1: Diagnostická kritéria dle MKN-10 (F90 Hyperkinetická porucha)

Porucha pozornosti[1]	není schopno věnovat bližší pozornost detailům nebo dělá chyby z nepozornosti při školních úlohách, práci nebo jiných aktivitách
	nedokáže udržet pozornost při plnění úkolů nebo při hře
	zdá se, že neposlouchá, co se mu říká
	nedokáže sledovat a plnit instrukce nebo dokončovat domácí úkoly, povinnosti atp. (nikoliv jako neporozumění nebo protest)
	nedokáže si zorganizovat aktivity a úkoly
	vyhýbá se/nemá rádo úkoly, které vyžadují vyšší duševní úsilí
	často ztrácí věci
	snadno se nechá vyrušit vnějšími podněty
	často zapomíná.
Hyperaktivita[2]	hraje si s rukama nebo nohama, vrtí se na židli
	opouští při vyučování lavici nebo nevydrží sedět v situacích, kdy je to vyžadováno
	pobíhá nebo se pohybuje v situacích, kdy je to nevhodné (u adolescentů nebo dospělých může jít jen o pocit neklidu)
	je hlučný(á) při hře nebo má potíže s adekvátním ztišením
	projevuje přetrvávající nadměrnou motorickou aktivitu, která není modifikována sociálním kontextem nebo požadavky
Impulzivita[3]	vyráží odpovědi dříve, než je dokončená otázka
	nedokáže čekat v řadě nebo vyčkat, až na něj přijde řada
	přerušuje nebo ruší ostatní (vstupuje do konverzace nebo hry)
	hovoří nadměrně a neadekvátní vzhledem k sociálním situacím

[1] Nejméně 6 z následujících příznaků trvajících nejméně 6 měsíců, způsobujících významné obtíže a neodpovídající vývojové úrovni dítěte.

[2] Nejméně 3 z následujících příznaků trvajících nejméně 6 měsíců, způsobujících významné obtíže a neodpovídající vývojové úrovni dítěte.

[3] Nejméně 1 z následujících příznaků trvající nejméně 6 měsíců, způsobujících významné obtíže a neodpovídající vývojové úrovni dítěte.

Hyperkinetická porucha definovaná MKN-10 vyžaduje současnou přítomnost narušení pozornosti, hyperaktivitu a neklid, může a nemusí se vyskytovat porucha chování.

Tab. 14.2: Diagnostická kritéria ADHD dle DSM-IV (porucha pozornosti s hyperaktivitou)

Položka 1[1]	
	nedaří se mu soustředit se na detaily nebo dělá chyby z nepozornosti při plnění školních úloh, prací nebo jiných aktivit
	má potíže s udržením pozornosti při úkolech nebo herních aktivitách
	často se zdá, že neposlouchá, co se mu říká
	nedokáže sledovat a plnit instrukce a nedokončuje školní úlohy a povinnosti (nikoliv však kvůli opozičnímu chování nebo neporozumění zadání)
	má potíže s organizací úkolů a aktivit
	vyhýbá se a nemá v oblibě aktivity, které vyžadují setrvalé duševní úsilí
	ztrácí věci nutné k plnění úkolů a aktivit (hračky, školní pomůcky, pera, knihy atd.)
	snadno se nechá vyrušit vnějšími podněty
	často zapomíná na každodenní povinnosti
Položka 2[2]	
Hyperaktivita	často si hraje nebo pohybuje rukama nebo nohama a vrtí se na židli
	často vstává ze židle při vyučování nebo v jiných situacích, kdy by mělo zůstat sedět
	často pobíhá nebo se nadměrně pohybuje v nevhodných situacích (u dospělých nebo adolescentů může jít jen o pocit neklidu)
	mívá potíže hrát si potichu nebo v klidu něco jiného dělat
	je často"na pochodu" nebo se chová jakoby „mělo v sobě motor"
	často nadměrně mluví
Impulzivita	často vyhrkne odpověď dříve, než je dopovězena otázka
	mívá problém s čekáním, až na ně přijde řada
	často přerušuje nebo ruší ostatní (skáče do řeči, plete se do hry)
Další kritéria	některé z příznaků jsou přítomny před 7. rokem věku dítěte
	některé z příznaků se vyskytují ve dvou nebo více situacích (např. ve škole i doma)
	musí být zřejmé, že uvedené symptomy způsobují významné narušení funkčních schopností („functioning") v oblasti sociální, vzdělávací či pracovní

[1] Nejméně 6 z následujících příznaků nepozornosti přetrvávajících déle než 6 měsíců, v míře způsobující poruchy přizpůsobivosti dítěte a neodpovídající jeho vývojové úrovni.

[2] Nejméně 6 následujících příznaků hyperaktivity/impulzivity přetrvávajících déle než 6 měsíců, v míře způsobující poruchy přizpůsobivosti dítěte a neodpovídající jeho vývojové úrovni.

Diagnostický manuál DMS-IV dělí ADHD do tří podtypů:

1. s převládající poruchou pozornosti – inattentative type (děti s tímto typem poruchy bývají paradoxně popisovány spíše jako pomalé, lenivé, mohou být až hypoaktivní),
2. s převládající hyperaktivitou a impulzivitou – hyperactivity/impulsivity type,
3. smíšenou poruchu – combined type.

Asociované obtíže

Jsou u Hyperkinetické poruchy/ADHD velmi časté, doplňují klinický obraz až u 2/3 dětí. Uvádí se, že u 50 % dětí se vyskytuje porucha opozičního vzdoru, jiné poruchy chování u 30–50 %, poruchy nálady 15–20 %, úzkostné poruchy 20–25 %, specifické poruchy učení u 10–25 %, časté

jsou i motorické poruchy (Tourettův syndrom a jiné tikové poruchy, vývojová porucha koordinace atd.). U adolescentů je časté i zneužívání návykových látek, u dospělých poruchy nálady, zneužívání návykových látek včetně alkoholu a poruchy osobnosti – antisociální a hraniční.

Průběh a prognóza

V povědomí veřejnosti stále přetrvává představa, že potíže u hyperkinetické poruchy/ADHD jsou pouze přechodné a s věkem ustupují. Faktem je, že u 30–80 % dětí přetrvávají známky poruchy do adolescence a až v 65 % do dospělosti – i když klinický obraz se pochopitelně mění. Příznaky ADHD se mohou projevovat i v sedmé dekádě života, bohužel neexistují pochopitelně validní follow-up studie. Zdá se, že by i dospělí mohli profitovat z dlouhodobé léčby psychostimulace. Vyšší riziko přetrvání potíží mají jedinci s pozitivní RA a četnými komorbiditami – zejména ti s poruchami chování, nálady a úzkostnými poruchami.

O tom, že ADHD není lehká ani neškodná porucha svědčí i následující data. Pacienti s ADHD jsou častěji vylučování ze školy (32–40 %), málo z nich má vysokoškolské vzdělání (5–10 %), často mají málo přátel (50–70 %) a užívají návykové látky. Také častěji jako mladiství působí dopravní nehody, onemocní přenosnými pohlavními chorobami (16 %) a dívky častěji otěhotní (40 %).

Terapie

Obecně je v terapii používáno více léčebných postupů, na jedné straně zejména psychoterapie spolu s režimovými a psychosociálními opatřeními, na druhé straně farmakoterapie. V relativně kvalitních studiích byl prokázán větší efekt farmakologické nebo kombinované léčby ve srovnání s léčbou nefarmakologickou (psychoterapie + režimová a psychosociální opatření).

Příklady režimových opatření u dětí s hyperkinetickou poruchou/ADHD:

- dodržování pravidelného denního rozvrhu,
- minimalizování možnosti vyrušení při plnění úkolů,
- zajištění zvláštního a vhodně upraveného pracovního místa,
- stanovování postupných a dosažitelných cílů,
- odměňování pozitivního chování,
- omezování možností výběru,
- výběr adekvátních aktivit, ve kterých může být dítě úspěšné (koníčky, sporty),
- škola – lavice blízko učitele, dostupnost přehledného zadání úkolu (bodově), individuální studijní plán (více času na splnění úkolů, častější přestávky atp.).

Za první volbu ve farmakoterapii hyperkinetických poruch/ADHD se považují **psychostimulancia**, které modulují působení katecholaminů v CNS – zvyšují dopaminergní transmisi ve frontálních a limbických oblastech. Preskripce těchto léků podléhá v ČR opatřením pro skupinu omamných a psychotropních látek skupiny I, mimo jiné je nutné užití zvláštního receptu s modrým pruhem ve více kopiích atp. Výsledky studií však ukazují, že psychostimulancia riziko vzniku závislosti nezvyšují, naopak nepřímo snižují. Tyto léky patří k léta používaným a ověřeným jak praxí, tak mnoha kvalitními randomizovanými studiemi. Obvyklá efektivita každého z užívaných farmak se pohybuje kolem 70 %, z toho až 90 % dětí zareaguje pozitivně alespoň na jedno z psychostimulancií. Z logiky věci a zkušeností vyplývá, že nejpříznivější efekt stimulacií připadá na symptomy poruchy pozornosti, nižší je ovlivnění přidružených poruch. Do této skupiny patří zejména methylfenidát, amfetamin, dextroamfetamin. V ČR je léta registrován krátkodobě působící **methylfeni dát** (Ritalin – podává se obvykle ve dvou dávkách

ráno a v poledne, případně 3. dávka odpoledne po návratu ze školy, zahajuje se 5mg/dávku s eventuálním dalším navyšováním, obvyklá je denní dávka 10–20 mg) a v posledních letech i jeho retardovaná forma (Concerta), která umožňuje jednodenní podávání a nižší kolísání hladin. Methylfenidát je v ČR schválen pro léčbu hyperkinetických poruch/ADHD pro dětské pacienty od 6 let. Užití těchto přípravků pro dospělé pacienty není rozšířeno a ani schváleno, i když z výše uvedených dat by bylo více než logické. Mezi možné nežádoucí účinky patří nespavost, snížená chuť k jídlu, méně i bolesti břicha a hlavy – posledně jmenované příznaky jsou většinou mírné a postupně ustupující.

Od roku 2007 je v ČR schválen pro léčbu hyperkinetických poruch/ADHD také nestimulační inhibitor norepinefrinového transportéru **atomoxetin** (Strattera), podává se v jedné ranní dávce. Jeho výhodou je fakt, že se neřadí mezi psychostimulační látky, má jiné spektrum nežádoucích reakci a širší spektrum účinku týkající se i některých běžných komorbidit. Aktuálně je jeho použití rezervováno pro případy, u kterých není úspěšná nebo možná léčba methylfenidátem. V léčbě je také možno použít **antidepresiva** (tricyklická, SSRI), **klonidin** nebo **neuroleptika**, většinou již při zohlednění komorbidních poruch pacientů.

Doporučená literatura

1. Dudová I, Hrdlička M: Hyperkinetické poruchy v dětství. Postgraduální medicína 2003, 7:721–726.
2. Krull KR et all: Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Epidemiology and pathogenesis. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
3. Krull KR et all: Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Clinical features and evaluation. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
4. Mandelbaum DE: Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder. In: Swaiman KF et al: Pediatric Neurology. Principles and Practice. Fourth Edition. Mosby Elsevier, 2006:871–886.

15 Bolesti hlavy

Marta Neklanová

Bolesti hlavy patří napříč světem i věkovými kategoriemi k jedněm z nejčastějších zdravotních obtíží. Jsou to nepříjemné pocity, které narušují obvyklou kondici a náladu pacientů a jsou také často spojeny s omezením aktivity a výkonu. U dětí jsou jedním z nejčastějších důvodů školních absencí. Mohou být signálem lokální či vzdálené poruchy funkce organismu. Představují nepříjemný senzorický a emocionální zážitek spojený se skutečným či potencionálním poškozením tkání.

Akutní bolest je obvykle signálem úrazu či onemocnění případně porušení integrity organizmu. Akutní bolest je z biologického hlediska účelná a je nutno k ní přistupovat razantně. Rozhodující roli má farmakoterapie při současném odstranění příčiny. Chronická bolest nemá žádnou biologicky užitečnou funkci a je zdrojem tělesných, duševních i sociálních útrap, je specifickým zdravotnickým i společenským problémem. Nezanedbatelná je v ordinaci dětských neurologů i pediatrů skutečnost, že rodiče dětí, u kterých se objeví bolest hlavy, myslí velmi často na souvislost s možným mozkovým nádorem a jeho vyloučení je pro ně prvořadé.

Ve věku do 18 let zažilo silnější bolest hlavy 90 % dětí. Častější nebo silnější bolest hlavy má ve věkové kategorii 4–18 let 20 % dětí. Prevalence závisí na věku. Ve věkové skupině 4–6 let je to 4,5 %, mezi 16.–18. rokem věku 27,5 %. Ve věkové kategorii 12–14 let trpí chronickou každodenní bolestí hlavy 1,5 % dětí. Rozdíly v prevalenci bolesti mezi chlapci a dívkami ve věku do 12 let není, nad 12 let pak převažují zvláště u migrén dívky, a to 28–36 % : 20 %.

Již dávno byly identifikovány struktury citlivé na bolest.

Bolestivé tkáně

Extrakraniální tkáně – všechny jsou citlivé na bolest, ale v rozdílném stupni – perikraniální arterie, pokožka, galea aponeurotica, svalstvo hlavy a horní části šíje, periost – sliznice nosu a paranazálních dutin, zevní střední a vnitřní ucho – tkáně inervovaná n. V a C1-3.

Intrakraniální tkáně – citlivé jsou především velké arterie extracerebrální a další tkáně:

- na bázi mozku – arteria basilaris, arteria vertebralis, circulus arteriosus Willisi,
- na konvexitě – arteria meningea frontalis media, arteria occipitalis,
- arteria cerebralis anterior, media a posteriori.

Vény mozku a venózní siny:

- část dura mater na bázi mozku, durální arterie a vény,
- nervus V, VII, IX, X, C1-3, falx a tentorium cerebelli,
- centra modulující bolest v mozkovém kmeni.

Nebolestivé tkáně:

- lebka včetně diploických vén a emisárií,
- mozková tkáň,
- podstatná část dury hlavně na konvexitě, pia mater a arachnoidea,
- ependym a plexus chorioideus mozkových komo.

Bolest vzniká působením následujících mechanizmů:

1. dilatace kraniálních arterií – migréna, toxické bolesti hlavy,
2. tlak nebo tah na arterie a dislokace venózních sinů zejména u intrakraniálních procesů, nitrolební hypertenze a hypotenze,
3. zánětlivé a traumatické postižení citlivých tkání při meningitis, arteriitis,
4. reflexní a svalové spasmy při morfologické patologii horní C páteře a CC přechodu, pokud trvají dlouho, mohou působit poruchy dynamiky především krční páteře.

Poznatky byly později doplněny o informace o projekcích trigeminálního systému. Byla také zjištěna důležitá úloha mediátorů bolesti a byly popsány mechanizmy centrální senzitizace i centrální inhibiční modulace trigeminálního systému.

Při stanovení diferenciální diagnostiky bolesti hlavy používáme Inovované klasifikační schéma IHS z roku 2004 (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society 2004), které přepracovává a doplňuje dřívější klasifikace IHS z roku 1988 a 1997 na základě nových poznatků a vzniku nových klinických jednotek. V České republice se používá jeho modifikovaná verze, ale v zásadě vždy dělí problematiku bolestí hlavy na 3 velké skupiny: na **primární** a **sekundární bolesti hlavy** a **cluster headache**.

Primární bolesti hlavy – nemají prokazatelný organický podklad, kterým bychom uměli doložit příčinu bolesti. Problémem je samotná bolest, která má příslušné klinicky typické charakteristiky podle kterých tuto bolest dále rozděluje.

Sekundární bolesti hlavy – bolest je projevem organického onemocnění. Lze je pak odlišit, příp. klasifikovat nebo zařadit podle znalosti příčiny vzniku obtíží.

Obecně existují tzv. ***varovná znamení (red flags)***, která nepřímo ukazují na možnou sekundární bolest hlavy, v jejichž spojitosti pak může být bolest hlavy příznakem nebezpečného a akutního onemocnění, zvláště v následujících případech:

- náhlá velmi silná bolest hlavy, jakou pacient ještě nezažil,
- silná bolest hlavy, která narůstá, případně je provázena zvracením,
- silná bolest hlavy, která se objeví po tělesné námaze,
- bolesti hlavy, doprovázené horečkou nebo zvracením,
- bolest hlavy, doprovázená jakoukoliv neurologickou ložiskovou symptomatologií (paréza, poruchy řeči, obrna pohledu, porucha vědomí, poruchy rovnováhy, epileptický záchvat aj.),
- bolesti hlavy u pacientů s malignitou v anamnéze či HIV pozitivitou.

U dětí do 2 let pak především:

- abnormní růst obvodu hlavy,
- vynucené držení hlavy,
- porucha chůze, rovnováhy.

Ve všech těchto případech je nutné urychlené odeslání pacienta ke specialistovi nebo do nemocnice, kde budou provedena nezbytná vyšetření (CT, MR, likvor, angiografie a další).

Cluster headache – bolest hlavy, která je u dětí a adolescentů relativně málo častá. Jde o prudké bolesti lokalizované periorbitálně jednostranně spojené s překrvením spojivky, Hornerovým syndromem a slzením oka. Epizody mají krátké trvání (desítky minut až hodina) a vyskytují

se v tzv. nakupení (cluster) i několikrát za den do určitého období v roce. Po atace je nemocný vyčerpaný fyzicky i psychicky. Léčba triptany a inhalací kyslíku.

15.1 Primární bolesti hlavy

15.1.1 Migréna

Migrénou se rozumějí bolesti hlavy, které nastupují záchvatovitě a opakují se v určitých časových intervalech. Většinou jsou pulzující, obvykle jednostranné, občas i oboustranné; často se mění strana bolesti od jednoho záchvatu k druhému. Typickými průvodními projevy jsou ztráta chuti k jídlu, nevolnost, zvracení, světloplachost, přecitlivělost na hluk. Migrenózní bolesti neumožňují pokračovat v běžné denní činnosti. Bolesti hlavy mezi záchvaty nejsou. V dětském věku mají charakter často spíše difuzní nebo s lokalizací do spánkové oblasti a s četnými vegetativními projevy kratšího trvání než u dospělých.

Výskyt

V Evropě a USA trpí migrénou 20 % žen a 8 % mužů a téměř 10 % dětí kolem 10.–12. roku věku. Migréna je u žen dvakrát častější než u mužů, ovšem v dětském věku do 12 let převažují chlapci. Migréna se neváže na určité znaky osobnosti nebo povahy.

Patofyziologie

Vlastní podklad vzniku migrenózního záchvatu není dodnes zcela jasný, existuje více teorií. Dnes se obecně přijímá teorie „spouštěče“ v mozkovém kmeni, který při podráždění vyvolává regionální změny prokrvení v mozkových plenách a změny v koncentracích mediátorů, což vede k místním edémům, sterilnímu zánětu plen a dráždění nervových zakončení. Snížení průtoku pod jistou hranici vyvolá příznaky aury. Vrozená je pouze náchylnost ke vzniku migrenózních záchvatů, jak tomu nasvědčují pozorování častého výskytu onemocnění v rodinách, aniž by bylo možno stanovit přesnou předpověď pro příští generaci příslušníků rodiny. Mendelovsky se dědí velmi malá část (familiární hemiplegická migréna s prokázanou mutací CACNL1 genu pro napěťově řízený vápníkový kanál).

Klasifikace migrén

- Migréna bez aury,
- migréna s aurou,
- dětské periodické syndromy,
- retinální migréna,
- komplikovaná migréna,
- varianty migrény.

Klinický průběh

Obvykle má následující fáze, liší se ale podle konkrétního typu migrény:

- **Prodromální fáze** – trvá hodiny až dny, jedná se o labilitu v extracerebrálním řečišti, která se může projevit blednutím i zrudnutím, otoky v obličeji, psychickou rozladou, zadržováním tekutin, zácpou, paresteziemi apod. Tato fáze nemusí být vyjádřena.

- **Aura** – s projevy korové či kmenové dysfunkce (zraková, senzitivní, motorická, senzorická či smíšená symptomatologie). Přichází bezprostředně před záchvatem, trvá několik sekund až cca 60 minut. Dochází obvykle k symptomatologii z oblasti zrakového systému – míhání v obou očích, objevuje se skotom, u jiných pacientů může dojít ke změněnému vnímání okolí (předměty a prostory se mohou jevit menší nebo větší, různě zakřivené apod.). Objevují se parestezie, parézy, fatická porucha aj. Po odeznění těchto příznaků se objeví vlastní bolest.
- **Vlastní záchvat migrény –** bolest je středně silná nebo silná, jedno i oboustranná (v čele, za okem, za spánkovou kostí), je pulzující nebo tlaková a fyzickou námahou se zhoršuje. Přistupují k ní neurologické iritační projevy, např. přecitlivělost na jasné světlo, hluk, silné čichové projevy. Součástí migrény je v řadě případů nevolnost, příp. zvracení. Nemocní mají rovněž kůži přecitlivělou na dotyk. Součástí záchvatu jsou rovněž vegetativní projevy – průjem, bušení srdce, bledost obličeje, pokles krevního tlaku. Nemocní v této fázi vyhledávají klidnou zatemněnou místnost, odhlučněnou, nejsou schopni jakékoliv činnosti. Trvání bolesti je podle způsobu léčby rozdílné, několik hodin až 3 dny. Úlevu přináší obvykle následný spánek.
- **Postdromální fáze –** období, kdy už není bolest hlavy, ale nemocný je unavený a necítí se ještě v kondici.

Diagnostika

Pro migrénu neexistuje žádné specifické vyšetření zobrazovací, laboratorní ani elektrofyziologické. Přesto je nutné je provést, zvláště při 1. atace, protože pro diagnózu je nutné znát typický i atypický klinický průběh.

Provokující momenty:

- stres, konflikty s rodiči, učiteli i spolužáky – často se projeví až po odeznění konfliktu,
- porušení spánkového stereotypu, některé potraviny (čokoláda s nízkým obsahem kakaa, pizza, párky, trvanlivé salámy, mléko, sušené ovoce konzervované sloučeninami síry, ořechy, citrusové plody, banány, tučná a smažená jídla, sýry s modrou plísní, konzervační barviva, glutamát),
- funkční poruchy pohybové soustavy,
- hormonální cyklus, hormonální antikoncepce,
- blikavé světlo, pach, silné parfémy,
- atmosférické vlivy.

Terapie

Režimová opatření – již v začátku záchvatu migrény je vhodné uchýlit se do samostatné místnosti chráněné před světlem a hlukem ideální je rovněž přiložení vaku s ledem či jiného studeného obkladu přes oči, čelo a spánky. Současně podání medikamentů.

Medikamentózní léčba (akutní léčba):

- jednoduchá analgetika, nesteroidní antirevmatika – k řešení akutní bolesti, případně při mírnějších migrenózních záchvatech, u dětí preferujeme především *paracetamol* a *ibuprofen,* u adolescentů a dospělých *kyselinu acetylsalicylovou,* uvedená léčiva mají dobrý analgetický efekt u většiny pacientů; preferujeme rozpustné formy léků (mají rychlejší účinek) nebo čípky zvláště u pacientů s nevolností či zvracením,
- **kompozitní analgetika** – účinná, hrozí návyk a bolesti z nadužívání,

- **spasmolytika** – u dětí je kontraindikace běžných preparátů,
- **prokinetika** či antiemetika – jejich podání je vhodné kombinovat s analgetiky současně pro lepší evakuaci žaludku a umožnění resorbce podaných léků. Pozor: Torecan doporučen podávat dětem až nad 15 roků věku, protože mladší jsou ohroženy nežádoucími extrapyramidovými příznaky, častěji proto volíme prokinetika typu *metoclopramid* (Cerucal),
- **specifická antimigrenika** *(triptany)* – skupina látek působících na specifické 5-HT1B/1D; tento subtyp receptorů se vyskytuje v trigeminovaskulárním komplexu a je zodpovědný za rozvoj migrenózního záchvatu; indikovány nad 15 let věku, k dispozici jsou ve formě tablet, injekcí i nosního spreje,
- **námelové alkaloidy:**
  - *ergotamin* – přirozený námelový alkaloid; má účinek na serotoninové receptory vedoucí k vazokonstrikci,
  - *dihydroergotamin* – hydrogenovaný námelový alkaloid; jeho antiserotoninový efekt spolu s α-sympatomimetickým účinkem vede k vazokonstrikci.

  Oba preparáty se používají k léčbě těžkých nebo středně těžkých migrén, jejich častější používání je rovněž spojeno s nebezpečím návyku,
- **antiepileptika** – *valproát* v intravenózní infuzi, u těžkých atak migrény adolescentů použijeme 400 mg i. v.,
- **opiáty** – jsou doporučeny jen ve výjimečných případech, někdy je účinnější podat infuzi kortikosteroidů.

Profylaktická léčba – indikována u migrén, jejichž frekvence je vyšší než 2–4× měsíčně, případně jejichž závažnost výrazně zhoršuje docházku a přípravu do školy či práceschopnost. Je indikována rovněž u chronických tenzních bolestí hlavy. Doba užívání preventivní léčby je individuální – obvykle 3, 6 i 12 měsíců. Prevence může být ale i epizodická, např. před nebo během expozice vyvolávajících faktorů (menstruace).

Možnosti léčby:
- antikonvulziva: topiramát, valproát, gabapentin,
- tricyklická antidepresiva: Amitryptylin 10–25–50 mg/den p. o.,
- antihistaminika – cyproheptadini hydrochlorid (Peritol) v dávce 2–4 mg/kg p. o. nad 7 roků,
- blokátory Ca kanálů: flunarizin (Sibelium), verapamil (Isoptin), příp. antagonisty serotoninu či dopaminu, SSRI, beta blokátory, magnesium.

Za účinnou považujeme profylaktickou medikaci tehdy, jestliže dojde ke snížení frekvence bolesti o 50 % z původní frekvence potíží. Preventivní léčbu nevysazujeme nikdy dříve než za 2–3 měsíce, teprve tehdy je možné správně ohodnotit její účinnost. Jestliže je profylaxe účinná, měla by se nejpozději za 1 rok přerušit a obnovit až při novém objevení potíží. K preventivní léčbě a dosažení snížení frekvence konzumace analgetik je důležité rovněž proto, že každodenní užívání léků proti bolesti a migréně může samo vést k trvalým potížím podobným tenzním bolestem hlavy.

Nemedikamentózní metody

Při léčení a předcházení migrénám se osvědčily dále tyto:
- terapie sportem (nevhodný je závodní sport), autogenní trénink k zvládnutí stresu, relaxační trénink, vazokonstrikční trénink – biofeedback,

– akupunktura,
– masáže.

Pro všechny paramedicínské léčebné postupy zatím chybí vědecký důkaz jejich účinnosti. Nejlépe se osvědčuje kombinace medikamentózního léčení s nemedikamentózními postupy. V řadě případů je zásadní spolupráce s psychologem a rodinná terapie, často je ale zdlouhavá cesta k přesvědčení rodičů o vhodnosti tohoto kroku.

Speciální problematika dětské neurologie

Periodické syndromy dětského věku (migraine variants) doprovázejí nebo předcházejí (i několik let před samotnou manifestací) migrénu a vyskytují se častěji v rodinách s rodinnou migrenózní zátěží. Mezi periodické syndromy řadíme:

– **periodické zvracení** – epizodické ataky zvracení trvající 1 hodinu až 5 dní s nauzeou, bledostí a letargií, může se vyskytovat během dne, ale i v noci, příznaky se občas překrývají s dg. abdominální migrény;
– **abdominální migréna** – je charakteristická rekurentními bolestmi břicha střední až silné intenzity spojenými s vazomotorickými příznaky – nauseou, zvracením nebo anorexií v trvání 1–72 hodin, často se objevuje v noci nebo nad ránem, ale i během dne, vedle bolesti břicha mohou udávat pacienti i bolest hlavy. Diagnóza může být stanovena až po jasném vyloučení organické gastrointestinální patologie, vyskytuje se až u 12 % školních dětí;
– **benigní paroxysmální vertigo** – jde o náhlé záchvaty nestability, mírné zmatenosti s úzkostí, někdy zaznamenaným nystagmem, občas provázené i zvracením, ataxií, vegetativními příznaky. Jde o kratičké epizody u dětí ve věku obvykle kolem 1–4 let, nejsou provázeny poruchou vědomí, délka epizody několik minut, část dětí po atace usíná; mohou se vyskytovat i několikrát během dne, ale zcela nepravidelné frekvence; věkem tyto stavy odeznívají. Podobné mohou být u starších dětí – spíš jde o formu basilární migrény. Při úporné formě je vhodné doplnit zobrazovací vyšetření CNS se zaměřením na zadní jámu lební, část dětí má dysfunkci vestibulárního aparátu. Většinou se pacienti objedou bez medikace;
– **alternující hemiplegie dětského věku** – ataky hemiplegie postihující střídavě obě strany těla u dětí s přítomnou neurologickou či mentální patologií, které se manifestují kolem 18. měsíce věku; etiologie onemocnění je neznámá;
– **benigní paroxysmální tortikolis** – vzácněji se vyskytující jednotka atak spojených s rotací hlavy, trvání delší – několik hodin, ale i několik dní, někdy může být spojeno se zvracením. V několika rodinách byla prokázána vazba na CAC-NA1A mutaci způsobující familiární hemiplegickou migrénu, v tomto případě při recidivách by měla být zvážena zobrazovací vyšetření k vyloučení abnormalit v oblasti zadní jámy lební a atlanto-occipitálního skloubení;
– **paroxysmální tachykardie;**
– **kinetóza.**

Vyskytují se jednotlivé typy migrén, které mají specifickou symptomatologii.

15.1.2 Tenzní bolesti hlavy

Epidemiologická data se v nejrůznějších studiích, které ovšem nemají stejnou metodiku a diagnostická kritéria, velmi liší. Pohybují se mezi 10–30 % výskytu u školních dětí.

Klinický průběh

Bolest hlavy je většinou tupá, spojená s pocitem sevření, gradující v průběhu dne a po emočním vypětí. Není přítomno zvracení a nezhoršuje ji fyzická aktivita; nikdy není pulzující. Nejčastěji je slabé až střední intenzity (fenomén gradování), ke zhoršení dochází obvykle při zátěži. Lokalizovaná je většinou oboustranně, méně často okcipitálně, často frontálně. Umožňuje absolvovat obvyklý denní program. Nebudí nemocné ze spánku. Jedná se o nejběžnější typ bolesti hlavy. Rozlišujeme formy:

- **epizodická** – nízká frekvence (bolesti trvají 30 minut až 7 dní),
- **častá** – frekvence 11–15× za měsíc po dobu 3 měsíců,
- **chronická** – bolest přítomna 15 dní v měsíci 3 měsíce po sobě jdoucí.

Podle původní představy vzniká bolest v důsledku kontrakce perikraniálních svalů, snad v souvislosti se zvýšením psychické a emoční tenze. Tonická svalová kontrakce vede ke snížení prokrvení, k ischemii tkáně s lokální acidózou a dalšími změnami indukujícími bolest v perikraniálních svalech. Může se objevit i v souvislosti s napětím šíjových extenzorů při delší práci (školní lavice, PC).

Pokud se hlava nachází dlouhodobě v předsunutém držení, dochází k trvalému napětí řady šíjových svalů – trvalé napětí bez střídání kontrakce a dekontrakce vede k definitivní ztrátě jejich schopnosti se uvolnit. Jde o bolest tzv. benigní – na počátku sledování vyžaduje širokou diferenciálně diagnostickou rozvahu a obvykle i provedení četných vyšetření.

Diagnostika

Rovněž u toho typu bolesti bývají všechna provedená vyšetření bez abnormalit, výjimku tvoří někdy přecitlivělost svalů kalvy a šíje, citlivost spoušťových bodů. Přesto nemocní absolvují obvyklé pomocná vyšetření.

Léčba

Odstranění příčin zvyšujících psychické napětí, úprava životosprávy, vyřešení konfliktních situací, relaxace i běžná analgetika, anxiolytika a NSA. Magnesium.

Léčba chronické denní bolesti hlavy je svízelnější – problém může být i v nadužívání analgetik, což však vyžaduje speciální postupy. V jiných případech se zaměřujeme na možný podíl deprese, anxiety, poruchy nálady nebo spánku a pátráme po možné komorbiditě. V těchto případech se pak osvědčuje preventivní podávání bicyklických antidepresiv a podpůrné metody.

Tab. 15.1: Terapeutické schéma u migrény

Jak moc ovlivňuje bolest běžné životní aktivity (náladu, školu, mimoškolní aktivity)		**Terapie**
Málo	slabá nebo málo frekventovaná migréna	paracetamol, NSA, prokinetika
Středně	migréna středně silná nebo častější	NSA, triptany
Velmi	silná migréna nebo vysoká frekvence	triptany, kombinovaná analgetika, profylaxe

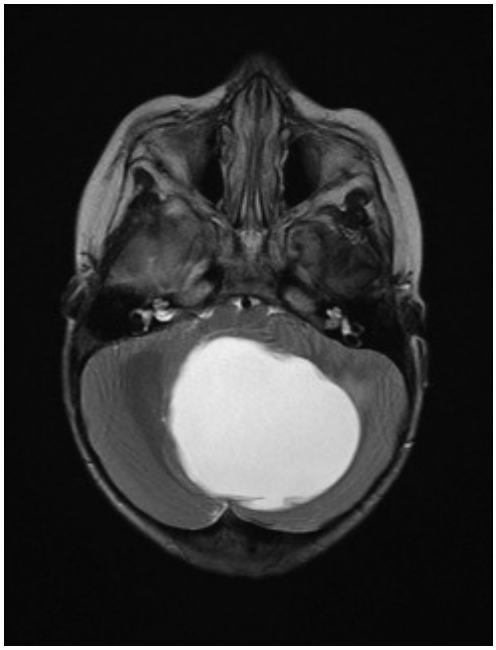
15.2 Sekundární bolesti hlavy

Sekundární bolesti hlavy tvoří asi 10–13 % všech bolestí hlavy. Jsou příznakem cerebrálního či extracerebrálního postižení. Pátrání po příčině by mělo být rychlé a komplexní. Mohou život bezprostředně ohrožovat, jejich příčina může být velmi rozmanitá a na diagnostice je potřeba se podílet multidisciplinárně.

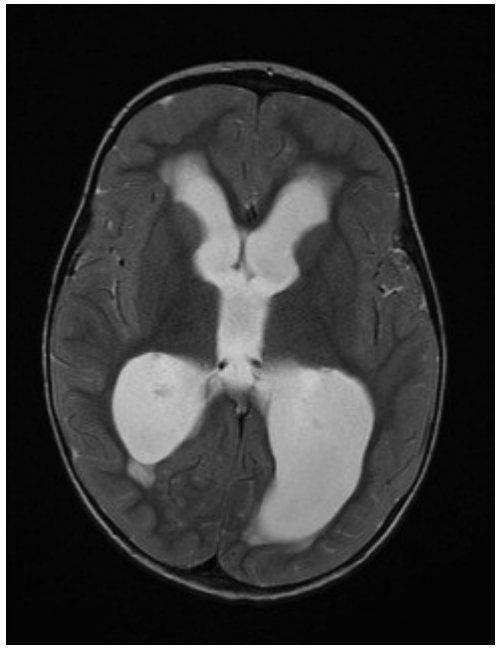
Pomocná vyšetření volíme individuálně podle anamnézy a průvodních projevů. Při podezření na expanzivní proces volíme jako první vyšetření oční fundus k posouzení papil zrakových nervů pro vyloučení městnání, ale současně i vizus perimetr včetně nitroočního tlaku, základní biochemický a hematologický screening, ORL vyšetření, vyšetření likvoru včetně vyšetření otevíracího tlaku likvoru, sérologie – neurotropní viry, zobrazovací vyšetření CNS – CT, častěji MR, eventuálně dopplerometrické vyšetření, neurologické vyšetření, psychologické, pedopsychiatrické případně pedagogicko-psychologické vyšetření.

U malých dětí s expanzivním procesem v zadní jámě lební je jen mimořádně nález městnavé papily zrakového nervu (jde až o významně pokročilý nález) normální oční pozadí tedy nevylučuje patologii, jako je obvyklé u tumorů uložených supratentoriálně.

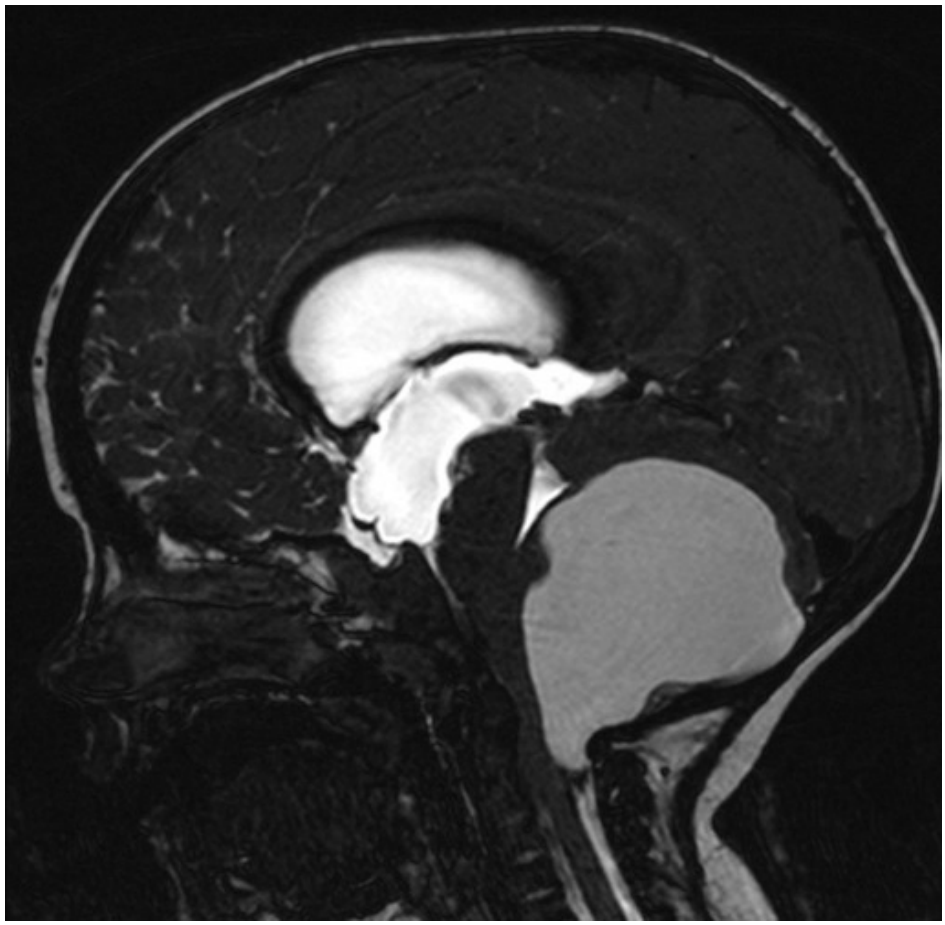
Pilocytární astrocytom WHO gr I.



Obr.15.1: Pilocytární astrocytom WHO gr I. – T2 sekvence axiálně, objemná hypersignální cystická léze v zadní jámě komprimující mozeček



Obr. 15.2: Pilocytární astrocytom – T2 sekvence axiálně, kraniálnější sken, zachycuje dilataci postranních komor a III. komory

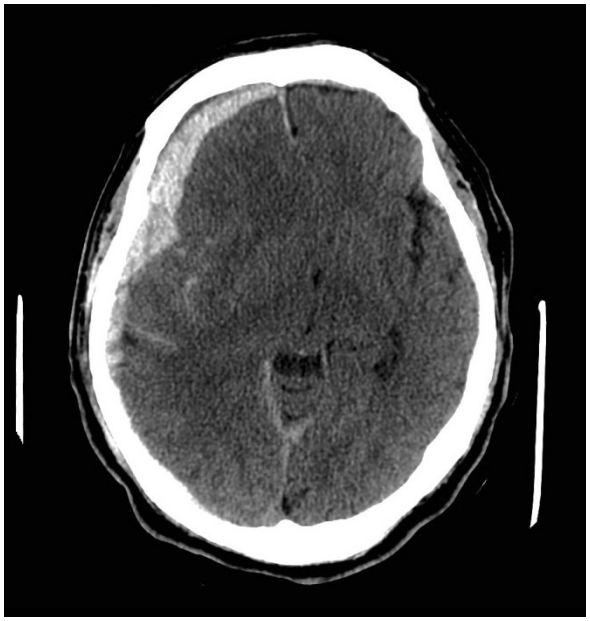


Obr. 15.3: Pilocytární astrocytom – T2 ps3d sekvence sagitálně, cystický útvar má jinou intenzitu signálů než mok, zasahuje do oblasti foramen magnum, komprimuje a dislokuje IV. komoru ventrokraniálně, mozeček je komprimován

Obr. 15.4: Pilocytární astrocytom – T1 sekvence sagitálně nativně, tumor je hyposignální, opět je patrná dislokace IV. komory a prominence tumoru do foramen magnum

Obr. 15.5: Pilocytární astrocytom – T1 sekvence sagitálně po aplikaci paramagnetické kontrastní látky i. v., lem tumoru se nasytil, je hypersignální, nepravidelné šíře

Bolesti hlavy spojené s úrazem hlavy nebo krku – jsou akutní nebo chronické, nejrůznějšího charakteru. Akutní bolest je snadno diagnostikovatelná, chronická bolest vzniká především u špatně či pozdě ošetřených úrazů a nedostatečné rekonvalescence, po traumatech hlavy může trvat řadu týdnů.



Obr. 15.6: Subdurální hematom SD – CT vyšetření, vpravo temporofrontálně při kalvě je hyperdenzní kolekce tekutiny odpovídající SD, je přítomná dislokace středočárových struktur doleva, drobné hypersignality vpravo v parenchymu mozku – prokrvácení, edém mozku

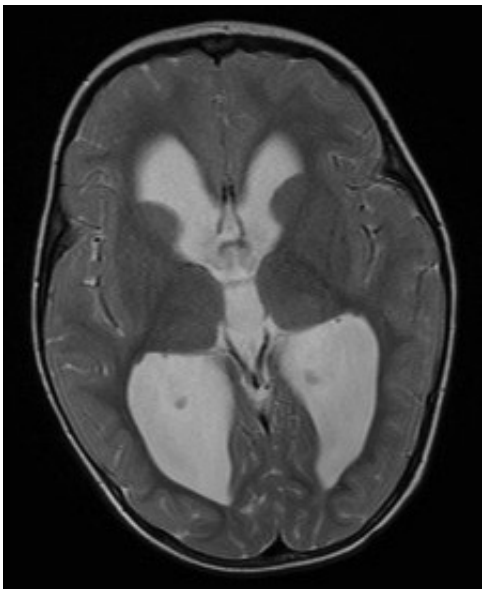
Obr. 15.7: Epidurální hematom ED – CT vyšetření, vlevo frontálněji při kalvě hypertenzní útvar čočkovitého tvaru, dislokuje středočárové struktury výrazně doprava, komprimuje čelní roh levé postranní komory

15.2.1 Bolesti hlavy při cévních onemocněních

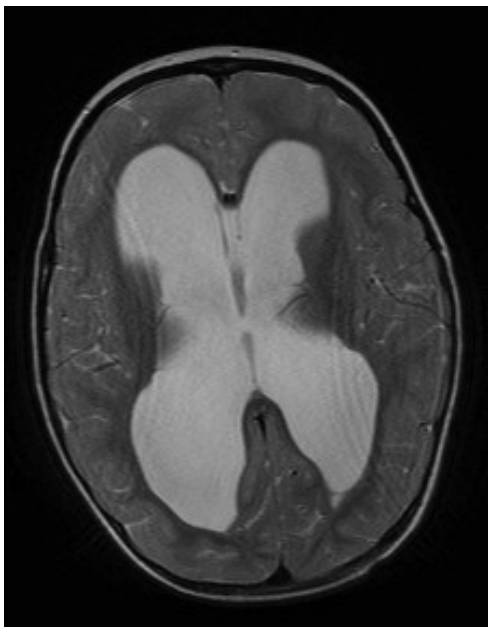
Akutní mozková ischemie, IC hematom, SAH, arteritidy, žilní trombóza, arteriální hypertenze – bolesti hlavy přítomny u každé nozologické jednotky nestejně často, bolest ve 100 % případů spolehlivě u SAH .

Bolesti hlavy spojené s nevaskulárním intrakraniálním onemocněním – likvorová hypertenze s dilatací komorového systému i benigní likvorová hypertenze, likvorová hypotenze, neuroinfekce, nitrolební tumorózní proces – především tumor falx cerebri a středočárových struktur, intrathekální aplikace léků. Bolest hlavy v důsledku strukturální abnormity Arnold-Chiariho

malformace (herniace mozečkových tonzil skrze foramen occipitale magnum) bývá spojována s chronickými bolestmi hlavy. Řešením je operační dekomprese.

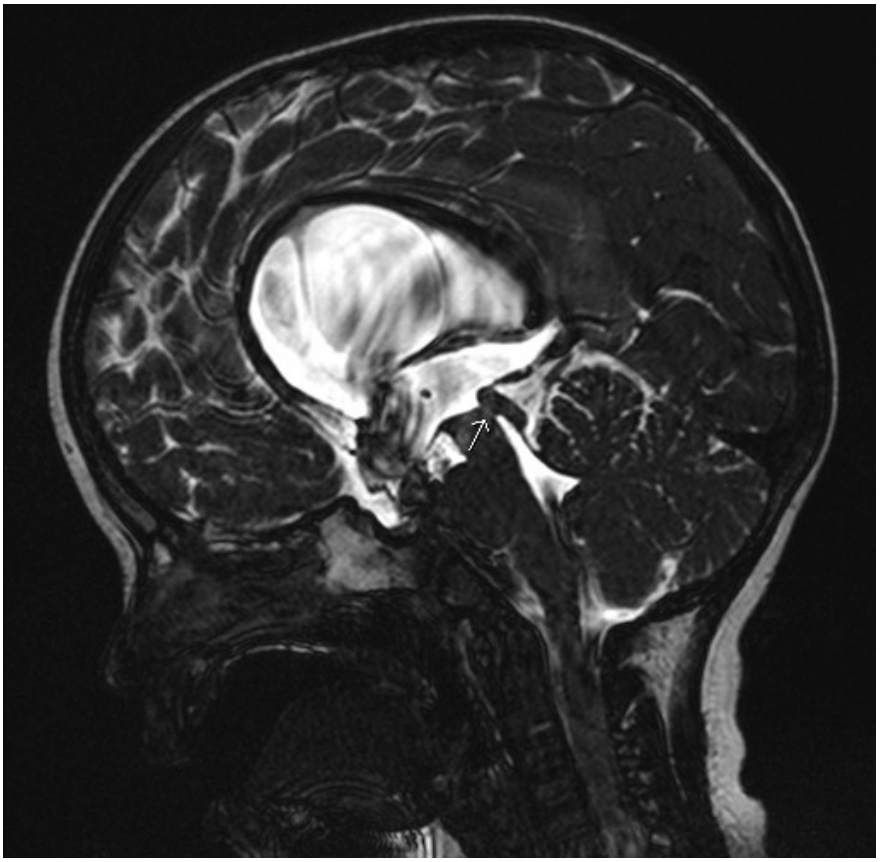


Obr. 15.8: Tříkomorový hydrocefalus – T2 sekvence axiálně zachycuje dilatované postranní komory a III. komoru

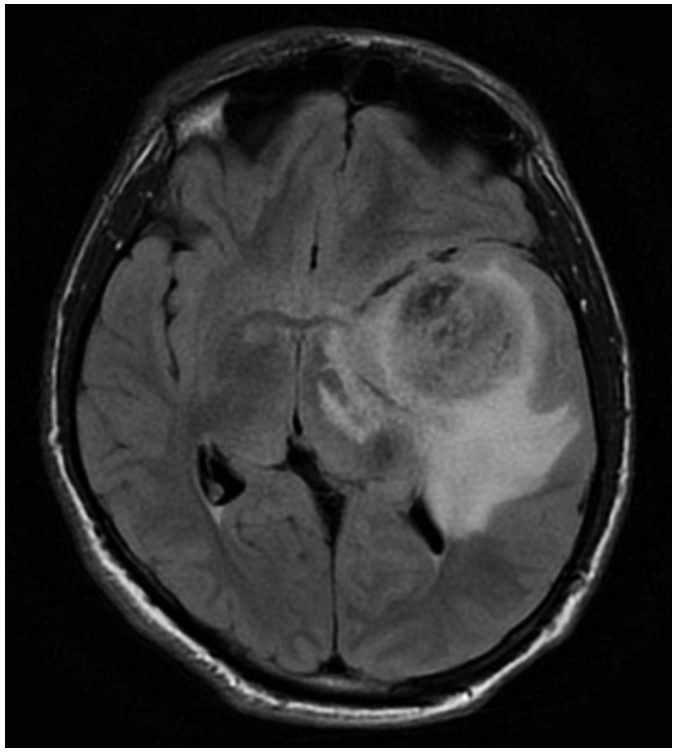


Obr. 15.9: Tříkomorový hydrocefalus – T2 sekvence axiálně, kraniálnější sken, dilatace postranních komor

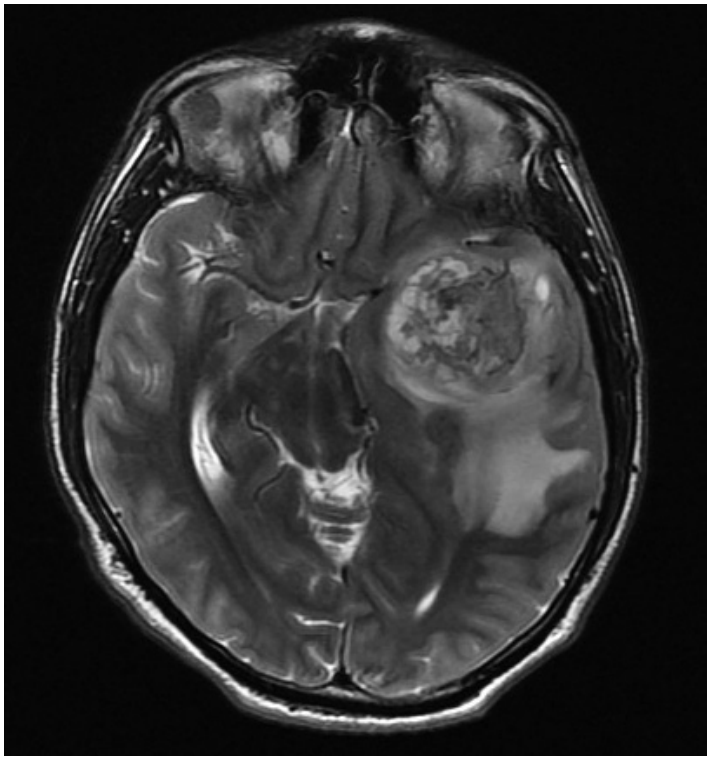
Obr. 15.10: Tříkomorový hydrocefalus – T2 sekvence sagitálně, výrazná dilatace levé postranní komory



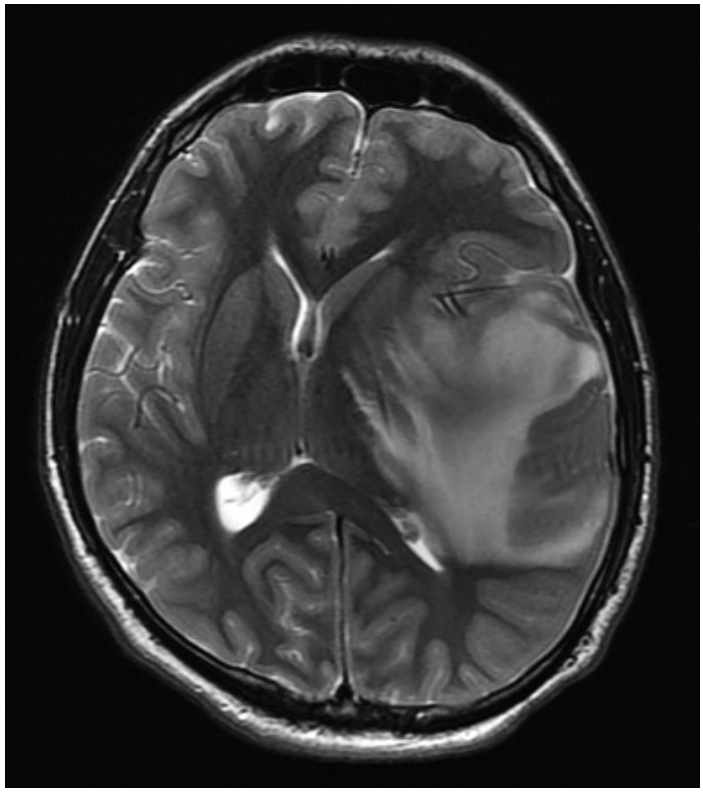
Obr. 15.11: Tříkomorový hydrocefalus – T2 ps3d sekvence sagitálně, je zachycená nedilatovaná IV. komora a uzavřený aquaeduktus (šipka)



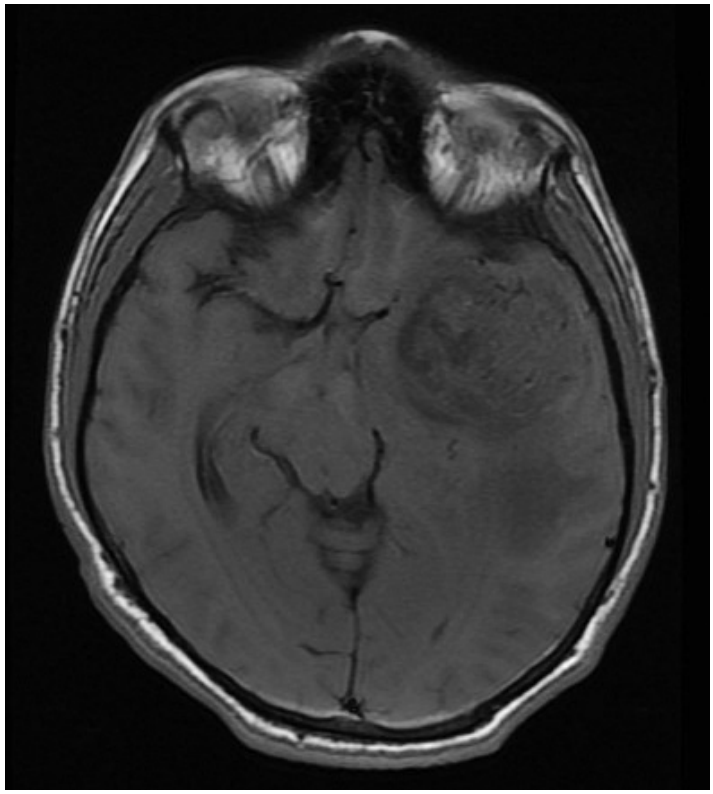
Obr. 15.12: Neurogenní sarkom – MR vyšetření, T2 vážená sekvence axiálně, vlevo temporobazálně je kulovitý heterogenní útvar smíšené intenzity signálů, s hypersignálním lemem, který odpovídá perifokálnímu edému



Obr. 15.13: Neurogenní sarkom – kraniálnější sken, na kterém jeje patrná komprese levé postranní komory tumorem a přesun středočárových struktur doprava



Obr. 15.14: Neurogenní sarkom – kraniálnější sken, na kterém je patrný výrazný perifokální edém vlevo FP a dislokace středočárových struktur a komprese a dislokace levé postranní komory



Obr. 15.15: Neurogenní sarkom – T1 sekvence axiálně, tumor je převážně hyposignální a edém je rovněž hyposignální

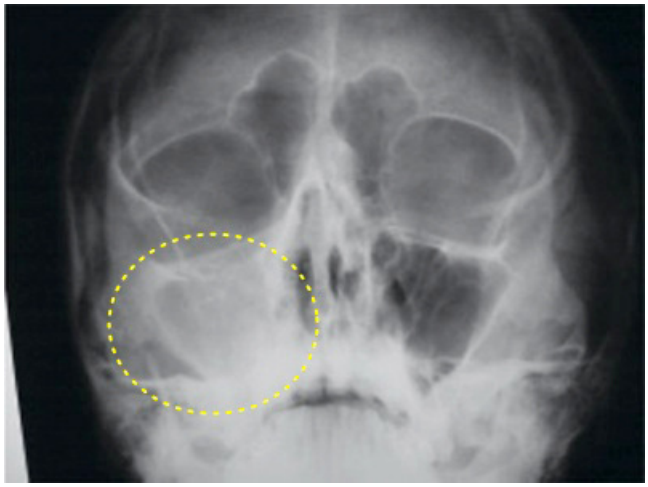
Obr. 15.16: Neurogenní sarkom – T2 vážená sekvence sagitálně, dobře je vidět tumor temporálně uložený a hypersignální edém v okolí

Bolesti hlavy způsobené chemickými látkami nebo jejich vynecháním (taky z nadužívání analgetik) – nitrity, nitráty, oxid uhelnatý, narkotika, kontraceptiva, estrogeny, anantibiotika a chemoterapeutika, omeprazol, ranitidin, psychofarmaka, diclofenac, pseudoefedrin, theofylin, vitamín A a některé potraviny.

Bolesti hlavy spojené s infekcí mimo mozek – virové či bakteriální infekce.

Bolesti hlavy spojené s poruchami metabolizmu – hypoxie, hyperkapnie, hypoglykemie, dialýza a jiné.

Bolesti hlavy spojené s jiným onemocněním – cervikální (krční) páteře, glaukom, onemocnění uší, nosu a především vedlejších dutin nosních a zubů. Nejčastěji jde o záněty vedlejších dutin nosních, které jsou prakticky vždy provázeny bolestí hlavy; pozdě léčené mohou být zdrojem závažných komplikací.



Obr. 15.17: Rtg snímek paranazálních dutin v poloaxiální projekci, homogenní zastínění pravé čelistní dutiny odpovídající zánětu, ostatní paranazální dutiny jsou vzdušné

Kraniální neuralgie – bolest v distribuční zóně senzitivního nervu, která má často záchvatový charakter. Bolest v oblasti hlavy a krku je zprostředkována vlákny n. trigeminus, n. intermedius, n. glossopharyngeus, n. vagus a horních cervikálních míšních kořenů cestou okcipitálních nervů. Podráždění těchto nervů útlakem, chladem nebo jiným drážděním může způsobit bodavou, záchvatovitou, ale i stálou bolest v příslušné oblasti. Příčina může být zřejmá, například herpetické postižení nebo strukturální abnormita potvrzená zobrazovacím vyšetřením, ale v některých případech zřejmá příčina chybí. Rozlišuje se neuralgie primární (esenciální) a sekundární (symptomatická). Tato příčina je u dětí málo frekventní.

Tab. 15.2: Nejzávažnější příčiny sekundárních bolestí hlavy

Klinická jednotka	Klinický obraz	Vyšetřovací metody
Subarachnoidální krvácení	náhlý začátek bolesti, nauzea, zvracení, fotofobie, hypertenze, tachykardie, porucha vědomí, ložiskový neurologický nález, meningeální sy, subfebrilie	klinické vyšetření, CT mozku, lumbální punkce
Meningitida	meningeální sy, febrilie	klinické vyšetření, CT mozku, lumbální punkce
Intrakraniální krvácení	ložiskový neurologický nález, hypertenze, nauzea, vomitus, tachykardie	klinické vyšetření, CT mozku
Intrakraniální expanze	ložiskový neurologický nález, postupný rozvoj	klinické vyšetření, CT (MR) mozku, vyšetření očního pozadí
Nitrolební hypertenze	nauzea, vomitus, poruchy vizu, vertigo, zhoršení při vertikalizaci, popř. ložiskový neurologický nález	klinické vyšetření, CT (MR) mozku, vyšetření očního pozadí

Anamnéza

Zásadní v diagnostice u dětí i dospělých trpících bolestmi hlavy je podrobný rozbor jejich anamnestických dat. Platí podobně jako v jiných případech, že dobrá anamnéza staví diagnózu. V pediatrii často nejde o anamnézu referovanou pacientem, ale jeho rodiči – pozorovateli stavu. Ptáme se na frekvenci, délku trvání, vliv na běžné denní aktivity, na chování, potřebu

analgetik, vegetativní projevy, situaci vzniku, provokující momenty atd. Musíme počítat s tím, že rodiče referují o problémech ze svého pohledu a některým problematickým skutečnostem nemusí věnovat správnou váhu – jde především o konflikty se spolužáky, pocit nezařazení mezi vrstevníky, šikanu, ale taky přílišné nároky na dítě, přetěžování aktivitami atd. Čas věnovaný podrobnému sepsání anamnézy pak racionalizuje prováděná vyšetření, která jsou především pro malé dítě vždy ztrátou komfortu. U dospělejších a dospělých pacientů se pak k podrobnému sepsání anamnézy používají speciálně sestavené dotazníky.

Důležitou pomocí při sledování pacientů s bolestmi hlavy jsou záznamové kalendáře, do kterých děti nebo jejich rodiče zapisují frekvenci a intenzitu potíží. Hodnocení intenzity bolesti podle vizuální analogové škály (VAS 0–10), kdy 0 je stav bez bolesti a 10 je stav nejsilnější bolesti – pro menší děti často redukujeme počet bodů, např. 0–5.

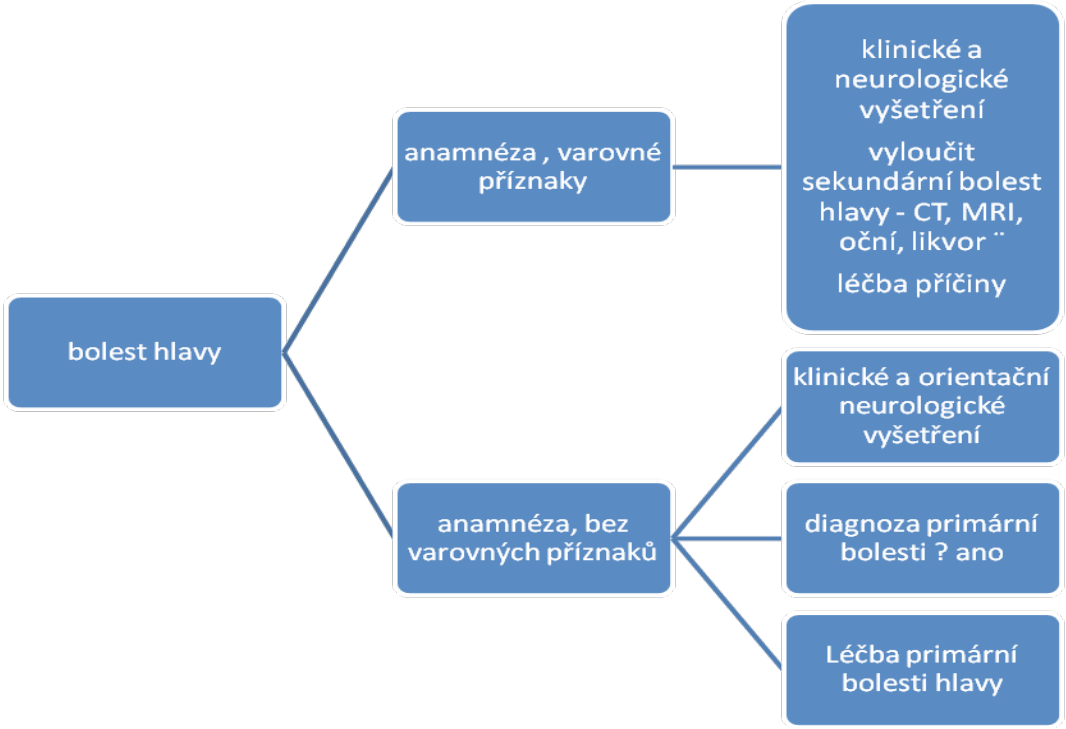


Schéma 15.1: Algoritmus diagnózy bolesti hlavy

Doporučená literatura

1. Robert P Cruse, DO Classification of migrace in children, www.uptodate.com 2012.
2. Daniel J Bonthius, MD, OhD,Andrew G Lee, MD Approach to the child with headache, www.uptodate.com 2012.
3. Robert P Cruse, DO Tension – type headache in children, www.uptodate.com 2012.
4. Jolana Marková, Bohumil Skála, Otakar Keller, Jiří Mastí ket al. Bolesti hlavy – Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře Novelizace 2010.
4. Josef Kraus MUDr, CSc, Bolesti hlavy u dětí, Zdravotnické noviny, 2003.
5. Jolana Marková, Diagnostika a léčba bolestí hlavy v České republice, Neurologie pro praxi, 2009 10(3) strana 172–178.

16 Epileptické a neepileptické záchvaty u dětí

Marta Neklanová

Znalost problematiky epilepsie u dětí je pro dětské lékaře nutností – jednak pro velkou četnost epileptických i neepileptických záchvatů, současně pro semiologickou i prognostickou rozmanitost věkově vázaných epileptických syndromů. V dětském věku každé desáté dítě prodělá stav charakteru epileptického záchvatu – cca 4 % tvoří záchvat febrilní, ve 2 % jde o různé formy epileptických záchvatů (z toho přibližně polovina přejde v chronickou epilepsii), zbývající procenta představují různé formy záchvatů epilepsii připomínajících či imitujících, tzv. neepiletické záchvaty různých příčin. Zatímco v dospělém věku dominuje spíše problematika symptomatických záchvatů zapříčiněných převážně ložiskovými lézemi mozku (krvácení, úrazy, nádory, záněty), u dětí převládají tzv. idiopatické vrozené epileptické syndromy, které mají vazbu na určité věkové období a prognóza je podmíněna genetickou příčinou.

Epilepsie je definována jako chronické onemocnění projevující se opakovanými nevyprovokovanými epileptickými záchvaty. Incidence epilepsie je významně ovlivněná věkem, nejvyšší je v dětství a adolescenci, dále pak až ve stáří. Epileptický záchvat je klinickým projevem abnormální (nadměrné a/nebo zvýšeně synchronní) aktivity neuronů lokalizovaných především v mozkové kůře. Tato abnormální neuronální aktivita je obvykle intermitentní. Trvání jednotlivých záchvatů se běžně pohybuje v sekundách či několika málo minutách, existují však i záchvaty protahované nebo nakupení více záchvatů v epizodách. Klinický obraz jednotlivých typů záchvatů je extrémně variabilní a závisí především na tom, ve které části mozku abnormální epileptická aktivita začala a do kterých jeho částí se rozšířila.

Tab. 16.1: Mezinárodní liga proti epilepsii 1981, revidovaná klasifikace epileptických záchvatů

Parciální (ložiskové, lokalizované) záchvaty
simplexní parciální záchvaty
komplexní parciální záchvaty (s poruchou vědomí, někdy mohou začínat jako záchvaty s elementární symptomatologií)
simplexní parciální záchvaty následované poruchou vědomí
parciální záchvaty vyvíjející se do sekundárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů
Generalizované záchvaty
absence
myoklonické záchvaty (jednoduché nebo mnohočetné)
klonické záchvaty
tonické záchvaty
tonicko-klonické záchvaty
atonické záchvaty
neklasifikovatelné záchvaty

16.1 Parciální (fokální, ložiskové) záchvaty

Jsou definovány jako záchvaty, u nichž počáteční klinické projevy a/nebo EEG změny svědčí pro začátek záchvatu v jedné části mozkové hemisféry. Záchvaty bez poruchy vědomí jsou označovány jako **jednoduché (simplexní) parciální**, záchvaty s narušením vědomí v jejich průběhu jako **parciální komplexní.** Jednoduché parciální záchvaty jsou dále děleny na záchvaty s motorickými, somatosenzorickými nebo speciálními senzorickými, autonomními a psychickými příznaky. Motorickými projevy (tonickou křečí, klonickými či myoklonickými záškuby) může být postižena jakákoli část těla, v závislosti na poloze epileptického ložiska. Epileptická aktivita může zůstat fokální nebo se v rámci mozkové kůry šířit, což klinicky vede k postupnému zapojování jednotlivých svalových skupin do záchvatu.

Senzitivní příznaky (například parestezie, pálení, píchání či naopak znecitlivění části těla) jsou typické zejména pro záchvaty z parietálních senzorických oblastí. Speciální senzorické příznaky mohou být jednoduché (světelné záblesky, zvuky, zápachy), ale i komplexní (vizuální či sluchové halucinace), v závislosti na tom, zda byla zasažena primární senzorická centra nebo asociační korové oblasti.

Z **autonomních (vegetativních) příznaků** se můžeme setkat s tachykardií, pocením, zrudnutím, mydriázou, nauzeou a zvracením, jakož i nucením na moč a stolici či inkontinencí.

Psychické symptomy ukazují na postižení vyšších kortikálních funkcí. Jedná se o pestrou skupinu příznaků, z nichž uvedeme paroxysmální iluze (např. mikropsie, makropsie), strukturované halucinace, příznaky dysfatické, dysmnestické, kognitivní (např. pocity depersonalizace, lhostejnosti) a afektivní (např. pocity úzkosti, strachu, deprese či naopak slasti).

V praxi se samozřejmě setkáváme i s různými kombinacemi uvedených příznaků v rámci jednoho záchvatu. U komplexních parciálních záchvatů je vhodné definovat pojmy aura a automatizmy. „Aura" znamená iniciální část záchvatu (de facto jednoduchý parciální záchvat) předcházející poruše vědomí. Je-li pacient schopen svou auru popsat, může to být důležitým vodítkem k lokalizaci zóny začátku záchvatů. „Automatizmy" jsou obvykle chápány jako bezděčná motorická činnost vyskytující se ve stavu s porušeným vědomím v průběhu záchvatu nebo po něm. Existují však i záchvaty s automatizmy bez porušeného vědomí. Jejich bližší klasifikace přesahuje rozsah tohoto textu. Z praktického pohledu není mnohdy až tak podstatné záchvat správně klasifikovat, jako pokusit se určit oblast mozkové kůry, která je za jeho vznik zodpovědná. Tato úvaha je zásadní zejména tam, kde uvažujeme o chirurgické léčbě farmakorezistentní epilepsie.

16.2 Generalizované záchvaty

U záchvatů generalizovaných ukazují iniciální klinické a/nebo EEG změny na současný začátek v obou mozkových hemisférách, což ovšem neznamená, že by byl záchvatu nutně účasten celý mozek. Například při záchvatech absencí epileptická aktivita cirkuluje v okruhu mezi mozkovou kůrou a thalamem. U generalizovaných tonicko-klonických záchvatů se předpokládá rozšíření záchvatové aktivity do mozkového kmene.

Absence

Jsou charakterizovány náhle vzniklou a obvykle krátce trvající poruchou vědomí bez nápadnější motorické aktivity. Mohou se však při nich vyskytnout nenápadné projevy jako klonické záškuby víček a mimického svalstva, diskrétní automatizmy, tonická či atonická komponenta.

Atypické absence jsou doprovázeny výraznějšími změnami svalového tonu a začínají i končí pozvolněji než absence typické.

Myoklonické záchvaty

Rychlé a krátké svalové záškuby vyskytující se jednotlivě či v nepravidelných sériích. Mohou být generalizované nebo častěji omezené na některé svalové skupiny.

Klonické záchvaty

Jsou charakterizované rytmickými křečemi, které během záchvatu obvykle mění frekvenci a amplitudu.

Tonické záchvaty

Vyznačují se pevnou svalovou kontrakcí, která fixuje končetiny či trup v určité poloze.

Tonicko-klonické záchvaty

Patrně nejznámější typ epileptického záchvatu, dříve označovaný „grand-mal", příp. „petit-mal". Tyto termíny by se však používat neměly, jelikož mohou být zavádějící.

Záchvat většinou začíná výkřikem daným stahem dýchacích svalů a pádem. Tonickou fázi často provází cyanóza. Během klonické fáze záchvatu může dojít k pokousání jazyka a inkontinenci. Záchvat většinou končí svalovou hypotonií a bezvědomím. Pacient může mít postiktálně svalové bolesti, je často unavený a usíná.

Atonické (astatické) záchvaty

Jsou provázeny náhlým poklesem svalového napětí, který může mít různou intenzitu. Může jít jak o nenápadný pokles hlavy, tak o prudký pád na zem bez obranných mechanizmů vedoucí ke zraněním.

Neklasifikovatelné záchvaty

Pokud si nejsme jistí zatříděním záchvatu, pak „zlatým pravidlem" u všech typů záchvatů je neklasifikovat je a vyhnout se tak zbytečným omylům.

16.3 Dětské epileptické syndromy

Tab. 16.2: Klasifikace epilepsie a epileptických syndromů podle ILAE – mezinárodní liga proti epilepsii

Ložiskové epilepsie a epileptické syndromy		
Idiopatické věkově vázané	benigní epilepsie dětského věku s centrotemporálními hroty	
	epilepsie dětského věku s occipitálními výboji	
	primární reflexní epilepsie se záchvaty vyprovokovanými čtením	
Symptomatické	dětská varianta chronické progresivní epilepsie partialis kontinua (Koževnikov)	
	záchvaty se specifickými provokačními faktory	
	jiné epilepsie a epileptické syndromy podle lokalizace a etiologie	
Kryptogenní		
Generalizované epilepsie a epileptické syndromy		
Idiopatické	benigní familiární novorozenecké křeče	
	benigní novorozenecké křeče	
	benigní infantilní myoklonická epilepsie	
	epilepsie s typickými absencemi (pyknolepsie)	
	juvenilní absence	
	juvenilní myoklonická epilepsie	
	epilepsie s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty po probuzení	
	jiné generalizované epilepsie	
	epilepsie se záchvaty vyprovokované specifickými faktory	
Kryptogenní anebo symptomatické syndromy	Westův syndrom – infantilní spasmy	
	Lennox Gastautův syndrom	
	epilepsie s myoklonicko astatickými záchvaty	
	epilepsie s myoklonickými absencemi	
Symptomatické	s nejednotnou etiologií	časná myoklonická encefalopathie
		časná infantilní epileptická encefalopathie se suppresion burst vzorcem
		jiné symptomatické generalizované epilepsie neuvedené výše
	specifické etiologicky vyhraněné syndromy	
Epilepsie a epileptické syndromy nezařaditelné jako ložiskové či generalizované		
Epilepsie s generalizovanými i ložiskovými záchvaty	novorozenecké křeče	
	maligní infantilní myoklonická epilepsie	
	epilepsie s kontinuálními výboji hrot-vlna v pomalém spánku	
	získaná epileptická afazie (Landau-Kleffnerův syndrom)	
	jiné epilepsie neuvedené výše	
Zvláštní syndromy		
Vyprovokované záchvaty	febrilní záchvaty	
	záchvaty vyprovokované akutní metabolickou či toxickou noxou	
Izolovaný záchvat či status epilepticus		

Z praktického pohledu je ale velmi vhodné dělení dětských epilepsií podle věkových období – tedy věkově vázané epileptické syndromy.

16.3.1 Epileptické syndromy v prvním období (narození – 4 měsíce)

Křeče v prvních dnech života (novorozenecké záchvaty) dělíme na:

- **symptomatické**, např. při intrauterinních infekcích – CMV, toxoplazmóze, malformacích mozku, perinatálních hypoxicko-ischemických encefalopatiích, hypokalcemii, hypoglykemii, metabolických vadách aj.,
- **benigní idiopatické**, které se dále dělí na následující dvě skupiny:
  - **benigní idiopatické novorozenecké křeče** (BINNC – benign idiopathic neonatal convulsions),
  - **benigní familiární novorozenecké křeče** (BFNNC – benign familial neonatal convulsions).

BINNC tvoří cca 7 % všech novorozeneckých křečí, nepatrně častěji se vyskytují u chlapců (62 %) a většina (až 90 %) se objevuje mezi 4.–6. dnem po narození. Křeče jsou převážně klonické, někdy spojené s apnoí, nebývají tonické. V osmdesáti procentech se objevují časněji než BINNC, a to mezi 2. až 3. dnem po narození, obvykle u donošených dětí bez perinatálních rizik. Křeče jsou rovněž klonické či apnoické, není typický EEG nález. Přestože další psychomotorický vývoj bývá normální, sekundární epilepsie se vyskytuje až v 11 % (u BINNC jen u 0,5 %). BFNNC je autozomálně dědičné onemocnění s mutací dvou genů kódujících funkci draslíkových kanálů s lokalizací na 20q13.3 (KCNQ2-BFNC1) a na 8q24 (KCNQ3-BFNC2).

V prvních třech měsících života se objevují dvě formy časných epileptických encefalopatií:

- **časná myoklonická encefalopatie** (EME – early myoclonic encephalopathy),
- **časná epileptická encefalopatie s útlumem EEG aktivity a výboji** (EIEE – early infantile epileptic with suppression bursts).

Pro EME jsou typické parciální bloudivé (erratic) nebo generalizované (masivní) **myoklonie**, vzácněji parciální jednoduché záchvaty nebo ojediněle i tonické záchvaty. Pro EIEE jsou naopak typické **tonické záchvaty**, nebývají záchvaty myoklonické, mohou se vyskytnout záchvaty parciální motorické.

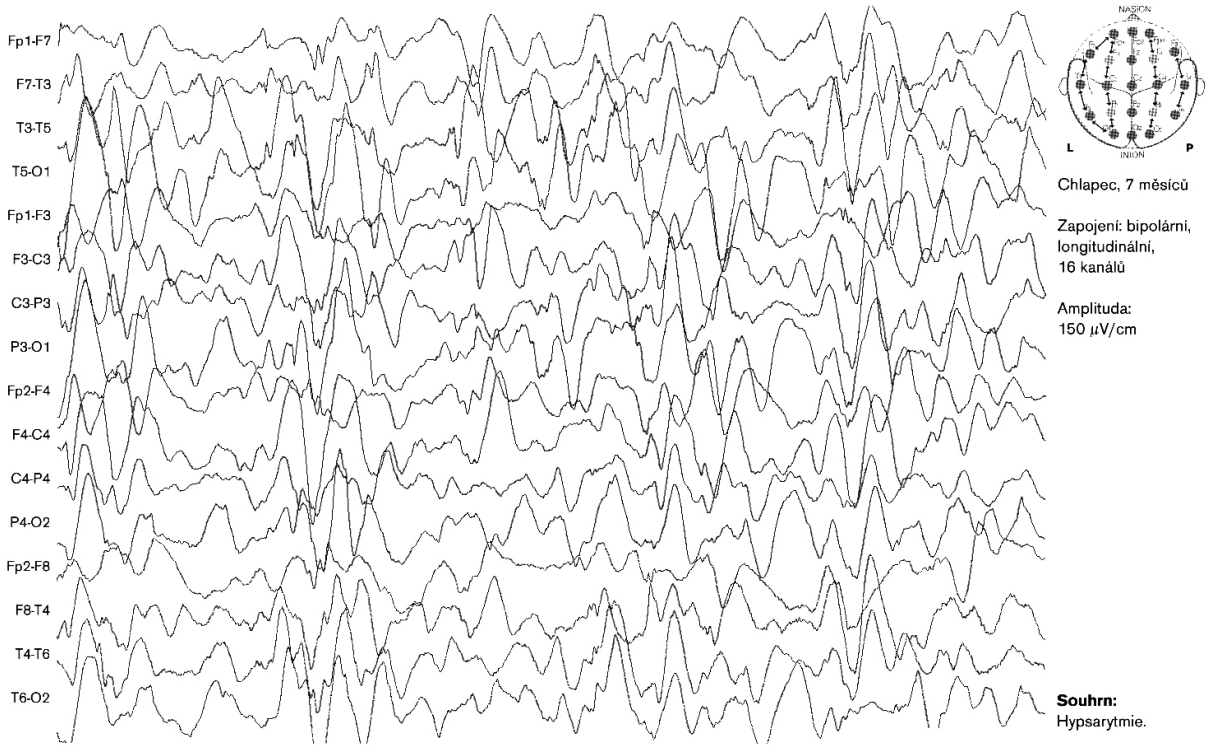
16.3.2 Epileptické syndromy u kojenců a batolat (4 měsíce – 4 roky)

Westův syndrom

Patří mezi časné epileptické encefalopatie a svou incidencí je srovnatelný s dětskou mozkovou obrnou, postihuje cca 3 ‰ dětí. Do jednoho roku věku se objeví 97 % případů, maximum výskytu je mezi 3.–7. měsícem. Pro diagnózu klasického Westova syndromu je nutná přítomnost 2 příznaků z následujících 3:

1. **infantilní spasmy** (rozhození paží s následnou tonickou flexí horních končetin – bleskové křeče, flekční spasmy vyskytující se obvykle v sériích,
2. **hypsarytmie** na EEG (generalizované asynchronní výboje vysokovoltážních hrotů a pomalých vln),
3. **zástava až regres psychomotorického vývoje** (zejména u pozdě nebo nevhodně léčených spasmů).

Častou příčinou Westova syndromu je tuberózní skleróza, případně různé vývojové dysplazie mozku. Mnohdy je spouštěcím faktorem prvních infantilních spasmů vakcinace, zejména proti pertussi. Mezi léky první volby patří ACTH, vigabatrin a další antiepileptilka, děti by vždy měly být léčeny na specializovaném pracovišti (viz http://youtu.be/vpgj3vs-zx4).



Obr. 16.1: EEG (dle Dolanský, Hadač: Atlas dětské EEG – obecná část, vyd. Triton, 2003)

Lennoxův-Gastautův syndrom – LGS

Jedná se o nejobtížněji léčitelnou epilepsii, a to především vzhledem k současnému výskytu různých typů epileptických záchvatů. U plně rozvinutého syndromu dominují tonické axiální spasmy (zejména ve spánku), časté jsou atypické absence s pomalými komplexy hrot vlna (2–2,5/s), objevují se i nebezpečné astatické záchvaty s rizikem zranění při pádu a někdy i myoklonie. Terapie se musí řídit vedoucím typem záchvatu. Tonické lze ovlivnit felbamátem či rufinamidem, vhodný je topiramát, lamotrigin a valproát – tyto léky jsou efektivní i u atypických absencí, myoklonií a někdy u astatických záchvatů. Zkouší se ketogenní dieta. Děti s farmakorezistentní formou LGS jsou kandidáty na implantaci vagového stimulátoru.

Myoklonicko-astatická epilepsie – MAE (Dooseho syndrom)

Může být zaměněna za iniciální stadia LGS, nikdy však nebývají tonické záchvaty a prognóza je příznivá. V terapii se osvědčil valproát, někdy je vhodná kombinace valproátu s malými dávkami clonazepamu, lze doporučit lamotrigin, případně i kortikoidy (ACTH), zcela nevhodný je carbamazepin (viz http://youtu.be/VC6HJPZr1VU a http://youtu.be/TcSegvM0qOk).

Febrilní záchvaty (FZ)

Febrilní záchvaty jsou příležitostné, věkově vázané poruchy vědomí a/nebo křeče, které se vyskytují obvykle v iniciální fázi onemocnění při vzestupu teploty. Nezbytnou podmínkou pro stanovení diagnózy je nepřítomnost intrakraniální infekce nebo jiných zjevných příčin záchvatu. Nejčastěji se vyskytují mezi 6. a 36. měsícem, horní hranicí je 5 let. Nekomplikované FZ mají krátké trvání, křeče jsou klonické, symetrické. Komplikované FZ trvají 15 minut a déle, bývají lateralizované s případnou pozáchvatovou hemiparézou. V těchto případech je riziko pozdějšího rozvoje temporální epilepsie, jinak je prognóza u více jak 80 % příznivá a křeče se v pozdějším věku neopakují. Výjimkou je familiární syndrom, v rámci kterého se vyskytují.

Febrilní křeče plus generalizovaná epilepsie (GEFS+)

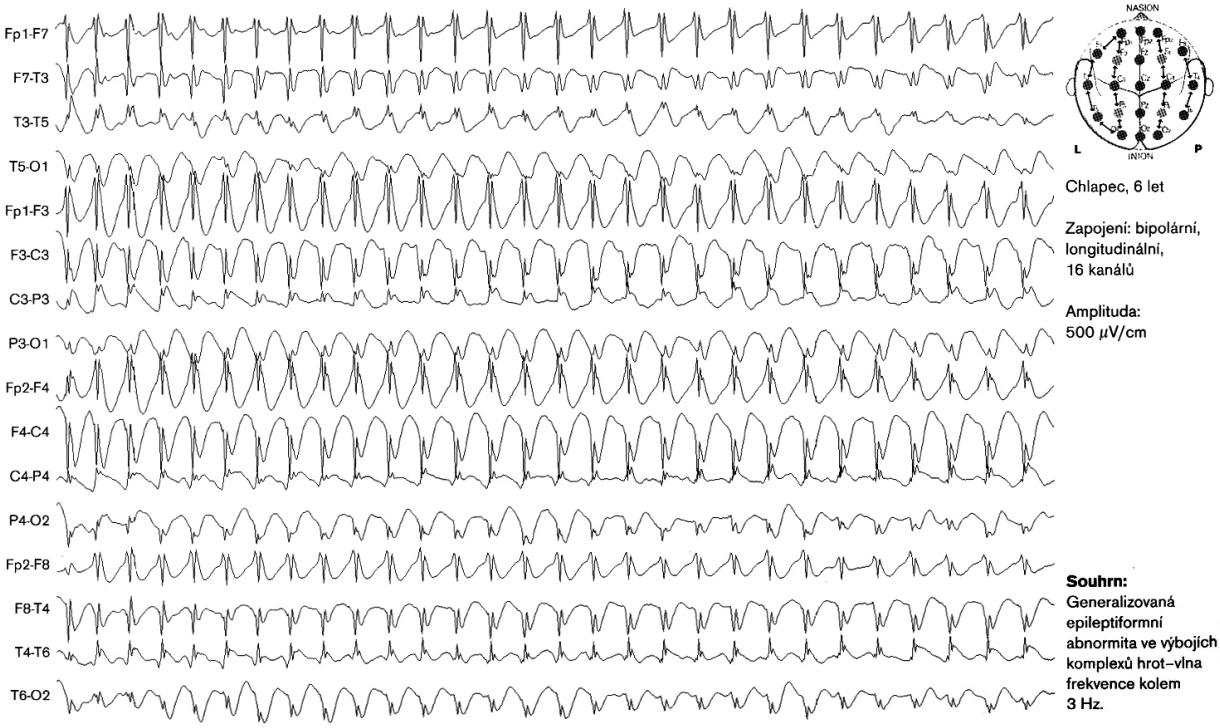
Podkladem je mutace genu pro beta podjednotku napěťově řízených sodíkových kanálů (SCN1beta) lokalizovaná na 19. chromozomu (19p13.3). V diferenciální diagnostice FZ je třeba odlišit na jedné straně tzv. febrilní kolapsy charakterizované krátkým stavem ochabnutí či propnutí při teplotě, nebo třesavku („zimnici“) při vysoké horečce, na straně druhé skutečný epileptický záchvat při teplotě. Terapie při záchvatu je shodná s léčbou epileptických záchvatů, tj. podání Diazepamu nejlépe i. v. nebo per rectum v roztoku pomocí speciálního dávkovače. Dětem do 15 kg podáváme 5 mg, u dětí nad 15 kg podáváme 10 mg Diazepamu. Trvalé podávání antiepileptik po febrilním záchvatu není indikováno. FZ se opakují přibližně u 1/3 dětí. Ukázalo se, že zavedení preventivních opatření spočívajících v podávání Diazepamu (cca 0,7 mg/kg/24 h) současně s antipyretiky (paracetamol, brufen) sníží výskyt opakovaných křečí z cca 30 % na 5–10 %.

16.3.3 Epileptické syndromy u dětí (4 roky – 12 let)

Dětské absence – CAE

Dětské absence (CAE – childhood absence epilepsy), dříve byl užíván termín pyknolepsie pro vysokou „nahuštěnost“ záchvatů (řecky pyknos = hustý).

Charakteristický je náhlý krátkodobý (5–15 s) výpadek (absence) kontaktu s okolím, obvykle bez výraznějších motorických projevů (simplexní – prostá absence). Dále lze rozlišit absence s klonickou komponentou (např. s frekvencí 3 záškuby víček za sekundu), s atonickou komponentou (např. 3 nepatrná poklesnutí hlavy za sekundu), vzácněji s tonickou komponentou (tonické stočení očí vzhůru až záklon hlavy), případně i s autonomní komponentou (rozšíření zornic, zblednutí či zrudnutí, tachykardie). Velmi dobrým aktivátorem dětských absencí je hyperventilace nebo ospalost. Patognomický je EEG nález se synchronním výskytem hrotů a vln s frekvencí 3/s, obvykle s centrálním a frontálním maximem. V léčbě absencí je na prvním místě valproát, případně succinimidy. Prognóza CAE je velmi dobrá, záchvaty obvykle po pubertě vymizí, léčbu lze ukončit, pouze je třeba mít na paměti riziko recidivy velkých záchvatů při porušení životosprávy (např. noční bdění v kombinaci s alkoholem), viz http://youtu.be/DruJDZVO7Ko.



Obr. 16.2: EEG (dle Dolanský, Hadač: Atlas dětské EEG – obecná část, vyd. Triton, 2003)

Benigní epilepsie s rolandickými hroty (BERS)

Benigní epilepsie s rolandickými hroty (BERS – benign epilepsy with rolandic spikes) je nejčastějším epileptickým syndromem u dětí; uvádí se, že tvoří až 20 % všech dětských epilepsií. Vyskytuje se zejména u chlapců mezi 4. až 10. rokem. Mnohdy bývá mylně diagnostikován a zbytečně agresivně léčen jako temporální (vzhledem k centrotemporální lokalizaci výbojů) nebo jako parciální simplexní záchvaty s motorickou nebo senzomotorickou symptomatikou. Záchvaty přicházejí převážně ve spánku a jejich semiologie odpovídá lokalizaci výbojů (konvexní perirolandická korová oblast – tedy oblast obličeje, hltanu, hrtanu, ruky a ramene). Jde o krátké klonické křeče jednotlivých svalových skupin v obličeji – obvykle ústního koutku (orofaciální), někdy v kombinaci se záškuby na horní končetině (brachiofaciální). Časté je chrčení, polykání, dysarthrie, slinění, někdy předchází nebo následují parestezie v oblasti jazyka, poloviny obličeje, ruky. Záchvaty nejsou striktně jen na jedné straně, další záchvat může být druhostranný. Bývá tendence k nakupení, nebývá porucha vědomí a ve spánku (vzácněji ve dne) přechod do generalizovaného tonicko-klonického záchvatu. Charakteristický je EEG nález vysokovoltážních **bi-** až **tri**fázických hrotů s následnou pomalou vlnou v centrotemporální oblasti na pozadí základní aktivity odpovídající věku. V ospalosti a ve spánku jsou výboje výrazně četnější. Lékem první volby je sultiam, vhodný je valproát, nevhodný je carbamazepin, a to vzhledem k riziku aktivace EEG výbojů a kognitivních poruch u atypických variant (tzv. atypická benigní parciální epilepsie – pseudo Lennoxův syndrom).

Landaův-Kleffnerův syndrom (LKS)

Používáme i název **syndrom získané afázie s epilepsií**, objevuje se obvykle kolem 4.–8. roku. Prvním příznakem jsou obtíže porozumět mluvenému slovu, postupně se rozpadá řeč postiženého dítěte, které se stává neklidné, hyperaktivní až agresivní. Epileptické záchvaty nejsou

četné a dominujícím problémem je porucha verbální komunikace. Na EEG jsou hroty a pomalé vlny s temporálním maximem s výraznou tendencí ke zmnožení a generalizací v pomalém synchronním spánku, kdy se mohou objevit kontinuální komplex SW charakteru tzv. ESES (electrical status epilepticus in slow slep). Proto vyšetřujeme u všech dětí s poruchou řeči spánkové EEG. V léčbě se uplatňují benzodiazepiny, kortikoidy, sultiam a valproát, zcela nevhodný je karbamazepin.

16.3.4 Epileptické syndromy u dospívajících (12–18 let)

V tomto období se vyskytují **juvenilní absence**, dále velké **záchvaty při probuzení** (grand mal on awakening) a **juvenilní myoklonická epilepsie**, vzhledem k četnosti nezaslouženě opomíjená. Vyšší pohotovost k záchvatům je zejména u dívek v souvislosti s estrogenním vlivem na CNS (zejména v perimenarcheálním období), současně bývá zvýšená jak fotosenzitivita, tak citlivost na spánkovou deprivaci.

Juvenilní myoklonická epilepsie (JME)

Mutace genu zodpovědná za JME byla nalezena na 6. chromozomu (6p21 region). Typickým projevem jsou prudké („impulzivní“) klonické záškuby převážně extenzorů horních končetin, obvykle oboustranné, ale ne zcela symetrické. Charakteristický je jejich výskyt po probuzení (u snídaně, v koupelně), aktivují se předchozí spánkovou deprivací a někdy mohou být „spuštěny“ prudkou změnou osvětlení. Myoklonické záchvaty se mohou kombinovat s velkými tonicko-klonickými záchvaty po probuzení, příp. absencemi. Na EEG je iktálně typický nález krátkých výbojů charakteru mnohočetných hrotů s následnou pomalou vlnou (polyspike and wave komplex – PSW), které jsou někdy doprovázeny klinickým záškubem. Interiktálně jsou PSW kratšího trvání (maximálně dva až tři hroty před pomalou vlnou). Při podezření na JME je třeba vždy vyšetřovat fotostimulací, pozitivní odpověď na intermitentní fotostimulaci bývá u 30 % chlapců a 40 % dívek. V terapii je na prvním místě lamotrigine nebo valproát, levetiracetam, případně primidon. Zcela nevhodný je karbamazepin, který záchvaty akcentuje.

Epilepsie se záchvaty při probuzení (GMA)

Epilepsie se záchvaty při probuzení (GMA – epilepsy with grand mal on awakening) se nejčastěji vyskytuje krátce po ranním probuzení (často po předchozí spánkové deprivaci), ve dne se mohou záchvaty objevit při odpolední relaxaci a náhlém probrání. Vhodným lékem je večerní maximální dávka retardovaného valproátu, dobré zkušenosti máme s primidonem nebo lamotriginem podávaným rovněž ve večerní maximální dávce. Důležitá je úprava životosprávy, vyvarovat se zkrácení spánku a nácvik správného stereotypu probouzení.

16.4 Neepiletické záchvaty u dětí

V dětském věku se setkáváme s celou řadou stavů, které méně či více napodobují stavy epileptické proto, že pro ně jen velmi obtížně hledáme vysvětlení. Jde o projevy, jejichž původ může být somatický, ale i psychický.

U novorozenců, kojenců a předškolních dětí převládají somaticky podmíněné neepiletické záchvaty, v preadolescenci a adolescenci začínají nabývat na významu, či dokonce převažovat psychogenně podmíněné neepiletické záchvaty. Zejména psychogenně podmíněné neepiletické záchvaty navíc mohou u jednoho a téhož pacienta koexistovat s epileptickými. Nejčastěji bývá

diskutována právě problematika odlišení epileptických a psychogenních neepileptických příhod. Léčba antiepileptiky pak pochopitelně selhává a část pacientů může být mylně považována za farmakorezistentní. S touto problematikou má především epileptologie dospělých bohaté zkušenosti. V literatuře se udává, že až 25 % pacientů vyšetřovaných pro farmakorezistentní epilepsii netrpí epilepsií. V dětském věku, zvláště u velmi malých dětí, mají neepileptické paroxysmální záchvaty často velmi kuriozní podobu a jejích zařazení není lehké. Důležitá je anamnéza, okolnosti manifestace záchvatových příhod, detailní popis (nejlépe video nahrávka). V řadě případů je pak nutné grafické vyšetření k ozřejmění příčiny. I zde je asi nejpraktičtější dělení podle věku dítěte v době manifestace záchvatu.

16.4.1 Novorozenecký věk

Neonatální třes a dráždivost (tremor + jitternes)

Jedná se o časté projevy zralých, ale i nezralých novorozenců. Jde o hrubý kmitavý třes brady a končetin s výkyvy o stejné frekvenci, které často připomínají úklony. Třes se objevuje spontánně, ale může být i vyprovokován různými podněty (zvukem, dotykem, manipulací). Přerušit jde změnou polohy nebo fixací končetiny.

Dystonické ataky

Jsou stavy, které se objevují u původně nezralých novorozenců v době gestační zralosti. Jde o stavy extečního hyperonu, který tlumí relaxační poloha. Při přetrvávání do kojeneckého věku jsou potenciální hrozbou vývoje DMO.

Apnoické pauzy

Jde o zástavu dýchání delší než 15 sekund, může být centrální nebo obstrukční, sama o sobě však nebývá příznakem epilepsie. Pokud se projevuje u nedonošených dětí ve spánku, je příznakem nezralosti vegetativních center v mozkovém kmeni, jejich regulace a bývá spojena s bradykardií.

Protahování

Jedná se o nezávažný projev extenze DKK a vějíře prstů, který se vyskytuje častěji u nezralých novorozenců.

Úlekové reakce (startless)

Projev moroovských kinéz u zdravých novorozenců a kojenců do konce I. trimenonu, které jsou zmnožené v rámci nejrůznějších chorobných stavů. Diferenciálně diagnosticky je nutné vyloučit infantilní spasmy.

Hyperekplexie

Může se manifestovat jako „stiff baby syndrom“. Děti reagují i na nepozorovatelné podněty sérií tonicky prolongovaných úlekových reakcí bez habituace, tento stav lze ukončit převedením do flekční polohy. Současně lze myoklonie ve spánku a apnoické pauzy v návaznosti na úlekovou reakci (dědičné formy AR, AD) aplikovat terapii klonazepamem.

Kmenové deliberační fenomény

Vyskytují se u patologických novorozenců. Jde o autonomní reflexní aktivitu kmene a míchy. Představují dekortikační a decerebrační neurologické projevy se zvýrazněnými asymetrickými šíjovými reflexy. Signalizují špatnou prognózu dítěte.

Benigní neonatální spánkové myoklonie

Prakticky se jedná o akcentaci fyziologického projevu. Manifestuje se většími či menšími uni- či bilaterálními, segmentálními nebo multifokálními záškuby. Myoklonie jsou nejen na končetinách ale i v oblasti mimického svalstva; mohou být rytmické či nerytmické, nastupují v NREM spánku a mohou trvat až 30 minut. Přerušit se dají probuzením dítěte – benzodiazepiny naopak projev akcentují. Většinou odezní spontánně do 6 týdnů věku (viz http://youtu.be/hyRhVWrZbF8).

Familiární syndrom rektální bolesti

16.4.2 Kojenecký a batolecí věk

Afektivní záchvaty (afektivně respirační záchvaty)

Jsou velmi častým problémem, vyskytují se až u 5 % dětí. Rozdělují se na **cyanotické a bledé**. Objevují se ve věku od 6 měsíců, vzácně již v prvních týdnech života. Největší frekvenci mají tyto stavy kolem 2. roku věku, poté klesající frekvence do 4 let věku, zásadní skupina dětí se jich definitivně zbaví do školního věku. Asi 17 % pacientů pak má v dospělosti jiné synkopální příhody. Mezi dětmi trpícími na tyto příhody má až 1/3 z nich pozitivní rodinnou anamnézu.

Cyanotické afektivní záchvaty

Maximální výskyt mezi 6.–24. měsícem života. Jsou často spuštěny emocionálními podněty, dítě silně pláče nebo křičí (obvykle ne déle než 15 sekund), potom zadrží dech s apnoí v expiriu. Dochází k rychlému nástupu cyanózy, může následovat ztráta vědomí, příp. ochablost, která pokračuje do hypertonie či opisthotonu. Stav trvá do 1minuty.

Bledé/palidní reflexní záchvaty

Jsou vagového typu – vyvolané Valsalvovým manévrem, objevují se později (věk batolete), často vyvolané strachem, nepříjemným podnětem, překvapením. Chybí úvodní intenzivní pláč, dítě se ztiší, ztratí vědomí a zbledne. Mohou následovat záškuby, tonické postury i inkontinence. Stav odezní obvykle do 1 minuty, následně může být dítě spavé, unavené a může i na několik hodin usnout. Patofyziologicky jde u těchto stavu obvykle o nezralost kardiorespiračních reflexů a nadměrný vagový tonus. Opakovaně je u těchto stavů diskutován vliv sideropenie s přesvědčivým efektem terapie železem v placebem kontrolované studii. Fe je navíc významným prvkem v metabolizmu katecholaminů a neurotransmiterů. Diagnosticky je pro afektivně respirační záchvaty důležitý popis události, většinou bez nutnosti jakékoliv jiné diagnostické metody, ve sporných případech neurologické vyšetření s EEG, ale i EKG. Při léčbě je nutné rodinu ujistit o benigní povaze příhod a dodržování výchovných zásad. Pokud zjistíme anémii či sideropenii, je indikováno nasazení železa. Stavy odezní věkem.

Reflexní anoxické záchvaty

Záchvatové stavy vznikající jako důsledek srdeční asystolie vagového původu (obvykle po úraze, venepunkci, injekci, ale i při ošetření drobných zranění, příp. i při pohledu na ně), typicky se projevují ztrátou tonu, následnou akcentací tonu, příp. i myokloniemi, může být přítomna močová inkontinence, porucha vědomí kolem 1 minuty a následný pocit dezorientace, často s ospalostí (viz http://youtu.be/up8SDEvVws4).

Shuddering attacks

Shuddering attacks (epizody otřásání) jsou typické pro kojenecký a časně batolecí věk, projevují se epizodami chvění bez poruchy vědomí, s přechodným flekčním či extenčním držením končetin příp. tonickou addukcí. Stav trvá krátce, ale i několikrát za den, provokací jsou emoce, často pozitivní.

Masturbace kojenců a batolat

Jedná se o neepileptický projev projevující se rytmickým pohybem dolní poloviny těla, často spojený se zrudnutím v obličeji a pocením. Děti nelibě nesou, pokud se jim rodiče snaží pohyb přerušit.

Benigní paroxysmální tortikolis

Vyskytuje se u dětí od 2 měsíců až po batolecí věk. Jde o epizody dystonického stočení šíje, které mohou trvat hodiny až dny, bývají spojeny s neklidem, zvracením i mozečkovými příznaky, obvykle odezní v batolecím věku. Diferenciálně diagnosticky je nutné vyloučit anomálii zadní jámy lební, příp. v oblasti kranio-cervikálního přechodu.

Benigní paroxysmální tonická deviace pohledu nahoru

Benigní paroxysmální vertigo

Benigní paroxysmální vertigo jsou ataky úzkosti se ztrátou rovnováhy, často pozorovatelný nystagmus, vyskytují se v batolecím i předškolním věku. Bývají popisovány v souvislosti s pozdějším rozvojem migrén.

Okulomotorická apraxie

Dítě nedokáže změnit směr pohledu, proto hýbe celou hlavou. Okulomotorická apraxie může být vrozená, ale častěji symptomatická, například u střádavých onemocnění.

Benigní noční alternující hemiplegie v dětství

Má pravděpodobný vztah k migréně, jedná se o ataky hemiplegie ve spánku.

Alternující hemiplegie v dětství

Dříve považovaná za variantu migrény, nyní jednotka, která obvykle postihuje děti s disharmonickým vývojem. Vedle hemiplegie se v clustrech přicházejících tonických neepileptických projevů objevují ataky nystagmu a strabismu. Léčba bývá obtížná.

Sandifer syndrom

Je charakteristický intermitentními dystonickými projevy, obvykle s torzním spasmem a abnormní polohou těla s/bez prokázaného gastroesofageálního refluxu. Projevy mohou být spojeny s apnoí, strnulým pohledem, záškuby končetin. Předpokládá se, že jde o bolestivou reakci na kyselý obsah žaludku.

Stereotypy

Jedná se o škálu projevů, které mohou produkovat děti zdravé, ale častěji děti s vývojovým handicapem či deprivované. Jde o kývání hlavy, rytmické pohupování, tleskání, mycí pohyby, kývavé pohyby v bdělosti, ale i v časných fázích spánku.

Spasmus nutans

Horizontální, výjimečně vertikální rytmický pohyb hlavy (pokyvování), asymetrický nystagmus a někdy tortikolis. Potíže jsou intermitentní ve věku 6 měsíců–4 roky, většinou benigní, ale i symptomatické při afekcích v zadní jámě či retrochiasmaticky.

Syndrom kývavé panenky

Intermitentní rytmické pohyby hlavy 2–3 Hz, jež mohou signalizovat expanzi v oblasti 3. komory a mokovodu, lze je zastavit vůlí.

Myoklonická encefalopatie (opsoklonus-myoklonus syndrom)

Jedná se o rychlé oční pohyby a myoklonie na končetinách či trupu, většinou ustupují ve spánku. Etiologie může být infekční, parainfekční, ale i asociace s neuroblastomem. U případů bez neuroblastomu je prokázána dobrá reakce na kortikoidy.

Rytmické pohybové automatismy ve spánku

Jde o kývavé pohyby hlavy (iactatio capitis) nebo pohyby trupu, či převalování.

Pavor nocturnus či noční můra

Pavor nocturnus (noční děs) je porucha NREM spánku, obvykle do 2 hodin po usnutí. Objeví se dramatický křik s neúplným probuzením a zmateností, při kterých nepomáhají žádné zklidňovací manévry; ráno následuje amnézie.

Noční můra (obvykle projev „zlého snu“) je porucha REM spánku. Dítě je možné probudit, ráno se na příhodu pamatuje.

16.4.3 Předškolní a školní věk

Synkopy

Příčinou synkop je náhlý pokles mozkové perfuze při vegetativní dysregulaci oběhu nebo poruše srdeční činnosti. Odlišujeme 2 větší podskupiny synkop – **reflexní a kardiogenní.**

Spouštěcím mechanizmem reflexní synkopy může byt vazovagální reflex, někdy navozený nepříjemným podnětem nebo Valsalvovým manévrem, např. při kašli nebo mikci. Při ortostatické synkopě vede přesun většího objemu krve do dolních končetin a splanchnické oblasti

k nedostatečnému diastolickému plnění srdce a hypotenzi. Nízký srdeční výdej a hypotenze, např. při myokarditidě, srdečních vadách, perikardiálnim výpotku nebo arytmii, je příčinou synkopy kardiogenní.

Z převodních poruch u dětí stoji za zmínku syndrom dlouhého intervalu QT. Jeho příčinou mohou být mutace genů pro iontové kanály. Synkopy provázející tento syndrom mají často konvulzívní charakter. Synkopu zpravidla uvádějí typické vegetativní příznaky, např. nevolnost, pocení, bledost, rozmazané vidění. Následuje porucha vědomi s atonickým pádem. Déletrvající synkopa může končit klonickými záškuby nebo tonickou křeči (synkopa konvulzivní). Porucha vědomí bývá krátká, obvykle vteřiny či desítky vteřin. Indikováno je kardiologické vyšetření, podle potřeby doplněné echokardiografií, testy s ortostatickou zátěží a holterovským monitorováním. V EEG se během synkopy objevuje pouze zpomalení pozadí, které se s trváním synkopy zvýrazňuje.

Migrény a migrenózní ekvivalenty

Jde o záchvatově probíhající bolesti hlavy, obvykle však s pomalejším rozvojem, které mohou být podobně jako u epilepsie uváděny aurou. Pokud se po auře dostaví bolest hlavy, je situace jednoduchá. Bolest však může u některých forem migrény chybět a v klinice převažuje např. mozečková nebo vestibulární symptomatologie, porucha vědomí (bazilární migréna), porucha zrakové percepce nebo závrať.

Tiky

Tiková porucha se projevuje stereotypními náhlými kinezemi, většinou jednoduchého, vzácněji komplexního charakteru. Lze je částečně ovlivnit vůlí, mizí nebo se zmírňují při zajímavé činnosti, naopak stres je provokuje. Mnohé děti s tiky trpí současně syndromem ADHD nebo obsedantně kompulzivní poruchou. Většina tiků je snadno odlišitelná od epileptických záchvatů, snad jen některé složitější vzorce jednáni mohou vzdáleně připomínat záchvaty. Závažnou formou tohoto onemocnění je kombinovaná vokální a mnohočetná tiková porucha – **Tourettův syndrom** (viz http://youtu.be/H5oHz_melCY).

16.4.4 Vzácné klinické jednotky

Paroxysmální dyskineze

Ataky choreatických nebo atetoidních pohybů. Symptomatické pohyby jsou u dětí vzácností, častěji se setkáme s idiopatickou formou, jež ve své familiární autozomálně dominantně dědičné formě častěji postihuje chlapce. Příčinou je porucha iontových kanálů při mutaci v oblasti 16p11.2–q12.1.

Paroxysmální dystonie

Jde o paroxysmální poruchu hybnosti, může být primární nebo s prokázanou dědičností, s větším postižením dívek.

Epizodické ataxie

Porucha spojená s mutací pro napěťově řízený kanál pro draslík, *Kv1.1.*

Exprapyramidová poléková dystonie

Manifestaci této klinické jednotky může způsobit řada léků, závažná je především proto, že je způsobená obvykle iatrogenně. Příčinou jsou léky, které ovlivňují neurotransmiterové systémy (antiemetika, antipsychotika, antidepresiva, antihistaminika, bronchodilatancia). Projevem příznaků může být akutní dystonie, Parkinsonský syndrom, tardivní dyskinezie, ale vyskytují se i myoklony, chorea, tiky nebo tremor. Klinicky jsou časté nekontrolované pohyby jazyka, opisthotonus, hyperextenze krku, okulogyrní krize. Uvedený stav je někdy velmi těžké odlišit od tonického epiparoxysmu.

Medikace probíhá formou anticholinergik, může však odeznít i spontánně po vysazení léku, který problém způsobil.

Somnambulizmus

Typicky začíná z hlubokého NREM spánku v první třetině noci. Bývá spojen s komplexním jednáním, které může být velmi složité. Někdy bývají na epizodu nejasné vzpomínky.

Narkolepsie

Geneticky nehomogenní jednotku charakterizují ataky nepotlačitelné ospalosti během dne, hypnagogické halucinace, spánkové paralýzy a kataplexie. Za epileptické záchvaty mohou být považovány jak záchvaty imperativního spánku během dne, tak spánkové obrny, které se objevují u nadpoloviční části narkoleptiků při usínaní nebo probouzení.

Syndrom neklidných nohou

Postihuje až 10 % populace. I když se porucha manifestuje spíše v dospělosti, můžeme se u dětí i u adolescentů setkat s obrazem nepříjemných parestezií na dolních končetinách, které se objevují náhle, většinou ve spánku, a zmírňují se při pohybu. Obtíže narušují spánek a vedou k chronickému nevyspání.

Hyperventilační syndrom

Je charakterizován somatickými i psychickými symptomy. Příčiny mohou být organické fyziologické, emoční a habituální, v 60 % se vyskytuje i psychogenní dispozice. Klinický obraz může být proměnlivý, někdy neúplný.

Akutní forma – hyperventilace s tachypnoií, s klinicky zjevnou úzkostí, pocením, parestéziemi, závratěmi, karpopedálními spasmy, na jejichž vzniku se podílí pokles Ca a P. V důsledku hypokapnie a bronchospasmus se subjektivně intenzivně prožívaným pocitem dechové nedostatečnosti a palpitace. CNS příznaky se sníženou perfuzí – závratě, slabost. Dále se projevují zmatenost, agitace, tremor, mydriáza, bledost. Stav může vrcholit synkopou nebo křečemi.

Chronická forma se projevuje somatickými i psychickými symptomy bez klinicky zjevně zvýšeného dýchání, ale s občasnými hlubokými nádechy, povzdechy a zíváním, s údajem o častém mravenčení, bolestmi na hudníku.

Terapie – zklidnění, nácvik abdominálního dýchání, jednorázově benzodiazepiny, péče psychologa.

16.4.5 Psychicky podmíněné neepiletické záchvaty

Jedná se o **nevědomě navozené záchvaty. PNES** je v dospívání nejčastějším záchvatem imitujícím epilepsii. Uvedené projevy jsou psychogenně podmíněné **disociativní** (konverzní, hysterické) **záchvaty**, které mohou být snadno zaměněny za frontální komplexní záchvaty. Uvádí se, že disociativní křeče u dívek a mladých žen mohou být následkem závažnějšího psychického či fyzického traumatu (např. sexuálního zneužívání). Proto je třeba této otázce věnovat maximální možnou pozornost.

Panická ataka

Opakované ataky masivní úzkosti s pestrou paletou další symptomatologie, proti epileptickému projevu je nápadné delší trvání (několik až desítky minut), vyskytují se spontánní i situační ataky. Také se objevují noční panické ataky, a to zásadně během NREM spánku. Účinná je psychoterapie.

16.4.6 Vědomě navozené (simulované) záchvaty

Probíhají s vědomým předstíráním příznaků, jehož cílem je získání nějaké výhody.

Munchhausenův syndrom (MS by proxy)

Jde o produkci předstíraných nebo vědomě vytvářených příznaků nemocným nebo jeho zástupcem (např. matka) za účelem návštěvy zdravotnických zařízení a podstupování řady diagnostických nebo léčebných zákroků, často i invazivních.

Problémem může být současný výskyt epileptických i pseudoepileptických záchvatů u téhož pacienta. Vždy je třeba provést video-EEG monitoraci, pečlivě prohlédnout (doslova vteřinu po vteřině) iktální videozáznam (iniciální projevy, stereotypnost či bizarnost projevů, pozáchvatové chování) a porovnat semiologii záchvatu s EEG nálezem. Pro psychogenní záchvaty svědčí iniciální pevné svírání víček, hyperventilace, katatonické držení horních končetin, záškuby neměnící se frekvence apod. Konverzní záchvaty by neměly být považovány za simulaci a na diferenciální diagnostice by se měl kromě zkušeného epileptologa podílet i zkušený psycholog a psychiatr.

Tab. 16.2: Základní odlišnosti epileptických a psychogenně navozených neepileptických záchvatů.

	Psychogenní záchvat	Epileptický záchvat
Příčina	reaktivní, emoční	endogenní
Začátek	netypický, postupná hypoventilace,bolestivá grimasa, parestézie	typický pro daný typ záchvatu
Motorika	atypická, asynchronní, třes, vlnění, nepravidelné kopání	typická pro daný typ
Vokalizace	teatrální, dramatická	není emoční, mručení, výkřik
Úraz	možný, nereaguje na bolest	může reagovat na bolest
Pomočení	možné	možné
Výraz obličeje	dramatický nebo indiferentní	různý – např. „nepřítomný“
Oči	zavřené	otevřené
Fotosensitivita	není	možná
Trvání	delší, není typický vývoj	různé v závislosti na typu
Ukončení	náhlé na zevní podmět	endogenní
Následná zmatenost	není	možná, častá

Doporučená literatura

1. Panayiotopoulos C.P., Epileptic Syndromes and their Treatment. Second edition, Spiringer 2007.
2. Ošlejšková H. et al., Epileptické a neepiletické záchvaty v dětství a adolescenci. Nakladatelství Adela, 2009.
3. Komárek V., Léčba věkově vázaných epileptických syndromů s příznivější prognózou. Neurologie pro praxi, 2007;(2):83–86.
4. Komárek V., Věkově vázané epileptické syndromy u dětí. Pediatr pro praxi 2004, (5):233–235.
5. Sýkora P., Kolníková M. Neepileptické záchvaty u dětí. Pediatr pro praxi 2009; 10(4) 197–199.
6. Hadač J., Diferenciální diagnostika neepileptických záchvatů u dětí. Pediatr pro praxi 2006;(1):27–30.
7. Kršek P., Epileptické a neepiletické záchvaty u dětí. Pediatr pro praxi 2010;11(2):105–109.

17 Celiakie

Eva Karásková

Celiakie je chronické zánětlivé onemocnění tenkého střeva. Je imunitně mediovaná, spuštěná ingescí pšeničného glutenu nebo příbuzných proteinů žita a ječmene u geneticky predisponovaných jedinců. Onemocnění je charakteristické vznikem malabsorpčního syndromu.

Dříve se používané názvy: celiakální sprue, gluten-senzitivní enteropatie, netropická sprue, Herterova choroba.

Onemocnění odpovídající celiakii zmiňuje Aretaeus z Cappadochie již ve 2. století n. l. Celiakie byla poprvé popsána Samuelem Gee v roce 1888. V roce 1908 Herter označil onemocnění jako intestinální infantilismus a soudil, že jeho příčinou je infekce. Až v roce 1950 nizozemský lékař Dicke objasnil vztah pšeničné mouky k onemocnění a identifikoval gluten jako spouštěč celiakie. V roce 1954 britský lékař Paulley popsal histologické změny jejunální sliznice při celiakii ze vzorků střeva odebraných chirurgicky. V roce 1957 byla poprvé použita Crosbyho sací bioptická kapsle a z biopsií jejuna u pacientů s celiakií byly zjištěny slizniční zánětlivé změny s atrofií klků. V roce 1969 definovala Evropská společnost pro gastroenterologii a výživu (ESPGAN) diagnostická kritéria onemocnění. V roce 1990 byla tato kritéria revidována a v této podobě platí dosud. V roce 1992 Marsh navrhl histologickou klasifikaci celiakie. V posledních letech došlo k rozpoznání jednotlivých patogenetických jevů vedoucích k poškození sliznice tenkého střeva a tyto poznatky otevírají nové možnosti diagnostiky a léčby celiakie.

Epidemiologie

Do roku 1970 byla prevalence celiakie uváděna celosvětově 0,03 %. V posledních letech výskyt onemocnění stoupá a příčina není jen v efektivnějších diagnostických metodách. Roli hrají i environmentální faktory. Dle některých autorů stoupla od roku 1950 seroprevalence celiakie až 4krát. Nyní je prevalence v západní Evropě a severní Americe 0,5–1,26 %. Všeobecně je celiakie poddiagnostikované onemocnění, jen 10–20 % všech pacientů je diagnostikováno. Prevalence u dětí je 0,31–0,9 %, u prvostupňových příbuzných pacienta s celiakií je 2,8–17,2 % a u druhostupňových příbuzných je to 2,6–19,5 %. Celiakie postihuje častěji ženy než muže, a to v poměru 3 : 1 až 2 : 1.

17.1 Etiologie

Na vzniku celiakie se podílí tři základní etiologické faktory: proteiny obilovin, genetická dispozice a environmentální vlivy.

17.1.1 Obiloviny

Pro pacienty s celiakií jsou toxické proteiny obsažené v pšenici, žitu a ječmeni. Zrna obilovin obsahují 55–75 % sacharidů (zejména ve formě škrobu), a 20 % bílkovin. Mezi bílkoviny patří albuminy, globuliny, gluteniny a prolaminy. Poslední dva typy bílkovin jsou součástí lepku (glutenu). Lepek způsobuje lepivost (elasticitu) těsta. Pro své vlastnosti se široce využívá

v potravinářství jako stabilizátor. Zvyšuje trvanlivost a zlepšuje vzhled pekárenských výrobků. Je rovněž obsažen v některých jogurtech, čokoládách, zmrzlinách, kořeních a léčivech. Běžný denní příjem lepku v oblastech Evropy a Severní Ameriky je 15–20 g.

Prolaminy a gluteniny lepku lze od sebe oddělit v silném roztoku alkoholu (70 % ethanol). Prolaminy jsou v alkoholu rozpustné a gluteniny jsou nerozpustné. Pro pacienty s celiakií jsou toxické obě frakce, ale zejména prolaminy. Obsahují vysokou koncentraci prolinu a glutaminu. Díky vysokému obsahu prolinu je lepek rezistentní k degradaci enzymy trávicího traktu. Některé z prolaminů obsahují sekvence aminokyselin, které vyvolávají u disponovaných jedinců vznik protilátek. Prolaminy pšenice se nazývají GLIADINY, žita SECALINY, ječmene HORDEINY a ovesné prolaminy jsou tzv. AVENINY. Toxicita aveninu není jednoznačná. Ovesná zrna jsou fylogeneticky odlišná od ostatních obilovin. Ovesné proteiny jsou zřejmě pro většinu pacientů s celiakií netoxické. Proteiny rýže, kukuřice nebo sóji jsou pro celiaky bezpečné.

17.1.2 Genetické vlivy

Vysoká konkordance celiakie u monozygotních dvojčat (75 %) a zvýšené riziko onemocnění u prvostupňových příbuzných poukazuje na vysokou míru genetické závislosti onemocnění. Pozitivní rodinná anamnéza celiakie je jedním z nejsilnějších rizikových faktorů pro vznik onemocnění. Existuje silná asociace celiakie s HLA antigeny II. třídy DQ2 a DQ8, které jsou spolu s ostatními HLA molekulami kódovány geny, umístěnými na krátkém raménku 6. chromozomu. HLA molekuly jsou membránové glykoproteiny s α a β řetězcem, hrají hlavní roli při imunitní odpovědi hostitele k cizorodým antigenům. HLA antigeny II. třídy jsou exprimovány na antigen-prezentujících buňkách (makrofágy, dendritické buňky, B-lymfocyty), vážou mimo jiné fragmenty peptidů lepku a prezentují je T-lymfocytům.

HLA DQ2 antigen je kódovaný DQA1*05 a DQB1*02 geny. HLA DQ8 antigen kódují geny DQA1*0301 a DQB1*0302. Molekuly HLA DQ2 nalézáme u více než 95 % pacientů s celiakií. Téměř všichni zbylí pacienti jsou HLA DQ8 pozitivní. Pouze u 0,5 % pacientů s celiakií nenajdeme pozitivitu HLA DQ2 ani DQ8. Nepřítomnost HLA DQ2 a DQ8 činí diagnózu celiakie nepravděpodobnou. Avšak pouhá přítomnost těchto antigenů automaticky neznamená, že pacient trpí celiakií. V běžné populaci má totiž HLA DQ2+ nebo DQ8+ až 40 % lidí. Jen 4 % z nich onemocní celiakií a zbytek (96 %) jsou zdraví. Fakt, že onemocní jen 4 % pacientů s HLA DQ2 nebo DQ8 pozitivitou ukazuje, že roli hrají i jiné genetické, a také environmentální faktory. V posledních letech byly objeveny i další non-HLA kandidátní geny zodpovědné za kontrolu imunitní odpovědi a byl zjištěn jejich vztah k celiakii.

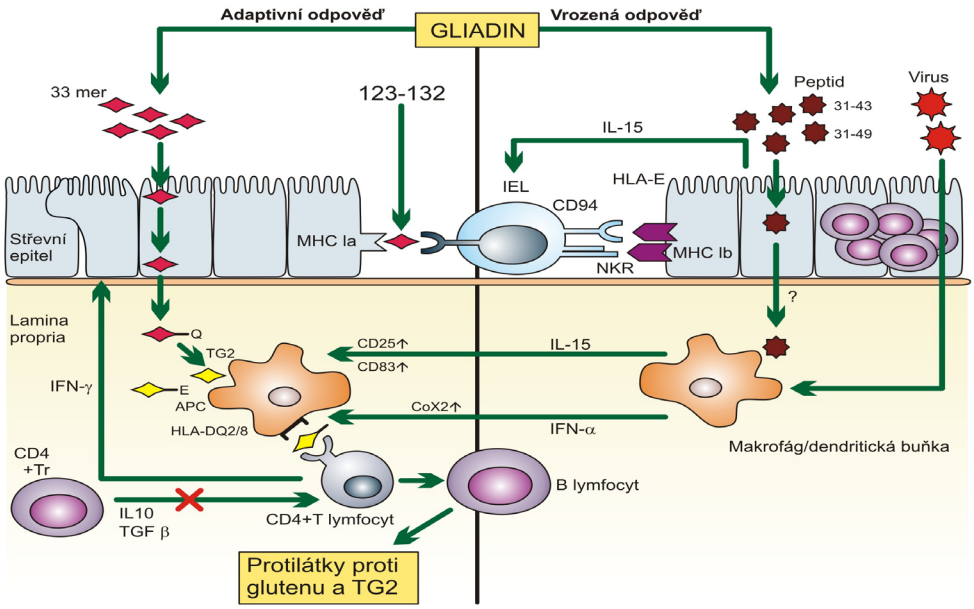
17.1.3 Environmentální vlivy

Rozdíly v incidenci celiakie, v závislosti na čase a místě, ukazují na podíl environmentálních faktorů při vzniku onemocnění. Roli hrají stravovací zvyklosti, zejména načasování podání stravy s lepkem a jeho dávky kojencům. Je prokázáno, že podání malých dávek lepku dítěti, které je dosud kojené, v období mezi 4. až 7. měsícem věku, je protektivním faktorem před vznikem celiakie. Naopak děti exponované lepkem před 3. měsícem věku mají 5krát vyšší riziko rozvoje onemocnění. A mírně vyšší riziko mají také děti, kterým je lepek podán až po 7. měsíci věku. Správné načasování podání lepku kojenci vzniku onemocnění nezabrání, ale pozitivně ovlivní jeho průběh. Mechanizmus, jakým mateřské mléko protektivně působí, není znám. Uvažuje se o přítomnosti imunomodulačních látek v mateřském mléce, které suprimují T lymfocyty a působí také protektivně před vznikem infekčních onemocnění trávicího traktu. Roli spouštěče celiakie může hrát i infekce (rotavirus, adenovirus, enterovirus, campylobacter jejuni, giardia lamblia).

Na rozvoj onemocnění má vliv i socioekonomický status. Nižší socioekonomický status působí jako protektivní faktor (delší doba kojení z finančních důvodů, vyšší promořenost infekcemi).

17.2 Patogeneze

Na patogenezi celiakie se uplatňuje T-lymfocyty mediovaná ztráta tolerance organizmu ke gliadinu. Gliadin obsahuje vysokou koncentraci aminokyselin prolinu a glutaminu, a proto je rezistentní ke štěpení proteázami žaludku, pankreatu a kartáčového lemu enterocytů. Resorbuje se z lumina střeva do lamina propria mucosae transcelulárně i paracelulárně. Transcelulární přenos je realizován interferonem gamma stimulovanou transcytocytózou přes intracelulární vesikuly. Paracelulární přenos přes tzv. entry „leaky" – tight junctions je ovlivněn zonulinem. Při celiakii dochází ke zvýšené expresi zonulinu, a tím ke zvýšenému paracelulárnímu transportu gliadinu. Není dosud jasné, zda existuje primární defekt intestinální permeability u celiaků.



Obr. 17.1: Patogenetické mechanizmy celiakie
Převzato z Wyllie R, Hyams S, Kay M. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease, 4th edition Elsevier Saunders. 2011
Vlevo – adaptivní, specifická T-buněčná imunita; po proteolýze gliadinu proteázami střeva prochází peptidy gliadinu přes enterocyty do lamina propria sliznice, kde se po deamidaci tkáňovou transglutaminázou 2 (TG2) navážou na antigen-prezentující buňky (APC) a ty pomocí HLA antigenů DQ2/8 prezentují antigen $CD4^+$ T lymfocytům, které aktivované uvolňují interferon γ (INF-γ) a ostatní prozánětlivé molekuly. Současně stimulují B-lymfocyty k tvorbě protilátek proti tkáňové transglutamináze 2 a proti gliadinu. INF-γ zvyšuje expresi HLA DQ molekul, a tím další prezentaci gliadinu. ***Vpravo*** – přirozená imunita je aktivovaná specifickými gliadinovými sekvencemi a stimuluje makrofágy v lamina propria k tvorbě interleukinu 15 (IL–15), který stimuluje migraci intraepiteliálních lymfocytů (IEL) a indukuje jejich cytotoxicitu. **Tkáňová transglutamináza 2** (TG2) je klíčový endomysiální enzym, uložený intracelulárně, který je za fyziologických okolností inaktivní. Aktivuje se při tkáňovém poškození. Aktivován může být pravděpodobně i některými viry (adenovirus). TG2 se v těchto případech podílí na apoptóze a brání uvolnění autoantigenů. Po průniku gliadinu přes zvýšeně propustný epitel střeva do lamina propria tkáňová transglutamináza 2 katalyzuje deamidaci peptidů gliadinu (odstranění aminoskupiny). Tento proces zvyšuje afinitu gliadinu k HLA DQ2 a v některých případech k HLA DQ8 molekulám, a tím se zvyšuje antigenní prezentace gliadinu. **Protilátky proti tkáňové transglutamináze** (TTG) ve třídě IgA a IgG se tvoří při celiakii a pravděpodobně hrají roli v patogeneze onemocnění. **Endomysium** je jemná pojivová tkáň obklopující hladká svalová vlákna. Obsahuje kolagen, retikulin, tkáňovou transglutaminázu. **Protilátky proti endomysiu** (EMA) tvoří pacient s celiakií. Není jasné, zda hrají roli v patogenezi onemocnění. **Intraepiteliální lymfocyty** (IEL) jsou fyziologicky přítomny na bazolaterální straně enterocytů a jsou důležité při imunitních reakcích epitelu střeva. Jedná se o T-lymfocyty. Většina IEL jsou cytotoxické $CD8^+$ T-lymfocyty exprimující na svém povrchu αβ T-cell receptor (TCR). Asi 5 % IEL populace tvoří buňky TCR $γδ^+$ a NK buňky. Imunohistochemicky se při celiakii jedná o převahu $CD3^+$ $CD8^-$ γδ lymfocytů.

17.3 Patologická anatomie

Celiakie je onemocnění tenkého střeva. Nejvíce je postiženo jejunum, dále duodenum a různě dlouhý úsek ilea. V histologickém nálezu je typická vilózní atrofie, hyperplazie krypt, zvýšený mitotický index v kryptách a zvýšený počet intraepiteliálních lymfocytů (IEL). Dále je patrná smíšená zánětlivá celulizace lamina propria, absence kartáčového lemu a abnormality epiteliálních buněk, které jsou kubické a pseudostratifikované (viz dále histologická diagnostika). Tyto změny jsou typické, ale ne patognomické pro celiakii. Mohou se vyskytovat i u jiných onemocnění, například u hypersenzitivity na bílkovinu kravského mléka nebo sóju, těžké lambliové infekce, primárních imunodeficitů, tropické sprue, syndromu bakteriálního přerůstání, střevního lymfomu nebo syndromu nezvladatelného průjmu kojence.

Po zahájení adekvátní terapie (bezlepková dieta) dochází k hojení sliznice nejprve v ileu a pak hojení pokračuje orálním směrem do jejuna. Střevní sliznice se po zahájení léčby postupně regeneruje tak, že se nejprve obnovují klky. Nejdéle prezistuje zvýšený počet IEL. Regeneratorní změny trvají 6–24 měsíců od zahájení terapie.

Diagnóza celiakie

Definitivní diagnóza celiakie vychází z:

1. *klinických potíží* (pokud jsou přítomny),
2. *sérologie* (protilátky proti endomysiu a tkáňové transglutamináze),
3. *histologického nálezu* (malabsorpční syndrom sliznice tenkého střeva),
4. *odeznění klinických příznaků a poklesu titrů protilátek při bezlepkové dietě.*

17.4 Klinický obraz celiakie

Tab. 17.1: Klinické formy celiakie

	Klinické potíže	Sérologie	HLA status	Histologie
Klasická	průjem, distenze břicha, neprospívání	pozitivní	pozitivní	vilózní atrofie
Atypická	sideropenická anémie, malý vzrůst, osteoporóza atd.	pozitivní	pozitivní	variabilní stupně vilózní atrofie
Silentní	žádné	pozitivní	pozitivní	vilózní atrofie
Latentní/ potenciální	variabilní	pozitivní nebo negativní	pozitivní	není vilózní atrofie, ale jsou zvýšeny γδ IEL

17.4.1 Klasická forma celiakie

Kojenec či batole po určité době kontaktu s lepkem začne mít průjmy s nestrávenými zbytky, zvrací, má vzedmuté břicho, kontrastující s redukovaným podkožním tukem. Dítě neprospívá, je anorektické, unavené, lehce iritabilní.

S postupujícím věkem ubývá gastrointestinálních potíží a spíše převládají extraintestinální symptomy (viz níže) a asymptomatické formy celiakie. Navíc je v posledních desetiletích pozorován u dětí i dospělých úbytek symptomatických forem ve prospěch forem asymptomatických. Medián vzniku celiakie je 8 let.

17.4.2 Atypická forma celiakie

Projevuje se retardací růstu, hypoplazií skloviny, sideropenickou anémií nereagující na terapii železem, opožděním puberty, alopecií nebo bolestmi kloubů. Velká část pacientů s celiakií diagnostikovanou v dospělém věku trpí metabolickou osteopatií.

Mezi další extraintestinální projevy patří neurologická postižení. Italská studie poukazuje na asociaci mezi celiakií a epilepsií u pacientů s bilaterálními okcipitálními kalcifikacemi. U těchto pacientů je bezlepková dieta efektivní na epilepsii pouze v případě, že je zahájena brzy po začátku epileptických potíží. Další klinickou jednotkou je „glutenová ataxie" a periferní neuropatie. Jaterní postižení u celiakie zahrnuje izolovanou lehkou elevaci jaterních transaminás s histologicky nespecifickými změnami jaterního parenchymu. Jaterní testy se normalizují po zavedení bezlepkové diety. Současně je ale třeba myslet na zvýšené riziko asociace celiakie s autoimunním onemocněním jater (autoimunní hepatitida, primární biliární cirhóza, primární sklerozující cholangitida), zejména pokud nedojde k normalizaci jaterních testů po zahájení diety. Výjimečně se může celiakie projevit i fulminantní hepatitidou a jaterním selháním. I v tomto případě je kauzální léčbou bezlepková dieta. Pacienti (ženy i muži) s celiakií mohou trpět infertilitou. Děti matek, které během gravidity neměly léčenou celiakii, se často rodí předčasně a s nízkou porodní hmotností.

Zvláštní místo mezi extraintestinálními projevy zaujímá dermatitis herpetiformis Duhring (DH), což je symetrická, papulózní svědivá dermatitida nad extenzory končetin, na hýždích, nad lokty, koleny a ve kštici. Histologie kůže je s nálezem subepidermálních granulárních IgA depozit. Většina pacientů s DH má nález biopsie z tenkého střeva neodlišitelný od bioptického nálezu pacienta s celiakií. Abdominální symptomy většinou nejsou přítomny. Histologické změny střeva se normalizují po zavedení bezlepkové diety. Léčba DH sulfony (Dapson) vede k regresi kožního nálezu a bezlepková dieta umožňuje během několika měsíců redukovat dávky nebo Dapson zcela vysadit.

17.4.3 Silentní celiakie

Je klinicky němá a vyskytuje se často u prvostupňových příbuzných pacienta s celiakií nebo u pacientů s diabetem mellitem 1. typu. Někdy jsou tito pacienti osteopeničtí. Vzplanutí klinických potíží u pacientů s neléčenou silentní celiakií je možné kdykoliv v průběhu života. Histologicky je přítomna vilózní atrofie. Po zahájení bezlepkové diety ale tito pacienti často konstatují vymizení lehkých potíží, kterým předtím nevěnovali pozornost – mají zlepšenou chuť k jídlu, nejsou tak unaveni, pociťují zlepšení nálady.

17.4.4 Latentní celiakie

Je to onemocnění, které se rozvine až po dlouhém období sledování, kdy jsou typické symptomy nebo pozitivní sérologie, ale dlouhodobě není prokázána vilózní atrofie. Nebo má pacient v anamnéze dříve histologicky diagnostikovanou celiakii s regresí nálezu po zavedení bezlepkové diety. Po následné dlouhodobé expozici lepkem je histologický nález v normě. Bývá ale zjištěn zvýšený počet γδ intraepiteliálních lymfocytů. Jsou zvýšené titry protilátek TTG. Takový pacient je v riziku rozvoje malabsorpčního syndromu a musí být dlouhodobě sledován.

17.4.5. Potenciální celiakie

Stav, kdy pacient nikdy neměl klinické potíže ani histologický nález kompatibilní s CD, ale může mít pozitivní sérologický nález nebo má v histologickém vzorku zvýšený počet IEL (tedy Marsh 1). Tento nález nalézáme často u prvostupňových příbuzných pacienta s celiakií.

17.4.6 Refrakterní celiakie

Je definovaná jako perzistence nebo rekurence klinických symptomů a histologických změn (perzistující vilózní atrofie a elevace počtu IEL) i přes striktní bezlepkovou dietu, dodržovanou alespoň 6–12 měsíců, při absenci jiných příčin neodpovídavosti na dietu. Tato forma se vyskytuje u 2–5 % všech pacientů s celiakií. Je častější u dospělých, zejména pokud je diagnóza stanovena po padesátém roce věku. U pacientů mladších třiceti let je vzácná. Projevuje se perzistujícím průjmem, ztrátou hmotnosti, bolestí břicha, anémií, deficitem vitamínů, únavou. Refrakterní celiakie se dělí na dva typy: typ I s fenotypicky normálními intraepiteliálními T lymfocyty ve sliznici střeva a typ II má fenotypicky aberantní IEL (> 20 %). Pacienti s typem II mají často ulcerózní jejunitidu s velkými ulceracemi (> 1 cm), ztluštělou stěnu tenkého střeva, mesenteriální lymfadenopatii, vysoké riziko obstrukce střeva charakteru intususcepce a vzácně syndrom kavitace mesenteriálních uzlin. Prognóza typu I je relativně příznivá. Naopak u typu II je 50% riziko vzniku EATL (enteropathy – associated T-cell lymphoma) do 5 let od stanovení diagnózy. I přes agresivní léčbu je pak pětileté přežití jen u 8–20 % pacientů. EATL se může objevit v trávicím traktu (predilekčně v jejunu), v plicích, slezině nebo žebrech.

17.4.7 Celiakální krize

Vyskytuje se vzácně, ale jde o život ohrožující stav. Klinicky se projevuje těžkým průjmem s dehydratací, hypalbuminemií a minerálovým rozvratem. Postihuje nejčastěji děti do dvou let věku nebo pacienty s refrakterní celiakií. V léčbě tohoto stavu nestačí samotná bezlepková dieta, ale je nutné současně krátkodobě podat systémové kortikoidy a dočasně i částečnou nebo úplnou parenterální výživu.

17.4.8 Asociovaná onemocnění

Celiakie může být asociovaná s řadou onemocnění (v závorce uvedena prevalence celiakie u těchto onemocnění): autoimunitní tyroiditida (4–5 %), diabetes mellitus 1. typu (4–10 %), Addisonova choroba (5 %), autoimunitní hepatitida (3–6 %), sarkoidóza (4 %), primární biliární cirhóza (0–6 %), Sjögrenův syndrom (4–12 %), alopecia areata (1–3 %), IgA glomerulonefritida (0–4 %), selektivní deficit IgA (7 %), autoimunitní hypofyzitida, Behcetova choroba, dermatomyositida, atrofická gastritida, myastenia gravis, primární sklerozující cholangitida, psoriasa, vitiligo, revmatoidní artritida, Downův syndrom (5–10 %), Turnerův syndrom (4–8 %), Williamsův syndrom (8 %).

17.5 Sérologická diagnostika

K sérologické diagnostice využíváme stanovení protilátek proti endomysiu (EMA) a protilátek proti tkáňové transglutamináze (TTG). Ke screeningu celiakie je doporučeno stanovení TTG ve třídě IgA. Stanovení EMA je doporučeno jako konfirmační test při pozitivním screeningovém stanovení TTG IgA. TTG jsou vyšetřovány pomocí enzyme-linked immunosorbent assay

(ELISA). Výška titrů TTG většinou koreluje se stupněm postižení sliznice střeva. TTG mohou být ale falešně pozitivní u pacientů s chronickým jaterním nebo ledvinovým onemocněním, u jiných autoimunit nebo u monoklonální gamapatie. Přítomnost EMA je zjišťována imunofluorescencí. Substrátem je svalovina pupečníku. Vyšetření je více subjektivní, vyžaduje zkušenost vyšetřujícího a je dražší než stanovení TTG, nicméně je vysoce specifické. Pro diagnózu je nejsenzitivnější a nejspecifičtější kombinace stanovení EMA IgA a TTG IgA. Stanovení výše uvedených protilátek také využíváme ke sledování efektivity léčby celiakie.

Tab. 17.2: Specifita a senzitivita sérologického vyšetření

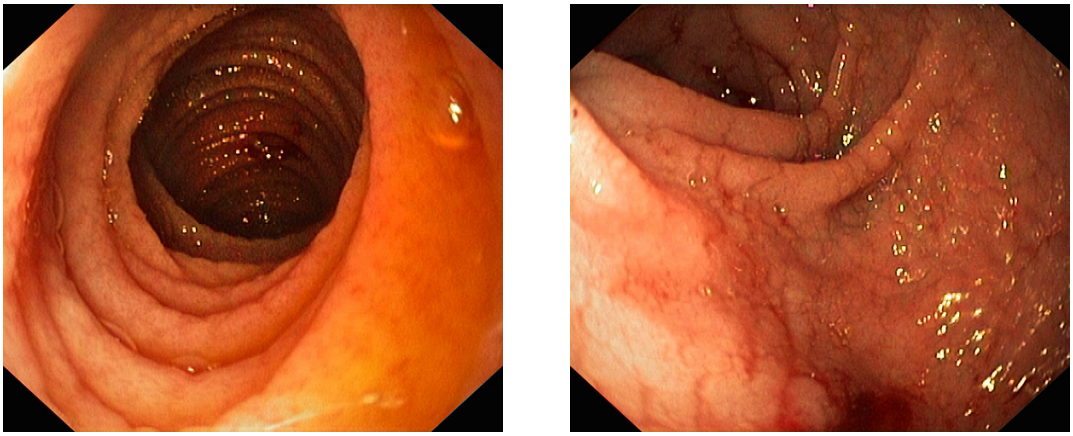
	Senzitivita	Specificita
EMA IgA	85–98 %	97–100 %
TTG IgA	90–98 %	95–97 %
EMA IgA + TTG IgA	90–100 %	až 100 %

Dalšími protilátkami, dnes už tolik nevyužívanými, jsou protilátky proti gliadinu (AGA). Vyšetření AGA má dnes význam pouze u dětí do dvou let věku, u kterých má EMA a TTG nižší senzitivitu než AGA. Tyto děti tvoří AGA dříve než EMA a TTG. Nově se využívá také k diagnostice protilátek proti deamidovaným gliadinovým peptidům (DGPa – deamidated gliadin peptide antibody), které mají ve srovnání s AGA výrazně vyšší senzitivitu a specificitu. Současně s protilátkami je nutné vyšetření celkové hladiny imunoglobulinu A k vyloučení hypogamaglobulinemie IgA a pak falešně negativních výsledků protilátek EMA, TTG a DGPa v této třídě imunoglobulinů. V těchto případech je nutné opřít diagnostiku o protilátky ve třídě IgG. Přibližně 10 % pacientů s celiakií netvoří protilátky EMA a TTG vůbec.

17.6 Biopsie tenkého střeva

Definitivní diagnózu je, podle současných platných doporučení (ESPGHAN), nutno stanovit histologicky – odběrem bioptického materiálu sliznice tenkého střeva. Odběr je možné provést dvěma způsoby. Dříve byl využíván odběr pomocí sací bioptické (Crosby-Kugler) kapsle, která se pod rtg kontrolou zavedla přes dutinu ústní až do první kličky jejuna (za Treitzovo ligamentum) a sacím mechanizmem byl proveden odběr vzorku sliznice.

V současné době je odběr nejčastěji prováděn druhou metodou, a to při flexibilní gastroduodenoskopii, kdy jsou bioptickými kleštěmi odebrány vzorky sliznice postpapilárního duodena (4–6 vzorků + 1 vzorek z bulbu duodena). U dětí je výkon prováděn nejčastěji v analgosedaci nebo celkové anestezii. Výkon je krátký (cca 10–15 minut) a dostupný i pro malé děti. Nevýhodou endoskopického odběru je fakt, že vzorky jsou odebírány z duodena, přičemž maximum zánětlivých změn u celiakie je v jejunu. Při lehčích stupních malabsorpce nebo ostrůvkovitém postižení střeva nemusí být tedy vzorek diagnostický. Aby byly vzorky sliznice dostatečně reprezentativní, odebírá je endoskopista z více míst sliznice duodena. Endoskopický nález charakteristického mozaikování (políčkování) sliznice, vyhlazení Kerkringových řas a nodulace sliznice bulbu duodena je patrný jen u pokročilého onemocnění. Při mírném postižení je endoskopický nález normální.

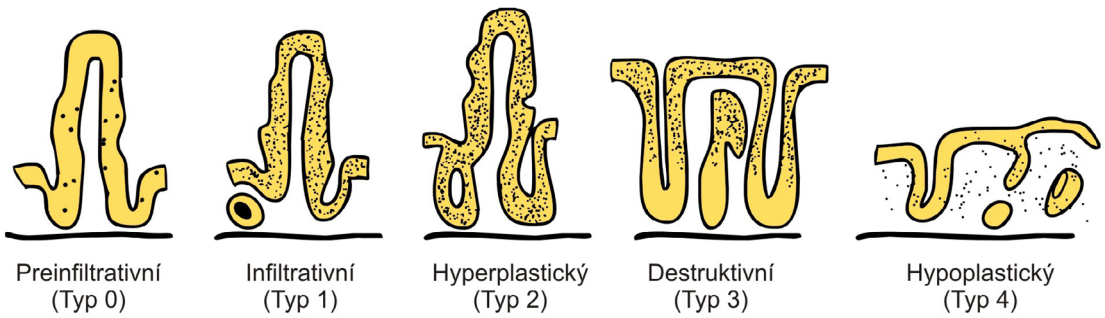


Obr. 17.2: Endoskopický nález celiakie
Endoskopický pohled do postpapilárního duodena s mozaikováním (políčkováním) sliznice (fotoarchiv autora)

Mezi specializované endoskopické metody, které mohou zpřesnit místa odběru bioptického materiálu, patří vodní imerze (instilace vody vede ke zviditelnění klků) a chromoendoskopie (indigo-karmín, NBI narrow-band imaging). Kapslová videoendoskopie a enteroskopie slouží k diagnostice komplikací celiakie (EATL, ulcerózní jejunitida, adenokarcinom tenkého střeva).

17.7 Histologie

Intestinální enteropatie u celiakie má různé stupně postižení, které charakterizuje Marshova klasifikace modifikovaná Oberhuberem. Změny musí být vždy posuzovány v kontextu klinického obrazu a sérologických nálezů daného pacienta. Histopatolog hodnotí počet IEL, výšku klků, hloubku krypt (poměr výšky klku k hloubce krypty – tzv. villus/crypt ratio – je normálně v tenkém střevu 3–5 : 1).

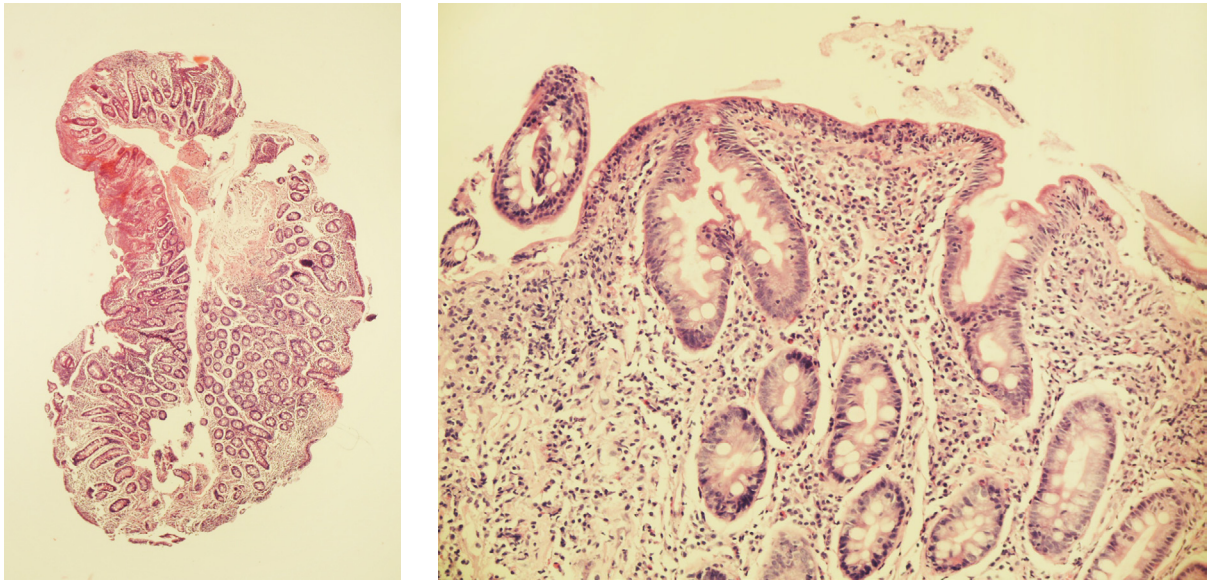


Obr. 17.3: Stupně malabsorbčního syndromu
Převzato od: Marsh MN. Gluten, major histocompatibility komplex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). Gastroenterology 1992;102:330.

Tab. 17.3: Klasifikace dle Marshe-Oberhubera

	IEL	Krypty	Klky	Diagnostický pro celiakii
Typ 0	< 40/100 EC	normální hloubka	normální	ne
Typ 1	> 40/100 EC	normální hloubka	normální	ne
Typ 2	> 40/100 EC	hyperplazie krypt	normální	ne
Typ 3A	> 40/100 EC	hyperplazie krypt	lehká vilózní atrofie (PVA)	ano
Typ 3B	> 40/100 EC	hyperplazie krypt	subtotální vilózní atrofie (SVA)	ano
Typ 3C	> 40/100 EC	hyperplazie krypt	totální vilózní atrofie (TVA)	ano
Typ 4	> 40/100 EC	hypoplazie krypt	totální vilózní atrofie (TVA)	ano – refrakterní celiakie, kolagenní sprue, EATL

IEL intraepiteliální lymfocyty, cut-off pro ještě normální počet IEL je stanoven na 40 IEL/100 enterocytů, vysoký podíl $CD3^+$ $CD8^-$ γδ lymfocytů zvyšuje specificitu pro celiakii i u lehkého stupně malabsorpčního syndromu (Marsh 1–2)
EC enterocyty
PVA parciální vilózní atrofie – některé klky jsou zkrácené
SVA subtotální vilózní atrofie – všechny klky jsou zkrácené
TVA totální vilózní atrofie – úplné oploštění klků



Obr. 17.4: Histologický nález celiakie

a) Histologický nález při CD: sliznice duodena s atrofií povrchového reliéfu, subtotální až totální atrofií klků. Sliznice tenkého střeva připomíná sliznici tlustého střeva (barvení HE – 40x) (z archivu FN Olomouc a LF UP Olomouc).

b) Histologický nález při CD: ve větším zvětšení vidíme zvýšenou zánětlivou infiltraci lamina propria mucosae, která je tvořena převážně lymfocyty, plazmocyty a eozinofilními leukocyty, a zvýšený počet intraepiteliálních lymfocytů (barvení HE – 200x) (z archivu FN Olomouc a LF UP Olomouc).

17.8 Diferenciální diagnóza

Diagnóza celiakie je stanovena po průkazu malabsorpčního syndromu III.–IV. stupně dle Marshe v kontextu s pozitivnním sérologickým nálezem (EMA, TTG). Definitivně diagnózu u dětí nad dva roky věku a u dospělých potvrdíme, pokud v čase odezní klinické potíže (v případě, že byly přítomny) a sníží se titry protilátek TTG a EMA (lze očekávat cca za 6 měsíců od zahájení bezlepkové diety).

Takto je diagnóza stanovena u všech pacientů nad 2 roky věku. U dětí mladších dvou let může být nález malabsorpčního syndromu způsoben i jinými příčinami (např. alergií na bílkovinu kravského mléka, postenteritickým syndromem, Crohnovou chorobou, syndromem bakteriálního přerůstání, protein-energetickou malnutricí, hypogamaglobulinemií, giardiasis). Dle doporučení ESPGHAN je doporučena u těchto dětí reexpozice lepkem nejdříve 2 roky po stanovení diagnózy, optimálně ve věku 6 let. Reexpozice následovaná opětovným vzestupem hladin protilátek s možnou následnou rebiopsií potvrzuje diagnózu.

Diferenciální diagnóza izolované elevace počtu IEL

- Celiakie,
- gastroduodenitida asociovaná s infekcí *Helicobacter pylori,*
- potravinová hypersenzitivita (bílkovina kravského mléka, vajec, sóji, ryb, rýže),
- infekce (Giardia, Cryptosporidium, Microsporidium, CMV),
- bakteriální přerůstání– při hypochlorhydrii, poruchách motility GIT, po operacích střeva,
- léky (zejména nesteroidní antiflogistika),
- IgA deficit,
- imunodeficitní stav, zejména CVID (common variable immunodeficiency),
- Crohnova choroba,
- rejekce po transplantaci tenkého střeva.

Diferenciální diagnóza vilózní atrofie

- Celiakie,
- tropická sprue,
- hypogamaglobulinemie,
- Zollinger-Ellisonův syndrom,
- AIDS enteropatie,
- potravinová proteinová hypersenzitivita,
- eosinofilní gastroenteritida,
- Whippleova choroba,
- abetalipoproteinemie,
- střevní lymfom,
- kolagenní sprue,
- tuberkulóza,
- giardiasis,
- Crohnova choroba,
- syndrom bakteriálního přerůstání,
- infekční enteritida,

– vážná malnutrice,
– ischemie tenkého střeva,
– mikrovilózní inkluzní choroba,
– autoimunní enteropatie,
– GVHD (Graft-versus-host disease).

17.9 Terapie

Standardní terapeutickou metodou je bezlepková dieta. Jde o dietu s vynecháním výrobků z pšenice, žita a ječmene. Bezlepkové potraviny se označují symbolem přeškrtnutého obilného klasu.

Ovesné výrobky jsou samy o sobě bezpečné. Pacienti je ale mohou konzumovat pouze v případě záruky, že výrobek není kontaminován zrny ostatních obilovin. Nevyvážená bezlepková dieta může vést k deficitu mikronutrientů. Častý je deficit vitamínů B, D, železa, kalcia, kyseliny listové, zinku a mědi.

Adherence k bezlepkové dietě se v literatuře uvádí v širokém rozmezí 17–90 %. Je ovlivněna více faktory: lépe dodržuje dietu pacient, který měl před stanovením diagnózy klinické potíže, než pacient, který byl asymptomatický. Vliv má i sociální status pacienta, jeho rodina a dostatečná edukace pacienta zdravotnickým personálem. Porušení diety může být i neúmyslné – kontaminace potravin při výrobě, při přípravě doma, při nedostatečném označení obsahu lepku v potravině výrobcem. Po zahájení bezlepkové diety dojde ke klinickému zlepšení během několika týdnů. K signifikantnímu poklesu titrů protilátek (EMA, TTG) – oproti hodnotám před zahájením diety – dojde u většiny pacientů přibližně za 6 měsíců po zavedení bezlepkové diety. A během 1–2 let dojde k poklesu hodnot k normě.

Dodržování diety monitorujeme sledováním hladin protilátek (nejčastěji TTG IgA). Pacienti mají být dispenzarizováni. Doporučeno je sledování minimálně 1× ročně, dle klinického stavu pacienta.

Zdravotní důsledky nerozpoznané, a tedy neléčené celiakie, stejně tak jako nedodržování diety u diagnostikovaných celiaků jsou významné. Neléčená celiakie měla v minulosti 20–30% úmrtnost. Neléčení pacienti mají zvýšené riziko vzniku jiných autoimunitních onemocnění, lymfomu, intestinálního karcinomu, metabolické osteopatie, infertility. Naopak po zahájení striktní bezlepkové diety dojde během 5 let ke snížení všech výše uvedených rizik na úroveň zdravé populace. Asi 10–20 % pacientů má potíže i přes dodržování bezlepkové diety. Důvodem je nejčastěji kontaminace stravy lepkem nebo vzácně refrakterní celiakie. Možnou další příčinou je nesprávně stanovená diagnóza celiakie. Případně může být s diagnózou celiakie sdružené jiné onemocnění: nejčastější je laktózová intolerance, mikroskopická kolitida, syndrom bakteriálního přerůstání, exokrinní pankreatická insuficience, funkční poruchy trávicího traktu nebo M. Crohn.

Léčba refrakterní celiakie zahrnuje vedle bezlepkové diety kortikoidy, imunosupresiva nebo biologickou léčbu. Z důvodů těžké malnutrice je někdy nutná totální parenterální výživa.

Perspektivy léčby celiakie

V léčbě celiakie by se v budoucnu mohly uplatnit i jiné léčebné metody:

1. *Neimunogenní varianty pšenice:* „detoxifikací" pšenice je míněno odstranění toxických peptidů lepku. Problémem ale je, že bílkoviny lepku v pšenici způsobují lepivost těsta. Bez těchto peptidů těsto nemá potřebnou konzistenci a elasticitu.

2. *Enzymatická degradace glutenu*: endopeptidázy by měly degradovat peptidy glutenu bohaté na prolin, které jsou jinak vysoce imunogenní. Enzymy tvoří např. Flavobacterium meningosepticum. Tyto i jiné varianty enzymů jsou předmětem výzkumu.
3. *Inhibice propustnosti tenkého střeva:* zvýšená střevní permeabilita je přítomna u neléčené celiakie. Klíčovým mediátorem zvýšené permeability sliznice pro gluten je zonulin, jehož zvýšené sérové hladiny bývají přítomné u pacientů s celiakií. Zkoumají se látky, které inhibují paracelulární permeabilitu.
4. *Inhibitory tkáňové transglutaminázy* jsou také předmětem intenzivního výzkumu. Nicméně TG2 je enzym s velkým množstvím funkcí organizmu (apoptóza buněk, adheze buněk, reparace ran) a jeho univerzální inhibice by měla pro organizmus závažné důsledky.
5. *Imunomodulace a desenzibilizace:* indukce imunologické tolerance střeva například aplikací střevních parazitů (Necator americanus).

Indikace k provedení screeningu celiakie

Screening celiakie je doporučen u těchto diagnóz:

1. prvostupňoví příbuzní pacienta s celiakií,
2. pacienti s extraintestinálními symptomy (sideropenická anémie, hepatopatie nejasné etiologie, poruchy růstu, osteopatie, hypoplazie skloviny, ataxie, infertilita, atd.),
3. pacienti se sdruženými autoimunitními onemocněními: autoimunitní tyroiditida, diabetes mellitus 1. typu, autoimunitní hepatitida, vitiligo, Addisonova choroba,
4. Downův syndrom, Turnerův syndrom, Williamsův syndrom,
5. dermatitis herpetiformis Duhring.

Doporučená literatura

1. Tjon JM, van Bergen J, Koning F. Celiac disease:how complicated can it get? Immunogenetics 2010; 62(10):641–651.
2. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. Aliment Pharmacol Ther 2007;26(9):1217–1225.
3. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. Gastroenterology 2009;137:88–93.
4. Scanlon SA, Murray JA. Update on celiac disease – etiology, differential diagnosis, drug targets, and management advances. Clin Exp Gastroenterol 2011;4:297–311.
5. Steele R; CRF. Diagnosis and management of coeliac disease in children. Postgrad Med J 2011;87(1023):19–25.
6. Dubé C, Rostom A, Sy R, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations:a systematic review. Gastroenterology 2005;128(Suppl 1):S57–S67.
7. Wyllie R, Hyams S, Kay M. Pediatric Gastrointestinal and liver disease, 4th edition Elsevier Saunders, Philadelphia, USA; 2011.
8. Silano M, Agostoni C, Guandalini S. Effect of the timing of gluten introduction on the development of celiac disease. World J Gastroenterol 2010;16(16):1939–1942.
9. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. JAMA 2005;293(19):2343–2351.
10. Ensari A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease):controversies in diagnosis and classification. Arch Pathol Lab Med 2010;134(6):826–836.
11. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. Arch Dis Child 2006;91(12):969–971.

12. Hadithi M, Peña AS. Current methods to diagnose the unresponsive and complicated forms of coeliac disease. Eur J Intern Med 2010;21(4):247–253.
13. Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, et al. The spectrum of celiac disease:epidemiology, clinical aspects and treatment. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7(4):204–213.
14. Kaukinen K, Lindfors K, Collin P, et al. Coeliac disease a diagnostic and therapeutic challenge. Clin Chem Lab Med 2010;48(9):1205–1216.
15. Maglio M, Tosco A, Paparo F, et al. Serum and intestinal celiac disease-associated antibodies in children with celiac disease younger than 2 years of age. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50(1):43–48.
16. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Arch Dis Child 1990;65(8):909–911.
17. Frühauf P. Celiakie v dětském věku. Solen Print, s.r.o., Šumperk, 2009.

18 Nespecifické střevní záněty

Eva Karásková

Nespecifické střevní záněty (z angl. Inflammatory Bowel Diseases, IBD) jsou chronická, imunitně zprostředkovaná, zánětlivá onemocnění trávicího traktu. Mezi IBD řadíme Crohnovu chorobu, ulcerózní kolitidu a neklasifikovatelnou kolitidu.

18.1 Crohnova choroba

Definice

Crohnova choroba (CN) je chronické, často celoživotní, zánětlivé onemocnění kterékoliv části trávicí trubice s predilekčním postižením ileocekální oblasti a tlustého střeva. Postižení je segmentární a zánět postihuje celou tloušťku stěny střevní. V typických případech jde o zánět granulomatózní.

Dříve používaný název: regionální enteritida.

Historie

Segmentární záněty byly známy již dříve, ale nebyly odlišovány od zánětů tuberkulózních. Až v roce 1932 Crohn, Ginzberg a Oppenheimer identifikovali nosologickou jednotku *ileitis terminalis*. Postupně bylo zjištěno, že onemocnění může postihovat i další části střeva a dostalo název *regionální enteritida* (řecky enteron zahrnuje střevo tenké i tlusté).

Epidemiologie

Incidence CN u dětí v posledních desetiletích dramaticky stoupla. Více nemocných je v severských zemích, jižně výskyt onemocnění klesá. Ve Švédsku je incidence 4,9/100 000 dětí/rok, v Norsku se uvádí až 10,9/100 000 dětí/rok. Poslední publikovaná data u dětí v České republice jsou z roku 2001, kdy byla incidence CN u dětí do 15 let věku 1,25 na 100 000 dětí. Od té doby došlo i u nás k výraznému nárůstu počtu dětských pacientů s CN. Asi 25–30 % všech pacientů onemocní před 20. rokem života. Nejčastěji onemocnění propukne ve druhém a třetím decenniu. Celková incidence CN v ČR je 1–3 nemocných na 100 000 obyvatel za rok.

Etiopatogeneze

Etiologie onemocnění je dosud nejasná. Roli hrají genetické a environmentální faktory. Patogeneticky se účastní alterovaná slizniční imunita ve vazbě ke střevní mikroflóře.

Genetické faktory

Důležitým rizikovým faktorem vzniku onemocnění je pozitivní rodinná anamnéza IBD. Riziko vzniku onemocnění u lidí, kteří mají prvostupňového příbuzného s CN, je třiceti až stonásobně vyšší oproti běžné populaci. Konkordance pro CN u monozygotních dvojčat je 50 %. Je studována řada genů, které jsou suspektní z vazby k CN. Genové lokusy jsou rozděleny do 6 skupin IBD1 až IBD6 lokus, např. IBD1 lokus je pericentromerický region chromozomu 16 – gen

NOD2/CARD15 (caspase activation recruitment domain). V případě patologie obou alel tohoto genu je riziko CN čtyřicetinásobné oproti ostatní populaci.

Environmentální faktory

Vznik onemocnění může ovlivnit infekční onemocnění, roční období, typ stravy, anamnéza očkování a socioekonomický status.

Střevní mikroflóra

Interakce slizniční imunity se střevní mikroflórou hraje zásadní roli při rozvoji CN. Jde o neadekvátní slizniční imunitní odpověď na normální střevní mikroflóru a alteraci složení bakteriálního osídlení střeva. Dosud nebyl identifikován konkrétní patogen, který by průkazně spouštěl onemocnění. Předmětem výzkumu je například *Mycobacterium avium pseudotuberculosis, Listeria monocytogenes, Helicobacter hepaticus*. Některé studie prokázaly zvýšené riziko rozvoje CN po proběhlé salmonelové a kampylobakterové gastroenteritidě.

Slizniční imunita

Slizniční imunitní systém hraje klíčovou roli organizmu v reakci na zevní antigeny. Ve zdravé sliznici trávicího traktu existuje rovnováha mezi odpovídající reakcí na zevní noxu a supresními mechanizmy zmírňující první reakci. Tato rovnováha se někdy nazývá „fyziologickým" zánětem. U CN je defektní bariérová funkce střeva, a tedy zvýšená permeabilita bakteriálních i jiných antigenů přes sliznici, která vede k nekontrolované stimulaci slizničního imunitního systému, perzistující zánětlivé reakci a následně až ke strukturálním změnám střeva.

Tkáňové poškození

Při CN jsou zvýšené hladiny proinflamatorních cytokinů a mediátorů – prostaglandinů, leukotrienů, volných radikálů, oxidu dusného. Tyto substance aktivují proteázy (zejména metaloproteinázy) sliznice střeva a dochází k degradaci extracelulární matrix. Tumor necrosis faktor α je klíčovým prozánětlivým proteinem, který indukuje tvorbu dalších prozánětlivých cytokinů, zvyšuje permeabilitu endotelu, a tím zvyšuje migraci leukocytů do postižené tkáně, aktivuje neutrofilní granulocyty a eozinofily. U CN je ztluštělá stěna střeva na vrub hypertrofie sliznice i podslizničních prostor. Dochází k fibrózním změnám sliznice. Tento proces je indukován řadou mechanizmů, např. transformující růstový faktor β aktivuje myofibroblasty, růstový faktor pojivové tkáně (connective tissue growth factor) podporuje proliferaci extracelulární matrix.

Patologická anatomie

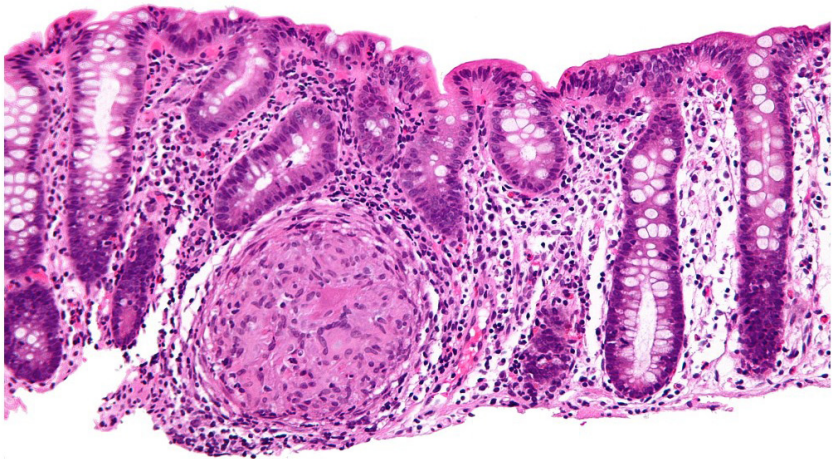
Makroskopické změny

U CN jde o transmurální zánět, který vede ke ztluštění střevní stěny, jejíž tloušťka je normálně do 4 milimetrů. Stěna střeva je postižena zánětem celá až k úponu mesenteria, často dochází i k zánětlivým změnám mesenteria a mesenteriální lymfadenopatii. Na sliznici nalézáme malé aftoidní ulcerace, což jsou drobné bělavé ulcerace s červeným okrajem. Dále pak hluboké serpiginózní vředy s fisuracemi na svých okrajích. Okrsky regenerované sliznice kolem ulcerací vytvářejí charakteristický reliéf „dlažebních kostek" (cobble stone pattern, viz obr. 18.14a). Tyto změny mohou být kontinuální, ale častěji nalézáme segmentární postižení („skip areas"). Při CN mohou zánětlivé změny vyústit ve strikturaci lumen střeva a tvorbu píštělí. Píštěl je definována jako abnormální komunikace dvou tubulárních orgánů nebo tubulárního orgánu a povrchu kůže. Při CN jsou časté píštěle perianální a enteroenterální. Vzácněji pak enterokutánní, enterovesikální (komunikace do močového měchýře) a enterovaginální. Píštěl se může

z jedné nebo z obou stran uzavřít a vzniká pak ohraničené ložisko hnisu (absces) – mezikličkový, periproktální atd.

Mikroskopické změny

Mikroskopicky je CN charakterizována transmurálním zánětem od slizniční vrstvy až k seróze. Histologické změny se liší dle délky trvání onemocnění. Časná CN je charakterizována povrchovými aftoidními lézemi jejichž obsahem je lymfoidní folikul. Pro pokročilý zánět jsou typické hluboké ulcerace s transmurální infiltrací lymfocyty, histiocyty a plazmatickými buňkami. V submukóze nalézá histopatolog edém, dilataci lymfatických kapilár a depozita kolagenu. Kryptové abscesy a chybění pohárkových buněk se může vyskytovat i u CN, ale typické jsou tyto změny pro ulcerózní kolitidu. Ve 30–40 % histologických vzorků se podaří zachytit nekaseifikující epiteloidní granulom, který je typický pro CN, nikoliv však patognomický. Nalézt ho můžeme také u některých infekčních zánětů trávicího traktu. Granulom je tvořen palisádovitě uspořádanými agregáty lymfocytů a transformovaných makrofágů.



Obr. 18.1: Bioptický vzorek sliznice tlustého střeva s nálezem nekaseifikujícího epiteloidního granulomu (zdroj: wikipedia.org)

Klasifikace CN dle anatomické lokalizace (v závorce je uvedeno % výskytu u dětí):

- gastroduodenální (30–40 %),
- jejunoileální (15–20 %),
- ileální (30–35 %),
- ileokolická (50–60 %),
- kolická (15–20 %),
- perianální (20–30 %).

18.1.1 Diagnostický postup při podezření na CN

V roce 2005 byla publikována Evropskou společností pro gastroenterologii hepatologii a výživu (ESPGHAN) diagnostická kritéria pro CN, tzv. Portská kritéria (*The Porto criteria*).

Diagnostický postup podle těchto kritérií tvoří:

1. anamnéza – průjmy, bolesti břicha, enteroragie atd.,
2. fyzikální vyšetření – růstová data, zhodnocení puberty, dutina ústní, břicho, perianální oblast, kůže, klouby,
3. laboratorní nálezy,

4. zobrazovací vyšetření,
5. endoskopické vyšetření včetně histologie.

Anamnéza

Klinický obraz CN u dětí se v posledních 20 letech změnil. Klasická trias: bolest břicha, průjem a hubnutí se nevyskytuje u všech pacientů. V současné době má mnoho dětí s CN zpočátku spíše vágní symptomy – únavu, anorexii, abdominální dyskomfort nebo izolovanou poruchu růstu.

Bolesti břicha

Při ileocekálním postižení jsou bolesti lokalizovány v pravém dolním kvadrantu břicha, při gastro-duodenálním postižení v epigastriu. Odynofágie a dysfágie je typická pro postižení jícnu. Bolesti břicha u dětí s IBD bývají i noční a budí děti ze spánku. Někdy mohou bolesti pravého dolního kvadrantu břicha vzniknout akutně a imitovat akutní apendicitidu. Periproktální bolest a bolesti anu při defekaci svědčí pro možné perianální postižení.

Průjmy

Podezření z IBD vzniká v případě **průjmu trvajícího déle než 4 týdny nebo při rekurenci průjmů častěji než 2krát za posledních šest měsíců.** Průjmy jsou často i v noci.

Enteroragie

Nejčastěji průjem s příměsí krve. Výrazná enteroragie je v době diagnózy u pacienta s CN vzácná.

Teploty

Nejčastěji subfebrilie. Febrilie jsou suspektní z možné komplikace (absces, perforace).

Nauzea, zvracení

Únava, anorexie

Extraintestinální projevy

Má 25–35 % pacientů při CN i UC. Komplexně jsou probrány za kapitolou o UC.

Tab. 18.1: Četnost klinických symptomů u Crohnovy nemoci

Klinický příznak	Procento dětí s tímto symptomem
Bolest břicha	75
Průjem	65
Ztráta hmotnosti	65
Růstová retardace	25
Nauzea, zvracení	25
Perianální postižení	25
Enteroragie	20
Extraintestinální manifestace	25

Gastrointestinální komplikace

Krvácení

Masivní krvácení je u CN vzácné. Může se vyskytnout v pooperačním období u pacientů po resekčních výkonech s anastomózou střeva.

Obstrukce střeva

Vzniká nejčastěji na podkladě striktury střeva nebo výrazného zánětu, eventuálně na základě adheze po předchozím chirurgickém zákroku. Obstrukce se klinicky projeví ileózním stavem.

Perforace

U CN se vyskytují ohraničené perforace střeva na základě enterálních píštělí. Volná perforace je u CN vzácná. Klasické symptomy svědčící pro peritonitidu mohou být mitigovány při léčbě kortikoidy.

Absces

Vzniká po perforaci střeva nebo jeho fistulaci. Projevuje se bolestí břicha a horečkou. Laboratorně nalézáme vysoké parametry zánětu.

Fistulace

Časté jsou píštěle perianální. Vyskytují se také píštěle enteroenterální, enterokutánní, enterovesikální nebo enterovaginální.

Toxické megakolon

U CN je vzácné.

Fyzikální vyšetření

Při fyzikálním vyšetření u pacienta s podezřením na nespecifický střevní zánět klademe důraz na:

- celkový dojem – bledost, únava, apatie, anxieta,
- váhový úbytek,
- růstová retardace – anamnestická růstová data a predikce růstu pacienta dle výšky jeho rodičů jsou základem správné diagnózy případně růstové a hmotnostní retardace,
- opoždění puberty – zhodnocení puberty dle Tannera,
- nutné je vyšetření dutiny ústní (hledáme afty, ulcerace),
- nález na břiše (příp. patologická rezistence, peritoneální dráždění, enterokutánní píštěle),
- perianální nález (píštěle, fibromy, absces) a vyšetření per rektum (stenóza, rezistence),
- extraintestinální manifestace – viz níže.

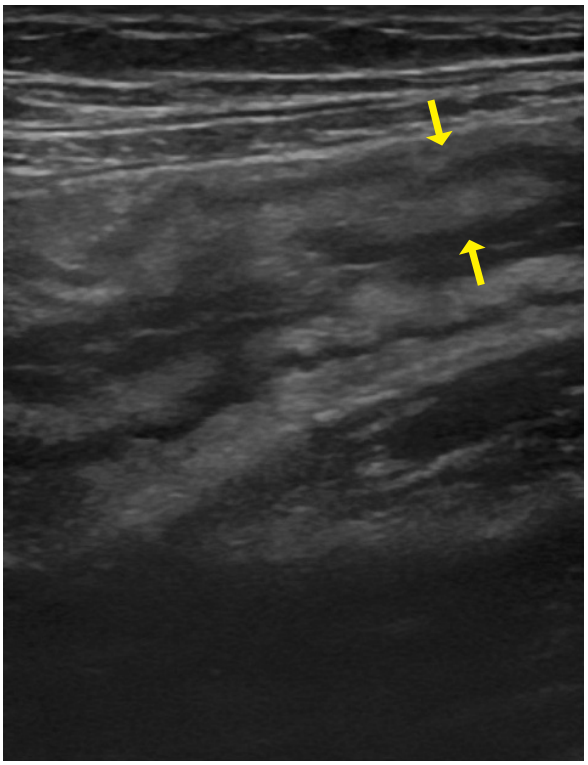
Laboratorní nálezy

- Kompletní krevní obraz s diferenciálním rozpočtem a počtem retikulocytů (anémii má 70 % pacientů v době diagnózy).
- Parametry aktivity zánětu (sedimentace erytrocytů je zvýšená u 80 % pacientů, C-reaktivní protein je zvýšen u 70 % pacientů, hladina leukocytů v krevním obraze je většinou normální, častá je trombocytóza – až u 60 % pacientů. Naopak až 21 % dětí s lehkou formou CN má normální hodnoty sedimentace, trombocytů, hemoglobinu a albuminu).
- Elektroforéza bílkovin.
- Biochemický profil – funkce ledvin, jaterní testy, pankreatické enzymy, nutriční parametry. Albumin v séru je snížen u 60 % pacientů.

– Imunologické parametry (pozitivita protilátek proti Saccharomyces cerevisiae /ASCA/, zvýšené hladiny imunoglobulinu G).
– Je nutné vyloučit infekční příčinu potíží – salmonella, shigella, yersinia, campylobacter, listerie, E-coli, clostridium difficile (toxin A a B), giardia lamblia, entamoeba histolytica, cryptosporidium, aeromonas. U pacientů v riziku také tuberkulózu.
– Vyšetření fekálního kalprotektinu je neinvazivní vyšetření stolice, při kterém detekujeme protein vylučovaný do stolice neutrofilními granulocyty zánětlivě změněné sliznice tlustého střeva při IBD, kdy při IBD tlustého střeva bývá kalprotektin ve stolici zvýšen. Toto vyšetření lze využít při primodiagnostice kolitidy a jeho pozitivita může podpořit indikaci ke koloskopii. Lze jej využít také jako prediktor relapsu onemocnění.

Zobrazovací vyšetření

Ultrasonografie je výhodná neinvazivní vyšetřovací metoda, která umožní změřit šíři stěny střevní (má senzitivitu 75–95 % a specificitu 67–100 %). Lze ji využít k monitoraci odpovědi na léčbu (rozsah postižení) a detekci komplikací (absces). **RTG kontrastní vyšetření trávicího traktu** nebo **magnetická rezonanční enterografie** je zlatým standardem při vyšetření zejména tenkého střeva. Magnetická rezonance zhodnotí i mimostřevní břišní struktury. Počítačová tomografie (**CT-enterografie**) je přínosná při diagnostice CN, ale vzhledem k vysoké radiační zátěži je využívána u dětí pouze výjimečně. V případě suspekce z komplikací je nutné provést **prostý RTG snímek břicha** (pneumoperitoneum, hladinky tekutiny v kličkách střeva) a **CT břišní dutiny** (ohraničená kolekce tekutiny – absces).



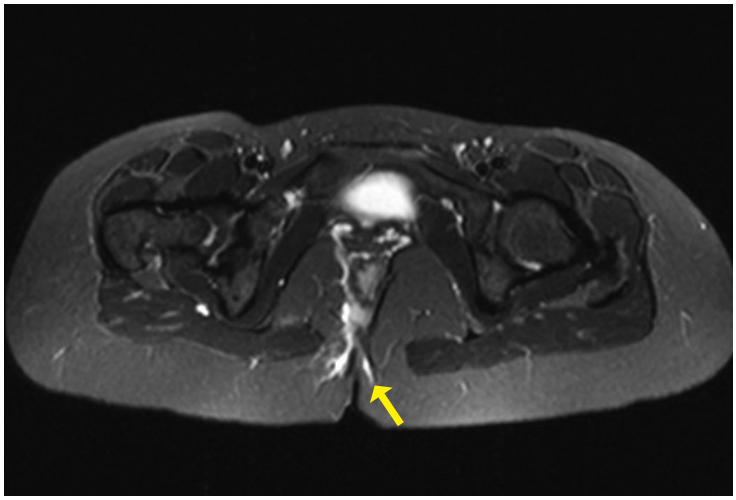
Obr.18.2: UZ vyšetření břicha
Na snímku je podélně zachycené terminální ileum s rozšířenou stěnou, nejvýraznější změny jsou v oblasti submukózy, vrstvení stěny je zachováno (z archivu FN Olomouc).

Obr. 18.3: MR enterografie
T2 trufi sekvence koronálně, výrazné rozšířené stěny terminálního ilea se zúžením jeho lumen – šipka (z archivu FN Olomouc).

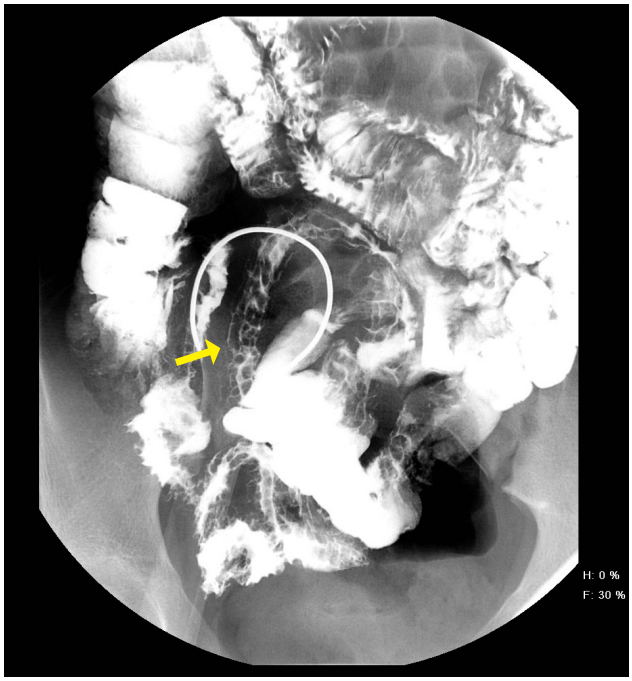
Obr. 18.4: MR enterografie
T2 trufi sekvence koronálně, hyposignální zánětlivý infiltrát v ileocekální oblasti – šipka (z archivu FN Olomouc).

Obr. 18.5: MR enterografie
Stejný pacient jako na obrázku 18.2, T1 vibe sekvence koronálně nativně, rozšířená stěna terminálního ilea (z archivu FN Olomouc).

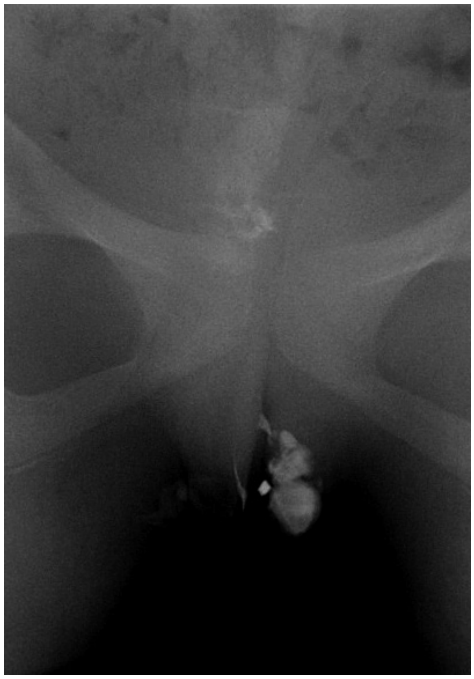
Obr. 18.6: CT enterografie
Koronální rekonstrukce, zúžené lumen terminálního ilea s rozšířenou stěnou, která je po aplikaci kontrastní látky výrazně nasycená, vrstvení stěny je zachováno. Hypervaskularizace mezenteria v okolí se jeví jako jemné, proužkovité, kolmo na stěnu terminálního ilea uspořádané, hyperdenzní proužky – tzv. příznak hřebínku (comb sign) (z archivu FN Olomouc).



Obr. 18.7: MR pánve
STIR sekvence axiálně, hyperintenzní proužkovité formace v měkkých částech perianálně oboustranně, větší vpravo, nález odpovídá perianálním píštělím (z archivu FN Olomouc).

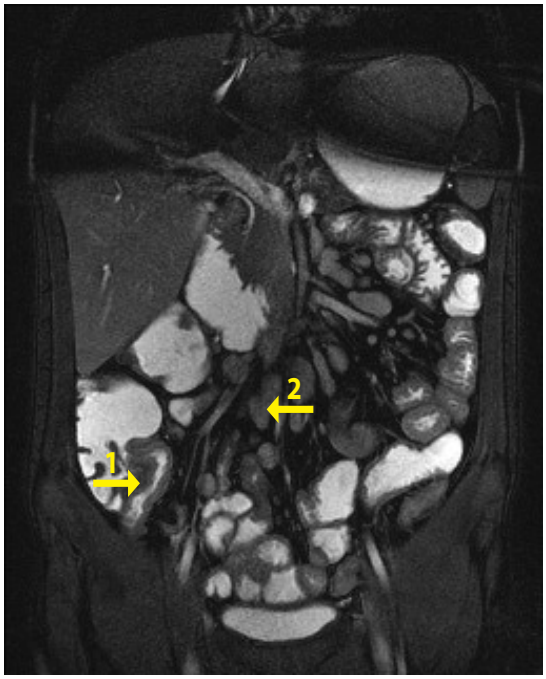


Obr. 18.8: RTG vyšetření trávicího traktu
Dlouhá vyrazná stenóza aborálního ilea s typickým obrazem „cobble stone" reliéfu (z archivu FN Olomouc).

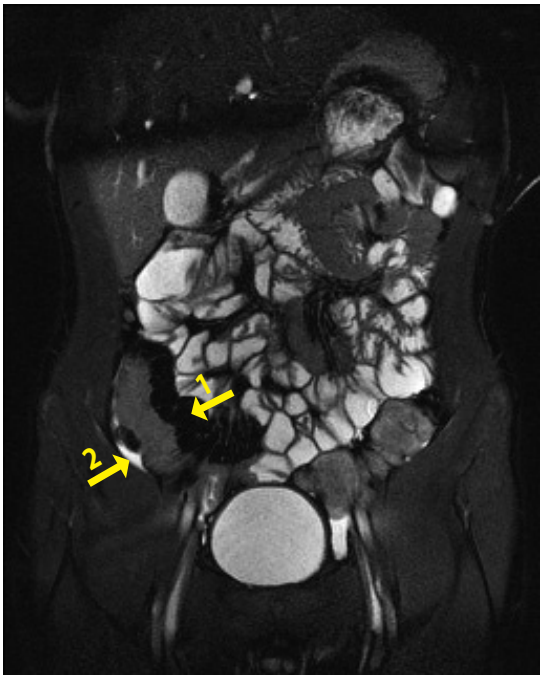


Obr. 18.9: Fistulografie
V měkkých částech perianálně vlevo je přítomná široká píštěl, naplněná kontrastní látkou (z archivu FN Olomouc).

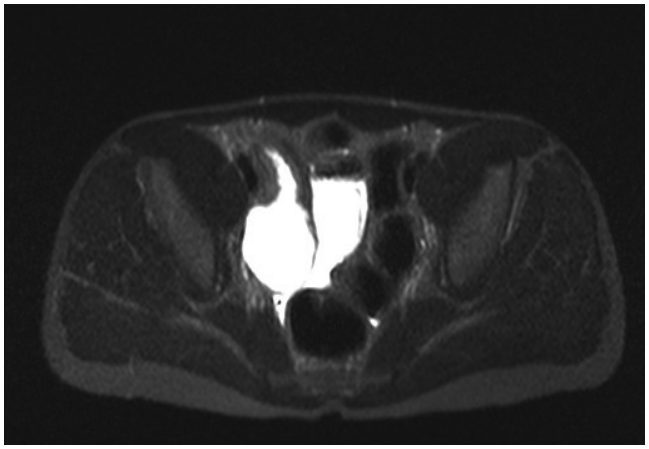
Obr. 18.10: CT břicha
CT břicha s kontrastní látkou intravenózně i per os, koronální rekonstrukce. Komplikace Crohnovy choroby abscesem – oválný hypodenzní útvar s nasycenou zvýšeně denzní stěnou, který je uložen nad močovým měchýřem –šipka (z archivu FN Olomouc).



Obr. 18.11: MR enterografie
T2 trufi sekvence koronálně nativně, stenóza terminálního ilea s rozšířenou stěnou – šipka 1. Četné hyposignální oválné útvary v mezenteriu podél cévních struktur – mezenteriální lymfadenopatie – šipka 2 (z archivu FN Olomouc).



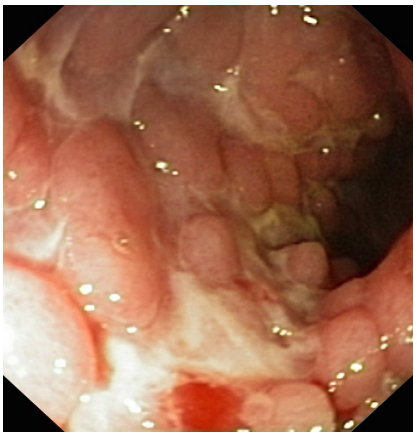
Obr. 18.12: MR enterografie
T2 trufi sekvence nativně, koronální zobrazení, zánětlivé rozšíření stěny terminálního ilea a výrazně hyposignální okrsek v mezenteriu při mezenteriální stěně terminálního ilea, který odpovídá tukové přeměně mezenteria při chronických zánětlivých změnách střeva – šipka 1. Jemný hypersignální proužek při antimezenteriální stěně terminálního ilea, který odpovídá malému množství volné tekutiny – šipka 2 (z archivu FN Olomouc).

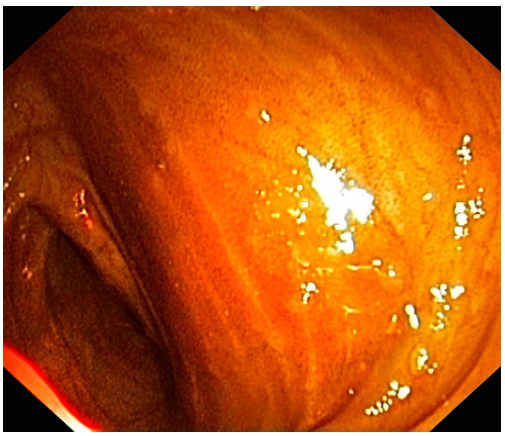


Obr. 18.13: MR enterografie
T2 sekvence axiálně, nativní vyšetření, stenóza terminálního ilea s rozšířením jeho stěny a významnou prestenotickou dilatací střeva – nad 3cm (z archivu FN Olomouc).

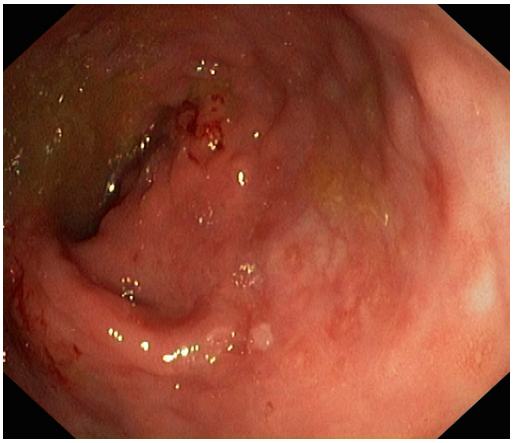
Endoskopické vyšetření včetně histologie

Při podezření na CN je nutné provedení gastroskopie a koloskopie s terminální ileoskopií. Při koloskopii nalézáme fokální eroze, ložiskovou hyperémii, aftoidní ulcerace, hluboké serpiginózní ulcerace. Sliznice může mít reliéf vzhledu dlažebních kostek. Typické je segmentární postižení střeva. Okrsky zánětlivě změněné sliznice se střídají s okrsky normálního vzhledu. Může být přítomna stenóza lumen (nejčastěji v oblasti terminálního ilea a Bauhinské chlopně, ale také v kolon). Zánětlivé postižení (afty, ulcerace) můžeme nalézt také při gastroskopii v duodenu, žaludku nebo jícnu.





Obr. 18.14a, 18.14b: Endoskopické vyšetření trávicího traktu
Vlevo – endoskopický nález v terminálním ileu s reliéfem „cobble stone" (bělavé hluboké serpiginózní ulcerace a kolem okrsky hypertrofické regenerované sliznice). Vpravo – je pro srovnání pohled na normální sliznici terminálního ilea (z archivu FN Olomouc).



Obr. 18.15: Endoskopické vyšetření
Endoskopický nález v rektu s vymizelou cévní kresbou, hyperémií a aftami sliznice (z archivu FN Olomouc).

Objektivizovat aktivitu onemocnění, eventuálně porovnat aktivitu onemocnění v čase u daného pacienta, lze pomocí indexů aktivity onemocnění. Pro CN v dětském věku je nejvíce využíván tzv. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI), který vychází z anamnézy pacienta (bolesti břicha, počet stolic denně, aktivita), z laboratorních parametrů (hematokrit, sedimentace erytrocytů, hladina albuminu v séru) a fyzikálního vyšetření (hmotnost, výška, růstová rychlost, nález na břiše, perianální změny a přítomnost eventuálních extraintestinálních projevů). Každý parametr má své bodové hodnocení a dle výsledného počtu bodů je pak aktivita onemocnění vyhodnocena jako těžká (PCDAI ≥ 30 bodů), střední (PCDAI 29–20 bodů), lehká (PCDAI 19–11 bodů) a remise onemocnění (PCDAI ≤ 10 bodů).

Diferenciální diagnóza CN

V diferenciální diagnostice Crohnovy choroby je nutné vyloučit jiná akutní či chronická onemocnění:

- náhlé příhody břišní: akutní apendicitida, invaginace, komplikace Meckelova divertiklu, komplikace ovariální cysty,
- vředová choroba gastroduodena,
- mesenteriální lymfadenitida,
- jiné příčiny enteroragie: fissura ani, hemeroidy (u dětí vzácné), střevní polyp, Meckelův divertikl, hemolyticko-uremický syndrom, Henoch-Schönleinova purpura,
- průjmy: infekční průjem, intolerance laktózy, celiakie, dráždivý tračník,
- mentální anorexie.

Terapie

Vzhledem k množství společných rysů léčby CN a UC je terapie komplexně shrnuta na konci kapitoly.

18.2. Ulcerózní kolitida

Definice

Ulcerózní kolitida (UC) je chronické, často celoživotní, zánětlivé onemocnění tlustého střeva s maximem změn v rektu. Postižení je kontinuální a zánět postihuje slizniční vrstvu tlustého střeva. Dříve používaný název: idiopatická proktokolitida.

Historie

Ulcerózní kolitida byla poprvé popsána Wilksem v roce 1859. Koncem 19. století byla definitivně odlišena od infekční kolitidy a jako samostatná klinická jednotka byla uznána v roce 1913. V našem písemnictví byla rozsáhle popsána profesorem Mařatkou v roce 1948.

Epidemiologie

Na rozdíl od stoupající incidence CN je incidence UC posledních letech stabilní. U švédských dětí se uvádí 2,1–2,2 na 100 000 dětí za rok. Prevalence u dětí do 18 let věku je 18–30 na 100 000 dětí. Obě pohlaví jsou postižena stejně; 40 % dětí s UC onemocní před 10. rokem věku.

Etiopatogeneze

Etiologie onemocnění je dosud nejasná. Roli hrají genetické a environmentální faktory.

Genetické faktory

Genetické vlivy hrají v etiopatogeneze UC menší roli než v etiopatogeneze CN. HLA alela II. třídy DR2 je přítomna u 40 % pacientů s UC v USA. Gen MDR1 (multidrug resistance 1 gen) na chromozomu 7 je potencionálním genovým místem, které ovlivňuje vznik UC. Abnormální genová exprese je charakterizována sníženou produkcí membránového P-glykoproteinu, který normálně funguje také jako bariéra před mikrobiální invazí ve střevu.

Střevní infekce

Proběhlá salmonelová nebo kampylobakterová infekce zvyšuje riziko vzniku IBD asi 3krát. Nicméně většina pacientů s UC nemá anamnézu proběhlé infekce trávicího traktu. CMV infekce zřejmě nehraje v etiopatogeneze UC primární roli, ale objevuje se až u 25 % pacientů s kortikorezistentní fulminantní UC.

Potravinová alergie

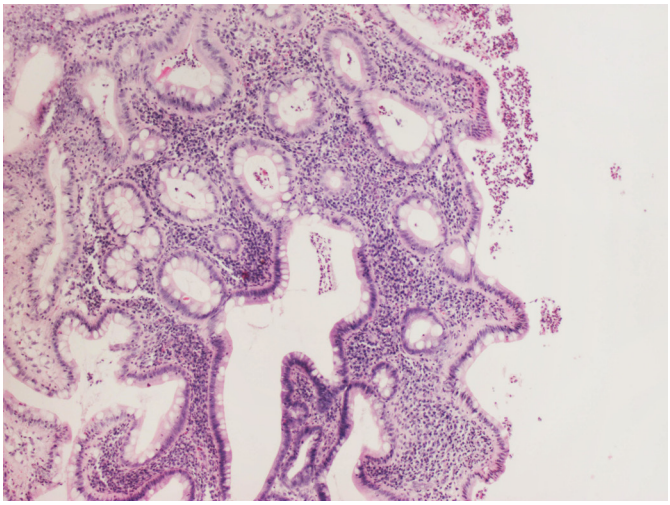
Nejsou doložitelná data o vzniku UC na základě potravinové alergie (bílkovina kravského mléka apod.). Není rozdíl v incidenci UC mezi kojenými a nekojenými dětmi.

Psychologické faktory

V minulosti byla UC považována za psychosomatické onemocnění. Toto však zatím žádná dobře provedená studie neprokázala.

Patologická anatomie

Histologicky nalézáme ve sliznici neutrofilní infiltraci krypt (kryptitida, kryptové abscesy), chybění pohárkových buněk a chronickou zánětlivou infiltraci lamina propria – viz obrázek 18.16. Žádná z těchto změn však není pro UC patognomická. Změny bývají nalézány také u kolitidy při CN.



Obr. 18.16: Bioptický vzorek sliznice tlustého střeva
Výrazná smíšená zánětlivá infiltrace lamina propria, přítomnost leukocytů v luminech krypt (z archivu FN Olomouc).

Klasifikace UC dle anatomické lokalizace

1. **Proktitida:** postižení limitované pouze na rektum.
2. **Levostranná kolitida:** proktosigmoiditida nebo i postižení kolon descendens po lienální ohbí.
3. **Extenzivní kolitida:** zahrnuje postižení až do kolon transversum a ascendens nebo postižení celého tračníku (pankolitida).

Bohužel až 80 % dětí má v době diagnózy postižen celý tračník (pankolititida). Naopak v dospělém věku postihuje onemocnění častěji kratší úsek střeva. U dětí někdy bývá i při pankolitidě relativně menší zánět nalézán v rektu a výrazné zánětlivé změny začínají až od sigmatu (tzv. rectal sparing).

18.2.1 Diagnostický postup při podezření na UC

V roce 2005 byla publikována Evropskou společností pro gastroenterologii hepatologii a výživu (ESPGHAN) diagnostická kritéria pro UC tzv. Portská kritéria.

Diagnostický postup tvoří:

1. anamnéza – průjmy, bolesti břicha, enteroragie,
2. fyzikální vyšetření – růstová data, zhodnocení puberty, dutina ústní, břicho, perianální oblast, kůže, klouby,
3. laboratorní nálezy,
4. zobrazovací vyšetření,
5. endoskopické vyšetření včetně histologie.

Anamnéza

Mezi nejčastější symptomy u dětí s UC patří řídké stolice s příměsí hlenu a krve, bolesti břicha a tenesmy (bolestivé nucení na stolici). Někdy jsou stolice pouze řidší, nefrekventní s intermitentní příměsí krve. Ale až 1/3 dětí má závažné potíže: frekventní průjmy s krví, bolesti břicha, váhový úbytek. A až u 15 % dětských pacientů probíhá ataka UC pod obrazem fulminantní

kolitidy. Dítě má horečku, výrazné bolesti břicha, více než 6 krvavých stolic denně. Bývá přítomna tachykardie, ortostatická hypotenze, distenze břicha.

Při UC se mohou vyskytovat různé extraintestinální příznaky (viz níže).

Tab. 18.2: Četnost klinických symptomů u ulcerózní kolitidy

Klinické příznaky	Procento dětí s tímto symptomem
Enteroragie	96
Průjem	94
Bolest břicha	88
Nechutenství	50
Noční stolice	49
Úbytek hmotnosti	42
Zvýšená teplota	13
Zvracení	11

Gastrointestinální komplikace

Krvácení

Vzniká na vrub aktivního zánětu a ulcerací tlustého střeva.

Perforace

K této vzácné komplikaci predisponuje fulminantní kolitida, toxické megakolon, aplikace baryového klyzmatu nebo provedení koloskopie při fulminantně probíhající UC. Následkem perforace je vznik peritonitidy a septického šoku.

Toxické megakolon

U dětí diagnostikujeme dle RTG snímku břicha, kde nalézáme dilataci kolon transversum nad 56 mm (u dětí do 10 let nad 40 mm) a současně jsou přítomny systémové klinické známky – horečka, tachykardie, dehydratace, iontová dysbalance (Na, K, Cl), porucha vědomí, hypotenze nebo šok. Rizikovým faktorem pro vznik toxického megakolon je podávání antidiarhoik, opiátů a endoskopické vyšetření. Hrozí riziko perforace střeva, sepse, septického šoku. Pokud pacient nereaguje na konzervativní léčbu (viz níže) je nutné konzultovat chirurga a zvažovat chirurgický výkon.

Kolorektální karcinom

Při UC trvající více než 10 let, zejména při pankolitidě, je zvýšené riziko vzniku adenokarcinomu tlustého střeva. Dalším významným rizikovým faktorem je současně probíhající primární sklerozující cholangitida. Incidence vzniku kolorektálního karcinomu je 3 % po 10letém trvání UC a 40 % při 35letém trvání UC. Nádor nevzniká na podkladě adenomatózního polypu, ale na podkladě vzniku dysplázie sliznice postižené chronickým aktivním zánětem. Může vzniknout současně na více místech tlustého střeva. U pacientů, u kterých trvá UC déle než 10 let, je indikovaná screeningová koloskopie s etážovitými biopsiemi jednou ročně. Při současném výskytu primární sklerozující cholangitidy je indikována screeningová koloskopie jednou ročně již od doby diagnózy.

Fyzikální vyšetření

Při fyzikálním vyšetření hodnotíme:

- celkový dojem – bledost, únava, apatie, anxieta,
- váhový úbytek (hmotnost k věku) v době první ataky nebo relapsu onemocnění,
- růstová retardace (hmotnost k výšce) u 10 % dětí s UC,
- nutné je vyšetření dutiny ústní (příp. afty, ulcerace),
- nález na břiše (bolesti břicha difuzně nebo v levém hypogastriu, v epigastriu),
- perianální nález je u UC normální, vyšetření per rektum (přítomnost hlenu a krve),
- extraintestinální manifestace – viz níže.

Laboratorní nálezy

- Kompletní krevní obraz s diferenciálním rozpočtem a počtem retikulocytů (anémii má 70 % pacientů v době diagnózy).
- Parametry aktivity zánětu – zvýšení sedimentace erytrocytů a C-reaktivního proteinu spolu s trombocytózou nalézáme u 40–80 % dětských pacientů s akutní atakou UC. Naopak hladina leukocytů bývá normální. Leukocytóza je přítomna pouze u těžké fulminantní ataky UC.
- Elektroforéza bílkovin.
- Biochemický profil – funkce ledvin, jaterní testy, pankreatické enzymy, nutriční parametry. Albumin je snížen u 60 % pacientů.
- Imunologické parametry: perinukleární typ protilátek proti cytoplazmě neutrofilních granulocytů (pANCA) lze využít v diferenciální diagnóze UC a kolitid jiného typu (např. kolitida při CN). Jsou pozitivní až u 70 % pacientů s UC. Kombinace pozitivity pANCA a negativity ASCA má 90% pozitivní prediktivní hodnotu pro diagnózu UC u dětí.
- Je nutné vyloučit infekční příčinu potíží, u pacientů v riziku také tuberkulózu.
- Fekální kalprotektin – zvýšená hladina může s předstihem predikovat relaps kolitidy.

Zobrazovací vyšetření

- **Ultrasonografie** je metoda první volby při zobrazení dutiny břišní, stěna tlustého střeva bývá rozšířená při těžkém akutním relapsu UC a komplikacích onemocnění;
- **RTG kontrastní vyšetření trávicího traktu** nebo **magnetickou rezonanční enterografii** využíváme zejména k zobrazení kliček tenkého střeva. V případě nálezu zánětlivých změn na tenkém střevu je nutno revidovat diagnózu a zvažovat Crohnovu chorobu;
- K detekci případných komplikací při fulminantní atace UC provádíme **prostý RTG snímek břicha** (známky toxického megakolon).

Obr. 18.17: UZ vyšetření
Je zobrazeno kolon descendens s rozšířenou střevní stěnou, zejména v oblasti submukózy, haustrace nejsou přítomné, jde o změny při kolitidě (z archivu FN Olomouc).

Obr. 18.18: Irigografické vyšetření
Na snímku je zachycena pravá polovina tračníku s vyhlazenou haustrací a jemnými nerovnostmi kontury – jde o chronické zánětlivé změny tlustého střeva. Terminální ileum je beze změny (z archivu FN Olomouc).

Obr. 18.19: Irigografické vyšetření
Stejné vyšetření jako na obrázku 18.18, je zachyceno levé ohbí s chronickými zánětlivými změnami (z archivu FN Olomouc).

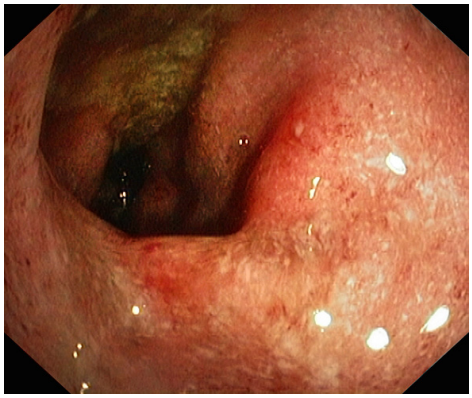
Obrázek 18.20: MR enterografie
T2 trufi sekvence, koronálně, šipkami jsou označené zánětlivé změny stěny tračníku (z archivu FN Olomouc).

Obr. 18.21: MR enterografie
MR enterografie, T2 trufi sekvence, koronálně. Rozšíření stěny aborální části transverza se zúženým lumen – šipka (z archivu FN Olomouc).

Obr. 18.22: Irigografické vyšetření
Těžké zánětlivé změny postihující celý tračník, haustrace jsou vyhlazené, v ohbích tračníku a v transverzu je výrazný pseudopolypózní reliéf. Stěna kolon descendens má zdvojené kontury a hluboké nerovnosti, patrně ulcerace (z archivu FN Olomouc).

Endoskopické vyšetření včetně histologie

Koloskopie zhodnotí rozsah postižení a aktivitu zánětu. Lehký zánět se projevuje difuzním erytémem sliznice s granulacemi a vymizelou cévní kresbou. Při těžkém zánětu jsou na sliznici malé plošné ulcerace, na povrchu je hemoragicko-hnisavý exsudát (obr. 18.23). Sliznice je křehká, kontaktně krvácí. Při dlouhodobém průběhu onemocnění jsou přítomny ulcerace a zánětlivé pseudopolypy, tračník je rourovitý s vymizelými haustracemi. Histologicky nalézáme chronické zánětlivé změny (viz patologická anatomie – mikroskopický nález).



Obr. 18.23: Koloskopie – ulcerózní kolitida (z archivu FN Olomouc).

Objektivizovat aktivitu onemocnění, eventuálně porovnat aktivitu onemocnění v čase u daného pacienta, lze s pomocí indexů aktivity onemocnění. Pro UC v dětském věku je nejvíce využíván tzv. **Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index** (PUCAI), který vychází z anamnézy pacienta (bolesti břicha, krev ve stolici, konzistence stolice, počet stolic denně, noční stolice a případné omezení denních aktivit pacienta). Každý parametr má své bodové hodnocení a dle výsledného počtu bodů je pak aktivita onemocnění vyhodnocena jako těžká UC (PUCAI > 60 bodů), střední (PUCAI 35–60 bodů), lehká (PUCAI 10–34 bodů) a remise onemocnění (PUCAI < 10 bodů)

Diferenciální diagnóza UC

- **Infekční kolitidy:** salmonela, shigela, campylobacter, aeromonas, yersinie, enterohemorhagická E. coli, entamoeba histolytica, giardia lamblia. Infekce clostridium difficile může být příčinou primární pseudomembranózní kolitidy, např. po antibiotické léčbě, ale může také vzniknout jako superinfekce v terénu UC. Primární cytomegalovirová kolitida je vzácná, bývá spíše komplikací UC, zejména pokud je pacient léčen kortikoidy nebo imunosupresivy.
- **Alergická kolitida:** může být příčinou průjmů a enteroragií zejména u kojenců a batolat.
- **Enteroragie:** fissura ani, hemorhoidy (u dětí vzácné), polyp, Meckelův divertikl, hemolyticko-uremický syndrom, Henoch-Schönleinova purpura.
- **Průjmy:** infekční průjem (viz výše), intolerance laktózy, celiakie, dráždivý tračník, abusus laxativ.

18.2.2 Extraintestinální projevy nespecifických střevních zánětů

Extraintestinální projevy má 25–35 % pacientů s IBD. Zhruba 6 % dětí má extraintestinální příznaky ještě před stanovením diagnózy. Tyto příznaky souvisí s aktivitou onemocnění a často regredují, pokud se IBD podaří dostat do remise:

- **klouby:** artralgie postihují 30–40 % dětí s CN a 32 % dětí s UC. Artritida bývá u 10 % pacientů s CN a 10–20 % dětí s UC. **Artritida 1. typu** postihuje méně než 5 kloubů, nejčastěji jsou to velké klouby. Aktivita kloubního zánětu závisí na aktivitě IBD. **Artritida 2. typu** postihuje malé klouby a je na aktivitě IBD nezávislá. Tento typ je u dětí vzácnější. Může přecházet v juvenilní idiopatickou artritidu. Dále může být přítomná ankylozující spondylitida, která je asociována s HLA B27 antigenem;
- **muskuloskeletální systém:** polymyositida, dermatomyositida;
- **kůže:** erythema nodosum se objevuje u 10 % pacientů s CN. Pyoderma gangrenosum je vzácná kožní manifestace IBD. Ještě vzácněji se může objevit epidermolysis bulosa acquisita;
- **dutina ústní:** nejčastěji jsou patrné aftózní ulcerace, histologicky jde o granulomatózní zánět. Vzácná je orofaciální granulomatóza s cobble stone reliéfem sliznice. Pyostomatitis vegetans je ekvivalentem pyoderma gangrenosum v dutině ústní;
- **oči:** uveitida, episkleritida, dakryoadenitida;
- **cévní systém:** aktivní IBD zvyšuje riziko trombembolické příhody z důvodů trombocytózy, hyperfibrinogenémie, zvýšení hladin koagulačních faktorů (V a VIII) a snížení sérové koncentrace proteinu S. Vzácnou komplikací IBD je vaskulitida;
- **ledviny a močové cesty:** obstrukce močových cest při komplikovaném průběhu CN – přestup zánětu do retroperitonea. Může také vzniknout enterovesikální píštěl, či perinefritický absces. Nefrolitiáza u CN může být oxalátová (zejména po ileocékální resekci z důvodů zvýšeného vstřebávání oxalátu při malabsorpci žlučových kyselin), urátová nebo fosfátová. Intersticiální nefritida může vzniknout jako následek léčby salicyláty;
- **hepatobiliární trakt:** lehká elevace jaterních transamináz se může objevit kdykoliv v průběhu onemocnění. Může být následkem zánětlivé aktivity ve střevu, parenterální výživy nebo léčby (hepatotoxicky mohou působit např. metotrexát nebo thiopuriny). Pokud ale elevace trvá prolongovaně (nad 6 měsíců), je nutné pátrat po sdruženém autoimunitním onemocnění – primární sklerozující cholangitidě nebo autoimunitní hepatitidě. Po ileocekální resekci dochází k malabsorpci žlučových kyselin, které se normálně vstřebávají v terminálním ileu. Žluč je v těchto případech hypersaturovaná cholesterolem se zvýšením rizika vzniku cholelitiázy. Nejčastějším hepatobiliárním asociovaným onemocněním je primární sklerozující cholangitida (3,5 % dětí a 9,8 % dospělých s UC) a autoimunitní hepatitida (méně než 1% dětí s UC). Aktivita jaterního zánětu nesouvisí s aktivitou kolitidy a neodezní ani po provedené kolektomii. Při současném výskytu primární sklerozující cholangitidy a UC se zvyšuje riziko kolorektálního karcinomu v terénu dysplastických slizničních změn a také riziko cholangiogenního karcinomu;
- **slinivka břišní:** pankreatitida se může rozvinout jako následek léčby – zejména thiopuriny, ale i salicyláty, nebo při peripapilárním postižení duodena při CN;
- **kostní systém:** osteopenie až osteoporóza vzniká následkem malnutrice, deficitu kalcia a vitamínu D. Přispívá také inaktivita nemocného pacienta dlouhodobě upoutaného na lůžko, a v neposlední řadě léčba kortikoidy;
- **hematologické abnormality:** anémie bývá u IBD nejčastěji sideropenická. Po ileocékální resekci nebo rozsáhlém aktivním zánětu terminálního ilea pátráme po anémii z deficitu vitamínu B12. Vzácná je hemolytická anémie – poléková nebo autoimunní. Léčba thiopuriny může vést k myelosupresi s leukopenií nebo až s těžkou pancytopenií. Proto musí být pacient po zahájení léčby thiopuriny, ale i v jejím průběhu, pravidelně monitorován (krevní obraz). U pacientů s aktivní IBD je často přítomna trombocytóza;
- **malnutrice:** k podvýživě u IBD vede snížený perorální příjem pro anorexii, ztráty trávicím traktem, malabsorpce a zvýšené energetické nároky při aktivním zánětu. Někdy se CN může

projevit i protein-loosing enteropatií. Pacienti s CN trpí často deficitem mikronutrientů (železa, kalcia, magnézia, zinku, vitamínu D, B12, K);

– **růstová retardace:** porucha růstu je projevem onemocnění až u 40 % dětských pacientů s CN a 10 % s UC. K poruše růstu vede chronická malnutrice a vysoká zánětlivá aktivita onemocnění. Pacienti mají normální hladinu růstového hormonu, ale často bývá snížena hladina insulin-like growth faktoru (IGF–1). Dlouhodobá kortikoterapie potencuje poruchu růstu, je proto u dětí s IBD kontraindikována.

18.2.3 Terapie nespecifických střevních zánětů

Cílem léčby nespecifických střevních zánětů u dětí je indukovat a udržet remisi onemocnění, obnovit adekvátní růst a zrání dětského organizmu. U dětí je maximální snaha o konzervativní postup, v případě komplikací je nutná léčba chirurgická. Léčba se řídí podle typu nespecifického střevního zánětu, jeho lokalizace, aktivity onemocnění a věku pacienta.

Úplné vyléčení IBD není v současnosti možné.

Aminosalicyláty

Mechanizmus účinku je nejasný. Aminosalicyláty pravděpodobně lokálně inhibují syntézu leukotrienů, tromboxanu a inaktivují volné kyslíkové radikály. Nejčastěji se využívá mesalazin (5-aminosalicylová kyselina). Sulfasalazin (mesalazin ve vazbě na sulfapyridin) podáváme v případě kloubní extraintestinální manifestace IBD. Aminosalicyláty jsou většinou dobře tolerované. Perorálně jsou podávány ve formě tablet nebo granulí. Topická léčba klyzmaty a čípky je využívána při distálním typu postižení (rektum, sigma, colon descendens) zejména u UC, ale i při CN. S výhodou často kombinujeme perorální a topickou léčbu. Při léčbě se mohou objevit nežádoucí účinky jako je nausea, zvracení, průjem, exantém, vzácně pankreatitida, hepatopatie, intersticiální nefritida, pneumonitida.

Indikace použití aminosalicylátů při CN:

– indukce remise při mírné aktivitě CN,
– úloha aminosalicylátů k indukci a udržení remise vysoce aktivní CN u dětí je nejasná, v současné době není v této indikaci mesalazin považován za klinicky účinnější než placebo,
– udržení remise v pooperačním období po ileocekální resekci, v této indikaci dostává v poslední době u dětských pacientů přednost léčba thiopuriny, která je považována za efektivnější; nutná je včasná endoskopická kontrola (do 6 měsíců po operaci) ke zhodnocení slizničního nálezu a dle výsledku případná intenzifikace léčby.

Indikace použití aminosalicylátů při UC:

– lék první volby v indukční terapii a udržení remise mírné a středně těžké UC u dětí.

Kortikoidy (KS)

Kortikoidy mají výrazný protizánětlivý účinek, uplatňují se na více místech zánětlivé kaskády. Jsou podávány perorálně nebo při vysoké aktivitě onemocnění přechodně i parenterálně. Méně využíváme topickou léčbu klyzmaty a čípky. KS jsou efektivními léky v indukci remise IBD u dětí. Není však akceptováno jejich dlouhodobé podávání, protože remisi onemocnění neudrží a dlouhodobé podávání je zatíženo závažnými nežádoucími účinky.

Indikace použití kortikoidů při CN – indukce remise při střední a vysoké aktivitě CN.

Indikace použití kortikoidů při UC – indukce remise středně těžké, těžké a fulminantní ataky UC.

Léčbu plnou dávkou (odpovídá 1–1,5 mg/kg/den, maximálně 40 mg/den Prednisonu) u obou onemocnění ponecháváme maximálně 2–3 týdny a poté dávku stupňovitě snižujeme až do úplného vysazení. Při náhlém vysazení vyšších dávek KS hrozí riziko akutní adrenální insuficience. Terapie systémovými kortikoidy by neměla trvat déle než 10 týdnů. Dlouhodobé podávání systémových KS je u dětí neakceptovatelné pro závažné nežádoucí účinky – porucha glukózové tolerance, arteriální hypertenze, osteoporóza, strie, akné, poruchy nálady, útlum osy hypofýza – kůra nadledvin, porucha růstu. Během kortikoterapie je nutné zajistit adekvátní příjem kalcia a vitamínu D. Suprese žaludeční acidity (blokátory protonové pumpy) jsou při léčbě kortikoidy doporučeny v případě výskytu gastritidy.

Topický kortikoid (budesonid) je lék působící topicky ve střevu a má omezené systémové účinky (first-pass metabolizmus v játrech je až 85 %). Je indikován u CN ileální a ileokolické lokalizace při lehké nebo střední aktivitě onemocnění. Efekt nelze očekávat při těžké aktivitě onemocnění a extraintestinální manifestaci. Při UC se využívá budesonidu ve formě klyzmat u distálního typu kolitidy.

Imunomodulační léčba

Thiopuriny: (azathioprin, 6-merkaptopurin). Hlavním mechanizmem účinku thiopurinů je inhibice tvorby purinových nukleotidů vyvolaná kumulací 6-thioguaninu v buňkách a potlačení imunity zprostředkované T-lymfocyty. Klíčovým enzymem v metabolizmu thiopurinů je thiopurinmethyltransferáza (TPMT), jejíž aktivita ovlivňuje efektivitu léčby, zejména riziko závažných nežádoucích účinků. Při velmi nízké aktivitě TPMT dochází k útlumu hematopoézy s rizikem vzniku aplázie kostní dřeně. Z těchto důvodů je vhodné vyšetření genotypu nebo fenotypu TPMT před zahájením léčby thiopuriny. Dávka azathioprinu je 2–2,5 mg/kg/den, u 6-merkaptopurinu činí 1–1,5 mg/kg/den. Mezi nežádoucí účinky thiopurinů patří kromě uvedené myelosuprese také pankreatitida, hepatitida, exantém.

Indikace použití thiopurinů při CN:

- středně těžká a těžká forma CN,
- perianální forma CN,
- časté relapsy onemocnění (relaps do 6 měsíců od zahájení léčby CN nebo více než 2 relapsy během 12 měsíců),
- kortikodependence a rezistence,
- terapie po chirurgické léčbě – resekci střeva.

Indikace použití thiopurinů při UC:

- těžká a fulminantní ataka UC,
- intolerance nebo neúčinnost salicylátů,
- časté relapsy onemocnění (relaps do 6 měsíců od zahájení léčby UC nebo více než 2 relapsy během 12 měsíců),
- kortikodependence a rezistence,
- UC s extraintestinálními projevy.

Metotrexát (MTX) je doporučen k udržení remise IBD v případě intolerance léčby thiopuriny. Podává se v dávce 15 mg/m^2/týden subkutánně nebo per os. Současně je nutná substituce kyseliny listové. Mezi nežádoucí účinky patří nausea, zvracení, hepatitida, intersticiální

pneumonitida. MTX je teratogen, a proto je u adolescentních dívek před zahájením léčby nutné vyloučit graviditu, jsou nezbytné zásady bezpečné antikoncepce.

Biologická léčba

Biologika jsou látky tlumící specifická místa zánětlivé reakce. V užším smyslu jde o monoklonální protilátky namířené proti prozánětlivě působícímu glykoproteinu – tumor nekrotizujícímu faktoru α (TNF-α). Bylo prokázáno, že TNF-α je jedním z klíčových mediátorů v patogeneze IBD. Pro léčbu IBD jsou v naší zemi v současné době registrovány dvě monoklonální protilátky: **infliximab** je chimérická protilátka (myší a humánní) a **adalimumab** je plně humánní protilátka. Indikací k podání je kortikodependentní nebo rezistentní průběh onemocnění, extraintestinální manifestace onemocnění, intolerance nebo neefektivita konvenční léčby, včetně kortikoidů a imunosupresiv. Biologická léčba je vždy podávána v Centrech biologické léčby. Před zahájením biologické léčby je nutné vyloučit tuberkulózu, nedrénovaný absces, symptomatickou stenózu střeva s prestenotickou dilatací, závažné jiné orgánové či systémové onemocnění, demyelinizační a onkologické onemocnění v anamnéze. Infliximab se podává intravenózně v dávce 5mg/kg (3 indukční dávky v týdnu 0, 2, 6, následně udržovací terapie 5 mg/kg každých 8 týdnů). Pokud se nedaří dosáhnout remise onemocnění, může pomoci k optimalizaci léčby měření hladin infliximabu v séru a protilátek proti infliximabu. Vyskytují se infuzní a alergické reakce. Mezi méně časté nežádoucí účinky patří infekce, demyelinizační onemocnění, psoriasiformní exantémy. Velmi vzácný a fatální je hepatosplenický T-lymfom (HSTCL), který je popisován zejména u mladých mužů léčených thiopuriny v monoterapii nebo v kombinaci s infliximabem.

Antibiotika

Antibiotika jsou využívána k léčbě IBD v těchto indikacích: při postižení tlustého střeva a perianálním postižení (absces, píštěl). Podává se metronidazol (20 mg/kg/den) nebo ciprofloxacin (20 mg/kg/den). Antibiotika většinou nepodáváme samostatně, ale současně s ostatními léky určenými pro léčbu IBD.

Probiotika

Výsledky studií zabývajících se efektem probiotik v léčbě IBD se liší. Nejsou dostupná data pro užití probiotik k navození remise u CN. U ulcerózní kolitidy některé studie prokazují efekt probiotik v udržení remise. V současné době jsou probiotika doporučena jako doplňková léčba. Opatrnosti v jejich podávání je třeba u pacientů se závažným imunodeficitem a pacientů s centrálním žilním katetrem (riziko infekce probiotickým agens).

Nutriční péče

Nezbytnou součástí léčby pacientů s IBD je zajištění adekvátní výživy. Pacienti s aktivním onemocněním mají zvýšené kalorické nároky (až 140 % doporučené denní dávky energie vzhledem k věku a hmotnosti pacienta, odpovídá přídavku 20–30 kcal/kg/den). Pokud pacient toleruje **výživu enterální**, podáváme v indikovaných případech (relaps onemocnění, váhový úbytek, nutriční příprava před operačním výkonem) doplňkovou enterální výživu k ostatní stravě. **Úplná enterální výživa se využívá k indukci remise u dětských pacientů s CN tenkého střeva,** kdy účinnost je srovnatelná s indukcí remise CN při terapii systémovými kortikoidy (cca 80 %). Tato forma léčby je indikována zejména u pacientů s růstovou retardací a malnutricí. Délka podání plné enterální výživy je v tomto případě 6 týdnů. Problémem je palatabilita přípravků enterální výživy. U dětí v tomto případě musíme podávat plnou enterální výživu sondou.

Nutriční péče má u pacientů s UC menší význam. Je však indikována v případě relapsu onemocnění, který vede k váhovému úbytku pacienta nebo v předoperační nutriční přípravě.

Parenterální výživu podáváme u IBD pacientů v případech fulminantního průběhu onemocnění, obstrukce trávicího traktu, toxického megakolon, syndromu krátkého střeva a u některých píštělí. Parenterální výživa samostatně nebo v kombinaci s enterální výživou je vhodná k předoperační nutriční přípravě a v pooperačním období. U pacientů po chirurgickém výkonu je dobrý nutriční stav zásadní podmínkou úspěšného hojení.

Ostatní léčebné modality

Mezi vhodné léky používané při léčbě patří:

Cholestyramin podáváme při průjmech způsobených malabsorpcí žlučových kyselin u pacientů po ileocekální resekci.

Blokátory protonové pumpy léčíme IBD postižení jícnu, žaludku a duodena.

Substituce kalcia a vitamínu D je indikovaná při metabolické kostní chorobě a kortikoterapii.

Substituce vitamínu B12 je nutná při jeho deficitu zejména po ileocekální resekci.

Substituce železa perorálně je u pacientů s aktivním onemocněním problematická. Preparáty nejsou většinou dobře tolerovány. Perorální substituce železa u pacientů s IBD je také spojena s rizikem exacerbace základního onemocnění. Proto je v současné době preferována parenterální aplikace železa. Indikována je u těžké sideropenické anémie (hemoglobin < 100 g/l), při intoleranci nebo nedostatečném efektu perorální suplementace a při současné vysoké aktivitě IBD.

Chirurgická léčba

Chirurgickou léčbu můžeme rozdělit na akutní výkony a výkony plánované. Akutní chirurgický zásah je nutný v případě onemocnění refrakterního na konzervativní léčbu nebo v případě komplikací: mezikličkový absces, entero-enterální, entero-kutánní, entero-orgánová píštěl, perforace, obstrukce trávicího traktu, perianální absces, fulminantní kolitida a toxické megakolon nereagující na medikamentózní léčbu. Terminální ileitida podobající se Crohnově chorobě, která je nalezena během laparotomie pro suspektní akutní apendicitidu (u pacienta, který dosud nemá dg. CN), by neměla být rutinně resekována, protože nelze rozhodnout, zda se nejedná o infekční příčinu (yersinie). Plánovaný chirurgický výkon je indikován v případě chronického selhání medikamentózní léčby, při závažné poruše růstu u vysoce aktivního onemocnění nebo při maligní degeneraci. Definitivním řešením u UC je pouze totální proktokolektomie s vytvořením ileálního rezervoáru (pouche) s ileo-pouch-anální anastomózou. U dětí k ní, vzhledem k věku, přistupujeme výjimečně u zcela refrakterních typů onemocnění. V případě fulminantní kolitidy nereagující na konzervativní léčbu nebo v případě vzniku toxického megakolon nelze primárně provést totální proktokolektomii, ale je nutné provést nejprve subtotální kolektomii s uzavřením rekta nebo jeho vyvedením v podobě mukózní píštěle a zajišťovací ileostomií. Definitivní výkon je potřeba odložit až na dobu, kdy je pacient stabilizován. V případě CN není chirurgická léčba definitivním řešením a rozsáhlé resekční výkony na tenkém střevu jsou spojeny s rizikem vzniku syndromu krátkého střeva. Bohužel až u 80 % pacientů je během jejich života nutný chirurgický výkon. Z těchto důvodů má chirurg omezit rozsah nezbytné resekce. Nejčastějším výkonem prováděným u CN je ileocékální resekce. U stenóz tenkého střeva je možné v některých případech provést tzv. strikturoplastiku (postižený úsek střeva není resekován, ale plasticky upraven). V případě krátké fibrózní striktury dosažitelné endoskopicky je možné provést endoskopickou balonovou dilataci.

Prognóza

Nespecifické střevní záněty jsou onemocnění chronická, často celoživotní, se zvýšenou morbiditou i mortalitou. Onemocnění probíhají nejčastěji ve formě relapsů onemocnění střídající se s obdobími remise. Kouření je signifikantním rizikovým faktorem relapsu CN. Riziko kolorektálního karcinomu je stejné jak u UC, tak u CN kolitidy. Riziko stoupá s aktivitou a délkou trvání onemocnění. Z maligních onemocnění je CN spojena s vyšším rizikem kolorektálního karcinomu, karcinomu tenkého střeva a lymfomu. Úmrtí dětského pacienta v souvislosti s CN je extrémně vzácné. U dospělých pacientů s CN je mortalita lehce zvýšená.

Perspektivy léčby

Biologická terapie

Adalimumab je široce využíván v léčbě aktivní CN i UC u dospělých pacientů. Tato léčba je u dětí s těžkou formou IBD v malé míře rovněž podávána, ale v režimu „off label". Adalimumab lze podat v případě nežádoucích účinků infliximabu. Předmětem výzkumu jsou další molekuly ze skupiny biologik, např. vedolizumab (IgG1 monoklonální protilátka proti β7-integrinu) nebo monoklonální protilátky proti interleukinu 12, 23 a 17.

Probiotika

Léčba probiotiky je studována zejména u pacientů s ulcerózní kolitidou.

Doporučená literatura

1. Wyllie R, Hyams S, Kay M. Pediatric Gastrointestinal and liver disease, 4th edition Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2011.
2. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. J Crohns Colitis 2010;4(1):7–27.
3. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis-the Porto criteria. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41(1):1–7.
4. Mařatka Z. Gastroenterologie, Karolinum, Praha, 1999.
5. Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, et al; on Behalf of the IBD Working Group of the British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 50:S1–S13.
6. Bortlík M, Ďuricová D, Kohout P, et al. Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: 2. vydání. Gastroent Hepatol 2012;66(1):12–22.
7. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9(1):36–41.e1.
8. Pospíšilová D. Anémie chronických chorob ve světle nových poznatků. Pediatr. pro Praxi 2007; 8(5):276–280.
9. Heuschkel R. Enteral nutrition should be used to induce remission in childhood Crohn's disease. Dig Dis 2009;27(3):297–305.
10. Card T, Hubbard R, Logan RF. Mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Gastroenterology 2003;125(6):1583–1590.

11. Gradel KO, Nielsen HL, Schønheyder HC, et al. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. Gastroenterology 2009; 137(2):495–501.
12. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al; for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. J Crohns Colitis 2008;2(1):1–23.
13. Pozler O, Maly J, Bonova O, et al. Incidence of Crohn disease in the Czech Republic in the years 1990 to 2001 and assessment of pediatric population with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;42(2):186–1899.

19 Diabetes mellitus

Jitřenka Venháčová, Petra Venháčová

19.1 Epidemiologie

Diabetes mellitus (DM) patří k častým onemocněním a jeho výskyt v populaci se zvyšuje. Podle mezinárodní diabetologické federace IDF bylo v roce 2011 ve světě 366 milionů diabetiků (8,3 % dospělé populace) a podle stávajících trendů se odhaduje, že do roku 2030 se počet diabetiků zvýší na 552 milionů, což odpovídá 10 milionům nových případů ročně, tj. 3 nové případy každých 10 sekund. Z celkového počtu dospělých diabetiků 85–95 % má diabetes mellitus 2. typu (DM2). V roce 2011 byl počet úmrtí na diabetes 4,6 milionů, tj. každých 7 sekund zemřel 1 diabetik.

U dětí do 15 let v celosvětové populaci 1,9 bilionů dětí mělo 490 tisíc diabetes mellitus 1. typu (DM1). Ročně je nově diagnostikováno 77,8 tisíc případů. V ekonomicky vyspělých zemích představuje 1. typ diabetu více než 90 % případů diabetu u dětí. Vedle geografických rozdílů existují i rozdíly v trendech incidence DM1 u dětí. Průměrný roční nárůst incidence do 15 let podle závěrů epidemiologických studií DiaMond (Diabetes Mondiale Study) a EURODIAB (Europe and Diabetes Study) činí 3 %. Nejvyšší incidence DM1 je u dětí ve Finsku – 64 nových případů na 100 000 dětí ročně, nejnižší v Číně a Venezuele – 0,1/100 000/rok. Je popsána sezonalita manifestace s nejvyšším výskytem nových případů v zimních měsících.

V České republice podle údajů z českého registru nově diagnostikovaných případů DM1 do ukončených 14 let věku bylo v období 1989–2009 zjištěno celkem 5155 případů diabetu 1. typu v populaci 1,76 milionu dětí. Lze pozorovat tři trendy v incidenci: mírné zvyšování v letech 1989–1995, poté prudké zvýšení v letech 1996–2001, a to ve všech věkových skupinách, nejvíce však ve věku do 5 let, kde průměrný roční nárůst incidence byl 15 %. V dalším období, zejména od roku 2002, je zřejmá stagnace. Incidence DM1 v roce 2009 ve věkové skupině 10–14 ukončených let činila 25 případů na 100 000 dětí.

Přesná data o prevalenci a incidenci diabetes mellitus 2. typu u dětí a adolescentů nejsou známá, ale v řadě zemí se zvyšuje výskyt DM2, zejména u obézních adolescentů a u některých rizikových skupin. V populaci dospělých v České republice je uváděn počet diabetiků okolo 8 %, tj. 800 000 pacientů. Většinu z nich (> 90 %) tvoří diabetici 2. typu.

19.2 Definice diabetes mellitus

Diabetes mellitus je chronické metabolické onemocnění, charakterizované poruchou metabolizmu sacharidů, tuků a bílkovin, které vzniká při poruše tvorby inzulínu, účinku inzulínu nebo kombinací obou faktorů. Zahrnuje skupinu onemocnění s různou etiopatogenezí, jejichž společným rysem je hyperglykémie. Člení se do několika typů, většina z nich má genetický základ.

19.3 Klasifikace

Nové poznatky o etiopatogenezi diabetu vedly v roce 1997 k vytvoření nové klasifikace, která byla původně navržena Americkou diabetologickou asociací (ADA) ve spolupráci s evropskými

experty a v roce 1999 byla přijata Světovou zdravotnickou organizací. Tato klasifikace je s určitými modifikacemi platná dosud (viz tab. 19.1), i v České republice.

Tab. 19.1: Epidemiologická klasifikace diabetu (modifikace dle ADA 1997 a WHO 1999)

I. DM 1. typu		
	autoimunitní	
	idiopatický	
II. DM 2. typu		
III. Jiné specifické typy		
A. Genetické defekty funkce ß-buňky	HNF-1α (MODY 3)	
	glukokináza (MODY 2)	
	HNF-4α (MODY 1)	
	inzulín promoter factor IPF-1 (MODY 4)	
	HNF-1ß (MODY 5)	
	neuroD1 (MODY 6)	
	mutace mitochondriální DNA	
	neonatální diabetes aj.	KCNJ11(Kir6.2),
		ABCC8 (SUR1)
B. Genetické defekty v účinku inzulínu	inzulínová rezistence typu A	
	leprechaunismus	
	syndrom Rabsonův-Mendenhallův	
	lipoatrofický diabetes	
C. Onemocnění exokrinního pankreatu	pankreatitida, trauma/pankreatektomie	
	cystická fibróza	
	nádor, hemochromatóza, fibrokalkulózní	
	pankreatopatie aj.	
D. Endokrinopatie	akromegalie, Cushingův syndrom, glukagonom,	
	feochromocytom, hypertyreóza, somatostatinom	
	aldosteronom aj.	
E. Diabetes indukovaný léky nebo chemikáliemi		
F. Infekce	kongenitální rubeola, cytomegalovirus	
	coxsackie B4 aj.	
G. Vzácné formy imunitně-mediovaného diabetu	stiff-man syndrom	
	autoimunitní polyglandulární syndromy typ I, II aj.	
H. Další genetické syndromy s možným diabetem	syndrom: Downův, Klinefelterův, Turnerův,	
	Wolframův, Praderové-Williho,	
	Laurencův-Moonův-Biedlův	
	Friedreichova ataxie, Huntingtonova chorea,	
	myotonická dystrofie, porfyrie aj.	
IV. Gestační diabetes mellitus		

Nejčastějším typem diabetu u dětí je 1. typ na podkladě autoimunitní inzulitis, která vede k postupném zániku ß buněk, a tím dochází k zániku syntézy inzulínu. Pacient vyžaduje celoživotní substituci inzulínu. U **diabetes mellitus 2. typu**, který se u dětí vyskytuje zatím ojediněle, se na rozvoji nemoci podílí porucha sekrece inzulínu a inzulínová rezistence při obezitě a metabolickém syndromu. Oba typy diabetu jsou polygenně podmíněné choroby. **Monogenní diabetes** podle některých odhadů tvoří 3–5 % případů diabetu a je způsoben vrozenou poruchou syntézy inzulínu v ß-buňkách pankreatu. Zahrnuje novorozenecký diabetes s manifestací od narození do 6 měsíců věku a tzv. **MODY** (Maturity Onset Diabetes of the Young) – diabetes mellitus s časným začátkem a autozomálně dominantním typem dědičnosti. Jako časný začátek je označena manifestace diabetu nebo nález hyperglykémie alespoň u jednoho člena rodiny před 25. rokem života. Ostatní členové téže rodiny mohou být diagnostikováni až v pozdějším věku, obvykle však do 40 let. MODY není životně závislý na inzulínu, může být léčen bez inzulínu déle než 3 roky od stanovení diagnózy nebo je při léčbě inzulínem dlouhodobě zachována sekrece C-peptidu jako ukazatele endogenní inzulínové sekrece. Inzulínová léčba však může být potřebná u některých typů MODY k zajištění metabolické kontroly. Nejsou přítomny znaky autoimunity ani obezita, není sklon ke ketóze. Molekulárně-genetická vyšetření dosud odhalila 6 typů MODY, přičemž každý typ je způsoben poruchou jednoho specifického genu a vyžaduje specifickou léčbu: 5 typů poruchou genů transkripčních faktorů a MODY 2 mutací genu pro glukokinázu, která je glukózovým senzorem ß buněk. **Klinické charakteristiky diabetes mellitus 1. typu, 2. typu a monogenního diabetu MODY jsou uvedeny v tab. 19.2.**

Tab. 19.2: Klinické charakteristiky DM1, DM2 a monogenního diabetu MODY (upraveno podle IDF/ISPAD Global Guideline 2011)

Znaky	1. typ	2. typ	Monogenní – MODY
Genetika	polygenní	polygenní	monogenní- AD
Věk manifestace	6 měsíců - mladí dospělí	obvykle od 10 let	do 25/40 let
Manifestace	náhlý vznik, rychlý průběh	variabilní	variabilní
Autoimunita	ano	ne	ne
Ketóza	často	vzácně	ne
Obezita	nebývá /může být	vždy	ne
Acanthosis nigricans	ne	ano	ne
Výskyt v populaci dětí a mladých osob	90 % a více	většina zemí < 10 %, Japonsko 60–80 %	1–2 %
Rodiče s DM	2–4 %	80 %	100 %
C-peptid v séru	nízký	zvýšený/normální	normální

Nejčastější příčinou novorozeneckého diabetu jsou mutace dvou genů, které kódují podjednotky draslíkového kanálu ß-buňky, a to podjednotku Kir6.2 nebo podjednotku SUR1. Uvedené genové mutace se mohou projevit jako permanentní novorozenecký diabetes, který trvá celý život nebo jako tranzitorní, který po čase při léčbě ustoupí, ale může se znovu objevit kdykoliv v dalším životě. Obě formy lze po iniciální kompenzaci inzulínem převést na perorální antidiabetika (preparáty sulfonylurey). V případě, kdy je funkce draslíkového kanálu poškozena nejen v ß-buňkách, ale i v mozku, je diabetes spojen s neuropsychickými odchylkami (syndrom DEND: diabetes, epilepsie, vývojové opoždění). Další, méně častou příčinou novorozeneckého

diabetu, je mutace genu pro inzulín. Novorozenecký diabetes může být součástí velmi vzácného syndromu IPEX (Imunodysregulace, Polyendokrinopatie, Enteropatie, vazba na X chromozom) s velmi nepříznivou prognózou.

Přesná klasifikace diabetu je nutná pro správnou volbu léčby i edukace. Velmi důležitá je anamnéza. Pátráme po výskytu diabetu v rodině, pečlivě zjišťujeme předchozí farmakoterapii. Přítomnost např. hluchoty, slepoty, některých syndromických rysů mohou upozornit na vzácné syndromy, spojené s diabetem. Jiná již známá autoimunitní choroba, zejména orgánově specifická, zvyšuje podezření na diabetes mellitus 1. typu. Obezita dítěte sice nevylučuje 1. typ diabetu, ale je specifická pro 2. typ, zvláště ve spojení s acanthosis nigricans. Vyšetření hladiny C-peptidu, který je ukazatelem sekreční kapacity ß buněk pankreatu, pomůže v odlišení 1. a 2. typu DM. Pozitivita některé z testovaných autoprotilátek proti ostrůvkovým antigenům svědčí pro diabetes mellitus 1. typu. V případě podezření na monogenní diabetes MODY, pro který je charakteristický výskyt diabetu v předchozích generacích, je třeba diagnózu potvrdit molekulárně-genetickým testováním.

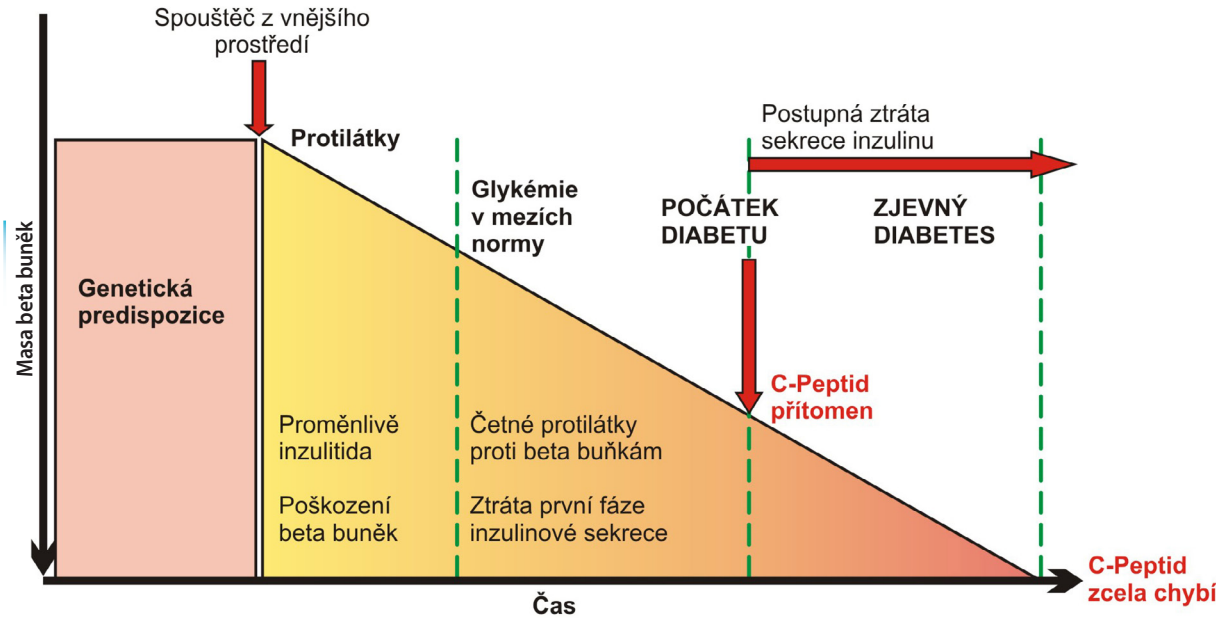
Kromě diabetu existují hraniční poruchy glukózové homeostázy, které představují zvýšené riziko pro vznik diabetu a kardiovaskulárních onemocnění: **zvýšená/hraniční glykémie nalačno – IFG** (impaired fasting glucose) a **porucha glukózové tolerance PGT**. Porucha glukózové tolerance se zjistí při orálním glukózovém tolerančním testu (oGTT).

19.4 Etiopatogeneze diabetes mellitus 1. typu

Diabetes mellitus 1. typu vzniká u geneticky predisponových osob autoimunitní destrukcí ß buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu. Genetické riziko je jako u jiných polygenně vázaných chorob podmíněno polymorfismy řady genů, které ovlivňují funkci systému získané imunity. Prokázána je asociace s HLA geny zejména II. třídy MHC (Major Histocompatibility Complex), ale i s non MHC geny. V naší populaci jsou vysoce rizikové haplotypy HLA-DQ: DQA1*03-DQB1*0302 (DR4-DQ8), DQA1*05-DQB1*02 (DR3-DQ2), DQA1*03-DQB1*02 (DR4-DQ2). Z non HLA genů se uplatňují mutace inzulínového genu a genu kódujícího CTLA4 (Cytotoxic T-lymphocyte Associated Antigen 4). Molekula CTLA4 se podílí na přenosu koaktivačního signálu mezi APC (antigen prezentující buňky) a T lymfocyty. Nověji je studován podíl genu kódujícího PTPN22 (Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22), který ovlivňuje funkci T lymfocytů, a zkoumána je řada dalších genů. Samotné genetické riziko k rozvoji autoimunitní inzulitis nestačí. Spouštěčem imunopatologických procesů namířených proti ß buňce jsou zevní faktory, které se stále intenzivně studují. Jsou to zejména virové infekce, hlavně enteroviry, předpokládá se možný vliv některých složek potravy (například bílkoviny kravského mléka, lepek), nedostatek D vitamínu, chemické látky, toxiny. Z imunologických faktorů se na rozvoji destruktivní inzulitis podílejí Th1 lymfocyty, NK buňky, cytotoxické CD 4+ a CD8+ lymfocyty, makrofágy, cytokiny akutní zánětlivé fáze (TNFα, IL 1ß, IL 6, IFN γ) a cytokiny Th1 lymfocytů (IL 2, TNF ß, IFN γ).

Jakmile je zničeno 80–90 % ß buněk, je hyperglykémie trvalá a jsou zřejmé klinické příznaky diabetu (obr. 19.1). Přítomnost protilátek proti ostrůvkovým antigenům je pouze markerem autoimunitního procesu. V praxi se testují 3 typy autoprotilátek: proti dekarboxyláze kyseliny glutamové isoforma 65 (anti GAD-65), proti inzulínu (IAA) a proti proteinu tyrosin-fosfatázy (IA-2). K novým metodám patří vyšetření protilátek proti zinkovému transportéru (anti ZnT8) Protilátky mohou být přítomné i několik let před manifestací diabetu 1. typu, přičemž přítomnost jedné a zejména více protilátek u osoby s genetickou predispozicí zvyšuje riziko manifestace diabetu. Protilátky proti inzulínu se u mladších dětí objeví obvykle jako první

a jsou asociovány s haplotypem HLA-DR4-DQ8. Pozitivita autoprotilátek anti GAD 65 se zvyšuje s věkem a je vázána s haplotypem HLA-DR3-DQ2. Se stejným haplotypem jsou vázány i protilátky anti IA-2. Testování autoprotilátek lze využít k odlišení jednotlivých typů diabetu a při vyhledávání rizikových osob.



Obr. 19.1: Vývojové fáze diabetu 1. typu. Upraveno podle Eisenbartha GS: Triangle 1984;23:111–124

- Pacienti mají genetickou predispozici, k vyvolání onemocnění je třeba jeden nebo více spoutěcích mechanizmů z vnějšího prostředí.
- Proces je postupný; symptomy nemusí být patrny i několik let po prvních patologických změnách.
- Plně projevené onemocnění se projevuje symptomy hyperglykémie, ztráty tělesné hmotnosti a únavou.
- Léčbou je dlouhodobá suplementace exogenním inzulínem.

19.5 Diagnostika

Potvrzení diagnózy diabetes mellitus spočívá v průkazu zvýšené koncentrace glukózy ve venózní plazmě. Pro diagnózu diabetu svědčí hodnota nalačno ≥ 7 mmol/l nebo v průběhu dne ≥ 11,1 mmol/l .

U asymptomatických osob se zvýšenou koncentrací glukózy, která však neodpovídá hodnotám svědčícím pro diabetes, je třeba doplnit orální glukózový toleranční test (oGTT).

Diagnostická kritéria DM – koncentrace glukózy ve venózní plazmě:

- přítomnost symptomů a hodnota glukózy v průběhu dne ≥ 11,1 mmol/l,
- glukóza nalačno ≥ 7 mmol/l (po minimálně 8 hodinovém lačnění),
- oGTT: hodnota glukózy 120 min po podání glukózy per os ≥ 11,1 mmol/l.

V případě zjištěné koncentrace glukózy ve venózní plazmě **nalačno 5,6–6,9 mmol/l** (norma do 5,59 mmol/l) se jedná o **zvýšenou glykémii nalačno neboli hraniční glykémii** (IFG), tyto osoby vyžadují zvýšené sledování a opakované testování. Jako **porucha tolerance glukózy** je hodnoceno zjištění koncentrace **glukózy 7,8–11 mmol/l** ve **120. minutě oGTT. Hraniční glykémie nalačno a porucha tolerance glukózy příp. jejich kombinace, se označují jako prediabetes**. V lednu 2012 formulovaly Česká diabetologická společnost a Česká internistická

společnost doporučený postup o dospělé nemocné s prediabetem, zahrnující systém aktivního vyhledávání těchto metabolických odchylek a v případě poruchy tolerance glukózy i návrh léčebných opatření (metformin jako lék první volby, pokud nejsou účinná režimová opatření).

V r. 2010 Americká diabetologická asociace a v roce 2011 i WHO zařadily k novým diagnostickým kritériím diabetu (jako 4. kritérium) také zvýšenou hodnotu glykovaného hemoglobinu HbA1c, a to ≥ 6,5 % podle jimi používané metodiky stanovení (DCCT), což odpovídá hodnotě ≥ 4,8 % nebo ≥ 48 mmol/mol dle metodiky Mezinárodní federace klinické chemie IFCC, používané u nás od roku 2004. IFCC doporučuje vyjadřovat hodnotu HbA1c v mmol/mol a tato jednotka je součástí doporučení České diabetologické společnosti a České společnosti klinické biochemie od r. 2012. V naší republice stanovení HbA1c zatím není zařazeno k diagnostickým krokům. Problémem při stanovení HbA1c je standardizace metod i skutečnost, že glykace hemoglobinu může před manifestací diabetu probíhat různě rychle – závisí na době expozice zvýšené koncentrace glukózy. U některých dětí je rychlá progrese autoimunitní inzulitis a diabetes se manifestuje akutně, pod obrazem diabetické ketoacidózy. Stanovení glykovaného hemoglobinu jako diagnostického kritéria a současně i kritéria kompenzace diabetu nelze použít u osob s anémií různé etiologie, zejména hemolytických.

Důležité je na diabetes mellitus pomýšlet a včas vyšetřit glykémii. Vyšetření glykémie z kapilární krve glukometrem je v rámci diagnostiky diabetu pouze screeningovou metodou, nicméně velmi významnou, protože upozorní na zvýšené hodnoty a nutnost ověření vyšetřením venózní plazmy.

K podezření na diabetes mellitus vede obvykle přítomnost některého ze symptomů nemoci. Zvýšená koncentrace glukózy však může být zjištěna také náhodně, bez přítomnosti symptomů, například před plánovaným operačním nebo jiným zákrokem v celkové anestézii.

Typické symptomy diabetu:

- polyurie – polydipsie,
- rozvoj enurézy u dětí, které se již nepomočovaly,
- bolesti břicha, zvracení,
- hubnutí bez zjevné příčiny nebo stagnace hmotnosti u rostoucích dětí,
- zvýšená únavnost, zhoršení školního prospěchu,
- zhoršení vizu,
- vaginální kandidóza, balanopostitis,
- rekurentní kožní mykotické infekce.

K urgentním příznakům patří těžká dehydratace, časté zvracení, acetonový zápach dechu, hyperventilace – Kussmaulovo dýchání, porucha vědomí, což jsou již projevy diabetické ketoacidózy.

Laboratorní kritéria diabetické ketoacidózy:

- hyperglykémie > 11 mmol/l,
- venózní pH < 7,3 nebo bikarbonát < 15 mmol/l,
- ketonemie nebo ketonurie.

Tři stupně diabetické ketoacidózy (podle ADA):

- **mírná** – při pH venózní krve 7,2–7,3,
- **střední** – při pH venózní krve 7,1–7,2,
- **těžká** – při pH venózní krve < 7,1.

Diabetická ketoacidóza (DKA) při manifestaci diabetu je důsledkem pozdního záchytu nemoci. K rizikovým faktorům pozdního záchytu DM patří věk pod 5 let, situace, kdy se v rodině nevyskytuje diabetes a nižší socioekonomická úroveň rodiny. Výskyt diabetické ketoacidózy při manifestaci DM1 je uváděn u 20–30 % dětí z rozvinutých zemí. Může k ní dojít i v průběhu léčby DM1. V posledních letech se změnilo pořadí příčin rozvoje DKA u již léčených dětí školního a pubertálního věku, kdy před interkurentní infekce se do popředí dostává noncompliance v léčbě. S rizikem DKA nutno počítat i při léčbě podkožní inzulínovou pumpou, a to při přerušení dodávky inzulínu (např. uvolněním kanyly z podkoží nebo ucpáním kanyly).

19.6 Biologický účinek inzulínu

Inzulín je hormon produkovaný v ß buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu, který stimuluje anabolické a inhibuje katabolické pochody v metabolizmu glukózy, tuků a bílkovin. Významná je i jeho proliferační aktivita (mitogenní) a ovlivnění membránového transportu iontů. Hlavními cílovými tkáněmi jsou svaly, játra a tuková tkáň. Při nedostatku inzulínu se snižuje inzulíndependentní odsun glukózy z krve do tkání a dochází k hyperglykémii. Současně se zvyšuje glukoneogeneze v játrech, glykogenolýza ve svalech a játrech, lipolýza v tukové tkáni a proteolýza. Výsledkem je hyperglykémie s polyurií při osmotické diuréze. Biosyntéza inzulínu je řízena genem lokalizovaným na krátkém raménku 11. chromozomu. Intermediárním produktem v biosyntéze inzulínu je pre-proinzulín, který je štěpen proteázami na proinzulín. Proinzulín obsahuje 2 řetězce – α a ß, mezi nimiž je spojovací (connecting) peptid, C-peptid. Při konverzi proinzulínu na inzulín je uvolňován C-peptid v ekvimolárním množství s inzulínem, ale na rozdíl od inzulínu není vychytáván játry. Proto se vyšetření jeho sérové hladiny používá při hodnocení sekreční kapacity ß buněk pankreatu. Již při první pasáži je vychytáno játry 60 % vyprodukovaného inzulínu, takže jeho koncentrace v portální krvi je 2,5–3× vyšší než v periferní krvi. Zbylých 40 % je vychytáváno z oběhu ledvinami. Celková denní produkce inzulínu činí u dospělých zdravých osob 20–40 IU, přičemž 50 % připadá na bazální sekreci a druhá polovina na sekreci stimulovanou jídlem (prandiální sekrece). Bazální sekrece (0,25–1,5 IU/hod.) je nutná k zajištění základních metabolických pochodů a probíhá trvale bez závislosti na příjmu potravy, snižuje se pouze při větší fyzické aktivitě. Stimulovaná sekrece (prandiální) představuje bolusy inzulínu vyplavené při příjmu potravy s obsahem sacharidů a hraje hlavní roli v regulaci postprandiální glykémie.

Podmínkou pro realizaci biologického účinku inzulínu je přítomnost specifických inzulínových receptorů. Jejich počet na povrchu buněk je v různých tkáních různý a není konstantní. Při hyperinzulinismu se snižuje (down regulace). Syntéza receptorů je kódována geneticky (chromozom 19). Receptor pro inzulín je tvořen 2 podjednotkami α a 2 podjednotkami ß. Alfa podjednotka je uložena extracelulárně a obsahuje vazebné místo pro inzulín. Beta podjednotka je uložena částečně extracelulárně, intramembranózně a intracelulárně; její součástí je specifická tyrozinová kináza. Po vazbě inzulínu na receptor je aktivována tyrozinová kináza, která zahajuje sérii fosforylačně-defosforylačních reakcí, vedoucích k tvorbě signálu, který aktivuje efektorový systém: glukózové transportéry Glut 4 a intracelulární enzymy. Glukózové transportéry Glut 4 řídí odsun glukózy z krve do buněk inzulínsenzitivních tkání (svaly, játra, tuková tkáň) a uplatňují se hlavně postprandiálně. Kromě toho existuje odsun glukózy z krve do tkání noninzulíndependentní podle koncentračního spádu a je řízen glukózovými transportéry Glut 1, 2, 3, 5. Dalším transportem glukózy, nezávislým na inzulínu, je kotransport glukózy a natria v proximálních tubulech ledvin, který aktivuje NaK-ATPáza. Po vstupu glukózy do buněk je glukóza fosforylována na glukózo-6-fosfát a metabolizována oxidativně v Krebsově cyklu nebo

neoxidativně (tvorba glykogenu). Porucha kterékoli fáze transportu glukózy do buněk (vazby izulínu na receptor, aktivity tyrozinové kinázy, aktivity glukózových transportérů Glut) a její utilizace jsou příčinou diabetu 2. typu.

U diabetu 1. typu jde především o nedostatek inzulínu při destrukci ß buněk autoimunitním procesem.

19.7 Léčba diabetes mellitus 1. typu u dětí

Součástí léčby jsou:

- substituce inzulínu,
- racionální strava s redukcí jednoduchých sacharidů,
- vhodná fyzická aktivita,
- edukace.

19.7.1 Substituce inzulínu

Děti s diabetes mellitus 1. typu jsou životně závislé na substituci inzulínu. Žádná alternativní terapie nenahradí deficit inzulínu. Substituční léčba inzulínem musí být realizována v kontextu s dalšími součástmi terapie – selfmonitoringem, dietním režimem, fyzickou aktivitou, edukací iniciální a pokračovací, i ve vztahu k motivaci pacienta a jeho schopnostem.

V naší republice jsou diabetici 1. typu léčeni biosyntetickým humánním inzulínem (HM), jehož struktura je identická s přirozeným lidským inzulínem, nebo analogy HM inzulínu.

Humánní inzulín se dříve vyráběl z vepřového záměnou 1 aminokyseliny v beta řetězci tak, aby se strukturálně shodoval s lidským a označoval se jako semisyntetický. V současné době se vyrábí rekombinantní DNA technologií pomocí bakterií Escherichia coli nebo kvasinek a označuje se jako **biosyntetický**. Analoga inzulínu vznikají modifikací struktury HM inzulínu – přeskupením, záměnou nebo přidáním některých aminokyselin nebo jiných chemických látek. Existují různé druhy biosyntetického HM inzulínu a analog, které se liší farmakokinetikou a tím mají i odlišnou farmakodynamiku – vliv na glykémie. **Podle účinku** rozlišujeme HM inzulíny **krátkodobé** (s rychlým nástupem účinku), které slouží k substituci prandiální sekrece, dále pak **středně** – nebo **dlouhodobé** (s pomalým nástupem účinku a protrahovaným působením). Tyto slouží k substituci bazální sekrece. Analoga s krátkým účinkem začínají působit dříve než krátkodobé HM inzulíny, tudíž lépe ovlivní postprandiální glykémie, ale jejich působení je kratší. Analoga s pomalým dlouhodobým účinkem, tzv. bazální analoga, zajistí substituci bazální sekrece po dobu až 24 hodin oproti běžně používaným střednědobým HM inzulínům, mají vyrovnanější profil účinku bez píku, a tím lze zajistit nejen lepší hodnoty glykémií nalačno, menší variabilitu glykémií v průběhu dne, ale zejména snížit riziko nočních hypoglykémií. **Premixované inzulíny** – fixní směsi inzulínů s určeným podílem krátkodobého a dlouhodobého inzulínu se u dětí většinou nepoužívají, protože neumožňují pružně reagovat na výsledky selfmonitoringu, různě intenzivní pohybovou aktivitu a změny ve stravování. Poměr inzulínů ve směsi nelze měnit. Lze jich využít v období remise u mladších dětí se stabilním průběhem diabetu nebo u výrazně nespolupracujících adolescentů.

Zahájení léčby inzulínem

Léčba je zahájena hned po potvrzení diagnózy diabetu, v našich podmínkách při hospitalizaci. Pokud by byl vytvořen systém externí specializované pediatrické diabetologické domácí

péče, bylo by možno u starších dětí léčbu inzulínem zahajovat ambulantně, bez dehydratace a rozvratu vnitřního prostředí, při dobrém rodinném zázemí.

V případě ketoacidózy je aplikován solubilní rychle účinkující inzulín **kontinuální intravenózní infuzí** do úpravy acidózy. Inzulín se podává v roztoku s 0,9 % NaCl, obvyklé ředění je 1 : 1 a vzniklá soluce obsahuje 1 ml/1 IU inzulínu. **Po vymizení acidózy se přechází na podkožní injekce inzulínu.** Protože poločas intravenózně podávaného inzulínu je velmi krátký (3–5 minut) a účinek podkožně injikovaného krátkodobého inzulínu nastupuje až za půl hodiny a narůstá postupně, je třeba pokračovat v i. v. infuzi inzulínu ještě 1 hodinu po první podkožní injekci. Zahájení subkutánní aplikace inzulínu je spojeno se zapojením pacienta/rodičů do selfmonitoringu a komplexního úvodního edukačního procesu. Základním požadavkem léčby inzulínem je zajistit co nejfyziologičtější substituci, tj. co nejvíce napodobit přirozenou dynamiku sekrece inzulínu. Stávající dostupné humánní inzulíny a způsoby aplikace to však umožňují jen částečně. Analoga inzulínů s kinetikou blížící se fyziologii a aplikace inzulínu programovatelnou pumpou představují nové léčebné možnosti.

Pomůcky k aplikaci inzulínu

Inzulín lze podkožně aplikovat dávkovačem inzulínu (inzulínovým perem), plastikovou stříkačkou nebo kanylou inzulínové pumpy. Inzulínové stříkačky se u dětí používají jen ojediněle. Většina dětí preferuje **inzulínová pera** (NovoPen Junior, HumaPen, Luxura HD, TactiPen aj., viz obr. 19.2), zejména ta, která jsou barevně odlišná a s různými obrázky, což je činí lákavějšími pro malé děti a zároveň umožňuje odlišení podle typu inzulínového preparátu. Do inzulínových per se manuálně vkládají předplněné zásobníky inzulínu (cartridge). Existují již pera s vloženým zásobníkem na jedno použití – po vyčerpání obsahu zásobníku se vymění pero za další. Umožňují však zatím změny dávek inzulínu jen po 1,0 IU. Jehly k perům jsou kvalitní a používají se opakovaně. **Změny dávek** inzulínu lze provádět běžně po 1 IU, **u per určených pro děti po 0,5 IU**. Inzulínové pero s vloženým zásobníkem se uchovává při pokojové teplotě, náhradní cartridge v lednici. Zásobník se vyměňuje po 4–6 týdnech dle druhu inzulínu a instrukcí výrobce. Je třeba se vyvarovat velkých teplotních výkyvů, inzulín nesmí zmrznout ani být vystaven příliš vysokým teplotám.

Obr. 19.2: Inzulínová pera

Externí programovatelné inzulínové pumpy (obr. 19.3) slouží k podkožní kontinuální infuzi inzulínu a podávání bolusových dávek k jídlu. Inzulín je přiváděn ze zásobníku pumpy setem přes kanylu zavedenou do podkoží v různých krajinách těla. Místo zavedení kanyly je třeba pravidelně kontrolovat pro možnou lokální reakci a měnit s použitím nové kanyly každé 3 dny. Do zásobníku pump se inzulín natahuje z ampule. Při plnění zásobníku je třeba zabránit průniku vzduchových bublin do zásobníku i setu.

Obr. 19.3a: Inzulínová pumpa ACCU-CHEK Combo

Obr. 19.3b: Inzulínová pumpa MiniMed Paradigm Veo

Obr. 19.3c: Inzulínová pumpa Animas IR 2020

Místa injikování inzulínu

Podle rychlosti absorpce inzulínu z podkoží volíme u dětí aplikaci inzulínu do **krajiny břicha, paže, stehna** a **hýždí**.

Nejrychleji se vstřebává inzulín z krajiny břicha, poté paží, nejpomaleji v oblasti hýždí. Absorpce podkožně injikovaného inzulínu může být ovlivněna řadou faktorů (vrstva podkožního tuku, prokrvení, teplota těla a okolí, hloubka vpichu jehly, druh inzulínu a dávka) a jejich variabilita může být příčinou intraindividuální i interindividuální variability účinku inzulínu.

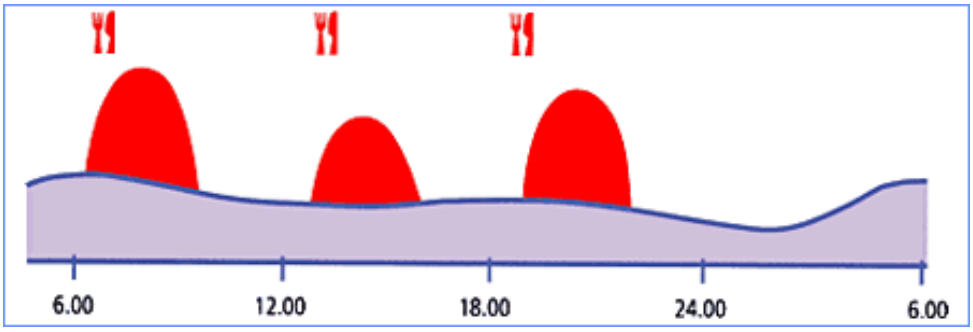
Důležité je, aby dítě používalo k injikování ve stejnou dobu stejnou krajinu, ale měnilo místa vpichu v dané krajině jako prevenci lipohypertrofie a lipoatrofie. Lipohypertrofie v důsledku lipogenního působení inzulínu vzniká při jeho opakované aplikaci do stejného místa a její prevalence je uváděna u diabetiků 1. typu 20–30 %.

Inzulínový režim

Ve snaze napodobit fyziologickou sekreci inzulínu (obr. 19.4) je nutno **zajistit substituci bazální i prandiální bolusové sekrece**. K tomu je třeba tří a více dávek inzulínu v průběhu dne spolu s pravidelným selfmonitoringem glykémií, což je označováno jako **intenzifikovaná inzulínová léčba nebo režim bazál-bolus**. Výběr inzulínového režimu a taktika inzulínové léčby musí být přísně individuální a respektovat věk, stupeň kompenzace, vytyčené glykemické cíle, možnosti i schopnosti pacienta/rodičů, životní styl rodiny a režim dne dítěte.

Režim bazál-bolus při injekční léčbě zahrnuje obvykle 4–5 dávek inzulínu denně – substituci bazální sekrece 1 dávkou depotního NPH (Neutral Protamin Hagedorn) inzulínu podávaného večer před spaním a substituci stimulované prandiální sekrece v podobě bolusů krátkodobého inzulínu 3× denně před hlavními jídly. Depotní NPH inzulín lze v indikovaných případech aplikovat 2× denně – ráno a večer. Při delším trvání diabetu, po úplném vyčerpání endogenní produkce inzulínu, je u některých dětí nutné podle výsledků selfmonitoringu léčbu inzulínem zintenzivnit v podobě dalších dávek krátkodobého inzulínu. Použití ultrarychlých analog s krátkým trváním účinku jako bolusů vyžaduje pro optimalizaci bazální substituce, (zejména interprandiální), podávání 2 dávek depotního NPH inzulínu nebo 1 dávku bazálního analoga. Analog s protrahovaným účinkem lze také aplikovat 2× denně. Existují různé varianty inzulínového režimu, s kombinací HM inzulínu a analog nebo jen kombinace analog, ale důležité je vybrat pro každého pacienta nejvhodnější inzulínový režim. V současné době lze

považovat za nejoptimálnější způsob substituce inzulínu jeho aplikaci inzulínovou pumpou. Léčba inzulínovou pumpou je zahajována na pracovištích s potřebnými zkušenostmi při splnění podmínek a indikací pro tuto léčbu.



Obr. 19.4: Schéma sekrece inzulínu zdravého člověka: bazální sekrece – modře, prandiální sekrece – červeně (upraveno podle Chlup R. Léčba inzulínem v každodenním životě 1995)

Určování dávek inzulínů

Celková denní potřeba inzulínu je individuálně odlišná a mění se s délkou nemoci a vývojem dítěte. Důležitější než denní dávka inzulínu je glykemická kontrola.

Faktory ovlivňující denní potřebu inzulínu:

- trvání diabetu,
- věk, hmotnost, stadium puberty,
- příjem sacharidů a jejich rozdělení v průběhu dne,
- fyzická aktivita, denní režim,
- výsledky selfmonitoringu – stav kompenzace,
- interkurentní akutní onemocnění, jiné přidružené choroby,
- inzulínová senzitivita.

V literatuře se opakovaně setkáváme s doporučovanými denními dávkami v různých obdobích diabetu 1. typu u dětí následovně:

- v období postiniciální remise – méně než 0,5 IU/kg hmotnosti,
- mimo postiniciální remisi: – u preadolescentů méně než 1,0–0,7 IU/kg, během puberty 1,0 IU/kg a více.

V 1. týdnu subkutánní terapie po iniciálně závažnější metabolické dekompenzaci s inzulínovou rezistencí je potřebná denní dávka inzulínu ke korekci hyperglykémií 1–1,2 IU/kg/den. S nástupem remise se rychle snižuje, řada dětí vystačí v remisi s denní dávkou okolo 0,3–0,5 IU/kg. V korelaci s poklesem hodnot C-peptidu se po 3–6 měsících léčby potřeba inzulínu opět postupně zvyšuje. Vzácně lze pozorovat trvání remise déle než 6 měsíců–1 rok. U prepubertálních dětí je pro udržení uspokojivé kompenzace potřebná nižší denní dávka inzulínu při vyšší citlivosti na inzulín. S rozvojem puberty, hlavně v období vrcholu růstového spurtu se zvýšenou sekrecí růstového hormonu, se zvyšuje inzulínová rezistence, a tím i potřebná denní dávka inzulínu, která může činit až 1,2 IU/kg (u spolupracujícího diabetika jen málokdy více). Po pubertě by se měla substituční denní dávka inzulínu blížit 40 IU, což odpovídá fyziologické denní sekreci inzulínu zdravého dospělého člověka.

U obézních dětí je z důvodu inzulínové rezistence zvýšená potřeba inzulínu, po poklesu hmotnosti se snižuje. Děti konzumující větší množství sacharidů vyžadují větší bolusové dávky. Aktivně sportující diabetici mají menší potřebu bazální substituce a citlivost na inzulín se při fyzické aktivitě u dobře kompenzovaných pacientů zvyšuje. Interkurentní akutní onemocnění, (pokud nejsou spojena se zvracením a průjmy), dále úrazy a jiné stresové situace vedou k hyperglykémii při zvýšené sekreci kontraregulačních hormonů a vyžadují přechodné zvýšení dávek inzulínu. Přidružená autoimunitní onemocnění mohou ovlivnit denní dávku inzulínu. U neléčené celiakie potřeba inzulínu klesá (mohou být přítomny i hypoglykémie), po úpravě střevní resorpce při bezlepkové dietě se zvyšuje. Pokles denní dávky inzulínu a výskyt hypoglykémií provázejí adrenální insuficienci při Addisonově chorobě i těžší hypotyreózu při autoimunitní tyreoiditidě. Substituce hypotyreózy hormony štítné žlázy naopak potřebu inzulínu zvyšuje.

19.7.2 Strava diabetika

Strava diabetika se v podstatě neliší od stravy zdravého člověka a dietní doporučení jsou totožná s pravidly racionální výživy. V případě obezity a hypercholesterolémie redukujeme tuky, v případě postižení renálních funkcí bílkoviny. Ze sacharidů preferujeme složené, které zvyšují glykémii pomaleji a méně než monosacharidy, z jednoduchých cukrů omezujeme méně ty, které jsou obsažené v mléčných výrobcích a ovoci, než cukr řepný. Stravu naopak obohacujeme vlákninou, neboť obsahuje polysacharidy, které se trávicími enzymy neštěpí. U tuků nahrazujeme nasycené mastné kyseliny nenasycenými (rostlinnými oleji) a snažíme se snížit příjem cholesterolu. Potřeba bílkovin je u dětí dána stupněm jejich somatického vývoje a je vyšší než u dospělých. Vhodně využíváme i rostlinné zdroje bílkovin, např. sóju. Dostatečný příjem tekutin je stejně důležitý jako u nediabetiků a navíc zabraňuje nežádoucímu odvodnění při hyperglykémii. Vhodnými nápoji jsou neslazené minerální vody, soda, čaje včetně bylinných. Umělá sladidla obecně nedoporučujeme, pouze v případech, kdy dítě nápoj bez sladké příchuti zcela odmítá. Z umělých sladidel nejsou vhodná kalorická (fruktóza nebo sorbit), z nekalorických lze doporučit aspartam a acesulfam. Z přírodních sladidel je oblíbená stevia z tropické rostliny stevia rebaudiana, která má 200–300× vyšší sladivost než sacharóza a přitom je to nízkokalorické sladidlo. Prospěšné je obohatit stravu vitamíny v přirozené podobě, hlavně vitamínem C a pamatovat i na stopové prvky (hořčík, zinek, chróm). Při sestavování dietního plánu kalkuluje diabetik hlavně s gramy sacharidů nebo tzv. výměnnými jednotkami. Jedna výměnná/sacharidová jednotka odpovídá 10 g sacharidů a podle obsahu výměnných jednotek v jednotlivých druzích potravy je lze různě zaměňovat. Nutriční poradenství je součástí edukace i každodenní péče. Celkové množství výměnných jednotek na den určuje lékař podle stupně tělesné zralosti, pohybové aktivity a energetické náročnosti jednotlivých činností. Snahou je respektovat stravovací zvyklosti rodiny a pacienta. Pravidelná kontrola hmotnosti a její vývoj současně s růstovou rychlostí jsou pomocnými ukazateli při určování potřebného množství energetických zdrojů.

19.7.3 Fyzická aktivita

Pohybová aktivita je nedílnou součástí léčby DM, neboť správné dávkování zátěže zlepšuje fyzickou kondici, ovlivňuje vstřebávání sacharidů a jejich utilizaci, a tím přispívá k dosažení lepší kompenzace. **Dětské diabetiky zásadně neosvobozujeme ze základní tělesné výchovy**, naopak je stimulujeme k rekreačnímu sportování, a to nejen o prázdninách. Podporujeme všechny sportovní aktivity kromě těch, při kterých by v případě hypoglykémie mohlo dojít

k ohrožení na životě (horolezectví, sportovní plavání a potápění apod.). Trénovaní jedinci mají menší potřebu inzulínu i větší inzulínovou senzitivitu. Zatímco u zdravých osob se tvorba inzulínu při fyzické zátěži snižuje a v případě výraznějšího poklesu glykémie dochází k aktivaci kontraregulace, která zabrání hypoglykémii, u diabetiků léčených inzulínem nelze ovlivnit hladinu exogenně podaného inzulínu a jsou **ohroženi hypoglykémií**. Rychlost poklesu glykémie při námaze je u nich ovlivněna délkou a intenzitou zátěže, roli hraje i výchozí hodnota glykémie, dávka i typ inzulínu podaného před zátěží. Odpověď glykémie na pohybovou aktivitu může být individuálně odlišná. Nedoporučuje se sportovat časně po aplikaci inzulínu s rychlým nástupem účinku, v případě nízké glykémie, ale rovněž i hyperglykémie před sportem, a zejména v případě hyperglykémie s ketonemií/ketonurií. Diabetik je v procesu edukace poučen o obecných zásadách jak upravit stravu a dávku inzulínu před fyzickou aktivitou, jak doplnit sacharidy v průběhu zátěže. Je nutno myslet i na riziko opožděné hypoglykémie (4 až 6 hodin po skončení zátěže, někdy i déle) v důsledku zvýšené citlivosti na inzulín a vyčerpaných zásob glykogenu. Z tohoto pohledu jsou rizikové zejména diskotéky mladistvých v nočních hodinách. Vlastní zkušenost, jak adekvátně reagovat na určitou intenzitu zátěže, však získá pacient nejlépe pravidelným monitorováním glykémií v průběhu i po skončení tělesné aktivity.

19.7.4 Edukace

Edukace neboli proces poskytování znalostí a dovedností probíhá v několika fázích a je **vedle inzulínu nejdůležitější součástí léčby**. Jejím cílem je, aby pacient byl schopen zvládnout samostatně všechny aspekty léčby i akutní stavy a stal se postupně nezávislým na zdravotnících. Na edukaci se podílí vyškolený tým znalý problematiky diabetu. Přínosnější je forma diskuse, interaktivní a zejména individuální přístup.

Iniciální edukace začíná záhy po stanovení diagnózy jako strukturalizovaný proces, kdy úvodní lekce absolvuje dítě s rodičem při hospitalizaci (tab. 19.3). Kromě zvládnutí technických dovedností se učí chápat podstatu nemoci, její rizika a zásady regulace léčebného režimu. **Následuje fáze pokračující**, realizovaná obvykle při ambulantních kontrolách, kdy pacient ve spolupráci s diabetologem řeší praktické situace vlastního života a dále si prohlubuje znalosti teoretické. To vše s ohledem na věk a stupeň rozumových schopností. K edukaci lze využít i seminářů, kurzů, táborů pro dětské diabetiky a dalších akcí pořádaných diabetology a Sdružením rodičů diabetických dětí. Jako efektivnější se jeví edukace jednotlivce nebo malé skupiny. Využíváme řadu názorných pomůcek, letáků, brožur, konverzační mapy, video filmy. Edukace je prakticky kontinuální a nezbytná po celý život pacienta.

Tab. 19.3: Systém edukace při hospitalizaci – pětidenní program návaznost teorie a praxe (Dětská klinika FN Olomouc)

Den	Teorie	Praxe
1.	obecně o cukrovce	vyšetření moče, manipulace s penem, obsluha glukometru
	základní pojmy, denní časový rozvrh vyšetření, injikování, strava	
	příčina – dědičnost, typ 1 DM	
2.	léčba inzulínem	nácvik odběru krve a vyšetření glykémie glukometrem, aplikace inzulínu s pomocí sestry, hodnocení glykémie.
	účinek inzulínu, farmakodynamika, druhy, místa a způsob aplikace, dezinfekce, skladování a transport inzulínu	
3.	strava	samostatná příprava porcí + dietní plán na další dny – modifikace diety dle domácích zvyklostí. Zapojení do úpravy léčby.
	skladba stravy, vliv sacharidů na glykémii, výměnné jednotky, frekvence jídla, nápoje, sladidla, dia potraviny.	
4.	akutní komplikace	instruktáž o GlucaGen Hypo kitu, řešení modelových situací, účast pacienta/matky na ordinaci inzulínu
	hypo- a hyperglykémie – příčiny, příznaky, řešení, prevence	
5.	pozdní komplikace – detekce, příčiny, prevence	pohovor se sociální sestrou, modifikace léčby dle režimu dne v domácích podmínkách včetně školního rozvrhu, mimořádné situace a sport.
	hodnocení kompenzace – lázně, sociální záležitosti, sdružení rodičů a přátel diabetických dětí, dia tábory	testy

19.8 Hodnocení kompenzace diabetu

Míru kompenzace DM posuzujeme podle klinických a biochemických ukazatelů.

Základními biochemickými ukazateli jsou **glykémie** a jejich variační šíře a **hodnota glykovaného hemoglobinu HbA1c**. Z dalších faktorů, které mají vztah ke kompenzaci a případnému rozvoji komplikací, jsou důležité – hladina sérových lipidů, krevní tlak, somatický vývoj (hmotnost), růstová rychlost, nástup a rozvoj puberty. Při hodnocení kontroly diabetu je nutno brát v potaz i výskyt hypoglykémií a kvalitu života pacienta.

19.8.1 Selfmonitorng glykémií

Každodenní selfmonitorng glykémií je nezbytnou součástí léčby diabetika 1. typu. U edukovaného a motivovaného pacienta je prostředkem k zajištění a udržení optimální kompenzace, vyvarování se hypoglykémií, hyperglykémií a jejich následků.

Frekvence vyšetření glykémií osobním glukometrem závisí na:

- průběhu nemoci,
- typu léčby,
- schopnosti rozpoznat hypoglykémii,
- compliance v léčbě,
- dostupnosti pomůcek pro selfmonitoring.

Mezinárodní pediatrická diabetologická asociace ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) doporučuje při intenzifikované inzulínové léčbě vyšetřovat glykémie 4 až 6krát denně, k tomu navíc při interkurentní nemoci, při sportování nebo jiné větší fyzické aktivitě, při změně stavu, intermitentně i v noci. Řada studií u dětí a adolescentů prokázala negativní korelaci frekvence každodenního selfmonitoringu s hodnotou glykovaného hemoglobinu.

Čím méně se vyšetřují, tím vyšší mají HbA1c. Při hodnocení glykémií se nezaměřujeme pouze na aktuálně změřenou hodnotu, ale sledujeme dynamiku glykémií (vývoj glykémií v čase), jejich fluktuace. Podle toho určujeme jednotlivé dávky inzulínů. V případě zhoršení kompenzace je nutno frekvenci vyšetření zvýšit. Každé dítě/rodič by měli znát doporučené **individuální cílové hodnoty glykémií**, které by se měly co nejméně lišit od normálních hodnot, ale bez výskytu opakovaných a/nebo těžkých hypoglykémií.

19.8.2 Kontinuální monitorace koncentrace glukózy senzorem

Jako doplněk selfmonitoringu glykémií glukometrem lze využít pro monitorování koncentrace glukózy monitorovací systémy, které tvoří tři základní součásti:

1. **senzor** zavedený do podkoží, kde v intersticiální tekutině kontinuálně měří koncentraci glukózy v průběhu 24 hodin (podle životnosti senzorů souvisle až 7 dnů),
2. **vysílač** (transmitter) který výsledky měření pomocí radiových vln vysílá do přijímače,
3. **přijímač** (receiver) na jehož monitoru se průběžně v 5 minutových intervalech zobrazují výsledky kontinuálního měření glukózy v podobě číselných hodnot a grafů. Přijímačem mohou být i některé typy inzulínových pump, na jejichž displeji může pacient průběžně sledovat vývoj glykémií v případě zavedeného senzoru.

Dostupné monitorovací systémy, tzv. real-time systémy, ukazují výsledky v reálném čase (obr. 19.5). Navíc jsou vybaveny alarmy (zvukové, vibrační), které signalizují hypoglykémie a hyperglykémie dle nastaveného limitu hodnot glykémií.

Důležitější než sledovat jednotlivé hodnoty glukózy je sledování trendů – v podobě grafů nebo šipek. Používání těchto systémů učí pacienta lépe chápat jeho nemoc a kromě varování v případě prudkého poklesu nebo zvýšení glykémie umožní i upravovat léčbu.

Obr. 19.5: Real-time systémy pro kontinuální monitoraci glukózy senzorem – CGM Guardian (vlevo) a DexCom Seven Plus (vpravo)

19.8.3 Glykovaný hemoglobin HbA1c

Glykovaný hemoglobin patří mezi objektivní ukazatele glykemické kontroly, prediktory vývoje mikroangiopatických i kardiovaskulárních komplikací.

Vzniká glykací proteinů bílkovinného řetězce hemoglobinu. Glykací rozumíme neenzymatickou reakci glukózy a NH2 skupiny bílkoviny, která probíhá ve všech proteinech. U sérových bílkovin závisí na koncentraci glukózy v krvi a době expozice. Celkový HbA1 je směsí 3 frakcí – HbA1a, HbA1b a HbA1c. Část HbA1c je specifická pro glukózu, ostatní frakce vážou i jiné hexózy. U zdravého člověka je normální hodnota HbA1c do 42 mmol/mol při použití referenční metody IFCC.

Hodnota glykovaného hemoglobinu HbA1c vyjadřuje průměrnou glykémii v uplynulých 3 měsících, nejpřesněji v intervalu 4–8 týdnů před odběrem. Životní cyklus normálního erytrocytu je 120 dnů. V krvi kolují erytrocyty různého stáří. Na hodnotě HbA1c se z 50 % podílejí glykémie v minulých 4 týdnech, přičemž poslední týden má vliv minimální, protože glykace v tomto období je reverzibilní. V období 30–60 dnů před odběrem mají glykémie 25% podíl na hodnotě HbA1c.

Glykovaný hemoglobin se má vyšetřovat u dětí s DM1 co 3 měsíce, lze ho vyšetřit jak z venózní, tak z kapilární krve. Možnost kapilárního odběru snižuje stres a bolest, hlavně u malých dětí.

Doporučená cílová hodnota HbA1c dle ISPAD je pro všechny věkové skupiny dětí < 59 mmol/mol (což odpovídá hodnotě < 7,5 % dle DCCT – Diabetes Control and Complications Trial). Za nízkou hodnotou HbA1c se mohou skrývat nepoznané hypoglykémie. Nežádoucí důsledky hypoglykémií, zejména u nejmenších dětí, jsou také důvodem, proč je u dětí doporučována vyšší cílová hodnota než u dospělých. Na prahu dospělosti by měly být cílové hodnoty glykémií i glykovaného hemoglobinu zpřísněny, měly by dosahovat hodnot doporučovaných u dospělých (HbA1c < 53 mmol/mol, tj. < 7 % dle DCCT).

K úpravě kompenzace (bez zvýšeného rizika hypoglykémií) mohou u dětí přispět nové technologie, např. inzulínové pumpy, kontinuální monitorace senzorem, ale i analoga inzulínu, zejména bazální. **Kritéria míry kompenzace DM u dětí** dle České diabetologické společnosti z roku 2012 uvádí tab. 19.4.

Tab. 19.4: Kritéria kompenzace diabetu v dětském věku (dle České diabetologické společnosti 2012)

Míra kompenzace	Výborná	Uspokojivá	Neuspokojivá
Glykémie v plazmě mmol/l			
Nalačno/před jídlem	5–8	8–9	> 9
Postprandiálně	5–10	10-14	> 14
Před spaním	6,7–10	4,4–6,6 nebo 10–11	< 4,4 nebo > 11
V noci	4,5–9,0	4–4,4 nebo 9–11	< 4,0 nebo > 11
HbA1c mmol/mol IFCC	< 59	59–75	> 75

Pro parametry lipidového metabolizmu, TK a BMI platí hodnoty jako pro zdravé děti podle věkových nomogramů.

19.9 Chronické komplikace

Chronické komplikace diabetu zahrnují diabetickou retinopatii, nefropatii, neuropatii a makrovaskulární komplikace.

Klinické projevy chronických komplikací:

- hypertenze, proteinurie a selhání ledvin při diabetické nefropatii,
- poruchy vizu a slepota v důsledku diabetické retinopatie,
- parestézie, svalová slabost, autonomní dysfunkce při diabetické neuropatii,
- makrovaskulární komplikace (srdeční selhání, onemocnění periferních cév, akutní cévní mozkové příhody).

Riziko rozvoje chronických komplikací se zvyšuje při neuspokojivé kompenzaci, s trváním diabetu a s věkem (rizikovým obdobím u dětí je puberta). Dalším rizikovým faktorem je hypertenze, u makrovaskulárních komplikací navíc dyslipidémie. Roli hrají i faktory genetické.

19.9.1 Diabetická nefropatie

Diabetická nefropatie je charakterizována **proteinurií, hypertenzí a postupným poklesem renálních funkcí**. Morfologické změny spočívají ve ztlušťování bazální membrány glomerulárních kapilár a ve zvětšování objemu mesangia. Funkční poruchy těchto struktur spolu se zvýšeným kapilárním tlakem vedou k úniku plazmatických bílkovin z kapilárního řečiště do moči a k jejich depozici v glomerulech. S progresí nemoci přibývá intersticiální fibróza a hyalinóza arteriol. Pokles glomerulární filtrace je úměrný počtu sklerotických glomerulů. V roce 1936 Kimmelstielem a Wilsonem popsaná interkapilární nodulární glomeruloskleróza je mikroskopickým obrazem terminálního stavu postižení ledvin.

Diabetická nefropatie má několik stadií:

- incipientní nefropatie,
- manifestní nefropatie,
- chronická renální insuficience,
- chronické selhání ledvin.

Nově se doporučuje místo výrazu diabetická nefropatie používat označení **diabetické onemocnění ledvin**, čemuž odpovídá anglická zkratka DKD – Diabetic Kidney Disease.

Incipientní nefropatie může být ještě reverzibilní a je charakterizovaná opakovaně zjištěnou **mikroalbuminurií – ve 2 ze 3 vzorků moči odebrané v intervalu 3–6 měsíců**. Pro detekci nefropatie je preferováno vyšetření poměru albuminu a kreatininu v moči (ACR), a to v jednorázovém vzorku moči, nejlépe ranní moči, pro přesnější korelaci s 24 hodinovým vylučováním albuminu. Pro mikroalbuminurii svědčí poměr albumin/kreatinin 2,8–22,8 g/mol. Je však třeba vyloučit vliv fyzické zátěže, infekce močových cest, jiného onemocnění ledvin, výraznější dekompenzace diabetu.**V léčbě incipientní diabetické nefropatie je nutná těsná kontrola glykémie a krevního tlaku.** Ke kontrole krevního tlaku se používají u diabetiků 1. typu iniciálně inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu. Jejich pozitivní efekt na progresi nefropatie byl prokázán i u normotenzních pacientů. Cílová hodnota krevního tlaku u dospělých by měla být méně než 130/80 mm Hg, a to po celých 24 hodin. U dětí a adolescentů pod 90. percentil normy pro věk, pohlaví, výšku. Ve stravě se doporučuje redukovat částečně bílkoviny. **V případě dyslipidémie je nutná léčba hypolipidemiky**, doporučovány jsou fibráty.

Bez cílené léčby u řady pacientů přechází incipientní stadium do **manifestní nefropatie** s **trvalou proteinurií** (> 300 mg albuminu nebo > 0,5 g proteinu v moči za 24 hod), **hypertenzí a klesající renální funkcí**. S klesající glomerulární filtrací dochází ke stadiu chronické **renální insuficience**, které bývá spojeno s rozvojem nebo progresí dalších mikroangiopatických komplikací, zejména retinopatie, ale i makrovaskulárních komplikací.

Terminální fází je **stadium chronického selhání ledvin** vyžadující náhradu jejich funkce. Ještě v predialyzačním období by měla být posouzena možnost budoucí transplantace ledviny, u diabetu 1. typu kombinované transplantace pankreatu a ledviny.

19.9.2 Diabetická retinopatie

Ve vyspělých zemích jsou diabetická retinopatie (DR) a její komplikace nejčastější příčinou nově vzniklé slepoty u osob ve věku 20–74 let. K rizikovým faktorům rozvoje patří kromě hyperglykémie hypertenze a dyslipidémie.

V důsledku hemodynamických a strukturálních změn v sítnicové mikrocirkulaci dochází postupně k vzestupu kapilární permeability, k obliteraci kapilár. Hypoxie sítnice vede k novotvorbě cév. Na rozvoji retinopatie se podílí také změny retinálního pigmentového epitelu a neurodegenerativní změny nervových a gliálních buněk sítnice.

Na základě dynamiky sítnicových změn se rozlišují klinická stadia a formy DR:

- neproliferativní diabetická retinopatie (NPDR),
- proliferativní diabetická retinopatie (PDR),
- diabetická makulopatie (DME).

Neproliferativní DR

Představují nálezy mikroaneurysmat, hemoragie, flebopatie, intraretinální mikrovaskulární abnormality a vatovitá ložiska. Podle pokročilosti změn lze NPDR dále rozdělit na počínající, středně pokročilou a pokročilou.

Proliferativní DR

Pro tuto formu retinopatie svědčí přítomnost novotvořených cév kdekoliv na sítnici a/nebo na disku zrakového nervu, bez účasti či s účastí doprovodné fibrózní tkáně. Kromě progresivního nálezu neovaskularizací a fibrózní tkáně se pokročilá PDR projevuje také komplikacemi, jakými jsou preretinální, retrovitreální a intravitreální krvácení, trakční a/nebo regmatogenní odchlípení sítnice a neovaskularizace na duhovce.

Diabetická makulopatie

Vede k akumulaci extracelulární tekutiny, sítnicovému edému a obvykle i k ukládání proteinů a lipidů ve formě tvrdých exsudátů.

V diagnostice retinopatie se využívá biomikroskopické vyšetření na štěrbinové lampě, stereoskopická fotografie a fluorescenční angiografie očního pozadí. Všechna vyšetření očního pozadí se provádějí v arteficiální mydriáze. Farmakologicky se již vyvinutá retinopatie ovlivnit nedá. Metodou volby je laserová terapie.

K očním komplikacím diabetu patří také katarakta neboli šedý zákal čočky. U dětí a adolescentů byly popsány ojedinělé případy zjištěné někdy již při manifestaci diabetu. Léčebným řešením katarakty je operace – fakoemulzifikace s implantací umělé nitrooční čočky.

19.9.3 Diabetická neuropatie

Diabetická neuropatie je difuzní nezánětlivé postižení funkce a struktury periferních nervů motorických, senzitivních a autonomních. Základní patologickou změnou je ztráta myelinizovaných a nemyelinizovaných axonů. Distální periferní nervy bývají postiženy více než proximální. Neuropatie se dá zjistit již při manifestaci nemoci u 7 % pacientů, u 50 % po 25 letech jejího trvání.

Existují různé klasifikace (polyneuropatie, fokální neuropatie, autonomní neuropatie nebo jiná klasifikace – symetrická polyneuropatie, fokální a multifokální neuropatie, smíšená neuropatie). Nejčastější formou diabetické neuropatie je symetrická **senzitivně-motorická polyneuropatie a autonomní neuropatie.**

Vzhledem k heterogenitě jsou i klinické projevy pestré. Senzitivně-motorická polyneuropatie je charakterizována pálivými, řezavými a palčivými bolestmi nohou a distálních partií bérců, pocitem neklidu v nohou, mravenčením prstů. Bolesti jsou většinou v klidu, a při zátěži se mírní. Dalším projevem je ztráta citlivosti nohou. Chybí pocit bolesti při tlaku, zánětu, což zvyšuje riziko rozvoje flegmóny, gangrény a amputace (syndrom diabetické nohy). K projevům motorické neuropatie patří svalová slabost a zhoršená kloubní pohyblivost nohou, ale i dalších tělesných partií. Autonomní neuropatie postihuje kardiovaskulární, zažívací a močový systém, i sexuální funkce. Může se projevovat posturální hypotenzí, variabilitou srdeční frekvence, klidovou tachykardií, nebezpečné je prodloužení QT intervalu. Porucha motility jícnu, žaludku a střev, dysfunkce močového měchýře, poruchy ejakulace a sudomotorické poruchy jsou dalšími projevy.

V diagnostice neuropatie se používají neinvazivní metody jako je vyšetření taktilního (povrchového) čití pomocí monofilamenta 10g a vibračního čití (hlubokého čití) graduovanou ladičkou 128 Hz nebo biothesiometrem (elektrickým vibrometrem). Screeningově lze použít v diagnostice sudomotorické dysfunkce komerčně dostupný vizuální test Neuropad, při kterém se hodnotí změna zbarvení jeho proužku 10 minut od přiložení na plosku nohy. K invazivnějším metodám patří elektromyografické vyšetření – EMG.

Neexistuje kauzální terapie neuropatie. Symptomatická léčba je zaměřena především na zmírnění bolesti.

19.10 Akutní komplikace u diabetes mellitus 1. typu

K akutním komplikacím **DM1 patří diabetická ketoacidóza a hypoglykémie**.

19.10.1 Diabetická ketoacidóza

Diabetické ketoacidóza je vždy závažný stav, který může ohrozit život dítěte, pokud není včas a adekvátně léčena. Vzniká v důsledku nedostatku inzulínu spolu se zvýšenou sekrecí kontraregulačních hormonů – katecholaminů, glukagonu, kortizolu a růstového hormonu. Diagnostická kritéria DKA, symptomy a stupně dle závažnosti jsou uvedeny v části 19.5.

Léčba diabetické ketoacidózy – obecné zásady

Cíle léčby diabetické ketoacidózy:

- korekce dehydratace,
- korekce acidózy a deficitu minerálů,

– postupná normalizace glykémií,
– zabránit komplikacím léčby,
– rozpoznat a léčit vznikající problémy.

Z uvedených cílů vyplývají i léčebné postupy.

Postupy léčby diabetické ketoacidózy:

– rehydratace,
– inzulínoterapie,
– substituce kalia a dalších deficitních iontů,
– zajištění energetických zdrojů,
– frekventní monitoring laboratorní a vitálních funkcí.

Před zahájením rehydratace je důležité zhodnotit klinickou tíži dehydratace. Deficit extracelulárního objemu u DKA bývá obvykle 5–10 %, hemodynamický šok s deficitem objemu nad 10 % je méně častý. U mírné DKA se odhaduje deficit objemu 5–7 %, u těžké 7–10 %. Hodnota osmolality séra, která je vždy u DKA zvýšená, není přesným ukazatelem, protože se na ní podílí hlavně hyperglykémie. Podobně ani hodnota natria v séru, neboť hyperglykémie způsobí diluční hyponatrémii a zvýšená hladina lipidů také snižuje sérovou hladinu natria. **Rehydrataci zahajujeme před inzulínovou léčbou**, protože současné podání inzulínu by mohlo vést k prudkému poklesu glykémie a osmolality séra, a tím zvýšit riziko rozvoje edému mozku. Základním roztokem je 0,9% fyziologický roztok. V případě selhávající cirkulace (prodloužený kapilární návrat, tachykardie, hypotenze) je potřebná volumová expanze formou bolusu až 20 ml/kg/hodinu. Následná dodávka tekutin by měla probíhat rovnoměrně i více než 48 hodin a vzácně přesahuje 1,5–2× denní potřebu tekutin. Nutné je pečlivé sledování bilance tekutin a hladin iontů.

Za 1–2 hodiny po zahájení rehydratační léčby se zahajuje **léčba inzulínem, kontinuální intravenózní infuzí**, obvykle v dávce 0,1 IU/kg a hodinu, pouze u menších dětí a při mírné DKA vystačíme s dávkou 0,05 IU/kg/hod. Rychlost dodávky inzulínu se modifikuje podle rychlosti poklesu glykémie a vývoje hodnot pH, iniciálně měřených co 1–2 hodiny. Jakmile dojde k úpravě acidózy a pacient je schopen perorálního příjmu, přecházíme na aplikaci inzulínu podkožními injekcemi.

Současně s léčbou inzulínem začínáme se substitucí kalia. Při DKA dochází k deficitu celkového tělesného draslíku, průměrně o 3-6 mmol/kg, největší je deficit intracelulární. Intracelulární deficit kalia vzniká přesunem kalia a vody z buněk při hyperosmolalitě plazmy a acidóze, podílí se na něm také glykogenolýza a proteolýza při deficitu inzulínu. K substituci volíme molární roztoky kalia a koncentraci 40 mmol K^+ v 1 litru infuze. Podobně substituujeme i deficit fosforu použitím roztoku KH_2PO_4.

Metabolická acidóza se upravuje rehydratací a podáním inzulínu. Inzulín inhibuje ketogenezi a umožní metabolizovat ketokyseliny na bikarbonát. **Proto alkalizace podáváním roztoku bikarbonátu není indikovaná.** Může způsobit paradoxně acidózu CNS a hypokalémii. Bikarbonát je podáván pouze u pacientů s těžkou acidózou (pH < 6,9) s kardiovaskulární instabilitou a s život ohrožující hyperkalémií. Jakmile ustane zvracení a pacient je plně kontaktní, podáváme stravu per os – iniciálně v podobě tekutin, postupně přecházíme na tuhou stravu.

Léčba dětí s DKA probíhá na jednotce intenzivní péče. Pro pravidelný monitoring vitálních funkcí i laboratorních parametrů a řízení léčby je potřebné technické vybavení, ale i zkušenost zdravotnického personálu.

K možným komplikacím léčby DKA patří neadekvátní rehydratace, hypoglykémie, hypokalémie, hyperchloremická acidóza a zejména edém mozku. Edém mozku při léčbě DKA v centru specializovaném na léčbu diabetu není sice častý (0,5–0,9 %), ale mortalita je vysoká (21–40 %).

19.10.2 Hypoglykémie

Hypoglykémie se vyskytují u všech diabetiků léčených inzulínem a mohou být také nežádoucím jevem při farmakoterapii diabetu 2. typu, zejména při léčbě preparáty sulfonylurey.

U většiny diabetiků 1. typu obavy z hypoglykémií převažují nad obavami z pozdních komplikací, protože jsou subjektivně vnímány velmi nepříjemně a narušují běžné aktivity. U malých dětí mohou mít hypoglykémie nepříznivé důsledky pro vývoj mozku a jeho funkcí. Jsou hlavní bariérou v dosažení euglykémie důležité v prevenci pozdních komplikací. K překonání této bariéry je třeba velkého léčebného a edukačního úsilí i motivace pacienta.

Definice hypoglykémie

Hypoglykémie je pojem biochemický a vyjadřuje nízkou koncentraci glukózy v krvi. Glykémie 3,3–3,9 mmol/l je všeobecně přijímána jako riziková pro vznik těžké hypoglykémie. Americká diabetologická asociace (ADA) navrhla pro všechny věkové kategorie **hranici 3,9 mmol/l jako nejnižší cílovou glykémii a hodnoty nižší pak označit jako hypoglykémii**. U zdravých osob dochází při glykémii pod 4,5 mmol/l ke snížení sekrece inzulínu, při hodnotě glykémie 3,8–3,6 mmol/l k aktivaci kontraregulace se zvýšením sekrece zejména glukagonu a adrenalinu. To jsou hlavní mechanizmy, které zabrání rozvoji hypoglykémie u zdravého člověka. Jestliže u diabetiků 1. typu s deficitem endogenního inzulínu koncentrace glukózy klesá, nemůže dojít k poklesu plazmatické koncentrace exogenně podaného inzulínu, jehož hladina je závislá na velikosti podané dávky a jeho farmakokinetice, a tento obranný fyziologický mechanizmus je vyloučen. Kromě toho se nezvýší sekrece glukagonu (pravděpodobně z důvodu nedostatečné endogenní produkce inzulínu), a tak i druhý obranný mechanizmus při poklesu plazmatické koncentrace glukózy se nemůže uplatnit. Sekreční odpověď adrenalinu jako další obranná reakce je u diabetiků 1. typu snížená a objeví se až při výraznějším poklesu glykémie. Navíc může být porušená při přítomné autonomní neuropatii. Proto je výskyt hypoglykémie u diabetiků léčených inzulínem tak častý.

Práh glykémie pro manifestaci symptomů může být individuálně odlišný a snižuje se i v průběhu noci při snížené aktivitě sympatiku. U diabetiků s neuspokojivou kompenzací se zvýšenou plazmatickou koncentrací glukózy je uvedený práh glykémií posunut do vyšších koncentrací, naopak u pacientů s DM1 a těsnou glykemickou kontrolou se snižuje glykemický práh k nižším koncentracím. Stejně tak je práh pro vnímání hypoglykémie snížený po předcházející déletrvající nebo opakované hypoglykémii a může být příčinou poruchy schopnosti poznávat hypoglykémii, kdy dochází rychle k neuroglykopenii. Při této poruše je vysoké riziko opakovaných těžkých hypoglykémií, někdy i úmrtí.

Příčiny hypoglykémie

Příčinou hypoglykémie je **nepoměr mezi dávkou inzulínu, konzumovanou porcí sacharidů a fyzickou aktivitou.** To znamená, že dávka inzulínu je ve vztahu k jídlu a/nebo fyzické aktivitě příliš vysoká.

V prevenci hypoglykémie je nejdůležitější edukace pacienta, jeho schopnost upravovat adekvátně inzulínový režim podle výsledků selfmonitoringu, plánování tělesné aktivity, porcí

a druhů sacharidů ve stravě. Ani pravidelný každodenní selfmonitoring glykémií však nezachytí všechny hypoglykémie, jak je zřejmé při použití kontinuální monitorace glukózy senzorem. Pacient musí být poučen jak řešit již nastupující příznaky hypoglykémie.

Symptomy hypoglykémie

Projevy autonomní:

- třes rukou, chvění v nohách i celého těla, bušení srdce, chladná kůže, úzkost (adrenergní aktivace),
- pocení, hlad, parestézie (cholinergní aktivace).

Projevy neuroglykopenie:

- únava, slabost, nestabilní chůze, emoční labilita,
- bolest hlavy, zpomalené myšlení a výbavnost, zhoršená krátkodobá paměť, porucha koncentrace, zmatenost,
- porucha vizu (rozmazané nebo dvojité vidění), zhoršený sluch,
- závratě, točení hlavy, spavost,
- porucha vědomí, křeče,
- smrt.

Klasifikace hypoglykémie

Skupina expertů Americké diabetologická asociace navrhla tuto klasifikaci:

- **těžká hypoglykémie** – pacient vyžaduje pomoc jiné osoby (podání sacharidů, glukózy i. v., glucagonu), u malých dětí lze toto kritérium jen obtížně použít; většinou se těžká hypoglykémie projeví poruchou chování či vědomí, příp. až bezvědomím s/bez křečí,
- **dokumentovaná symptomatická hypoglykémie** – přítomny typické symptomy a změřena plazmatická koncentrace glukózy ≤ 3,9 mmol/l,
- **asymptomatická hypoglykémie** – změřena plazmatická koncentrace glukózy ≤ 3,9 mmol/l bez typických symptomů,
- **pravděpodobně symptomatická hypoglykémie** – přítomny symptomy hypoglykémie bez stanovení koncentrace plazmatické glukózy,
- **relativní hypoglykémie** – pacient uvádí některé symptomy hypoglykémie, ale změřená koncentrace plazmatické glukózy je vyšší než 3,9 mmol/l.

V praxi bývá použito rozdělení hypoglykémie na **mírnou, střední a těžkou** dle toho, zda ji dokáže pacient řešit sám a jak rychle ustupují symptomy. Za těžkou je považována hypoglykémie vyžadující pomoc jiné osoby – aplikaci glukagonu nebo glukózy parenterálně. U dětí, zejména nižšího věku, závisí řešení hypoglykémie vždy na rodičích nebo jiné osobě, která o dítě pečuje.

Léčba hypoglykémie

Cílem léčby je rychle vrátit glykémii k normě (5,6 mmol/l).

1. Pokud je dítě schopno polykat (u mírné a střední hypoglykémie), pak je řešením perorální podání rychle vstřebatelných jednoduchých sacharidů, nejlépe v tekuté podobě, obvykle 10–15 g a vyčkat 10–15 minut, zdali příznaky odezní. Pokud není odpověď dostačující, pak ještě znovu tento postup opakovat. Retestování glykémie po 20–30 minutách ukáže, zdali

bylo dosaženo cílové glykémie. Po podání rychle vstřebatelných sacharidů je žádoucí ještě podání složených sacharidů, opět cca 10–15 g, aby se zabránilo opakování hypoglykémie. V případě předcházející větší fyzické zátěže se však může hypoglykémie opakovat i v delším časovém intervalu, proto je nutné glykémie vyšetřovat častěji.

2. V případě závažnější hypoglykémie, pokud není schopen diabetik sám konzumovat sacharidy a/nebo jeví poruchu vědomí, je třeba v prostředí mimo zdravotnické zařízení aplikovat glukagon (GlucaGen Hypokit) injekčně (s. c. nebo i. m.), kterým je vybaven každý diabetik 1. typu. Glukagon se podává dětem do 12 let věku v dávce 0,5 mg, tj. 1/2 ampule, dětem starším 12 let 1 mg (nebo 10–30 mcg/kg hmotnosti). Všichni členové rodiny (v případě dětí ubytovaných na internátě i spolubydlící) by měli být s aplikací glucagonu obeznámeni. Ve zdravotnickém zařízení je preferováno nitrožilní podání glukózy 200–500 mg/kg váhy pacienta. Obsah glukózy v 10% roztoku je 100 mg/1 ml, v případě těžké hypoglykémie se volí i koncentrovanější roztok (u adolescentů například 50 ml 40% roztoku). V případě křečí je někdy snadnější podání glukagonu. Glukagon lze také aplikovat intravenózně. Po zvládnutí hypoglykémie se doporučuje pokračovat v podávání 10% roztoku glukózy, dle vývoje glykémií 2–5 mg/kg/min. Jakmile je pacient schopen polykat a nezvrací, lze podávat sladké nápoje, poté tužší stravu per os.

19.11 Diabetes mellitus 1. typu a přidružené autoimunitní choroby

U diabetiků 1. typu je zvýšený výskyt dalších autoimunitních chorob nejen u pacientů, ale i u příbuzných prvního stupně. Asociace různých autoimunitních chorob u téhož jedince je vysvětlována geneticky determinovaným selháním tolerance k mnoha vlastním antigenům pod modifikujícím vlivem zevního prostředí. K manifestaci autoimunitních chorob může dojít kdykoli v průběhu života. Asymptomatické (silentní) formy lze detekovat již při zjištění diabetu screeningovým vyšetřením, které se provádí se zaměřením na nejčastější přidružené choroby, a to na **autoimunitní tyreopatie** a **celiakii.** Vzácněji se manifestní celiakie nebo tyreopatie zjistí ještě před manifestací diabetu. Sdružený výskyt 3 a více autoimunitních chorob je označován jako autoimunitní polyglandulární syndrom (APS). **Addisonova choroba spolu s DM1 je součástí APS I. i II. typu** (viz tab. 19.5).

Tab. 19.5: Autoimunitní polyglandulární syndromy, APS – chrakateristiky (podle Clin Endocrinol. 2011;74:411-418)

APS I, příp. APECED (Autoimunitní polyendokrinopatie, Candidosis, Ektodermální dysplázie)	
Auzomálně-recesivní dědičnost, mutace AIRE genu (21q22.3), výskyt hlavně u dětí, nízká prevalence – pod 1 : 100 000	
Základní klinické jednotky	hypoparatyreóza (80–85 %)
	Addisonova choroba (60–70 %)
	mukokutánní kandidóza
	přítomnost 2 ze 3 vyjmenovaných chorob svědčí pro APS I.
Další klinické jednotky	celiakie, perniciózní anémie, diabetes mellitus 1. typu (20 %), autoimunitní hepatitis, alopecie, autoimunitní tyreoiditis (< 10 %) a další autoimunitní choroby
APS II – polygenní dědičnost, vazba na HLA geny, gen CTLA-4, PTPN22, výskyt děti i dospělí, prevalence 1 : 20 000	
Základní klinické jednotky	autoimunitní tyreoiditis (70 %)
	Addisonova choroba
	diabetes mellitus 1. typu a další autoimunitní choroby
APS III – podobná prevalence jako u APS II, výskyt převážně dospělí	
Základní klinické jednotky	autoimunitní tyreoiditis
	diabetes mellitus 1. typu
	perniciózní anémie a další autoimunitní choroby, ale bez Addisonovy choroby, proto někdy označován jako podtyp APS II

19.11.1 Autoimunitní tyreopatie

Jsou zjišťovány až u 30 % diabetiků 1. typu v průběhu života. Nejčastěji se jedná u autoimunitní tyreoiditis (chronická lymfocytární tyreoiditis), která vede často k hypotyreóze. Pouze u 10–15 % pacientů se může manifestovat pod obrazem hypertyreózy. Výraznější dysfunkce štítné žlázy může negativně ovlivnit kompenzaci diabetu. Při hypotyreóze dochází ke zpomalení růstu, opožděnému vývoji puberty, vzestupu hmotnosti a zhoršení kognitivních funkcí. U dětí s nově zjištěným DM1 často nacházíme pouze pozitivní protilátky proti tyreoidálním antigenům, bez prokázané dysfunkce štítné žlázy a bez změn echogenity a struktury při sonografickém vyšetření. Tyto děti vyžadují častější testování hormonů štítné žlázy. I v případě, že při iniciálním vyšetření štítné žlázy neprokážeme odchylky, je doporučen pravidelný screening tyreopatie 1× ročně u všech diabetiků 1. typu. V rámci screeningu se provádí vyšetření tyreotropního hormonu (TSH), příp. i volného tyroxinu, autoprotilátek proti tyreoidální peroxidáze (aTPO) a proti tyreoglobulinu (aTg).

19.11.2 Výskyt celiakie

Je uváděn u 1–15 % diabetiků 1. typu kavkazské populace. Riziko celiakie významně zvyšuje přítomnost genotypu **HLA-DQ2 a HLA-DQ8**, což jsou současně nejrizikovější genotypy pro DM 1. typu. Pravidelný screening celiakie, kromě 1. vyšetření při zjištění diabetu, je doporučován rovněž 1× ročně. Spočívá v testování IgA protilátek proti tkáňové transglutamináze (příp. i endomysiálních) po předchozím stanovení celkové hladiny imunoglobulinu A (IgA) k vyloučení jeho deficitu. Při deficitu IgA, jehož výskyt v populaci je uváděn 1 : 500, by výsledek screeningu celiakie byl falešně negativní. V této situaci lze vyšetřovat protilátky ve třídě IgG proti gliadinu nebo proti tkáňové transglutamináze, i když jsou méně specifické. V případě pozitivity autoprotilátek je třeba diagnózu celiakie verifikovat biopsií tenkého střeva s histologickým

vyšetřením. U diabetiků může být neléčená celiakie, podobně jako Addisonova choroba, příčinou opakovaných hypoglykémií.

Z **kožních autoimunitních chorob** se diabetes 1. typu častěji sdružuje s **vitiligem**, méně často s psoriasis, dobře detekovatelnými při fyzikálním vyšetření. Ostatní autoimunitní choroby se vyskytují u DM1 vzácně.

Doporučená literatura

1. International Diabetes Federation. IDF Atlas, 5th. Edition, 2011. www. idf.org.
2. Patterson CH C, Dahlquist G G, Soltész G and the EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. Lancet 2009; 373:2027–2033.
3. Cinek O, Kulich M, Sumnik Z. The incidence of type 1 diabetes in young Czech children stopped rising. Pediatric Diabetes 2012; 13:559–563.
4. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20:1183–1197.
5. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Pediatric Diabetes 2009; 10 (Suppl. 12):1–210.
6. IDF/ISPAD. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. www.idf.org/www.ispad.org.
7. Lebl J, Průhová Š. Monogenní diabetes mellitus: od genetiky k léčbě. Praha: Maxdorf 2009. s. 35.
8. Perušičová J.(ed) et al. Diabetes mellitus 1. typu. Praha: Geum 2008. 1. vydání, s. 613.
9. Pelikánová T, Bartoš V a kol. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf 2011, 5. vydání, s. 742.
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2010; 33 (Suppl. 1):11–61.
11. Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP a Česká diabetologická společnost ČLS JEP. Diabetes mellitus – laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů. Aktualizace 2012. DMEV 2012; 15(1):51–58.
12. Česká diabetologická společnost ČLS JEP. Doporučený postup péče o nemocné s diabetes mellitus 1. typu – aktualizace 2012. DMEV 2012; 15(1):8–11.
13. Česká diabetologická společnost ČLS JEP a Česká nefrologická společnost. Doporučené postupy při diabetickém onemocnění ledvin – aktualizace 2012. DMEV 2012; 15(1):23–29.
14. Česká oftalmologická společnost ČLS JEP, Česká diabetologická společnost ČLS JEP a Česká vitreoretinální společnost. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu diabetické retinopatie-aktualizace 2011. DMEV 2012; 15(1):30–34.
15. Česká diabetologická společnost ČLS JEP. Standardy diagnostiky a léčby diabetické neuropatie. DMEV 2012; 15(1):35–40.

20 Onemocnění štítné žlázy

Petra Venháčová, Jitřenka Venháčová

Epidemiologie

Poruchy štítné žlázy patří mezi nemoci masového výskytu a spolu s diabetes mellitus představují nejčastější endokrinopatie. Onemocnění štítné žlázy se může projevit zvětšením štítné žlázy (struma), změnami funkce štítné žlázy, a to jak ve smyslu hypofunkce (hypotyreóza) tak hyperfunkce (hypertyreóza), zánětlivým postižením (tyreoiditidy) i nádory – benigními či maligními.

Tyreopatie se vyskytují u 5–8 % naší populace a přibývá jich s věkem. Jsou častější u žen než u mužů (6–8:1), známý je výskyt familiární, zejména u autoimunitních tyreopatií, které jsou nejčastější poruchou štítné žlázy u dětí i dospělých. Odhaduje se, že v České republice má 5 % populace hypotyreózu a 0,2–1 % hypertyreózu. Uzly ve štítné žláze jsou u dospělých nalézány častěji než u dětí a rovněž jich významně přibývá s věkem (u 30–40 % žen nad 50 let vs. u 1,5 % dětí do adolescence), ale riziko malignity je u dětí vyšší. Prevalence kongenitální hypotyreózy (KH) v Evropě je uváděna mezi 1 : 3 000 až 1 : 4 000 živě narozených dětí, s regionálními rozdíly. V České republice byla v roce 2010 prevalence KH podle údajů z novorozeneckého screeningu 1 : 2 663 a v roce 2011 pak 1 : 2 860 živě narozených dětí. V oblastech s dostatečným zásobením populace jódem, k nimž patří i naše populace, je prevalence strumy provázející řadu tyreoidálních poruch ve výši 2–5 %.

I když etiopatogeneze tyreopatií je u dětí stejná jako u dospělých, klinický průběh a důsledky jsou odlišné. Včasná diagnostika a léčba je nutná k zajištění optimálního vývoje tělesného i neuropsychického.

Ontogeneze štítné žlázy a syntéza tyreoidálních hormonů

V první polovině intrauterinního období je plod závislý na mateřských hormonech štítné žlázy, které jsou transportovány přes placentu a jejich produkce se v průběhu gravidity zvyšuje o 30–50 %. Vlastní hormony štítné žlázy začíná plod syntetizovat od 12. gestačního týdne, k tomu potřebuje dostatečný přísun jódu od matky. Nedostatek jódu, hypotyroxinémie i hypotyreóza matky mohou mít závažné důsledky pro vývoj plodu.

Morfogeneze štítné žlázy plodu je kontrolována řadou transkripčních faktorů (tyreoidální transkripční faktor 1 a 2 – TTF1, TTF2, PAX8, HOX3 a další) a není závislá na tyreotropním hormonu TSH. Je ukončena mezi 10.–12. týdnem gestace. Postupná maturace osy hypotalamus-hypofýza-štítná žláza se projeví sekrecí TSH, která je detekovatelná od 12. týdne gestace a od 20. týdne je již zřejmý zpětněvazebný mechanizmus řízení sekrece hormonů štítné žlázy. Produkce tyreoidálních hormonů se postupně od 12. týdne do porodu zvyšuje. **V nitroděložním vývoji řídí hormony štítné žlázy hlavně vyzrávání CNS** (proliferaci a zrání neuronů, tvorbu myelinu a vytváření složitých synapsí), **kostní zrání a maturaci plic**. **Pro vývoj mozku je kritické období do 8. měsíce po narození, s širší hranicí až do 3 let.**

Postnatálně se u zralých novorozenců dramaticky zvýší sekrece TSH již v prvých 30 minutách po porodu a za 6 hodin dosahuje sérové koncentrace 60–70 mIU/l. Po 24 hodinách prudce klesá a ke konci 3. dne života dosahuje koncentrace TSH v séru pod 10 mIU/l.

Tyreotropin stimuluje sekreci tyroxinu (T4) a trijodtyroninu (T3), jejich koncentrace v průběhu 24 hodin dosahuje hodnot hyperfunkčních. Zvýšená hladina T4 klesá po 1 týdnu, zatímco hladina T3 až po 1 měsíci. Zvýšené hladiny T3 a T4 zpětněvazebným mechanizmem tlumí sekreci TSH, která koncem 1. týdne dosahuje hodnot adultních (pod 5 mIU/l). U předčasně narozených dětí při nezralosti osy hypotalamus-hypofýza-štítná žláza nemusí být zvýšení TSH po porodu tak výrazné, u silně nezralých může zvýšení TSH chybět, a to i při nízké hladině T4, která je typickým nálezem u předčasně narozených dětí (tzv. hypotyroxinémie nedonošených). Tyto poznatky jsou důležité při interpretaci výsledků novorozeneckého screeningu kongenitální hypotyreózy založeného na stanovení hladin TSH.

K syntéze hormonů štítné žlázy je nutný dostatečný přísun jódu, který je z potravy ve střevě resorbován, transportován krví a aktivně prostřednictvím natriumjodidového symportéru (NIS) vstupuje do folikulární buňky přes její bazální membránu. Ve folikulární buňce (tyreocytu) pak probíhá pomocí enzymu tyreoideální peroxidázy oxidace jodidu na volný jód a jeho organifikace – vazba na tyrosinové zbytky tyreoglobulinu za vzniku mono a dijodtyrosinu. Spojením (coupling) monojodtyrosinu a dijodtyrosinu vzniká trijodtyronin (T3) a spojením dvou molekul dijodtyrosinů tetrajodtyronin–tyroxin (T4). Teprve po uvolnění z vazby na bílkovinu tyreoglobulinu působením lysosomální proteázy se vylučují T4 a T3 do krve. V krvi cirkulují hormony ve vazbě na specifické transportní proteiny jako tzv. vázané hormony, čímž ztrácí biologickou aktivitu. Jsou tři hlavní transportní proteiny – globulin vázající tyroxin (TBG), prealbumin vázající tyroxin (TBPA neboli transtyretin) a albumin. Při změně jejich sérové koncentrace je změněna hladina vázaných hormonů, ale hladina volných hormonů ovlivněna není. Jde o eutyreózní stav a nevyžaduje léčbu.

Pouze volné (free) hormony fT4 a fT3 jsou fyziologicky účinné (působením dalších proteáz je vazba T4 a T3 na transportní proteiny zrušena). **Tyroxin je prohormonem,** a tudíž méně účinný než **trijodtyronin,** který **je hlavním biologicky aktivním hormonem štítné žlázy**. T3 vzniká v periferních tkáních dejodací T4 působením enzymů monodejodáz. Existují 3 typy monodejodáz, které jsou v různých tkáních různě exprimovány. Monodejodáza I (selenoenzym) je exprimována hlavně v játrech a ledvinách, monodejodáza II ve skeletálních svalech, srdci, štítné žláze, CNS, tukové tkáni a monodejodáza III v placentě a tkáních fétu. Po vstupu do buněk cílových tkání se váže T3 na jaderné receptory a dochází k internalizaci jeho účinku. **Hormony štítné žlázy působí na všechny tkáně, proto porucha syntézy hormonů štítné žlázy má za následek multisystémové projevy.**

Postnatálně ovlivňují hormony štítné žlázy termoregulaci, neurologický vývoj až do 3 let, tělesný růst a zrání, metabolizmus základních živin, srdeční funkce, krvetvorbu, činnost zažívacího systému, reprodukčního systém, kvalitu kůže, kognitivní funkce, jaterní funkce.

Tyreotropin (TSH – tyreoideu stimulující hormon) po vazbě na receptor, který je na povrchu každého tyreocytu, **stimuluje růst štítné žlázy a** aktivací cAMP **syntézu hormonů štítné žlázy**. V případě zvýšené hladiny hormonů štítné žlázy v krvi sekrece TSH klesá a naopak při poklesu hladin hormonů štítné žlázy v krvi se sekrece TSH zvyšuje (**negativní zpětná vazba**). **Proto je hladina TSH v krvi nejcitlivějším ukazatelem periferní/primární poruchy funkce štítné žlázy.**

20.1 Hypotyreóza

Hypotyreóza je klinickým důsledkem snížené tvorby a sekrece hormonů štítné žlázy. Klinické projevy jsou variabilní dle příčiny, průběhu, lokalizace poruchy, vývojové fáze dítěte a přítomných komorbidit.

Klasifikace hypotyreózy:

- dle příčiny:
  - **vrozená,**
  - **získaná,**
- dle místa poruchy:
  - **primární** – porucha na úrovni štítné žlázy,
  - **sekundární** – porucha na úrovni hypofýzy,
  - **terciární** – porucha na úrovni hypotalamu.
    Pro sekundární a terciární hypotyreózu se používá označení centrální hypotyreóza.
- dle trvání poruchy:
  - **permanentní,**
  - **tranzitorní,**
- dle klinických projevů:
  - **manifestní,**
  - **subklinická.**

20.1.1 Kongenitální hypotyreóza

První popis sporadického atyreotického kretenismu byl publikován Curlingem v roce 1850, i když souvislost mezi poruchou funkce štítné žlázy a kretenismem rozpoznal již Paracelsus v roce 1606. Termín kretenismus, dříve používaný u nejtěžších forem hypotyreózy, charakterizoval děti s malou disproporcionální postavou, typickou facies a mentálním deficitem v pásmu idiocie. Byl provázen řadou dalších vad, např. hluchoněmostí.

Příčiny kongenitální hypotyreózy

Průměrně 65 % novorozenců s kongenitální hypotyreózou má defekt vývoje štítné žlázy, 25 % dědičný defekt syntézy hormonů štítné žlázy a 10 % má tranzitorní hypotyreózu. Centrální hypotyreóza je velmi vzácná. Příčinou tranzitorní KH může být vliv protilátek od matky přenesených transplacentárně, které inhibují vazbu TSH na receptor, a tím růst štítné žlázy i syntézu hormonů. Podobně nedostatek nebo nadbytek jódu u matky, vliv léků obsahujících jód nebo tyreostatik užívaných matkou v graviditě vyvolá tranzitorní hypotyreózu plodu.

Nejčastější formou KH je primární **permanentní hypotyreóza.**

- **Primární kongenitální hypotyreóza:**
  - dysgeneze štítné žlázy (atyreóza, hypoplázie) a dystopie/ektopie (nejčastěji sublingvální),
  - dyshormonogeneze (porucha syntézy hormonů při enzymatickém deficitu, nejčastěji TPO, ale i při deficitu TG, NIS, dejodáz),
  - protilátky proti TSH receptoru inhibující vazbu TSH na receptor,
  - periferní rezistence na hormony štítné žlázy (porucha receptorů pro T3, T4).

– **Sekundární a terciární (centrální) kongenitální hypotyreóza –** jsou velmi vzácné (poměr 1 : 100 000 dětí), vznikají při porušené sekreci tyreoliberinu (TRH-Thyrotropin – releasing hormon) a tyreotropinu (TSH), nejčastěji při malformacích hypotalamu a hypofýzy.

Genetické vlivy u KH

Řada poruch vývoje a funkce štítné žlázy je podmíněna mutacemi genů, ne všechny mutace jsou zatím známy. Příčinou dysgeneze štítné žlázy mohou být mutace genů pro transkripční faktory, které řídí morfogenezi štítné žlázy (PAX8, TTF1, TTF2). Tyto geny jsou exprimovány i v jiných tkáních a **defekt jednoho genu tak může mít za následek postižení více orgánů**, např. při mutaci genu pro TTF1 kromě dysgeneze štítné žlázy může být choreoatetóza a porucha maturace plic, u mutace genu PAX8 bývá hypoplázie štítné žlázy spojena s poruchou CNS. Při mutaci genu TTF2 (nové označení FOXE1) mohou být přítomny anomálie orofaryngu (rozštěp patra, atrézie choán, anomálie epiglotis), u mutace genu NKX2.5 vady srdce. Dyshormonogeneze při enzymatických defektech je autozomálně recesivně dědičná a může se vyskytnout u sourozenců. Bývá spojena se strumou. V případě mutace genu pendrin (SLC26A4) na 7. chromozomu je kromě strumy s hypofunkcí přítomna senzorineurální hluchota (Pendredův syndrom). Častější výskyt KH je u dětí s Downovým syndromem.

I centrální kongenitální hypotyreóza je spojena s genovými odchylkami. Známá je mutace genu receptoru TRH a ß-podjednotky TSH. Při mutaci genů transkripčních faktorů zapojených v organogenezi hypofýzy (geny LHX3, HESX1, PROP1, POU1F1/Pit-1) bývá deficit TSH kombinován s nedostatečnou sekrecí dalších hypofyzárních hormonů.

Příznaky kongenitální hypotyreózy

Příznaky jsou zřejmé časně po narození u méně než 5 % dětí s KH. V období před zavedením screeningu KH byly klinicky zjišťovány až mezi 6.–12. týdnem po narození. Závažnost kongenitální hypotyreózy spočívá především v důsledcích pro vývoj mozku. Proto byl zaveden novorozenecký screening, aby bylo možno poruchu včas odhalit a léčit.

Příznaky kongenitální hypotyreózy:

– prolongovaný ikterus, hyperkarotinémie s mrkvovým zbarvením kůže, suchá a chladná kůže, neostrá vlasová hranice; hypotermie,
– opožděný odchod smolky – zácpa, potíže s krmením (líné pití), spavost, neprospívání somatické i psychomotorické; umbilikální hernie,
– hypotonie svalová, drsný hlas (myxedém hlasivek), myxedématózní obličej, makroglosie,
– bradykardie, snížená voltáž na EKG,
– široce otevřená velká fontanela, někdy neuzavřená malá fontanela, rozestup švů lebečních při opožděném kostním zrání,
– struma je přítomna jen u enzymopatie s poruchou hormonogeneze.

Screening kongenitální hypotyreózy, léčba

V naší republice se provádí screening KH od r. 1985 metodou suché kapky s odběrem kapilární krve na speciální filtrační papír. V současné době se kapilární krev odebírá mezi 48.–72. hodinou života a stanoví se hladina TSH fluoroimunometricky. V případě opakovaně zjištěné vyšší hodnoty TSH než odpovídá cut off hodnotě 15 mIU/l je nutno diagnózu potvrdit vyšetřením TSH a volného tyroxinu ve venózní krvi (↑ TSH, ↓ fT4).

Potvrzení diagnózy vyžaduje okamžitou léčbu s použitím syntetického levothyroxinu (L-T4). Substituční léčba je v případě permanentní hypotyreózy celoživotní. Iniciálně se podává vyšší dávka L-T4 (10–15ug/kg/den) s cílem normalizovat hladinu tyroxinu co nejdříve (biologický poločas L-T4 je 6 dnů) a tyreotropinu do 1 měsíce. Substituční dávka se průběžně s vývojem dítěte upravuje při sledování hladin hormonů v séru (TSH a volný tyroxin fT4) – iniciálně co 1 měsíc do 3 měsíců, poté co 3 měsíce do 3 let a následně co 6 měsíců.

Po zahájení léčby pátráme po příčině. Doplňujeme vyšetření autoprotilátek proti tyreoideální peroxidáze (aTPO) a proti tyreoglobulinu (aTG) u dítěte i matky, u matky vyšetřujeme také hladinu hormonů štítné žlázy. Hladina plazmatického tyreoglobulinu TG, což je TSH-dependentní proteinová matrix pro syntézu tyreoidálních hormonů, odráží stupeň intratyreoideální syntézy hormonů. V případě nízké nebo nedetekovatelné hladiny TG v séru, která se nezvýší po exogenním podání levothyroxinu, se nejpravděpodobněji jedná o atyreózu. Sonografické vyšetření štítné žlázy nám pomůže žlázu lokalizovat a posoudit její velikost. Pouze v případě, kdy nelze sonograficky štítnou žlázu detekovat (atyreóza, ektopie), se provádí scintigrafické vyšetření s použitím izotopu technecia – 99mTc pertechnát nebo jódu I^{123}. **U všech novorozenců s kongenitální hypotyreózou by měl být vyšetřen sluch** s použitím otoakustických emisí k vyloučení sluchové poruchy, a to nejpozději do 3 měsíců věku. Pátráme po přítomnosti dalších vad. Hodnotí se průběžně somatický a psychomotorický vývoj ve spolupráci s dětským neurologem a poté i psychologem. Celý systém novorozeneckého screeningu, jehož metodika je dána Vyhláškou MZ ČR 6/2009, je organizován tak, aby bylo možno léčbu zahájit nejpozději do 14 dnů věku. Iniciální léčba i další sledování dětí je realizováno na vybraných pracovištích.

20.1.2 Získaná hypotyreóza

Primární (periferní) příčiny získané hypotyreózy, základní laboratorní znak ↑ TSH, ↓ fT4:

- **autoimunitní tyreoiditis,**
- **nedostatek jódu,**
- **subakutní tyreoiditis,**
- **vliv strumigenů přírodních** (brokolice, kapusta, sója, vláknina aj.) **i syntetických chemických látek** (polychlorované bifenyly, ftaláty, fenoly, dioxiny, pesticidy aj.), **léků** (antikonvulziva, amiodaron, litium, kyselina aminosalicylová, interferon alfa aj.),
- **chirurgické odstranění štítné žlázy,**
- **ozáření krajiny krku a hlavy v rámci non-tyreoideálních tumorů,**
- **aplikace radiojódu,**
- **cystinóza, histiocytóza X.**

Centrální příčiny získané hypotyreózy, základní laboratorní znak ↓ fT4, ↓ TSH:

- **nemoci podvěsku mozkového a hypotalamu** (úrazy, záněty mozku, tumory, operace, ozáření, vrozené vady).

20.1.2.1 Autoimunitní tyreoiditis (chronická lymfocytární tyreoiditis – CLT)

Je nejčastější tyreopatií v celé populaci, nejčastější příčinou získané hypotyreózy i strumy v oblastech s dostatečným zásobením jódem. Původní označení struma lymfomatóza pochází od japonského chirurga Hashimota, který již v roce 1912 popsal u několika operovaných žen s velkou strumou výraznou infiltraci štítné žlázy lymfocyty. V té době však nebyla známa autoimunitní etiologie. V průběhu života se **sdružuje s jinými autoimunitními chorobami** (nejčastěji s diabetes mellitus 1. typu, celiakií, Addisonovou chorobou, ale i s nespecifickými

střevními záněty, vitiligem, alopecií, sclerosis multiplex aj.), ale i se známými genetickými syndromy, např. syndrom Downův, Turnerův, Klinefelterův. Autoimunitní tyreoiditis je součástí autoimunitních polyglandulárních syndromů, nejčastěji typu II. Na rozvoji autoimunitní tyreoiditidy se podobně jako u jiných polygenně podmíněných autoimunitních chorob podílejí faktory genetické spolu s vlivy prostředí. Kromě HLA DR, DQ genů je predispozice asociována s geny PTPN22, CTLA4 aj. Na iniciaci autoimunitního zánětu mediovaného T-lymfocyty, který je důsledkem ztráty tolerance vůči autoantigenům, se ze zevních faktorů mohou podílet deficit vitamínu D a selenu, stres, kouření, exces jódu, polutanty, infekce. Častý je výskyt familiární, častěji u žen než u mužů.

Klinické projevy CLT

Klinické projevy autoimunitní tyreoiditis jsou variabilní. Záleží na variantě tyreoiditidy, věku manifestace, přidružených autoimunitních chorobách.

Varianty CLT (dle Roberta Volpého 1981):

- Hashimotova tyreoiditis-struma lymfomatóza,
- lymfocytární tyreoiditis dětí a mladistvých,
- chronická fibrózní varianta,
- atrofická tyreoiditis-idiopatický myxedém,
- idiopatická asymptomatická hypotyreóza (silentní),
- post-partum tyreoiditis.

V praxi se používá jednotné pojmenování pro autoimunitní tyreoiditis **Hashimotova tyreoiditis.**

Struma je častým projevem, ale v případě atrofické varianty CLT **nemusí být přítomna**, jindy může být struma nodózní. Řada dětí je iniciálně klinicky i biochemicky eutyreoidní, i když značná část případů dospěje do **hypotyreózy**. U cca 10 % dětí s CLT je iniciálním projevem hypertyreóza, která je většinou tranzitorní. Příčinou hypertyreózy může být uvolnění zásob vyprodukovaných T4 a T3 při progresivní lymfocytární infiltraci štítné žlázy (která je charakteristickým nálezem u CLT) s rychlou destrukcí folikulárních buněk štítné žlázy nebo vzácněji predominance TSH-receptor stimulujících protilátek. Hypertyreóza v rámci CLT se označuje jako **hashitoxikóza.** Někdy lze iniciálně zjistit jen **subklinickou hypotyreózu (zvýšení TSH při ještě normální hodnotě fT4),** která ve většině případů přechází do manifestní hypotyreózy. I když jsou pacienti asymptomatičtí nebo mají nespecifické příznaky, lze prokázat řadu laboratorních odchylek, zejména lipidů. I subklinická hypotyreóza je spojena se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních chorob.

Manifestní hypotyreóza při CLT se u dětí projeví **retardací růstu a vývoje puberty**, větším přírůstkem hmotnosti, suchou chladnou kůží, celkovou únavností, svalovou slabostí, zácpou, intolerancí chladu, zhoršením kognitivních funkcí. V těžších případech bradykardií, někdy i s perikardiálním výpotkem, prosáknutím podkoží při myxedému. V adolescenci může být provázena nepravidelností menstruačního cyklu, u chlapců gynekomastií při zvýšené produkci prolaktinu (PRL), v dospělosti bývá příčinou zvýšené potratovosti, poruch erekce, infertility, depresí. Na zvýšené hladině prolaktinu v séru se podílí stimulace laktotropních buněk v hypofýze zvýšenou sekrecí hypotalamického tyreoliberinu (TRH). Méně často zvýšená sekrece TRH (jako odpověď na sníženou hladinu T3 a T4 v krvi) stimuluje i sekreci hypofyzárních gonadotropinů a vyvolá předčasnou pubertu.

Z laboratorních změn, kromě **nízké sérové hladiny fT4 se zvýšeným TSH** a zvýšené sérové koncentrace PRL, je hypotyreóza provázena **hyperlipémií**, sideropenickou anémií, zvýšením kreatinkinázy, v těžších případech hyponatremií, hypoglykémií.

Diagnostika CLT

- **Ultrasonografie štítné žlázy,**
- **stanovení protilátek proti tyreoideálním autoantigenům,**
- **stanovení sérové koncentrace TSH a fT4,**
- **aspirační biopsie štítné žlázy tenkou jehlou** (FNAB – fine needle aspiration biopsy) **pod sonografickou kontrolou s cytologickým vyšetřením.**

Sonografické vyšetření štítné žlázy prokáže zánět pod obrazem iniciálně snížené echogenity, později změny struktury, příp. přítomné nodozity. Pozitivita některé z protilátek proti strukturám buňky štítné žlázy (nejčastěji proti tyreoideální peroxidáze – aTPO a proti tyreoglobulinu – aTg, vzácněji proti receptoru pro TSH) potvrzuje autoimunitní příčinu. Někteří jedinci mají pozitivní všechny autoprotilátky. Na druhé straně však až u 10 % pacientů s CLT nemusí být protilátky přítomny. Výše titru protilátek nekoreluje s tíží a průběhem nemoci. Stanovení sérových hladin TSH a fT4 zhodnotí funkční stav štítné žlázy. Aspirační biopsie je indikována v případě přítomných uzlů ve štítné žláze k ozřejmění jejich biologické povahy, neboť nález nodozity v terénu autoimunitní tyreoiditidy je spojen se zvýšeným rizikem malignity. Histologický obraz CLT je charakterizován difuzní lymfocytární infiltrací, atrofií parenchymových buněk, fibrózou a eosinofilními změnami některých buněk. Histologický obraz může být variabilní a změny vyjádřené s různou intenzitou.

Léčba autoimunitní tyreoiditidy

Případy s manifestní hypotyreózou vyžadují substituci tyroxinem. U dospělých je obvyklá dávka 1–2 ug/kg/den, u pacientů s kardiovaskulární chorobou a ve starším věku nižší. U dětí s výraznou hypotyreózou začínáme nižší dávkou a postupně ji zvyšujeme při pravidelných kontrolách hladin TSH a fT4. Cílová hodnota TSH v séru je 1–2,5 mIU/l. Po zahájení substituční léčby kontrolujeme hormony štítné žlázy po měsíci, poté do vykompenzování co 3 měsíce. Po dosažení eutyreoidního stavu stačí kontroly hladin hormonů v 6 měsíčních intervalech. U léčených pacientů musí být odběr krve ke stanovení fT4 proveden ráno před požitím levothyroxinu. Levothyroxin se podává perorálně ráno nalačno v jedné denní dávce. Jeho resorpci snižují preparáty železa, sója a léky na snížení žaludeční acidity (omeprazol, antacida).

Substituční léčba subklinické hypotyreózy je stále diskutována (kromě neonatální periody, gravidních žen, diabetiků, kde je doporučena), i když např. Americká asociace klinických endokrinologů spolu s Americkou tyreologickou asociací a endokrinologickou společností již v roce 2005 publikovaly doporučení k léčbě subklinické hypotyreózy, podle kterého by měla být substituční léčba podávaná osobám s hodnotou TSH > 5 mIU/l v případě strumy a/nebo pozitivity tyreoideálních autoprotilátek, u ostatních při TSH ≥ 10 mIU/l. Stejný názor zastává většina českých endokrinologů, kteří doporučují substituční léčbu při hodnotě TSH ≥ 10 mIU/l.

V případě eutyreoidního stavu u CLT, bez velké strumy, bez přítomných nodozit ve štítné žláze a bez výrazných změn echostruktury pacienty dlouhodobě sledujeme.

20.1.2.2 Nutriční deficit jódu

Nutriční deficit jódu jako příčina strumy a získané hypotyreózy se dle jeho stupně projevuje různou intenzitou onemocnění. Nedostatek jódu, který je základní stavební látkou pro syntézu tyreoideálních hormonů a hlavním intratyreoideálním regulátorem funkce štítné žlázy, postihuje jedince v celé ontogenezi. V naší republice byl podle longitudinálních epidemiologických studií Endokrinologického ústavu v Praze jódový deficit kompenzován díky preventivním programům (fortifikace přípravků umělé výživy pro kojence jódem, jodidace soli, podávání tablet jodidu těhotným a kojícím ženám v případě nízkého příjmu jódu v přirozené podobě aj.) již v roce 2004. Od roku 1996 je v ČR přídavek kalium jodidu do soli zvýšen z původních 25 ± 10 mg na 1 kg soli na 35 ± 10 mg a od roku 1997 je jodid nahrazen stabilnějším jodičnanem. Jódovaná sůl je používána i v potravinářském průmyslu. Současně jsou jódem obohacovány i krmné směsi pro skot.

Kritéria jódového deficitu stanovila skupina expertů při WHO. Základním parametrem je jodurie, přičemž dolní hranice normy je 100 μg jódu ve vzorku ranní moči, dále objem štítné žlázy stanovený sonograficky, palpační nález na krku. TSH nad 5 mIU/l u > 3% novorozenců ve screeningu svědčí o deficitním zásobení populace jódem.

Kritéria jódového deficitu:

- jodurie 50–99 μg/l (mírný nedostatek),
- jodurie 20–49 μg/l (střední nedostatek),
- jodurie méně než 20 μg/l (těžký nedostatek).

ICCIDD (International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders) udává rozmezí optimální jodurie mezi 150–300 μg/l a uspokojivé jodurie 100–149 μg/l.

Jodopenie souvisí také s kancerogenezí. Častější je výskyt folikulárních a anaplastických karcinomů štítné žlázy a fibrocystické dysplázie prsní žlázy.

20.1.2.3 Subakutní tyreoiditis de Quervainova

U dětí vzácná, projevuje se bolestivým zduřením štítné žlázy a laboratorními známkami zánětu. Obvykle je virové etiologie, s lymfocytózou v krevním obrazu. Klinicky se manifestuje iniciálně hyperfunkční fází, která je následovaná fází eutyreoidní a poté fází hypotyreoidní. Každá fáze trvá obvykle minimálně 1 týden a podle stupně zánětlivého poškození tkáně štítné žlázy může dojít opět k plné obnově funkce štítné žlázy. Hormonální léčba obvykle není nutná, pouze v případě hypotyreózy. Klinické projevy zánětu lze ovlivnit podáváním nesteroidních antiflogistik.

20.1.2.4 Strumigeny a léky indukovaná hypotyreóza

Většinou je prokazatelná jen biochemicky a bývá asymptomatická. V rámci diferenciální diagnostiky tyreoideálních poruch se můžeme setkat s tzv. **euthyroid sick syndromem (syndrom eutyreoidního nemocného)** nebo **syndromem nízkého T3 (low T3 syndrome).** Takto jsou označovány nálezy snížené hladiny fT3 a/nebo fT4 při normální nebo snížené sérové hladině TSH, které provází řadu non-tyreoideálních nemocí. Příčinou je inhibice aktivity enzymu 5-monodejodázy v periferních tkáních, což má za následek snížení cirkulujícího bioaktivního T3 se zvýšením inaktivního reverzního T3 (rT3). V podstatě jde o ochranný mechanizmus, jehož cílem je inhibovat aktivitu metabolických procesů v buňkách. Uvedené odchylky hormonů štítné žlázy provází závažná akutní i chronická onemocnění, traumata, operace, hladovění, malnutrici. Vídáme je např. u dětí s diabetickou ketoacidózou, po srdečních operacích, u mentální

anorexie, rozsáhlých popálenin. Substituční léčba hormony štítné žlázy není potřebná, stav se upraví s úpravou základní nemoci.

20.2. Hypertyreóza

Hypertyreóza znamená zvýšenou syntézu a sekreci hormonů štítné žlázy, která neodpovídá požadavkům organizmu. Klinická manifestace hypertyreózy je projevem odpovědi periferních tkání na zvýšený přísun tyreoidálních hormonů a označuje se jako tyreotoxikóza. Nejčastější příčinou u dětí a mladých dospělých je autoimunitní Gravesova-Basedowova choroba, u starších osob také toxický adenom nebo tzv. polynodózní toxická struma. U gravidních adolescentních dívek je nutno pomýšlet i na možnost nadprodukce choriového gonadotropinu HCG.

20.2.1 Příčiny hypertyreózy

Periferní (nejčastější) příčiny hypertyreózy, základní laboratorní znak ↓ TSH, ↑ fT4/↑ fT3:

- **autoimunitní Gravesova-Basedowova choroba** (stimulující protilátky proti TSH receptoru)
- **tyreoiditidy s hyperfunkční fází** (Hashimotova autoimunitní tyreoiditis, subakutní bolestivá tyreoiditis)
- **autonomní – tyreoideální uzly** (solitární či mnohočetné) s nezávislou/autonomní nadprodukcí tyreoidálních hormonů
- **léky** (Amiodaron, cytokiny, náhlý přísun velkého množství jódu a jiné)
- **hydatiformní mola s nadprodukcí HCG, choriový karcinom** (HCG stimuluje štítnou žlázu podobně jako TSH)
- **aktivační mutace genu pro receptor TSH**
- **McCuneův-Albrightův syndrom** (mutace alfa podjednotky G proteinu vede k aktivaci TSH receptoru) zahrnuje v širokém spektru symptomů (polyostotická fibrózní dysplázie, pigmentové skvrny café-au-lait, předčasná puberta a jiné) také hypertyreózu.

Centrální (vzácné) příčiny hypertyreózy, základní laboratorní znak ↑ fT4/↑ fT3, ↑TSH:

- **adenom hypofýzy s nadprodukcí TSH,**
- **rezistence na tyreoideální hormony.**

Exogenní příčiny hypertyreózy:

- **předávkování tyreoideálními hormony.**

20.2.1.1 Autoimunitní hypertyreóza Gravesova-Basedowova

Tuto „klasickou“ hypertyreózu se strumou, exoftalmem a tachykardií popsali v roce 1835 Graves a v roce 1840 Basedow. Neznali však její příčinu. U dětí a adolescentů je ve více než 95 % případů příčinou hypertyreózy. Může se projevit v kterémkoliv věku, u dětí nejčastěji v adolescenci a u dívek je 6–8× častější než u chlapců. V prepubertálním věku (pod 12 let, ale zejména pod 5 let) je průběh závažnější, dosažení remise je obtížnější a je zde vysoké riziko recidiv. Sdružuje se s dalšími autoimunitními chorobami, častější je výskyt u dětí s Downovým syndromem.

Podobně jako u autoimunitní tyreoiditis se na etiopatogenezi podílí genetická predispozice spolu s faktory vnějšího prostředí. **Hlavní roli při rozvoji choroby hrají protilátky stimulující TSH receptor** na povrchu tyreocytů, které vyvolají stimulaci trojího typu:

- stimulace funkční, tj. aktivace adenylcyklázového systému se zvýšenou produkcí cAMP, a tím zvýšenou tvorbou tyreoideálních hormonů,
- stimulace růstu tyreocytů se vznikem strumy,
- stimulace imunologická, tj. stimulace exprese tyreoideálních antigenů.

U autoimunitní hypertyreózy můžeme prokázat všechny typy autoantilátek uvedené u Hashimotovy tyreoiditidy, i když se funkčně uplatňují hlavně stimulující protilátky proti TSH receptoru třídy IgG (IgG1). Jejich transplacentární přenos od matky je příčinou novorozenecké hypertyreózy. Výše titru protilátek proti TSH receptoru nekoreluje s tíží nemoci, ale jejich přetrvávající pozitivita i po dosažení eutyreoidního stavu při léčbě je spojena s rizikem recidivy.

Klinické příznaky hypertyreózy

Klasickou příznakovou trias tvoří **exoftalmus, struma a tachykardie**. Struma je charakteristickým příznakem, který prakticky nikdy nechybí, i když nemusí být velká. Může být přítomen tzv. derivační syndrom, tj. endokrinní oftalmopatie, dermatopatie-pretibiální myxedém a akropachie (ztluštění zejména posledních článků prstů při osteoartropatii s periostální novotvorbou kosti a změny nehtů). Obraz hypermetabolizmu postihuje celý organizmus a manifestuje se na všech systémech. Typickými projevy jsou tachykardie, zvýšená tlaková amplituda, mohou být poruchy srdečního rytmu – extrasystoly, fibrilace síní, u těžkých případů kardiomyopatie. Zvýšená únavnost spojená s vnitřním neklidem, anxieta, nespavost, úbytek svalové masy a svalová slabost, hubnutí i přes „vlčí hlad", frekventní stolice, polyurie, teplá vlhká kůže, osteoporóza, poruchy menstruačního cyklu a nesnášenlivost tepla jsou další symptomy. **Oftalmopatie/orbitopatie provází až 50 % případů autoimunitní hypertyreózy** (TSH receptor je exprimován také v tukové a pojivové tkáni orbity). Počáteční fáze oftalmopatie je zánětlivá (edém a akumulace glykosaminoglykanů), po ní následuje fáze fibrotizující. Zánětlivé prosáknutí okohybných svalů je dobře zobrazitelné sonograficky. Klinicky se kromě exoftalmu s retrakcí víček projeví iritací korneální a konjunktivální, chemózou, periorbitálním edémem. Postižení okohybných svalů vede k poruše vizu, diplopii. V závažných případech může dojít i ke ztrátě zraku, způsobené útlakem očního nervu. Silentní forma hypertyreózy se může prudce zhoršit po náhlém přísunu většího množství jódu, například po podání rentgenových kontrastních látek s jódem.

Diagnostika hypertyreózy

- **Koncentrace hormonů štítné žlázy v séru – TSH, fT4, fT3,**
- **stanovení protilátek proti TSH receptoru,**
- **ultrasonografie štítné žlázy.**

K potvrzení periferní hypertyreózy, která je nejčastější formou, stačí vyšetření TSH, fT4 a fT3. Koncentraci fT3 v séru doplňujeme proto, že existují (i když vzácně) izolované T3 toxikózy, při kterých nemusí být hodnota T4 výrazněji zvýšená. **Pro hypertyreózu svědčí suprese TSH pod dolní hranici normálních hodnot** dle příslušné laboratorní metody (obvykle pod 0,3 mIU/l) a naopak **zvýšené koncentrace fT4** a **fT3.** Pokud nalezneme pouze snížení TSH, ale hodnoty fT3 a fT4 jsou ještě v normě, hovoříme o subklinické hypertyreóze. Autoimunitní etiologii ozřejmí pozitivita protilátek proti TSH receptoru. Častá je pozitivita i dalších tyreoidálních protilátek – aTPO, aTg.

Ultrasonografie štítné žlázy prokáže strumu, která je hypoechogenní. Barevná duplexní sonografie posoudí stupeň prokrvení a zvýšenou rychlost krevního průtoku. Sonograficky zjištěné nodozity svědčí pro hyperfunkční, tzv. toxický adenom (vzácně toxický karcinom). Scintigrafie štítné žlázy se k průkazu hypertyreózy již nepoužívá, protože supersenzitivní metody ke stanovení TSH (enzymoimunoeseje) umožňují detekovat i velmi nízké hladiny TSH. Může však potvrdit hyperfunkční adenom.

Léčba autoimunitní hypertyreózy

Léčebné možnosti jsou trojího typu:

- farmakologická léčba – podávání tyreostatik,
- chirurgická léčba – totální tyreoidektomie,
- ablace štítné žlázy aplikací radiojódu I^{131}.

V úvodní fázi léčby je vždy cílem farmakologicky inhibovat zvýšenou produkci hormonů štítné žlázy podáváním tyreostatik. Po dosažení eutyreoidního stavu je ke zvážení další postup – buď pokračovat v konzervativní terapii (1–2 roky) nebo se snažit o definitivní řešení, které představuje ablace štítné žlázy operačně nebo radiojódem (RAI). Specifická imunoterapie neexistuje. Vzhledem k vysokému riziku recidiv (až v 50 %), nežádoucích vedlejších účinků při léčbě tyreostatiky a obtížné kompenzaci u mladších dětí je v některých zemích, zejména v Severní Americe, upřednostňována aplikace radiojódu (mimo gravidní a děti do 5 let), a to nejen u dospělých, ale i mladistvých. Věková hranice použití RAI se snižuje k 10 letům. Chybí však data o možných pozdních komplikacích této léčby u mladších dětí.

Léčba tyreostatiky

Používají se deriváty thionamidu (thiamazol – v anglosaské literatuře označován jako methimazol) nebo thiourey (propylthiouracil). Inhibují oxidaci jódu ve štítné žláze, a tím syntézu hormonů. Propylthiouracil navíc inhibuje konverzi T4 na bioaktivní T3 v periferních tkáních. U nás jsou dostupné **thiamazol** (preparát Thyrozol) a **propylthiouracil** (preparát Propycil) k perorálnímu podání. Thyrozol se podává v úvodní dávce 0,5–0,7 mg/kg/den, rozdělené do dvou dávek po 12 hodinách. Maximální denní dávka je 40 mg. Úvodní dávka propylthiouracilu (Propycil) je 5–7 mg/kg/den, rozdělená do 3 dávek po 8 hodinách. Maximální denní dávka je 300 mg.

Oba preparáty mají řadu nežádoucích účinků: alergické kožní exantémy, gastrointestinální potíže, artralgie, zduření uzlin, lupus like syndrom, hepatopatie, trombocytopenie. Granulocytopenie (5–14 % dětí) je reverzibilní a závažná agranulocytóza se vyskytne u jednoho pacienta z tisíce. I tento stav lze v současné době léčebně ovlivnit použitím růstového faktoru GM-CSF (granulocyty – makrofágy – kolonie stimulující faktor). Přesto je třeba pravidelně sledovat krevní obraz. Americká společnost pro kontrolu léčiv (FDA) v roce 2009 a poté opakovaně v dubnu 2012 doporučila **methimazol**/thiamazol **při konzervativní léčbě jako lék první volby vzhledem k výskytu závažných poškození jater při léčbě propylthiouracilem** pod obrazem hepatální nekrózy i s infaustním průběhem, pokud nebyla včas provedena transplantace jater. Riziko jaterního selhání je nejvyšší v prvních 3 měsících léčby propylthiouracilem, u dětí a adolescentů je 5× vyšší než u dospělých (v poměru 1 : 2 000 dětí vs. 1 : 10 000 dospělých). I po methimazolu/thiamazolu se rozvíjí hepatopatie, ale pod obrazem cholestázy, bez nekrózy jaterní buňky. Jaterní funkce je třeba pečlivě monitorovat v prvních 6 měsících léčby.

Propylthiouracil je doporučen pouze pro pacienty s výraznou alergií na methimazol/thiamazol a pro gravidní s hypertyreózou, a to v 1. trimestru (methimazol/thiamazol je více teratogenní, byly popsány případy aplasie kůže na hlavě plodu, atresie jícnu, choán).

U výrazného hyperkinetického cirkulačního syndromu lze použít **beta blokátory**, ale hormonogenezu neovlivní. Blokáda konverze T4 na T3 je sice laboratorně prokazatelná, ale klinicky nevýznamná.

Podávání jódových preparátů v iniciální terapii není vhodné, jedině u tyreotoxické krize, kdy s jejich podáním vyčkáme alespoň 2 hodiny po nasazení tyreostatik (prevence vzniku velkých rezerv tyreoidálních hormonů). **Lugolův roztok** je někdy vyžadován chirurgy v předoperační přípravě pacienta ke snížení prokrvení štítné žlázy, a tím snížení rizika peroperačního krvácení, ale není podmínkou. Podává se 7–14 dnů. Většinou i v předoperační přípravě vystačíme s tyreostatiky, která podáváme až do dne plánované operace.

Délka léčby tyreostatiky u dětí je stále kontroverzní. Dosažení remise je obtížnější než u dospělých, nutno počítat i s noncompliancí pacientů. Trvalou remisi navodí pouze u 40–50 % pacientů a po vysazení udržovací terapie, která obvykle trvá 1–2 roky, dochází často k recidivě. Zatím neexistuje spolehlivý marker, který by dokázal předpovědět riziko recidivy. Vzhledem k tomu, že se onemocnění manifestuje nejčastěji u dívek v peripubertálním období a u mladých žen, je dlouhodobé podávání tyreostatik nevhodné pro rizika, která s sebou nese tato choroba a její léčba v graviditě. Proto, pokud se nepodaří dosáhnout úplné remise konzervativní terapií, je indikováno v našich podmínkách operační řešení.

Chirurgická léčba hypertyreózy

Indikací k operaci jsou nemožnost dosáhnout úplné remise konzervativní léčbou, velká struma s mechanickým syndromem, nesnášenlivost tyreostatik, noncompliance pacienta v léčbě. V současné době se provádí totální tyreoidektomie. K operaci je třeba připravit pacienta tak, aby byl eutyreózní.

Pokud operuje zkušený chirurg, je riziko peroperačního poškození n. recurrens a trvalé hypoparatyreózy z odstranění příštitných tělísek nízké (1,5–2 %). Tranzitorní hypokalcémie bývá u 10 % pacientů.

V případě autonomního adenomu nebo karcinomu a polynodózní strumy s hyperfunkcí je chirurgické řešení základním léčebným postupem.

Léčba radiojódem I^{131} (RAI)

Indikace RAI jsou stejné jako u chirurgické léčby, navíc sem řadíme ještě osoby, které nemohou podstoupit operaci vzhledem k přidruženým komorbiditám.

Léčba hypertyreózy radiojódem je kontraindikována v graviditě, u nás i u dětí a mladistvých. Další kontraindikací je aktivní endokrinní oftalmopatie. K časným komplikacím patří radiační tyreoiditis, přechodné zvýšení hormonů štítné žlázy uvolněných destrukcí tkáně, zhoršení očních příznaků. Závažné jsou pozdní hypotyreózy.

Jiná je situace v případě karcinomu tyreoidey, kdy i u dětí po totální tyreoidektomii následuje vždy podání radiojódu k likvidaci zbytků tkáně a metastáz.

Neonatální hypertyreóza se vyskytuje asi u 1 % novorozenců matek s Gravesovou-Basedowovou nemocí a vzniká transplacentárním přenosem mateřských IgG protilátek stimulujících TSH receptor. Klinicky se manifestuje v průběhu 1. týdne po narození, vzácně později v případě, že

došlo současně k přenosu i protilátek inhibujících vazbu TSH na receptor. Ve většině případů je neonatální hypertyreóza tranzitorní. Poločas cirkulujících protilátek proti TSH receptoru je 1–2 týdny. Hlavními příznaky jsou tachykardie (puls nad 160 tepů/min), struma, iritabilita, časté jsou i oční příznaky (exoftalmus) a hepatosplenomegalie. Největším rizikem je kardiální selhání. Laboratorně lze kromě zvýšené koncentrace tyreoidálních hormonů v séru se suprimovaným TSH nalézt i trombocytopenii, hyperbilirubinémii, hypoprotrombinémii. Léčebně se používá thiamazol v dávce 0,5–1 mg/kg/den, u těžké formy i Lugolův roztok 1 kapka co 8 hodin, v případech výrazné aktivace sympatiku propranolol v dávce 2 mg/kg/den. Trvání obtíží závisí na metabolické clearence protilátek.

Léčba endokrinní/tyreoideální oftalmopatie

Kromě snahy dosáhnout co nejrychleji eutyreoidního stavu tyreostatiky se v první zánětlivé fázi podávají kortikoidy (u těžších stavů intravenózní bolusy), při nedostatečném efektu vysokodávkované imunoglobuliny intravenózně (IVIG). Zkoušela se i analoga somatostatinu (octreotid, lanreotid), ale s nedostatečným efektem. Dílčí pozitivní výsledky jsou známy z biologické léčby s použitím monoklonálních protilátek proti TNF-alfa (Infliximab) nebo monoklonálních anti CD 20 protilátek (Rituximab). Při nedostatečném efektu protizánětlivé léčby lze provést zevní ozáření orbity. V případě fibrotické fáze s extrémní protruzí očních bulbů je řešením operační dekomprese orbity.

20.3 Struma

Pojem struma označuje zvětšení štítné žlázy z jakékoliv příčiny a nesouvisí s její funkcí. Může provázet normální, sníženou i zvýšenou funkci štítné žlázy. Rozlišujeme strumu difuzní, kdy je štítná žláza zvětšená jako celek a neobsahuje uzly, a strumu nodózní, kdy jsou přítomné uzly ve štítné žláze. Uzly mohou vznikat v difuzně zvětšené štítné žláze, ale i v nezvětšené štítné žláze. Nepřítomnost strumy onemocnění štítné žlázy nevylučuje.

Příčiny

- Autoimunitní tyreopatie (Hashimotova tyreoiditis, Graves-Basedowova hypertyreóza),
- deficit jódu, strumigeny,
- záněty štítné žlázy (akutní a subakutní),
- enzymatické defekty s poruchou syntézy hormonů,
- nádory,
- vrozené vady (cysty ductus thyreoglossus).

Diagnostika

Pečlivé vyšetření krajiny krku aspekcí a palpací je metodou screeningovou. Záleží na zkušenosti vyšetřujícího i anatomických poměrech krku vyšetřovaného. Za strumu je při palpaci považována štítná žláza, jejíž lalok je větší než poslední článek palce ruky vyšetřované osoby. Rozhodující k posouzení velikosti štítné žlázy je **sonografické vyšetření**, kterým se zjistí objem celé štítné žlázy v ml. Zjištěná hodnota se porovná s normami dle pohlaví a povrchu těla dané populace. Kromě toho sonografické vyšetření prokáže ložiskové změny, změny echogenity a struktury štítné žlázy i okolních tkání.

K pečlivé anamnéze doplňujeme vyšetření hormonů štítné žlázy a autoprotilátek, v případě podezření na nádor u nodózní strumy ještě aspirační biopsii (FNAB).

Léčba spočívá v řešení vyvolávající příčiny. Prevencí vzniku strumy z nedostatku jódu je pestrá strava, 1–2× týdně mořské produkty, zejména v období intenzivního růstu dětí, v graviditě a při kojení.

20.4 Nádory štítné žlázy

Základním projevem je nález jednoho nebo více uzlů ve štítné žláze – struma nodóza. Palpačně jsou uzly nalézány ve štítné žláze u 3–7 % osob, ale až ve 20–76 % sekčních nálezů. U 20–47 % osob s palpačně zjištěným 1 uzlem je sonograficky detekována přítomnost dalších uzlů. Výskyt tyreoidálních uzlů se zvyšuje s věkem, je častější u žen, v oblastech s jódovým deficitem a u osob, které mají v anamnéze radiační terapii – 15 % karcinomů štítné žlázy má radiogenní původ. Šedesátinásobně vyšší výskyt karcinomů štítné žlázy byl zaznamenán u dětí po havárii jaderné elektrárny v Černobylu (1986). Uzly vznikají také při změnách struktury štítné žlázy v rámci Hashimotovy tyreoiditidy. U prepubertálních dětí je uváděna prevalence uzlů 1,8 %, ale častěji se jedná o uzly maligní. Maligní uzly jsou prokazovány u dětí v 26 % operovaných nodózních strum a v 9–18 % aspiračních biopsií. Celkem 3–6 % všech primárních karcinomů štítné žlázy se manifestuje v dětském věku. U dospělých se může jednat v případě uzlu štítné žlázy i o nádory sekundární – metastázy karcinomu plic, prsní žlázy, ledvin.

Nádory štítné žlázy mohou být benigní nebo maligní. Benigní nádory vycházejí obvykle z epitelu folikulárního (adenom), maligní jak z folikulárního epitelu, tak z parafolikulárních C buněk (medulární karcinom) a z lymfatické tkáně (lymfom). **U dětí se setkáváme převážně s primárním diferencovaným karcinomem**, nejčastěji papilárním, méně často folikulárním (který vzniká na bázi folikulárního adenomu), vzácněji s medulárním karcinomem (5 % karcinomů štítné žlázy u dětí), který má horší prognózu.

Tab. 20.1: Maligní nádory štítné žlázy

Maligní nádory štítné žlázy		
1. Epiteliální buňky	A) diferencované karcinomy	folikulární
		papilární včetně papilární varianty folikulárního karcinomu
		karcinom z buněk Hürthleho (někdy považován za samostatnou variantu)
	B) anaplastický karcinom	vřetenobuněčný
		obrovskobuněčný
		malobuněčný
2. Parafolikulární C buňky: medulární karcinom		forma sporadická
		familiární
3. Ostatní nádory		lymfom
		sarkom, hemangioendoteliom
		metastázy: Grawitzův tumor, karcinom prsní žlázy, plic
		nádory prorůstající z okolí

Klinicky se karcinom nejčastěji projeví jako hmatný uzel na krku, převážně nebolestivý, tuhý, fixovaný k okolí. Mohou být zvětšené lymfatické uzliny na krku v případě metastáz. Drobný karcinom (tzv. mikrokarcinom s průměrem do 2 cm) nemusí být hmatný a zjistí se jako náhodný nález při sonografii krku. Funkce štítné žlázy nebývá většinou změněna, hyperfunkční karcinomy jsou vzácné.

Ročně je v naší republice zachyceno 600 nových případů karcinomu štítné žlázy. Většinu z nich tvoří diferencované karcinomy (v 80–85 % případů se jedná o papilární karcinom tyreoidey-PTC, který je také u dětí nejčastějším maligním nádorem štítné žlázy) s dobrou prognózou při včasném záchytu.

Riziko malignity uzlu zvyšuje výskyt karcinomu štítné žlázy nebo jiného nádorového onemocnění v rodině, familiární polypóza tlustého střeva (varianta Gardnerův syndrom), Cowdenova nemoc, předchozí nadměrná expozice ionizujícímu záření (léčebné ozáření, opakovaná rentgenová vyšetření a výpočetní tomografií), mužské pohlaví, věk pod 14 nebo nad 70 let, rychle rostoucí uzel, zvětšené krční lymfatické uzliny, přítomná dysfonie, dysfagie, dýchací potíže.

Genetické vlivy

Při rozvoji **papilárního tyreoideálního karcinomu (PTC)** se uplatňují hlavně přeskupení vzniklá fuzí genů kódujících tyrozikinázy (RET-protoonkogen a NTRK1-protoonkogen) s jinými geny, somatická mutace BRAF genu i další geny. Nejčastější přeskupení RET/PTC1 je nalézáno v 20–30 % papilárních karcinomů (RET – REarranged during Transfection) – jedná se o somatickou mutaci. Přeskupení NTRK1 (Neutrophin kinase receptor 1) je zjišťováno u 10 % PTC.

Aktivační zárodečné (germline) mutace RET-protoonkogenu jsou příčinou dědičné varianty medulárního karcinomu MTC.

Medulární tyreoideální karcinom (MTC) z parafolikulárních C-buněk štítné žlázy, které produkují kalcitonin, rychle metastázuje do lymfatických uzlin, neodpovídá na radioterapii nebo chemoterapii. Někdy se palpačně nezjistí a první manifestací bývá nález tuhé uzliny nebo paketu uzlin na krku.

V 75 % případů se vyskytuje sporadicky a ve zbývajících 25 % je součástí autozomálně dominantně dědičného syndromu mnohočetné endokrinní neoplázie MEN. U sporadického MTC jsou nalézány až v polovině případů somatické RET mutace (kodon 918), u dědičné formy aktivační zárodečné mutace až v 95 % případů.

MEN syndrom zahrnuje 3 varianty: MEN 2A (Sippleův), MEN 2B a familiární MTC (FMTC). Familiární MTC je považován za subtyp MEN 2A, ale kromě MTC nejsou přítomné jiné nádory. U MEN syndromu koreluje fenotyp s genotypem. Typ mutace RET-protoonkogenu (chromozom 10q13) ovlivňuje agresivitu nádoru.

MEN 2A je nejčastější (90–95 % případů MEN), zahrnuje MTC, feochromocytom, hyperparatyreózu. Časté jsou mutace RET-protonkogenu v kodonech 609, 611, 618 a 620 v exonu 10 a kodonu 634 v exonu 11. Mutace kodonu 634 je nejčastější mutací v evropské populaci. Další možné mutace jsou kodonu 768 v exonu 13 a kodonu 804 v exonu 14. Zárodečné RET mutace v exonu 10 jsou nalézány také u 10–40 % pacientů s Hirschprungovou chorobou.

MEN 2B je vzácnější a agresivnější formou, víc než 50 % případů vzniká de novo aktivační zárodečnou mutací RET-protoonkogenu a u více než 95 % pacientů s MEN 2B je přítomna RET mutace Met918Thr v exonu 16. Klinicky se od MEN 2A liší nepřítomností hyperparatyreózy a vývojovým abnormitami, např. pectus excavatum, marfanoidní habitus, svalová slabost,

charakteristické jsou neurinomy rtů a jazyka, bývá ganglioneuromatóza v močovém a zažívacím traktu, megacolon.

Medulární karcinom v rámci MEN bývá bilaterální, multifokální, vyvíjí se z hyperplázie C-buněk přes ohraničený mikrokarcinom až po rychle metastázující MTC. Sporadický medulární karcinom bývá většinou jednostranný.

V případě MEN syndromu je nutné cytogenetické vyšetření dalších členů rodiny. Pokud u dětí z rodin s MEN syndromem cytogenetické vyšetření svědčí pro MEN 2A, doporučuje se profylaktická totální tyreoidectomie – většinou do 5 let věku (záleží na typu mutace RET-protoonkogenu) a u MEN 2B již časně do 6 měsíců věku.

Diagnostika nádorů

- Sonografie krku – štítné žlázy a uzlin, další zobrazovací metody,
- aspirační biopsie s cytologickým vyšetřením (FNAB),
- stanovení TSH, příp. fT4, anti TPO a anti Tg,
- při podezření na medulární karcinom kalcitonin (v séru bazální hladina, příp. po stimulaci kalciem, pentagastrinem; kalcitonin lze vyšetřit i v aspirátu štítné žlázy) a cytogenetické vyšetření.

Sonografické vyšetření štítné žlázy a lymfatických krčních uzlin je základní vyšetřovací metodou. Většina karcinomů je hypoechogenních, s neostrým ohraničením, nepravidelnou strukturou, zvýšenou vaskularizací a s prorůstáním cév dovnitř nodozity. Přítomné bývají mikrokalcifikace. Hyperechogenní uzly bývají naopak benigní. Scintigrafie štítné žlázy se neprovádí, pouze v případě laboratorně zjištěné hyperfunkce štítné žlázy (suprese TSH) při nálezu uzlu může potvrdit funkční autonomii uzlu. Nová zobrazovací metoda **elastosonografie** (sonografie se speciálním softwarem, která podle elasticity tkáně odliší tuhé a měkké struktury, přičemž maligní uzly mají větší tuhost) se u nás zavádí do praxe. Fluorodeoxyglukózová pozitronová emisní tomografie/výpočetní tomografie (**FDG-PET/CT scan**) lze využít v případě nediagnostického cytologického nálezu při klinickém podezření na malignitu. **Negativní nález FDG-PET/CT malignitu vyloučí, ale v případě pozitivního nálezu je nutné morfologické vyšetření.**

Vyšetření hormonů štítné žlázy v případě karcinomu je v normě, s výjimkou ojedinělých hyperfunkčních karcinomů. Stanovení autoprotilátek proto tyreoidálním antigenům přispívá k diagnostice uzlů v rámci Hashimotovy tyreoiditidy.

Aspirační biopsie štítné žlázy tenkou jehlou (FNAB) pod sonografickou kontrolou s následným cytologickým vyšetřením pomáhá ozřejmit biologický charakter uzlu. Její senzitivita a specifita je vysoká v případě, že je získán dostatečně buněčný materiál a zhodnocení provádí zkušený cytopatolog. Problémem je ale folikulární karcinom, který se dá z aspirátu potvrdit jen obtížně (nelze zjistit charakteristickou invazi do cév a pouzdra) a někdy i lymfom v terénu Hashimotovy tyreoiditidy. Podle mezinárodních Bethesda kritérií je cytologický nález klasifikován do 6 kategorií:

- nediagnostický,
- benigní,
- folikulární léze nejasného významu,
- folikulární neoplázie,
- suspektní (podezření z malignity),
- maligní.

V současné době neexistuje žádný senzitivní a specifický cytochemický nebo genetický

marker, který by nahradil morfologickou diagnózu folikulárních a suspektních lézí. Proto v případě těchto cytologických nálezů, stejně jako v případě maligních, je indikováno chirurgické řešení (u dětí totální tyreoidectomie) s následným morfologickým vyšetřením štítné žlázy. Po potvrzení maligního nálezu následuje terapie radiojódem k likvidaci zbytku tkáně štítné žlázy a přítomných metastáz, následuje celoživotní supresivní terapie tyreoidálními hormony s cílem potlačit produkci TSH (vliv na růst folikulární buňky) a dispenzarizace.

V případě benigních uzlů u dospělých je doporučeno dlouhodobé sledování, u dětí jsme více obezřetní a dříve indikujeme chirurgické řešení, zejména při růstu uzlu. Supresivní terapie vyššími dávkami tyroxinu se již nedoporučuje, velikost a růst uzlu zásadně neovlivní. Radiofrekvenční termální ablace uzlu se zavedením velké jehlové elektrody do uzlu je novou, u nás zatím nepoužívanou metodou, ale není metodou obecně doporučenou, stejně jako termální ablace laserem pod sonografickou kontrolou. U cystických lézí se někdy provádí perkutánní injekce etanolu do uzlu, časté jsou ale recidivy.

Doporučená literatura

1. Lebl J, Zapletalová J, Koloušková S et al. Dětská endokrinologie. Edice Trendy soudobé pediatrie, svazek 3, 1. vydání. Praha: Galén 2004. s. 479.
2. Vávrová H. Dítě s onemocněním štítné žlázy v ambulanci praktického dětského lékaře. Praha: GEUM 2007. s. 157.
3. Jiskra J. Poruchy štítné žlázy. Praktický přehled nejen pro laickou veřejnost. Praha: Mladá fronta 2011. s. 46.
4. www.novorozeneckyscreening.cz 2012.
5. Hníková O. Význam neonatálního TSH. Čes-slov Pediat. 2003; 58(5): 252–254.
6. Stárka L(ed). Endokrinologie. Edice Lékařské repetitorium. Praha: TRITON 2010. s 231.
7. Patel J, Landers K, Li H et al. Thyroid hormones and fetal neurological development. Review. Journal of Endocrinology 2011; 209:1–8.
8. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ et al. Consensus Statement: Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:581–585.
9. O'Grady MJ, Cody D. Subclinical hypothyroidism in childhood. Review. Arch Dis Child 2011; 96:280–28.
10. Bahn RC, Burch HB, Cooper DS et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and the American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid 2011; 21(6):593–646.
11. FDA Alert (06.4.2009). Information for Healthcare Professionals-Propylthiouracil-Induced Liver Failure. www.fda.gov/Drugs/Drug Safety.
12. FDA Issues Warning About Thyroid Drug Propylthiouracil/PTU Used to Treat Hyperthyroidism (21.4.2012). www.fda.gov/Drugs/Drug Safety.
13. AACE/AME/ETA Thyroid Nodule Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. Endocr Pract. 2010; 16 (Suppl 1):1–43.
14. The American Thyroid Association Guidelines Task Force Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid 2009; 19(6):565–612.
15. Nikiforov Y, Gnepp DR, Fagin JA. Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: implications for the study of radiation tumorigenesis. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81(1):9–14.

21 Tělesný růst a jeho poruchy

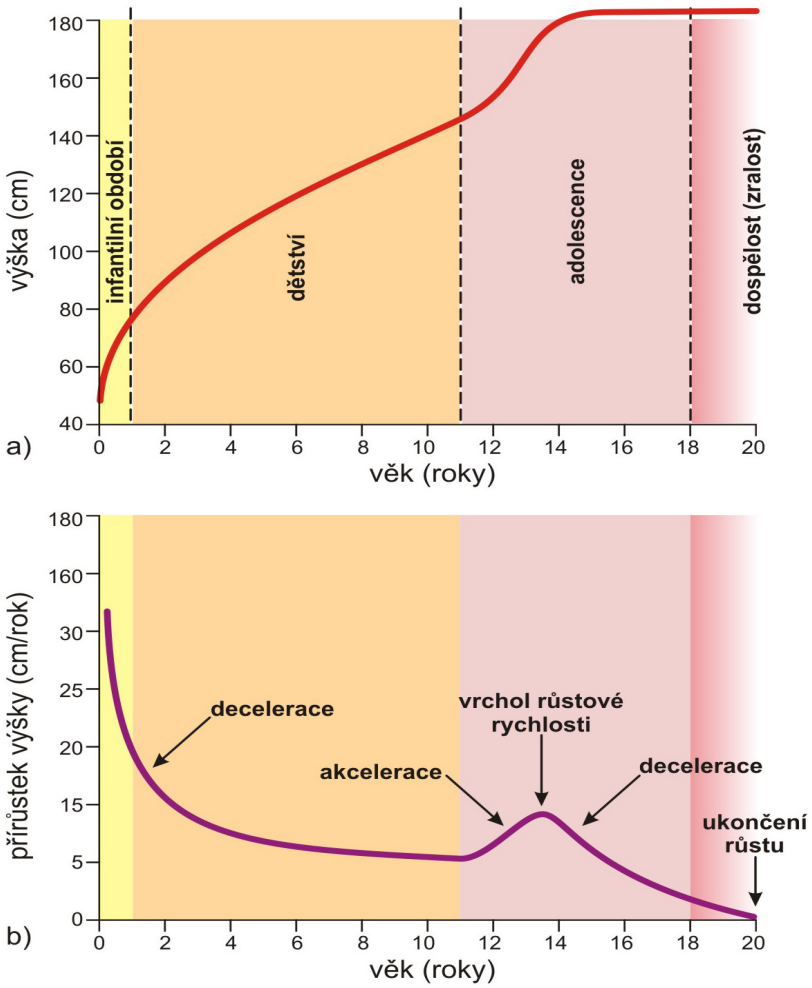
Jiřina Zapletalová

Tělesný růst je jedním z nejdůležitějších biologických znaků, které odlišují dětský organizmus od dospělého. Jeho sledování patří vedle hodnocení psychomotorického vývoje k základním pediatrickým vyšetřením, protože dobře odráží celkový zdravotní stav organizmu.

21.1 Rozdělení tělesného růstu

V současné době je při hodnocení tělesného růstu celosvětově uznáván **Karlbergův matematický model** (tzv. „ICP model"), viz obr. 21.1. Podle něj můžeme rozložit růstovou křivku na tři základní oddíly, které se částečně překrývají:

1. fetální růst a rané dětské období (**I**nfancy**, infantilní komponenta růstu – I**),
2. dětství (**C**hildhood**, dětská komponenta růstu – C**),
3. puberta (**P**uberty, **pubertální komponenta růstu – P**).

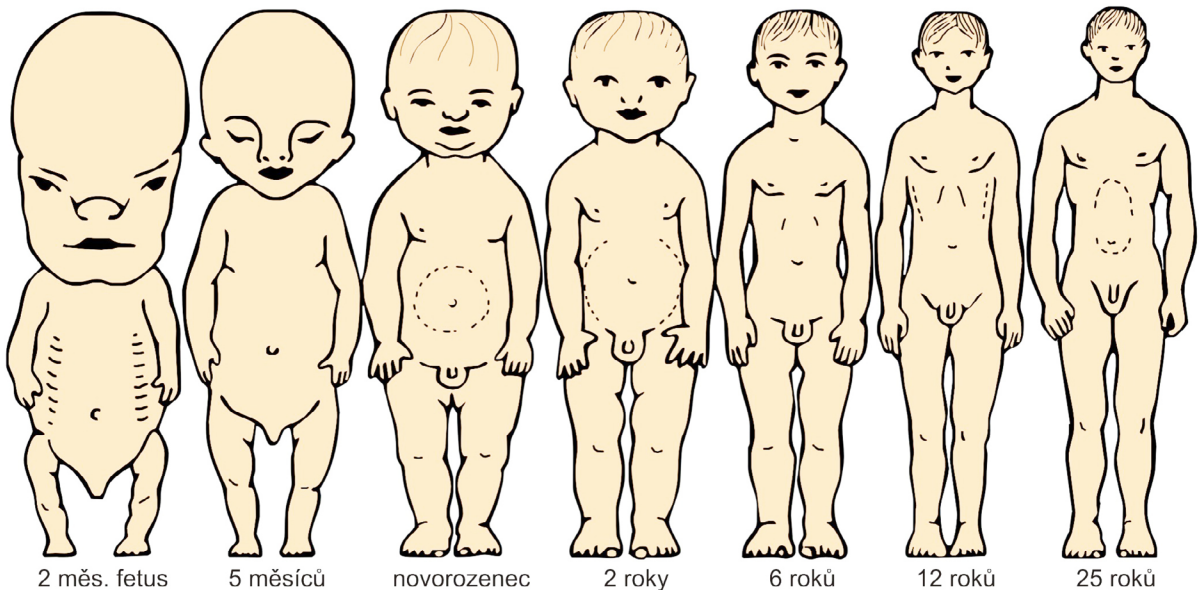


Obr. 21.1: Karlbergův matematický model tělesného růstu (upraveno dle Karlberg, 1989)

První období začíná ve druhé polovině nitroděložního života a končí mezi 3. a 4. rokem (I-komponenta). Kolem prvního roku života začíná u zdravých jedinců C-komponenta a trvá až do ukončení tělesného růstu. Po 10. roce věku se k ní přidává P-komponenta, která reprezentuje fázi přídatného, pubertálního růstu. Každá z ICP komponent je odlišně hormonálně ovlivňována. Zatímco v komponentě I, která je přímým pokračováním intrauterinního růstu, se uplatňují zejména inzulínu podobné růstové faktory 1 a 2 (IGF-1 a IGF-2), v komponentě C hraje kromě IGF-1 výraznou roli také růstový hormon (GH). Vliv pohlavních hormonů se připojuje v komponentě P.

21.1.1 Infantilní růstové období

Tvoří je období prenatální a postnatální. Fetální růst je ovlivněn interakcí faktorů jak ze strany plodu (endogenních), tak ze strany matky (exogenních), které mohou negativně ovlivňovat hladiny IGF-1 a IGF-2 (embryonální nebo fetální infekce, toxické vlivy ze strany matky, její výživa, placentární funkce apod.). Fetální růst může být ovlivněn i některými genetickými poruchami – chromozomálními aneuplodiemi nebo kostními dysplaziemi. Na počátku postnatálního života klesají hladiny gonadotropinů (GnH) a pohlavních hormonů aktivované v pozdním fetálním období. Růstová rychlost poměrně dramaticky klesá a od konce prvního roku života se začíná uplatňovat komponenta dětského růstu s maximálním vlivem GH. Se změnami v hormonální regulaci růstu souvisí i postupná změna proporcionality, kdy končetiny rostou rychleji než trup, a mění se i tělesné složení ve prospěch netukové tělesné komponenty (obr. 21.2). Během infantilního růstového období získá zdravý jedinec zhruba 50 % své dospělé výšky (za první rok vyroste dítě 25–30 cm, za druhý rok 11–12 cm).



Obr. 21.2: Poměr hlavy, trupu a končetin během vývoje lidského jedince (upraveno dle Robbins, WJ et al., 1928)

21.1.2 Dětské růstové období

Je charakterizováno stabilní růstovou rychlostí mezi dvěma, z hlediska tělesného růstu, dramatickými periodami. Díky němu je Karlbergův model lidského růstu také nazýván jako „sendvičový". Pomalý „dětský" růst je specifický pouze pro „homo sapiens". U ostatních savců navazuje pubertální růstový výšvih a pohlavní zralost bezprostředně na období rychlého postnatálního

růstu. Během dětského růstového období se začíná plně uplatňovat genetický růstový potenciál a zhruba kolem druhého roku věku zaujme v percentilovém grafu místo, které je mu dané výškou biologických rodičů. Růstové tempo je během tohoto období stabilní, neliší se významným způsobem mezi chlapci a dívkami. Dětské růstové období přispívá k budoucí dospělé výšce 30 %.

21.1.3 Pubertální růstové období

Začíná obvykle na počátku druhé dekády života. Pubertální růstový výšvih („catch-up“) je důsledkem narůstající aktivace osy hypotalamus–hypofýza–pohlavní žlázy, která potencuje sekreci GH a IGF-1, jež je v tomto období nejvyšší. Maximální růstová rychlost je u chlapců 7–12 cm/rok a dosahují ji v období kolem 14. roku věku. Tělesný růst je u zdravých jedinců mužského pohlaví ukončen mezi 17. a 18. rokem. U dívek je růstový výšvih pozorován v průměru ve věku 12 let a činí 7–11 cm/rok. Po menarché dívka v průměru vyroste 7,5 cm, ale s velkou variabilitou 2,5–17,5 cm, která závisí na genetických faktorech a průběhu dospívání. U chlapců vede, ve srovnání s dívkami, delší prepubertální růst, pozdější a větší růstový výšvih k vyšší dospělé výšce (+ 13 cm).

21.2 Faktory ovlivňující tělesný růst

Tělesný růst je ovlivňován spoustou vnitřních a zevních faktorů, které na sebe navzájem působí.

Tab. 21.1: Faktory ovlivňující prenatální růst

Výživa matky	malnutrice, veganství
Chronická onemocnění matky	vrozené srdeční vady, hypertenze chronická renální insuficience systémová onemocnění
Toxické vlivy	léky nikotin alkohol, drogy
Infekce	rubeola cytomegalovirus
Funkce placenty	
Hormony	IGF-1, IGF-2

Pro přiměřený postnatální tělesný růst je tedy předpokladem absence chronické nemoci, emočně stabilní rodinné prostředí, odpovídající výživa a fyzická zátěž, funkce všech hormonálních os přiměřená věku, včetně fyziologické reakce periferních tkání a chybění primární kostní poruchy.

21.2.1 Hormonální kontrola růstu

Růstový hormon a IGF-1

Jsou hlavními regulátory tělesného růstu. Růstový hormon je produkován v adenohypofýze a jeho sekrece je řízena z hypotalamu stimulujícím (releasing) faktorem (GHRH) a inhibujícím somatostatinem (SS, GHIF). Tvorbu růstového hormonu ovlivňují pohlavní hormony, hormony

štítné žlázy, nadledvin a inzulín. GH nepůsobí na růst chrupavky sám, ale zprostředkovaně přes růstové faktory podobné inzulínu (IGF-1 a IGF-2), které se vážou na specifické vazebné proteiny (IGF BP 1–8.) Růstové fakory se na podnět GH tvoří v játrech a periferních tkáních. Jejich tvorba závisí i na nutričním stavu organizmu (podvýživa, chronické nemoci atd.). Růstový hormon i IGF mají významný metabolický vliv – proteoanabolický, lipolytický, hyperglykemizující.

Thyreoideální hormony (tyroxin a trijodthyronin)

Mají význam pro růst plodu a v postnatálním období mají proteoanabolický účinek. Přispívají ke kalcifikaci chrupavky, a tím k růstu kosti. Stimulují tvorbu růstového hormonu v hypofýze.

Pohlavní hormony (androgeny a estrogeny)

Jejich sekrece je pod vlivem hypotalamo-hypofyzární osy a svůj vliv uplatňují především v pubertě zvýšením sekrece růstového hormonu a přímým anabolickým vlivem.

Hormony nadledvin – glukokortikoidy

Nemají na sekreci růstového hormonu vliv, ale v nadbytku inhibují růst přímým účinkem na cílovou tkáň (růstovou chrupavku). **Nadledvinové androgeny** mají stejný účinek jako hormony produkované v pohlavních žlázách. K jejich zvýšené produkci dochází fyziologicky mezi 7. až 10. rokem věku.

Inzulín

Je hlavní regulátor somatického růstu plodu. Stimuluje tvorbu IGF, v postnatálním období ovlivňuje přímo receptory pro IGF-l.

21.3 Základní vyšetření při podezření na růstovou poruchu

Anamnéza

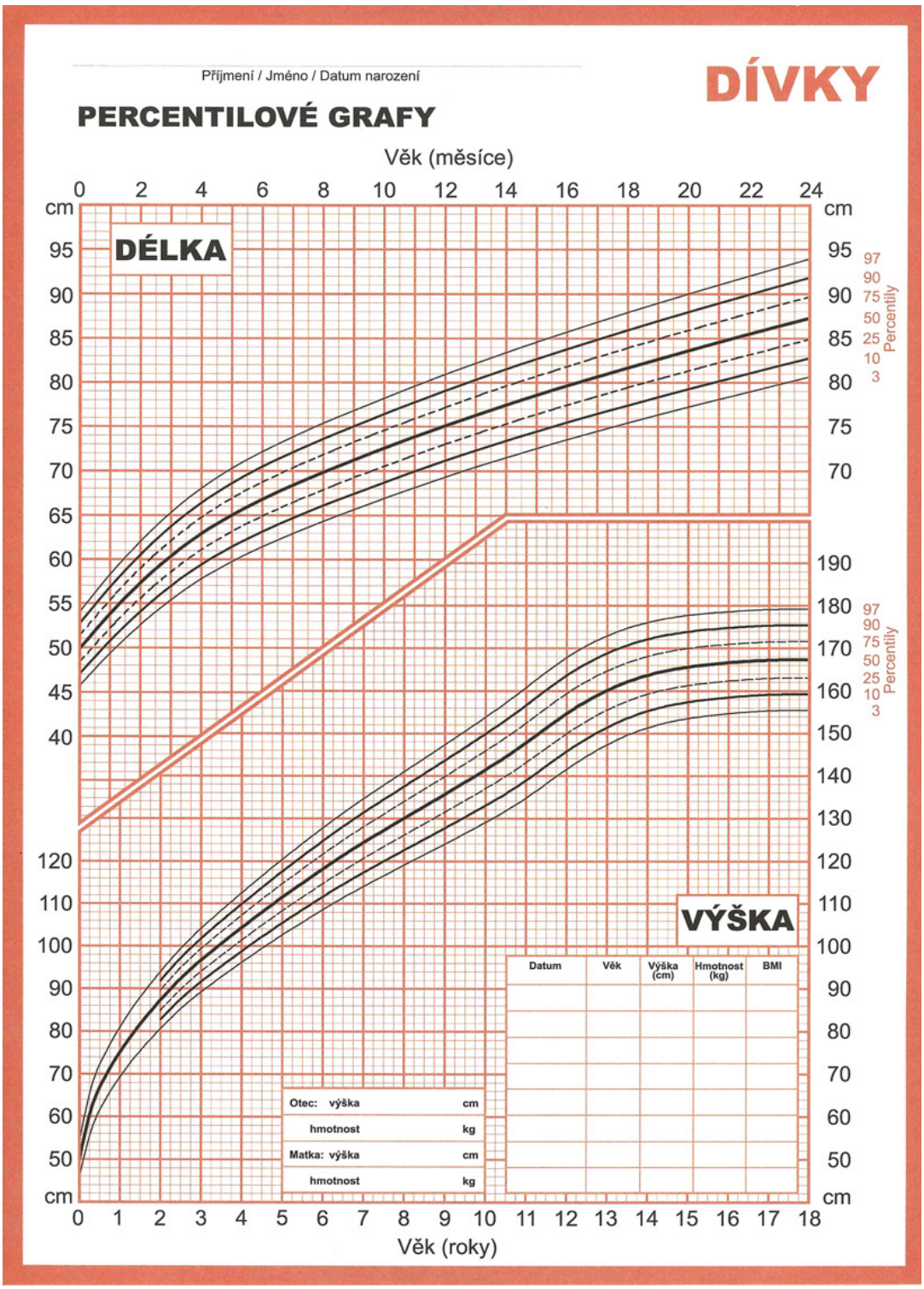
Velmi důležitá je kompletní **anamnéza** s podrobnými údaji o výšce biologických rodičů, prarodičů a sourozenců, zhodnocení prenatální a perinatální anamnézy, psychomotorického vývoje dítěte, jeho prodělaných chorob a pozice v rodině. U starších dětí informace o školní i mimoškolní aktivitě, případně o stupni fyzické a psychické zátěže.

Klinické vyšetření

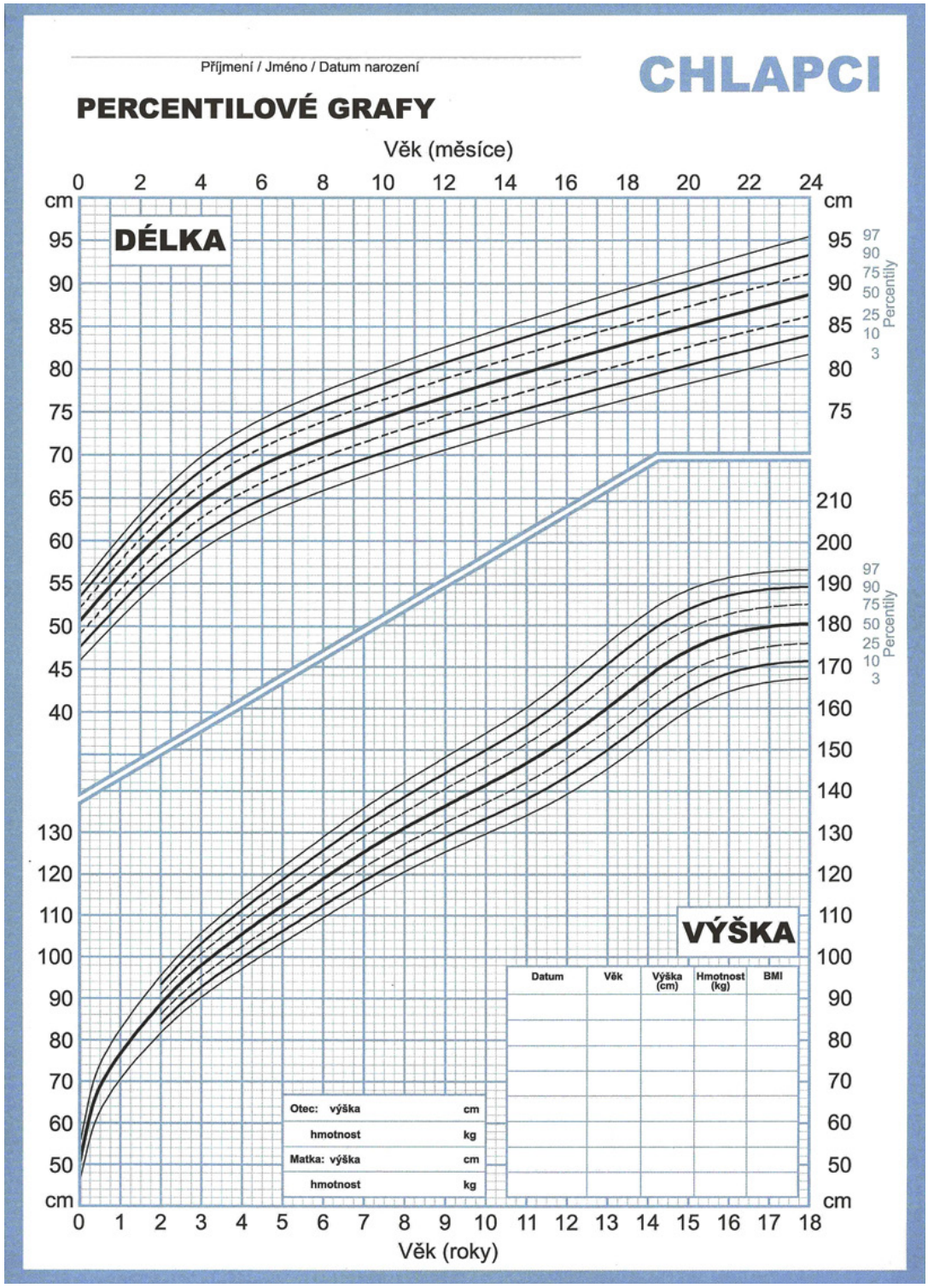
Jeho základem je správné změření **tělesné délky/výšky**, zhodnocení proporcionality, stavu výživy a stupně pubertálního vývoje. U dětí do 2 let měříme vleže délku pomocí tzv. **bodymetru** („korýtko“). Starší děti správně měříme pevně upevněným **stadiometrem** s pohyblivou hlavicí. Při opakovaném měření můžeme vypočítat **růstovou rychlost v cm/rok.** Jde o proměnnou veličinu v závislosti na věku a pohlaví. Vypočítá se jako rozdíl mezi dvěma měřeními, který se vydělí počtem měsíců, které mezi nimi uplynuly, a vynásobí 12. Výsledkem je růstová rychlost za 1 rok. Pro odhalování možné patologie má často větší význam než aktuální výška.

K posouzení správného tělesného růstu jsou nutné **percentilové grafy tělesné výšky**, které umožňují srovnat výšku dítěte s jeho věkovou normou (viz graf 21.1 a 21.2). Grafy byly vytvořeny na základě národních referenčních studií (celostátní antropologické výzkumy), při nichž jsou měřeny velké počty dětí (v ČR naposledy v r. 2001). Za střední tělesnou výšku považujeme

výšku mezi 25. a 75. percentilem, kde se pohybuje 50 % populace. Pokud je výška mimo toto pásmo, je nutné přihlédnout k výšce rodičů a posoudit tzv. **genetický růstový potenciál dítěte**.



Graf 21.1: Percentilový graf tělesné délky/výšky u dívek
(Upraveno podle Bláha P, Vígnerová J, Riedlová J, Kobzová J,Krejčovský L. VI. Celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001. Čes-slov Pediat, 2003).

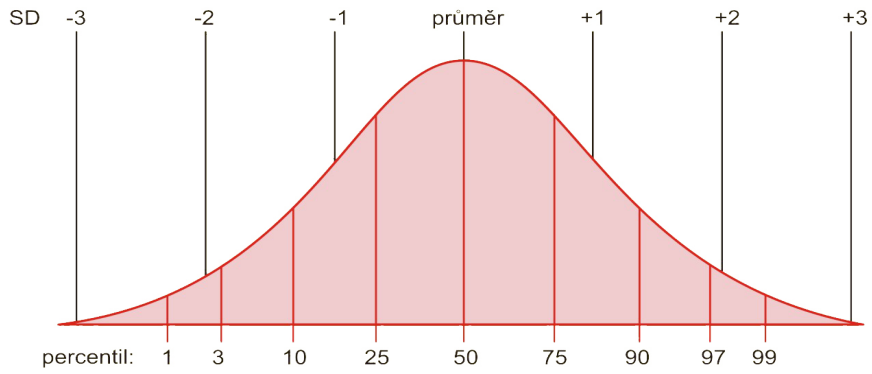


Graf 21.2: Percentilový graf tělesné délky/výšky u chlapců
(Upraveno podle Bláha P, Vígnerová J, Riedlová J, Kobzová J, Krejčovský L. VI. Celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001. Čes-slov Pediat, 2003).

Dívky: odečteme od výšky otce 13 cm, přičteme výšku matky a vydělíme 2, tj. $(V_o - 13 + V_m) : 2$
Chlapci: přičteme k výšce matky 13 cm, přičteme výšku otce a vydělíme 2, tj. $(V_m + 13 + V_o) : 2$

Tím získáme nejpravděpodobnější dospělou výšku dítěte. Pokud k vypočítané výšce přidáme rozmezí ± 8,5 cm, dosáhneme 95 % spolehlivosti našeho výpočtu.

Skóre směrodatné odchylky (SDS, z-skóre) využíváme v praxi především k určení míry extrémních odchylek, kam již nesahá percentilová síť (pod 3. a nad 97. percentil). Třetí percentil odpovídá –2 a 97. percentil +2 SDS. Na 50. percentilu leží nulová hodnota SDS. Vztah percentilových hodnot k průměru a směrodatné odchylce dle Gaussovy distribuce je uveden na obrázku 21.3.



Obr. 21.3: Vztah percentilových hodnot k průměru a směrodatné odchylce (SD)

Zhodnocení kostní zralosti – má při hodnocení růstové poruchy významné místo, protože poměrně přesně odráží biologický věk jedince. K jeho hodnocení se užívá rtg snímku levého zápěstí a ruky (distální část radia a ulny, záprstních kůstek, metakarpů a falangů). Hodnocením počtu, tvaru a velikosti osifikačních jader a srovnáním nálezu s věkovou normou (odlišnou pro chlapce a dívky) se dá stanovit kostní věk s přesností 3–6 měsíců, viz obr. 21.4.

Obr. 21.4: Snímek levého zápěstí u 10letého chlapce – fyziologický nález (z archivu FN Olomouc)

Laboratorní vyšetření

Základní screening (k vyloučení systémového onemocnění)

Zahrnuje běžné biochemické vyšetření a krevní obraz k odhalení případných chronických nemocí, u nichž může být iniciálním nebo dokonce jediným projevem růstové opoždění, včetně stanovení protilátek proti gliadinu (PPG), endomysiu (EMA) a tkáňové tranglutaminázе (tTGA).

Hormonální vyšetření (k vyloučení hormonální poruchy)

K základnímu vyšetření patří stanovení volného tyroxinu (fT4), tyreotropinu (TSH) a antilátek proti tyreoglobulinu (AbTG) a tyreoidální peroxidáze (TPO), případně pohlavních hormonů (estrogeny, testosteron).

O tvorbě GH se můžeme orientačně informovat pomocí stanovení **hladiny IGF-1**, která poměrně dobře monitoruje jeho sekreci. Somatotropní hormon je vyplavován především v noci a po určitých stimulech: fyziologických např. fyzická zátěž nebo jídlo a farmakologických, které jsou podstatou stimulačních testů ověřujících jeho sekreci. Stanovení GH za bazálních podmínek (během dne) nemá žádný význam, protože jeho hladina je obvykle velmi nízká. Při podezření na deficit GH (klinický nález a nízká hladina IGF-1) je nutné ověřit jeho **stimulovanou sekreci**, a to obvykle dvěma provokačními testy prováděnými podle standardizovaných protokolů. Za arbitrální hranici svědčící pro deficit je hodnota GH ≤ 10 ng/ml. U dětí těsně před počátkem puberty se provádí testování za současného **primingu pohlavními hormony**, které je nezbytné pro rozlišení pouhého konstitučního opoždění od klasického hormonálního deficitu.

Základním testem je **inzulínový toleranční test (ITT)**, který využívá inzulínem indukované hypoglykémie jako farmakologického stimulu k vyplavení kontraregulačních hormonů, tedy i GH (dávka 0,1 j inzulínu/kg tělesné hmotnosti by měla zaručit pokles glykémie na 50 % výchozí hladiny – alespoň 2,2 mmol/l). Využívá se i podání **pyridoxinu** blokujícího somatostatin (2 mg/kg) **v kombinaci s l-dopou** (0,025–0,075 mg), která stimuluje tvorbu GHRH. Ke stimulaci tvorby GH se využívá i podávání glukagonu, argininu.

Opakem je nadprodukce GH (v dětství na rozdíl od deficitu extrémně vzácná). Je provázena vysokou hladinou IGF-1 a GH (bazálně i po stimulaci).

Pokud máme podezření na porušenou tvorbu pohlavních hormonů (předčasná nebo opožděná puberta) je nutné provést **stimulační test s podáním gonadoliberinu**. Tvorba gonadotropinů je pulzatilní a jejich normální bazální hladiny mají omezenou výpovědní hodnotu.

Další vyšetření

Genetické vyšetření (včetně stanovení karyotypu)

U pacientů s faciální dysmorfií nebo tělesnou disproporcionalitou je nutné vyloučit genetickou příčinu růstové poruchy (kostní dysplazie, genetické syndromy). V případě malého vzrůstu jde především o dívky, u kterých je jednou z hlavních příčin růstové poruchy Turnerův syndrom.

Zobrazovací vyšetření

Jsou obvykle indikována k objasnění příčiny již prokázaného hormonálního deficitu. **Magnetická rezonance (MR)** mozku je nezbytná k vyloučení organické příčiny deficitu GH nebo jeho nadprodukce a při patologické tvorbě gonadotropinů a adrenokortikotropního hormonu. **Ultrasonografické vyšetření štítné žlázy** volíme při její prokázané hypofunkci, při nadbytku glukokortikoidů indikujeme **zobrazovací vyšetření nadledvin** (nejčastěji CT).

21.4 Malý vzrůst

Za růstovou retardaci považujeme výšku dítěte pod 3. percentilem (–2 SDS) pro daný věk a růstovou rychlost pod 25. percentilem pro daný věk.

21.4.1 Fyziologická varianta malého vzrůstu

Většina dětí (80 %), která splňují kritéria pro malý vzrůst, je malých, ale naštěstí zdravých. U jedinců s **familiárním malým vzrůstem** jsou oba rodiče menšího vzrůstu. Kostní věk obvykle nebývá opožděný a puberta začíná ve stejném věku jako u vrstevníků. Jejich dospělá výška je v souladu s genetickou predikcí a dosahují ji v přiměřeném věku. U těchto dětí je ale třeba odlišit, zda se nejedná o některou z forem dědičné formy kostních dysplazií, které mohou být spojeny s různě vyjádřenou dysproporcionalitou (např. hypochondroplazie, defekt v *SHOX* genu, vitamín D rezistentní křivice aj.). U **konstitučního opoždění růstu a puberty** (postihuje především chlapce) nejsou přítomny klinické ani laboratorní známky žádného chronického onemocnění. Kostní věk bývá opožděn proti věku chronologickému a u jednoho nebo u obou rodičů dítěte zjistíme podobný růstový vzorec a typ dospívání, které začínají obvykle o 2–3 roky později, a stejně opožděné je i uzavření růstových štěrbin. U těchto pacientů může při špatné interpretaci laboratorních vyšetření (snížená hladina IGF-1 a nízká postimulační hladina GH, pokud není test proveden po primingu pohlavními hormony) být mylně stanovena diagnóza deficitu růstového hormonu. Konstituční opoždění růstu není indikací k žádné léčbě. Někdy ale může, zejména u chlapců, vést ke značnému handicapu při srovnávání výšky se svými vrstevníky. Při kostním věku nad 12 let je možno podat malé dávky mužských pohlavních hormonů (např. depotní testosteron 50 mg/1× měsíc) k indukci puberty a k růstové akceleraci. Léčba nemá na definitivní výšku v dospělosti žádný vliv. Na obr. 21.5 jsou tři chlapci stejného stáří – vlevo chlapec s familiárním malým vzrůstem, uprostřed s konstitučním růstovým opožděním, vpravo hoch normální vzrůstu.

Obr. 21.5: Tři chlapci stejného stáří (13 roků, 6 měsíců)
Vlevo chlapec s familiárním malým vzrůstem, uprostřed chlapec s konstitučním opožděním růstu a puberty, vpravo chlapec přiměřeného tělesného vzrůstu (z archivu FN Olomouc).

21.4.2 Chronické nemoci systémové povahy

Dlouhodobé onemocnění dítěte, které postihuje organizmus jako celek, může vyvolat růstovou retardaci. Tito pacienti tvoří 15 % celkového počtu dětí s malým vzrůstem. Ten je většinou průvodním jevem chronických onemocnění, zejména těch problematicky léčitelných, případně je vedlejším účinkem komplikované léčby nebo při non-compliance pacienta s terapeutickým režimem. Příčinou růstové retardace jsou obvykle různé patofyziologické mechanizmy (tab. 21.2), které se mohou navzájem kombinovat a růstové tempo negativně ovlivnit (snížená hladina IGF-1). Při netypickém průběhu onemocnění může být ale zpomalení růstového tempa iniciálním příznakem a na závažné onemocnění upozornit (jsou to především nespecifické střevní záněty nebo tzv. silentní neboli oligosymptomatická celiakie), viz obr. 21.6 – dvě 14leté dívky, vlevo pacientka s celiakií. Proto by mělo vést základní vyšetření u všech poruch růstu nejasné etiologie k vyloučení nespecifických střevních zánětů a možné nesnášenlivosti lepku. Léčba se zaměřuje na základní onemocnění, při úspěšné léčbě se růstové tempo zlepšuje velmi rychle.

Tab. 21.2: Faktory ovlivňující postnatální růst

Genetické faktory	pohlaví
	výška rodičů
	rasa
	genetické poruchy (kostní dysplazie, syndromy aj.)
Zevní vlivy	výživa
	fyzická aktivita
	psychosociální vlivy (stres)
	socioekonomický status rodiny
	roční období, klima
Endokrinní vlivy	růstový hormon a růstové faktory (IGF)
	pohlavní hormony
	hormony štítné žlázy
	hormony nadledvin
	inzulín
Závažné chronické onemocnění spojené s:	
– **metabolickou acidózou**	chronická renální insuficience, renální tubulární acidóza aj.
– **tkáňovou hypoxií**	cystická fibróza, chronická anémie, vrozené vady srdce a plic aj.
– **malnutricí**	cystická fibróza, nespecifické střevní záněty, celiakie, poruchy příjmu potravy, chronická renální insuficience aj.
– **chronickým zánětem**	Crohnova nemoc, cystická fibróza, juvenilní idiopatická artritida
– **poruchou volního a elektrolytového metabolizmu**	chronická renální insuficience, Barterrův syndrom aj.
– **poruchou kostního metabolizmu**	osteogenesis imperfecta, kostní dysplazie, vitamín D rezistentní rachitis aj.

Obr. 21.6: Vlevo 14letá dívka s neléčenou celiakií, vpravo její zdravá vrstevnice (z archivu FN Olomouc)

Do této kategorie je možné zařadit i **malnutrici.** Dlouhodobě snížený přívod kalorií (např. při mentální anorexii) nebo ztráty při těžkých dlouhotrvajících katabolických stavech (popáleniny, pooperační, poúrazové období) jsou provázeny opožďováním v růstu, ve výjimečných případech až jeho zastavením. Regulační mechanizmy navodí při nutričním strádání úsporný model metabolizmu, a tak ustávají funkce, které nejsou pro přežití nezbytné. Klesá tvorba růstového hormonu i IGF-1, TSH a gonadotropinů. Efekt přináší dlouhodobá realimentace.

21.4.3 Hormonální poruchy

Kongenitální hypotyreóza bývala závažnou příčinou růstové poruchy do doby, než byl zaveden screening kongenitální hypotyreózy, díky kterému je možno detekovat a léčit toto závažné onemocnění již v novorozeneckém věku. Nejčastější formou získané hypotyreózy je **autoimunní (Hashimotova) tyreoiditis**. Zpomalení růstu bývá nápadné u déle trvající hypofunkce, koreluje s ním i opoždění kostní maturace. Diagnózu potvrdí hladina tyreoideálních hormonů, TSH, přítomnost autoprotilátek proti thyreoideálním antigenům (AbTPO, AbTG), typický USG nález. Léčba spočívá v substituci thyreoideálními hormony.

Malý vzrůst bývá pozdním následkem **předčasné puberty nebo pseudopuberty**, kdy se vlivem předčasné tvorby pohlavních hormonů urychlí kostní zrání, a tím dojde k uzávěru růstových štěrbin. Příčina předčasné puberty může být centrální (hypotalamus, hypofýza) nebo periferní (nadledviny, gonády – testes nebo ovaria). Včasná léčba má rozhodující význam pro získání normální dospělé výšky.

Dlouhodobě **zvýšená hladina glukokortikoidů,** ať již endogenně (adrenální tumor, hypersekrece ACTH) nebo exogenně (podávání glukokortikoidů z jiné než substituční indikace), může způsobit výrazné růstové opoždění. Glukokortikoidy inhibují osteoblastickou a stimulují osteoklastickou aktivitu, snožují lineární růst dlouhých kostí. Ke klinickým příznakům patří kromě růstové poruchy i trupová obezita, měsícovitý obličej, hirsutismus, osteoporóza, porucha glukózové tolerance a změny v mineralogramu.

Deficit GH vede k výrazné růstové retardaci. Může být **vrozený** – genově podmíněný (např. mutace nebo delece genu *HESX-1, PROP 1, PIT 1, GHRH,* které se podílejí na morfogenezi a diferenciaci hypofýzy) nebo idiopatický. Vrozený deficit GH v důsledku hypotalamické dysfunkce provází i syndrom Praderův-Williho (PWS), u kterého je spojen s mentální retadací různého stupně, obezitou v důsledku hyperfagie a hypogonadotropním hyogonadismem. Příčinou **získaného deficitu** může být perinatální trauma (např. porod koncem pánevním). Mezi postnatální příčiny patří nádory (nejčastěji cystický kraniofaryngeom), ozáření, záněty, trauma CNS**.** Deficit GH může být izolovaný nebo kombinovaný s chyběním jiných hypofyzárních hormonů. V klinickém nálezu dominuje výrazné zaostání v růstu spojené se závažným opožděním kostního zrání. Pacienti mají kratší trup, delší končetiny, akromikrii, často hypogonadismus (obr. 21.7). Při potvrzení deficitu GH je nutné pátrat i po poruchách funkce dalších hormonálních os (tyreotropní, adrenokortikotropní, gonadotropní). U postnatálně vzniklého deficitu je nutné vyloučit jeho organickou příčinu vyšetřením CNS pomocí MR.

Obr. 21.7: Vlevo 17letý neléčený pacient s kombinovaným deficitem pituitárních hormonů se stejně starým adolescentem (z archivu FN Olomouc)

21.4.4 Genetické příčiny malého vzrůstu

Většina nosičů chromozomálních aberací spojených s malým vzrůstem má dysmorfické rysy, případně další vrozené vývojové vady. V klinické praxi jsou nejčastější numerické nebo strukturální abnormity pohlavních chromozomů (gonozomů). Klasickým reprezentantem je **Turnerův syndrom (TS)**. Bývá nejčastěji spojován s karyotypem 45,X, ale ukazuje se, že častější je chromozomální mozaika 45,X/46,XX. Dívky s TS produkují fyziologická množství GH, avšak jejich výška v dětství i v dospělosti je významně snížena vlivem nižší růstové odpovědi dlouhých kostí. TS vede ke ztrátě přibližně 20 cm dospělé výšky. Konečná výška neléčených žen s TS kolísá v rozmezí 134–158 cm (v průměru 146 cm) a pro většinu postižených žen představuje vážný celoživotní handicap. Ke klasickému fenotypu patří, kromě růstové poruchy a absence pohlavního vývoje, krátký krk s nízkou vlasovou hranicí, pterygia colli, široký hrudník s hypoplastickými mamillami, cubiti valgi, krátký dolní segment, krátký IV. metakarp (obr. 21.8). U některých děvčátek mohou být po porodu přítomny lymfedémy zápěstí a nártů. Časté jsou vrozené vady kardiovaskulárního (koarktace aorty) a uropoetického traktu (podkovovitá ledvina).

Obr. 21.8: Typický genotyp dívky s Turnerovým syndromem (z archivu FN Olomouc)

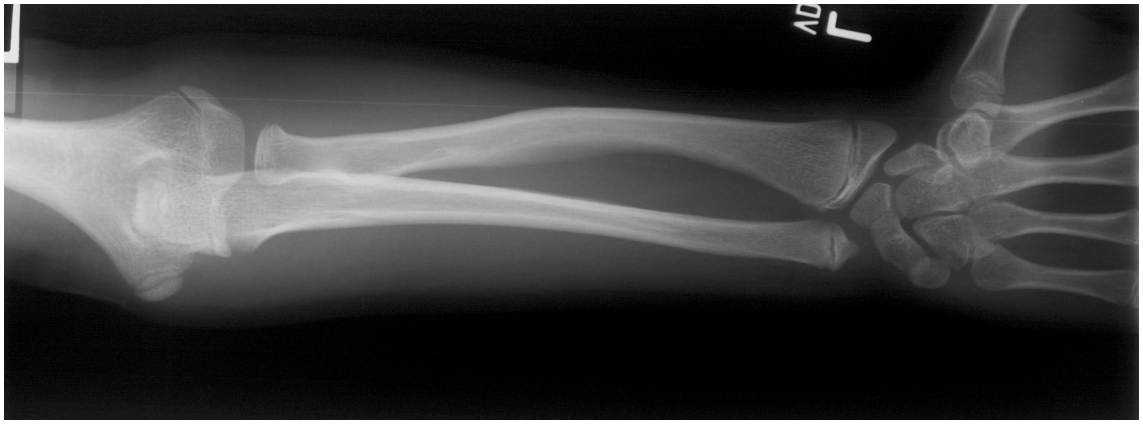
Bodové mutace, částečné delece či úplné delece v oblasti *SHOX* genu postihují ale i některé pacienty s normálním karyotypem a vzhledem k lokalizaci v pseudoautozomální oblasti (PAR1) X a Y chromozomu (Xp22.3/Yp11.3) se vyskytují u obou pohlaví. Klasickým fenotypickým projevem mutace *SHOX* genu v heterozygotním stavu je **Léri-Weillův syndrom**, mezomelická kostní dysplazie charakterizovaná disproporcionálně malou postavou (obr. 21.9) a Madelungovou kostní deformitou předloktí (obr. 21.10 a 21.11). Mutace *SHOX* genu se také nacházejí u malé části dětí s tzv**. idiopatickým malým vzrůstem.** Těžkou klinickou formou kostní dysplazie při

deficitu *SHOX* genu je **Langerův syndrom**. Je způsoben defektem v obou alelách *SHOX* genu v homozygotní či kombinovaně heterozygotní formě.

Mezi kostní dysplazie spojené s významně dysproporcionálním malým vzrůstem a závažnými skeletálními abnormitami patří také **hypochondroplazie, achondroplazie**.

Obr. 21.9: Disproporcionální malá postava u dvou sourozenců s mutací SHOX genu v heterozygotním stavu – Léri-Weillův syndrom (z archivu FN Olomouc)

Obr. 21.10: Fotografie Madelungovy deformity (z archivu FN Olomouc)



Obr. 21.11: Radiologický nález Madelungovy deformity předloktí (z archivu FN Olomouc)

Psychosociální deprivace

U psychicky nebo fyzicky týraných dětí nebo dětí nadměrně zatěžovaných dochází ke snížené tvorbě růstového hormonu a IGF-1. Příčinou je porucha neuroendokrinní regulace na úrovni hypotalamu v důsledku zvýšené tvorby noradrenalinu a serotoninu při dlouhodobém stresu. Současně se zvyšují stresové hormony – glukokortikoidy, které negativně působí na lineární růst kosti. Jde o typické psychosomatické onemocnění, které je reverzibilní se všemi svými důsledky po změně prostředí.

21.4.5 Léčba růstovým hormonem

Díky všeobecné dostupnosti GH jsou poslední dvě dekády charakterizovány dosud nekončícím výzkumem jeho potenciálních indikačních oblastí. Ne vždy jsou výsledky klinických studií jednoznačně přesvědčivé, proto doporučené léčebné algoritmy užívané v České republice jsou ve shodě s principy přijatými vyspělými státy Evropské unie. Ty vesměs vycházejí z tzv. medicíny založené na důkazech (EBM), která se zaměřuje na proces hledání nejlepších poznatků z klinického výzkumu léčby GH u jednotlivých indikačních skupin. Východiskem těchto metodologických standard jsou randomizované klinické studie s vědeckými důkazy, které kromě výsledků primárního výzkumu zahrnují i formy výzkumu sekundárního (systematické přehledy a meta-analýzu). Během posledního čtvrtstoletí byla na základě studií účinnosti a bezpečnosti schválena léčba GH v šesti pediatrických indikacích a jedné indikaci pro dospělé.

Substituční léčba

- **Deficit GH dětí a těžký deficit GH u dospělých** s postimulační hladinou GH ≤ 3 ng/ml využívá metabolické účinky GH;
- **syndrom Praderův-Williho** (abnormita 15. chromozomu v oblasti 15q11–13)**,** u kterého hypotalamická dysfunkce narušuje přirozený sekreční rytmus GH a mění jídelní chování. Významnou mírou přispívá k odlišnému tělesnému složení s nadbytkem tukové tkáně a úbytkem netukové tělesné komponenty, a tím k celoživotně zvýšenému metabolickému riziku. Děti s PWS velmi dobře reagují na nízké (substituční) dávky růstového hormonu urychlením růstového tempa a úpravou tělesného složení.

Léčba suprafyziologickými dávkami

- **Turnerův syndrom,** u něhož je příčinou malého vzrůstu chybění jedné kopie ***SHOX* genu** v důsledku chromozomální aberace. *SHOX* gen je lokalizován v pseudoautozomální oblasti X a Y chromozomu, a i když jeho přesná funkce není známa, jedná se o významný regulátor růstu kostí do délky;
- **deficit *SHOX* genu (viz TS);**
- růstové selhání u dětí s **chronickou renální insuficiencí** (patofyziologie růstové retardace při chronické renální insuficienci je komplexní a zahrnuje **faktory endogenní**, **nutriční a metabolické,** viz tab. 21.2, i **hormonálně podmíněné** – renální osteodystrofie, renální anémie, poruchu funkce osy růstový hormon-IGF-I). Léčebné podávání suprafyziologických dávek GH hormonu vede k významnému urychlení růstu u všech skupin dětí s chronickou renální insuficiencí – ve fázi konzervativní léčby, ve fázi dialyzačního léčení i u dětí po transplantaci ledviny;
- **postnatální růstové selhání navazující na intrauterinní růstovou retardaci.** Přibližně 5 % dětí se rodí s porodní hmotností a/nebo porodní délkou, která je významně snížena vzhledem ke gestačnímu věku (nižší než –2 směrodatné odchylky). Tyto děti se označují jako „small for gestation age" (SGA). Tento stav je konečným důsledkem omezeného fetálního růstu, tedy tzv. intrauterinní růstové retardace (IUGR). Z hlediska narozeného dítěte se dnes oba tyto pojmy používají v podobném smyslu, hovoříme o dětech SGA/IUGR. Většina z nich si vyrovná svou růstovou retardaci do 2 let věku. U 10–15 % se však růstový výšvih (catch-up growth) nedostaví. Tyto děti provází těžká růstová porucha po celý život a jejich dospělá tělesná výška je významně redukována. V dospělosti mají sklon ke zvýšené inzulínové rezistenci, která může vyústit v diabetes mellitus 2. typu a vyšší riziko kardiovaskulárních onemocnění. Studie z 90. let prokázaly, že léčba GH urychlí významně jejich růstovou rychlost a adultní výšku a vede rovněž ke zvýšení podílu svalové a kostní hmoty, současně pomáhá normalizovat řadu metabolických odchylek (zlepšuje lipidový profil, snižuje aterogenní index, upravuje krevní tlak).

21.5 Nadměrný růst

Je mnohem vzácnější než růstová retardace, protože syndromů pojících se s vysokou postavou je málo. Za nadměrný růst považujeme výšku dítěte nad 97. percentilem normy pro daný věk a růstovou rychlost nad 75. percentilem normy.

21.5.1 Fyziologické varianty nadměrného vzrůstu

Familiárně vysoký vzrůst a konstituční urychlení růstu a puberty jsou etiologicky obdobné jako růstová retardace familiární a konstituční, ale jen výjimečně vedou k handicapu, protože vyšší postava bývá (až na extrémní případy) akceptována jako společensky výhodná.

21.5.2 Neuroendokrinní poruchy

Předčasná puberta je obvykle spojena s nápadným urychlením tělesného růstu v důsledku akcelerace kostního zrání. Příčinou může být předčasná aktivace osy hypotalamus – hypofýza-gonády (tzv. **centrální, pravá předčasná puberta**). Nejčastěji bývá idiopatická, ale může být i organicky podmíněná – nádory CNS (většinou benigní – hamartom, gliom), vrozené vývojové vady, stavy po úrazech mozku, zánětech, ozáření. Zjišťujeme vysoké hladiny GnH (FSH a LH),

zejména po stimulaci gonadoliberinem. Terapie obvykle spočívá v zablokování nadměrné sekrece gonadotropinů depotními analogy gonadoliberinu. Výjimečně je u zjištěné organické příčiny nutný neurochirurgický zákrok. **Předčasná pseudopuberta** je způsobena nadměrnou sekrecí **gonadálních nebo adrenálních pohlavních hormonů**. Gonadální hormonálně aktivní nádory jsou poměrně vzácné, např. nádor z Leydigových buněk u chlapců. Příčinou nadměrné sekrece adrenálních androgenů může být tzv. „late onset" forma kongenitální adrenální hyperplazie nebo nádor kůry nadledvin produkující androgeny. Stejně jako u pravé předčasné puberty má iniciální období urychleného růstu a kostního zrání za následek malou adultní výšku.

S nadměrným vzrůstem může být spojen i **hypogonadismus. Děti obvykle rostou normálně během dětství, ale chybí jim pubertální růstový výšvih s urychlením kostního zrání,** takže rostou i v době, kdy by měl být očekávaný konec puberty. Nadměrný vzrůst je spojen s absencí rozvoje sekundárních pohlavních znaků (růst prsou u dívek a zvětšování varlat u chlapců).

Nadprodukce růstového hormonu je u dětí extrémně vzácná a způsobuje akromegalogigantismus. Příčinou bývá hormonálně aktivní tumor hypofýzy (nejčastěji mikroadenom).

21.5.3 Genetické příčiny nadměrného vzrůstu

Relativně časté jsou **numerické poruchy pohlavních chromozomů** (nadpočetný Y nebo X chromozom).

Klinenfelterův syndrom (47, XXY nebo v chromozomální mozaice 46,XX/47,XXY) je provázen různým stupněm hypogonadismu a infertilitou. Nalézáme především gynekómastii, drobná měkká testes a eunuchoidní vzrůst s disproporcionálně dlouhými končetinami. U mužů se může vyskytovat i nadpočetný Y chromozom, který vede k nadměrnému vzrůstu, sexuální agresivitě a časnému nástupu puberty. U žen je nadměrný vzrůst spojován s karyotypem 47, XXX (tzv. superfemale).

Příčinou nadměrného vzrůstu u všech jmenovaných klinických jednotek je přítomnost **nadpočetného *SHOX* genu**, který se nalézá v pseudoautozomální oblasti (PAR1) X a Y chromozomu (Xp22.3/Yp11.3) a je jedním z významných regulátorů růstu dlouhých kostí.

Marfanův syndrom je spojen s arachnodaktylií, skoliózou, myopií, dislokací čočky a disekujícím aneurysmatem aorty. Pacienti s **homocystinurií** mají „marfanoidní" tělesný habitus, mentální retardaci, hyperelasticitu kloubů a subluxaci čočky.

Pro **Sotosův syndrom** (tzv. cerebrální gigantismus), je typická makrosomie již při narození. Děti mají hypertelorismus, prominující čelo, velká akra, urychlené zrání kostí i dentice a jsou mentálně retardovány.

U **Weaverova syndromu** je zaznamenán urychlený růst již prenatálně, a dále se projevují makrocefalie, dysmorfické rysy a opoždění psychomotorického vývoje.

Doporučená literatura

1. Lebl J., Zapletalová J., Kolouškova S. Dětská endokrinologie. Praha: Galén, 2004, Edice Trendy soudobé pediatrie, svazek 3.
2. Lebl J., Zapletalová J. Léčba růstovým hormonem v pediatrii, historie a současnost. Klinická farmakologie a farmacie, 2011, 25(1), s. 18–23. Lebl J., Krásničanova H. Růst dětí a jeho poruchy. Praha: Galén, 1996.
3. Root AW, Diamond jr. FB. Overgrowth Syndromes: Evaluation and Management of the Child with Excessive Linear Growth. Paediatric Endokrinology. New York: Informa Healthcare USA, Inc., s. 163–194.

22 Anémie v dětském věku

Dagmar Pospíšilová

Dětský věk je charakterizován **rychlým růstem organizmu jako celku a postupnou diferenciací tkání a orgánů.** Tyto procesy vyžadují především dostatečnou dodávku kyslíku a živin rychle se vyvíjejícím tkáním. Anémie, která ve svém důsledku může vést ke snížení dodávky kyslíku, může proto ovlivnit růst a vývoj dítěte, vzácně může ohrozit i jeho život. Anémie vznikají v důsledku vrozených nebo získaných poruch procesu vzniku červených krvinek, tzv. erytropoezy.

22.1 Fyziologie erytropoezy

Erytropoeza je velmi složitý, přesně koordinovaný proces postupného vývoje a vyzrávání kmenových buněk do zralých erytrocytů, jejichž správná funkce je nezbytná pro život jedince. Erytrocyty získávají svou definitivní strukturu, tvar a funkci pod kontrolou dokonale koordinované a buněčně specifické exprese mnoha genů. V procesu erytropoezy je zapojeno přes 1 000 genů. Základními složkami erytropoezy jsou: erytroidní progenitorové buňky vznikající v kostní dřeni z kmenových buněk, hematopoetické stroma s řadou růstových faktorů a cytokinů, substráty pro tvorbu hemoglobinu (aminokyseliny, železo), biokatalyzátory nezbytné pro průběh enzymatických reakcí při syntéze jednotlivých složek erytrocytů a pro udržení normálního krvetvorného stromatu (např. vitamín B12, B2, B6, C, kyselina listová) a růstové faktory – především erytropoetin. Důležitou roli hraje protein **hepcidin,** který je hlavním regulátorem metabolizmu železa (Fe). Nezbytnou součástí je receptor pro erytropoetin a řada transkripčních faktorů. Erytropoezu pozitivně ovlivňují i některé hormony: testosteron, tyroxin a glukokortikoidy.

Pokud není průběh erytropoezy narušen, je v kostní dřeni denně produkováno $0{,}5 \times 10^{11}$ erytrocytů. Výsledkem poruch erytropoezy s narušením rovnováhy mezi produkcí erytrocytů v krvetvorných tkáních a jejich odbouráváním jsou **anémie** nebo **polycytémie.** Na vzniku anémií se podílejí geneticky podmíněné nebo častěji získané poruchy jednotlivých fází erytropoezy, případně jejich kombinace.

K nejčastěji se vyskytujícím anémiím v dětském věku patří sideropenická anémie, anémie doprovázející chronická onemocnění a hemoglobinopatie. V jednotlivých oblastech světa je výskyt jednotlivých druhů anémie často velmi odlišný. Etiologie řady anémií byla objasněna až v posledním desetiletí díky rozvoji molekulární biologie a objevu řady proteinů klíčových pro regulaci metabolizmu Fe.

22.2 Definice anémie

Anémie je definována jako ***snížení hladiny hemoglobinu, zpravidla i hematokritu a erytrocytů, v litru krve pod dolní hranici rozmezí fyziologických hodnot pro příslušnou věkovou kategorii.*** Normy hodnot hemoglobinu (Hb), hematokritu (htk), počtu erytrocytů (ery) a středního objemu erytrocytů (MCV) jsou pro různá věková období odlišné. K nejvýraznějším změnám dochází hlavně v průběhu prvního roku života. Teprve od dokončení růstu a vývoje dítěte

můžeme používat normy pro dospělé. Znalost průběhu změn během období růstu a vývoje je nezbytná ke správné interpretaci hodnot krevního obrazu u dětí (tab. 22.1).

Tabulka 22.1: Průměrná hodnota/dolní hranice normy Hb, htk, ery a MCV pro různé věkové kategorie

	Hb (g/l)		Ery (1012/l)		MCV (fl)	
Věk	**Průměr**	**Dolní mez**	**Průměr**	**Dolní mez**	**Průměr**	**Dolní mez**
1 den	190	168	5,14	4,46	119	109,6
1 měsíc	142	121	4,0	3,4	112	93
2 měsíce	111	100	3,4	3,0	100	87
3 měsíce	113	104	3,7	3,4	88	80
0,5–1,9	125	110	37	33	77	70
2–4	125	110	38	34	79	73
5–7	130	115	39	35	81	75
8–11	13,5	12	40	36	83	76
12–14						
Dívky	135	120	41	36	85	78
Chlapci	140	125	43	37	84	77
15–17						
Dívky	140	120	41	36	87	79
Chlapci	150	130	46	38	86	78
18–49						
Ženy	140	120	42	37	90	80
Muži	160	140	47	40	90	80

Průměrná hodnota/dolní hranice normy hemoglobinu (Hb), erytrocytů (ery) a středního objemu erytrocytů (MCV) pro různé věkové kategorie (upraveno podle Nathan And Oski's: Hematology of Infancy and childhood, 7th edition. Saunders Elsevier. 2009:37, 456).

22.3 Fyziologické zvláštnosti dětského věku

Vzhledem k vysoké aktivitě erytropoezy u plodu může anémie vzniknout již intrauterinně nebo v novorozeneckém věku. Příčinou anémie u plodu a novorozence může být inkompatibilita v Rh nebo ABO systému erytrocytů, některé vrozené poruchy produkce erytrocytů nebo jejich strukturálních nebo enzymatických komponent, vzácně i infekce plodu parvovirem B19. Klinickým projevem fetální anémie je intrauterinní růstová retardace (IUGR) při těžké anémii hydrops plodu. Anémii plodu je možno v dnešní době diagnostikovat odběrem krve z pupečníku a léčit podáním intrauterinní transfuze.

Během prvních 6–8 týdnů života po porodu dochází, v rámci adaptivní odpovědi organizmu na prostředí s vyšší tenzí kyslíku, ke zpomalení erytropoezy, výraznému poklesu hladiny erytropoetinu a k fyziologické hemolýze novorozeneckých erytrocytů obsahujících hemoglobin F. Důsledkem je postupný pokles hladiny Hb v prvních 8 týdnech života z průměrných 168 g/l v 1. týdnu po narození na hodnotu 110–120 g/l. Důsledkem rozpadu fetálních erytrocytů je fyziologická žloutenka. Železo uvolněné z hemoglobinu rozpadajících se erytrocytů je uloženo v zásobních orgánech. Při poklesu Hb k hodnotám kolem 120 g/l, obvykle mezi 6.–8. týdnem věku, dochází opět k urychlení erytropoezy a postupnému zvýšení přesunu Fe do kostní dřeně.

Za fyziologických podmínek je tak dítě schopno zdvojnásobit svou hmotnost do 4–6 měsíců života bez vyčerpání zásob Fe.

Odlišná je situace u nedonošených novorozenců. Hodnoty krevního obrazu zde ovlivňují tři základní aspekty: výrazně nižší zásoby Fe v době porodu, rychlejší růst (nedonošený novorozenec zdvojnásobí svou hmotnost většinou během prvních dvou měsíců života) a nutnost častějších odběrů krve v tomto období provázeném vysokou morbiditou. U nedonošených dětí je rozvoj anémie z nedostatku Fe v prvním roce života pravidlem. Proto je doporučeno preventivní podávání Fe po dobu 1. roku života.

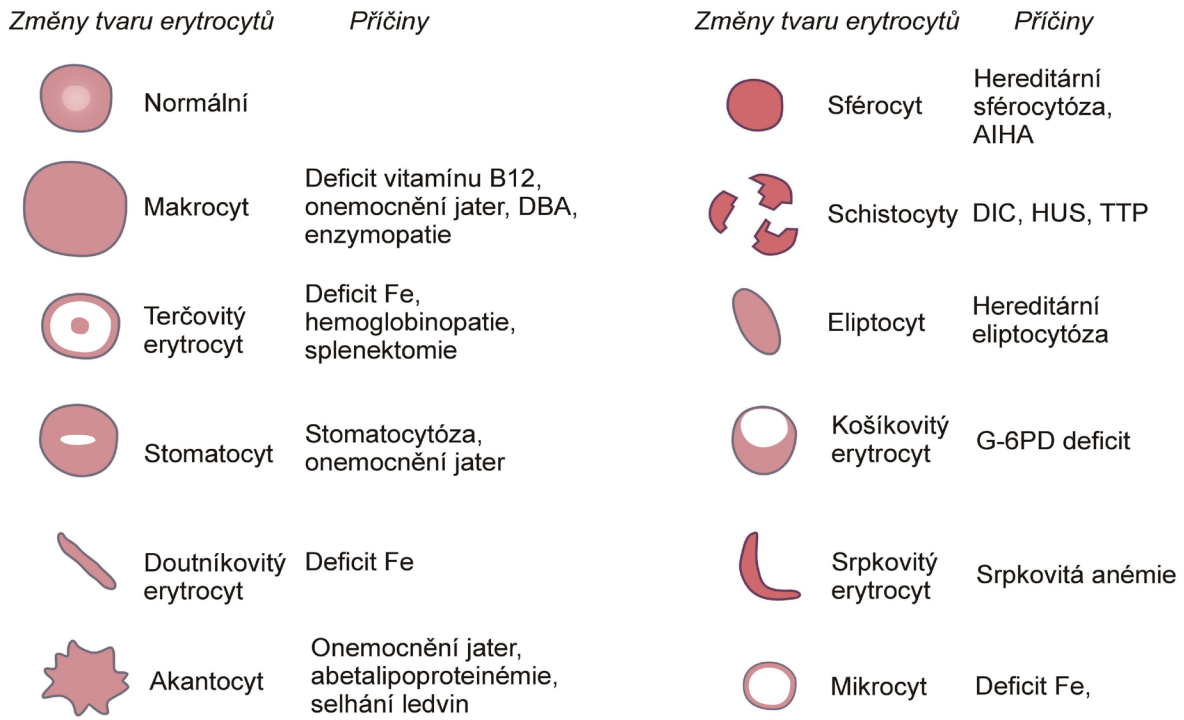
22.4 Klasifikace anémií

Ke klasifikaci anémií používáme dvě základní kritéria:

- morfologické,
- etiologické.

22.4.1 Morfologická klasifikace

Vychází ze základních parametrů krevního obrazu získaného z automatického analyzátoru krevních elementů a z mikroskopického zhodnocení tvaru erytrocytů v nátěru periferní krve. Odchylky tvarů erytrocytů jsou velmi důležitým vodítkem v diferenciální diagnóze (Obr. 22.1). Z praktického hlediska je morfologické zhodnocení výchozí informací, která umožňuje určit směr dalšího diagnostického postupu.



DBA: Diamondova-Blackfanova anémie, AIHA: autoimunitní hemolytická anémie, DIC: disseminovaná intravaskulární koagulace, HUS: hemolyticko-uremický syndrom, TTP: trombotická trombocytopenická purpura, G-6PD: glukózo-6-fosfát dehydrogenáza

Obr. 22.1: Změny tvaru erytrocytů u různých typů anémií
(Upraveno podle Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH Essential Haematology, 4th edition. Blackwell Science. 2001:23).

Podle středního objemu erytrocytů (MCV) dělíme anémie na tři základní skupiny:

1. **normocytární** (akutní ztráty krve, hemolytická anémie, hypersplenismus, endokrinopatie, anémie chronických chorob, toxické vlivy, maligní onemocnění aj.),
2. **mikrocytární** (sideropenická anémie, talasemie, otrava olovem, 30 % anémií chronických chorob, deficit mědi aj.),
3. **makrocytární** (deficit vitamínů B12 a kyseliny listové, Diamondova-Blackfanova anémie, aplastická anémie, dyserytropoetická anémie aj.).

Podle obsahu hemoglobinu v erytrocytu (MCH – pg) a střední koncentrace hemoglobinu v erytrocytech (MCHC – g/l) určujeme, zda jde o anémii normochromní nebo hypochromní.

22.4.2 Etiologická klasifikace

Dle patogenetického mechanizmu vzniku dělíme anémie do čtyř základních skupin.

Tabulka 22.2: Klasifikace anémií dle patofyziologie

A. Porucha produkce (neadekvátní odpověď na anémii)	
Selhání kostní dřeně	získaná a vrozená aplastická anémie (Fanconiho anémie)
	čistá aplazie erytropoezy: Diamondova-Blackfanova anémie, Tranzientní erytroblastopenie dětského věku
	infiltrace kostní dřeně: maligní onemocnění, osteopetróza, myelofibróza
Snížená produkce erytropoetinu	chronická onemocnění ledvin
	hypotyreóza
	hypopituitarismus
	chronický zánět
	proteinová malnutrice
B. Porucha erytroidní maturace a neefektivní erytropoeza	
Abnormality maturace cytoplazmy	sideropenická anémie
	talasemické syndromy
	jiné: chronická otrava Pb, sideroblastická anémie
Abnormality maturace jádra	deficit vit. B12 a kyseliny listové
	orotová acidurie
	megaloblastická anémie s odpovědí na thiamin
Kongenitální dyserytropoetická anémie CDA	
Erytropoetická porfyrie	
Refrakterní sideroblastická anémie s insuficiencí pankreatu	
C. Hemolytické anémie	
Intrakorpuskulární hemolytické anémie	
Defekt membrány erytrocytu	hereditární sférocytóza
	eliptocytóza
	stomatocytóza

Defekt hemoglobinu	strukturální anomálie (srpkovitá anémie, HbC, nestabilní hemoglobinopatie)
	poruchy tvorby globinových řetězců (talasemie)
Deficit erytrocytárních enzymů	pentózomonofosfátový cyklus (G-6PD deficit)
	cyklus glykolýzy – Embden-Meyerhofův cyklus (deficit pyruvátkinázy)
Extrakorpuskulární hemolytické anémie	
Imunitní mechanizmus	potransfuzní reakce
	získané protilátky: Rh faktor, autoimunní hemolytická anémie
	polékové hemolytické anémie
	anémie u jiných onemocnění (SLE, lymfom, infekce)
Neimunitní mechanizmus	infekční agens, parazité, bakteriální toxiny, hemolyziny
	chemické látky
	fyzické trauma, mikroangiopatie, popáleniny, hemolyticko-uremický syndrom a TTP
	sekundární hemolytické anémie u chronických infekcí a onemocnění ledvin, maligní onemocnění, maligní hypertenze
	různé: hypersplenismus, splenomegalie

22.5 Diagnostika anémií u dětí

Při podezření na anémii je nutno upřesnit důležité anamnestické údaje a provést základní klinické a laboratorní vyšetření.

22.5.1 Anamnéza s dokumentací genetických faktorů

Při sepisování anamnézy se zaměřujeme na:

- podrobnou rodinnou anamnézu s cíleným dotazem na etnický původ rodičů a prarodičů (předkové z oblasti Středomoří, jihovýchodní Asie) a přítomnost anémie u členů rodiny,
- údaje z pre- a perinatálního období (anémie a infekce matky v těhotenství, průběh porodu, perinatální krvácení, známky nezralosti nebo IUGR, přítomnost žloutenky),
- údaje o stavu výživy, složení stravy, neprospívání, dlouho trvajících průjmových onemocněních,
- přítomnost chronických onemocnění (ledvin, jater, štítné žlázy, gastrointestinálního traktu),
- prodělaná nebo současná infekční onemocnění (bronchopneumonie, hepatitidy, infekce virem CMV, EBV),
- výskyt krvácení (epistaxe, silné menstruační krvácení, krvácení po operacích),
- intermitentní nebo trvalé ikterické zbarvení sklér u dítěte nebo rodinných příslušníků,
- zhodnocení růstové křivky.

22.5.2 Klinické příznaky anémií

Důležitým diagnostickým vodítkem je věk při diagnóze anémie. Na anémii mohou upozornit následující klinické příznaky:

- intrauterinní růstová retardace (IUGR),
- bledost kůže a sliznic,
- ikterus, splenomegalie,

- dušnost, intolerance fyzické zátěže,
- tachykardie, srdeční šelesty,
- gastrointestinální příznaky (nechutenství, polykací potíže, průjem, zácpa, angulární stomatitis, atrofie sliznice jazyka),
- neurologické příznaky (postižení zadních a postranních rohů míšních),
- psychické změny (únava, poruchy pozornosti, zhoršení školního prospěchu, dráždivost),
- zvýšená frekvence infekcí,
- porucha růstu nebo ztráta hmotnosti.

22.5.3 Fyzikální vyšetření

Při mírné anémii nemusí být přítomny žádné příznaky. Je nutno mít na paměti, že při pozvolném vzniku anémie se dětský organizmus velmi dobře adaptuje na nižší hodnotu Hb, rodiče mohou překvapivě přehlédnout i anémii s velmi nízkou hodnotou hemoglobinu (30–40 g/l). Při vyšetření cíleně pátráme jednak po **příznacích anémie** uvedených výše a jednak po **známkách jiného celkového onemocnění** (infekce, nemoci štítné žlázy, jater, ledvin), které může být vyvolávající příčinou anémie.

22.5.4 Laboratorní vyšetření

Základem diagnózy anémie je zhodnocení **kompletního krevního obrazu včetně počtu retikulocytů a nátěru periferní krve.** Po vyloučení odchylek ostatních krevních elementů (změny počtu a diferenciálního rozpočtu leukocytů signalizující např. infekci či leukemii, změny počtu trombocytů) se zaměříme na následující hodnoty: hladinu hemoglobinu, počet erytrocytů, hematokrit, počet retikulocytů, případně retikulocytární index, střední objem erytrocytů, střední koncentraci hemoglobinu v erytrocytech, šíři distribuce erytrocytů (red cell distribution width--RDW). Při hodnocení morfologie erytrocytů v nátěru periferní krve pátráme po přítomnosti sférocytů, schistocytů, terčovitých erytrocytů, srpkovitých erytrocytů, echinocytů, hypochromazie, anizocytózy, případně jiných specifických změn**.** Některé tvary erytrocytů jsou zcela typické pro řadu onemocnění (eliptocytózu, sférocytární anémii, talasemii, srpkovitou anémii, stomatocytózu, hemolyticko-uremický syndrom aj.) a jejich nález v nátěru periferní krve tak může být důležitým vodítkem pro stanovení správné diagnózy (obr. 22.1). Dle nálezu v krevním obraze jsou indikována další vyšetření.

Pro bližší specifikaci anémie je vhodné provést následující laboratorní vyšetření:

- **stav zásob Fe**: hladina železa, celková vazebná kapacita pro železo (CVK), saturace transferinu (ST), hladina feritinu a solubilního transferinového receptoru (sTfR),
- **hladina kyseliny listové a vitamínu B12**,
- **známky hemolýzy**: hladina celkového a nekonjugovaného bilirubinu, laktátdehydrogenázy v séru, hladina volného hemoglobinu, haptoglobinu a urobilinogenu v moči,
- **vyloučení ztrát krve stolicí**: okultní krvácení,
- **vyšetření moči:** proteinurie, hematurie, hemoglobinurie.

K vyloučení jiného základního onemocnění, které může být příčinou anémie je vhodné vyšetřit:

- markery zánětu k vyloučení akutní nebo chronické infekce,
- hladinu urey a kreatininu k vyloučení postižení ledvin,
- hladinu transamináz k vyloučení onemocnění jater.

Pokud provedená vyšetření nevedou ke stanovení jasné diagnózy, měl by další vyšetření indikovat dětský hematolog. Pro volbu správného léčebného postupu je zásadní správné zařazení a určení příčiny anémie. Je třeba velmi racionálně zvážit speciální vyšetření, která jsou často finančně i technicky náročná, a při neuvážené indikaci zbytečně zatěžují dětského pacienta opakovanými venepunkcemi s často velkými nároky na objem odebrané krve.

22.6 Charakteristika vybraných typů anémií

Největší skupinu anémií tvoří **anémie z poruchy erytroidní maturace**, neefektivní erytropoezy a produkce erytrocytů (tab. 10.2). Jejich příčinou může být jak nedostatek jednotlivých stavebních kamenů Hb (např. Fe, vitamínu B12), poruchy nebo přímo zástava erytroidního vyzrávání. Do této skupiny anémií jsou řazeny dvě nejčastěji se vyskytující anémie vůbec, a to anémie z nedostatku železa a anémie chronických chorob. Méně často se v dětském věku vyskytují anémie z deficitu vitamínu B12 a kyseliny listové.

Druhou velkou skupinou tvoří **anémie hemolytické**. Příčinou hemolýzy je destrukce erytrocytů v buňkách monocyto-makrofágového systému (extravaskulární typ) nebo přímo v krevním oběhu (intravaskulární typ). Poločas přežívání erytrocytů při hemolýze může být zkrácen ze 120 dní až na 5 dní. Pokud je překročena kompenzační schopnost kostní dřeně (možnost 7–10x vyšší produkce erytrocytů), vzniká anémie. Ke klinickým příznakům hemolýzy patří: slabost, malátnost, bolesti břicha se zvracením, bolest hlavy, žloutenka a splenomegalie. Při dlouhotrvající hemolýze se mohou vytvořit žlučníkové kameny. V našich podmínkách se nejčastěji setkáváme s dědičnou sférocytózou a autoimunitní hemolytickou anémií (AIHA). Z globálního hlediska jsou nejčastějším typem vrozené HA hemoglobinopatie, deficit G-6PD a pyruvátkinázy.

22.6.1 Sideropenická anémie

Epidemiologie

Sideropenická anémie je i přes snížení její incidence v zemích s vyšší socioekonomickou úrovní stále nejčastějším druhem anémie v dětském věku. Její incidence je vysoká především v rozvojových zemích. Výskyt sideropenické anémie ve vyspělých zemích významně snížila fortifikace přípravků kojenecké výživy železem.

Sideropenická anémie může mít za následek zpomalení růstu, psychomotorického vývoje dítěte a poruchu vyzrávání CNS, především kognitivních funkcí.

Etiologie a patogeneze

Rozeznáváme dva věkové vrcholy výskytu nedostatku Fe: první mezi 6 měsíci a 3 roky věku, kdy jsou postižena obě pohlaví stejně, druhý potom v adolescenci s jasnou převahou ženského pohlaví. Hlavní příčinou nejvyšší prevalence nedostatku železa v těchto obdobích je rychlý růst organizmu, který je nejrychlejší v průběhu vývoje lidského jedince vůbec, a je doprovázený výrazným nárůstem hemoglobinového železa na jednotku tělesné hmotnosti. Nedostatečný přísun Fe nebo jeho zvýšené ztráty proto vedou v tomto období snadno ke vzniku anémie.

Po dobu prvních 4–6 měsíců po porodu jsou za fyziologických podmínek zásoby Fe dostačující ke krytí potřeb rychle rostoucího dětského organizmu. V průběhu následujících 6 měsíců vývoje kojence je již nutný další přísun Fe ve stravě (masozeleninový příkrm, cereálie obohacené Fe). Jestliže není zajištěn, rozvíjí se sideropenická anémie, a to nejčastěji mezi 9. a 12. měsícem

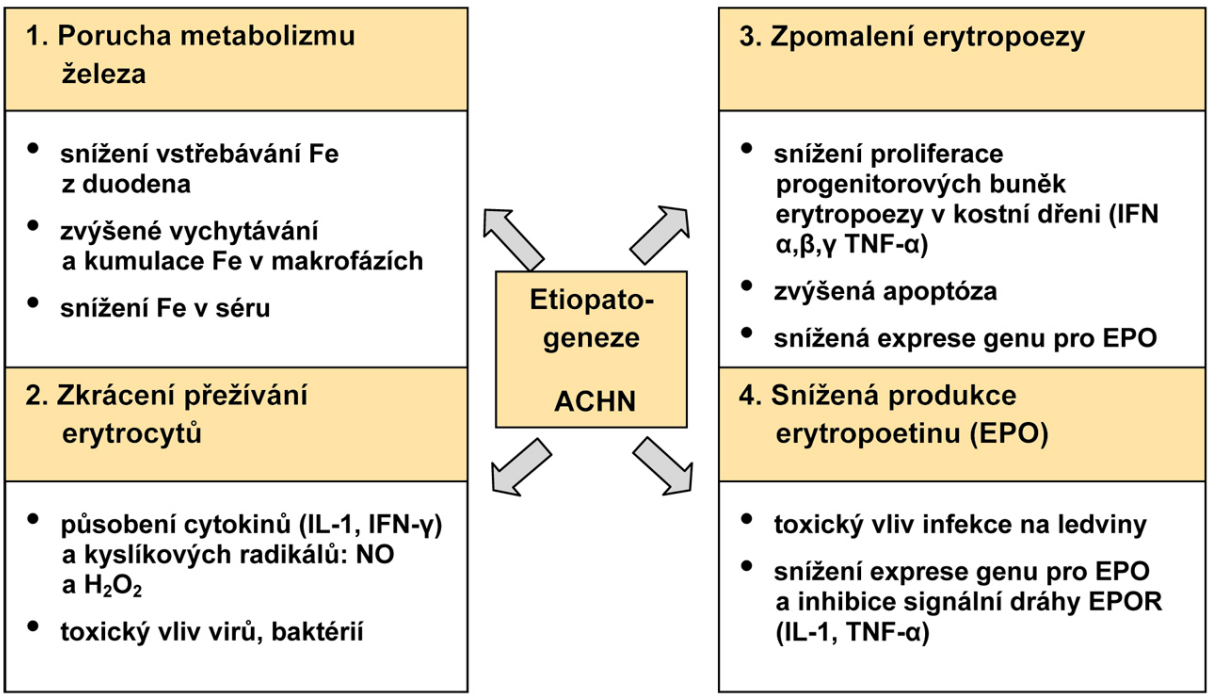
věku dítěte. Ke vzniku sideropenie může dále přispět porucha vstřebávání železa nebo jeho nadměrné ztráty. U nedonošených dětí, hlavně s porodní hmotností pod 1,5 kg, dochází k depleci zásob Fe daleko dříve, většinou již kolem 6.–8.týdne po porodu.

Klinické příznaky

Kromě bledosti kůže a sliznic se u kojenců a batolat může objevit nechutenství, zácpa, angulární stomatitis, atrofie sliznice jazyka, zvýšená spavost, u starších dětí navíc dušnost, intolerance fyzické zátěže a snížená výkonnost, případně gastrointestinální příznaky (nechutenství, polykací potíže, průjem). Mohou se manifestovat i psychické změny (poruchy pozornosti, zhoršení školního prospěchu, dráždivost).

Diagnóza a diferenciální diagnóza

Pro sideropenickou anémii je charakteristický deficit zásobního i erytrocytárního železa. Manifestuje se **poklesem hladiny hemoglobinu, hematokritu a středního objemu erytrocytu.** V nátěru periferní krve jsou přítomny hypochromní mikrocyty s úzkým lemem hemoglobinu (obr. 22.2)**.** Diagnózu potvrdí **pokles hladiny Fe, zvýšení CVK, nízká hladina feritinu a zvýšená hladina sTfR.** Rozvoji anémie předchází období tzv. **latentní sideropenie,** kdy je přítomen již deficit zásobního i erytrocytárního železa, není však dosud snížena hladina hemoglobinu; prokazujeme rovněž snížení hladiny železa, zvýšení CVK, snížení hladiny feritinu a zvýšení hladiny sTfR. Vyšetření kostní dřeně ke stanovení diagnózy sideropenické anémie není nutné.



Obr. 22.2: Etiopatogeneze anémie chronických chorob

Je důležité odlišit ostatní mikrocytární anémie, především heterozygotní formu beta-talasemie (talasemie minor) a anémii chronických onemocnění (tab. 22.3). Vzácně je příčinou mikrocytární anémie, vrozená atransferinémie, poruchy proteinů transportujících železo a sideroblastická

anémie. Vždy je nezbytné vyloučit malabsorpci nebo ztráty Fe z organizmu, především z gastrointestinálního traktu nebo ztráty krve menstruací u dospívajících dívek.

Tabulka 22.3: Diferenciální diagnóza sideropenické anémie, talasemie minor a anémie chronických chorob

Vyšetřovaný parametr	IDA	Talasemie	ACHN
MCV	snížený	snížený	normální nebo snížený
Hb v retikulocytech	snížený	normální nebo snížený	normální nebo snížený
Fe v séru	snížené	normální nebo zvýšené	snížené
CVK	zvýšená	normální nebo snížená	snížená nebo normální
Saturace transferinu	výrazně snížená	normální nebo zvýšená	snížená nebo normální
Feritin	snížený	zvýšený	normální nebo zvýšený
sTfR	zvýšený	zvýšený	normální nebo snížený
Hladiny cytokinů	normální	normální	zvýšené
Siderofágy v kostní dřeni	výrazně snížené	normální nebo zvýšené	normální nebo zvýšené

Léčba

Je indikována ve všech případech diagnostikované sideropenické anémie, je ale oprávněná i u prokázané latentní sideropenie. Cílem léčby preparáty obsahujícími železo je nejen úprava anémie, ale i doplnění zásob železa. Před zahájením léčby je vždy nezbytné **odstranění případné příčiny vedoucí ke vzniku anémie.**

Prevence vzniku nedostatku železa u kojenců je prováděna hlavně formou fortifikace přípravků kojenecké výživy železem (mléka a cereálních výrobků). Profylaktické podávání železa v dětském věku je indikováno u nedonošených dětí od dvou měsíců do jednoho roku v dávce 2–3 mg elementárního Fe/kg/den. Další indikací jsou cyanotické srdeční vady, výměnná transfuze a perinatální ztráty krve.

Léčbu zahajujeme solemi dvojmocného železa, a to většinou síranem železnatým (preparáty Ferronat, Aktiferin, kombinované preparáty: Tardyferon, Aktiferin compositum, Eryfer), méně často glukonátem, fumarátem nebo chloridem železnatým. Dodržujeme následující zásady:

- **dávkování:** 3–5 mg elementárního Fe/kg/den, maximální dávka je 180 mg/den,
- **u kojenců** dáváme přednost formě kapek podávaných ve 3 denních dávkách 30 minut před jídlem nebo 2 hodiny po jídle, u batolat je vhodnější sirup v jedné denní dávce podávané stejným způsobem,
- **u větších dětí** je preferováno podávání tablet, a to v jedné nebo dvou denních dávkách v závislosti na tíži anémie, minimálně půl hodiny před jídlem, jsou preferovány retardované tablety s postupným uvolňováním železa, a to pro velmi dobrou snášenlivost (Ferronat retard, Sorbifer durules, Tardyferon retard),
- **dostatečnou délku podávání**: po normalizaci Hb v léčbě pokračujeme ještě 2–3 měsíce k doplnění zásob železa.

Je možno použít preparáty obsahující trojmocné železo Fe^{3+} v komplexu s polysacharidy (například Maltofer). Jejich výhodou je přijatelná chuť a velmi dobrá snášenlivost. Vstřebávání Fe zvyšuje kyselina askorbová, významně je snižuje nadměrné pití černého čaje. Při správně vedené léčbě by se hladina hemoglobinu měla po týdnu léčby zvýšit o 10–20 g/l, mezi 4.–10. dnem léčby se zvyšuje počet retikulocytů. Další vzestup Hb je již pozvolnější.

Pokud do 4 týdnů od zahájení léčby nedojde k žádnému zlepšení hladiny Hb, je vhodné léčbu přerušit a hledat příčinu špatné odpovědi na perorální léčbu Fe, kterou mohou být i nespolupráce nemocného, malabsorpce Fe, ztráty Fe převyšující jeho příjem nebo chybná diagnóza (talasemie minor, sideroblastická anémie, porucha proteinů zajišťujících transport Fe).

22.6.2 Anémie chronických chorob

Epidemiologie

Anémie je častým doprovodným projevem akutního zánětu i chronických systémových onemocnění. Anémie doprovázející chronická a/nebo zánětlivá onemocnění (ACHN) je nejčastějším typem anémie u hospitalizovaných pacientů a druhým nejčastějším typem anémie po anémii z nedostatku železa. U dětí se vyskytuje méně často než u dospělých, může však výrazně ovlivnit kvalitu života nemocných dětí.

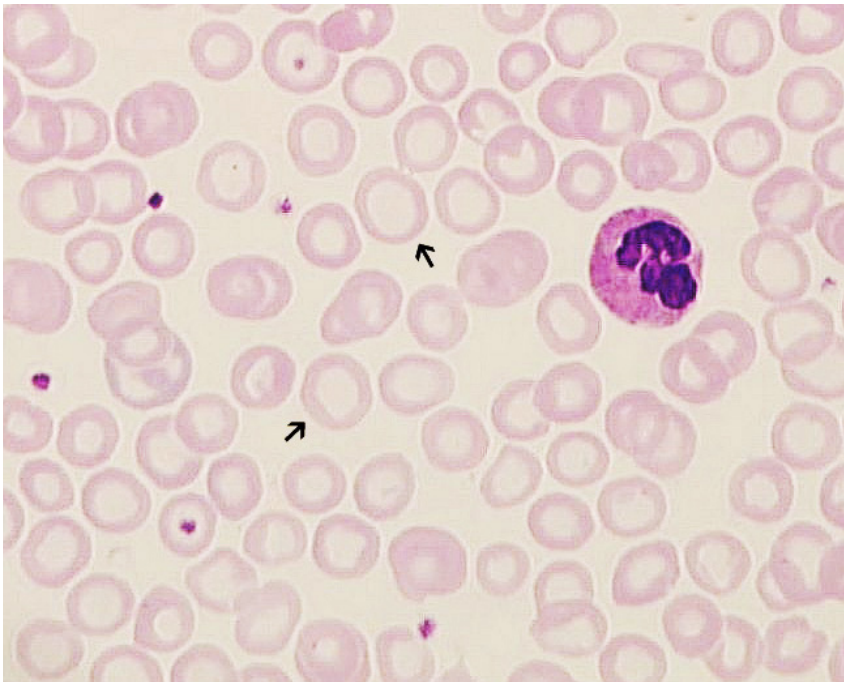
ACHN doprovází následující onemocnění:

- chronické infekce – plicní (pleuritidy, tuberkulóza, abscesy),
- záněty ledvin a močových cest, systémové mykózy, AIDS, infekční endokarditis,
- chronická neinfekční zánětlivá onemocnění, např. nespecifické střevní záněty,
- autoimunitní choroby – juvenilní idiopatická artritida, revmatická horečka, systémová onemocnění pojiva (lupus erytematodes, polyarteritis nodosa),
- maligní onemocnění – leukémie, lymfomy, solidní tumory.

V dětském věku se nejčastěji setkáváme s tímto druhem anémie u chronických infekcí. V širším slova smyslu jsou do této skupiny chorob řazeny i anémie provázející například chronická jaterní, ledvinová nebo endokrinní onemocnění. Tyto anémie mají multifaktoriální etiologii a diagnostika je komplexní.

Etiologie a patogeneze

Při vzniku ACHN se uplatňují současně čtyři etiopatogenetické mechanizmy, které jsou důsledkem aktivace makrofágů a působení cytokinů (IL-1, IL-6, INF-α, ß, γ, TNF-α): porucha homeostázy železa (Fe), porucha proliferace erytroidních buněk, neadekvátní produkce erytropoetinu a zkrácené přežívání erytrocytů (obr. 22.3). Tyto faktory se mohou kombinovat s dalšími vlivy specifickými pro jednotlivé typy vyvolávajícího onemocnění (krvácení z gastrointestinálního traktu u nespecifických střevních zánětů, vliv imunosupresiv u onemocnění pojiva, závažný defekt produkce erytropoetinu u selhání ledvin, hemolytická anémie v důsledku vzniku antierytrocytárních protilátek aj.). Nejvýznamnějším etiopatogenetickým faktorem vzniku ACD jsou změny metabolizmu Fe vyvolané zánětem. Zvýšená produkce cytokinů vede ke zvýšení hladiny hlavního regulátoru metabolizmu Fe – hepcidinu. Výsledkem je abnormální distribuce železa; jeho nahromadění v enterocytech a makrofázích, které je v kontrastu s nízkou hladinou Fe v séru.



Obr. 22.3: Nátěr periferní krve u pacienta se sideropenickou anémií: typický nález hypochromních mikrocytů s úzkým lemem hemoglobinu

Diagnóza a diferenciální diagnóza

Diagnostika je často komplikovaná a vyžaduje interdisciplinární přístup. Kromě základních hematologických a biochemických ukazatelů je potřeba využít i řadu dalších diagnostických testů nezbytných ke specifikaci základního onemocnění.

Pro ACHN jsou charakteristické: mírná normocytární nebo mikrocytární anémie s hladinou Hb nad 90 g/l, snížená hladina Fe v séru, ale normální nebo nižší CVK, normální nebo vyšší feritin (je zde markerem zánětu) a normální hladina sTfR. Součástí diagnostiky je určení vyvolávající příčiny. Jako jeden z moderních diagnostických testů se nabízí stanovení hladiny hepcidinu.

Diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit především sideropenickou anémii a talasemii (tabulka 22.3).

Léčba

Podávání preparátů železa ve fázi akutního zánětu není indikováno vzhledem k blokádě jeho rezorpce způsobené zvýšením hladiny hepcidinu. Zásadní podmínkou úspěšné léčby anémie doprovázející chronické nemoci je cílená léčba základního onemocnění. Při těžké anémii je indikováno podání transfuze. Je možno podávat erytropoetin a v případech kombinace ACHN se skutečným deficitem železa se u některých skupin onemocnění používají preparáty železa určené pro intravenózní aplikaci.

22.6.3 Megaloblastová anémie

Je v dětském věku velmi vzácná. Příčinou je deficit vitamínu B12 a/nebo kyseliny listové, který může být způsoben:

– nutričním deficitem matek s perniciózní anémií nebo přísným vegetariánstvím matky,
– vrozenou poruchou rezorpce vitamínu B12,
– malabsorpcí,
– stavy po rozsáhlých resekcích střeva,
– léky – antimetabolity (metotrexát, cytosin-arabinosid), antiepileptika, antituberkulotika,
– chronickou hemodialýzou.

Klinický obraz

Objevuje se bledost, únava, parestezie a zvýšená dráždivost (neuroanemický syndrom), glositis. Primárně se mohou manifestovat nejprve neurologické příznaky. V krevním obrazu nacházíme kromě těžké anémie s makrocytózou často také neutropenii a trombocytopenii. Jsou přítomny velké tyče a metamyelocyty, hypersegmentace jádra neutrofilů. Počet retikulocytů a hladina bilirubinu jsou normální. Anémie z nedostatku vitamínu B12 v kojeneckém věku může vést k psychomotorické retardaci s ireverzibilními poruchami vývoje CNS. Diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit Fanconiho anémii, Diamondovu-Blackfanovu anémii, anémii u hypotyreózy a jaterních onemocnění.

Léčba

Spočívá v substituci kyseliny listové a vitamínu B12.

22.6.4 Aplastická anémie

U dětí se vyskytuje poměrně vzácně, jedná se však o velmi závažné onemocnění. Je charakterizována poruchou produkce všech typů krevních elementů v kostní dřeni a pancytopenií s retikulocytopenií v periferní krvi.

Získaná aplastická anémie vzniká v důsledku poškození kmenové buňky, které může být způsobeno léky (cytostatika, antiepileptika, tyreostatika, antibiotika), infekcí (hepatitida, EBV, parvovirus B19) nebo toxickými látkami (benzen, insekticidy a těžké kovy). U větší části pacientů se etiologie nezjistí. Klinické příznaky jsou dány pancytopenií. Vždy je nutno vyloučit Paroxysmální noční hemoglobinurii. V terapii se kromě substituce krevních elementů používají kortikoidy a imunosupresivní léčba. Pokud je k dispozici shodný příbuzenský dárce, je v těžkých případech indikována transplantace kostní dřeně.

Vrozenou formou aplastické anémie je **Fanconiho anémie**, řazená mezi vrozené syndromy selhání kostní dřeně s chromozomální nestabilitou (příčina zvýšeného výskytu maligních onemocnění). Jde o vzácné onemocnění charakterizované pozvolna se rozvíjející pancytopenií. První manifestací může být trombocytopenie, zjištěná obvykle v předškolním věku. U 80 % dětí nacházíme přídatné anomálie (ledvin, srdce, skeletu), často pigmentace kůže a malý vzrůst. Léčebně se uplatňují androgeny kortikoidy a důsledná podpůrná péče. Nemoc lze vyléčit pouze transplantací kostní dřeně.

Do této skupiny anémií je řazena i **Diamondova-Blackfanova anémie (DBA),** vzácná vrozená aplazie erytropoezy charakterizovaná makrocytární anémií s retikulocytopenií. Počet leukocytů a trombocytů je normální. U třetiny dětí jsou rovněž přítomny přídatné vrozené vady končetin, srdce a ledvin. Příčinou onemocnění jsou mutace genů kódujících ribosomální proteiny. Léčebně se podávají kortikoidy, při nedostatečné odpovědi jsou nutné transfuze erytrocytární masy. Komplikace vyplývají z přetížení organizmu železem.

22.6.5 Hereditární sférocytóza

Epidemiologie

Hereditární sférocytóza je nejčastějším typem hemolytické anémie ve střední a severní Evropě a severní Americe, incidence je udávána v rozmezí 1 : 2 000–3 000 obyvatel. Dědičnost je v 75 % případů autozomálně dominantní, ve zbývajících případech recesivní nebo se jedná o *de-novo* mutace.

Etiologie a patogeneze

Hereditární sférocytóza (HS) je hemolytická anémie způsobená vrozeným defektem struktury membrány erytrocytů. Je charakterizována anémií, extravaskulární hemolýzou s ikterem a splenomegalií. Příčinou HS jsou mutace genů kódujících proteiny membrány erytrocytů: α- a β--spektrinu, ankyrinu, proteinu 4,2 a proteinu pruhu 3. Tyto proteiny se účastní horizontálních a vertikálních interakcí mezi cytoskeletem a lipidovou dvouvrstvou erytrocytární membrány. Porucha struktury membrány erytrocytu vede ke ztrátě jeho povrchu a k deformaci tvaru z bikonkávního na kulovitý. Vzniká sférický erytrocyt – sférocyt, který je osmoticky fragilní a má sníženou schopnost deformability při průchodu mikrocirkulací. Sférocyty proto předčasně zanikají v monocyto-makrofágovém systému sleziny a mají tak zkrácený poločas přežívání.

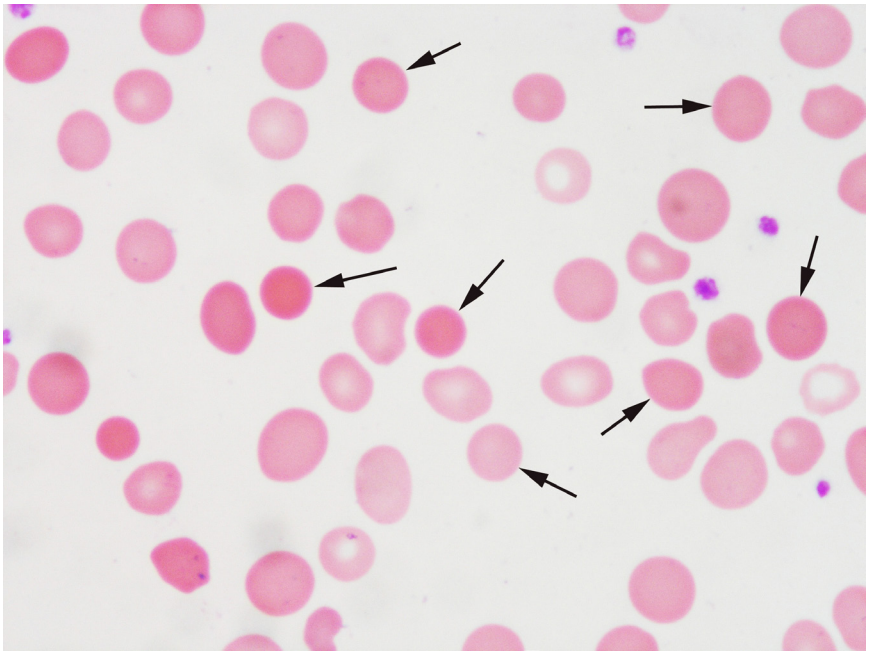
Klinický obraz

Klinická symptomatologie je velmi variabilní od těžké anémie s plně rozvinutým anemickým syndromem, výrazným ikterem a splenomegalií k lehkým formám s dobře kompenzovanou chronickou hemolýzou bez anémie projevující se pouze mírným ikterem. Výrazná hyperbilirubinémie vyžadující fototerapii může být přítomna již u novorozenců, v některých případech si vyžádá dokonce i výměnnou transfuzi. Klasickými klinickými příznaky jsou anémie s různě vyjádřeným anemickým syndromem, žloutenkou a splenomegalií. Intenzita ikteru se obvykle zvyšuje při interkurentních infekcích. U nadpoloviční většiny pacientů se v první dekádě života vyvíjejí žlučníkové kameny, které mohou, ale nemusí být symptomatické. Infekce, teplota a stres vedou obvykle k urychlení hemolýzy.

K prudkému poklesu hladiny hemoglobinu dochází při primoinfekci parvovirem B19 – rozvíjí se tzv. **tranzientní aplastická krize** (TAC), která je způsobena depresí erytropoezy, a je charakteristická rychlým poklesem hemoglobinu na extrémně nízké hodnoty. U TAC byla vzácně popsána i úmrtí. Je na ni třeba myslet zejména v případě náhlé anemizace bez přítomnosti ikteru. Anémie vyžaduje podání transfuze erytrocytární masy.

Diagnóza a diferenciální diagnóza

Pro diagnózu HS svědčí normocytární a méně často mikrocytární anémie, retikulocytóza, zvýšená koncentrace Hb v erytrocytu a anizocytóza. V nátěru periferní krve nacházíme anizocytózu a hyperchromazii erytrocytů s typickými sférocyty (obr. 22.4), kterým chybí centrální projasnění, a zvýšený počet retikulocytů.



Obr. 22.4: Nátěr periferní krve pacienta s hereditární sférocytózou

Při biochemickém vyšetření se nacházejí známky extravaskulární hemolýzy: zvýšení nekonjugovaného bilirubinu a laktátdehydrogenázy (LDH), nízká hladina haptoglobinu, urobilinogen v moči. V kostní dřeni je patrná hyperplazie erytropoezy.

Vyšetření osmotické rezistence erytrocytů prokazuje sníženou odolnost sférocytů vůči hypotonickému prostředí zředěného fyziologického roztoku. Patologický nález však není přísně specifický pouze pro HS. K průkazu poruchy membrány erytrocytů jsou proto využívány další testy: glycerolový test, ektacytometrie, měření fluorescence po vazbě eosin-5-maleimidu pomocí průtokové cytometrie (EMA) a test kryohemolýzy. Srovnání dostupných vyšetřovacích metod je uvedeno v tab. 22.4. Pro potvrzení diagnózy jsou dnes nejčastěji používány test kryohemolýzy a EMA.

Tabulka 22.4: Laboratorní testy pro diagnostiku hemolytických anémií

Název metody	Cíl měření	Senzitivita, specificita
Glycerolový test	čas absorbance ery po přidání glycerolu	pozit. u AIHA, G-6PD a PK deficitu, přetrvávání HbF
Ektacytometrie	laserová viskozimetrie, měří deformabilitu ery	pozit. u poruchy erytrocytární membrány, srpkovitá anémie
Test kryohemolýzy	% hemolýzy po ochlazení ery z 37 °C na 0 °C	pozit. u HS, **CDA II, eliptocytózy
EMA (vazba eosin-5-maleimidu)	snížení fluorescence po značení ery EMA (průt. cytometrie)	pozit. u HS, *HPP, **CDA II a kryohydrocytózy

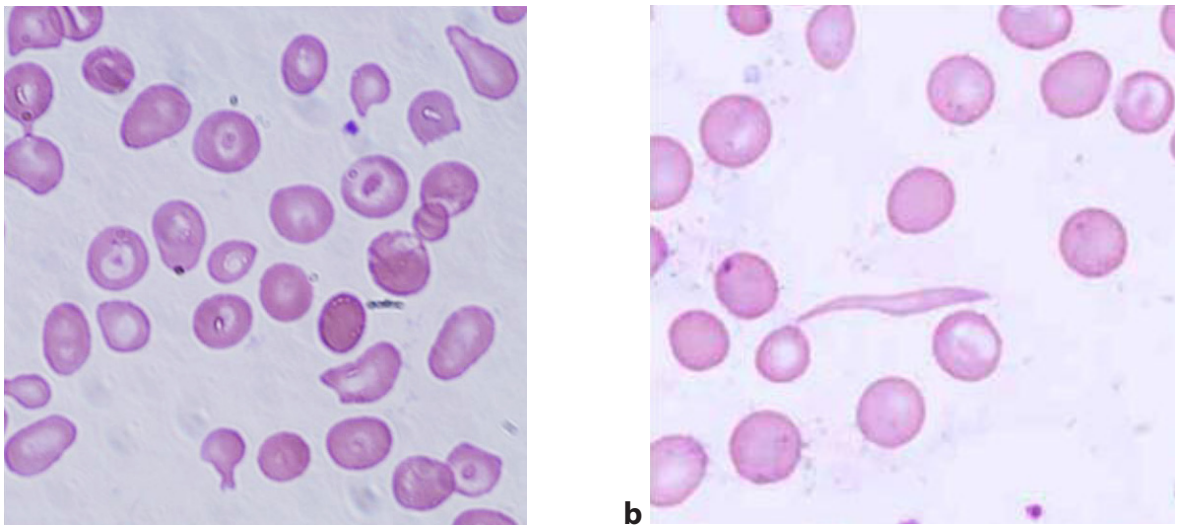
* Hereditární pyropoikilocytóza, ** Kongenitální dyserytropoetická anémie typu II

U novorozenců se žloutenkou je nutno vyloučit ABO inkompatibilitu. U větších dětí a dospělých je nutno odlišit autoimunitní hemolytickou anémii, vrozené hemolytické anémie způsobené poruchou jiných proteinů membrány (hereditární pyropoikilocytózu, eliptocytózu, jihoasijsou ovalocytózu), deficit erytrocytárních enzymů a kongenitální dyserytropoetickou

anémii typu II. U lehkých forem s neobvykle výraznou nekonjugovanou hyperbilirubinémií je vhodné vyloučit Gilbertův syndrom.

22.6.6 Hemoglobinopatie

Vrozené defekty syntézy hemoglobinu vedou ke vzniku dědičných onemocnění postihujících asi 7 % populace, jsou nejrozšířenějším monogenně dědičným onemocněním. Patří mezi ně **talasemie a strukturní hemoglobinové varianty**, z nichž nejčastější je **srpkovitá anémie.** Z klinického hlediska jsou významné talasemie, srpkovitá anémie, nestabilní hemoglobiny a hemoglobinové varianty s abnormální vazbou ke kyslíku. Tyto druhy anémie se vyskytují hlavně ve Středomoří a jižní Asii, rovníkové Africe a u afroamerické populace, ale i v populaci některých zemí bývalého Sovětského svazu. Vzhledem k narůstající migraci obyvatelstva je i u nás dnes nutno na tato onemocnění myslet. U imigrantů se můžeme nejčastěji setkat především s β-talasemií a dokonce se srpkovitou anémií. Pro oba typy anémie jsou charakteristické morfologické změny erytrocytů (obr. 22.5).



Obr. 22.5: Změny tvaru erytrocytů typické pro talasemii (a) a srpkovitou anémii (b)

22.6.7 Deficit erytrocytárních enzymů

Nejčastěji se vyskytujícím enzymovým defektem pentózofosfátového cyklu je **deficit glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy (G-6PD).** Dědičnost je vázána na chromozom X.

Oblast výskytu deficitu G-6PD je obdobná jako u talasemií. Deficit G-6PD je charakterizován mírnou chronicky probíhající hemolytickou anémií se splenomegalií. Ataky hemolýzy jsou provokovány léky, boby rostliny *Vicia fava* nebo infekcemi. U nás se vyskytuje velmi vzácně, na diagnózu je třeba myslet u nesférocytárních hemolytických anémií. K nejčastějším defektům glykolýzy patří **deficit pyruvátkinázy**.

Klinický obraz

Klinický obraz může být velmi variabilní od epizodické k chronické výrazné hemolýze. Na onemocnění je třeba myslet u nesférocytární hemolytické makrocytární anémie. Při laboratorním

vyšetření se nachází relativně vysoká osmotická rezistence, ve srovnání s klasickou megaloblastickou anémií méně zvýšené LDH.

Léčba

Léčba enzymových deficitů spočívá v podávání kyseliny listové, při těžké anémii je nutno podat transfuzi erytrocytární masy, v nejtěžších případech je vzácně indikována splenektomie. V případě hemolytické krize je občas rovněž nutné podání transfuze erytrocytární masy. Ostatní enzymové defekty erytrocytů jsou vzácné.

Doporučená literatura

1. Atkinson MA, Furth SL. Anemia in children with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2011; 7(11):635–41.
2. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, Marcello AP, Porretti L, Cortelezzi A, Barcellini W, Zanella A. Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics. Haematologica. 2012;97(4):516–23.
3. Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis – 2011 update. Br J Haematol. 2012;156(1):37–49.
4. Burroughs LM, Woolfrey AE, Storer BE, Deeg HJ, Flowers ME, Martin PJ, Carpenter PA, Doney K, Appelbaum FR, Sanders JE, Storb R. Success of allogeneic marrow transplantation for children with severe aplastic anaemia. Br J Haematol. 2012;158(1):120–8.
5. Camaschella C, Poggiali E. Inherited disorders of iron metabolism. Curr Opin Pediatr. 2011; 23(1): 14–20.
6. Collard KJ. Iron homeostasis in the neonate. Pediatrics 2009;123:1208–16.
7. Fretham SJ, Carlson ES, Georgieff MK. The role of iron in learning and memory. Adv Nutr. 2011; 2(2):112–21.
8. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. Cell. 2010;142(1):24–38.
9. Lozoff B. Early iron deficiency has brain and behavior effects consistent with dopaminergic dysfunction. J Nutr. 2011;141(4):740–6.
10. Meier ER, Miller JL. Sickle cell disease in children. Drugs. 2012;72(7):895–906.
11. Paul SP, Taylor TM, Barnard P. Severe iron deficiency anaemia as a manifestation of silent coeliac disease: case report and literature review. J Fam Health Care. 2010;20(2):56–9.
12. Pospíšilová D.: Anémie chronických chorob. Pediatr pro praxi, 2001;(6):39–43.
13. Pospíšilová D.: Sideropenická anémie v dětském věku. Pediatr pro praxi, 2001; (6):39–43.
14. Pospíšilová D., Jelínek J.: Infekce parvovirem B19 v dětském věku. Čes-Slov Pediat. 2004;59(8): 431–8.
15. Schilling RF. Risks and benefits of splenectomy versus no splenectomy for hereditary spherocytosis--a personal view. Br J Haematol. 2009;145(6):728–32.

23 Trombocytopenie v dětském věku

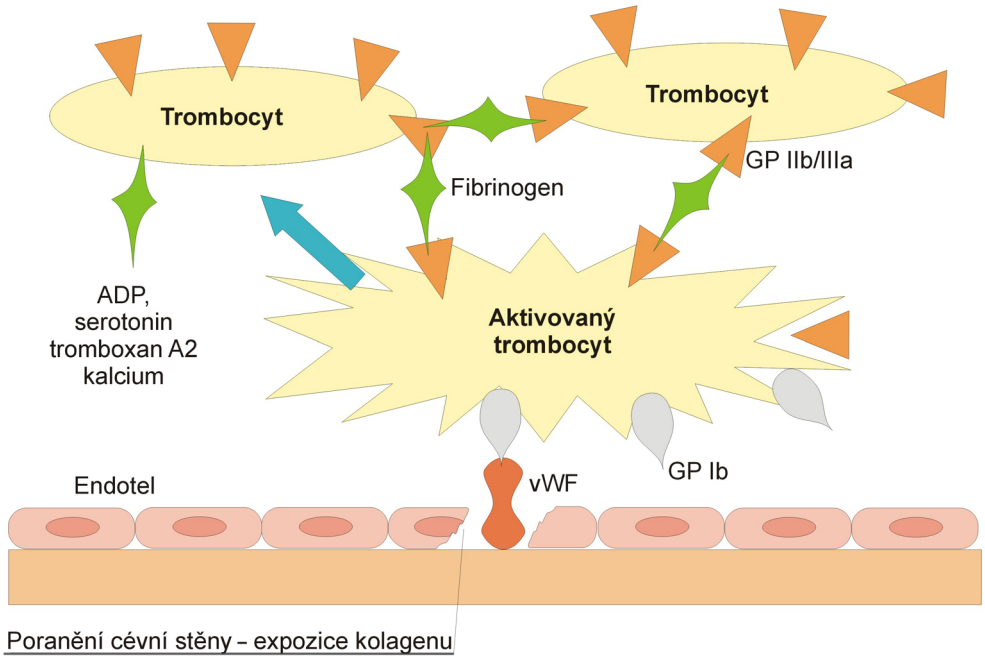
Dagmar Pospíšilová

Trombocyty jsou malé bezjaderné krevní elementy, které vznikají z megakaryocytů v kostní dřeni jako jejich cytoplazmatické fragmenty se složitou vnitřní strukturou. V klidovém stavu mají tvar disku s hladkým povrchem. Vzhledem k tomu, že jsou bezjaderné, nemají schopnost proteosyntézy. Energii získávají při degradaci glukózy a oxidativní fosforylaci a uchovávají ve formě adenosintrifosfátu (ATP).

Normální počet trombocytů je 150–440 × 10^9/l, velikost 0,5 × 0,3 μm a střední objem trombocytu 7,1 fl. V organizmu je denně produkováno 2 × 10^{11} trombocytů. Trombocyty vznikají v kostní dřeni z megakaryocytů odštěpováním jejich cytoplazmy. Proces megakaryopoezy ovlivňuje řada růstových faktorů, nejvýznamnějším z nich je trombopoetin (TPO). V cirkulaci trombocyty přežívají 7–10 dní, v průběhu patologických stavů může být jejich přežívání zkráceno na několik hodin až desítky minut. V oběhu cirkuluje 70 % trombocytů, zbývajících 30 % z nich je soustředěno ve slezině.

23.1 Funkce trombocytů

Trombocyty jsou nezbytnou složkou první fáze procesu koagulace. Kromě klíčové úlohy ve tvorbě primární hemostatické zátky (obr. 23.1) hrají významnou roli také při udržování integrity cévní stěny. Účastní se i imunitních pochodů, především zánětlivých reakcí a hojení ran. Mají schopnost chemotaxe a fagocytózy. Aktivované trombocyty jsou zdrojem účinných mediátorů zánětu, které působí vazoaktivně a chemotakticky. Na svém povrchu exprimují nespecifické antigeny (HLA antigeny 1. třídy, antigeny ABO systému), specifické antigeny (HPA-1 až HPA-8 – human platelet antigen), membránové glykoproteiny (GP) jako receptory sloužící k interakci trombocytů (GP Ia/IIa – receptor pro kolagen, GP Ib/IX – receptor pro vWF, GP Ic/IIa – receptor pro fibronektin, GP IIb/IIIa – receptor pro fibrinogen a vWF, GP IV – receptor pro trombospondin) a receptory pro IgG, IgE a složky komplementu. Membránové glykoproteiny (hlavně GP IIb-IIIa a Ib-IX) jsou často terčem tvorby trombocytárních protilátek.



Obr. 23.1: Schéma primární hemostázy

Definice trombocytopenie

Trombocytopenie je charakterizována poklesem počtu trombocytů pod 150×10^9_9/l. V některých případech může být provázena i trombocytopatií – poruchou destičkové funkce v kterékoli fázi její aktivace.

Klasifikace trombocytopenií

Trombocytopenie dělíme většinou podle patofyziologie (tab. 23.1). Celou skupinu je možno též rozdělit na poruchy vrozené a získané. Klinicky významné vrozené trombocytopenie jsou obvykle diagnostikovány v dětském věku.

Tab. 23.1: Klasifikace trombocytopenií podle patofyziologie

I. Zvýšená destrukce trombocytů	
A. Imunitní trombocytopenie	
Primární	idiopatická trombocytopenická purpura (ITP)
Sekundární	léky indukovaná trombocytopenie
	trombocytopenie indukovaná infekcí (HIV, EBV, CMV, parvovirus B19, rubeola, varicela)
	posttransfuzní purpura
	Evansův syndrom (autoimunní trombocytopenie a hemolytická anémie)
	systémový lupus erytematodes (SLE)
	hypertyreóza
	lymfoproliferativní onemocnění
Neonatální imunitní trombocytopenie	neonatální aloimunitní trombocytopenie
	trombocytopenie novorozence matky s ITP
B. Neimunní trombocytopenie	
Zvýšená konsumpce	trombotická trombocytopenická purpura (TTP)
	hemolyticko-uremický syndrom (HUS)
	syndrom disseminované intravaskulární koagulace (DIC)
	Kassabachův-Merrittové syndrom
	cyanotické srdeční vady
Zvýšená destrukce	akutní infekce
	kardiopulmonální bypass, obstrukce výtoku levé komory
	léky (ristocetin, protaminsulfát, bleomycin)
II. Snížení produkce trombocytů (defektní trombopoeza)	
A. Infiltrace kostní dřeně:	
Maligní onemocnění:	primární maligní procesy kostní dřeně: leukémie, myelofibróza, MDS, LCH
	metastázující onemocnění: lymfom, neutroblastom, metastázy solidních nádorů
Benigní onemocnění:	osteopetróza
	střádavá onemocnění
B. Hypoplazie nebo suprese megakaryocytů:	
Léky	chlorothiazidy
	estrogeny
	tolbutamid
Vrozené syndromy selhání kostní dřeně:	trombocytopenie s chyběním radia
	amegakaryocytární trombocytopenie
	Fanconiho anémie
Chromozomální vady	trizomie 13, 18
Jiné	megaloblastická anémie
	těžká sideropenická anémie

Dědičné trombocytopenie	Bernardův-Soulierův syndrom
	Wiskottův-Aldrichův syndrom
	Mayova-Hegglinova anomálie
	syndrom šedých destiček a jiné poruchy alfa-granul
Získané aplazie kostní dřeně	idiopatické
	indukované léky
	indukované radiací
	po virových infekcích (hepatitis, HIV, EBV)
III. Abnormální distribuce trombocytů	
A. Hypersplenizmus	onemocnění jater
	hemoblastózy
	cyanotické srdeční vady
	Gaucherova choroba
	infekce
B. Hypotermie	

Klinické příznaky trombocytopenie

Klinickým důsledkem poklesu počtu trombocytů je krvácení do kůže a sliznic (obr. 23.2). Objevuje se spontánní nadměrná tvorba hematomů a petechie na kůži a sliznicích, zejména v dutině ústní. Při těžké trombocytopenii se mohou objevit závažnější projevy krvácení jako jsou masivní epistaxe, krvácení do gastrointestinálního a urogenitálního traktu. Nejobávanější a život ohrožující komplikací je krvácení do CNS. Závažná krvácení se mohou objevit také po úrazech, operačních výkonech nebo extrakci zubů.

Laboratorní vyšetření

Počet trombocytů je dnes stanovován většinou v automatických analyzátorech. Při hodnocení odchylek počtu trombocytů je důležité zhodnotit **morfologii trombocytů v nátěru periferní krve**. Je nutno vyloučit přítomnost shluků trombocytů a výrazně malých nebo velkých trombocytů, jejichž velikost je mimo rozmezí rozptylu analyzátoru, a které tak mohou být zaměněny za jiné buňky. Skutečný počet trombocytů může být v obou uvedených případech vyšší než jsou hodnoty zjištěné analyzátorem. Při podezření na poruchu tvorby destiček je nezbytné vyšetřit **počet a morfologii megakaryocytů v kostní dřeni**. Pro snížení počtu trombocytů je dále charakteristické **prodloužení doby krvácivosti**, patologická **retrakce koagula a konzumpce protrombinu.**

K určení destičkové hemostatické kapacity v plazmě je možno použít testu PFA 100 (platelet function analyser), při kterém je pomocí tlakového senzoru měřen tzv. uzavírací čas – doba nutná k vytvoření destičkové zátky. Uzavírací čas je funkcí počtu a aktivity destiček, aktivity vWF a hematokritu. Touto metodou je možno detekovat také deficit vWF, dysfunkci trombocytů po lécích (acetylosalicylová kyselina), kongenitální a získané defekty adheze a agregace. Výsledky ostatních koagulačních vyšetření (protrombinového času, parciálního tromboplastinového času a trombinového času) nejsou u trombocytopenií a trombocytopatií patologické.

K potvrzení autoimunního původu trombocytopenie je možno použít vyšetření **trombocytárních protilátek.** Průkaz protilátek proti povrchovým antigenům trombocytů (převážně

glykoproteinům) má svůj jednoznačný diagnostický význam pro diagnózu imunitní trombocytopenie. Je možno vyšetřovat protilátky volně přítomné v séru nebo vázané na destičky.

23.1 Imunitní trombocytopenická purpura (dříve Morbus maculosus Werlhofi)

Definice

Imunitní trombocytopenická purpura (ITP) je nejčastějším autoimunitním onemocněním postihujícím krevní elementy a současně nejčastějším typem trombocytopenie v dětském věku.

ITP je získané krvácivé onemocnění charakterizované:

- produkcí autoprotilátek proti trombocytům a urychlenou destrukcí komplexů trombocytů s navázanou protilátkou v buňkách monocyto-makrofágového systému,
- zkráceným přežíváním trombocytů,
- izolovanou trombocytopenií ($\leq 100 \times 10^9$/l).

Pro ITP bez zjištěné vyvolávající příčiny se používá název „primární ITP", pro ITP doprovázející jiná onemocnění, například systémový lupus eytematodes, je používán termín „sekundární ITP".

Epidemiologie

Incidence ITP v dětském věku je udávána v rozmezí 4–8/100 000 dětí/rok. Maximum výskytu je popisováno ve věku 2–8 let. Pouze 10 % pacientů s ITP tvoří kojenci, 20 % děti starší 10 let. Dívky a chlapci jsou na rozdíl od dospělých s ITP postiženi přibližně stejně. Sezónní výskyt s nakupením případů v podzimních a jarních měsících je dáván do souvislosti s vyšší incidencí virových infekcí. K rozvoji imunitní trombocytopenie u dětí může dojít také po očkování živými vakcínami (příušnice, spalničky, zarděnky), po podávání léků (antibiotika, nesteroidní antiflogistika, paracetamol, mukolytika, antiepileptika) a v důsledku některých virových infekcí, především varicelly, infekce virem Epstein-Barrové (EBV), cytomegalovirem (CMV), parvovirem B19, virem HIV a hepatitidy C. Incidence ITP asociované s očkováním proti příušnicím, spalničkám a zarděnkám je přibližně 1 případ na 40 000 dávek vakcíny a je 10–20× nižší než incidence ITP po přirozené infekci. Závažné krvácení je vzácné, trombocytopenie odezní u 93 % pacientů do 6 měsíců.

Formy onemocnění

ITP u dětí se liší od onemocnění u dospělých. Rozlišujeme formu akutní a chronickou. **Pro dětský věk je, na rozdíl od dospělých, typická akutní forma ITP** (tab. 23.2), která se nejčastěji vyskytuje u předškolních dětí.

Tab. 23.2: Rozdíly mezi akutní a chronickou ITP

	Akutní ITP	Chronická ITP
Věk	2–8 let	nad 10 let
Distribuce pohlaví	stejná	dívky/chlapci 3 : 1
Sezónní výskyt	jaro	celý rok
Infekce v anamnéze	80 %	většinou ne
Začátek	náhlý	pozvolný
Eozinofilie a lymfocytóza	častá	vzácná
Trombocytární protilátky	pozitivní u 30 % pacientů	většinou pozitivní
Trvání	obvykle 2–6 týdnů	déle než 1 rok
Prognóza	spontánní remise v 80 %	fluktuující chronický průběh

Akutní ITP je charakterizována většinou rychlým nástupem krvácivých projevů a výrazným poklesem počtu trombocytů na velmi nízké hodnoty, a to u 80 % pacientů < 20 × 10^9/l, často i méně než 10 × 10^9/l (4,5). Výsevu purpury předchází obvykle lehce probíhající virová infekce dýchacích cest nebo vakcinace v průběhu 1–4 týdnů před manifestací nemoci. Akutní ITP je považována za onemocnění, které trvá týdny až měsíce a odezní většinou spontánně bez následků („self limited disease"). U části dětských pacientů se však může objevit závažné krvácení: dlouhotrvající epistaxe, krvácení do gastrointestinálního traktu nebo metroragie. Nejobávanější a život ohrožující komplikací je krvácení do CNS.

U 10–20 % dětských pacientů přechází onemocnění do chronicity. **O chronické formě** hovoříme tehdy, pokud trombocytopenie trvá déle než 6 měsíců. Větší sklon k rozvoji chronické ITP je popisován u dětí starších 10 let a adolescentů.

Termíny **akutní a chronická ITP** jsou zatím běžně používány, v roce 2010 však byly mezinárodní skupinou expertů na poli ITP navrženy změny terminologie. Místo akutní ITP byl navržen termín „nově diagnostikovaná ITP" a pro ITP v trvání nad 3 měsíce název „perzistující ITP". Chronická ITP by měla být nově definována trváním nad 12 měsíců. Tyto návrhy jsou nyní ve fázi diskuze mezi hematologickou veřejností.

Etiologie a patogeneze

ITP je typické autoimunitní onemocnění. Jeho příčinou je ztráta tolerance s tvorbou autoprotilátek proti povrchovým antigenům vlastních trombocytů, nejčastěji proti glykoproteinům membrány (GP IIb-IIIa, Ib-V-IX, Ia-IIa). Protilátky jsou produkovány B lymfocyty a vážou se na trombocyty. U většiny dětí vzniká ITP v souvislosti s předchozí virovou infekcí.

Klinický obraz a průběh onemocnění

Vznik **akutní ITP** je obvykle náhlý. U jinak doposud zdravého dítěte se s odstupem 2–4 týdnů po lehce probíhající infekci horních dýchacích cest začne objevovat krvácení do kůže a sliznic ve formě hematomů, petechií a sufuzí. Maximum výsevu petechií bývá obvykle na krku, horní části trupu a na končetinách (obr. 23.2). Krátké epistaxe, krvácení do sliznice dutiny ústní ve formě petechií nebo drobných sufuzí jsou přítomny asi u 25 % dětí. Frekvence závažného krvácení (hematemeza, meléna a hematurie) je udávána různě, v rozmezí mezi 3–17 %. U adolescentních dívek se může objevit významná metroragie. Incidence **krvácení do CNS**

je udávána v rozmezí 0,17–0,9 % . Za rizikové faktory jeho vzniku je považována hodnota trombocytů pod 20 × 10^9/l, úraz hlavy a podání léků s antiagregačním účinkem, dle některých autorů i přítomnost hematurie. K jeho klinickým projevům patří náhlá bolest hlavy a další projevy nitrolební hypertenze.

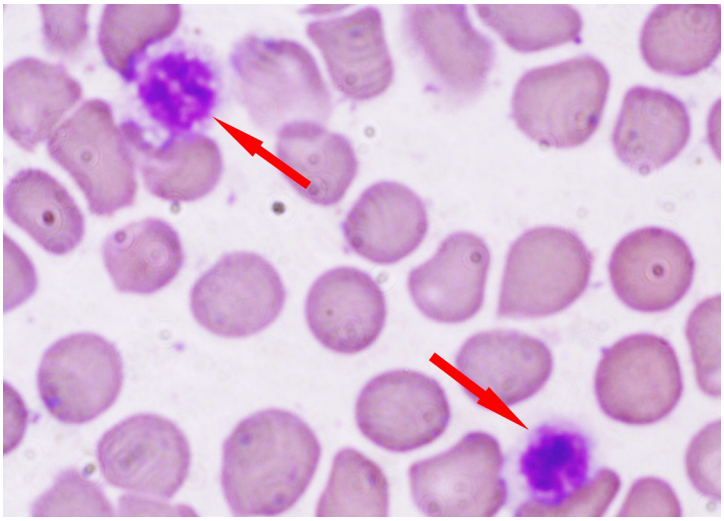
Obr. 23.2: Krvácení do kůže u dítěte s akutní ITP

Kromě krvácivých projevů nejsou u dítěte přítomny jiné klinické příznaky. U méně než 10 % dětí bývá přítomna hraniční splenomegalie. Výraznější splenomegalie současně s přítomností jiných patologických nálezů (lymfadenopatie, hepatomegalie, ikterus) však musí vždy vést k opatrnosti a být podnětem pro širší diagnostickou rozvahu a pátrání po jiném onemocnění.

Počet trombocytů se asi u 50 % dětí normalizuje do 4–8 týdnů, u 2/3 dětí v průběhu 3 měsíců. Přibližně 75 % dětí dosáhne remise za 6 měsíců.

Diagnóza

Podkladem pro diagnostický postup je podrobná a pečlivá rodinná a osobní anamnéza a důkladné klinické vyšetření. V případech s typickou anamnézou a klinickým obrazem stačí ke stanovení diagnózy ITP **kompletní krevní obraz včetně počtu retikulocytů**, je však nutno provést jeho **detailní analýzu s pozorným zhodnocením nátěru periferní krve**: diferenciálního rozpočtu a morfologie leukocytů, erytrocytů, velikosti a tvaru trombocytů. Při vyšetření krevního obrazu nacházíme u ITP izolované snížení počtu trombocytů, většinou < 20 × 10^9/l, často i méně než 10 × 10^9/l. Některé trombocyty v nátěru mohou být velké, neboť se jedná o mladé trombocyty. Při hodnocení počtu trombocytů v automatickém analyzátoru krevních elementů mohou být velké trombocyty zaměněny za erytrocyty a výsledný počet trombocytů z analyzátoru je potom falešně nízký. Přítomnost velkých trombocytů může upozornit na některé typy vrozených trombocytopenií (Bernardův-Soulierův syndrom, Mayova-Hegglinova anomálie, viz obr. 23.3). Falešně nízký počet trombocytů může být způsoben i tvorbou jejich shluků.



Obr. 23.3: Velké trombocyty dosahující velikosti erytrocytů (Mayova-Hegglinova anomálie)

V krevním obrazu může být mírná eozinofilie. Při dalších patologických nálezech jako je anémie, leukocytóza, leukopenie, známky hemolýzy, změny morfologie krevních elementů, je nutno pátrat po jiné příčině trombocytopenie a rozšířit panel vyšetření dle typu patologických nálezů. **Vyšetření krevního obrazu je nutné provádět opakovaně k posouzení dynamiky a vyloučení rozvoje jiných onemocnění.**

Vyšetření kostní dřeně není v typických a nekomplikovaných případech pro diagnózu ITP nezbytně nutné. Jeho provedení je však jednoznačně indikováno při jakýchkoliv pochybnostech vyplývajících z hodnocení klinického nálezu nebo krevního obrazu. Cílem vyšetření kostní dřeně je vyloučení jiného onemocnění jako je leukémie, aplastická anémie, myelodysplastický syndrom, Fanconiho anémie, případně dalších patologických procesů v kostní dřeni. Vyšetření kostní dřeně je doporučeno provést při špatné odpovědi na léčbu, při atypickém průběhu onemocnění a také u všech pacientů při přechodu do chronicity. Indikace vyšetření kostní dřeně před zahájením léčby kortikoidy je zatím stále zdrojem diskuzí. Většina hematologů toto vyšetření provádí, někteří je však nepovažují za nutné. V kostní dřeni pacientů s ITP obvykle nalézáme normální buněčnost a normální nebo zvýšený počet megakaryocytů s převahou mladších forem. Při dalších patologických nálezech je nutno pátrat po jiném onemocnění.

V případě anamnézy rizikového chování adolescentních pacientů nebo jejich rodičů je nutné vyloučit také infekci virem HIV a hepatitidy C. U dospělých pacientů s ITP je dnes již sérologické vyšetření k vyloučení infekce HIV a hepatitidy C doporučeno provádět rutinně. U dětí je v některých případech vhodné vyloučit infekce, které mohou být provázeny akutní trombocytopenií a mohou u menších dětí probíhat nenápadně, jako je infekce virem CMV, EBV a parvovirem B19. K vyloučení současné probíhající autoimunitní hemolytické anémie je v indikovaných případech vhodné provést přímý antiglobulinový (Coombsův) test (PAT). Jeho pozitivita byla popsána u 22 % pacientů s ITP i bez přítomnosti zjevné hemolýzy. Vzhledem k tomu, že trombocytopenie může být prvním příznakem systémového lupus erytematodes (SLE), je zejména u větších dětí s déletrvající trombocytopenií vhodné provést vyšetření antinukleárních protilátek (ANA). Pozitivita ANA je popisována až u 30 % dětí s ITP bez známek onemocnění SLE. Dle některých autorů jeho pozitivita může predikovat vývoj do chronicity. Pro potvrzení diagnózy SLE je nutné vyšetření rozšířit o další testy (protilátky proti dvouvláknové DNA a další speciální testy).

Pokud onemocnění trvá déle než 3 měsíce nebo je rezistentní na léčbu 1. linie, je dle nejnovějších doporučení indikováno, kromě již výše uvedených, doplnit o další vyšetření: vyloučení poruch imunity, především běžného variabilního imunodeficitu (CVID) a autoimunitního lymfoproliferativního syndromu, které se s ITP často sdružují, je důležité před rozhodnutím o splenektomii.

Doporučená vyšetření u perzistující ITP:

- vyšetření kostní dřeně,
- testy k vyloučení chronické infekce (HIV, HCV, HP, Parvovirus B19, CMV),
- antinukleární protilátky,
- antifosfolipidové protilátky (včetně ACA a LA),
- hladiny Ig,
- funkce štítné žlázy.

Vyšetření **trombocytárních protilátek** u akutní ITP není rutinně prováděno a není pro diagnózu nezbytné. Průkaz protilátek proti povrchovým antigenům trombocytů má svůj diagnostický význam pro diagnózu imunitní (protilátkami indukované) trombocytopenie. Trombocytární protilátky se však nevyskytují výhradně u primární ITP, ale i u sekundární ITP při jiných onemocněních provázených trombocytopenií (HIV infekce, SLE, Hodgkinův lymfom, Evansův syndrom aj.). Je možno vyšetřovat protilátky volně přítomné v séru nebo vázané na destičky. Je nutno mít na paměti, že senzitivita vyšetření volných protilátek v séru u pacientů s ITP je nízká, protože protilátky jsou většinou vázané na povrch trombocytů. K určení protilátek vázaných na trombocyty je možno použít několik různých metod s rozdílnou specificitou a senzitivitou (antigen-capture assay, immunobead assay, monoclonal antibody immobilization of platelet antigens – MAIPA). Těmito metodami je možné zjistit specifické protilátky proti všem hlavním glykoproteinům membrány trombocytu. Vyšetření protilátek vázaných na trombocyty přináší značné nároky na množství odebrané krve zejména při nízkém počtu trombocytů, proto je jejich použití u malých dětí s trombocytopenií omezeno. Negativní nález protilátek nevylučuje diagnózu ITP.

Diferenciální diagnóza

Pečlivá anamnéza, důkladné klinické vyšetření a výsledky detailní analýzy krevního obrazu jsou podkladem pro další diagnostický postup. Trombocytopenie může být prvním příznakem řady onemocnění. Pokud je nízký počet trombocytů při vyšetření krevního obrazu v kontrastu s negativním klinickým nálezem, je vždy nutno vyloučit tzv. pseudotrombocytopenii, která vzniká shlukováním trombocytů působením kyseliny ethylendiamintetraoctové (EDTA). Tu vyloučíme vyšetřením nátěru periferní krve a vyšetřením počtu trombocytů z venózní krve odebrané do citrátu sodného.

U kojenců a batolat je třeba pomýšlet na **vrozené trombocytopenie**, jejichž první projevy se objevují většinou již v kojeneckém věku. Důležitá je podrobná rodinná anamnéza. Je nutno vyloučit amegakaryocytární trombocytopenii, Wiskottův-Aldrichův syndrom, Mayovu-Hegglinovu anomálii, Bernardův-Soulierův syndrom, případně i některé vzácnější vrozené trombocytopenie. Po vrozených trombocytopeniích je třeba pátrat i u větších dětí s chronickou lehkou trombocytopenií a u dětí se špatnou odpovědí na léčbu kortikoidy a imunoglobuliny.

Imunitní trombocytopenie může být prvním příznakem řady dalších získaných onemocnění před manifestací klasických klinických příznaků, například SLE, Hodgkinova a non-hodgkinského lymfomu, leukémie. Může být jednou z prvních autoimunitních manifestací u vrozených poruch imunity (CVID, ALPS). Může komplikovat jiné nemoci jako dermatomyositis, Juvenilní

idiopatickou artritidu, autoimunitní thyreoiditidu, nespecifické střevní záněty. Je součástí Evansova syndromu. U všech dětí s chronickou ITP je proto nutno na uvedená onemocnění myslet a v případě podezření je vyloučit (tab. 23.3).

Tab. 23.3: Onemocnění asociovaná s chronickou ITP u dětí

Poruchy imunity	hypogamaglobulinemie
	běžný variabilní imunodeficit (CVID)
Lymfoproliferativní onemocnění	autoimunitní lymfoproliferativní syndrom (APLS)
	Hodgkinova nemoc
Onemocnění pojiva	systémový lupus erytematodes
	juvenilní idiopatická artritida
Infekce	HIV, HCV, CMV, EBV, parvovirus B19, HP

23.1.1 Léčba onemocnění

Při volbě léčebného postupu je třeba vycházet z následujících faktů:

- žádná z dodnes používaných léčebných alternativ není kauzální léčbou,
- zatím neexistuje dostatek důkazů o tom, že některá ze současně používaných léčebných alternativ ovlivní další přirozený vývoj onemocnění,
- hlavním důvodem zahájení medikamentózní léčby je snaha o zástavu krvácení nebo obava z nebezpečného krvácení, především krvácení do CNS,
- cílem léčby není plná normalizace počtu trombocytů, ale co nejrychlejší vzestup počtu trombocytů nad hranici, při které již závažné krvácení nehrozí ($\geq 20 \times 10^9$/l).

Názory na způsoby léčby se mění s rozvojem nových poznatků a vývojem nových léčiv. Při rozhodování o strategii léčby by měl být rozhodující především celkový stav dítěte, nikoliv pouze počet trombocytů. Rozhodnutí o léčbě musí být komplexní a individuální, kromě zhodnocení klinického nálezu, závažnosti krvácení a počtu trombocytů je nutno zohlednit také psychosociální aspekty a profil aktivit dítěte. K současným možnostem léčby první linie u akutní formy ITP řadíme observaci pacienta bez medikamentózní léčby, dále léčbu kortikoidy, intravenózními imunoglobuliny, anti-D globuliny a splenektomii, které jsou níže specifikovány.

Observace pacienta bez medikamentózní léčby (metoda „wait and see“)

Vzhledem k tomu, že u většiny pacientů se dá očekávat spontánní vzestup počtu trombocytů v průběhu týdnů, je u pacientů s typickým obrazem ITP s krvácivými projevy na kůži bez závažného slizničního krvácení nebo bez orgánového krvácení možné vyčkat průběhu onemocnění bez zahájení medikamentózní léčby. Předpokladem je dobrá spolupráce s rodinou pacienta a dobrá dosažitelnost zdravotnického zařízení. Velmi důležité je řádné poučení a souhlas rodičů, případně podpůrná léčba (antifibrinolytika, hormonální antikoncepce k prevenci metroragie).

Rodiče dítěte s ITP musí být řádně poučeni především o nutnosti omezení fyzických aktivit dítěte, které by mohly způsobit trauma (jízda na kole, na kolečkových bruslích, skateboardu, gymnastika, skoky, lezení po skalách, potápění a kontaktní sporty s možnou agresí spoluhráče) a o zákazu používání léků, které interferují s funkcí trombocytů, jako např. obsahující kyselinu acetylosalicylovou a nesteroidní antiflogistika. Ve věkové skupině batolat a mladších předškolních dětí je však restrikce fyzických aktivit dítěte často velmi obtížná. Pro malé děti je

doporučeno používat helmu pro ochranu hlavy a provést opatření k prevenci pádu z postýlky. Po úrazech, zejména traumatu hlavy nebo břicha, by dítě s ITP s nízkým počtem trombocytů mělo být neprodleně vyšetřeno lékařem. Dětský pacient s ITP může být v tomto případě ošetřován v ambulantním režimu a kontrolován 2–3× týdně, případně denně až do doby, kdy se přestanou objevovat nové krvácivé projevy a počet trombocytů začne stoupat. Trombocyty většinou stoupají nad hladinu 30×10^9/l v průběhu několika týdnů.

Pokud má dítě závažnější projevy krvácení (masivní epistaxe, krvácení do spojivky, do sliznice dutiny ústní, hematurie, metroragie, hematemeza nebo meléna), mělo by být léčeno.

Kortikoidy

Kortikoidy jsou používány pro léčbu ITP u dospělých i dětí již desítky let, jsou stále často používaným lékem první volby u akutní ITP. Bylo prokázáno, že léčba kortikoidy má za následek rychlejší vzestup počtu trombocytů ve srovnání s pouhou observací.

Mechanizmy účinku kortikoidů:

- blokují pohlcování destiček s navázanými protilátkami v buňkách retikuloendotelového systému,
- snižují produkci protilátek proti trombocytům,
- snižují afinitu protilátek k destičkové membráně,
- stabilizují membrány endoteliálních buněk,
- zvyšují integritu kapilár.

Mechanizmy účinku vysvětlují, proč krvácivé projevy po nasazení kortikoidů obvykle vymizí dříve, než je zaznamenán vzestup počtu trombocytů. Nejčastěji jsou podávány 2 mg Prednisonu/kg/den (maximálně 60 mg/kg/den) ve 3 denních dávkách po dobu 2–3 týdnů. Pokud dojde ke vzestupu počtu trombocytů, kortikoidy mohou být postupně vysazovány v průběhu dalších 2 týdnů. Pokud po této době podávání není patrná příznivá odpověď, je velmi nepravděpodobné, že se dostaví v dalším průběhu a kortikoidy mají být rovněž vysazeny. V posledních letech je preferována aplikace vysokých dávek kortikoidů v krátkém časovém intervalu: 4 mg/kg/den per os 4 dny nebo methylprednisolon 20–30 mg/kg i.v. 3 dny. Při krátkodobém použití vysokých dávek kortikoidů dochází k rychlejšímu vzestupu počtu trombocytů a jsou minimalizovány jejich vedlejší účinky.

Přibližně u 50 % pacientů dojde po vysazení úvodní dávky kortikoidů k poklesu počtu trombocytů, který nemusí dosahovat diagnostických hodnot. Většina těchto pacientů nevyžaduje další léčbu. Pokud je léčba nezbytná, je možné nahradit dlouhodobé podávání kortikoidů intravenózními imunoglobuliny. V některých případech je přijatelné dočasné obdenní podávání malých dávek kortikoidů. **Dlouhodobé denní podávání kortikoidů je však u dětských pacientů s ITP vzhledem k riziku rozsáhlých nežádoucích účinků nevhodné.**

Intravenózní imunoglobuliny (IVIG)

Příznivý efekt IVIG u ITP prokázán v mnoha studiích a vysoké dávky imunoglobulinů (HD IVIG) byly v 90. letech používány v řadě zemí jako lék první volby v léčbě akutní ITP (USA, Kanada, Švýcarsko). IVIG jsou lékem volby při závažných krváceních, kdy je nutno rychle zvýšit počet trombocytů.

Hlavní mechanizmy účinku vysokých dávek imunoglobulinů (HD IVIG) jsou následující:

- blokáda Fc-receptorů ve slezině se sníženým vychytáváním trombocytů s navázanou protilátkou,
- inhibice vazby autoprotilátky ke GPIIb/IIIa,
- snížení tvorby trombocytárních protilátek v rámci snížení celkové produkce IgG a IgM protilátek vyvolané zásahem do imunoregulační funkce T a B lymfocytů,
- modulace imunitní odpovědi působením antiidiotypových protilátek zásahem do rovnováhy idiotypové – antiidiotypové sítě,
- „clearance" perzistující virové infekce,

Blokáda Fc receptorů je přechodná, účinek léčby HD IVIG je proto dočasný.

Při léčbě akutní ITP byla dříve doporučována celková dávka 2 g/kg, která byla podávána po dobu 5 dní rozděleně v dávkách 0,4 g/kg, nebo po dobu 2 dnů v dávce 1 g/kg/den. Později byl popsán i příznivý účinek jedné dávky IVIG 0,8–1 g/kg s podáním další stejné dávky pouze v případě, že nedojde ke vzestupu počtu trombocytů nad $30{,}0 \times 10^9$/l do 72 hodin po první aplikaci. Tento postup je dnes používán na většině pracovišť.

Před podáním IVIG není u klinicky jasné ITP nutno provádět vyšetření kostní dřeně, to se doporučuje provést pouze v případě neúspěchu léčby. Nevýhodou podávání IVIG je i dnes riziko přenosu agens přenášených krevními deriváty, nutnost žilního přístupu, většinou i hospitalizace pacienta a vysoká cena přípravku. Jejich podání může být provázeno řadou vedlejších účinků: „flu-like„ příznaky (teplota s třesavkou a bolesti hlavy), urticaria, hypotenze a bronchospasmus, nausea, zvracení, v 10 % případů byla popsána aseptická meningitida. Frekvence alergických reakcí je vyšší u pacientů s vrozeným deficitem IgA.

Anti-D globulin

Patří mezi léky první linie ve Spojených státech amerických a Kanadě. V Evropě byla jeho registrace zastavena, proto podrobnosti o jeho používání nejsou v textu uvedeny.

Splenektomie

Názory na provedení splenektomie u pacientů s chronickou ITP nejsou jednotné. Přístup je však odlišný od přístupu k dospělým nemocným. Do 5 let věku se splenektomie nedoporučuje vzhledem k vyššímu riziku závažných infekčních komplikací při nezralosti imunitního systému. Obvykle dominuje snaha odsunout splenektomii na co nejpozdější dobu, většinou je doporučována až po l roce od stanovení diagnózy, a to při rezistenci na léčbu s trvale nízkým počtem trombocytů s výraznými krvácivými projevy. Na druhé straně však může chronická ITP nezbytným omezením fyzických aktivit u některých dětí snížit významně kvalitu života, proto je potřeba při rozhodování o indikaci splenektomie u některých pacientů, hlavně adolescentů, brát i tuto skutečnost v úvahu. Rozhodnutí o splenektomii je individuální a nutně by mělo mimo jiné zohlednit i psychosociální aspekty.

Riziko krvácení do CNS u chronické ITP je velmi nízké – pod 1 %, zatímco riziko sepse po splenektomii je 1–3% a přetrvává po celý život. Riziko peroperačního úmrtí je 1 %. V poslední době se objevují práce o dlouhodobém trombofilním riziku po SPE. Všechna tato fakta podporují oprávněnost zdrženlivého přístupu k indikaci splenektomie u dětí. V dnešní době je již preferována laparoskopická splenektomie, která však patří do rukou zkušeného dětského chirurga na akreditovaných pracovištích dětské chirurgie.

U 70–80 % dětí dochází k normalizaci trombocytů, u části pacientů však s odstupem času trombocyty klesají, většinou však nikoliv pod 30×10^9/l.

V období 2–4 týdny před splenektomií se doporučuje očkování pneumokokovou, hemofilovou a meningokokovou vakcínou pro prevenci vzniku závažných sepsí způsobených těmito opouzdřenými bakteriemi. Penicilinová profylaxe je některými autory zpochybňována. U chronické ITP je však z tohoto pohledu nutno připomenout, že u většiny dětí může být přítomen sekundární přechodný imunodeficit, v důsledku předchozí léčby HD IVIG, kortikoidy a Rituximabem. Toto riziko by mělo být při rozhodování bráno v úvahu.

Trvalý příznivý efekt splenektomie na průběh onemocnění je možno očekávat u 60–75 % pacientů.

Zvláštní doporučení platí pro léčbu **závažného krvácení**. Terapie život ohrožujícího krvácení jako je krvácení do CNS je empirická a agresivní. Zahrnuje podání trombocytárních koncentrátů, vysokých dávek intravenózních kortikosteroidů a současně HD IVIG. Podání trombocytárních náplavů, nejlépe ze separátoru krevních destiček, má své opodstatnění pouze při závažném krvácení. Podané trombocyty jsou velmi rychle destruovány po navázání protilátky v buňkách monocyto-makrofágového systému a efekt jejich podání je jen krátkodobý (většinou několik hodin).

Léčba dítěte s **chronickou formou ITP** by měla být individuální, rozhodnutí o nutných diagnostických testech a optimální léčbě by měla být v rukou zkušeného dětského hematologa. U všech pacientů je především důležité vyloučit jiná onemocnění provázená chronickou trombocytopenií (tab. 23.4). Pacienty s počtem trombocytů nad 30×10^9/l většinou není potřeba léčit. Je však nezbytná důsledná prevence úrazů a zákaz sportů s přímým fyzickým kontaktem spoluhráčů. Pacienti i rodiče by opět měli být poučeni o riziku krvácení při úrazech a operačních zákrocích. Platí zde všechna opatření platná pro pacienty s akutní ITP. S ohledem na psychosociální aspekty je především u adolescenčních pacientů nutný individuální přístup.

Při léčbě chronické formy onemocnění jsou nejčastěji používány kortikoidy, IVIG a splenektomie. Kortikoidy jsou většinou podávány v tzv. pulzech (vysoké dávky podávané krátkou dobu), po jejich aplikaci se mohou kortikoidy rychle vysadit. Tento způsob podání výrazně omezuje jejich nežádoucí účinky na hypothalamo-hypofyzární osu. Dlouhodobé denní podávání kortikoidů se rovněž nedoporučuje pro možné vedlejší následky. Někteří hematologové preferují podávání malých dávek kortikoidů obden. Druhou možností je podávání HDIVIG, které se aplikují periodicky v odstupu 2–4 týdnů, většinou v jednodenní infuzi v dávce 0,8–1 g/kg/den. Efekt není trvalý, tento postup však umožňuje oddálit provedení splenektomie. Je možno použít ještě i další léky s imunosupresivním nebo imunomodulačním účinkem (tab. 23.4). Podávání cytostatik je u dětí nutno velmi pečlivě zvážit. Většina těchto léků může mít velmi závažné vedlejší účinky.

V posledních letech je u pacientů s refrakterní chronickou ITP používána anti-CD20 monoklonální protilátka (rituximab), která blokádou B lymfocytů zasahuje do tvorby autoprotilátek proti trombocytům. Po jejím podání bylo u 30–50 % dětských pacientů dosaženo remise onemocnění. Léčba však může mít řadu nežádoucích účinků, zhodnocení dlouhodobého efektu vyžaduje delší sledování velkého počtu pacientů.

Nejnovějším typem léků používaných v léčbě ITP jsou neimunogenní peptidy s účinkem trombopoetinu (TPO), tzv. TPO-mimetika, která stimulují produkci trombocytů megakaryocyty. Jsou nyní nově používány v léčbě dospělých pacientů s ITP, s použitím u dětí dosud nejsou dostatečné zkušenosti. V současné době probíhají klinické studie.

Tab. 23.4: Přehled léků používaných v léčbě chronické ITP u dětí

Lék	Dávka	Frekvence	Doba podávání	Vedlejší účinky
Vincristin	0,02 mg/kg	1x týdně	4 týdny	perif. neuropatie, leukopenie
Vinblastin	0,1 mg/kg	1x týdně	4 týdny	dtto
Danazol	300–400 mg/kg	denně	2–3 měsíce	akné, hirsutizmus, ht., zvracení, bolesti hlavy, exantém, oligo-menorea
Cyklofosfamid	1–2 mg/kg/den	denně	3–6 měsíců	suprese KD., alopecie, ht., hemoragická cystitida
Mycophenolate mofetil	250 mg	2x denně	2 měsíce	minimální, dobrá tolerance
Tacrolimus	0,15–0,3 mg/kg/den	2x denně	2 měsíce	Hypertenze, třes, bolesti hlavy, hyperglykémie
Azathioprin	1–3 mg/kg/den	denně	3–6 měsíců	mírná neutropenie
Cyklosporin A	5 mg/kg/den	denně	2–3 měsíce	hypertenze, ht., nt
Interferon alfa	3 mil. MIU/m2	3x týdně	4 týdny	ht., nt., indukce autoimunitního onemocnění
Rituximab	375 mg/m2	1x týdně	4 týdny	alerg. reakce, imunodeficit (deplece B lymfocytů)
Analoga trombopoetinu	–	tablety: denně injekce: 1x týdně	dlouhodobě	fibróza KD, trombóza

KD.: kostní dřeň, ht.: hepatotoxicita, nt.: nefrotoxicita

Prognóza ITP

Na rozdíl od dospělých pacientů, u kterých má ITP ve většině případů chronický průběh, má toto onemocnění v dětském věku velmi dobrou prognózu. Asi 80 až 90 % pacientů se vyléčí do 12 měsíců, méně než 10 % dětí trpí chronickou formou onemocnění. U chronické ITP jsou popisovány spontánní remise, někdy i po mnoha letech trvání choroby.

Těžká chronická perzistující ITP je však závažné onemocnění. Při velmi nízkém počtu trombocytů hrozí riziko nebezpečných krvácení. Podávaná léčba může mít řadu vedlejších účinků, nutná režimová opatření často výrazně omezují normální přirozenou aktivitu pacienta a snižují tak kvalitu jeho života. U rodičů onemocnění vzbuzuje obavy ze závažného krvácení. U těchto pacientů je nutná komplexní péče v centrech dětské hematologie a je nutná úzká spolupráce s praktickým lékařem.

Je nutno mít na paměti, že novorozenci pacientek s chronickou ITP, které byly splenektomovány v dětském věku, a u kterých perzistují protilátky i při často normálním počtu trombocytů, se mohou narodit s těžkou trombocytopenií. Proto by měl být v průběhu těhotenství informován i ošetřující hematolog.

23.2 Polékové trombocytopenie

V dětském věku se s trombocytopenií indukovanou léky setkáváme výrazně méně často než u dospělých. Je známo již více než 80 léků, které mohou způsobit trombocytopenii, užívají se však většinou u dospělých. V patogenezi vzniku polékových trombocytopenií se uplatňují následující mechanizmy:

– přímý toxický účinek léku na dřeň,
– imunitní mechanizmy,
– přímé narušení struktury trombocytů s důsledkem jejich zvýšené „clearance".

U dětí přicházejí v úvahu například cytostatika, karbamazepiny, valproát, barbituráty, penicilíny, cefalosporiny, makrolidy, sulfonamidy, codein, digoxin, furosemid. Průvodní trombocytopenie bývá většinou mírná a nevyžaduje léčbu. Vzhledem ke stále častějšímu používání heparinu k udržování průchodnosti centrálních žilních katetrů, ale i periferních kanyl, je nutno pomýšlet i na **heparinem indukovanou trombocytopenii.** U této obávané komplikace rozeznáváme dva typy trombocytopenie, jejichž patogeneze je odlišná:

– **I. typ** je většinou provázen mírnou trombocytopenií a vzniká na neimunitním podkladě. Vysvětluje se přímým účinkem heparinu na trombocyty. Objevuje se hned první den nebo v následujících dnech po zahájení aplikace. Průběh je mírný, trombocytopenie mizí spontánně po vysazení léku. Může odeznít ještě v průběhu léčby a není kontraindikací k dalšímu podání heparinu.
– **II. typ** má závažnější průběh a vzniká na imunitním podkladě. Vytváří se komplex heparinu se sekrečními produkty alfa granul trombocytů (hlavně PF 4 a vitronectinem). Tyto komplexy indukují tvorbu antiheparinových protilátek, které mají za následek destrukci trombocytů. Objevuje se asi u 5 % léčených pacientů 7.–10. den léčby. Může vést ke vzniku okluzívních vaskulárních lézí. Heparin je nutné vysadit.

23.3 Vrozené trombocytopenie

Vrozené trombocytopenie jsou onemocnění charakterizovaná poruchou tvorby nebo struktury trombocytů a trombocytopenií. Jsou poměrně vzácné. Přehled je uveden v tabulce 23.5. Příznaky hemoragické diatézy se vyskytují většinou již od kojeneckého věku, mohou být různé intenzity, od závažně probíhajících spontánních krvácení k mírným přechodným projevům. U některých chorob této skupiny je kromě trombocytopenie popisována i trombocytopatie, případně i jiné příznaky. Lehčí formy někdy mohou být rozpoznány později a zařazeny mylně mezi chronické formy ITP. Do této skupiny jsou řazena následující onemocnění.

Tab. 23.5: Přehled vrozených trombocytopenií: typ dědičnosti, typy genových defektů a přídatné symptomy

Syndrom (dědičnost)	Mutace genu	Přidružené symptomy
Kongenitální amegakaryocytární trombocytopenie (AR)	*c-MPL*	selhání kostní dřeně ve 2. dekádě
Trombocytopenie s chyběním radia (AR)	není známa	zkrácení/chybění radia oboustranně
Trombocytopenie s radiální synostózou (AR)	HOXA11	synostóza radia a ulny, snížený rozsah pohybu
MYH9-asociované trombocytopenie		
May-Hegglinova anomálie	*MYH9*	neutrofilní inkluze, sensoroneurická hluchota, nefritida, katarakta
Fechtnerův syndrom	MYT0	
Epsteinův syndrom	MYT0	
Sebastianův syndrom	MYT0	
Bernard-Soulierův syndrom (AR)	*GP1BA, GP1BB*	nejsou přítomny
Velokardiofacial / DiGeorge syndrome (CATCH22)	*7GP1BB*	anomálie srdce, tvářové krajiny, gl. parathyroidea, thyrnus, porucha učení/kognitivních funkcí
Vrozená trombocytopenie spojená s AML (AD)	*AML1*	myelodysplazie, akutní myeloidní leukémie
Paris-Trousseau trombocytopenie/Jacobsenův syndrom (AD)	*?FLI1*	psychomotor. retardace, anomálie obličeje (Jacobsenův syndrom)
Syndrom šedých destiček (AD)	není známa	nejsou přítomny
Wiskott-Aldrichův syndrom (X-L)	*WAS*	imunodeficit, ekzém, lymfom
Trombocytopenie vázaná na chromozom X (X-L)	*WAS*	nejsou přítomny
Mutace genu pro GATA-1 protein (X-L)	*GATA1*	anémie, dyserytropoeza, talasemie

AD: autozomálně dominantní, AR: autozomálně recesivní, X-L: dědičnost vázaná na chromozom X

Wiskottův-Aldrichův syndrom (WAS)

Jedná se o vzácné onemocnění s dědičností vázanou na X chromozom. Kromě těžké trombocytopenie s typickým nálezem malých trombocytů patří k základním klinickým příznakům ekzém, hepatosplenomegalie a imunodeficit (dysgamaglobulinémie se snížením IgM, zvýšením IgA a IgG a současně velmi nízké titry isohemaglutininů), jehož důsledkem jsou recidivující infekce (respirační trakt, středouší, sepse a meningitidy). U pacientů je popisována vyšší incidence maligních onemocnění. Diferenciálně diagnosticky je onemocnění nutno odlišit od histiocytózy z Langerhansových buněk. V průběhu nemoci je důležitá důsledná léčba infekcí. Pokud je indikováno podání krevních derivátů, je vhodné je ozářit. Jedinou možností vyléčení je transplantace kostní dřeně. Prognóza onemocnění je špatná, pouze 20 % nemocných se dožívá dospělosti. Výjimečně byly popsány formy onemocnění s velmi mírným průběhem.

Trombocytopenie vázaná na chromozom X je zvláštní variantou Wiskottova-Aldrichova syndromu, u které je přítomna pouze trombocytopenie. Je způsobena **odlišnými mutacemi stejného genu pro WASp.**

Bernardův-Soulierův syndrom

Jde o vzácné autozomálně recesivně dědičné onemocnění, charakterizované lehkou trombocytopenií a výskytem obrovských trombocytů, které dosahují až velikosti lymfocytů. Je prodloužená krvácivost a patologická adheze trombocytů při zachované retrakci koagula. Trombocyty neagregují s ristocetinem za přítomnosti vWF. Agregace v přítomnosti ADP, adrenalinu a kolagenu

je normální. Onemocnění je způsobeno kvalitativním nebo kvantitativním defektem komplexu GP Ib-V-IX, který je možno prokázat vyšetřením GP pomocí monoklonálních protilátek. V léčbě se jako nespecifické léky mohou uplatnit epsilonaminokapronová a tranexamová kyselina, které pomohou při léčbě těžkých epistaxí. Trombocytární koncentráty mohou vést ke tvorbě aloprotilátek, proto se musí podávat velmi uvážlivě. Onemocnění se může objevit i v mírněji probíhajících formách.

Mayova-Hegglinova anomálie

Jedná se o vzácné dominantně dědičné onemocnění charakterizované lehkou trombocytopenií, výskytem velkých trombocytů, přítomností leukocytárních inkluzí (Döhleho inkluze) a různým sklonem ke krvácení. Příčinou je pravděpodobně dezintegrace mikrotubul membrány trombocytů. Toto onemocnění patří mezi nejčastější familiární trombocytopenie. Průběh bývá lehký, v případě krvácení je možno podat trombocytární koncentráty a použít lokální hemostyptika. Diferenciálně-diagnosticky je nutno odlišit Sebastianův syndrom a Fechtnerův syndrom, u kterého je přítomna hluchota, kartarkta a renální selhání.

Amegakaryocytární trombocytopenie

Jedná se o velmi vzácné onemocnění řazené mezi vrozené syndromy selhání kostní dřeně s poruchou trombopoezy, které se manifestuje většinou v kojeneckém věku. Je charakterizováno neimunní trombocytopenií a nepřítomností nebo výraznou redukcí megakaryocytů v kostní dřeni. U některých pacientů je přítomna makrocytóza, zvýšená exprese *i* antigenu a zvýšená hladina HbF, což je důkazem toho, že patogenetický mechanizmus působí na úrovni kmenové buňky. U menší části pacientů jsou přítomny přídatné anomálie (ledviny, srdce aj.). V poslední době byly u pacientů s tímto onemocněním prokázány mutace genu kódujícího trombopoetin. Postupně dochází k rozvoji pancytopenie, byla popsána i zvýšená predispozice pro vznik maligních onemocnění. Jedinou možností léčby krvácivých epizod je podávání trombocytárních náplavů, transplantace kmenových buněk vede k vyléčení onemocnění.

TAR syndrom

Jde o vzácné autozomálně recesivně dědičné onemocnění charakterizované trombocytopenií a oboustranným chyběním radia. Podkladem onemocnění jsou mutace proteinů signální cesty receptoru pro trombopoetin. Diagnóza bývá stanovena již prenatálně nebo v novorozeneckém věku. U kojenců s tímto syndromem se vedle závažné trombocytopenie může objevit výrazná leukocytóza jako projev myeloidní hyperplazie v kostní dřeni. Typickým nálezem v kostní dřeni je výrazné snížení počtu nebo nepřítomnost megakaryocytů. Jedinou možností léčby je podání trombocytárních náplavů při poklesu počtu trombocytů pod 10×10^9/l, ke kterému dochází nejčastěji v prvních měsících života. V dalším průběhu většinou dochází ke spontánnímu vzestupu počtu trombocytů. U pacientů s tímto syndromem se někdy mohou vyskytovat i jiné anomálie orgánů (srdce, ledvin aj.). Prognóza onemocnění bývá dobrá pokud se dítě dožije roku života.

Existují i velmi vzácné trombocytopenie (většinou doprovázené trombocytopatií) způsobené poruchou destičkové uvolňovací reakce, většinou poruchou alfa-granul (storage pool disease, Heřmanského-Pudlákův syndrom, syndrom šedých destiček, Paris-Trousseau syndrom, Faktor V-Quebec syndrom, Fechtnerův syndrom, Montreal syndrom, Chediak-Higashiho syndrom). Mírná trombocytopenie je popisována i u některých variant Alportova syndromu. Uvedená onemocnění jsou charakterizována celoživotním sklonem k mírným krvácením, závažná krvácení mohou nastat též po úrazech, extrakci zubů a při operacích.

Izolovaná trombocytopenie se dále nachází u chromozomálních abnormalit s trizomií chromozomů jako je **Pataův syndrom** (trisomie 13) a **Edwardsův syndrom** (trisomie 18). Je příznakem **Kassabach-Merrittové syndromu**, kdy se může objevit i jako první známka onemocnění v případě hemangiomů, které nejsou při prvním klinickém vyšetření patrné. Toto onemocnění může být komplikováno rozvojem konzumpční koagulopatie se závažnými krvácivými projevy. Vzácně se trombocytopenie objevuje jako první příznak **Fanconiho anémie**.

Doporučená literatura

1. Pospíšilová D., Starý J., et al. Trombocytopenie v dětském věku. Dětská hematologie. Trendy soudobé pediatrie, Praha: Galén 2005;4:117–140.
2. Altintas A, Ozel A, Okur N, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Thromb Thrombolysis 2007;24(2):163–168.
3. Aronis S, Platokouki H, Avgeri M, et al. Retrospective evaluation of longterm efficacy and safety of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Acta Paediatr. 2004; 93(5):638–642.
4. Bolton-Maggs PHB, Chalmers EA, Collins PW, et al. A review of inherited platelet disorgers with guidelines for heir management on behalf of the UKHCDO. Br J Haematol 2006;135:603–633.
5. Drachman, JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. Blood 2004;103:390–308.
6. Heath KE, Campos-Barros A, Toren A, et al. Nonmuscle myosin heavy chain IIa mutations define a spectrum of autosomal dominant macrothrombocytopenias: May-Hegglin anomaly and Fechtner, Sebastian, Epstein, and Alport-like syndromes. Am J Hum Genet 2001;69:1033–1045.
7. Imai K, Morio T, Jin Y, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. Blood 2004; 103:456–464.
8. Imbach P, Kuhne T, Muller D, et al. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). Pediatr Blood Cancer 2006; 46(3):351–356.
9. Klaassen RJ, Doyle JJ, Krahn MD, et al. Initial bone marrow aspiration in childhood idiopathic thrombocytopenia: decision analysis. J Pediatr Hematol Oncol 2001; 23:511–518.
10. Medeiros D, Buchanan GR. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: immediate response to therapy and long-term outcome. J Pediatr 1998;133:334–339.
11. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld EJ, Vesely SK, Adix L, Blanchette VS, Kühne T. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. Intercontinental Childhood ITP Study Group Registry II Participants. Blood 2008;112(10):4003–8.
12. O'Leary ST, Glanz JM, McClure DL, et al. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents. Pediatrics 2012;129(2):248–55.
13. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010; 115(2):168–86.
14. Psaila B, Petrovic A, Page LK, et al. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. Blood 2009;114(23):4777–83.
15. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009;113(11):2386–93.
16. Rodeghiero F, Ruggeri M. Short-and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? Br J Haematol 2012;158(1):16–29.
17. Sandoval C, Visintainer P, Ozkaynak MF, et al. Clinical features and treatment outcomes of 79 infants with immune thrombocytopenic purpura. Pediatr Blood Cancer 2004;42:109–112.

24 Akutní leukémie u dětí

Vladimír Mihál

Leukémie jsou nesourodá skupina maligních chorob hematopoetické tkáně, pro které je charakteristická odchylná buněčná proliferace a maturace. Leukémie jsou převážně monoklonální choroby. Podnět indukující vznik onemocnění postihuje transformací jedinou buňku. Klasifikujeme je podle typu buněk na **myeloidní** nebo **lymfatické** a podle přirozeného průběhu na akutní a chronické.

24.1 Epidemiologie

Akutní lymfoblastická leukémie (ALL) je nejčastějším nádorovým onemocněním dětí a adolescentů. Incidence je asi 3,5/100 000 dětí do15 let, s vrcholem výskytu mezi 1.– 6. rokem života (medián 4,9 let pro obě pohlaví). V tomto období je incidence ALL maximálně 6,9 případů na 100 000 dětí. Lehce vyšší výskyt je u chlapců než u děvčat (poměr 1,2 : 1). V České republice ročně onemocní 80 –100 dětí. Před 20 lety bylo toto onemocnění fatální pro více než 80 % dětí již 6 měsíců od diagnózy a pro všechny do 2 let. V roce 1965 bylo již referováno o 1 % dětských pacientů s dlouhodobým přežíváním. Zavedením účinných léčebných programů (protokolů) s efektivní prevencí leukemického poškození CNS a zkvalitněním podpůrné léčby jsme dnes schopni dosáhnout v 95–98 % pacientů kompletní remisi, a u 80–92 % z nich je předpoklad dlouhodobého přežití (vyléčení). Výrazného pokroku v léčbě dětské ALL v posledním desetiletí bylo dosaženo převážně adaptací intenzity i délky chemoterapie u pacientů se zvýšeným individuálním rizikem recidivy (relapsu). Zároveň ale došlo i **k prohloubení propasti** mezi léčebnými výsledky dosaženými u dětí a u dospělých. Pokrok v léčbě ALL vedl obecně k lepší míře přežívání, nicméně benefit u dětí je daleko větší než u dospělých. V České republice jsou pacienti s ALL léčeni v dětských onkohematologických centrech až do věku 18 let. Současné důkazy potvrzují, že odlišnosti v charakteristice a biologii dětské a dospělé ALL mohou být důsledkem jejího odlišného původu. Podle Knudsonovy paradigmy dvojího zásahu jsou pro rozvoj nádoru nevyhnutelné dvě genetické události. U dětské ALL postihuje první genetická událost zralejší lymfatické progenitorové buňky, kdežto u dospělé ALL je první genetická událost pozorována až u multipotentních kmenových buněk. Stále je diskutována hypotéza, zda vývojové stadium buňky, ze kterého leukémie vzniká, není zodpovědné za rozdílné chování dospělé a dětské ALL.

Asi 15 % pacientů s ALL je v čase diagnózy ve věku 10–20 let. Mladí dospělí (18–30 roků) pacienti s AYA (**A**dolescents and **Y**oung **A**dults) ALL tím, že mohou být léčeni buď dospělými nebo dětskými onkology, představují unikátní epidemiologickou skupinu. Mnohé dětské nemocnice mají horní limit věku pro přijetí, co znemožňuje AYA pacientům léčbu v těchto zařízeních. Ve Spojených státech je 85 % všech dětských pacientů s ALL diagnostikovaných a následně léčených podle NCI (National Cancer Institute) protokolů. Ale AYA ALL pacientů je do nich zařazeno méně než 10 %. Jak již bylo opakovaně referováno, rozdíly v léčbě jsou částečně výsledkem rozdílných vlastností této nemoci v každé podskupině. Dospělá ALL se běžně projevuje s vyšším počtem leukocytů, zvýšenou incidencí T-fenotypu (20 %–25 % u dospělé ALL *vs* 15 % u dětské ALL), filadelfského chromozomu (20 %–25 % *vs* 3 %–5 %) nebo sníženým

výskytem hyperdiploidie (5 % *vs* 25 %), dnes známých prognostických faktorů ovlivňujících léčebný výsledek. Mnohé práce rovněž upozorňují u ALL na rozdíly v *in vitro* citlivosti nádorových buněk na kortikosteroidy, L-asparaginázu, vinkristin a další cytostatika. Zvýšená frekvence vysoce rizikových podskupin ALL v dospělé populaci silně ovlivňuje všechna srovnání dospělých a dětských léčebných výsledků. Léčebné výsledky dospělých s ALL jsou statisticky méně příznivé, s celkovým přežitím kratším až o 30 %. Mezi faktory, které k tomu přispívají, patří kromě vyšší incidence filadelfského chromozomu u dospělé ALL i nižší incidence příznivých prognostických znaků, jakými jsou hyperdiploidie a molekulárně detekovaná TEL/AML1 mutace. Mezi další faktory zahrnujeme horší toleranci intenzivní chemoterapie, a to zejména L-asparaginázy a vysoce dávkovaného MTX. Například prolongovaná léčba s L-asparaginázou je dnes nejdůležitějším znakem velmi úspěšných programů u vysoce rizikových dětských ALL, ale bylo by velmi obtížné použít porovnatelné dávky i u dospělých pacientů.

24.2 Etiologie a patogeneze

Etiologie ALL není doposud objasněna. Patogeneze je pravděpodobně multifaktoriální proces běžící ve více krocích a končící maligní transformací buněčného klonu. Formálně může být výsledná maligní transformace považována za stabilizaci jinak transientního lymfopoetického fenotypu. Toto hledisko vyplynulo z pozorování, že leukemická buňka nese stejné cytogenetické a imunologické znaky, které jsou přítomny na specifickém vývojovém stupni v průběhu procesu fyziologické lymfopoezy. Studium chromozomálních aberací v leukemických buňkách umožňuje proniknout do mechanizmů, které zřejmě tvoří základ vzniku a rozvoje leukémie. Již v minulosti bylo pozorováno, že incidence leukémie je podstatně vyšší u dětí s vrozenými chromozomálními aberacemi. V desetileté retrospektivní studii 5 406 dětí s akutní leukemii bylo 115 dětí s Downovým syndromem a incidence byla 14× vyšší, stejně jako u syndromů s instabilitou chromozomů jako jsou například Bloomův syndrom, ataxia teleangiectasia nebo Fanconiho anémie. Zvýšená incidence leukémie spojená s uvedenými syndromy je nejpřesvědčivějším důkazem, že leukemogeneze může být výsledkem přestavby chromozomů nebo insuficience mechanizmů schopných reparovat poškozenou DNA. Některé specifické strukturální chromozomální aberace jsou diagnostikovány u některých dobře definovaných imunofenotypů ALL. Molekulární charakteristika místa zlomu dokazuje, že funkční geny, které mají rozhodující význam pro maturaci lymfocytů, jsou zahrnuty do těchto aberací, a že protoonkogeny jsou často lokalizovány na korespondujících místech zlomu.

Mnoho případů ALL z B linie, které jsou charakteristické přítomností imunoglobulinů na buněčné membráně leukemických buněk, má translokaci t(8;14). Protoonkogen c-myc, který je lokalizován v blízkosti místa zlomu na q24 chromozomu 8, je translokován na q32 chromozomu 14, který reprezentuje místo genu pro těžký řetězec imunoglobulinů. Protoonkogen c-myc tak může podléhat genům regulujícím genovou expresi imunoglobulinu s výslednou neadekvátní aktivací c-myc exprese. Genový produkt c-myc onkogenu (DNA-binding protein) se podílí na kontrole genové exprese a DNA replikaci. Inadekvátní aktivace c-myc exprese může vést k nekontrolované proliferaci postižených B lymfocytů. Nejvíce prostudovanou chromozomální abnormalitou je Philadelphia (Ph1) chromozom, což je zatím nejstálejší chromozomová anomálie zhoubných novotvarů vůbec. Vznik tohoto patognomického chromozomu lze vyvolat zářením a snad také jinými prostředky, které jsou schopny poškodit kmenovou buňku. Tato abnormální kmenová buňka má selektivní růstové vlastnosti – vzniká z ní nový klon buněk Ph1-pozitivních. Klasický Ph1 chromozom vzniká reciproční translokací mezi 9. a 22. chromozomem t(9;22)(q34;q11) a je prokazatelný již v časné fázi choroby – na dlouhém

raménku chromozomu 9 (pruh q34)je uložen protoonkogen c-abl (gen Abelsovy myší leukémie). Polypeptid c-abl má tyrozinfosfokinázovou aktivitu a je sdružen s receptory četných růstových faktorů a s tumorigenním potenciálem některých onkogenů. Protoonkogen c-abl je tedy translokován na chromozom 22, kde je gen bcr (breakpoint cluster region), nověji nazývaný ph1. Jeho distální část „bcr 55'"se tak dostane do juxtapozice s c-abl a tak vytvoří chimerický gen „bcr 5'-abl" na 22. chromozomu (22q-). Z této chiméry vzniká mRNA o 8,5 kb, která pak vede k syntéze p210-abl-proteinu; tento, na rozdíl od normálního p145-abl-proteinu, má tyrozinkinázovou aktivitu, vymykající se přirozené regulaci. Tumor – supressor geny nazývané jako antionkogeny nebo recesivní onkogeny se podílejí na negativní regulaci buněčné proliferace. Jejich inaktivace dovoluje nekontrolovaný maligní růst. Genový produkt p53 může být faktor regulující transkripci, který reguluje apoptózu (přirozeně programovanou smrt buňky). V nepřítomnosti genového produktu p53 k apoptóze nedochází, což vede rozpínavému životu buněk s excesivním nádorovým růstem. Absence p53 je často přítomna u nádorů s nadměrnou agresivitou nebo u nádorů s výraznou rezistencí na cytostatika.

Na rozdíl od dospělých, kde je virus HTLV–1 spojován s T-ALL, u dětí nebyla jednoznačně potvrzena virová etiologie ALL. Pouze u B-ALL, která pro svou podobnost bývá považována za stupeň Burkittova lymfomu, virus Epstein-Barrové může potencovat proces maligní transformace.

24.3 Klasifikace

Klasifikace dětské akutní lymfatické leukémie je založena na cytomorfologických, cytochemických (enzymologických), imunologických a cytogenetických kritériích.

24.3.1 Cytomorfologie

Podle revidované verze francouzsko-americko-britské (FAB) klasifikace existují tři typy ALL: L1, L2 a L3. Nejčastějším typem je L1, následovaný typem L2, typ L3 tvoří jenom 3–4 % všech případů dětské ALL.

Typ L1:

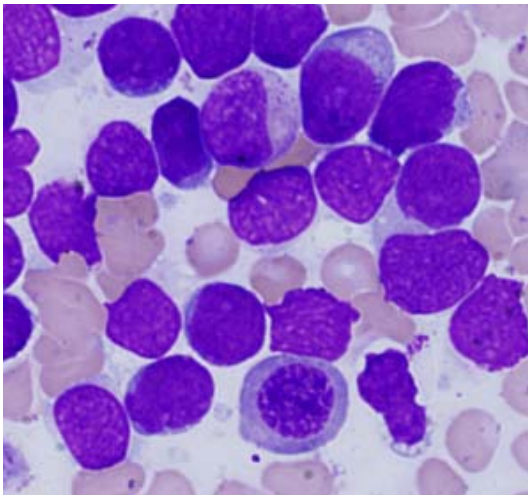
je tvořen homogenní populací malých buněk s malým jádrem a nenápadným nebo neviditelným nukleolem. Charakteristickým rysem je vysoký nukleo-cytoplazmatický poměr (úzký lem cytoplazmy). Lymfoblasty L1 jsou jen asi dvakrát větší než normální lymfocyty.

Typ L2:

jde o heterogenní skupinu buněk různé velikosti, různého (nepravidelného) tvaru jádra s velkými prominujícími nukleoly.

Typ L3:

je homogenní populace buněk podobných lymfoblastům Burkittova lymfomu. Lymfoblasty mají intezivně bazofilní cytoplazmu s mnohočetnou vakuolizací jak cytoplazmy, tak i jádra. L3 blasty často dobře korelují s imunofenotypem B-ALL a s třemi chromozomálními aberacemi t(8;14), t(8;22) a t(2;8).



Obr. 24.1: Nátěr z kostní dřeně s monotónním výskytem lymfoblastů typu L2 u šestnáctiletého chlapce a akutní lymfoblastickou leukemii

24.3.2 Cytochemie

Určování leukemických blastů na základě odlišné cytochemické aktivity (barvení) ztrácí svou důležitost zavedením imunofenotypické klasifikace, ale v ojedinělých případech zůstává jako součást klasifikace akutní leukémie. Nenahraditelný význam má stále v případech, kdy jsou imunologické znaky nekompletní nebo dokonce chybí. Fokální pozitivita na kyselou fosfatázu je typická pro leukémie z T buněčné linie. Myeloperoxidázová reakce je nesmírně důležitá pro odlišení extrémně nezralých forem myeloidní leukémie. Pozitivní reakce na peroxidázu u nejméně 3 % leukemických buněk je stále považována za myeloidní charakter leukemické populace.

24.3.3 Imunofenotyp

Imunofenotypizace je založena na definici zřetelně odlišných diferenciačních stadií T a B buněčné linie. Imunofenotyp s nejvyšší prevalencí je tzv. common ALL (c-ALL), následují preB-ALL, proB-ALL (označována i jako null ALL) a B-ALL. Asi u 5 % případů, převážně kojenců s imunofenotypem proB-ALL, pozorujeme koexpresi myeloidních znaků (anti-MPO, CD13, CD33, CDw65, CD117). Ve velmi vzácných případech můžeme diagnostikovat dvě zřetelně odlišné buněčné linie s odlišnou cytomorfologií a imunofenotypem s myeloidními nebo lymfoidními charakteristikami, které reprezentují vzácnou bifenotypickou leukemii. Evropská skupina pro imunologickou charakterizaci leukemií (EGIL) doporučila v roce 1995 zjednodušenou, ale mírně modifikovanou klasifikaci. EGIL klasifikace však nerozlišuje nedávno popsanou tzv. intermediární preB-ALL (exprese povrchových a cytoplazmatických těžkých řetězců při nepřítomnosti membránových lehkých řetězců). Tento typ je charakterizován rovněž přítomností prognosticky dobrých klinických i cytogenetických znaků a velmi dobrou odpovědí na léčbu, ve které dominují antimetabolity. Původně byla ALL rozdělena do 3 skupin: T-ALL (schopnost tvořit rozety s ovčími erytrocyty), B-ALL (přítomnost membránových imunoglobulinů) a non B-non T-ALL. Po rozpracování technologie monoklonálních protilátek a cytogenetické analýzy bylo zjištěno, že většina tzv. non B-non T-ALL má původ v B buněčné linii. Významnými mezníky v imunologické klasifikaci bylo objevení common ALL antigenu (CALLA, CD10), glykoproteinu popsaného v roce 1975 Greavsem, a stanovením cytoplazmatických těžkých řetězců imunoglobulinů. Na podkladě průkazů cytoplazmatických a/nebo povrchových buněčných

znaků monoklonálními protilátkami byla umožněna subklasifikace dětské ALL s ohledem na stupeň maturace leukemických buněk ve vztahu k fyziologické dráze lymfoidní diferenciace:

1. proB-ALL (označována i jako pre-pre-B-ALL) s frekvencí asi 5 %,
2. common (c-ALL) se 62 %,
3. preB-ALL (15 %),
4. B-ALL (1–3 %),
5. T-ALL (13 %).

Podle výše uvedené EGIL skupiny je pro B linii charakteristická exprese: CD19, CD79a, cytCD22; pro T linii je patognomická pouze exprese jednoho znaku CD3.

Tab. 24.1: Imunologická klasifikace ALL (podle EGIL)

1. ALL – B linie	
B – I: proB-ALL	CD 19+ a/nebo CD 79 a + a/nebo cyt CD 22+
B – II: c-ALL	+ CD 10+
B – III: preB-ALL	+ cyt IgM+
B – IV: B-ALL	+ cyt. nebo memb. kapa nebo lambda Ig

2. ALL – T linie (cytoplazmatický nebo membránový CD 3 znak)	
T – I: proT-ALL	CD 3+ CD 7+
T – II: preT-ALL	+ CD 2+ a/ nebo CD 5+ a/ nebo CD 8+
T – III: (cortical)T-ALL	+ CD 1a+
T – IV: (mature)T-ALL	+ memb. CD 3+, CD 1a-
alfa/beta+ T-ALL	+ anti-TCR (receptor T buňky) alfa/beta+
gama/delta+ T-ALL	+ anti-TCR gama/delta+

Postup při diagnostice akutních leukemií podle EGIL je přínosný nejen z praktického, ale i ekonomického hlediska.

3. My+ALL – ALL s expresi jednoho nebo dvou myeloidních znaků	
První screening	
B lymfoidní	CD 19, cytCD 22, CD 79a, CD 10
T lymfoidní	cyt CD 3, CD 2, CD 7
Myeloidní	anti-MPO, CD 13, CD 33, CDw 65, CD 117
Nespecifické pro linii	TdT, CD 34, HLA DR
Druhý screening	
Při ALL z B linie	cyt IgM kapa lambda, CD 20, CD 24
Při ALL z T linie	CD1a, membCD 3, CD 4, CD 5, CD 8, anti-TCR alfa/beta, anti-TCR gama/delta
Při AML	anti-lysozym, CD 14, CD 15, CD 41, CD 61, CD 64, anti-glykoforin A

24.3.4 Cytogenetika

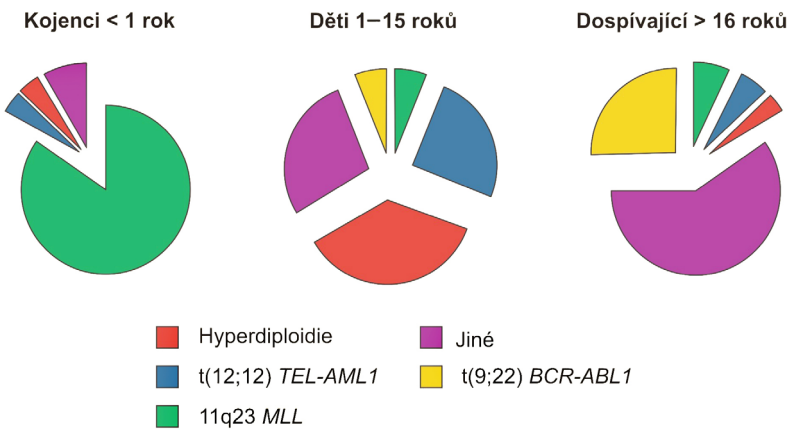
Cytogenetické aberace, které můžeme identifikovat u dětské ALL, lze rozdělit do 4 skupin:

1. numerické aberace s méně než 46 chromozomy na jedno jádro (hypodiploidní karyotyp),
2. více než 46 chromozomů (hyperdiploidní karyotyp),
3. strukturální aberace s normálním počtem chromozomů (pseudodiploidní karyotyp),
4. kombinace numerických a strukturálních aberací.

Specifické chromozomální aberace jsou spojovány s definovanými imunofenotypy ALL. Zavedením FISH (fluorescenční hybridizace *in situ*) při níž užíváme DNA próby, které mapují opakované sekvence k potvrzení specifické chromozomální aberace, se diagnostika cytogenetických změn významně zlepšila. Použitím FISH metody byla nedávno asi u 25 % dětských ALL, převážně c-ALL a pro-B ALL imunofenotypu, prokázána tzv. záhadná translokace t(12;21). Pacienti s tímto typem ALL mají velmi dobrou prognózu s nízkým počtem recidiv. Přívlastek záhadná dostala pro nemožnost detekce konvenčními cytogenetickými technikami. PCR metoda je úspěšná jen v 9 %. Ještě větší výtěžnost než FISH metoda přinela komparativní genomická hybridizace (CGH).

Tab. 24.2: Cytogenetické změny ve vztahu k imunofenotypu a jejich frekvence

Imunofenotyp	Cytogenetické změny	Frekvence (%)
proB-ALL	t(4;11)(q21;q23)	2
	t(9;22)(q34;q11)	2–5
c-ALL	hyperdiploidie více jako 50	27
	t(12;21)(p13;q22)	25
preB-ALL	t(1;19)(q23;p13)	5–6
B-ALL	t(8;14)(q24;q32)	1–2
	t(2;8)(p12;q24)	0,5
	t(8;22)(q24;q11)	0,5
T-ALL	t(11;14)(p13;q11)	1



Obr. 24.2: Rozdíly cytogenetických změn ve vztahu k věku pacientů

24.4 Příznaky, diagnóza a diferenční diagnóza

Příčinou alterace normální hematopoézy je klonální proliferace leukemických buněk v kostní dřeni, která se obvykle projeví anémií, trombocytopenií, granulocytopenií a konečně zvýšenou akumulací leukemických blastů v periferní krvi a infiltrací všech lymfatických orgánů. Naproti tomu místem, ve kterém dochází ke „startu" T-ALL a B-ALL klonální expanze, může být v několika málo případech lymfatický systém (tymus, Peyerské plaky, lymfatické uzliny). Klinický obraz je variabilní a závislý na délce trvání proliferace blastů. V některých případech může nemoc nepozorovaně (nespecificky) probíhat i několik měsíců. Zvětšení tymu je charakteristické pro T-ALL, přítomnost nádorové masy v břišní dutině (lymfadenopatie, zvětšení jater a sleziny) je typická pro B-ALL. Nejčastějšími příznaky nemoci jsou únavnost, bledost, teploty nejasné příčiny, různé typy infekce, krvácivé projevy a bolesti kloubů a kostí. Všechny tyto nespecifické příznaky mohou vést ke stanovení zavádějících diagnóz: osteomyelitis, nemoci pojiva a jiné. Na správnou diagnózu upozorní výsledek krevního obrazu.

Spustit video

Leukocytóza vyšší než 50 000/mm^3 bývá u více než u 20 % pacientů, ale u 25 % dětí s ALL pozorujeme při diagnóze leukopenii. Asi čtvrtina pacientů má těžkou anémii s hemoglobinem pod 60 g/l a trombocytopenie pod 50 000/mm^3 je přítomna až u poloviny nemocných dětí. Hepatosplenomegalie se vyskytuje u 90 % pacientů, zvětšení tymu u 10 %, zvětšení lymfatických uzlin u 24 % dětí. Postižení (infiltrace) CNS je přítomna asi u 3 % pacientů. Jen v několika málo případech jsou blasty soustředěny do ohraničené intracerebrální infiltrace. Testikulární infiltrace nalézáme u 1 % chlapců. Život ohrožující komplikace se mohou vyskytnout při diagnostikování hyperleukocytózy, při masivní CNS infiltraci nebo při masivním zvětšení tymu a lymfatických uzlin v mediastinu a následné kompresi průdušnice a horní duté žíly u T-ALL. Infiltrace ledvinného parenchymu nebo útlak dutého systému ledvin zapříčiněné retroperitoneálním nádorem mohou být příčinou akutního selhání ledvin se život ohrožující hyperkalémií.

Diagnóza ALL je založena na identifikaci blastických buněk pomocí cytomorfologické, cytochemické, imunologické, cytogenetické a někdy i elektronoptické klasifikace. K vyšetření využijeme kostní dřeň, v případě vyšší blastémie můžeme vyšetřit i periferní krev. Součástí komplexního vstupního vyšetření pacienta je stanovení blastů v likvoru, histologické vyšetření kosti (trepanobiopsie), ultrasonografické vyšetření orgánů dutiny břišní i retroperitonea, rtg vyšetření plic, srdce, mediastina, dlouhých kostí a lbi, oční vyšetření. Celotělová scintigrafie kostí a axiální komputerová tomografie je v mnohých centrech rovněž součástí vstupního vyšetření. Důležité je i funkční vyšetření srdce (echokardiografie, izotopová ventrikulografie) před zahájením agresivní chemoterapie (antracykliny), která může být příčinou tzv. cytostatické kardiomyopatie. Některé z uvedených vyšetření provádíme v krátkodobé celkové anestezii nebo v sedaci midazolamem (punkce kostní dřeně, trepanobiopsie). Vzhledem k opakovaným krevním odběrům a častým aplikacím cytostatik a krevních derivátů implantujeme dítěti v prvních dnech pobytu v nemocnici centrální venózní kateter, který ponecháváme až do zahájení udržovací léčby."

Z diferenčně diagnostického hlediska je vždy nutné vyloučit infekční mononukleózu, která je charakterizována lymfocytózou, zvětšením jater a lymfatických uzlin. Typickým příznakem je přítomnost atypických mononukleárních leukocytů (Pfeifferovy nebo Downeyho buňky), které mohou způsobit diagnostické rozpaky. V některých případech můžeme pozorovat i lehkou trombocytopenii.

Akutní idiopatická trombocytopenická purpura se liší od ALL přiměřenou hladinou hemoglobinu, retikulocytů, počtem leukocytů i jejich morfologií. Juvenilní revmatoidní artritis může imitovat ALL (bolesti kloubu a kostí, celková slabost). Léčbě kortikoidy by proto mělo vždy předcházet vyšetření kostní dřeně! I v časných stadiích aplastické anémie nebo

myeloproliferativního syndromu je odlišení od ALL nesnadné. Infiltrace kostní dřeně malignímí buňkami, zejména ve stadiu diseminovaného neuroblastomu (stadium IV), může v mikroskopu připomínat obraz ALL. Hemoblastózu připomínají i všechny nemoci, u kterých pozorujeme hepatosplenomegalii s pancytopenií (viscerální leishmanióza a hemofagocytující lymfohistiocytární syndrom).

24.5 Rozhodující faktory léčebného výsledku ve věkových podskupinách

24.5.1 Věk

Pro dětské pacienty s PBC-ALL v čase diagnózy znamená věk mezi 1–9 rokem a nízký počet leukocytů ($\leq 50 \times 10^9$/l) příznivou prognózu (NCI kritéria); pacienti s oběma znaky jsou zařazeni obvykle do skupiny se standardním rizikem. V BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) protokolech je věkové kritérium pro standardní riziko vymezeno intervalem 1–5 let a počet leukocytů $\leq 20 \times 10^9$/l. Zdokonalením léčby se prognostický dopad těchto dvou faktorů značně oslabil. Je zajímavé, že při stratifikaci dospělých pacientů s hemoblastózou se rizikový faktor věku, až na malé výjimky, nepoužívá. Nedávno byly oznámeny vynikající léčebné výsledky adolescentů, kteří byli v rámci Children's Cancer Group (CCG) léčeni protokolem „Augmented BFM", který se vyznačuje zvýšenou kumulativní dávkou chemoterapie. Nejnovější klinické studie ale ukazují, že tato léčba byla účinnější zejména pro děti mladší 13 let. Velké rozdíly byly zaznamenány v dlouhodobých léčebných výsledcích mezi jednotlivými věkovými skupinami. Rovněž se ukázalo, že ve všech věkových skupinách je pravděpodobnost pro dlouhodobé přežití 10 let od diagnózy asi o 10 % vyšší pro pacienty ženského pohlaví, s výjimkou pacientek ve věku 15–18 let. To se shoduje s pozorováním konsorcia dospělých hematologů po zavedení intenzivní chemoterapie odvozené z pediatrických léčebných protokolů; nebyl pozorován žádný rozdíl v léčebných výsledcích ve vztahu k pohlaví. Věk (příznivý faktor v případě věku < 35 roků) a leukocyty (příznivý faktor, když byla CR dosažena méně než za 4 týdny) však měly významnou prediktivní hodnotu.

24.5.2 Iniciální počet leukocytů

Iniciální počet leukocytů je významný prognostický znak, ale pokud je stratifikován podle věku, tak částečně ztrácí svůj prognostický dopad. Hodnota leukocytů ≤ 20 000 se v různých věkových skupinách na celkovém přežití statisticky významně neprojevila. Ale hodnota leukocytů ≥ 20 000 nejhůře ovlivnila léčebné výsledky kojenců (< 1 rok) a nejméně dětí ve věku 1–5 let. Tyto nálezy ale pouze reflektují zásadní prognostické dominantní cytogenetické znaky (TEL/AML–1 u dětí ve věku 1–5 roků a MLL přestavby u kojenců) a *in vitro* a *in vivo* odpověď na chemoterapii.

24.5.3 Imunofenotyp

Léčebné výsledky, které reflektují věkovou závislost, jsou evidentní zejména pro PBC-ALL: nepochybně prognosticky nejlepší podskupinou jsou pacienti ve věku 1–5 let, kteří až v 80 % dlouhodobě přežívají. Léčebné výsledky dětí ve věku 10–14 let nejsou signifikantně horší než u dětí starších 14 let, ale jsou nejhorší ze všech sledovaných věkových podskupin. Žádné rozdíly

nebyly nalezeny mezi věkovými skupinami nad 10 let pro PBC-ALL a T-ALL, což jen potvrdilo předchozí pozorování. I když má věk a počet leukocytů pro T-ALL obecně jen malý klinický význam, iniciální počet leukocytů ≥ 100 × 10^9/l je indikací pro intenzivnější léčbu zaměřenou na centrální nervový systém (CNS).

24.5.4 Genetika

Strukturální a numerické chromozomální aberace a další molekulárně genetické změny jsou částečně diagnostikovány s četností, která je závislá na věku. Nové genetické technologie (např. technika microarray), které odhalují profil genové exprese, mírně zpochybnily neměnnost dobře definovaných genetických podskupin ALL, ale přispěly i k léčbě, která reflektuje prognosticky významné cytogenetické změny. Některé genetické aberace u dětské ALL mají prognostický význam, který se s věkem mění. Hyperdiploidie (> 50 chromozomů) je nejčastější jednotlivá cytogenetická změna u dětské ALL, která se vyskytuje až u 25 % všech případů, ale tvoří pouze malou skupinu u dospělé ALL (6 %). Naproti tomu hypodiploidii (< 45 chromozomů) diagnostikujeme přibližně u 1 % pediatrických i dospělých pacientů s ALL. Dobrým příkladem incidence genetických změn závislé na věku je nejčastější aberace u dětské ALL, t(12;21) nebo její molekulární protějšek TEL/AML1: dominantně se vyskytuje u PBC-ALL pacientů ve věku 1–5 let (25–30 %), ale velmi vzácně u adolescentů a dospělých. Je spojená s velmi dobrou prognózou (dlouhodobé přežití až 85 %), ale i s dobrou resorbcí cytostatik a jejich chemosenzitivitou. U dětské ALL s pozitivitou filadelfského chromozomu (Ph1+) byla nalezena značná heterogenita s ohledem na léčebnou odpověď. Rozsáhlá mezinárodní metaanalýza potvrdila, že existuje na věku závislý léčebný efekt v kohortě ALL. U další, spíše raritní, podskupiny dětské ALL, která zahrnuje všechny pacienty s přestavbami 11q23, byl rovněž potvrzen na věku závislý prognostický význam genetické podskupiny, ale v rámci některých genetických podskupin byl současně odhalen faktor časné odpovědi na léčbu s prognostickou významností. Ve skupině pacientů s PBC-ALL, kteří byli TEL/AML1 a BCR/ABL negativní, měli děti nad 10 let signifikantně horší prognózu než mladší děti (data získaná z protokolů ALL-BFM 90 a 95): $pEFS_{10}$ pro pacienty ve věku 10–14 let byl 52,5 %, pro pacienty ve věku 15–18 let byl 44,4 %, ale až 72,1 % pro děti ve věku 6–9 let a 81,9 % pro děti ve věku 1–5 let. Vzhledem ke značně rozdílným léčebným výsledkům u kojenců, dětí a dospělých byla pozornost zaměřena na hledání odlišné genové exprese v závislosti na věkové skupině. U dětí v porovnání s dospělými byla nalezena zejména nízká exprese genů *ITGA6* (integrin alfa 6 – receptor buněčné adheze) a *ID2* (inhibitor 2 vazby DNA, který ovlivňuje vývojové procesy buňky). Vysoká exprese *CD34* v asociaci s *ID2* může v dospělosti upozornit na určitá stadia diferenciace leukemických blastů. Analýza exprese některých vybraných genů, společně s analýzou věkových, cytogenetických a jiných podskupin pacientů s ALL, může přinést nové poznání biologických vlastností nádorové buňky.

24.5.5 Vyhodnocení časné léčebné odpovědi

Přesné stanovení časné odpovědi na léčbu poskytuje účinný nástroj pro lepší přizpůsobení léčebné intenzity. Kvůli heterogenní odpovědi a léčebnému výsledku uvnitř pediatrické populace s ALL se zvýšil zájem o identifikaci **potenciálních biologických a klinických příčin**, které se mohou rovněž využít při rozdílech v léčených výsledcích mezi druhou a třetí (a pozdější) dekádou života.

Perzistence blastů v periferní krvi (PK) nebo kostní dřeni (KD) po prvních 7 nebo 14 dnech léčby je významným signálem následného selhání dosažení kompletní remise (CR) a je vysoce prediktivním faktorem recidivy onemocnění. V jednotlivých věkových skupinách vykazuje tzv.

dobrá odpověď na prednizonovou předfázi (PRED-GR: prednisone good responder) značnou heterogenitu. Po 7 dnech prednizonové předfáze a jediné dávce intratekálního metotrexátu vykazují ve skupině dětí s PBC-ALL nejvyšší procento špatné (PRED-PR: prednisone poor responder) odpovědi na prednizon (≥ 1 000 blastů/μl) zejména kojenci (24,4 %) a děti ve vyšších věkových skupinách (děti ve věku 10–14 let 9,4 % a adolescenti ve věku 15–18 let 7,9 %). Ve skupině dětí s T-ALL je skupina pacientů s PRED-PR 3–7× vyšší než u PBC-ALL. Míra rezistence navození CR je nepatrně vyšší u T-ALL kohorty. Hoelzer a spolupracovníci u dospělých s ALL pozorovali, že odpověď k indukční léčbě klesala s věkem a varírovala v jednotlivých podskupinách: pacienti mladší 35 let dosahovali CR v 81 %, ale nemocní ve věku > 35 let pouze v 68 %. Dospělí pacienti s PBC-ALL dosahovali nižší procento CR než pacienti s T-ALL, ale nemocní s proB ALL měli 75 % CR. Cytomorfologické hodnocení časné odpovědi má některá omezení: když je iniciální počet leukemických buněk v PK velmi nízký, je nemožné stanovit predizonovou nebo jinou časnou léčebnou odpověď. Je ale evidentní, že děti, které měly 8. den léčby v PK < 1 000 blastů/μl a současně iniciálně při diagnóze méně než 1 000 blastů/μl, měli lepší prognózu než zbývající děti s PRED-GR. Když kombinujeme časnou odpověď na léčbu 8. den v PK se stanovením počtu blastů v KD 15. den, můžeme odlišit nové podskupiny: pacienti s PRED-GR, ale s M3 KD (> 30 % blastů) v 15. dnu, mají horší prognózu než pacienti s PRED-PR s M1 KD taktéž v 15. dnu. Skupina pacientů s PRED-PR a M3 KD vykazovala vysokou pravděpodobnost recidivy onemocnění (relapsu). Když jsme analyzovali u dětských pacientů s ALL procento blastů v KD 8. den, zjistili jsme jejich statisticky významný rozdíl ve skupině pacientů s počtem blastů v KD 15. den léčby (< 16 %). Tito pacienti měli v KD medián procenta blastů 32,7 *vs* 67,3 ($p < 0{,}0001$). Tento počet by se mohl stát dalším prognostických faktorem clearance blastů **v průběhu indukční léčby (tzv. early response)**. Při velmi nízké buněčnosti kostní dřeně bývá stanovení počtu blastů velmi obtížné, až nemožné. Přetrvávající nedostatek obnovy hematopoézy v KD po indukční léčbě nemusí, i při nepřítomnosti leukemických blastů, vylučovat časný relaps. Nedávno G. De Angulo a spol. publikovali zajímavé výsledky u dětí s ALL a AML, když stanovovali absolutní počet lymfocytů (ALC) na konci indukční léčby (28. den v protokolech MD Anderson 1995–2005). Zjistili, že pacienti s ALC > 350 buněk/μl měli statisticky významně lepší ($p = 0{,}012$) prognózu, než děti s ALC < 350 buněk/μl. Autoři diskutují, že ALC by se mohl stát dalším nezávislým prognostickým znakem, který může dobře vypovídat o stavu imunoreaktivity dětského organizmu po ukončení prvního bloku agresivní chemoterapie.

24.5.6 In vivo rezistence nádorových buněk na léčbu

Časná *in vivo* rezistence na léčbu je pravděpodobně nejdůležitějším prognostickým faktorem u dětské ALL. Reflektuje totiž nejenom lékovou rezistenci, která je geneticky podmíněnou vlastností buňky, ale zahrnuje rovněž všechny mechanizmy hostitele, které ovlivňují resorbci, metabolizmus a exkreci cytostatik. Faktory hostitele rovněž zodpovídají za vedlejší účinky léčby, čímž mohou nepřímo ovlivňovat celkovou léčebnou intenzitu. Nebylo zatím prokázáno, proč větší část adolescentů (v porovnání s mladšími pacienty) disponuje tzv. vnitřní (intrinsic) rezistencí na léčbu, které je vyhodnocována časnou redukcí blastů v PK a KD. Některá data závislá na věku pacientů týkající se léčebných výsledků u dětských Ph1+ ALL naznačují, že sekundárně (navozená?) genetická událost, vyskytující se v průběhu růstu a vyzrávání buňky, může přispět k tomuto pozorování, méně k fungování léčby. Většina pracovních skupin používá jednu nebo další časnou *in vivo* analýzu léčebné odpovědi ke stratifikaci, obvykle v kombinaci s relevantními iniciálními nálezy jakými jsou věk, počet leukocytů, imunofenotyp a cytogenetika. Stanovení *in vitro* rezistence, alespoň pro některé nepostradatelné protinádorové léky

(prednizon, dexametazon, vinkristin, L-asparagináza, daunorubocin), má nepochybně značnou prediktivní hodnotu. Pro mnohá cytostatika byl prokázán profil rezistence závislý na věku. *In vitro* rezistence obvykle dobře koreluje s profilem *in vivo* rezistence na chemoterapii. Zatím nebylo prokázáno, že zohlednění *in vitro* rezistence v klinické léčbě by vedlo ke zlepšení léčebných výsledků u starších pacientů. Některé profily rezistence v genetických podtypech ALL jsou asociovány s odpovídajícími funkčními genetickými změnami (farmakogenetika).

24.5.7 Monitorování léčby

Značným omezením všech dostupných iniciálních (diagnostických) nebo časných rizikových (klinických) parametrů je ztráta jejich prediktivní hodnoty. Většina relapsů byla pozorována u pacientů, kteří měli průměrně nebo nadprůměrně příznivou prognózu založenou na základě přítomných laboratorních znaků nebo odpovědi na léčbu. V protokolu ALL-BFM 90 až 90 % pacientů s recidivou onemocnění bylo skupině se standardním nebo intermediárním rizikem. Navzdory příznivým léčebným výsledkům těchto dvou rizikových skupin dvě třetiny všech recidiv bylo registrováno právě v nich. Určité zlepšení a standardizace se očekává od zavedení technologie detekce minimální reziduální nemoci (MRD). Po prvních výsledcích je patrný určitý trend, že v porovnání s mladšími pacienty nebývá větší část starších dětí (> 10 let) po indukční léčbě MRD negativních. Je patrná i značná variabilita v odpovědi na indukční léčbu nejenom v závislosti na věk, ale i mezi PBC-ALL a T-ALL. To naznačuje, že určitá hladina MRD je odvozena od rozličných podskupin pacientů po ukončení indukční léčby, nebo že některé pozdější časové intervaly nemají stejné prognostické důsledky. To bylo jasně demonstrováno ve srovnávací studii při podávání homogenní léčby pacientům s PBC-ALL a T-ALL. Dnes mnohé pediatrické i dospělé léčebné protokoly za účelem úpravy/korekce léčby zavedly monitoring MRD, zejména se zaměřením na identifikaci pacientů s vysokým rizikem relapsu. Prospektivní monitoring MRD ukazuje, že můžeme vygenerovat podskupiny dětských pacientů s ALL s dobře kontrolovanou, a přitom značně redukovanou léčbou.

24.5.8 Léčebný přístup k dobře definovaným podskupinám ALL

Samotná léčba má značný vliv na léčebné výsledky jednotlivých podskupin ALL (18). V porovnání s výsledky, které byly dosahovány před 20 lety, současná agresivní léčba značně zlepšila léčebné výsledky i u dětí, u kterých byla ALL diagnostikována v druhé dekádě života. Ale evidentně odlišné mechanizmy, které se podílejí na ovlivnění výrazně horších léčebných výsledků u PBC-ALL v dospívání, nebyly zatím jednoznačně objasněny. Částečně by mohly být zapříčiněny vyšším procentem těžkých komplikací, i když data publikovaná ze dvou rozsáhlých BFM protokolů tento předpoklad jednoznačně nepotvrdila. Nižší kumulativní dávka cytostatik, zejména u velkých a hmotnostně těžších teenagerů, může hrát určitou roli, stejně jako odlišná farmakokinetika v jednotlivých věkových skupinách.

24.6 Léčba

V posledních dvou dekádách byl zaznamenán dramatický pokrok v léčbě akutní lymfoblastické leukémie u dětí. Poměr pacientů s dlouhodobým přežíváním se zvýšil z 10 % na konci šedesátých let na nynějších 80 %. Na tomto dramatickém zlepšení se, kromě zavedení profylaktického ozáření CNS a zahájení intenzivnější indukce a pozdní intenzifikace, určitě podílí i přizpůsobení léčebného schématu na základě daleko podrobnějších znalostí charakteru nádorové populace.

Preventivní radioterapie CNS byla zavedena v USA v roce 1979 v St. Jude Children Research Hospital (SJRCH). Kombinovanou intenzivní indukci uvedl do praxe Riehm v pilotní studii 70/76. Osm cytostatik, které aplikoval v krátkých intervalech v průběhu 8 týdnů, zlepšilo přežití do selhání (event free survival – EFS) u více než 50 % dětí s ALL. Intenzivní konsolidační léčba, která byla ověřena protokolem ALL – BFM 76, vedla k dalšímu zlepšení EFS na 66 %. Podávání vysokých dávek některých cytostatik (metotrexát, cytarabin) s následující eradikací buněčných klonů rezistentních na standardní léčbu a druhé zesílení indukce remise střídáním párů cytostatik s nezkříženou rezistencí vedlo ke zlepšení EFS na dnešních více jako 80 %. Ačkoliv léčebné výsledky dětské ALL jsou více než nadějné, podíl recidivy onemocnění je zejména u dětí s vysokým rizikem značný. Protože již další intenzifikace chemoterapie nevede ke statisticky významné redukci relapsů, řada pracovišť zabývajících se problematikou dětské ALL směřuje k optimalizaci léčebných protokolů. Cílem je zabránit vzniku mnohočetné lékové rezistence (multidrag resistance – MDR) a přispět k hledání nových diagnostických a prognostických znaků onemocnění, které umožní individualizaci léčby pro jednotlivé pacienty.

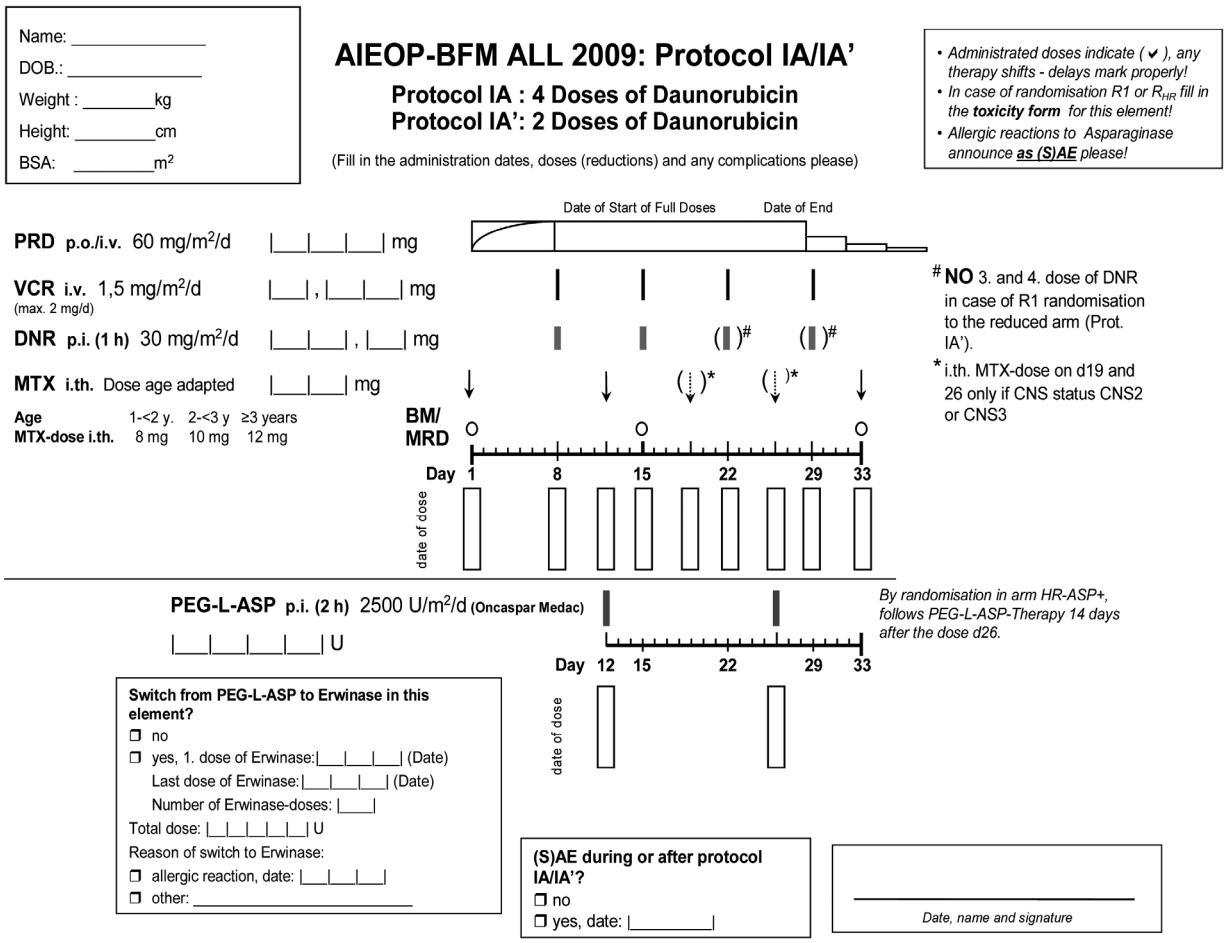
Od roku 1986 bylo v České republice dosaženo značné koordinace v diagnostice i léčbě dětské leukémie. Pacienti byli soustředěni do několika specializovaných center a léčebné protokoly BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) se začaly používat pro všechny typy hemoblastóz. Bylo dobudováno specializované transplantační centrum a společný výzkum byl zaměřený převážně na diagnostiku minimální reziduální nemoci (MRD) a mechanizmy lékové rezistence. Po desetileté zkušenosti s protokoly BFM jsme na konci roku 1995 zaznamenali u 334 pacientů léčených protokolem BFM 90 ALL až 71 % EFS (v 5 letech od diagnózy). V některých centrech (Praha, Olomouc, Hradec Králové, Ostrava) byly výsledky ještě o 10–14 % vyšší. Recidiva byla pozorována u 37 dětí a EFS ve 4. roce byl 30 %. V roce 1996 byla v ČR zahájená léčba dětské ALL podle nového protokolu ALL – BFM 95. Pacienti jsou stratifikování do 3 skupin: SR (standardní riziko), MR (střední riziko) a HR (vysoké riziko) podle následujících kritérií:

- počet leukocytů při diagnóze,
- věk při diagnóze,
- počet leukemických buněk v den 8 (pod resp. nad 1 000/mm^3 v krvi),
- navození remise v 33. dnu,
- chromozomální translokace t(9;22) = BCR/ABL přestavba,
- chromozomální translokace t(4;11) = MLL/AF4 přestavba,
- T-imunofenotyp.

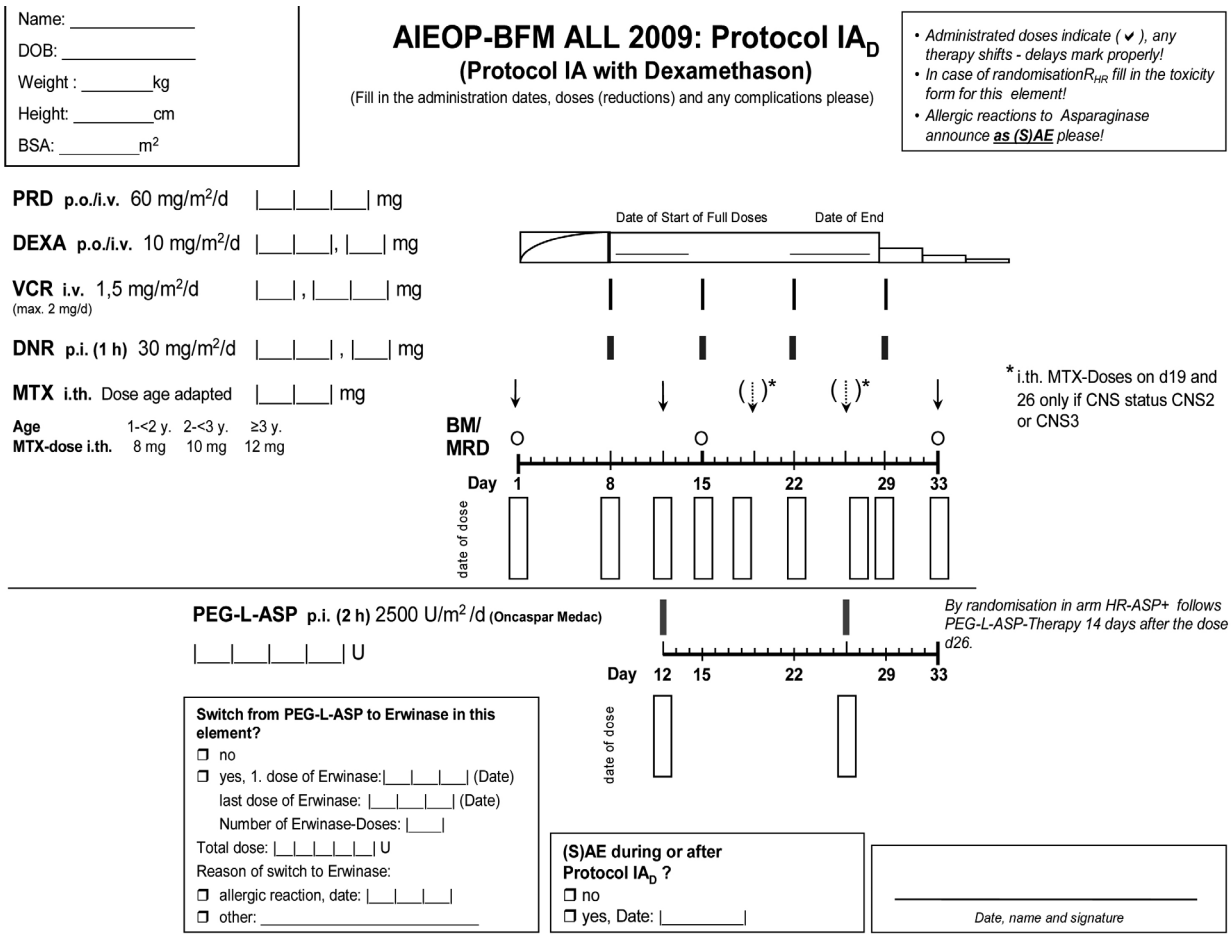
Další kritéria jako BFM rizikový faktor, DNA index a počet blastů ve dřeni budou v 15. den vyhodnocovány v prospektivní studii, ale pro stratifikaci se zatím nevyužívají.

Do standardní rizikové skupiny jsou pak zařazeni následující pacienti:

s leukocyty pod 20 000/mm^3 při diagnóze ve věku 1–6 let, s dobrou odpovědí na prednizon (PRED-GR), s dosažením hematologické kompletní remise ve 33. den a bez přítomnosti t(9;22), t(4;11) a T-imunologie. Pro zařazení do SRG musí být splněno všech 6 kritérií. Do skupiny s vysokým rizikem (HRG) řadíme pacienty se špatnou odpovědí na prednizon (PRED-PR), s nedosažením kompletní hematologické remise s hodnotou t(9;22) a t(4;11). Pro zařazení do HRG stačí splnění jednoho z uvedených kritérií.



Obr. 24.3: Léčebný protokol AIEOP-BFM ALL 2009 pro indukční část (IA/IA')



Obr. 24.4: Léčebný protokol AIEOP-BFM 2009 pro indukční léčbu (IA$_D$) s kombinovanou léčbou kortikoidů (prednizon+ dexametazon)

24.7 Význam prognostických znaků pro stratifikaci pacientů

Přesná stratifikace pacientů s ALL při diagnóze na základě prognosticky významných klinických nebo biologických znaků přispěla k již zmíněnému dramatickému zlepšení léčebných výsledků. Každý znak má význam až po prověření multivariační analýzou. Původně používané znaky, jako například pohlaví, DNA index, bifenotypická varianta aj., se dnes již k rozdělení pacientů do rizikových skupin nepoužívají. Dalším důležitým prvkem ve vývoji stratifikace byla skutečnost, že většina léčebných center by nebyla schopna používat léčebné protokoly, jejichž součástí by byla stratifikace na základě mnoha klinických i biologických znaků. Proto naše skupina mohla využít protokoly BFM „rodiny", které při rozdělení pacientů do rizikových skupin vyžadovaly stanovení jen několik běžně dostupných znaků. Vývoj však bude vyžadovat další podrobnější klasifikaci, aby agresivní léčba mohla být upravována („šitá na míru") jednotlivým pacientům. To povede k ještě větší centralizaci pacientů s onkohematologickým onemocněním. Hlavním cílem stratifikace je, aby jednotlivé typy ALL byly léčeny nejen adekvátní dávkou, ale i kombinací cytostatik. Proto je snahou vyčlenit z léčby ty pacienty (asi 50 %), u kterých můžeme při výrazném snížení agresivity léčby dosáhnout stejně dobrých dlouhodobých léčebných výsledků, ale s daleko menšími vedlejšími nežádoucími následky cytotoxické léčby (navození sekundárních nádorů!). Nejnovější protokol XIII B pracovní skupiny ze SJRCH s touto léčebnou filozofií již počítá.

24.8 Komplikace léčby

24.8.1 Poškození krvetvorby

Pravidelný výskyt různého stupně poškození krvetvorby při léčbě cytostatiky vyplývá z vysoké proliferační aktivity krvetvorné tkáně. Současně nebo následně s poškozením krvetvorby pozorujeme infekční komplikace, které mohou mít, obzvlášť v průběhu agresivní chemoterapie, i fatální průběh. Stupeň poškození závisí na mnohých okolnostech:

1. Druh cytostatika, resp. jeho způsob zásahu do buněčného cyklu. Fázově specifická cytostatika způsobí výraznou depleci proliferujících buněk, kdežto kmenové pluripotentní buňky ve stadiu G0 účinkům cytostatik uniknou a vytváří rezervu, z níž se frakce buněk zničená cytostatikem může doplnit. Bylo rovněž prokázáno, že účinnost léku může být ovlivněna i dobou jeho podání. Chronobiologické poznatky byly úspěšně zavedeny i do léčby ALL, v průběhu udržovací léčby se doporučuje podávat merkaptopurin ve večerních hodinách („bed time“).
2. Dávka cytostatika je dalším faktorem odpovědným za stupeň poškození. Vyšší dávky poškodí zpravidla nejdřív myeloidní řadu (nejkratší biologický poločas), pak megakaryopoézu. Anémie bývá pozdním projevem cytostatické myelosupresivní léčby (myeloablace).

Zavedením leukocytárních růstových faktorů (G-CSF, GM-CSF, IL-3, IFNs) můžeme dosáhnout velmi rychlou úpravu granulocytopenie. Správná indikace je přímo doporučena v léčebných protokolech. Těžkou trombocytopenii zpravidla léčíme podáním separovaných destičkových koncentrátů, nejlépe od HLA identických dárců (nižší antigenní zátěž) vzhledem k případné transplantaci kostní dřeně. Trombocytární růstový faktor je již rovněž testován v preklinických studiích a určitě se brzo uplatní v širší klinické praxi. Léčba anémie je rovněž substituční (transfuze filtrované erytrocytární masy) a její indikace se řídí stejnou léčebnou filozofií (přísná indikace vzhledem k antigenní zátěži). Rekombinantní humánní erytropoetinem je účinný, má přesně vymezené indikace, ale běžné podávání je zatím limitováno jeho neúměrně vysokou cenou.

24.8.2 Poškození srdce

Kardiotoxicita cytostatik se v časné fázi může projevit poruchou rytmu, později (5–8 let) rozvojem cytostatické kardiomyopatie s městnavou srdeční slabostí. Děti jsou ohroženy více, protože v době růstu myocytů do objemu je vnímavost na toxickou noxu obecně vyšší.

Z tohoto pohledu i menší kumulativní dávka cytostatika s potenciální kardiotoxicitou může mít nežádoucí následky. Důležitou zásadou je dlouhodobé monitorování toxicity kardiotoxických cytostatik (antracykliny), monitoring eliminace (metabolizmu), popřípadě preventivní podávání látek vychytávajících volné radikály („scavengers“), jako jsou např. N-acetylcystein nebo dexrazoxan, které vazbou železa blokují reakce katalyzované železem vedoucí ke vzniku kyslíkových radikálů.

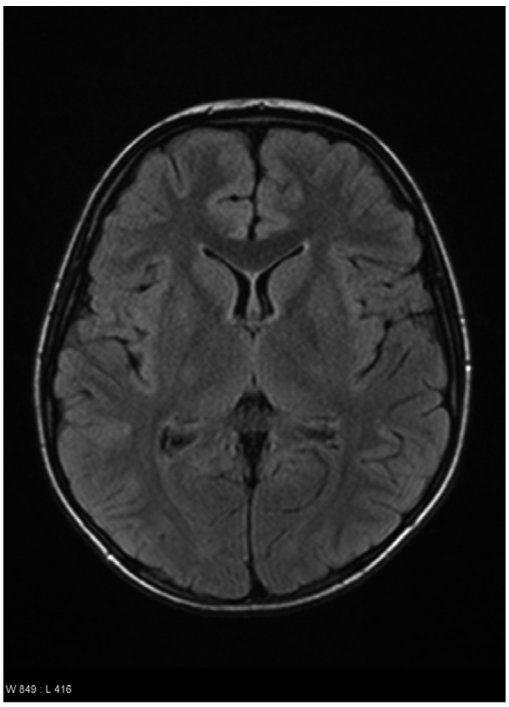
24.8.3 Poškození ledvin

Poškození ledvin může být způsobeno nepřímo jako důsledek hyperurikémie vyvolané cytostatickou léčbou, nebo přímým účinkem některých cytostatik. Urátová nefropatie vzniká při rychlé dezintegraci nádorové tkáně energickou chemoterapií (syndrom z akutní lýzy tumoru). Uvolní se značné množství nukleových kyselin, které jsou metabolizovány na kyselinu močovou. Ta pak může při vysoké plazmatické koncentraci precipitovat v kyselém prostředí distálních

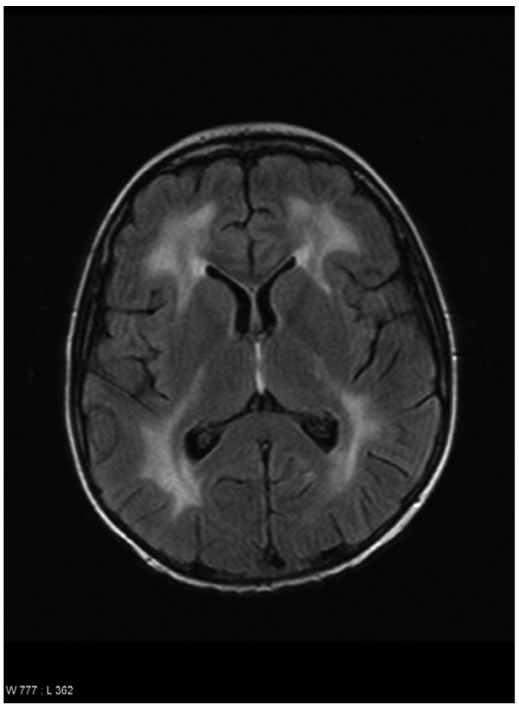
a sběrných kanálků a způsobit anurii a následně život ohrožující hyperkalémii. Předejít této komplikaci můžeme dostatečným přívodem tekutin (hyperhydratace), udržováním alkalické moči (podávání molárního bikarbonátu) a podáváním alopurinolu. K profylaxi poškození urotelu při léčbě cyklofosfamidem a ifosfamidem používame uroprotektiva.

24.8.4 Neurotoxicita

Intratekální chemoterapie, kterou provádíme jako prevenci CNS leukémie, může vést společně s radioterapií neurokrania k rozvoji leukoencefalopatie (Obr. 24.5). Vzhledem k redukci kumulativních dávek záření (12 Gy) je dnes již tato komplikace ojedinělá. Metotrexát podávaný ve vysokých dávkách (5 g/m2) proniká dobře hemoencefalickou bariérou a jeho zavedení do léčby ALL významně zredukovalo počet relapsů CNS leukémie. Symptomatická leukoenefalopatie se vyskytuje u 0,8 % dětí léčených pro leukemii/lymfom. Častěji jsou postiženy děti starší deseti let. Neurologické příznaky se klinicky projeví do 2–9 dnů po podání cytostatik. Neurologické příznaky se obvykle upravují do 1–7 dnů. Asymptomatická leukoencefalopatie je pomocí vyšetření MR diagnostikována až u 60–80 % léčených pacientů v závislosti na dávce HD MTX, i.th. MTX (v éře CT to bylo pouze u 35 % dětských pacientů). Neurologická symptomatologie (zmatenost), emoční labilita, strach, bolesti hlavy, nevolnost, dezorientace, křeče, hemiparézy, afázie někdy i ataxie a přechodné poruchy vidění, doprovázená změnami na MR stačí k diagnóze leukoencefalopatie. Léčebně se doporučuje profylaktické podání leukovorinu a aminofilin, u křečí fenytoin, nikdy se nedoporučuje podání kortikoidů.



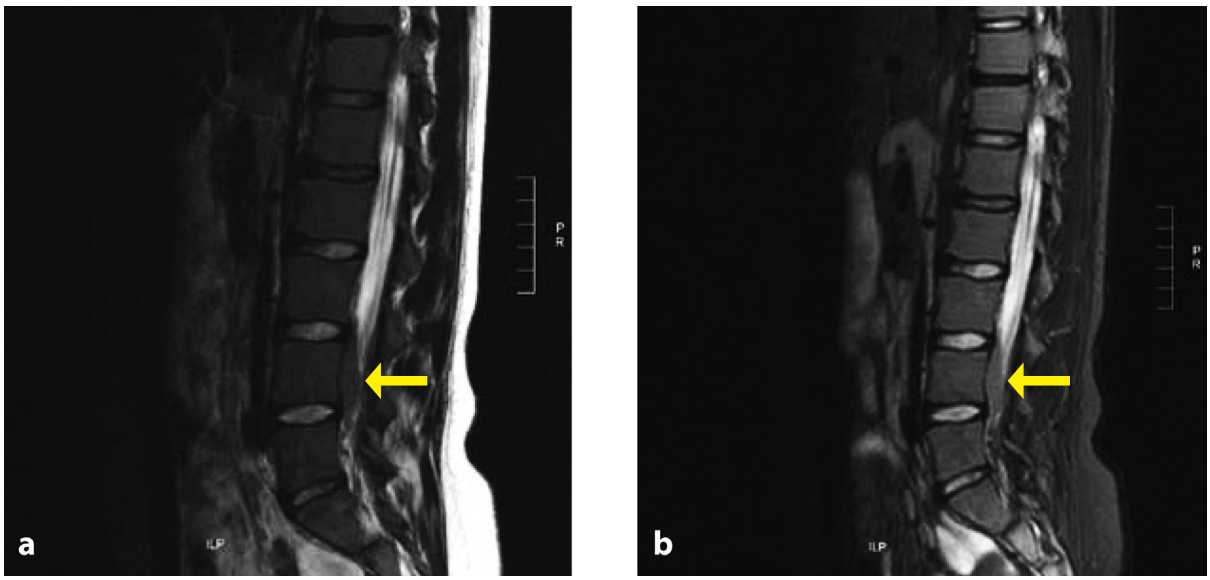
Axiální FLAIR sekvence, normální intenzita signálů bílé a šedé hmoty mozku, komorový systém je štíhlý.



Axiální FLAIR sekvence nativně, výrazně hypersignální bílá hmota Difúzně (FPO).

Obr. 24.5: Symptomatická leukoencefalopatie
Symptomatická leukoencefalopatie u dvanáctiletého pacienta s akutní hybridní leukemií: MR vyšetření před zahájením cytostatické léčby – první obrázek, axiální FLAIR sekvence s výrazně hypersignální bílou hmotou – druhý obrázek (z archivu FN Olomouc).

Méně obvyklé projevy toxicity jsou ototoxicita, poškození gonád, poškození hypotalamu a hypofýzy s následnou poruchou růstu nebo mineralizace kostí, aseptická nekróza kostí, stimulační endokrinní účinky (po vinkristinu a cyklofosfamidu syndrom nepřiměřené sekrece ADH s hypernatrémií), indukce diseminované intravaskulární koagulopatie. Mutagenní a kancerogenní vedlejší účinky chemo/radioterapie s rozvojem druhotné malignity jsou dnes nejvarovnějším signálem ke změně stratifikace pacientů, která povede k vyčlenění skupiny dětí s dobrou prognózou, která nemusí být zbytečně zatížená nadměrnou cytostatickou léčbou. V iniciální fázi onemocnění můžeme pozorovat i leptomeningeální (LM) infiltraci nervové osy, která bývá ve svých klinických projevech mnohotvárná. Diagnózu stanovujeme rozpoznáním neurologické manifestace LM, radiologickým vyšetřením a analýzou mozkomíšního moku. Epidurální prostor je méně obvyklá lokalizace lymfomatózního postižení, která je popisována u méně než 3 % všech lymfomů, u leukémie je výskyt infiltrátu při diagnóze velmi vzácný (Obr. 24.6a, 24.6b).



Obr. 24.6a: MR LS páteře v předním epidurálním prostoru za tělem obratle L4 se zobrazuje vřetenovitý hyposignální útvar – šipka
Obr. 24.6b: MR LS páteře po aplikaci kontrastní látky: útvar se nasytil. Výrazně snížený signál všech obratlových těl L páteře v rámci základního onemocnění – šipka (z archivu FN Olomouc)

24.9 Perspektivy

I přes výborné léčebné výsledky, které jsme zaznamenali v průběhu posledních dvou desetiletí u 20–25 % dětí s ALL, se nemoc vrací a jen malé procento z nich léčba relapsu zachrání. Rezistence nádorových buněk na chemoterapii zůstává jednou z nejvážnějších překážek úspěšné léčby, rovněž u ALL. Stanovení *in vitro* citlivosti nádorových buněk na cytostatika může být v klinické praxi využito k individualizaci léčebných protokolů. U pacientů, kde cytostatická léčba vedla k rozvoji získané rezistence, můžeme léčebně využít tzv. chemosenzitory (cyklosporin A, verapamil), které mají schopnost obnovit ztracenou citlivost na cytostatika. Značný pokrok v technikách (FISH, PCR) k detekci zbylé nádorové populace (MRD) v průběhu nebo po skončení cytostatické léčby, povede k vyčlenění pacientů a projeví se z dlouhodobého hlediska i v léčebných výsledcích. Některé typy leukemií (např. kojenecká leukémie s t(4;11) a t(9;22), komplexní chromozomální změny – karyotyp) jsou již po navození I. remise indikovány k transplantaci kostní dřeně, protože konvenční agresivní léčba k úspěchu nevede. U těch

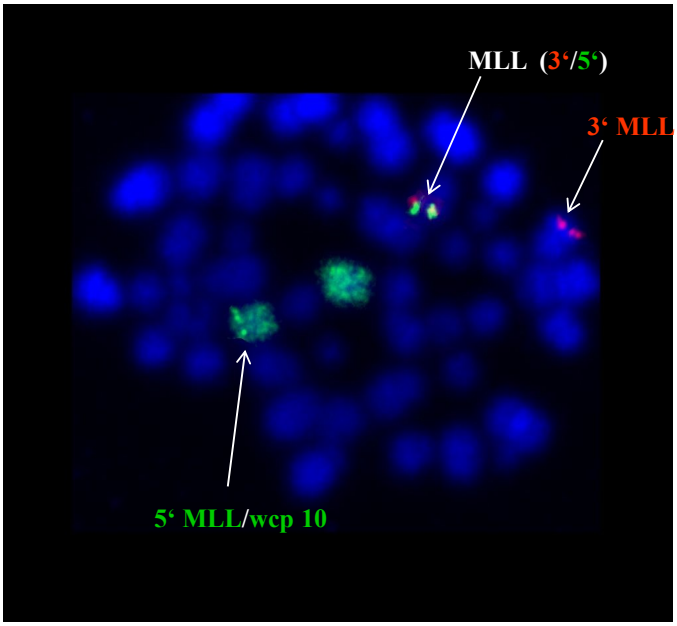
typů leukemií, u kterých jsme schopni dosáhnout vysokého procenta dlouhodobého přežití použitím moderních protokolů, je transplantace kostní dřeně, vzhledem ke všem závažným komplikacím (GVHD, život ohrožující CMV infekční komplikace), doporučena až v případě recidivy onemocnění. Transplantaci kostní dřeně považujeme za přechodnou léčebnou metodu vymezenou pro všechny prognosticky nepříznivé skupiny dětských pacientů a indikace k ní se budou zajisté měnit. Úspěšnost léčby leukémie ze zralých B buněk (B-ALL) byla ještě nedávno závislá na transplantaci KD. Když byla použita cytostatika, která lépe respektují biologické vlastnosti nádorových buněk, bylo dosaženo velmi dobrých léčebných výsledků (80–85 % EFS) a transplantace kostní dřeně se běžně již léčebně nevyužívá.

Využití některých rekombinantních humánních leukocytárních růstových faktorů (interferony, IL-3, IL-2, G/GM-CSF) v léčbě nádorových onemocnění má rovněž velkou perspektivu. Nedávno bylo zjištěno, že lymfoblasty, které mají na svém povrchu znak FAS-Apo1 (aktivátor apoptózy), dosahují dobré dlouhodobé přežití. Pacienti, u kterých byl tento znak na povrchu nádorových buněk indukován interferonem léčebně (*in vitro* kultivace nádorových buněk s IFN), dosahovali rovněž dobrých léčebných výsledků.

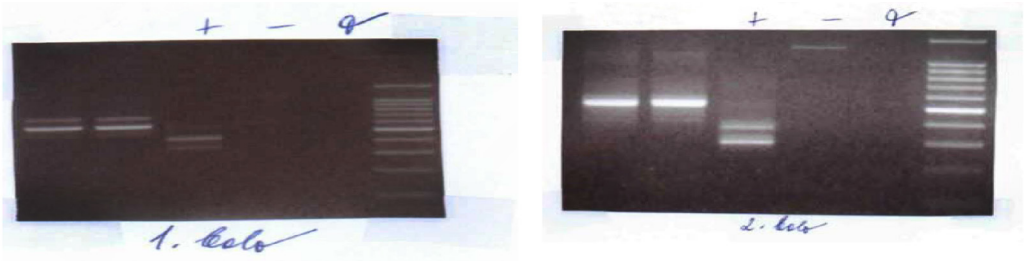
24.10 Kazuistiky

Devítiletá pacientka v den diagnózy v hypercelulární dřeni:

1% blastů, počet leukocytů v periferní krvi 168×10^9/l, absolutní počet blastů v periferní krvi 150/µl, játra +5 cm, slezina +6 cm, FAB klasifikace: L2, cytochemie: PAS+, imunofenotyp: pro-B ALLcytogenetika: 47, XX,+M, FISH inv(11q23) ins(10;11)(p12;q23), molekulární genetika: MLL/AF10



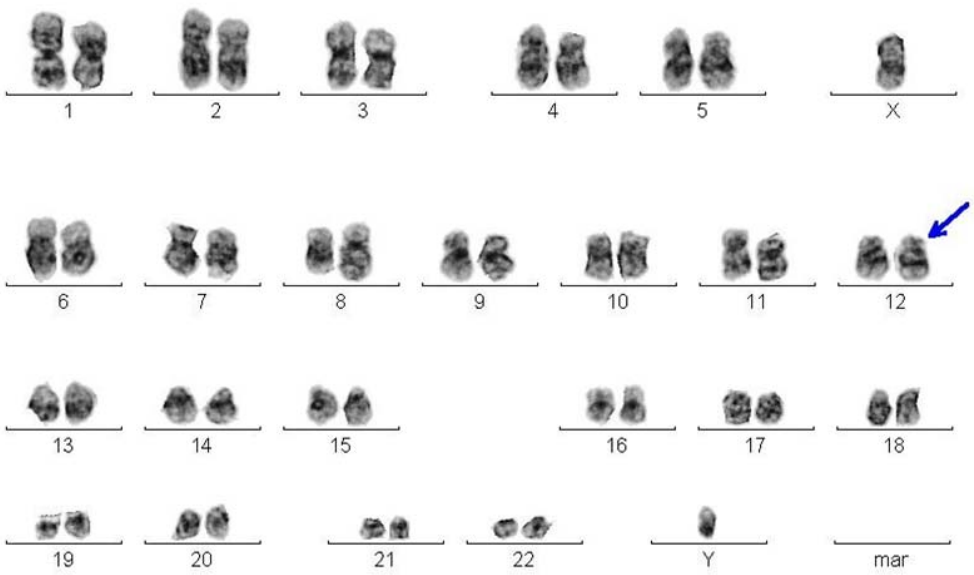
Obr. 24.7: Výsledek metody FISH se specifickou sondou LSI MLL (červená a zelená fluorescence) a celochromozomovou sondou pro chromozom 10 (wcp 10, zelená fluorescence) potvrzující přestavbu genu MLL a lokalizaci jeho 5′ konce na chromozomu 10 (z archivu FN Olomouc)



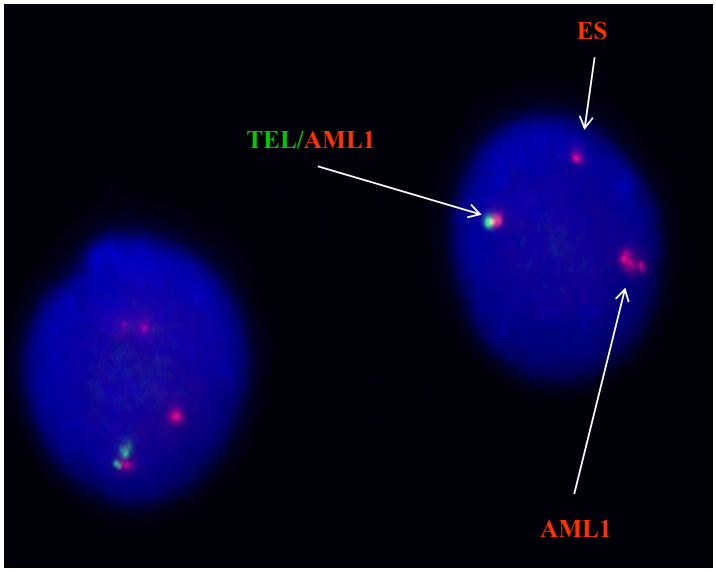
Obr. 24.8: Výsledek RT-PCR-MLL/AF10
Pozitivní nález fuze ML/AF10 je na fotografii gelu označen značkou+. (z archivu FN Olomouc).

Sedmiletý chlapec v den diagnózy v hypercelulární dřeni:

92,4 % blastů, počet leukocytů v periferní krvi $2{,}5\times10^9$/l, absolutní počet blastů v periferní krvi 550/μl, játra +4 cm, četné zvětšené lymfatické uzliny, FAB klasifikace: L2, cytochemie: PAS+, imunofenotyp: AHL (akutní hybridní leukémie), cytogenetika: 46, XY, del(12p), molekulární genetika: TEL/AML1



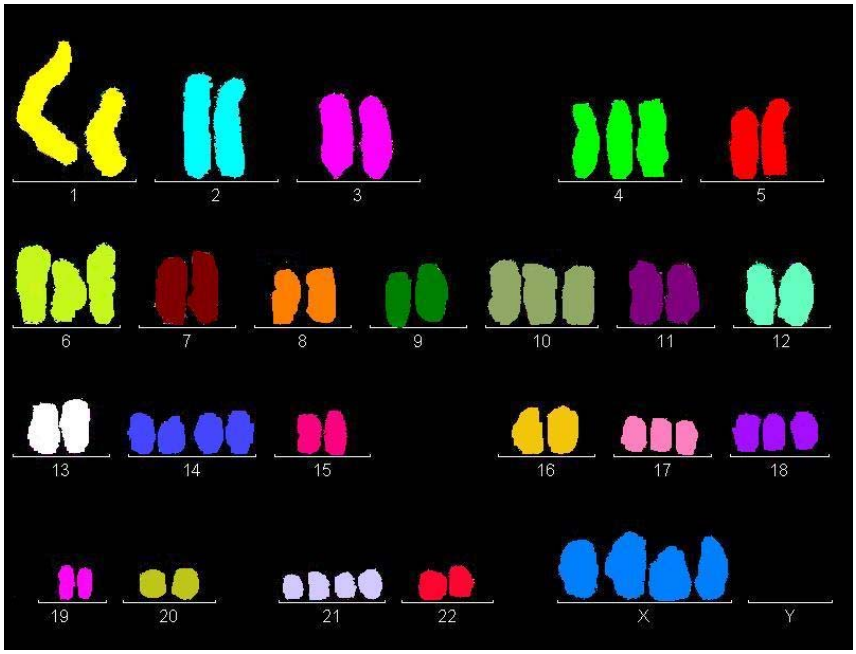
Obr. 24.9: Karyotyp nemocného (G-pruhování): 56,XY,DEL(12p) – delece je označena šipkou (z archivu FN Olomouc)



Obr. 24.10: Výsledek metody FISH se specifickou sondou LSI ETV6(TEL)/RUNX1(AML1) ES (Vysis) potvrzující fůzi TEL/AML1 a deleci párové alely TEL (nepřítomnost samostatného zeleného signálu) v 93 % hodnocených buněk (z archivu FN Olomouc)

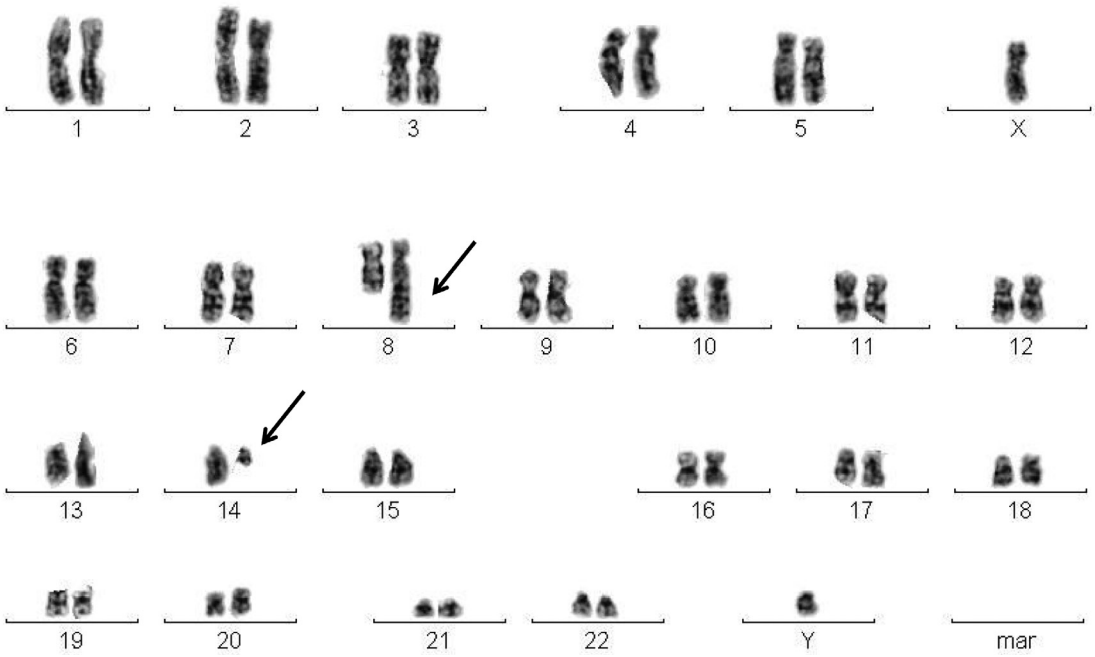
Dvanáctiletá pacientka v den diagnózy v hypercelulární dřeni:

94,4 % blastů, počet leukocytů v periferní krvi $1{,}86\times10^9$/l, absolutní počet blastů v periferní krvi 360/μl, játra +2 cm, zvětšené krční lymfatické uzliny, FAB klasifikace: L1, cytochemie: PAS+, imunofenotyp: common ALL, cytogenetika: 57,XX,+X,+X,add(1q),+4,+6,+10,+14,+14,+17,+18,+21,+21

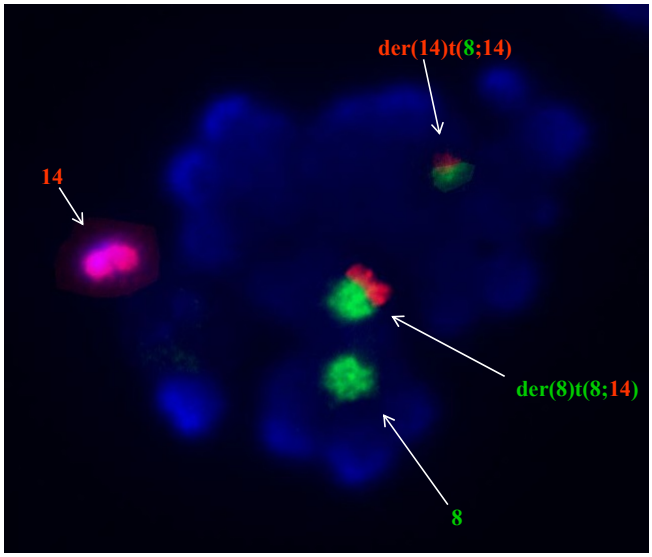


Obr. 24.11: Molekulární analýza
Mnohobarevná FISH analýza (mFISHú) objasnila hyperdiploidní karzotyp: 57,XX,+X,+X,add(1q) (z archivu FN Olomouc).

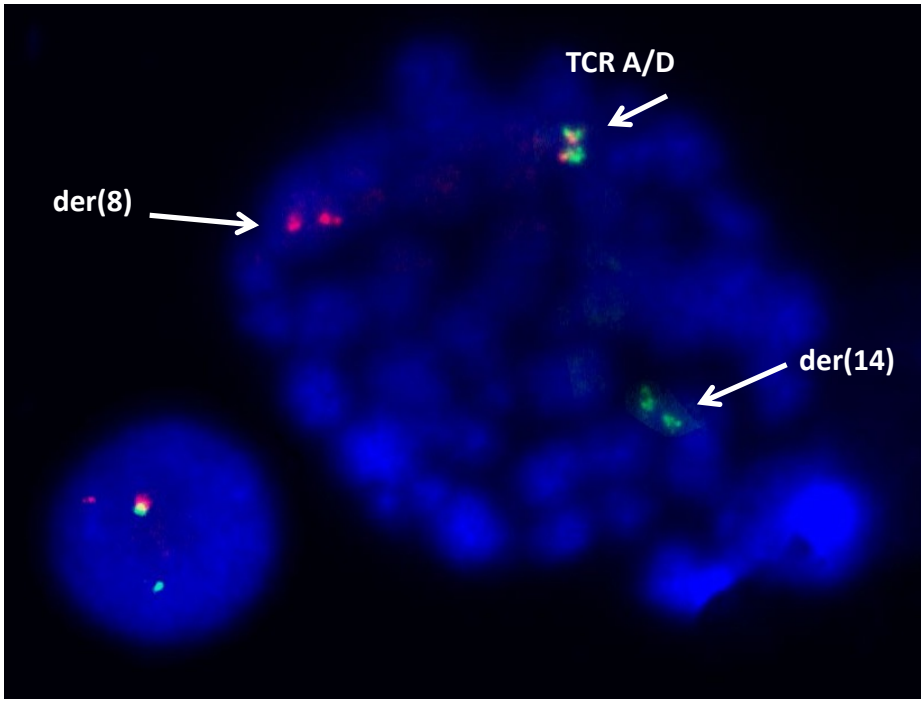
Šestnáctiletý chlapec v den diagnózy v hypercelulární dřeni:
82 blastů, počet leukocytů v periferní krvi 110×10^9/l, absolutní počet blastů v periferní krvi 88 000/μl, játra +2 cm, zvětšené krční lymfatické uzliny, FAB klasifikace: L2, cytochemie: PAS slabě+, imunofenotyp: T-ALL, cytogenetika: 46,XY,t(8;14)(q24;q14)[9]/46,XY[13]



Obr. 24.12: Karyotyp nemocného (G-pruhování): 46,XY,t(8;14)(q24;q14) – derivované chromozomy jsou označeny šipkou (z archivu FN Olomouc)



Obr. 24.13: Výsledek FISH s celochromozomovou sondou pro chromozomy 8 a 14 (WCP 8(G)/14(R) Cambio) (z archivu FN Olomouc)



Obr. 24.14: Výsledek FISH se specifickou dvoubarevnou sondou pro TCRA/D (LSI TCRA/D Dako, rozdělení signálů potvrzuje přestavbu) (z archivu FN Olomouc)

Doporučená literatura

1. PUI, C-H., CARROL, W.L., MESHINCHI, S., et al. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric leukemias: an uptodate. J Clin Oncol 2011;29(5):551–565.
2. PUI, C-H., ROBINSON l.L., LOOK, A.T. Acute lymphoblastic leukemia. Lancet 2008;371(9617):1030–1043.
3. PUI, C-H., SCHRAPPE, M., RIBEIRO, R.C., et al. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. Hematology 2004;1:118–145.
4. NACHMAN, J. Clinical characteristic, biologic features and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2005;130:166–173.
5. PUI, C-H., SCHRAPPE, M., RIBEIRO, R.C., et al. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. Hematology 2004;1:118–145.
6. STARÝ, J., JABALI, Y., TRKA, J., et al. Long-term results of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in the Czech Republic. Leukemia 2010;24(2):425–428.
7. SCHRAPPE, M., ZIMMERMANN, M., MORICKE, A., et al. Dexamethasone in induction can eliminace one third of relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of an international randomized trial in 3655 patients (trial AIEOP-BFM ALL 2000). Blood, 2008;112(11):9 (abstract 7).
8. MIHÁL, V., HAJDÚCH, M., NOSKOVÁ, V., et al. Differential antileukemic activity of prednisolone and dexamethasone in freshly isolated leukemic cells. Adv Exp Med Biol 1999;457:461–471.
9. MIHÁL, V., HAJDÚCH, M., STARÝ, J., et al. Může *in vitro* citlivost leukemických buněk na cytostatika ovlivnit klinickou odpověď dětí s akutní lymfoblastickou leukemií? Čs Pediatr 1996;51:515–519.
10. MIHÁL, V., HAJDÚCH, M., JAROŠOVÁ, M., et al. Vliv genetického pozadí na účinnost/toxicitu současné protinádorové chemoterapie. Klin Onkol 2000;13:183–186.

11. JABALI, Y., STARÝ, J., BLAŽEK, B., et al. Acute lymphoblastic leukaemia in infants: A decade experience of the Paediatric Haematology Working Group in the Czech Republic with ALL BFM–83 and ALL BFM–90 study protocols. Med Ped Oncol 2000;35:493–495.
12. STARÝ, J., GAJDOŠ, P., HRSTKOVÁ, H., et al. Treatment of Czech children with acute lymphoblastic leukemia. A report of the Czech Working Group for Pediatric Hematology. Med Pediatr Oncol 2002;39125–127.
13. STARÝ, J., JABALI, Y., TRKA, J., et al. Long-term results of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in the Czech Republic. Leukemia 2010;24(2):425–428.

25 Zvětšení lymfatických uzlin u dětí

Vladimír Mihál

Lymfatický systém tvoří cirkulující lymfocyty, lymfatické cévy, lymfatické uzliny, slezina, tonzily, adenoidní vegetace, Peyerovy pláty a tymus. Nakupení lymfatické tkáně v hrdle včetně krčních mandlí a adenoidní vegetace u dětí (Waldeyerův lymfatický okruh) představuje ochranu dýchacích cest před infekcí, ale nemalou roli hraje i v procesu aktivní imunizace. Zvětšení adenoidní tkáně způsobené lymfoidní hyperplazií se vyskytuje u dětí buď fyziologicky, nebo sekundárně, v důsledku infekce nebo působení alergenů. Lymfa se shromažďuje v lymfatických kapilárách, které jsou přítomny ve všech orgánech kromě mozku a srdce. Lymfa (řec. lymfa = čistá voda) se tvoří z tkáňového moku, který vzniká z krve, obklopuje buňky a zabezpečuje jejich výživu. Při svém průtoku mízními uzlinami je v sinusech „filtrována", infekční organizmy jsou fagocytovány, zpracovány a antigen je prezentován lymfocytům. Tento proces stimuluje produkci specifických protilátek, odpověď T-buněk i sekreci cytokinů. Lymfatické kapiláry se dále větví na lymfatické cévy, které drénují různé oblasti lidského těla.

Termín lymfadenopatie (v anglosaské literatuře se používá i termín lymfomegalie) je literárně definován jako nemoc lymfatických uzlin, ale používá se i pro pojmenování jejich zvětšení. Zvětšení lymfatických uzlin je reakce na široké spektrum infekčních, zánětlivých nebo nádorových procesů. Mízní uzlina větší než 10 mm v nejdelším průměru je ve většině anatomických oblastí považována za abnormální, zatímco epitrochleární lymfatická uzlina je podezřelá z patologického procesu je-li větší než 5 mm, ale tříslová uzlina i do velikosti 15 mm je stále pokládána za normální. Nadklíčkové uzliny by za fyziologických podmínek neměly být větší než 1–2 mm. Každá větší supraklavikulární lymfadenopatie by proto měla být v dětském věku pokládána vždy za patologickou a biopsie by měla být indikována co nejčasněji.

Mízní uzliny jsou nesmírně labilní struktury. I když u novorozenců uzliny nejsou běžně zřetelné, existuje při narození značné množství lymfatické tkáně. Tato vnitřní lymfatická tkáň roste plynule až do puberty, kdy prochází relativní redukcí, a ve stáří pak postupnou atrofií. Lymfatické uzliny jsou nápadně znatelné u dětí ve věku 4–8 let. Mízní uzliny jsou strategicky lokalizované ve skupinách a slouží k očistění antigenů z lymfatické drenáže dobře definovaných anatomických oblastí. Po antigenní stimulaci dochází v uzlině k proliferaci lymfocytů nebo lymfoblastů. Výsledkem tohoto procesu je lymfadenopatie. Když je antigen „vyčištěn", antigenní stimulace se zastaví a zvětšená uzlina se postupně vrátí do původní velikosti. K chronické lymfadenopatii dochází, když antigen přetrvává při infekci intracelulárním parazitem, který je v hostitelském organizmu schopen dlouhodobého přežití. K lymfoidní hyperplazii s výslednou lymfadenopatií může dojít i při patologických procesech bez antigenní stimulace, jako jsou například hypertyreóza a lymfomy. K histiocytární hyperplazii mízní uzliny dochází zejména u maligních histiocytóz z Langerhansových buněk, u některých tuky střádajících nemocí (např. Gaucherova nemoc) a také u některých forem Hodgkinovy nemoci nebo u benigních případů sinusové histiocytózy. K lymfadenopatii rovněž dochází při invazi maligních buněk u leukémie nebo u metastazujících nádorů.

25.1 Rozdělení lymfadenopatií

Lymfadenitis je definována jako akutní nebo chronický zánět mízních uzlin. Akutní zánět mízních uzlin se vyvíjí tehdy, když bakterie a toxiny jsou přenášeny z místa zánětu do regionální lymfatické uzliny. Zvětšení mízní uzliny v průběhu zánětu není zapříčiněné pouze intranodální lymfatickou a histiocytární proliferaci, ale i vnější invazí neutrofilů ve fázi chemotaxe. Zvětšení lymfatické uzliny je způsobeno edémem a infiltrací leukocytů. Zvýšená citlivost až bolestivost mízní uzliny je způsobena roztažením jejího pouzdra. Chronický zánět může být zapříčiněn rozličnou dlouhotrvající infekcí. Infekce, která je zapříčiněna mikroorganizmy, které prezentují B-buněčné antigeny, indukují folikulární hyperplazii; mikroorganizmy, které stimulují T buňky, vyvolají lymfoidní hyperplazii v oblasti kůry uzliny. Oba tyto procesy vedou k chronickému zvětšení mízních uzlin. Pro chronickou lymfadenitis je charakteristické, že není provázena její zvýšenou citlivostí, protože v ní nedochází ke zvýšení tlaku.

Náležité zhodnocení lymfadenopatie vyžaduje znalost fyziologického lymfoidního vývoje, získání příslušných anamnestických údajů a provedení podrobného fyzikálního vyšetření. Anamnestické otázky by měly být zaměřeny na délku onemocnění, kontakt se zvířaty, kontakt s osobami infikovanými tuberkulózou, úraz, nedávný pobyt v zahraničí, přítomnost neobvyklých infekcí v okolí pacienta, ale i na přítomnost přidružených systémových příznaků. Fyzikální vyšetření by mělo přesně určit lokalizaci, tvar, velikost, konzistenci, mobilitu uzliny a potvrdit/vyloučit místní známky zánětu. Vyšetření zaměřené i na možnost systémového onemocnění je zde pokládáno za nezbytnost. Z klinického i léčebného hlediska je velmi užitečné rozdělit lymfadenopatii na generalizovanou a regionální.

25.1.1 Regionální lymfadenopatie

Anatomické skupiny mízních uzlin jsou strategicky umístněny v celém těle. Dva regiony lymfatických uzlin – krční a tříselné – hrají významnou roli v propojení se zevním prostředím. Omezují získané infekce horních cest dýchacích a urogenitálního traktu. Krční lymfadenopatie je nejčastější formou lymfadenopatie, se kterou se můžeme setkat v pediatrii. Infekce s nápadnou místní lymfadenopatií provázejí streptokoková onemocnění, TBC nebo netuberkulózní mykobakteriální onemocnění, tularémie (oroglandulární forma), mor, nemoc z kočičího škrábnutí, primární syfilis, lymfogranuloma venereum, měkký vřed a genitální herpes simplex.

Za hlavní skupiny lymfatických uzlin jsou považovány týlní uzliny, a dále prearikulární, submandibulární a submentální, nadklíčkové, mediastinální, podpažní, epitrochleární, tříselné, iliakální, břišní a pánevní uzliny. Jednotlivé mízní uzliny se zvětšují nejčastěji v přítomnosti infekce nebo zánětlivého procesu lokalizovaného periferně od postižené uzliny.

25.1.1.1 Týlní uzliny

Týlní uzliny drénují zadní části kůže na temeni hlavy a jsou často zvětšeny v přítomnosti zánětlivých stavů, jako jsou například pediculosis capitis, tinea capitis nebo seboreická dermatitida. Častou příčinou izolovaného zvětšení týlních mízních uzlin bývají/ly zarděnky.

25.1.1.2 Preaurikulární uzliny

Preaurikální uzliny drénují laterální části očních víček, oční spojivky, kůži tváře a temporální části kůže hlavy. Parinaudův syndrom (syndroma oculoglandulare) je jednostranná jizevnatě granulomatózní konjunktivitida s febriliemi, otokem víček a nepatrným otokem příušních žláz

a preaurikulárních mízních uzlin. *Chlamydia trochomatis* je obecně známou příčinou tohoto syndromu. Je zodpovědná i za novorozeneckou konjunktivitidu (blenorrhea), která se objevuje obvykle 1–2 týdny po narození. Přítomnost preaurikulární lymfadenopatie pomáhá odlišit chlamydiovou od gonokokové oftalmitidy, které jsou si velmi podobné. Adenovirové infekce mohou zapříčinit faryngokonjunktivální horečku, která je charakteristická bolestmi v krku, folikulárním zánětem spojivek, teplotou a zvětšením preaurikulárních a krčních uzlin. Mezi ostatní příčiny okuloglandulárního syndromu řadíme tularémii, listeriózu, nemoc z kočičího škrábnutí (cat-scratch disease), tuberkulózu, syfilis a infekci herpetickým virem.

25.1.1.3 Krční lymfatické uzliny

Krční lymfatické uzliny zahrnují uzliny submaxilární, submentální a přední a boční krční uzliny. Mízní uzliny drénují orofarynx a jejich zvětšení je zejména v dětském věku velmi časté. Krční uzliny mají velmi významnou roli při eliminaci infekce způsobené atypickými mykobakteriemi.

25.1.1.4 Nadklíčkové uzliny

Nadklíčkové uzliny drénují veškerou horní část těla včetně břicha. K sekundárnímu zvětšení levé nadklíčkové uzliny (Virchowova uzlina) dochází při nitrobřišních procesech vzhledem ke vztahu uzliny k ductus thoracicus. Často se stává místem metastázy primárního neuroblastomu, který je lokalizován v dutině břišní. Pravá nadklíčková uzlina drénuje oblasti plic a mediastina a k jejímu zvětšení dochází zejména při nitrohrudních zánětlivých procesech.

25.1.1.5 Mediastinální uzliny

Mediastinální uzliny drénují lymfu z nitrohrudních orgánů. Zvětšení uzlin mezihrudí bývá průvodním nálezem u onemocnění plic. Chronické plicní choroby často zapříčiňují mediastinální lymfadenopatii, na rozdíl od jejich výjimečného výskytu u akutních bakteriálních nebo virových infekcí. Mediastinální adenopatie u sarkoidózy bývá často zjištěna při rutinním rentgenovém vyšetření. Rentgenový nález oboustranné hilové a pravostranné paratracheální lymfadenopatie je velmi typický (negativní nález bývá jen u 10 % pacientů). Tuberkulóza vede nejčastěji k jednostranné hilové lymfadenopatii, která je čtyřikrát častější na pravé straně, ale pozorované bylo i oboustranné hilové zvětšení uzlin, které tak dokonale napodobuje sarkoidózu. Kalcifikace je typickým znakem pro tuberkulózu – může se však vyskytnout i u sarkoidózy. Lymfomy u dětí jsou obvykle příčinou oboustranné hilové lymfadenopatie, ale tyto uzliny nepodléhají kalcifikaci.

25.1.1.6 Podpažní uzliny

Podpažní uzliny drénují ruku, rameno, hrudní stěnu, horní a boční břišní stěnu a část prsou. Nejčastější příčinou axilární lymfadenopatie je zánět nebo infekce horní končetiny. Ale když se podpažní uzliny zvětšují velmi rychle bez průkazu infekčního ložiska, měli bychom vyloučit nádorovou etiologii.

25.1.1.7 Epitrochleární uzliny

Epitrochleární uzliny odvádějí lymfu z oblasti prostředníku, prsteníku a malíku, ale i z mediální strany ruky a předloktí. Lymfadenopatie epitrochleárních uzlin je nejčastěji zapříčiněná buď primární pyodermií nebo sekundární kožní infekcí. *Streptococcus* skupiny A a *Staphylococcus aureus* se na infekci podílejí nejčastěji.

25.1.1.8 Iliakální uzliny

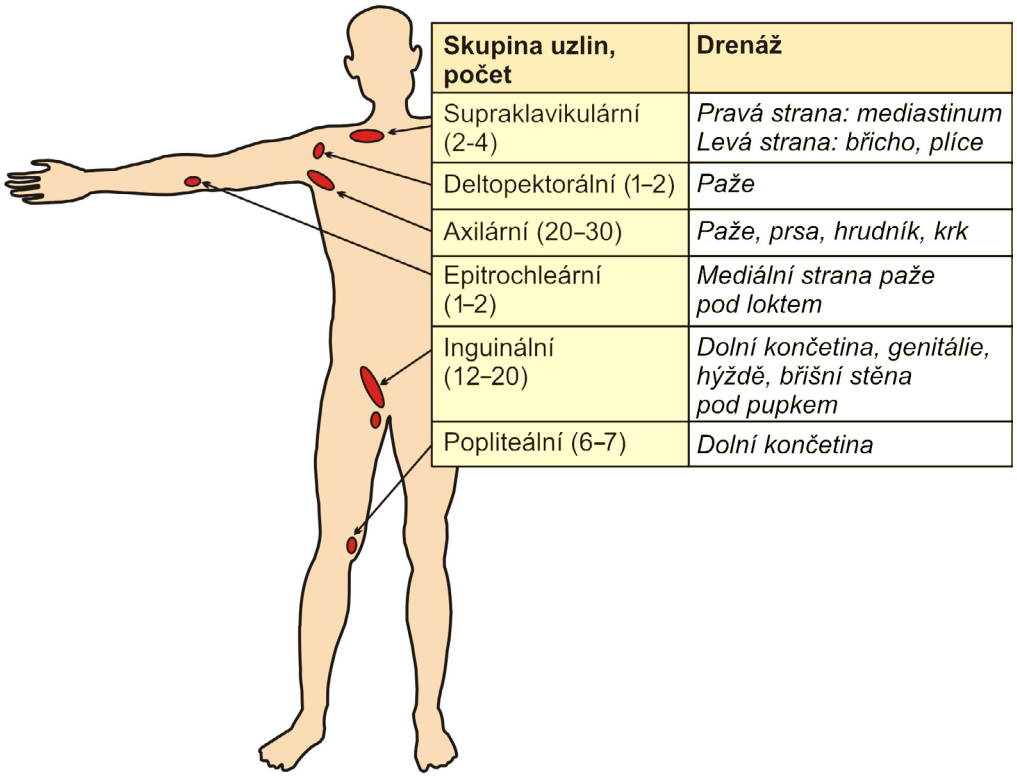
Iliakální uzliny drénují dolní část břišní stěny a oblast genitálií, močové trubice a močového měchýře, ale přijímají i lymfatickou drenáž z povrchových a hlubokých tříselných uzlin. Iliakální uzliny jsou lokalizovány podél iliakálních artérií v přední retroperitoneální oblasti a mohou být detekovány hlubokou palpací přes tříselný vaz. Akutní iliakální lymfadenitis se může druhotně vyvinout při infekci dolních končetin, dolní břišní stěny, hráze nebo močových cest. Ojediněle může být zapříčiněna rozsevem infekce krevní cestou. Rozvinutá infekce uzliny může přestoupit přes vaz a v prostoru mezi zadní hrází, psoasem a ilikální fascii se může vytvořit absces. Bolest kyčle a zad bývají nápadnými příznaky, pacient leží s flektovanou a abdukovanou kyčlí. Extenze kyčle je nesmírně bolestivá. Při postižení tohoto místa bychom měli počítat i s diagnózou septické artritidy nebo osteomyelitidy.

25.1.1.9 Břišní a pánevní uzliny

Břišní a pánevní uzliny drénují dolní končetiny a pánevní a břišní orgány. Jakékoliv zánětlivé onemocnění střeva může vést k jejich zvětšení. Každé onemocnění, které zapříčiňuje generalizovanou lymfadenopatii, způsobí zároveň i zvětšení abdominálních uzlin. Příznaky břišní lymfadenopatie mohou zahrnovat bolest břicha, zad, zácpu, polakisurii, žloutenku a střevní obstrukci. Asi 50 % všech lymfomů u dětí postihuje abdominální uzliny. Tato lymfomegalie může způsobit ascites v důsledku komprese v. portae nebo otok dolní části břišní stěny a dolních končetin v důsledků obstrukce vv. iliacae.

Lymfokutánní syndromy jsou stavy, při kterých regionální lymfadenitis provází charakteristická kožní léze, např. škrábnutí nebo štípnutí. Tato léze se může někdy vyvinout do vředu se strupem a vyskytuje se s předcházejícím nebo průvodním vývojem ascendentní lymfadenopatie. Tento proces je charakteristický omezeným postižením jedné nebo někdy i dvou proximálních regionů mízních uzlin, které drénují místo infikované kůže. Mezi původce, kteří mohou být příčinou tohoto syndromu, patří Francisella tularensis, Bartonella henselae a Afipia felis spojená s kočičím škrábnutím nebo kousnutím

Lymfangitis je zánět lymfatických cév vyskytující se obvykle v podkožních tkáních, často doprovází lymfadentidu. Diagnóza zánětu mízních cév se obvykle prezentuje jako akutní proces bakteriálního původu nebo jako chronický proces plísňové, mykobakteriální nebo filariální etiologie.



Skupina uzlin, počet	Drenáž
Supraklavikulární (2-4)	*Pravá strana: mediastinum* *Levá strana: břicho, plíce*
Deltopektorální (1–2)	*Paže*
Axilární (20–30)	*Paže, prsa, hrudník, krk*
Epitrochleární (1–2)	*Mediální strana paže pod loktem*
Inguinální (12–20)	*Dolní končetina, genitálie, hýždě, břišní stěna pod pupkem*
Popliteální (6–7)	*Dolní končetina*

Obr. 25.1: Regiony lymfatických uzlin v lidském těle

25.1.2 Generalizovaná lymfadenopatie

Generalizovaná lymfadenopatie je charakterizována jako zvětšení dvou nebo více nesousedících regionů lymfatických uzlin. Přítomna může být i hepatosplenomegalie. Generalizovaná lymfadenopatie bývá často projevem systémové infekce. Dalšími příčinami mohou být autoimunitní choroby, stavy hypersenzitivity, lékové reakce, nádory, střádavé nemoci, endokrinopatie, ale i jiné příčiny.

25.1.2.1 Epidemiologie

Lymfatická tkáň dosahuje v průběhu raného školního období vrcholu svého rozvoje a nodální odpověď k různým stimulům je velmi rychlá a v porovnání s dospělými i velmi plodná. Nejčastější příčinou zvětšení lymfatických uzlin je infekce. Virová infekce je častější příčinou generalizované lymfadenopatie oproti jinému typu infekce. Pro mnoho rodičů přináší zvětšení mízních uzlin obavu z nádorového onemocnění a jejich strach je opouští, až když je potvrzen jejich infekční původ. Generalizovaná lymfadenopatie je provázena dalšími nálezy, které získáme z anamnézy, fyzikálním a laboratorním vyšetřením, a které mohou přispět k správné diagnóze.

Tab. 25.1: Etiologie generalizované lymfadenopatie

Infekce	virová
	bakteriální
	plísňová
	protozoární
Autoimunitní choroby	juvenilní idiopatická artritida
	systémový lupus erythematodes
	autoimunitní hemolytická anémie
Hypersenzitivní stavy	sérová nemoc
	lékové reakce
Nádory	Hodgkinova choroba
	nehodgkinský maligní lymfom
	metastázy nádorů do mízních uzlin
	akutní leukémie
	neuroblastom
	maligní histiocytózy z Langerhansových buněk
Střádavé choroby	Niemannova-Pickova nemoc
	Gaucherova choroba
Endokrinní chorocy	hypertyreóza
	adrenální insuficience
Jiné příčiny	chronická granulomatóza
	sarkoidóza

25.1.2.2 Patogeneze

Systémová virová infekce je nejčastější příčinou difuzní lymfadenopatie u dětí. Po počátečním vniknutí virů orální nebo respirační cestou se infekce dostane do nosohltanu nebo do trávicího traktu. V průběhu jednoho dne se infekce rozšíří do regionálních mízních uzlin a antigenní stimulace, která vede k lymfoidní hyperplazii, je příčinou lymfadenopatie. Přibližně třetí den, v průběhu menší virémie, dochází k postižení sekundárních orgánů. Virová multiplikace v těchto místech se shoduje s počátkem klinických příznaků. Větší virémie probíhá v období, kdy jsou infikovány sekundární orgány, obvykle od 3.–7. dne infekce (období generalizované lymfadenopatie). Odeznění virémie s úpravou klinických příznaků je pozorováno současně s vytvořením specifických sérových protilátek.

Na rozdíl od virové infekce, kterou častou provází, je generalizovaná lymfadenopatie při bakteriální infekci spíše raritou. Bakteriální infekce, při kterých je původce infekce přenášen krví, může příležitostně způsobit generalizovanou lymfadenopatii. U těchto chorobných stavů však ke zvětšení mízních uzlin dochází nejenom v důsledku lymfoidní hyperplazie a tvorby protilátek, ale i následnou invazí polymorfonukleárních leukocytů.

Infekční příčinou generalizované lymfadenopatie mohou být různé virové, bakteriální, plísňové a protozoární agens.

Tab. 25.2: Infekční příčiny generalizované lymfadenopatie

Virové	zarděnky
	infekční mononukleóza
	CMV infekce
	HIV infekce
	hepatitida A–E
	plané neštovice
	adenovirová infekce
Bakteriální	septikémie
	endokarditida
	brucelóza
	TBC
	leptospiróza
Plísňové	–
Protozoární	toxoplazmóza

25.1.2.3 Symptomy a klinická manifestace

Virová infekce vede obvykle jen k měkké a mírně bolestivé lymfadenopatii. Ostatní příznaky, které jsou specifické pro konkrétní virus, napomáhají k určení správné diagnózy. Bakteriální infekce může být příčinou obrovského, bolestivého a teplého zvětšení mízní uzliny s výrazným zarudnutím přilehlé kůže. Tyto uzliny mohou zůstat odděleně nebo mohou společně vytvářet tzv. pakety. Občas uzliny zhnisají a spontánně se vyprázdní (perforují). Při infekci s plísňovým nebo mykobakteriálním (atypické mykobakterie) původem mívá lymfadenopatie obvykle chronický charakter a postižené uzliny vykazují granulomatózní typ zánětu.

Fyzikální vyšetření by mělo zahrnovat podrobné měření lokalizované lymfadenopatie, posoudit rozsah a charakter postižených uzlin – bolestivost, fluktuaci, pohyblivost nebo přilnavost k přilehlým strukturám. Ostatní fyzikální nálezy, speciálně hepatosplenomegalie, kožní léze a další příznaky systémového postižení, jsou pro určení správné diagnózy obzvlášť velmi významné.

25.1.2.4 Diagnóza

I když je generalizovaná nebo lokalizovaná lymfadenopatie častým problémem, se kterým se v pediatrii setkáváme, určení její příčiny může být obtížné. Diagnostický přístup, který u všech patologických stavů spojených se zvětšením mízních uzlin doporučuje jejich excizi a vede obvykle ke správné diagnóze, nenalezl širší uplatnění. Pečlivou anamnézou a fyzikálním vyšetřením se obvykle dopracujeme ve většině případů ke správné diagnóze i bez zbytečné extirpace zvětšené mízní uzliny, která bývá obvykle předčasně indikována z obavy o nádorový původ.

25.1.2.5 Diferenční diagnóza

Virové infekce

Virové nemoci způsobují exantém, který je často provázen lymadenopatiií. Častým typickým příznakem **zarděnek** je zvětšení lymfatických uzlin, které pozorujeme nejméně 24 hodin před

výsevem vyrážky, a trvá obvykle týden i déle. Často jsou postiženy zejména zadní aurikulární, subokcipitální a zadní krční mízní uzliny. Protože žádná jiná nemoc nevede k zvětšení uvedených uzlin, má tento příznak velkou diagnostickou cenu.

Spalničky, které se již v České republice nevyskytují, bývaly příčinou zvětšení všech lymfatických uzlin. Častěji byly ale postiženy uzliny v oblasti úhlu čelisti a v zadní krční oblasti. Břišní spalničková lymfadenopatie byla příčinou bolesti břicha a postižení sliznice apendixu vedlo k jeho obliteraci a k příznakům apendicitidy.

Mezi další exantemové virové nemoci, u kterých bývá generalizovaná lymfadenopatie průvodním nálezem, zahrnujeme **varicellu** a **adenovirové infekce**.

U tzv. **syndromu mononukleózy** bývá generalizovaná lymfadenopatie považována za jeden z typických klinických příznaků. Další kardinální nálezy zahrnují vysokou horečku, bolest krku (tonsilofaryngitida), únavnost a pocit neklidu. Odhaduje se, že virus Ebsteina-Barrové (EBV) je až v 80–95 % příčinou tohoto syndromu. Mezi další infekce, které jsou obvykle spojeny s klinickou manifestací podobnou mononukleóze (mononucleosis-like), řadíme **cytomegalovirovou infekci** (CMV), **toxoplazmózu**, adenovirové infekce, zarděnky, **virové hepatitidy** a v posledních letech i **iniciální HIV** infekci. U **infekční mononukleózy** zapříčiněné EBV je měkké zvětšení krčních uzlin považováno za jeden z charakteristických znaků onemocnění. I když bývají zvětšeny zejména zadní krční mízní uzliny, postiženy mohou být i jakékoliv jiné. Uzliny bývají volně pohyblivé, bez spontánní bolestivosti, při palpaci cítíme pouze jejich mírné napětí. Hepatomegalie bývá přítomna jen asi v 10–15 % pacientů, zato splenomegalie až u 50 % pacientů. Pozitivita heterofilních protilátek, původně popsaných jako aglutininy pro ovčí erytrocyty, je přítomna v 90 % případů. Nespecifické testy na přítomnost heterofilních protilátek zahrnují klasický Paulův-Bunnellův test a/nebo rychlý aglutinační test na sklíčku. Tyto testy jsou často negativní ve skupině dětí v batolecím věku. Laboratorní diagnostika u těchto dětí využívá specifické testy, které jsou ale finančně náročnější, a proto by rozhodně neměly být řazeny mezi testy screeningové.

CMV infekce je nejčastější příčinou mononukleózy s negativitou heterofilních protilátek (heterophile-negative mononukleosis). Mononukleóza vyvolaná CMV je klinicky velmi obtížně rozeznatelná od mononukleózy zapříčiněné EBV. Cytomegalovirová infekce často následuje po krevních převodech a při nepřítomnosti dalších typických nálezů je horečka velmi často jediným příznakem nemoci. Faryngitida membranózně-exudativního charakteru je typičtější pro CMV původ než EBV. I splenomegalie je častějším průvodním klinickým znakem než u mononukleózy vyvolané EBV. Atypická lymfo/monocytóza je naopak méně intenzivní než u EBV mononukleózy. Diagnóza primární infekce je postavena na základě porovnání pozitivity sérových (tzv. séropozitivita) protilátek v akutní fázi a v zotavujícím se období. Cytomegalovirová infekce může být izolována z moči, krve, ze stěru z ústní sliznice nebo izolací z infikovaných tkání (mízní uzlina a jiné). Lze ji dobře kultivovat na lidských kulturách z fibroblastů. Když použijeme cytospin v kombinaci s monoklonálními protilátkami proti „early" antigenu, virus lze detekovat v průběhu 48 hodin. Metody polymerázové řetězové reakce (PCR) nebo stanovení tzv. antigenémie CMV jsou, i přes vysokou cenu, využívány stále častěji. Někteří pacienti se po prodělané infekci mohou stát nosičem viru v moči, nosohltanu nebo příležitostně i v krvi po dobu několika měsíců.

Viry hepatitidy mohou být příčinou příznaků připomínajících infekční mononukleózu. Infekce virem hepatitidy B může částečně imitovat EBV nebo CMV infekci. Všechny tyto stavy mohou totiž způsobit prolongovanou horečku, žloutenku a hepatitidu s atypickou lymfocytózou. U pacienta se žloutenkou budeme samozřejmě pomýšlet v první řadě na virovou hepatitidu.

Na rozdíl od infekce způsobené viry hepatitidy hodnoty jaterních aminotransferáz u EBV nebo CMV infekce „rostou" pomalu a jsou relativně nízké.

Primární **HIV infekce** (příčina syndromu získaného imunodeficitu – AIDS) je často provázena tzv. mononucleosis-like illness, která je charakterizována přetrvávající horečkou, slabostí, bolestí svalů, hlavy, krku, průjmem a makulopapulózní vyrážkou. Lymfadenopatie je pozorovaná asi u 50 % těchto pacientů. Po odeznění ostatních akutních příznaků může zvětšení mízních uzlin přetrvávat velmi dlouho (generalizovaná lymfadenopatie). Úpravu lymfadenopatie můžeme pozorovat u některých pacientů až po 8–20 měsících. Tento průběh však může být pozměněn přítomností oportunních infekcí nebo nádorového onemocnění. U děti s perinatálně získanou HIV infekcí často nacházíme generalizovanou lymfadenopatii současně s jinými nespecifickými nálezy, mezi které zahrnujeme neprospívání, přetrvávající horečku, hepatosplenomegalii, chronickou kandidovou infekci sliznice dutiny ústní a opakovaný nebo chronický průjem.

Bakteriální infekce

Bakteriální infekce, které jsou příčinou generalizované lymfadenopatie, nebývají časté a vyvíjejí se jako následek diseminace infekčních organizmů. Bakteriální sepse nebo septická embolizace často provází bakteriální endokarditidu a jen zřídka může způsobit generalizovanou lymfadenopatii.

Generalizovanou lymfadenopatii pozorujeme u pacientů s **brucelózou** nebo s **leptospirózou** v asociaci s dalšími specifickými klinickými symptomy pro tyto nemoci. Fakta o pobytu pacienta v prostředí se zvířaty je klíčem ke správné diagnóze. Skoro všichni pacienti se **sarakoidózou** jsou postiženi buď generalizovanou nebo hilovou lymfadenopatií. K dalším důležitým příznakům patří slabost, kašel, teplota, dyspnoe a pokles hmotnosti. Lymfohematogenní diseminace **bacilů tuberkulózy** u miliární TBC má za následek hepatosplenomegalii a generalizovanou lymfadenopatii u 50 % pacientů. Bakteriální rozsev se může vyvinout jako časná komplikace primární infekce ještě před rozvojem tuberkulinové přecitlivělosti (kožní test) nebo u adolescentů jako následek hematogenního šíření z klinicky němého, i několik let starého ložiska. U většiny z těchto pacientů prokážeme kontakt s infikovanou osobou. Pacient, který měl kontakt s osobou s aktivní tuberkulózou, a u kterého pozorujeme některé nespecifické příznaky, by měl být vyšetřen rentgenologicky za účelem vyloučení plicního postižení. Miliární rozsev na rentgenu plic je popisován až u 95 % kojenců a dětí s diseminovanou formou tuberkulózy. Tato forma přináší až 20% mortalitu, která je velmi často přisuzována opožděné diagnostice i léčbě. Biopsie mízní uzliny a kultivace může být diagnostická a měla by být indikována při přítomnosti každé dlouhotrvající lymfadenopatii nejasné etiologie.

Markantní lymfadenopatie je univerzálním nálezem u pacientů s **chronickou granulomatózou**, ale i u jiných onemocnění s porušenou baktericidní funkcí mikro/onocyto-makrofágů. U většiny těchto pacientů dochází v uzlinách k hnisavému zánětu se spontánní zevní drenáží. Rovněž častým příznakem je organomegalie s tvorbou jaterních nebo perihepatálních abscesů.

Protozoární infekce

Klinická manifestace získané toxoplazmózy často připomíná infekční mononukleózu, i když u 80–90 % lidí infikovaných tímto parazitem proběhne infekce bez klinických příznaků. V případě akutní infekce bývá asymptomatická krční lymfadenopatie častým klinickým projevem. Zvětšena může být jedna nebo všechny skupiny mízních uzlin. Uzliny jsou obvykle nepatrně větší (obvykle nebývají v průměru větší než 3 cm), na pohmat nebolestivé a často nevykazují purulentní organizaci. Lymfadenopatie se může zvětšovat a zmenšovat několik měsíců, ale přetrvávat

může v některých neobvyklých případech až jeden rok. U imunokompetentních pacientů bývá průběh obvykle benigní a probíhá často bez klinických příznaků. Diagnóza toxoplazmózy je založená na sérologických testech, i když se někdy nevyhneme bioptickému vyšetření uzliny pro podezření z maligní proliferace (lymfom, Hodgkinova nemoc aj.). Zvýšenou hladinu IgG a IgM protilátek můžeme využít při diagnostice již v průběhu prvního týdne primární infekce. V závislosti na citlivosti použitých metod mohou být IgM protilátky zvýšené od dvou měsíců do jednoho roku, ale i déle. IgG protilátky jsou obvykle detekovatelné celý život. Negativní test na IgG protilátky prakticky vylučuje diagnózu toxoplazmózy. Sérologická diagnóza akutní infekce je založena na sérokonverzi nebo na čtyřnásobném zvýšení titru protilátek v průběhu 2–3 týdnů.

Neinfekční příčiny

Mezi neinfekční příčiny generalizované lymfadenopatie zahrnujeme autoimunitní choroby, stavy hypersenzitivity (sérová choroba), polékové reakce, neoplastické procesy, střádavé nemoci, endokrinní choroby a jiné. U dětí se systémovou formou **idiopatické juvenilní artritidy** často pozorujeme lymfadenopatii a splenomegalii společně se septickým typem horečky, kterou obvykle provází typický exantém. Aktivní systémový lupus erythematodes je příčinou lympadenopatie až u 70 % pacientů; generalizovanou lymfadenopatii pozorujeme u 34 % z nich. V období hemolýzy bývá autoimunitní hemolytická anémie asociována se značně zvětšenými nebolestivými mízními uzlinami. Je zajímavé, že až u 20–30 % dětí v akutním stadiu infekční mononukleózy můžeme pozitivitou Coombsova testu a průkazem chladových autoaglutininů potvrdit obvykle mírnou formu autoimunitní hemolytické anémie, která probíhá často asymptomaticky (bez výrazné žloutenky).

Sérová choroba je reakce imunitní hypersenzitivity, která se rozvíjí po expozici cizí bílkovinou (často léky), a která je charakterizovaná urtikou, otokem, horečkou, polyartralgií a generalizovanou lymfadenopatií. Mezi léky, které mohou způsobit lymfadenopatii, zahrnujeme fenytoin a jiná antiepileptika, alopurinol, hydrazid kyseliny izonikotinové (INH) nebo antityroidální preparáty.

Zvětšené mízní uzliny zapříčiněné **maligní proliferací** jsou obvykle nebolestivé a nejsou spojeny s místním otokem. Uzliny jsou na pohmat pružné až tvrdé, někdy skupiny uzlin mohou být slepené nebo mohou být obklopené relativně normálními reaktivními uzlinami. Více než 90 % dětí s **Hogkinovou chorobou** se projevuje s nebolestivou zvětšenou uzlinou/uzlinami v krční nebo supraklavikulární oblasti. Systémové příznaky jako jsou teplota, nechutenství, nausea, noční pocení nebo pokles hmotnosti (tzv. B symtomy) můžeme diagnostikovat až u 1/3 těchto pacientů.

Nehodgkinské maligní lymfomy dětí a dospívajících jsou heterogenní skupinou maligní lymfoidní neoplazie. Na rozdíl od Hodgkinovy choroby je lokalizace lymfomu neobvyklá a mnoho pacientů diagnostikujeme často již s generalizovanou formou. Nádorovým bujením mohou být postiženy různé mízní uzliny včetně uzlin nosohltanu (Waldeyerova okruhu), Peyerských pláků ilea a dalších orgánů (tymu, pánevních orgánů, jater a sleziny). Zvětšení uzlin je rychlé, doba od prvních příznaků k diagnóze je obvykle krátká. Generalizovaná lymfadenopatie bývá pozorována až u 70 % dětí s **akutní lymfoblastickou leukemií** a u 30 % dětí s akutní myeloidní leukemií. Lymfadenopatie bývá obyčejně nahodilým nálezem, a ne příznakem, který ohlašuje nemoc. U metastazujícího neuroblastomu bývá zvětšení levé nadklíčkové uzliny prvním příznakem nádoru, který je lokalizován v dutině břišní, a který se šíří do okolí prostřednictvím ductus thoracicus.

Maligní histiocytóza z Langerhansových buněk je skupina nádorových onemocnění, která je charakterizována infiltrací různých tkání těmito histiocyty. Podle stupně infiltrace rozlišujeme formu lokalizovanou, mnohočetnou a diseminovanou. U diseminované formy je nejtypičtějším příznakem choroby generalizovaná lymfadenopatie a masivní hepatosplenomegalie, s výjimkou přidružené seborey, postižení kostní dřeně, chronického výtoku z ucha (otorey) a kostních lézí.

Střádavé choroby nejsou častou příčinou lymfadenopatie. U Niemannovy-Pickovy choroby a Gaucherovy nemoci se makrofágy s pohlcenými tuky hromadí v lymfatických uzlinách, játrech a slezině, čímž se stávají dobře patrnými při fyzikálním vyšetření. Primární manifestací těchto chorob bývá zaostávání psychomotorického vývoje.

Z **endokrinních chorob** je hypertyreóza a nadledvinková nedostatečnost často provázena nespecifickou lymfoidní hyperplazií.

25.1.2.6 Laboratorní vyšetření

Mezi iniciální laboratorní vyšetření zahrnujeme kompletní krevní obraz včetně diferenčního rozpočtu leukocytů, počet krevních destiček, proteiny akutní fáze (CRP), sedimentaci červených krvinek a dnes již nezastupitelné ultrazvukové vyšetření jednotlivých uzlin. Dopplerovská sonografie umožňuje navíc kromě tvaru, velikosti a struktury posoudit i případné krevní zásobení vyšetřované „rezistence nejasné etiologie". Tyto testy jsou primárně namířeny ke screeningu některých jiných neinfekčních nemocí, protože nejsou diagnostické pro specifickou infekci. Kromě vyšetření klinických symptomů a fyzikálního nálezu mohou tyto testy posloužit i k posouzení progrese nebo úpravy patologického procesu.

25.1.2.7 Mikrobiologické vyšetření

Následné diagnostické postupy by měly být odvozeny od získaných anamnestických údajů pacienta. Pokud nelze přesnou diagnózu jasně určit již z anamnézy a fyzikálního vyšetření, je velmi vhodné použít vybrané sérologické testy k průkazu toxoplazmózy, CMV, EBV a jiných patogenů. Je vhodné část séra zamrazit pro další eventuální sérologické testy. Další specifické testy, jako je rentgen plic a tuberkulinový kožní test (PPD), mohou být navrženy na základě anamnestických údajů a fyzikálního vyšetření.

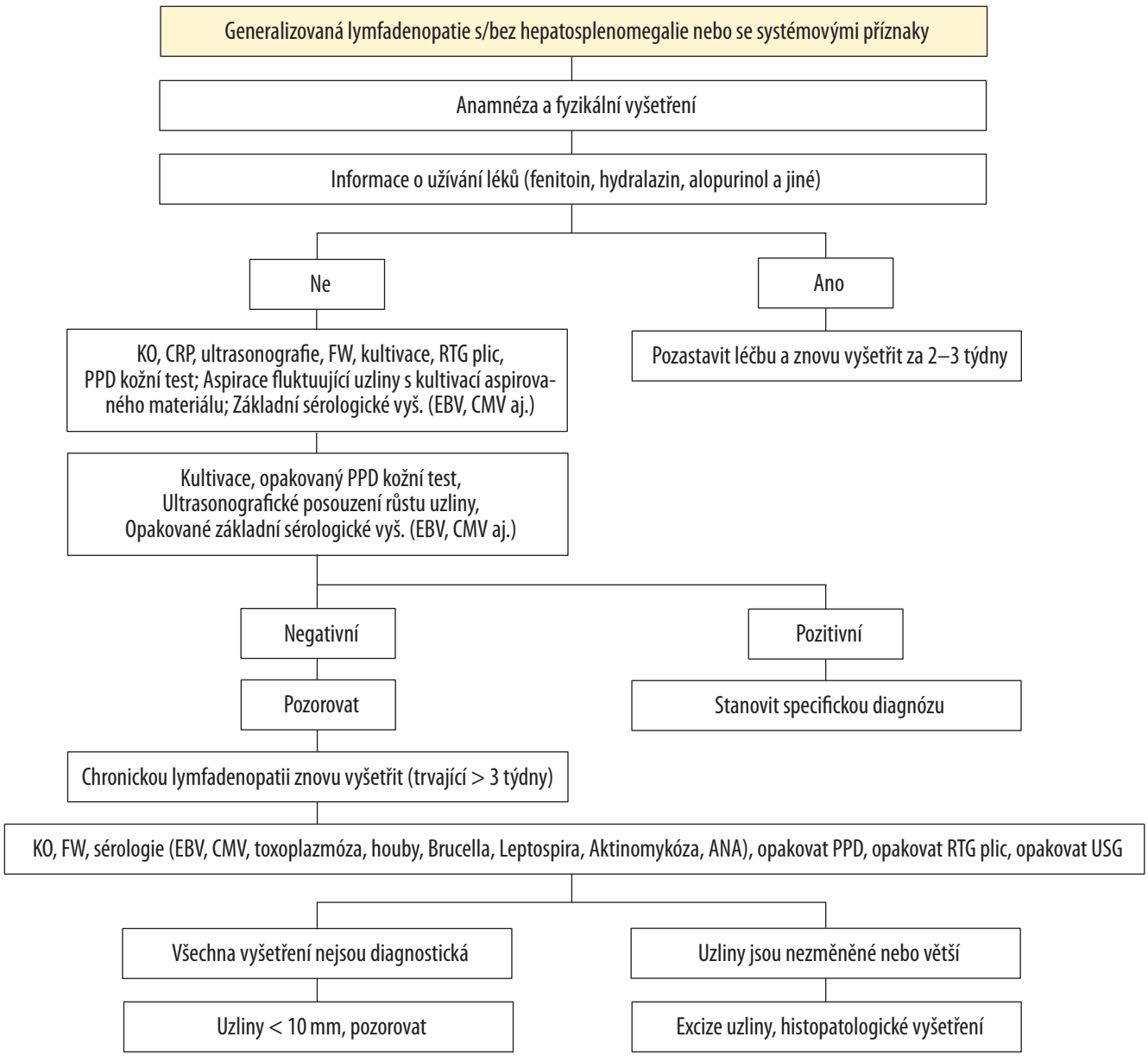
Punkce mízní uzliny tenkou jehlou za účelem cytologického vyšetření můžeme provést při fluktuující uzlině velmi časně nebo při dalších kontrolách, zejména když lymfadenopatie rychle progreduje. Aspirovaný materiál bychom měli obarvit Gramovým, Ziehl-Nielsenovým a pro plísně specifickým barvením. Aspirovaný obsah by měl být rovněž naočkován do kultur pro aerobní a anaerobní bakterie, mykobakterie a plísně. Při podezření na infekci vyvolanou mykobakteriemi je punkci vhodné provádět širší jehlou, kterou můžeme evakuovat podstatné množství kaseózní uzliny. Samotný vzhled sýrovitého aspirátu bývá v těchto případech takřka diagnostický. K vyloučení maligního původu lze punkci tenkou jehlou považovat za velmi přínosnou a nezatěžující metodu, ale negativní výsledek nádorovou etiologii nevylučuje (zejména u Hodgkinovy nemoci). Ta je obvykle vyloučena nebo potvrzena až podrobným bioptickým vyšetřením.

25.1.2.8 Bioptické vyšetření

Když všechna pomocná laboratorní, sérologická, mikrobiální vyšetření nevedou ke správné diagnóze, a když ani iniciální antimikrobiální léčba nevede po 8 týdnech ke klinickému zlepšení, je obvykle indikováno bioptické vyšetření. U většiny dětí se supraklavikulární lymfadenopatií, ale i s přetrvávajícími teplotami nebo poklesem hmotnosti, je bioptické vyšetření indikováno již

velmi záhy od objevení se prvních příznaků. Pokud je rozhodnuto o provedení biopsie, měl by chirurg k tomuto vyšetření excidovat tu největší dostupnou uzlinu. Všeobecně platí, že při generalizované lymfadenopatii pro bioptické vyšetření upřednostňujeme krční nebo nadklíčkové uzliny před tříselnými. Podle dalšího nepsaného pravidla je lepší odebrat více uzlin než jedinou. S odebranou uzlinou musíme při vyšetřovacích procedurách zacházet velmi pečlivě, protože interpretace bioptických nálezů je často závislá na buněčných charakteristikách. Bioptický materiál podrobíme stejnému postupu vyšetření jaký byl uveden při zpracování aspirovaného materiálu. Doporučený algoritmus při vyšetření dítěte s generalizovnou lymfadenopatií je uveden v tab. 25.3.

Tab. 25.3: Algoritmus při vyšetření dítěte s generalizovanou lymfadenopati



KO = krevní obraz; FW = sedimentace erytrocytů; PPD = purifikovaný proteinový derivát; EBV = virus Epsteina-Barrové virus; CMV = cytomegalovirus; ANA = antinukleární protilátky; USG = ultrasonografie

25.3 Krční lymfadenopatie

Krční lymfadenopatie je u dětí častým nálezem. Asi u 55 % dětí ve všech věkových skupinách a u 80 %–90 % dětí mezi čtvrtým až osmým rokem života můžeme zvětšené lymfatické uzliny nahmatat i bez zjevné lokální infekce nebo systémového onemocnění. V kojeneckém věku je vzácná, ale pokud je přítomna, je téměř vždy signifikantní. Zvětšené mízní uzliny v oblasti krku musíme odlišit především od nelymfoidních struktur.

25.3.1 Diferenční diagnostika

Cystický hygrom (cystický lymfangiom krku)

Jedná se o multilokulární polycystický útvar tvořený četnými lymfatickými prostorami a cystami, které jsou vystlané endotelem a obsahují čirou, někdy jantarově zbarvenou tekutinu stejné skladby jako lymfa (incidence 1 na 12 tisíc porodů). Kromě lokalizace na krku se vyskytuje i v axile. Asi v 65 % případů je identifikován při narození, 80–90 % případů je obvykle diagnostikováno do konce druhého roku života; nejčastěji se s ním setkáváme již u novorozence. Vzhledem k těsnému spojení s kapilárními i většími žilními pleteněmi stačí i nepatrné trauma k tomu, aby do něho nastalo krvácení. Léčba je buď konzervativní (injekce sklerotizujících roztoků) nebo operační.

Krční teratom

Krční teratom bývá různé velikosti, částečně cystický, částečně tuhý útvar, vycházející ze střední čáry, šířící se do stran, s úzkým vztahem k štítné žláze z níž může vycházet. Pro diagnózu je významné vyšetření ultrazvukem. Na nativním snímku lze pozorovat stín měkkých části, popřípadě kalcifikace. Extirpace, na rozdíl od hygromu, většinou nedělá potíže. Předpověď je při včasné operaci dobrá.

Krční mediální cysta

Patří mezi nejčastější vrozené vady na krku. V průběhu vývoje orální části trávicí trubice vzniká jamka, která ve formě kanálku (ductus thyreoglossus) probíhá od kořene jazyka k střednímu laloku štítné žlázy. Za normálních okolností tento kanálek, kromě malého zbytku ze strany jazyka, obliteruje. Když se tento kanálek neuzavře, přetrvává komunikace mezi ústní dutinou a jugulární jamkou, kde je na kůži malý otvor z něhož odchází hlen (**mediální krční fistula**). Častěji zůstává kanálek otevřen pouze ze strany ústní dutiny. Pokud se v něm hromadí hlen kanálek se rozšíří a ve střední čáře přední strany krku se utvoří cystický útvar (mediální krční cysta). Obsah cysty se může infikovat a zhnisat. Vznikne absces, který se může provalit navenek. Při operaci se musí odstranit celá cysta i s fistulou směřující ke kořenu jazyka.

Laterální krční fistula a cysta

Laterární krční fistula a cysta se vyskytují méně často. Jsou zbytkem ductus thymopharyngicus, který přetrvává jako porucha vývoje žeberního oblouku. Na kůži krku vyúsťuje laterální krční cysta při mediálním okraji m.sternocleidomastoideus. Směrem navenek bývá fistula otevřena zřídka, vyskytuje se spíše ve formě cysty. Léčba je dána radikálním odstraněním celé cysty.

Hemangiomy

Jedná se o klinicky heterogenní nádory jejichž vzhled závisí zejména na hloubce, lokalizaci a stupni vývoje. Obvykle bývají solitární, ale asi až 20 % postižených kojenců mívá mnohočetné hemangiomy. Děti s hemangiomy postihujícími bradu, rty, oblast mandibuly a krku (tzv. oblast „fousů“) mají zvýšené riziko výskytu hemangiomů v dýchacích cestách. Kojenci s kožními hemangiomy v této oblasti, kteří nemají klinické příznaky postižení dýchacích cest, by měli být pečlivě sledováni, protože symptomatické hemangiomy dýchacích cest se obvykle vyvinou až u 60 % těchto pacientů. Diagnóza hemangiomů nebývá obtížná. Ultrasonografie s Dopplerem je neinvazivní metodou první volby, která je schopna potvrdit zvýšený průtok pro hemangiomy charakteristický, a současně je umožní odlišit od solidních tumorů nebo cévních a kapilárních malformací.

Fibromatóza

Vyskytuje se již v novorozeneckém věku, je lokalizována v oblasti krku a vykazuje značnou proliferační infiltrační aktivitu, kterou označujeme jako infantilní, krční nebo agresivní. Fibromatóza tvoří jen asi 2 % benigních nádorů měkkých tkání. Infantilní fibromatózu můžeme charakterizovat i jako lokálně agresivní, tzv. „benigní malignitu“. Operační léčba je metodou první volby.

Mezi nejčastější příčiny krční lymfadenopatie zahrnujeme infekci, nádorovou proliferaci, histiocytózy a jiné. Nelymfoidní krční masy mohou napodobovat lymfadenopatii. Tabulka 25.4 uvádí různé příčiny lymfadenopatie a rozlišuje ty, u kterých generalizovaná lymfadenopatie bývá často průvodním nálezem. Krční lymadenitis je stav charakterizovaný zánětem jedné nebo více mízních uzlin v oblasti krku. V dětském věku je reaktivní hyperplazie v důsledku infekční stimulace nejčastější příčinou lymfomegalie.

Tab. 25.4: Příčiny krční lymfadenopatie

Choroba	Izolovaná krční lymfadenopatie	Asociovaná s generalizovanou lymfadenopatií
Infekce		
Virová	+	+
Bakteriální	+	+
Plísňová	+	+
Protozoární	+	+
Nádory		
Hodgkinova choroba	+	+
NHL	+	+
Neuroblastom	+	+
Rabdomyosarkom	+	-
Leukémie	+	+
Metastatický nádor	+	-
Tumor štítné žlázy	+	-
Histiocytóza		
Sinusoidní histiocytóza s masivní lymfadenopatií	+	+
LCH	-	+
Různé příčiny		
Kawasakiho nemoc	+	+
FAPA	+	-
Postvakcinační (DTP)	+	-
Nelymfatické krční masy		
Mediální a laterální krční cysta	+	-
Cystický hygrom	+	-
Epidermoidní cysta	+	-
Tumor m. sternocleidomastoidus	+	-
Krční fibromatóza	+	-
Cévní léze(hemangiomy)	+	-

LCH Histiocytóza z Langerhansových buněk;
FAPA Periodic fever, aphtous stomatitis, pharingitis, cervical adenitis syndrome
NHL non Hodgkinský lymfom

Dobrá anatomická definice postižených uzlin společně se strukturami hlavy a krku a jejich lymfatické drenáže může usnadnit identifikaci brány vstupu infekce. Povrchové krční uzliny naléhají na m. sternocleidomastoideus a své aferentní lymfatické cévy přijímají z povrchových tkání krku, povrchových příušních uzlin, z mízní uzliny nad processus mastoideus a také ze submaxilárních žláz. Jejich eferentní cévy ústí do horních hlubokých krčních uzlin. Submentální lymfatické uzliny přijímají povrchovou a hlubokou drenáž z přední částí jazyka, dolního rtu a brady. Lymfatické uzliny lokalizované v blízkosti processus mastoideus drénují kůži z parietální oblasti a vnitřní povrch boltce. Týlní uzliny se podílejí na drenáži kůže v okcipitální oblasti a v povrchových částech horního zadního krku. Submentální, mastoidní a okcipitální uzliny odvádějí své eferentní cévy do hlubokých krčních uzlin. Hluboké krční uzliny leží pod m. sternocleidomastoideus. Jedna z nich, která je uložena v horní části krku, jugulodigastrická

mízní uzlina nebo „tonsilární uzlina“, drénuje krční mandle, a proto bývá tak často zvětšena při tonsilofaryngitidach a hnisavých angínach dětí. Submandibulární uzliny leží v těsné blízkosti submandibulární slinné žlázy, do kterých ústí povrchová drenáž dolního rtu, nosního vestibula, tváře, mediální části víček a čela, ale i hluboká drenáž ze zadní části dutiny ústní, dásní, zubů a jazyka. Není proto vůbec překvapující, že právě tyto uzliny společně s hlubokými krčními uzlinami se v dětském věku většinou podílejí na krční lymfadenitidě.

25.3.2 Zánětlivá krční lymfadenitida

Krční lymfadenitida je v dětském věku nejčastěji způsobena lymforetikulární odpovědí na **systémové virové infekce**. **Bakteriální krční lymfadenitida** u dětí bývá nejčastěji zapříčiněna streptokoky skupiny A a zlatými stafylokoky. Anaerobní bakterie jsou obvykle příčinou krční lymfadenitis v souvislosti s kariesním chrupem nebo periodonitidou. U starších dětí a adolescentů je EBV infekce nejčastější příčinou zadní krční lymfadenitidy. Zdroje a relativní incidence infekcí krčních mízních uzlin v dětském věku je znázorněna v tab. 25.5.

Tab. 25.5: Zdroje a relativní incidence infekce krčních mízních uzlin v dětském věku

Primární nemoc	Postižená uzlina	Charakteristika	Incidence
Akutní bilaterální lymfadenitida			
Nespecifická virová faryngitida	krční	nehnisavá	častá
Gingivostomatitida (HSV)	submandibulární/submentální	nehnisavá	častá
Herpangína (Coxackie, Echoviry)	krční	nehnisavá	častá
Fharyngitida (Streptococcus sk. A)	krční	nehnisavá	častá
Infekční mononukleóza (EBV)	krční/generalizovaná	nehnisavá	častá
Akutní jednostranná lymfadenitida			
Faryngitida nebo tonsilitida	jugulodiagastrická	hnisavá, bolestivá	častá
Otitis media	submandibulární/krční	hnisavá, bolestivá	častá
Impetigo/infikované akné v obličeji	submandibulární/submentální	hnisavá, bolestivá	častá
Otitis externa	preaurikulární	hnisavá, bolestivá	častá
Periapikální zubní absces	submandibulární	hnisavá, bolestivá	častá
Bakteriální gingivitida	submandibulární/submentální	hnisavá, bolestivá	častá
Subakutní lymfadenitida			
Infekce atypickými mykobaktériemi	submandibulární	granulomatózní	méně častá
Toxoplazmóza	krční /generalizovaná	granulomatózní	méně častá
CMV infekce	krční/generalizovaná	granulomatózní	častá
TBC lymfadenitida	krční/submandibulární/supraklavikulární	granulomatózní	vzácná
Nemoc z kočičího škrábnutí	různá – dle místa infekce	granulomatózní	méně častá
Tinea capitis, seborea kštice, vši ve vlasech	krční	granulomatózní	častá

Tab. 25.6: Rozdíly mezi krční lymfadentis zapříčiněnou *Mycobacterium tuberculosis* a PPM

FAKTOR	MYCOBACTERIUM TBC	PPM
Věk	všechny věkové skupiny (nejvíce ale >5 let)	1–4 roků (batolata)
Kontakt s TBC	ano	ne
RTG plic	sbnormální (20–70 %)	normální (97 %)
Bydliště	město	vesnice
PPD > 15 mm indurace	sno	ne
Oboustranné postižení	nebývá neobvyklé	vzácné
Odpověď na antituberkulonika	ano	ne

Rozdílné epidemiologické charakteristiky subakutní granulomatózní lymfadenitis zapříčiněné mykobakteriální infekcí popisuje tabulka 25.6. Lymfadentis vyvolaná některým kmenem podmíněně patogenních (atypických) mykobakterií (PPM) bývá diagnostikována převážně u dětí v batolecím věku, žijících na venkově nebo na předměstí. PPM (non-tuberkulózní mykobakterie) jsou všude přítomné mikroorganizmy, které se nacházejí v mnoha přírodních rezervoárech – ve vodě, v půdě a prachu. Tato onemocnění jsou diagnostikována v poslední době častěji především u imunokompromitovaných pacientů. Klinicky se onemocnění PPM v podstatě neliší od tuberkulózy. Rozlišují se formy plicní, kožní, uzlinové a výjimečně generalizované, podobné miliární tuberkulóze. Tvoří nehomogenní skupinu acidorezistentních mikrobů. V současné době je známo asi 70 druhů, z nichž asi jedna třetina byla popsána coby původce onemocnění člověka. Cesta přenosu z prostředí na člověka je nejčastěji inhalační nebo orální, méně často je místem vstupu poraněná pokožka. Jsou popsány infekce iatrogenní, například jako následek aplikace kontaminovaných roztoků, použití kontaminovaných chirurgických nástrojů, injekčních jehel, katetrů apod. Onemocnění nemá většinou sklon k diseminaci a celkový stav pacienta nebývá výrazně alterován. Protrahovaný průběh s recidivující tvorbou granulací, píštělemi a nutností chirurgického odstranění granulace a nekrotické tkáně z rány jsou typickými znaky onemocnění vyvolaného PPM. V extirpovaných uzlinách lze prokázat granulomatózní zánět s centrální nekrózou. Diferenčně diagnosticky přicházejí v úvahu: **nemoc z kočičího škrábnutí** (*Afipia felis* a/nebo *B. henselae*), **nokardióza, tularémie, aktinomykóza, toxoplazmóza** a jiné. Kromě granulomatózního typu zánětu s centrální nekrózou pomůže dnes diagnózu stanovit kožní test se senzitiny (některé jsou již k dispozici i u nás).

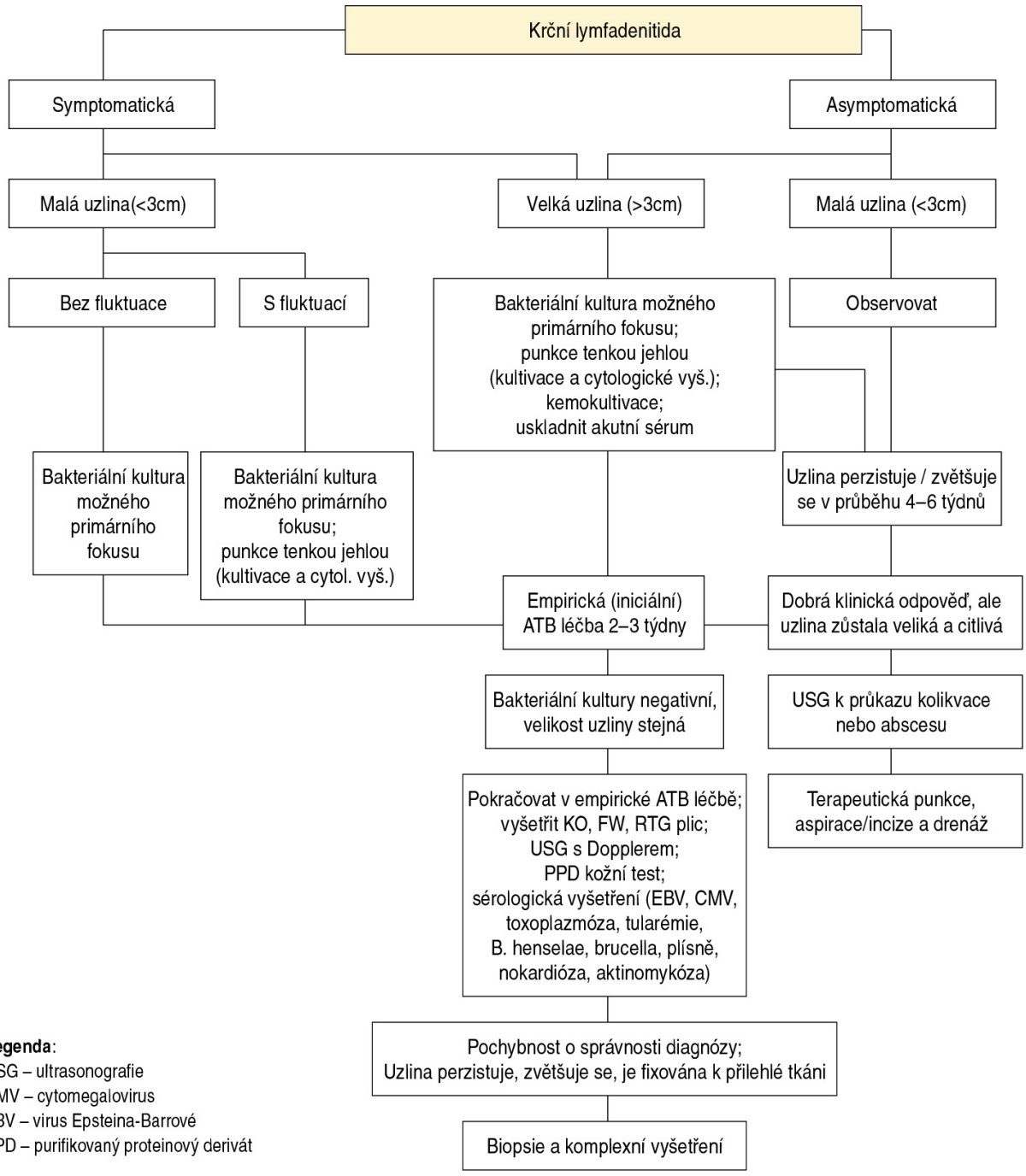
25.3.3 Nádorová krční lymfadenopatie

Maligní lymfomy (hodgkinské a nehodgkinské), leukémie i metastázy solidních nádorů se mohou prezentovat krční lymfadenopatií. Zvětšující se, nebolestivá, necitlivá lymfatická uzlina, která svou velikostí přesahuje normu pro danou lokalitu, by měla vždy vést ke zvýšení naší pozornosti. Další faktory, které podpoří náš zvýšený zájem jsou: absence zánětlivého procesu v rozsahu, který postižená uzlina fyziologicky drénuje, přítomnost systémových příznaků („B" symptomy u Hodgkinovy nemoci), rentgenologický nebo sonografický nález rezistence v uvedené lokalitě.

Karcinom štítné žlázy často metastázuje do krčních uzlin. Při přítomnosti uzlů ve štítné žláze (palpační vyšetření) patří vyšetření krčních uzlin ke standardnímu postupu. Vzácně se i nasofaryngeální karcinom může prezentovat krční lymfadenopatií.

Punkce tenkou jehlou ve většině případů přispěje k rychlé a správné diagnóze, ale biopsie uzliny a dokonalé histopatologické, imunologické a cytogenetické vyšetření se dnes považuje za standardní postup. Lymfatická uzlina by měla být velmi rychle po extirpaci doručena patologovi, nejlépe ve fyziologickém roztoku. Vyšetření a další zařazení lymfomu dle léčebného protokolu vyžaduje mnoho specifických vyšetření, které by fixace vzorku ve formalinu neumožnila: detekce chromozomálních translokací, cytoflowmetrické metody, *in-situ* hybridizace, imunoperoxidázové barvení a další. Doporučený algoritmus vyšetření u dítěte s krční lymfadenopatii je uveden v tabulce 25.7.

Tab. 25.7: Doporučený algoritmus vyšetření u dítěte s krční lymfadenopati



Legenda:
USG – ultrasonografie
CMV – cytomegalovirus
EBV – virus Epsteina-Barrové
PPD – purifikovaný proteinový derivát

Doporučená literatura

1. V. Arnoud, L. Mainard, M.A. Galloy, E. Gacconet, J.C. Hoffel: Apport de l'imagerie au diagnostic d'une masse cervical chez l'enfant. Ann Pédiatr (Paris); 1998,45(3):125–135.
2. Long SS. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) – What it isn't. What is it? J Pediatr, 1999;135:1–5.
3. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. J Pediatr 1999;135(1):15–21.
4. Brown RL, Azizkhan RG. Pediatric head and neck lesions. Ped Clinics North Am 1998;45(4): 889–905.
5. Delves PJ, Roitt IM. The immune systém. N Engl J Med 2000;343(2):108–116.
6. Kelly CS, Kelly RE. Lymphadenopathy in children. Ped Clinics North Am1998;45(4):875–888.
7. Křepela J., Pohl J., Augustinová A., Novák J. Tularémie – jedna z méně obvyklých příčin uzlinového syndromu a plicního postižení v dětském věku. Čs Pediat 1999;54(9):463–469.
8. Siegel MJ. Neck. In Pediatric sonography. 2nd edit. M.J.Siegel, 103–107, Raven Press, Ltd., New York, 1995.
9. Tošovský V. a spol.: Chirurgie krku. In: Chirurgie novorozence. 24–25, Avicenum, Praha, 1990.
10. Justová E., Mihál V., Pazdera J., Hajduch M., Michálková K. Systémová léčba nádorů z vazoformativní tkáně a mezenchymálních nádorů s angioproliferační aktivitou interferonem alfa. Čes-slov. Pediatr 2000;55(2):111–117.
11. Mihál V., Novák Z., Hůlková E., Michálková K. Kdy je indikována léčba infantilních hemangiomů propranololem? Pediatr. praxi, 2011;12(2):108–110.

26 Lymfomy v dětském věku

Zbyněk Novák

26.1. Hodgkinův lymfom

Hodgkinův lymfom (HL), dříve nazývaný Hodgkinova nemoc, maligní lymfogranulom, je maligní lymfom, který je histologicky tvořen velkými vícejadernými Hodgkin-Reed-Sternbergovými buňkami (HRS). Hodkinův lymfom tvoří asi 7 % dětských nádorových onemocnění. Jeho incidence se různí v závislosti na věku dítěte, je extrémně vzácný u kojenců, na druhé straně je to nejčastější malignita u adolescentů (15–19 let).

Historie – některé milníky v historii HL:

1832 – Thomas Hodgkin popisuje lymfoidní onemocnění,
1898–1902 – Carl Sternberg a Dorothy Reed popisují RS buňky,
1902 – první použití radioterapie,
1943 – první použití chemoterapie (monoterapie nitrogen mustard),
1964 – první použití kombinované chemoterapie (MOPP),
1970 – kombinovaná chemoterapie pro děti,
1971 – Ann Arbor staging klasifikace,
1994 – průkaz B-lymfocytárního původu H-RS buněk a jejich klonality.

Etiologie a patogeneze

Etiologie HL je stále nejasná. Patobiologie HL je komplexní proces vedoucí k replikaci maligního klonu B buněk z germinálního nebo post-germinálního centra. Zatímco některé kroky v této patogenezi jsou známy, mnohé nám zůstávají ještě utajeny.

Faktory patogeneze můžeme rozlišit na genetické a získané:

1) **genetické vlivy:** 50× větší riziko onemocnění u jednovaječných sourozenců při onemocnění jednoho z nich; syndromy chromozomální instability (SCI) – Nijmegen-breakage syndrom, syndrom ataxia-teleangiektázia, Bloomův syndrom jsou spojeny s rizikem vyšší incidence lymfoproliferativních malignit,
2) **získané vlivy:** infekce Epstein-Barrové virem (EBV), z dosud známých epidemiologických dat a studií lze vyvodit tyto závěry:
   - EBV infekce je indukující agens u podstatné části HL – EBV pozitivní HL, ne ale u EBV negativních HL,
   - výskyt EBV pozitivních HL vykazuje rozdíly geografické (80 % Indie versus 30–50 % Evropa), věkové (menší děti častěji) i u jednotlivých histologických podtypů HL (smíšená buněčnost),
   - EBV infekce se uplatňuje v časné fázi vývoje HL,
   - EBV infikované buňky tumoru exprimují podjednotky EBV genů LMP1, LMP2 a EBNA1; zatímco úloha EBNA1 v onkogenezi není jasná, LMP1 a LMP2 napomáhají tumorózním buňkám v úniku programované smrti (apoptóza).

Epidemiologie

Incidence HL je uváděna např. v Německu 0,7/100 000 dětí do 15 let, v USA pak 1,1/100 000 dětí do 19 let. Incidence vykazuje od roku 1975 trvalý vzestup. Onemocnění má 2 peaky incidence, první kolem 25. roku a druhý v 55 letech. V rozvojových zemích se první peak objevuje dříve, což poukazuje na důležitost vlivu EBV infekce v těchto oblastech. Onemocnění převažuje u dívek (v poměru 1 : 0,8), i když v nižších věkových kategoriích jsou postiženi více hoši (v poměru 5 : 1 u dětí do 5 let). U dětí do 10 let je stejný výskyt u bělochů i černochů, u starších dětí postupně převažují běloši (v poměru 1,4 : 1).

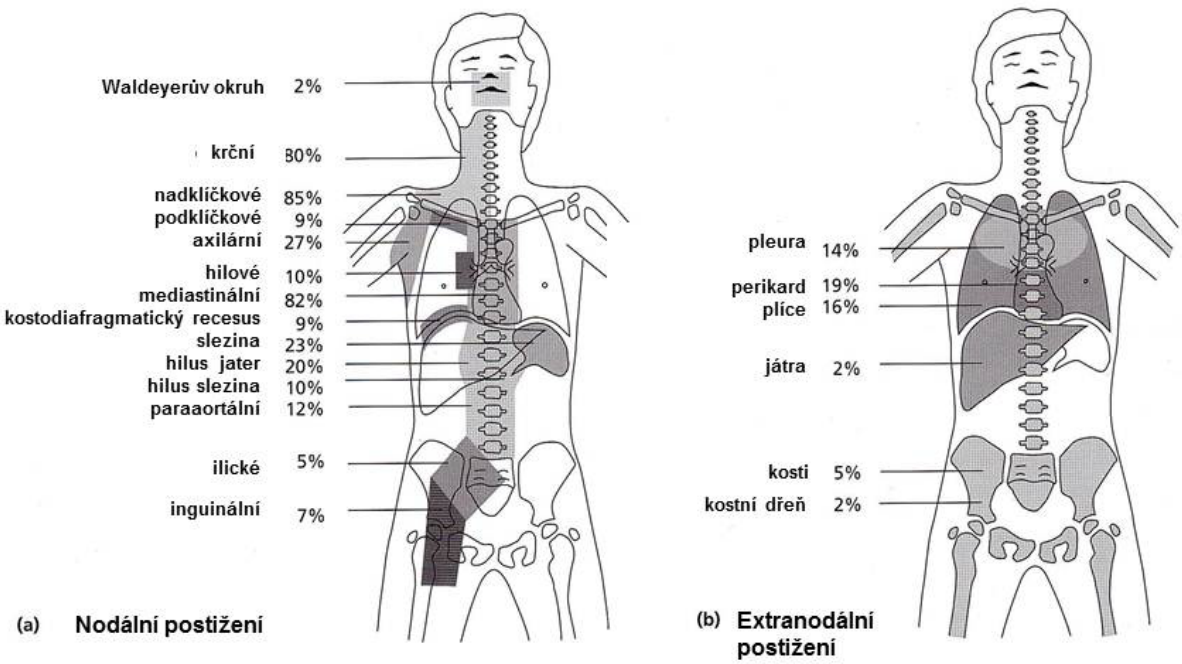
Biologie HL

Maligními buňkami HL jsou klonální Hodgkin-Reed-Sternbergové (HRS). Tvoří jen asi 1 % buněk postižené uzliny, zbylé buněčné pozadí je tvořeno lymfocyty, eozinofily, makrofágy, plazmatickými buňkami a fibroblasty. Tyto nemaligní buňky sekretují cytokiny důležité pro přežívání HRS buněk.

Klinické projevy HL

Nejčastějším příznakem HL jsou progresivně rostoucí lymfatické uzliny. Uzliny jsou tuhé, někdy palpačně bolestivé, mohou splývat v pakety. Nejčastěji postižené uzliny jsou krční a mediastinální. Při mediastinálním postižení si pacient může stěžovat na kašel nebo dechové potíže, při venózním útlaku se může prezentovat jako syndrom horní duté žíly.

Hmatná hepatosplenomegalie není častá. Frekvence lokalizace nodálního a extranodálního postižení je dokumentována na obr. 26.1.



Obr. 26.1: Frekvence lokalizace nodálního a extranodálního postižení

V prognóze onemocnění hraje důležitou roli výskyt tzv. **B symptomů,** jejichž znalost je nedílnou součástí diagnostiky:

– horečky nad 38 stupňů,

– noční pocení v průběhu posledního měsíce,
– váhový úbytek více než 10 % za posledních 6 měsíců.

HL může být doprovázen **paraneoplastickými syndromy/symptomy** (nejčastěji nefrotický syndrom, imunitní trombocytopenická purpura), které vymizí současně s účinnou léčbou základního onemocnění.

Při imunologickém vyšetření můžeme u dětí prokázat **získaný deficit buněčné imunity** (způsobený základní nemocí) nebo vzácně se vyskytující (vrozené) syndromy chromozomální instability.

Změny v krevním obraze nejsou časté. Nejčastěji se vyskytuje anémie, mírná leukocytóza a eozinofilie. U pokročilých stadií pak lymfopenie. Pancytopenie je vzácná a poukazuje na postižení kostní dřeně HL.

Vyšetření při diagnóze

Hlavním cílem správné diagnózy je **histopatologické určení** HL. Proto je nutné poskytnout patologovi reprezentativní bioptický vzorek uzliny. Naprosto nedostačující je vzorek získaný punkcí tenkou jehlou.

Diagnostickými buňkami v histologickém preparátu jsou **velké mnohojaderné (RS buňky)** nebo **jednojaderné (Hodgkinovy)** a jejich variantní lakunární buňky.

Nejsou to však buňky vždy patognomické, protože se vykytují i jako reaktivní změny v uzlinách, např. při EBV infekci nebo při léčbě fenytoinem. Proto je důležitou součástí histologické diagnostiky **imunohistochemie**. Tato vyšetření jsou základem současné histologické klasifikace dle WHO. Hodkinův lymfom se dělí na 2 základní skupiny:

1) klasický HL (cHL) s fenotypem CD 30+, CD 15+, CD 20– (91 % všech pacientů):
   – nodulární skleróza,
   – smíšená buněčnost,
   – bohatý na lymfocyty,
   – lymfocytární deplece,
2) HL s lymfocytární predominancí (nLPHL) s fenotypem CD 30–, CD 15–, CD 20+ (9 % všech pacientů).

Nejčastěji se setkáváme s podtypem nodulární skleróza (NS) u adolescentů se supradiafragamatickým postižením uzlin. U mladších dětí narůstá podíl podtypu smíšená buněčnost (MC). Vzácné jsou histologické podtypy bohaté na lymfocyty (LRcHL) a lymfocytární deplece (LD).

Staging

Určení rozsahu onemocnění – je založeno na celé řadě diagnostických procedur. Diagnostické postupy historicky prodělaly řadu zásadních změn, takže některé se v současnosti již nepoužívají (laparoskopie se splenektomií, lymfografie).

Anamnéza – zaměřena na přítomnost B-symptomů, paraneoplastických symptomů.

Fyzikální vyšetření – určení všech zvětšených lymfatických uzlin včetně Waldeyerova lymfatického okruhu, velikost hepatosplenomegalie.

Laboratorní vyšetření – krevní obraz, FW (sedimentace erytrocytů), jaterní a ledvinné funkce, elektroforéza bílkovin, imunologický status, sérologická vyšetření (virologie).

LDH, B2 mikroglobulin, feritin, Cu, Il-2 receptor – jsou markery, které se užívají v různých zemích (dle klinických studií) jako pomocné ukazatele aktivity nemoci. U dětí však žádný z nich nebyl prokázán jako **nezávislý prognostický znak**. Nemají tedy vliv na staging či volbu intenzity léčby.

Poslední statistické analýzy pacientů léčených v Evropě dle protokolu EuroNet study group vyhodnotily FW jako důležitý prognostický marker. Hodnoty FW 30/h u primární diagnózy, respektive FW 50/h u relapsu choroby, předurčí pacienta do skupiny s intenzivnější léčbou.

Funkční vyšetření – EKG, ECHO kardiologie, funkční plicní vyšetření.

Endokrinologické vyšetření – klinické hodnocení dle Tannera, hormonální vyšetření.

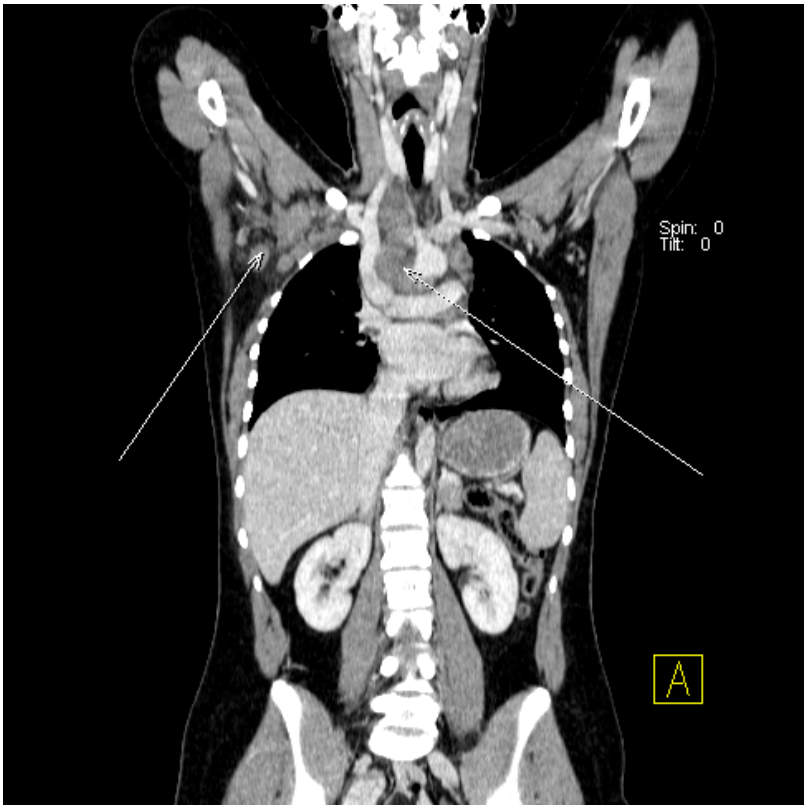
Trepanobiopsie – slouží k určení postižení kostní dřeně (KD) lymfomem. Provádí se jen u pokročilejších stadií nemoci (více jak IIA). Je vhodnější provedení ze 2 míst. Aspirace kostní dřeně je nevhodná k určení postižení KD.

Pozn.: V nově připravovaných protokolech se zvažuje zavedení vyšetření FDG-PET k určení postižení KD lymfomem (nahradí trepanobiopsii).

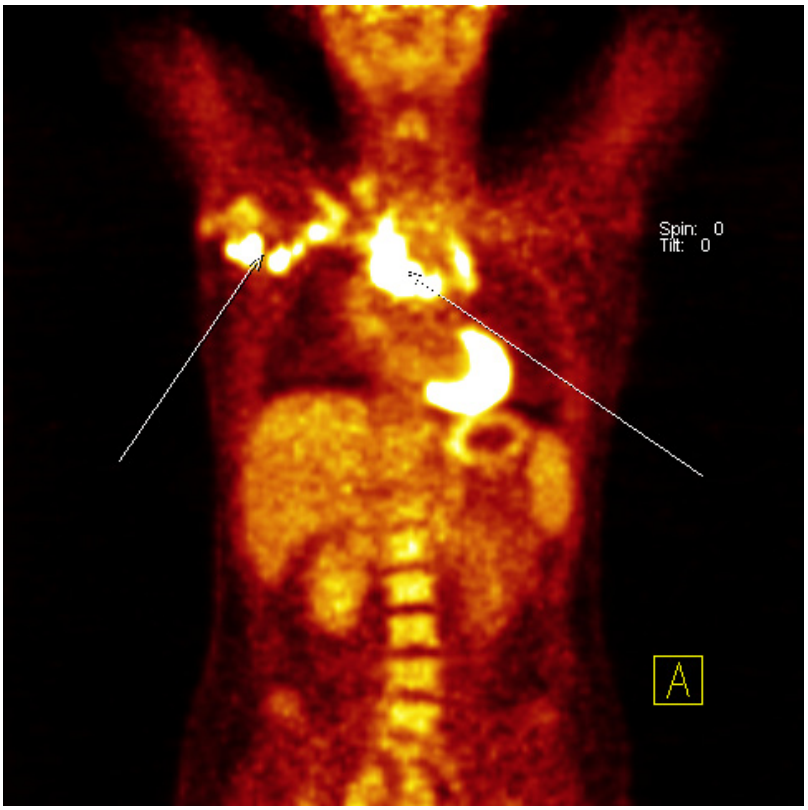
Zobrazovací vyšetření:

- UZV – základní vyšetření určující velikost zvětšených uzlin, organomegalie v dutině břišní,
- RTG hrudníku – základní určení velikosti mediastinálního postižení. Měří se transverzální velikost tumoru ve výši Th5/6 v poměru k šířce hrudníku ve stejné výši. Poměr > 1/3 se označuje jako bulky onemocnění, je známkou pokročilého onemocnění a má tedy vliv na volbu intenzity léčby (chemo i radioterapie).
- CT (s i. v. aplikací kontr. látky) – ideální metoda k přesnému určení velikosti uzlin i extranodálního postižení. Za zvětšenou uzlinu se zpravidla udává její velikost 2 cm a více. Naopak za nepostiženou uzlinu se považuje ta, která nepřekročí velikost 1 cm.
- MR – prokazuje stejnou diagnostickou výtěžnost jako CT. Výhodou je nezatěžování pacienta radiační expozicí, menší nevýhodou je pak časová náročnost (délka vyšetření) a dostupnost vyšetření.
- Scintigrafická vyšetření – výše uvedená zobrazovací vyšetření nám přinesou obraz anatomického zvětšení LU a extralymfatických orgánů, nepřinesou nám žádné informace o postižení tumorem, zvláště u uzlin s hraniční velikostí (1–2 cm). Proto byla do diagnostiky zavedena vyšetření používající radionuklidy, které se vychytávají v postižené tkáni. Měla tak napomoci nejen k upřesnění iniciálního stagingu, ale (a to hlavně) rozlišit v určité fázi léčby, zda přetrvává viabilní tumor nebo zda jde již jen o nekrotická nebo vazivová rezidua původně postižené tkáně (restaging).

  Galliová scintigrafie – vyšetření se možná ještě dnes používá v některých státech. Má vysokou specificitu i senzitivitu u supradiafragmatického postižení, limitované je její využití u infradiafragmatického postižení.
- U nás stejně jako v mnoha dalších státech již bylo nahrazeno vyšetřením **FDG-PET** (fluor-deoxy-glukoza-positronová emisní tomografie). Jeho zavedení bylo velkým **pokrokem** nejen v **diagnostice a léčbě lymfomů**, ale i v řadě dalších oborů onkologie. PET neodliší zánětlivé postižení uzlin od tumoru, proto je **histologický průkaz** před zahájením stagingu **nezbytný**.
- PET/CT – kombinovaná metoda spojující anatomické a funkční vyšetření. Její výtěžnost by měla být nejpřesnější, viz obr. 26.2a, 26.2b, 26.2c a 26.3a, 26.3b, 26.3c.

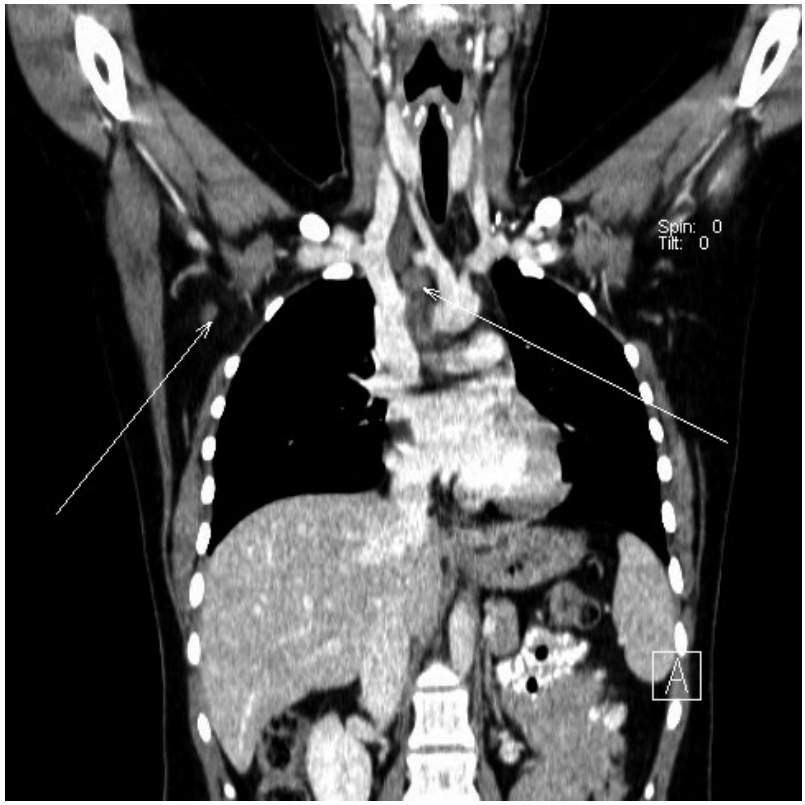


Obr. 26.2a: CT pacienta při dg. HL – vyšetření CT, paket zvětšených uzlin v mediastinu a pravé axile – šipky (z archivu FN Olomouc)

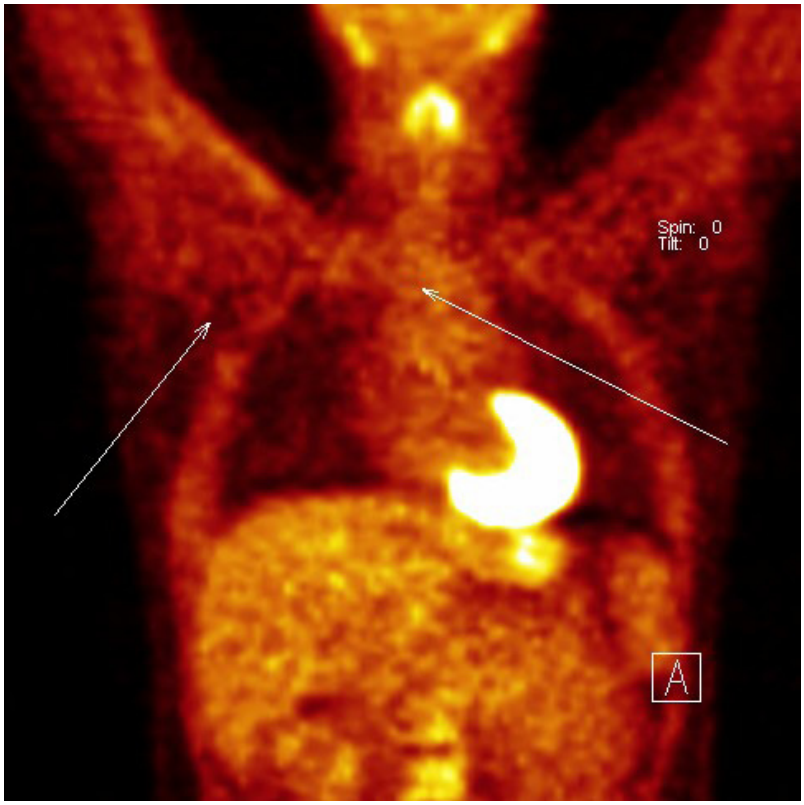


Obr. 26.2b: Vyšetření PET – šipky ukazují místa s patologickým vychytáváním fluor-deoxy-glukozy (FDG), tedy viabilní nádorovou tkáň (z archivu FN Olomouc)

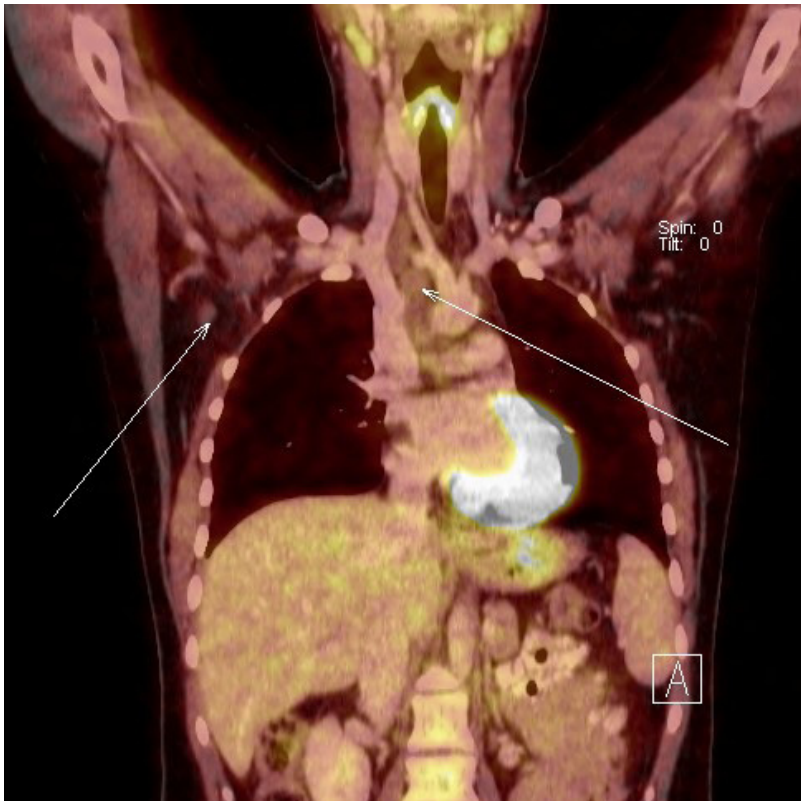
Obr. 26.2c: Vyšetření PET/CT – fuze obou metod potvrzující, že lokalizace zvýšené akumulace FDG odpovídá místu zvětšených lymfatických uzlin – šipky (z archivu FN Olomouc)



Obr. 26.3a: Vyšetření CT – zmenšení uzlin v mediastinu a pravé axile – šipky (z archivu FN Olomouc)



Obr. 26.3b: Vyšetření PET – vymizení FDG aktivity v mediastinu a pravé axile, není detekovaná viabilní nádorová tkáň (z archivu FN Olomouc)



Obr. 26.3c: Vyšetření PET/CT – fuze obou metod potvrzující, že reziduální uzliny v místě původního lymfomu jsou FDG negativní, neobsahují tedy viabilní nádorové buňky – šipky (z archivu FN Olomouc)

Na základě provedených vyšetření je pacient zařazen do klinického stadia. V současnosti je používána Cotswoldská revize Ann Arbor klasifikace, viz tab. 26.1.

Tab. 26.1: Ann Arbor/Cotswold klasifikace

Stadium	Ann Arbor/Cotswold klasifikace
I	postižení jednoho okrsku uzlin nebo lokalizované postižení jednoho extralymfatického orgánu (I_E)
II	postižení dvou nebo více okrsků uzlin na stejné straně bránice nebo lokalizované postižení extralymfatického orgánu a jednoho nebo více okrsků uzlin na jedné straně bránice (II_E)
III	postižení okrsků uzlin na obou stranách bránice, postižení sleziny (III_S) nebo lokalizované postižení extralymfatického orgánu (III_E)
IV	difuzní nebo diseminované postižení jednoho nebo více extralymfatických orgánů či tkání, +/– postižení uzlin
E	lokalizované postižení extralymfatického orgánu většinou sousedící s postiženými uzlinami
Symptomy*	
B	horečka, noční pocení, váhový úbytek
A	nejsou B symptomy

* možnost variabilního výskytu u všech stadií

Většina léčebných protokolů považuje za časná stadia nemoci I–IIIA a za pokročilá pak IIIB–IV. Je snahou pojmenovat rizikové faktory pro predikci špatné odpovědi na léčbu.

Léčba

První pokusy o léčbu HL se datují od počátku 20. století (radioterapie), po roce 1940 se pak objevují pokusy o použití chemoterapie (monoterapie). Tyto postupy však nepřinášely kurativní efekt. První léčebné výsledky se datují až po roce 1960, kdy se zavedla extenzivní radioterapie (časná stadia HL) a kombinovaná chemoterapie (pokročilá stadia HL). Tyto agresivní postupy však současně přinesly řadu nežádoucích účinků, a to jak časnou toxicitu, tak pozdní následky.

Primární léčba – v důsledku nežádoucích účinků se po roce 1970 formují kooperativní pediatrické lymfomové skupiny, které iniciují klinické studie s cílem zlepšení léčebných výsledků při současném snížení toxicity léčby. Tak postupně dochází k vývoji kombinací chemoterapeutických režimů MOPP, COPP, OPPA, ABVD, COPP/DAC, IEP a další. Radioterapeutické režimy se z původně extenzivních technik mění v techniku ohraničeného pole (involved field).

Současné klinické studie pacienty stratifikují na základě iniciálního stadia a časné odpovědi na léčbu (CT/PET restaging). Takto lze pacientům s dobrou odpovědí na léčbu a tedy i dobrou prognózou redukovat léčbu, např. vynecháním radioterapie.

Léčebné výsledky všech ve světě používaných režimů jsou výborné. U časných stadií se pohybuje celkové 5leté přežití 90–99 %, u pokročilých stadií se pohybuje okolo 88–96 %.

Schéma 26.1: Schéma protokolu EuroNet PHL-C1 skupiny EuroNet study group pro klasický typ HL

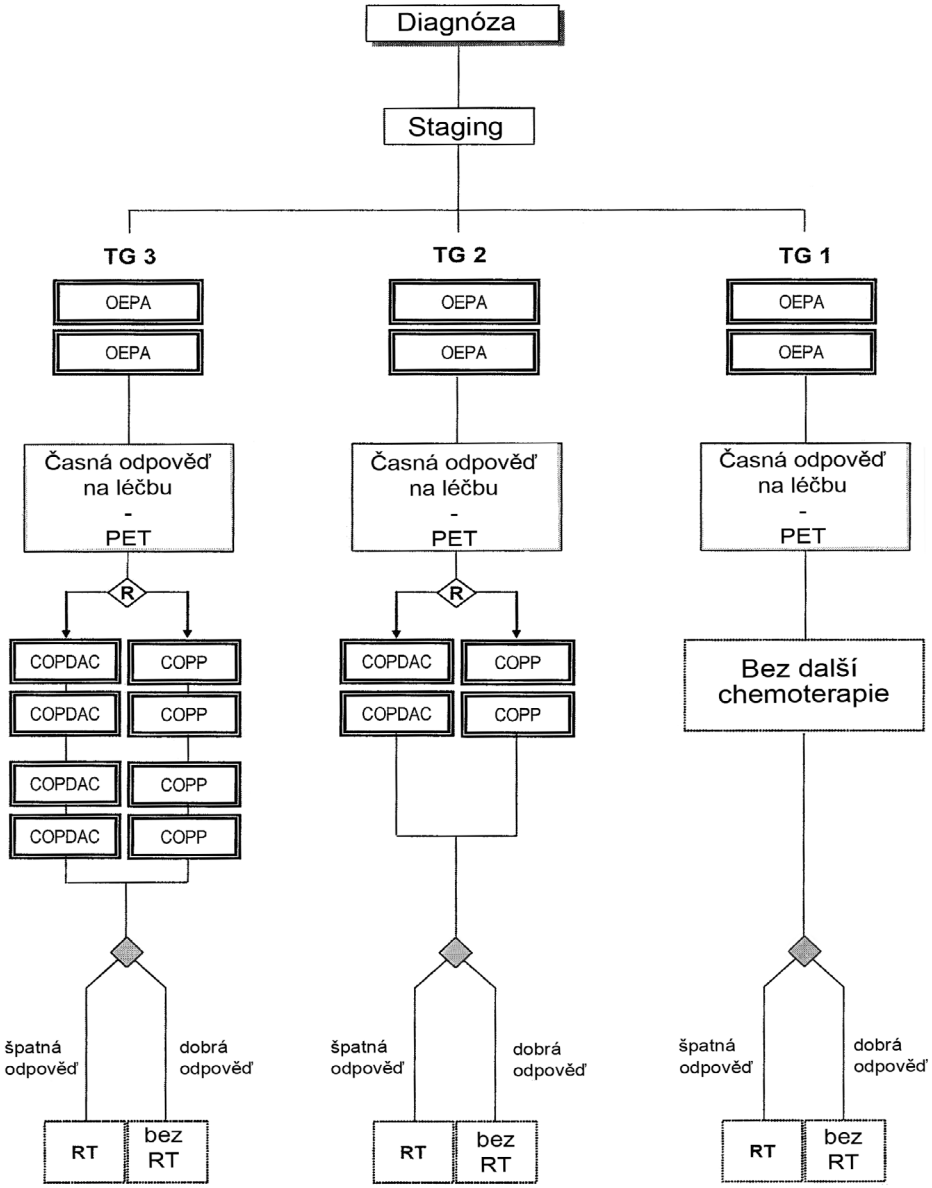


Schéma protokolu pro pacienty do 18 let s dg. cHL (EuroNet PHL-C1). Na obrázku je znázorněn diagnosticko-terapeutický postup v závislosti na stadiu choroby a časné odpovědi na léčbu. Po iniciální diagnóze a stagingu jsou pacienti rozděleni do 3 terapeutických skupin (TG). Všichni pacienti absolvují stejnou iniciální léčbu (2x blok OEPA), po které následuje časný restaging (pomocí CT a PET). Restaging určí tzv. adekvátní (redukce velikosti uzlin + vymizí PET pozitivita uzlin) nebo neadekvátní odpověď na léčbu. Pacienti s adekvátní časnou odpovědí na konci léčby nedostávají radioterapii (RT), což významně snižuje toxicitu léčby. Délka následné chemoterapie po blocích OEPA je dána TG. Pacienti v TG 1 již nemají další chemoterapii, v TG 2 mají 2 bloky a v TG 3 mají 4 bloky COPP nebo COPDAC. Randomizace® hodnotí protinádorovou účinnost dakarbazinu (DAC) versus prokarbazinu (P), prokarbazin má výraznější gonadotoxicitu.

Relabující, refrakterní onemocnění

- **Refrakterní onemocnění** – pacienti, kteří nedosáhli remisi nebo ti, u kterých onemocnění relabovalo do 3 měsíců od konce léčby.
- **Relaps** – objevuje se minimálně 3 měsíce od konce léčby. Může být časný (3–12 měsíců) nebo pozdní (více jak 12 měsíců), v místě původního onemocnění nebo v jiné lokalitě. Podstatou léčebného postupu je opět kombinace chemoterapie + IF radioterapie. Chemoterapie je

tvořena jinými kombinacemi než byly použity v primární léčbě. Pro prognosticky závažné formy je vyhrazena vysokodávkovaná chemoterapie s autologním převodem kmenových buněk. Pacienti s pozdním relapsem mají 10leté přežití 86–90 %, pacienti s časným relapsem 55–78 % a pacienti s refrakterním onemocněním 41–51 %.

Jiný léčebný přístup je u časných stadií (I, IIA) HL s nodulární lymfocytární predominancí (nLPHL). Při kompletní resekci se dále jen observují, při inkompletní resekci absolvují nízce dávkovanou chemoterapii. Stadia IIB a vyšší se léčí stejně jako klasický typ HL.

Komplikace léčby

Časná toxicita:

- zvracení,
- alopecie,
- neurotoxicita,
- kardiotoxicita,
- myelosuprese/imunosuprese,
- infekce.

Pozdní komplikace léčby:

- ovlivnění růstu měkkých tkání a kostí – závisí na dávce a objemu radioterapie,
- dysfunkce štítné žlázy: radioterapie, nejčastěji hypofunkce, 20–30 % pacientů vyžaduje léčbu,
- gonadální dysfunkce: chemoterapie i radioterapie. Prevence hormonální blokace gonád + oophoropexe u dívek, kryoprezervace sperma u chlapců,
- kardiopulmonální toxicita – chemoterapie i radioterapie:
  - kardiomyopatie,
  - perikarditida,
  - akcelerace aterosklerózy,
  - plicní fibróza,
  - spontánní pneumotorax,
- sekundární malignity: 18,5× vyšší riziko než u zdravé populace. Výskyt malignity 10 let po léčbě u 10 % pacientů, 30 let po léčbě u 26 % pacientů. Typy sekundárních malignit:
  - akutní myelodní leukémie a myelodysplastický syndrom se objevují časněji (3roky po léčbě),
  - karcinom štítné žlázy,
  - karcinom prsu (objevuje se později – až 14 let po léčbě).

26.2 Non-Hodgkinský lymfom (NHL)

Epidemiologie

Non-Hodkinský lymfom představuje 10–15 % všech malignit dětského věku. Po leukemiích a tumorech CNS představují třetí nejčastější malignitu, incidence je 1,1/100 000 dětí.

V poslední dekádě je stejně jako u HL zřejmý postupný nárůst i NHL u dětí, na rozdíl od bimodálního výskytu Hodgkinova lymfomu zde incidence NHL roste s věkem.

Jsou zřejmé velké geografické rozdíly incidence, klasickým příkladem je Burkittův lymfom. Endemická varianta(10/100 000 dětí) je typická pro rovníkovou Afriku, kde je 95% asociace s EBV (lokalizace – dolní čelist, orbita, dutina břišní, CNS) a na druhé straně sporadická varianta (0,4/100 000 dětí) typická pro Evropu a Ameriku, asociace s EBV jen 15% (lokalizace – dutina břišní, Waldeyerův kruh, kostní dřeň).

Klasifikace NHL

Typy NHL vyskytující se u dětí jsou zásadně jiné než u dospělých. U dětí převažují agresivní, vysoce maligní, difuzní typy NHL. Dále je u dětí větší podíl T fenotypu (40 %) než u dospělých.

Historicky byla vyvinuta řada klasifikací NHL, v současnosti jsou nejpoužívanější REAL klasifikace a WHO (World Health Organization). U dětí se NHL dělí do 3 skupin:

1) **Lymfoblastické lymfomy (LBL)** – 80 % z T buněk, 20 % z B prekurzorových buněk, nejčastější lokalita je mediastinum a uzliny nad bránicí (T buněčné), dutina břišní (B prekurzorové častěji), nemají typickou cytogenetickou změnu.
2) **Lymfomy ze zralých B buněk:** Bürkittův lymfom, difuzní B velkobuněčný lymfom (DLBCL), výskyt – hlava, krk, dutina břišní. Pro Bürkittův lymfom je typická přestavba genu c-myc lokalizovaného na chromozomu 8. Nejčastější translokace t(8;14), dále pak t(2;8) a t(8;22).
3) **Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL)** – fenotyp z T buněk, výskyt – lymfatické uzliny, kůže, mediastinum. Typická je přestavba ALK genu lokalizovaného na chromozomu 2, translokace t(2;5).

U dětí 3–5 % NHL tvoří vzácné subtypy NHL – periferní T buněčný lymfom, folikulární lymfom (nejčastější NHL u dospělých) a další.

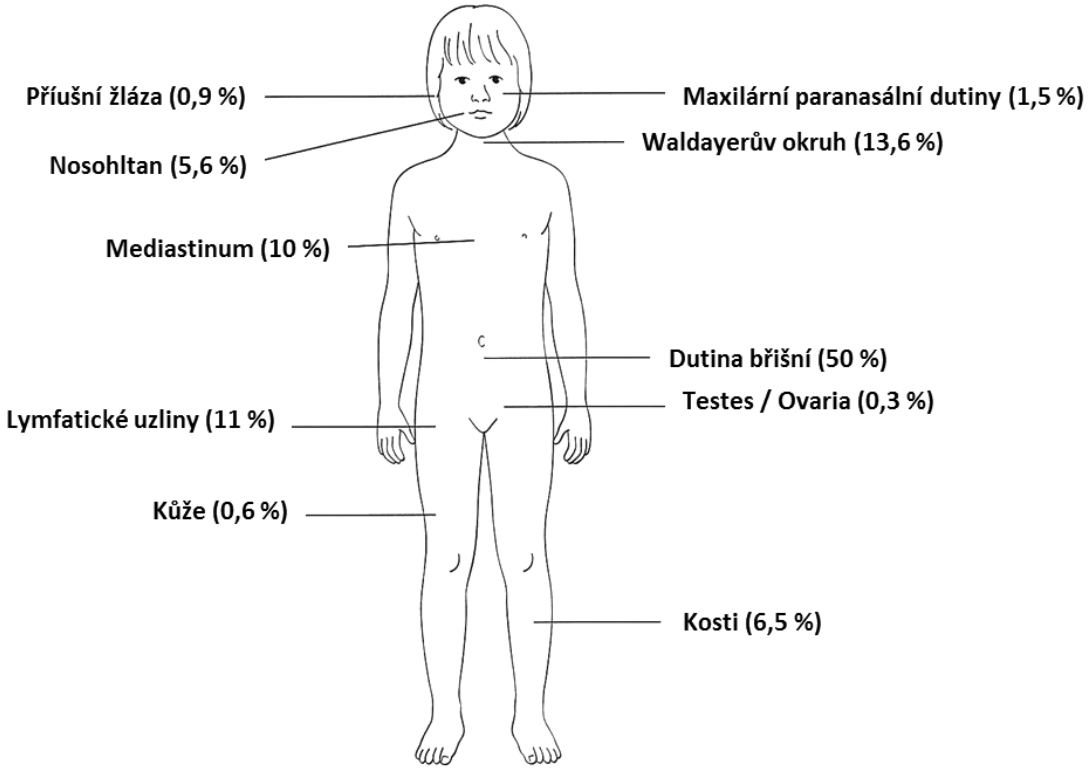
Klinické projevy

Jsou závislé na histologickém typu, lokalizaci a stadiu tumoru. Pro dětský věk je běžné diseminované onemocnění s extranodálním postižením, nejčastěji u Bürkittova lymfomu nebo LBL, viz obr. 26.4 a 26.5.

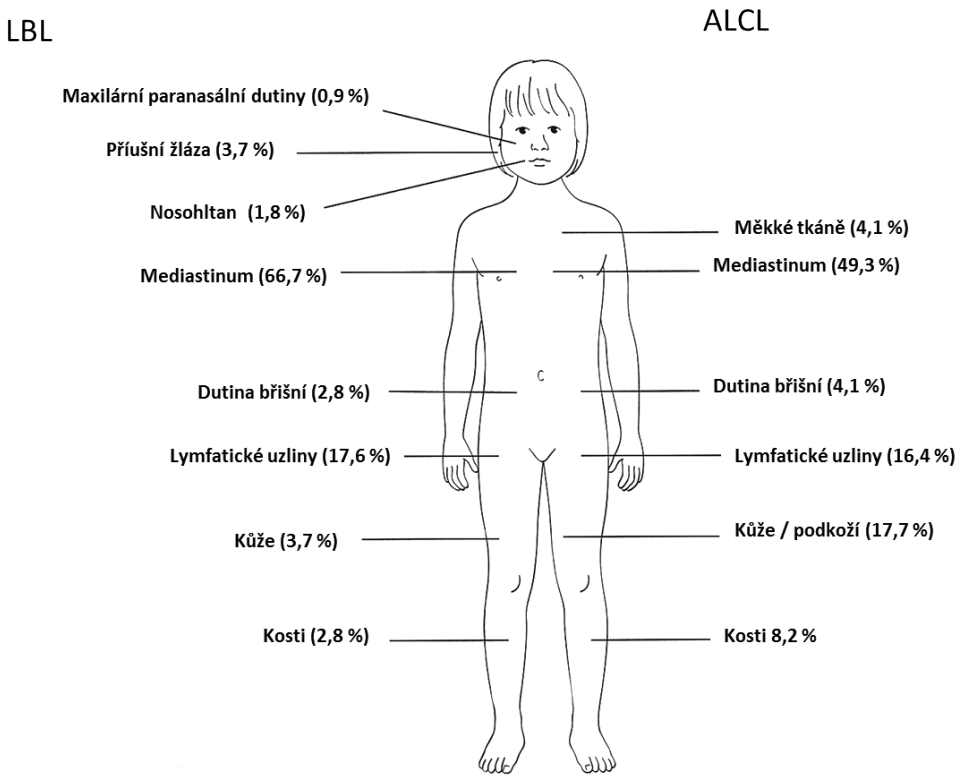
- Abdominální postižení – nejčastěji Burkittův lymfom, nezřídka velká, zevně se vyklenující masa, rozlišujeme 2 typy postižení:
  1) častější je difuzní postižení mezenteria a omenta spolu s postižením ledvin, jater a sleziny (doprovázené často postižením CNS a KD). Pacient si může stěžovat na bolesti, zvětšení obvodu břicha, poruchy pasáže, nauzeu nebo zvracení (až obraz ileu), krvácení nebo perforaci GIT;
  2) druhý typ je lokalizován do oblasti terminálního ilea (vychází z Peyerových plaq). Pacient si stěžuje na bolest, často operován pro podezření na akutní apendicitidu. Je hmatná rezistence v pravém hypogastriu, někdy způsobená ileocekální intususcepcí (tumor je hlavou invaginace).

  Oba typy mohou být doprovázeny ascitem a pleurálními efuzemi.
- U epidemické formy BL je nejčastěji postižena dolní čelist.
- Mediastinální postižení – nejčastější T LBL. Pacient přichází s perzistujícím kašlem, často pod obrazem dechových potíží způsobených obstrukcí (útlakem) dýchacích cest. Jiným projevem může být syndrom horní duté žíly (otok krku, obličeje, horních končetin). Postižení mediastina bývá doprovázeno zvětšením uzlin supra i infraklavikulárně, v axilách či na krku. Častá je hepatosplenomegalie, postižení KD nebo CNS.

- Postižení epidurálního prostoru vede k míšní kompresi. Jde o akutní stav vyžadující urgentní postupy vedoucí k dekompresi (chemo/radioterapie, laminektomie).
- Postižení CNS se může prezentovat parézou hlavových nervů nebo prokázáním asymptomatické pleocytózy v likvoru; na MR/CT mozku můžeme nalézt infiltrace mening.
- Při postižení skeletu nebo kostní dřeně (KD) mívá pacient často velmi výrazné bolesti.
- Příčinou nebolestivého zduření testes bývá sekundární infiltrace lymfomem.



Obr. 26.4: Lokalizace a frekvence extranodálního postižení u B-NHL



Obr. 26.5: Lokalizace a frekvence extranodálního postižení u LBL a ALCL

Diagnostické postupy u NHL

Základem je získání reprezentativního **histologického/cytologického** materiálu a určení typu NHL. Za diagnostický materiál můžeme považovat:

- otevřenou biopsii z uzliny,
- pleurální, perikardiální nebo peritoneální výpotek,
- vyšetření kostní dřeně – jako samostatné diagnostické vyšetření vhodné jen při infiltraci KD alespoň 20 % blastů.

Obecně můžeme říci, že začínáme méně invazivními a rizikovými postupy, tzn. dobře přístupné uzliny, vyšetření KD, získání plurálního výpotku. Pacienti se ale často nacházejí v kritickém stavu (obstrukce dýchacích cest, perikardiální výpotek, komprese míchy, ileózní stav apod.) a získání materiálu je obtížné.

Rizika sedace/narkózy, kardiální dekompenzace, tumor lysis syndrom při velkých tumorozních masách a další kritické stavy pak vyžadují multidisciplinární spolupráci.

Určení histologického podtypu je založeno na následujících vyšetřeních (podobně jako u akutní leukémie):

- cytomorfologické,
- imunohistochemické – fenotyp buněk,
- cytogenetické – karyotyp buněk,
- molekulárně genetické – detekce fúzních genů.

Staging je stejný pro všechny typy NHL:

– zobrazovací vyšetření: RTG, UZV, CT (MR), PET vyšetření určí rozsah nodálního i extranodálního postižení,
– CNS status: neurologické vyšetření, likvor včetně cytospinu, MR/CT CNS,
– vyšetření KD: odběr ze 2 míst, při infiltraci KD 25 % blastů a více se jedná již o lymfoblastickou leukemii.

Ke stagingu NHL u dětí se používá St. Jude klasifikace – viz tab. č. 26.2.

Tab. 26.2: St. Jude klasifikace

Stadium	St. Jude klasifikace
I	postižení jednoho okrsku uzlin nebo jedna extranodální manifestace tumoru bez lokálního rozšíření s výjimkou mediastinální, epidurální nebo abdominální lokalizace
II	postižení více okrsků uzlin a/nebo extranodální postižení na stejné straně bránice, primární gastrointestinální postižení v ileocekální oblasti +/– regionální uzliny – kompletně resekovatelné
III	nodální i extranodální postižení na obou stranách bránice, nitrohrudní lokalizace (mediastinum, tymus, pleura), abdominální lokalizace – velké neresekovatelné tumory, paraspinální a epidurální lokalizace
IV	postižení kostní dřeně (méně jak 25 %) a/nebo postižení CNS

Další pomocná vyšetření se příliš neliší od vyšetření u HL. Máme na mysli krevní obraz, koagulace včetně trombofilního screeningu, krevní skupina, biochemické parametry, vyšetření imunologické, mikrobiologické, kardiologické a neurologické, vyšetření očního pozadí.

Speciální pozornost vyžadují některé **biochemické parametry:**

– laktátdehydrogenáza – její hodnota se používá při stagingu B-NHL,
– mineralogram, kyselina močová, urea, kreatinin, osmolarita séra – parametry, které je nutné sledovat vzhledem k častějšímu výskytu akutního tumor lysis syndromu (ATLS).

Léčba

Před rokem 1970 byl léčebný postup založen na chirurgické extirpaci a radioterapii. Dlouhodobý efekt léčby byl jen u lokalizovaných stadií nemoci (stadium I a II). Zavedením intenzivní kombinované chemoterapie se v následujících letech dosáhlo terapeutických úspěchů i u pokročilých stadií.

Stejně jako u akutních leukemií (AL) se v ČR při léčbě NHL používají léčebné protokoly BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) skupiny. Pacienti jsou diferencováni do 3 léčebných skupin, tím je také dána intenzita a délka chemoterapie. Terapeutická skupina je určena na základě:

– histologického podtypu NHL (3 skupiny),
– iniciálního stadia NHL (stadium I–IV),
– hodnoty sérového LDH,
– resekability tumoru – snaha o radikální resekci i u nízkých stadií (I–II),
– odpovědi na léčbu – doba dosažení remise.

Máme tedy 3 léčebné skupiny dle histologického podtypu NHL a v každé 3 rizikové skupiny (slow, medium a high risk) dle zbývajících kritérií:

1) **lymfoblastické lymfomy** – léčba je v podstatě stejná jako u AL, tzn. indukce – konsolidace – pozdní intenzifikace (odpadá u standardního rizika – SR) – udržovací chemoterapie; u HR pacientů bloková vysokodávkovaná chemoterapie + udržovací chemoterapie,
2) **zralé B NHL (Bürkitt, DLBCL)** – bloková chemoterapie bez udržovací chemoterapie, intenzita dle rizikové skupiny,
3) **anaplastické NHL –** obdoba skupiny 2.

Vedlejší účinky léčby NHL

Alopecie, zvracení, mukozitida, steroidní diabetes, SIADH, periferní a centrální neurotoxicita, kardiotoxicita, hepatotoxicita, nefrotoxicita, gonadotoxicita, sekundární malignity, myelotoxicita (riziko závažné infekce).

Akutní tumor lysis syndrom – akutní stav vznikající v důsledku rozpadu velké nádorové masy u rychle rostoucích lymfomů (Bürkitt, lymfoblastické lymfomy). Rozpad buněk má za následek hyperkalémii, hyperfosfatémii, hypokalcémii, hyperurikémii a někdy může vyústit v ledvinné selhání s nutností dialýzy.

Prognóza NHL

Léčebné výsledky NHL u primární léčby se díky intenzivní chemoterapii přiblížily na úroveň léčby AL, tzn. 5leté přežití bez nemoci je **65–90 %,** dle stadia nemoci.

Naproti tomu onemocnění relabující nebo nereagující na primární léčbu jsou v současnosti stále léčebným problémem.

Doporučená literatura

1. A S Freedman, J C Aster, Epidemiology, clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of Burkitt lymphoma, UpToDate, 2012.
2. S C. Howard., Deborah P. J, Ch.H. Pui, The Tumor Lysis Syndrome N Engl J Med 2011; 364:1844–1854.
3. Attarbaschi A, Steiner M, Simonitsch I, Strobl H, Urban C, Meister B, Haas O, Dworzak M, Gadner H, Austrian Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Group, Pediatr Hematol Oncol. 2006 Apr–May;23(3):167–76.
4. Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, Niggli F, Mann G, Parwaresch R, Riehm H, Schrappe M, Reiter A; The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence.BFM Group., Br J Haematol. 2005 Oct;131(1):39–49.
5. Kluge R, Körholz D. Role of FDG-PET in Staging and Therapy of Children with Hodgkin Lymphoma. Klin Paediatr. 2011 Nov;223(6):315–9. Epub 2011 Oct 19.
6. J C Aster Epidemiology, pathologic features, and diagnosis of classical Hodgkin lymphoma, Up ToDate, 2012.
7. E J Estlin, R.J Gilbertson, R F Wynn, Pediatric Hematology and Oncology, 2010.

27 Artritidy související s infekcí

Jan Potěšil

Artritida související s infekcí je onemocnění kloubu (kloubů) definované přítomností zánětové reakce v kloubu na podkladě systémové zánětové reakce organizmu. Tato systémová zánětová reakce nemá charakter autoimunitní imunopatologické reaktivity (autoimunity) a její vyvolávající příčinou je průnik infekčního patogenu (antigenu) slizniční nebo kožní bariérou do tkáně (tkání) organizmu.

Ze stejného důvodu není do této skupiny onemocnění (artritid) zařazována např. juvenilní idiopatická artritida (JIA), u které se v některých případech prokázala možná souvislost s předchozí infekcí (EBV, CMV nebo boreliovou), ale systémová zánětová reakce má charakteristické známky autoimunitní imunopatologické reaktivity (autoimunity).

Další užívané termíny: infekční artropatie, artritidy při infekci.

Klasifikace a rozdělení

Neexistuje samostatná mezinárodně akceptovaná klasifikace artritid souvisejících s infekcí. Ze stejného důvodu by měla být užívána širší klasifikace pro revmatická onemocnění, např. Mezinárodní klasifikace nemocí (International Classification of Diseases, 1994) a klasifikace revmatických chorob podle Deckera (1983). Viz tabulka číslo 27.1 a tabulka číslo 27.2.

Tab. 27.1: Klasifikace revmatických onemocnění podle Mezinárodní klasifikace nemocí (International Classification of Diseases, 1994)

Artropatie (M00-M25)	
Infekční artropatie (M00–M03)	
M00	hnisavý zánět kloubů – pyogenní artritida
M01	přímé infekce kloubů při infekčních a parazitárních nemocech zařazených jinde
M02	reaktivní (reakční) artropatie
M03	postinfekční a reaktivní (reakční) artropatie při nemocech zařazených jinde

Tab. 27.2: Klasifikace revmatických onemocnění podle Deckera (Decker, 1983)

IV. Revmatické syndromy vázané na přítomnost infekčního agens	
A. Přímé	1. bakteriální infekce
	a) grampozitivní koky
	b) gramnegativní koky
	c) gramnegativní tyčinky
	d) mykobakterie
	e) spirochety
	2. virové infekce
	3. mykózy
	4. parazitární infekce
	5. choroby podezřelé z přímého infekčního původu
B. Reaktivní	1. bakteriální
	a) akutní revmatická horečka
	b) subakutní revmatická endokarditida
	c) se střevním chirurgickým by-passem

Tyto klasifikace (sestavené z důvodu standardizace pro výzkumné a evidenční účely) a z nich vycházející klasifikační rozčlenění ale nejsou u artritid souvisejících s infekcí často užívány, a v literatuře i klinické praxi je dávána přednost rozdělení, které vychází z přítomnosti nebo nepřítomnosti živého infekčního patogenu v kloubu. Při tomto rozdělení jsou užívány termíny infekční artritida (při přímé kloubní infekci, v kloubu je přítomen živý infekční patogen) a reaktivní artritida (po předchozí mimokloubní infekci, kdy v kloubu není a nebyl přítomen živý infekční patogen). Reaktivní artritida je označována jako postinfekční, pokud jsou v kloubu prokázány antigenní struktury (antigeny) již neživého infekčního patogenu. Viz tabulka č. 27.3.

Tab. 27.3: Rozdělení artritid souvisejících s infekcí podle přítomnosti živého infekčního patogenu nebo jeho antigenu v kloubu

V kloubu je přítomen živý infekční patogen	
Infekční artritida	přítomnost živého infekčního patogenu v kloubu (v kloubní dutině synoviálního kloubu)
V kloubu není a nebyl přítomen živý infekční patogen	
Reaktivní artritida	bez přítomnosti živého infekčního patogenu nebo jeho antigenu v kloubu (v kloubní dutině synoviálního kloubu)
Postinfenkční artritida (podskupina RA)	bez přítomnosti živého infekčního patogenu v kloubu (v kloubní dutině synoviálního kloubu), ale v kloubu jsou přítomny jeho antigenní struktury (antigeny)

Nicméně i toto členění má svá úskalí – ne vždy můžeme interpretovat (na základně výsledků dostupných laboratorních metod) infekční patogen v kloubu jako živý nebo neživý. Případně nemusíme infekční patogen (antigen) v kloubu prokázat, i když podle klinického a nepřímého laboratorního nálezu jej předpokládáme, nebo jej prokážeme v jiné lokalizaci. Také není vždy možné provést odběr biologického materiálu z kloubu. Proto více než na přesném zařazení záleží

na klinické zkušenosti a komplexním zhodnocení výsledků dostupných vyšetření, na základě kterých bude zvolena vhodná terapie.

Obdobně může být tato skupina onemocnění rozdělena podle: etiologie (primární, sekundární); etiologie infekčního patogenu (bakteriální, virová, houbová /mykotická/, živočišná /parazitární/ infekce); počtu postižených kloubů (oligoartikulární, polyartikulární).

Epidemiologie

Incidence a prevalence artritid souvisejících s infekcí u dětí celosvětově není známa.

Etiologie a patogeneze

Onemocnění je způsobeno přítomností infekčního patogenu (bakteriálního, virového, mykotického nebo parazitárního) ve tkáni (přímo v kloubu nebo je primárně přítomen mimokloubně), a zánětovou obrannou reakcí organizmu.

Obecně můžeme rozdělit zánětovou reakci na přítomnost infekčního patogenu do tří základních fází: iniciační, vrcholnou a reparační. Při iniciační fázi je rozpoznán a antigenně zpracován infekční patogen, který pronikl slizniční nebo kožní bariérou do tkáně. Ze zapojených složek imunitního systému dominuje aktivita přirozené imunity. Tato fáze trvá obvykle hodiny. Při vrcholné fázi, kdy dochází k potlačení šíření, usmrcování a nakonec odstranění infekčního patogenu (antigenu) z tkáně na základě rozpoznávaných antigenních struktur, dominuje aktivita specifické imunity. Trvání této fáze je obvykle několikadenní (a u některých infekcí je i týdenní). Reparační fáze, při které jsou odstraněny změny, které ve tkáni vyvolal samotný zánět, se účastní imunitní i neimunitní mechanizmy. Tato fáze, zajišťující obnovu tkáňové integrity, probíhá po dobu několika týdnů.

V průběhu jednotlivých fází zánětové reakce (a hlavně ve fázi vrcholné) dochází k aktivaci systémů, jejichž jednotlivé produkty (metabolity) mohou vést k dalšímu poškození tkání. Jedná se např. o prozánětové mediátory v metabolizmu kyseliny arachidonové (produkované z buněčné membrány fosfolipidů); histamin a serotonin (uložené a uvolňované z granulí buněk); endoteliny (uvolňované z endotelových a epitelových buněk); kininy (produkované hepatocyty); reaktivní kyslíkové radikály; oxid dusnatý; a proteolytické enzymy (produkované převážně buňkami imunitního systému a fibroblasty). Proteolytické enzymy (proteinázy) rozkládají proteolytickou degradací mezibuněčnou hmotu tvořenou převážně kolageny, proteoglykany a elastickými vlákny. Nejvýznamnějšími enzymy jsou serinové proteinázy, matrixové metaloproteinázy, cysteinové proteinázy a kaspázy. Přetrvávající zánětová aktivita tak přímo poškozuje struktury kloubní tkáně.

Tento zjednodušený (didaktický) model zánětové reakce je možné využít i pro interpretaci dějů při výše uvedeném rozdělení artritid souvisejících s infekcí.

V časných fázích zánětové reakce (iniciační a vrcholná fáze; hodiny a dny po průniku patogenu) je probíhající zánětové postižení kloubu (pokud je přítomno) označováno jako infekční artritida. Při tomto typu zánětu je živý infekční patogen přítomen v kloubu (např. v kloubní dutině synoviálního kloubu, tvořeném synoviální tekutinou a synoviální membránou) a kloub je primárním místem zánětu.

V pozdní fázi zánětové reakce (reparační fáze; týden až týdny po průniku patogenu) je probíhající zánětová reakce v oblasti kloubu (pokud je přítomna až nyní) označována jako reaktivní artritida. Žijící infekční patogen, který předtím infekcí (např. systému trávicího, dýchacího nebo urogenitálního) vyvolal systémovou obrannou zánětovou reakci, není v kloubu

(např. v kloubní dutině synoviálního kloubu) přítomen. Kloub je sekundárním místem zánětu – po přenosu a akumulaci produktů zánětové reakce nebo aktivovaných buněk imunitního systému do oblasti kloubu.

Pokud by byly antigenní struktury již neživého patogenu v kloubu prokázány (např. navázány na imunokomplexy), je tato podskupina reaktivní artritidy označována jako postinfekční artritida.

U některých virových nebo bakteriálních infekcí (např. infekce *Borrelia burgdorferi*) se může artritida projevit i za několik týdnů od prvních klinických projevů mimokloubní infekční zánětové reakce (tento časový odstup je typický pro reaktivní artritidu), ale v kloubní dutině můžeme prokázat ještě živý infekční patogen. Z těchto důvodů je zařazení artritidy související s infekcí, kdy se využívá pouze posouzení délky časového intervalu od začátku zánětové reakce na infekci v organizmu do klinického projevu artritidy, spíše orientační.

27.1 Infekční artritida

Další užívané termíny: septická artritida*, přímá infekční artropatie, přímá infekce kloubů.

Definice

Infekční artritida je zánětové onemocnění kloubu na podkladě průniku žijícího infekčního patogenu do kloubu (hematogenní cestou, přestupem nebo přímým přenosem) a oblast kloubu je primárním místem patologického procesu. Nejčastěji jsou postiženy synoviální klouby a v kloubní dutině je prokázán žijící infekční patogen bakterií, virů, plísní, případně parazitů. Bakterie jsou nejčastější příčinou infekčních artirid.

Klasifikace

V současné době neexistuje jednotná doporučená klasifikace nebo obecně užívaná klasifikace. Doporučuje se rozdělení podle etiologie infekčního patogenu.

27.1.1 Bakteriální infekční artritida

Definice

Bakteriální infekční artritida je akutní zánětové onemocnění kloubu vyvolané průnikem žijící bakterie do oblasti kloubu a jejím dalším množením. Může vést k závažnému postižení kloubu.

Epidemiologie

Nejvyšší výskyt je u dětí do dvou let věku. Incidence je 5–37 případů na 100 000 dětí mladších 17 let a způsobuje přibližně 6,5 % všech artritid u dětí. Je častější u chlapců.

Mezi rizikové faktory patří: věk dítěte do dvou let, imunodeficience (primární nebo sekundární), diabetes mellitus 1. typu, kloubní náhrady, zavedený centrální žilní katetr, intravenózní

* Termín septická artritida je užíván při klasickém rozdělení artritid souvisejících s infekcí a označuje jak kloubní infekci bakteriální, tak virovou, plísňovou, nebo parazitární. Termín septická artritida je ale také běžně užíván pro označení bakteriální kloubní infekce pyogenními bakteriemi a zastřešuje termíny bakteriální artritida, pyogenní artritida, purulentní artritida a supurativní artritida. Vzhledem k významu a nové definici slova sepse (kdy klinické a laboratorní projevy související s kloubní infekcí velmi často nesplní kritéria syndromu systémové zánětové odpovědi organizmu – SIRS), a možné jiné než bakteriální etiologii kloubního zánětu, je vhodnější užití termínu infekční artritida.

užívání návykových látek, kožní ulcerace, hemofilie, srpkovitá anémie, ale také chronické zánětové postižení kloubů na podkladě autoimunitní imunopatologické reaktivity (juvenilní idiopatická artritida) a intraartikulární aplikace glukokortikoidů.

Etiologie a patogeneze

Nejčastěji je prokázána přítomnost *Stafylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*. Častou příčinou může být i boreliová infekce. Dalšími, již vzácnými patogeny jsou *Mycobacterium tuberculosis* (monoartritida), *Streptobacillus moniliformis*, *Pseudomonas aeruginoza*, *Bacteroides* spec., *Corynebacterium pyogenes*, *Neisseria meningitis*, *Pastereulla multocida* a *Propionibacterium acnes*. Na *Neisseria gonorrhoeae* by mělo být pomýšleno u sexuálně aktivních adolescentů a novorozenců – viz tabulka č. 27.4. Někdy může být příčinou kloubní infekce i *Salmonella enteritidis* a *Yersinia enterocolitis*. Donedávna vysoký výskyt haemophilové infekce se výrazně snížil od zahájení celoplošné aktivní imunizace dětské populace na tuto infekci (povinné očkování v České republice). Obdobný vývoj můžeme předpokládat i u streptokokové infekce (dobrovolné očkování v České republice, částečně hrazené).

Tab. 27.4 Etiologie bakteriální infekční artritidy podle věku

Novorozenci	Streptokoky skupiny B
	Staphylococcus aureus
Kojeneci, batolata	*Staphylococcus aureus*
	Streptococcus species
	Haemophilus influenzae
Děti školního věku	*Staphylococcus aureus*
	Streptococcus pneumoniae
	Streptokoky skupiny A
	Borrelia Burgdorferi sensu stricto, *B. afzelii, B. garinii, B. Spielmanii*
	Kingela kingae (v některých oblastech)
Adolescenti	*Staphylococcus aureus*
	Streptococcus pneumoniae
	Streptokoky skupiny A
	Neisseria gonorrhoeae
	Borrelia Burgdorferi sensu stricto, *B. afzelii, B. garinii, B. Spielmanii*

Přenos infekce do kloubu je převážně hematogenní cestou a primární ložisko se může nacházet kdekoliv v organizmu. Jen přibližně 15–25 % bakteriálních infekčních artritid vzniká přestupem infekce z okolní tkáně, např. z měkkých tkání (celulitida, absces), kosti (osteomyelitida), nebo přímým přenosem z místa otevřeného traumatického poškození. Genetická predispozice se neprokázala.

Množení bakterií v kloubní dutině synoviálního kloubu a imunitní reakce organizmu vede mimo jiné k transportu a akumulaci imunokompetentních buněk (včetně velkého množství polymorfonukleárních leukocytů) do tohoto prostoru. Imunokompetentní buňky uvolňují četné mediátory a metabolické produkty zánětové reakce, včetně matrixových metaloproteináz. Do synoviálního prostoru jsou uvolňovány i produkty metabolizmu bakterií včetně bakteriálních toxinů. Zvýšená koncentrace těchto látek výrazně poškozuje chrupavčité, případně jiné části

kloubu. Současně se výrazně snižuje syntéza bílkovin chrupavky. Pokud nedojde k včasnému zahájení léčby, může dojít k výrazným a trvalým změnám struktury a funkce kloubu.

Klinické příznaky

Charakteristická je zvýšená tělesná teplota (horečka). Další příznaky souvisí s lokalizovanou nebo generalizovanou současně probíhající mimokloubní infekcí. U menších dětí bývají výraznější systémové klinické příznaky (společně s laboratorním nálezem mohou splňovat i kritéria syndromu systémové zánětové odpovědi organizmu – SIRS), u starších dětí bývají častěji příznaky lokalizovány do oblasti postiženého kloubu.

Kloubní projevy zahrnují: výraznou bolest kloubu, otok kloubu a okolních tkání, proteplení kloubu, omezení aktivní i pasivní hybnosti (šetření končetiny). Časté je zarudnutí nebo lividní zabarvení kůže nad kloubem. Případně jsou přítomny příznaky současně probíhající osteomyelitidy (bolest kosti).

Nejčastěji bývá postižen jen jeden, zpravidla velký kloub (monoartritida kolenního, kyčelního, méně častěji hlezenního a loketního kloubu). Zánět více než jednoho kloubu (oligoartritida, výjimečně polyartritida) bývá přibližně v 10 % případů, často u dětí s imunodeficiencí, např. při imunosupresivní terapii nebo při získaném syndromu imunodeficience (AIDS).

Některé další klinické příznaky souvisí i se současně možnou mimokloubně lokalizovanou infekcí. Kromě osteomyelitidy (12–26 %) jsou tyto klinické příznaky charakteristické pro meningitidu (bývá přítomna u 4–11 % případů bakteriální infekční artritidy), infekci respiračního traktu (u 9–19 % případů) a zánět středouší (u 3–20 % případů).

Nálezy laboratorních a zobrazovacích vyšetření

Při bakteriálním zánětu při vyšetření krve může být v krevním obraze přítomna leukocytóza a neutrofilie (se zvýšeným zastoupením nezralých forem granulocytů), může být zvýšena hodnota FW a proteinů akutní fáze (v závislosti na druhu bakterie a časovém odstupu od začátku infekce); při vyšetření synoviální tekutiny jsou výrazně zvýšené leukocyty (80 000–200 000 × 10^9 na litr, ale již hodnoty nad 50 000 × 10^9 na litr jsou velmi suspektní pro bakteriální infekční artritidu) se zvýšeným zastoupením polymorfonukleárních leukocytů (90 %), je snížená koncentrace glukózy a barvení podle Gramma může být pozitivní. Odběr krve ke kultivačnímu vyšetření se provádí vždy (hemokultura) a odběr synoviální tekutiny ke kultivačnímu vyšetření vždy, kdy je to možné. Až ve 40 % případů bakteriálních infekčních artritid je kultivační vyšetření krve pozitivní a často slouží k identifikaci patogenu (včetně určení citlivosti antimikrobní terapie), protože přibližně ve 20 % je kultivační vyšetření synoviální tekutiny negativní při pozitivním kultivačním vyšetření krve. Podle klinického stavu může být doplněno kultivační vyšetření likvoru. Je vhodné doplnit další laboratorní vyšetření k prokázání zvažovaného infekčního patogenu (vyšetření krve, případně synoviální tekutiny ELISA nebo blotovací technikou či PCR vyšetření synoviální tekutiny).

RTG vyšetření postiženého kloubu vyloučí jinou příčinu, zvláště traumatickou. K posouzení jiných možných příčin již RTG není tolik citlivé (postižení chrupavky, osteomyelitida). Například osteomyelitida by mohla být prokázána teprve v odstupu 2– 4 týdnů od začátku zánětové aktivity (nálezem eroze /nebo zánikem/ oblasti epifýzy nebo metafýzy kosti). RTG známkami zánětového postižení kloubu z možné přímé infekční příčiny jsou: otok okolních měkkých tkání; rozšíření kloubní dutiny; zvýšené zastínění oblasti kloubu; distenze kloubního pouzdra; případně subluxace; v odstupu 2–4 týdnů od začátku zánětové aktivity může dojít k erozi kosti pod chrupavkou. Následné USG vyšetření zhodnotí rozsah zánětových změn

v okolních měkkých tkáních, množství a případné zkalení synoviální tekutiny, charakter synoviální membrány a průtok krve kloubem. CT vyšetření je radiačně zatěžující a nemá takovou výpovědní hodnotu jako MR vyšetření, které může prokázat první změny související se zánětovou aktivitou již po 24 hodinách probíhající infekce kloubu (ztluštění synovie, zmnožení tekutiny a přítomnost rozpadlé tkáně, případně subluxace) nebo okolní tkáně (měkkých tkání a kosti, včetně osteomyelitidy nebo abscedující osteomyelitidy). Scintigrafické vyšetření není nutné, s výjimkou zvažované osteomyelitidy nebo jiného infekčního ložiska, které nebylo předchozími zobrazovacími vyšetřeními lokalizováno.

Diagnostika

Diagnóza bakteriální infekční artritidy musí být, vzhledem k riziku poškození kloubu (i okolních tkání), stanovena včasně a je tak jedním z mála akutních stavů v dětské revmatologii. Vychází se z anamnestických údajů, klinických příznaků a výsledků dostupných laboratorních a zobrazovacích vyšetření po velmi komplexním zhodnocení. Velmi důležitý je správný úsudek lékaře, který je nadřazen nad laboratorní vyšetření – terapie by měla být zahájena dříve, než budou dostupné výsledky všech laboratorních vyšetření (např. kultivačních), přičemž i laboratorní vyšetření k určení etiologie zánětu mohou být negativní. V takových případech je často důležitá (a nutná) konzultace s lékaři centrových pracovišť.

Okamžitá aspirace kloubní tekutiny k dalšímu dovyšetření (za přísných sterilních kautel) je indikována vždy, případná prodleva může vést k vážným následkům. Bakteriální infekční artritida je velmi pravděpodobná, pokud je synoviální tekutina: zkalená, serosangvinolentní nebo nazelenalá (nicméně může mít i normální barvu); se sníženou viskozitou; se sníženou koncentrací glukózy (< 0,3 g/l); se zvýšenou laktátdehydrogenázou (> 500 I.U.); se zvýšenou koncentrací proteinů (> 25 g/l); se zvýšeným počtem leukocytů (> 50 000 × 10^9/l) a se zvýšeným zastoupením polymorfonukleárních buněk (90 %).

Terapie

Terapie vyžaduje mezioborovou spolupráci za hospitalizace. Pokud je stanovena diagnóza (i jako velmi pravděpodobná) bakteriální infekční artritidy, je nutné okamžitě zahájit antibiotickou terapii s parenterální aplikací (neplatí např. pro infekci borreliovou nebo mycoplazmovou, kde je možné při první atace s krátkým trváním aplikovat antibiotickou terapii perorálně). Do výsledku určení infekčního patogenu (vč. minimální inhibiční koncentrace) kultivačními metodami, případně do výsledku jiných vyšetření k určení infekčního patogenu, nebo v případě negativity těchto vyšetření, je antibiotická terapie empirická, na podkladě věku dítěte a pravděpodobnosti infekce (viz tabulka číslo 27.4). V případě, že nedochází k ústupu klinického nálezu, jsou k již užívaným antibiotikům do kombinace přidávána další antibiotika.

Obecně je antibiotická empirická terapie zahajována takto: u dětí do 3 měsíců věku kombinací ampicilinu a gentamicinu nebo ampicilinu a cefotaximu, v případě podezření na methicillin-rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA) je místo ampicilinu aplikován vancomycin; u kojenců nad 3 měsíce věku, batolat a předškolních dětí kombinací cefotaximu a ampicilinu nebo cefotaximu a cefuroximu, v případě podezření na methicillin-rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA) je aplikován clindamycin; u dětí školního věku monoterapií cefazolinem nebo clindamycinem; u adolescentů kombinací ceftriaxonu s clarithromycinem nebo s azithromycinem.

Po určení infekčního patogenu je, je-li to nutné, antibiotická terapie cíleně upravena. Parenterální aplikace je užívána (při dobré klinické a laboratorní odezvě) po dobu 14–21 dnů,

poté je možné přejít na perorální aplikaci, celkově do doby 21–28 dnů, v závislosti na rozsahu a infekční etiologii zánětu.

Kromě antibiotické terapie jsou podávána imunomodulační léčiva – nesteroidní antiflogistika (která mají i analgetický efekt), někdy v kombinaci se salazopyrinem.

Opakovaná aspirace nebo otevřená drenáž nemá vliv na průběh onemocnění a v terapii bakteriální infekční artritidy není přínosná.

Některé formy bakteriálních infekčních artritid

Lymská artritida

Další užívané termíny: boreliová artritida; jako lymská nemoc nebo lymská borelióza je označován komplex onemocnění s projevy kožními, kloubními, neurologickými nebo s jinými systémovými projevy.

Artritida způsobená spirochetální infekcí *Borrelia Burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, *Borrelia Spielmanii* a méně často *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Zpočátku se projevuje jako opakovaná nebo perzistující bolest většinou jen jednoho kloubu (nejčastěji kolene). Někdy je bolestivých kloubů více a jsou asymetrické. Bolesti kloubů mohou být i migrující, s bolestivostí šlach. Později se objevuje otok kloubu a po 6 měsících se mohou objevit první dyskonfigurační změny. V antibiotické terapii (užívané po dobu 14–28 dnů) se u nekomplikované první ataky s krátkým trváním podává perorálně amoxicillin, cefuroxim nebo u dětí nad 10 let doxycyclin. U opakovaných nebo dlouhodobých atak, nebo komplikovaných artritid je preferována parenterální aplikace ceftriaxonu nebo cefotaximu.

Neonatální septická artritida

Jde o vzácné, ale velmi závažné onemocnění novorozenců. Etiologicky se na onemocnění podílí streptokoky skupiny B, *Staphylococcus aureus* a gramnegativní bakterie. Kromě obecného rizika bakteriální infekce u novorozenců může toto onemocnění vést k trvalému poškození kloubu, případně kosti (často bývá přítomna i osteomyelitida). Nespecifickými klinickými příznaky jsou např. nechutenství a apatie. Na toto onemocnění je nutné pomýšlet při otoku končetiny, nebo je-li končetina flektovaná nebo rotovaná.

Septická koxitida

Nejčastěji se vyskytuje u malých dětí do 4 let věku. Dominujícím klinickým příznakem je horečka. Děti se pro bolest vyhýbají pohybu a jakékoliv fyzické zátěži, v případě zatížení je bolest končetiny velmi intenzivní. Postižená končetina je částečně flektovaná, v abdukci a zevní rotaci kyčelního kloubu. Někdy může být přítomna bolest břicha, u starších dětí může být bolest lokalizována do stehna nebo i kolene. Velmi často je prokázána současně probíhající osteomyelitida metafýzy (na podkladě hematogenního přenosu cévním spojením s epifyzálním koncem femuru). Onemocnění může vést k avaskulární nekróze hlavice femuru (omezením průchodnosti arterie v ligamentu teres při zvýšeném tlaku v synoviálním prostoru). Kromě antibiotické terapie je v tomto případě indikována otevřená drenáž – ke snížení synoviálního tlaku a k zabránění avaskulární nekrózy. Současně je kloub dáván do trakce a imobilizován (většinou po dobu prvních 2–3 dnů, u menších dětí déle).

Gonokoková artritida

Etiologickou příčinou je přímá infekce klobu *Neisseria gonorrhoeae*. Vyskytuje se u adolescentů, ale i u novorozenců (přenos od matky). Častější je u dívek. Infekce urogenitálního traktu může být asymptomatická. Celkové projevy jsou charakterizovány horečkou a zimnicí, na kůži dolních končetin se objevuje vesikopustulózní rash. Má charakterer migrující artritidy s tenosynovitidou.

Tuberkulózní artritida

S nárůstem imunosupresivní léčby a imunodeficientích onemocnění (AIDS) se předpokládá opětovný nárůst této chronické mykobakteriální monoartritidy. Nejčastějším původcem tuberkulózní artritidy je *Mycobacterium tuberculosis*. Většinou je postiženo koleno nebo zápěstí. Postupně dochází k těžkým destruktivním změnám kloubu a okolní kostní tkáně.

Mycoplazmová artritida

Migrující artritida jednoho nebo více kloubů, často při probíhající plicní infekci způsobené *Mycoplasma pneumoniae*. U imunosuprimovaných pacientů nebo u pacientů s imunodeficiencí (AIDS) může způsobit těžkou chronickou erozivní artritidu.

27.1.2 Virová infekční artritida

Další užívané termíny: artritida způsobená viry.

Definice

Virová infekční artritida je zánětové onemocnění synoviálního kloubu na podkladě průniku žijícího viru do kloubní dutiny. Tato akutní zánětová reakce v oblasti kloubu se stává primárním místem patologického procesu. Pokud nedojde během sekundární imunitní reakce k rozvoji autoimunitní imunopatologické reaktivity, nedochází k trvalému postižení kloubu.

Klasifikace

V současné době neexistuje jednotná doporučená klasifikace nebo obecně užívaná klasifikace.

Epidemiologie

Nejvyšší výskyt virových infekčních artritid je u dospělých. V dětském věku je častější do 5–10 let věku a v adolescenci. Incidence celosvětově nebo za jednotlivé státy není známa.

Rizikovými faktory jsou: imunodeficience (primární nebo sekundární), očkování, intravenózní užívání návykových látek, aplikace krevních derivátů, cestování a pobyt v rizikových oblastech.

Etiologie a patogeneze

Nejčastěji způsobují virové artritidy togaviry (rubeola). Rubeolová artritida může být způsobená přirozenou infekcí (u 10–50 % dětí s infekcí, častější u dívek) nebo aplikací očkovací látky (až u 10 % dětí po očkování). Celosvětově časté jsou artritidy způsobené infekcí parvoviry (Parvovirus B19), hepadnaviry (virus hepatitidy B a hepatitidy C), Asii, Africe a Austrálii

alfaviry (Chikungunya, Ross River, O'nyong-nyong). Méně časté jsou artritidy způsobené herpetickými viry (Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, varicella-zoster virus), ostatní virové infekce jsou raritní (např. adenoviry, enteroviry, paramyxoviry).

Průnik viru do synoviálních kloubů způsobí přímou infekci buněk synovie, ve kterých se dále rozmnožuje a šíří. Postiženy mohou být malé i velké synoviální klouby. Na zánětové obranné reakci proti virové infekci se podílí složky přirozené i specifické imunity.

Infikované buňky synovie podléhají v důsledku šíření viru lýze, nebo jsou usmrcovány přirozeně cytotoxickými NK buňkami (které rozpoznají změnu povrchových vlastností infikovaných buněk) a cytotoxickými antigenně specifickými CD8+ T lymfocyty (které rozpoznají virové antigeny exprimované na povrchu infikovaných buněk). Současně dochází k produkci specifických protilátek proti antigenním strukturám viru B lymfocyty. Tyto protilátky se mohou navazovat na antigeny v místě infekce, nebo se deponují ve formě imunokomplexů v kloubní dutině. Dochází tak k poškozování synoviální membrány, které nemusí, ale může být výrazné, v závislosti na druhu virové infekce a reaktivity imunitního systému. Postupně probíhá neutralizace šíření viru a jeho eliminace (včetně antigenních struktur viru) z kloubní dutiny. V reparační fázi jsou odstraňovány změny na synovii i v synoviální tekutině a je potlačena aktivita antigenně specifického aktivovaného imunitního systému. Kloub je zhojen ad integrum bez dalších následků.

Pokud virus svými vlastnostmi částečně uniká imunitnímu dozoru, nebo není adekvátně potlačena aktivita aktivovaného imunitního systému v reparační fázi, může výjimečně dojít k některým chronickým změnám nebo komplikacím, které již nesouvisí s akutní přímou infekcí kloubu a jsou způsobeny nedostatečnou regulací aktivované zánětové reakce.

Například může dojít k rozvoji autoimunitní imunopatologické reaktivity (autoimunity). Lýza buňky synovie vede k uvolnění sekvestrovaných autoantigenů pojivové tkáně, které jsou vystaveny aktivovanému imunitnímu systému. Mohou tak vznikat protilátky proti těmto strukturám (autoprotilátky), nebo mohou být na tyto struktury aktivovány cytotoxické CD8+ T lymfocyty (autoreaktivní T lymfocyty). Navíc některé virové antigeny mají velmi podobnou strukturu se strukturou molekul lidského organizmu (tzv. molekulové mimikry).

Klinické příznaky

Mohou být přítomny příznaky související s lokalizovanou nebo generalizovanou (horečka) současně probíhající virovou mimokloubní infekcí.

Kloubní projevy zahrnují: bolest kloubu, často migrující, někdy s otokem kloubu a okolních tkání, s omezením aktivní i pasivní hybnosti (šetření končetiny).

Nálezy laboratorních vyšetření

Při virovém zánětu při vyšetření krve může být v krevním obraze přítomna leukocytóza i leukopénie, charakteristické je zvýšení populace lymfocytů a monocytů. Proteiny akutní fáze (např. CRP) budou zvýšeny jen při výraznějším postižení infikované tkáně (lýza buněk). Provedené kultivační vyšetření krve a synoviální tekutiny je s negativním nálezem. Je důležité doplnit další laboratorní vyšetření k prokázání zvažovaného virového infekčního patogenu a vyloučení jiné alternativní diagnózy (např. borreliové, mycoplazmové nebo chlamydiové infekce).

Diagnostika

Diagnóza může být stanovena po vyloučení alternativních diagnóz, včetně bakteriální infekční artritidy a artritid na podkladě autoimunitní imunopatologické reaktivity.

Terapie

V terapii je důležitý klidový režim, podávána jsou nesteroidní antiflogistika v protizánětlivé dávce. Většinou během 1–2 týdnů dojde k vymizení klinických projevů artritidy.

27.2 Reaktivní artritida

Další užívané termíny: reaktivní artropatie, reakční artropatie, Reiterův syndrom*, postinfekční artritida**.

Definice

Reaktivní artritida je zánětové neinfekční onemocnění kloubu na podkladě sekundární imunitní reakce v oblasti kloubu po předchozí primární imunitní reakci organizmu charakteru zánětové obranné reakce na mimokloubní infekci. Tato mimokloubní infekce může probíhat v oblasti trávicího (nejčastěji), urogenitálního nebo dýchacího systému; může být bakteriální (nejčastější), virová, případně mykotická nebo parazitární. Výrazná je asociace s výskytem HLA-B27 antigenu. Pokud jsou antigenní struktury již neživého patogenu (který předtím vyvolal mimokloubní infekci) v kloubu prokázány, bývá tato forma reaktivní artritidy označována jako postinfekční artritida.

Epidemiologie

Incidence reaktivní artritidy silně koreluje s prevalencí HLA-B27 a výskytem artritogenních infekčních patogenů v populaci. Nejčastější je výskyt u chlapců mezi 8 až 12 rokem. Reaktivní artritidy po předchozí urogenitální infekci jsou typické v adolescenci.

Etiologie a patogeneze

Reaktivní artritida je zjednodušeně klinickým projevem sekundární imunitní reakce organizmu, která pravděpodobně souvisí s nedostatečnou regulací zánětové aktivity, a vzniká po předchozí primární imunitní reakci charakteru zánětové obranné reakce na průnik infekčního patogenu slizniční nebo kožní bariérou do tkáně organizmu, mimo oblast kloubů. Bakterie, které tuto sekundární reakci imunitního systému nejčastěji vyvolají (tzv. artritogenní baktérie) jsou *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* a *Chlamydia trachomatis*. V průběhu iniciační a vrcholné fáze (časné fáze) zánětové reakce dochází postupně k eliminaci šíření a nakonec k usmrcení tohoto infekčního patogenu. V pozdní fázi zánětové reakce (reparační fáze, týden až týdny po průniku patogenu) probíhá kromě obnovy tkáňové integrity i odstraňování produktů zánětové reakce, mimo jiné antigenních struktur již mrtvého infekčního patogenu a některých antigenně specifických složek imunitního systému

* Reiterův syndrom – termín užívaný spíše v minulosti. Jedná se o reaktivní artritidu definovanou přítomností charakteristické klinické triády: artritida, konjunktivitida, uretritida (nebo cervicitida).

** Postinfekční artritida je podskupinou reaktivní artridy (viz níže).

(protilátek, cytotoxických CD8+ T lymfocytů), z organizmu. Během této eliminace může dojít k přenosu a akumulaci produktů zánětové reakce, hlavně pak protilátek a cytotoxických CD8+ T lymfocytů, do kloubní dutiny synoviálních kloubů. Již výše zmíněným mechanizmem teorie molekulové mimikry (strukturní podobnost mikrobiálních antigenů a molekul lidského těla) se mohou tyto protilátky navázat na struktury synoviální membrány, nebo je synoviální membrána poškozována aktivitou CD8+ T lymfocytů. Další možností je navazování cirkulujících imunokomplexů (protilátek navázaných na antigenní struktury neživého infekčního patogenu) na synoviální membránu s následnou aktivací zánětové reakce. Role HLA-B27 antigenu v patogenezi reaktivní artritidy není známa.

Klinické příznaky

V odstupu 1–4 týdnů po primární infekci se objeví charakteristické klinické příznaky artritidy – bolest a otok kloubu. Někdy je kůže nad kloubem zarudlá, může být přítomno proteplení nebo entezitida a burzitida. Artritida může být rekurentní, ale častější je její dlouhodobé přetrvávání (po dobu týdnů až měsíců), kdy následně spontánně odezní.

Většinou je postiženo koleno nebo kotník, později se objeví postižení metatarsofalangeálních a interfalangeálních kloubů dolních končetin (většinou 2–3 kloubů jednoho nebo více prstů) s tenosynovitidou nebo bursitidou. Postižení malých kloubů horních končetin nebývá tak časté. Postiženy mohou být i klouby páteře. Otok velkých kloubů je zvýrazněn velkým kloubním výpotkem. Častá je svalová bolest.

Nálezy laboratorních a zobrazovacích vyšetření

Specifické laboratorní vyšetření není k dispozici. V laboratorním vyšetření krve ještě mohou přetrvávat známky odeznívající infekce (zvýšení FW, pokles hemoglobinu, trombocytóza, zvýšení proteinů akutní fáze). Někdy můžeme prokázat známky tzv. izotypového přesmyku (ještě přetrvává přítomnost IgM specifických protilátek a jsou již přítomné i specifické IgG protilátky proti infekčnímu patogenu) charakterizující nedávný začátek infekce. Často je prokázána pozitivita HLA-B27 antigenu. Někdy jsou detekovány ANCA protilátky, které jsou spíše známkou chronického stadia. Vždy je prováděno kultivační vyšetření krve, a pokud je to možné, pak i vyšetření synoviální tekutiny (obojí je s negativním kultivačním výsledkem). V synoviální tekutině můžeme prokázat struktury (antigeny) již neživého infekčního patogenu (např. heat-schock proteiny) navázané na imunokomplexy.

RTG vyšetření postiženého kloubu slouží k vyloučení traumatické příčiny. Bývá prokazován otok měkkých tkání, při dlouhodobější zánětové reakci kloubu juxta-artikulární osteopenie, případně subchondrální cysty, eroze nebo až destrukce kloubu. USG vyšetření prokazuje ztluštění synoviální membrány a kloubních šlach a zmnožení synoviální tekutiny.

Diagnostika

Ke stanovení diagnózy reaktivní artritidy je přistoupeno teprve po vyloučení alternativních diagnóz (traumatická příčina, infekční artritida, juvenilní idiopatická artritida). Málokdy je k dispozici klinické a laboratorní vyšetření provedené na začátku nebo v průběhu primární infekce, čímž je v období kloubního postižení znesnadněna správná interpretace etiologie předcházejícího infekčního onemocnění. Navíc průběh primární infekce může být i asymptomatický. Důraz je proto kladen na důslednou anamnézu a klinické zkušenosti lékaře.

Terapie

Farmakologická terapie zahrnuje dlouhodobé podávání nesteroidních antifogistik (NSAIDs) v protizánětlivé dávce. V případě těžké formy monoartritidy je intraartikulárně aplikován glukokortikoid, při těžké formě polyartritidy či polyentezitídy je glukokortikoid aplikován per orálně dlouhodoběji, s postupným snižováním dávky. Přínosné je podávání sulfasalazinu při rezistentní artritidě nebo chronické artritidě nebo entezitidě u HLA-B27 pozitivních jedinců. Sulfasalazin je podáván nejméně dalších 3–6 měsíců po dosažení remise. Antibiotická terapie průběh nemoci výrazně neovlivní.

Z nefarmakologické terapie je v akutní fázi onemocnění důležitý klidový režim, později fyzioterapie, strečink a přirozené zatěžování postiženého kloubu (plavání, jízda na kole).

Pokud i při terapii potíže dlouhodobě přetrvávají, je vhodné provést artroskopickou synovektomii, v těžkých případech i umělou náhradu kloubu.

27.1.3 Některé formy reaktivní artritidy

Poststreptokoková reaktivní artritida

Definice

Systémové zánětové onemocnění charakteru artritidy jehož projevy se objevují do dvou týdnů po proběhlé akutní streptokokové pharyngitidě nebo tonsillitidě. Podle některých autorů je rozšířením projevů revmatické horečky, podle jiných se od imunitních a imunopatologických projevů při revmatické horečce odlišuje, a je tak zařazována mezi reaktivní artritidy.

Epidemiologie

Incidence onemocnění je přibližně 1–2 případy na 100 000 dětí mladších 17 let a rok. Častější je u chlapců mezi 5. a 16. rokem života.

Etiologie a patogeneze

Imunitní reakce na podkladě obranné zánětové reakce na infekci horních dýchacích cest (tonsillitida, pharyngitida) beta hemolytickým streptokokem skupiny A. Možná asociace s alelami pro HLA II. třídy DRB1*01.

Klinické příznaky

Artritidě předchází v odstupu přibližně 2 týdnů akutní tonsillitida nebo akutní pharyngitida, zvýšená tělesná teplota a nespálový exantém. Artritida je asymetrická, nemigrující, s postižením jednoho nebo více kloubů dolních (kolena, hlezna) nebo horních končetin, s omezenou kloubní hybností. Častý je protrahovaný průběh, může trvat od jednoho týdne do 8 měsíců (průměrná délka trvání jsou 2 měsíce).

Diagnostika

Potvrzení infekce streptokokem skupiny A a vyloučení jiných alternativních diagnóz, hlavně infekční artritidy, akutní revmatické horečky (ta je již raritní) a autoimunitní artritidy. Ke stejnému účelu byla vytvořena i diagnostická kritéria založená na klinických příznacích a laboratorních vyšetřeních.

Nálezy laboratorních vyšetření

Při vyšetření krve většinou přetrvává zvýšení FW, ale hodnoty proteinů akutní fáze a leukocytů v krevním obraze jsou již normalizovány. V kultivačním vyšetření z horních dýchacích cest (nebyla-li aplikována antibiotická terapie) je prokázán beta hemolytický streptokok skupiny A nebo je pozitivní rychlý antigenní test (anti-DNAse B test). Až v 88 % jsou prokázány vysoké titry ASLO (antistreptolysin O) neutralizačních protilátek.

Terapie

V terapii jsou užívány nesteroidní antiflogistika (NSAIDs). Antibiotická terapie je indikována, nebyla-li v průběhu epizody akutní pharyngitidy nebo tonsillitidy aplikována nebo je-li důvod eradikovat streptokokovou infekci z oblasti horních dýchacích cest.

Doporučená literatura

1. Textbook of Pediatric Rheumatology, 6th Edition; James T. Cassidy, Ross E. Petty, Ronald Laxer et al. Saunders, Philadelphia, 2011 Arthritis Related to Infection, str. 559–614.
2. Revmatologie období růstu, Havelka Stanislav, Hoza Josef et al. Maxdorf, Praha, 2004, Diferenciální diagnostika artritidy v dětském věku, str. 226–251.
3. Klinická revmatologie, Karel Pavelka, Jozef Rovenský et al., Galén, Praha, 2003, Infekce a artritidy, str. 415–442.
4. Klinická imunologie, Jan Krejsek, Otakar Kopecký et al. Nucleus, Hradec Králové, 2004, Zánět, charakteristika obranné reakce, str. 385–412.

28 Juvenilní idiopatická artritida

Miloslava Čelková

Juvenilní idiopatická artritida (dříve označována jako juvenilní chronická nebo doposud v anglosaské literatuře jako juvenilní revmatoidní artritida) patří k nejčastějším systémovým onemocněním dětského věku. Jedná se o nehomogenní skupinu nemocí se společným jmenovatelem zánětlivého kloubního postižení s různorodou klinickou symptomatologií, nejednotnými imunologickými projevy, postihující děti všech věkových kategorií i etnik, obě pohlaví. Název juvenilní idiopatická artritida (JIA) označuje artritidu neznámé etiologie, trvající minimálně po dobu 6 týdnů, vzniklou před 16. rokem věku.

Vzhledem k heterogenitě nemoci byla JIA poprvé již před více než stoletím rozdělena do 3 hlavních podtypů Georgem Frederickem Stillem (1896). Nejnovější klasifikace z roku 1997 dle ILAR (International League of Associations of Rheumatology) dělí toto onemocnění do 8 hlavních skupin.

Klasifikace do jednotlivých forem JIA

1. Systémová forma JIA,
2. oligoartikulární forma JIA (postihující ≤ 4 klouby),
3. oligoartikulární extendovaná forma JIA (postihující > 4 klouby),
4. polyartikulární JIA – s negativním revmatoidním faktorem (RF-),
5. polyartikulární JIA – s pozitivním RF (RF+),
6. JIA s entezitidou,
7. psoriatická artritida (JPsA),
8. nezařaditelná JIA.

28.1 Etiologie a patogeneze

Jak již bylo uvedeno, JIA nepředstavuje jednu nemoc. Juvenilní idiopatická artritida patří k autoimunitním onemocněním s multifaktoriální etiologií. Je charakterizováno abnormalitami T-lymfocytů, přítomností nejčastěji nespecifických autoprotilátek, imunokomplexů, nadměrnou aktivací komplementu. To vše by mohlo etiologicky suponovat potenciální poruchu humorální imunity. Samotná různorodost nemoci vyplývá z polygenní nemendelovské dědičnosti. Mnohé z genetických predispozicí jsou uloženy v MHC (main histocompatibility complex) regionu 6. chromozomu, pro jednotlivé kategorie JIA tak mohou být specifičtější určité HLA I nebo HLA II geny. Ač se predispozice k těmto onemocněním dědí, samotný trigger k rozvoji onemocnění může být jakýkoliv – nejčastěji snad infekce, hormonální abnormality, aberantní imunologická regulace. Výsledkem všech uvedených podnětů, vnějších jak vnitřních, je vznik chronické synovitidy v závislosti od typu nemoci a samotného jednotlivce, v různé míře závažnosti doprovázené i systémovými projevy.

28.2 Epidemiologie

Epidemiologie revmatických onemocnění dle dostupných epidemiologických studií se liší v Evropě a na americkém kontinentu. Zatímco angloamerická literatura uvádí incidenci JIA cca 2–20/100 000 dětí, v Evropě se udává incidence mírně nižší. Souhrnně se incidence pohybuje 1,3–22,6/100 000 dětí ve věku do 16 let.

Věk a zastoupení pohlaví jsou v jednotlivých kategoriích nemoci různé, ale celkově nemoc postihuje častěji děvčata 2–3 : 1. Ženské pohlaví dominuje především u oligoartikulární a polyartikulární formy i u psoriatické artritidy, zatímco u systémové formy JIA je poměr pohlaví 1 : 1, spondylitidy postihují především chlapce.

28.3 Prognóza

Prognóza onemocnění se liší na základě jednotlivých kategorií. Navíc ji značně ovlivňuje i samotný různorodý průběh klinického typu JIA. U jednoho pacienta proběhne ataka systémové formy JIA jako monocyklická, při správné léčbě pacient dosáhne remise nemoci a je po zbytek života zcela bez potíží, u poloviny postižených dětí ale onemocnění progreduje do erozivní chronické polyartritidy, s různým vyjádřením systémových rysů.

Společný prognostický faktor pro JIA není znám. Všeobecně je velmi brzký počátek nemoci spojený s delším trváním aktivní nemoci, a proto i s větší pravděpodobností trvalého kloubního nebo orgánového poškození.

U oligoartikulární formy se za nepříznivý faktor považuje ANA (antinuclear antibodies) pozitivita, protože je častěji asociována s očním postižením – chronickou přední uveitidou. U polyartritidy je nepříznivým faktorem postižení kyčlí, které je spojeno s celkovou větší agresivitou nemoci. U systémové formy JIA má všeobecně horší průběh onemocnění chlapců.

28.4 Klinické typy JIA – dle ILAR kritérií

Kloub je komplexní orgán obsahující synoviální membránu, kloubní chrupavku (nejčastěji hyalinní, u temporomadibulárního skloubení fibrózní), fibrózní pouzdro, šlachy, vazy, burzy, někdy fibrokartilaginozní intraartikulární struktury (meniskus, intervertebrální disky), u dětí i růstové ploténky. Chronický zánětlivý proces je doprovázen hyperemií a je spojen nejenom s erozemi chrupavek a kostí, ale i s lokálními růstovými změnami a předčasným uzávěrem kloubních štěrbin.

Společným jmenovatelem všech typů JIA je kloubní zánět, který je charakterizovaný bolestí, ztuhlostí a otokem, kůže nad postiženým kloubem je mírně teplejší. Výsledkem zánětlivého procesu je omezení hybnosti kloubu.

Bolest v kloubu u pacientů s JIA je zpravidla horší koncem dne, při pohybu, mírné až střední intenzity, vyžadující úlevovou polohu nebo úlevový pohybový vzorec (např. kulhání). Motorický klid vyvolává ztuhlost postižených kloubů především ráno, po nočním spánku. Otok může být diskrétní, stěží klinicky vyšetřitelný, nebo masivní s velkým kloubním výpotkem a ztrátou funkčnosti. Ztráta funkčnosti = aktivní nebo pasivní omezení hybnosti kloubu.

Anamnesticky zjišťujeme samozřejmě podrobně nynější onemocnění, ale také předchozí nemoci a léčbu dítěte, epidemiologickou anamnézu (k vyloučení reaktivních artritid, boreliózy aj.), celou osobní anamnézu – jakékoliv jiné dosavadní onemocnění a potíže, výskyt autoimunitních onemocnění v rodině. Ptáme se jak bolí, kdy, vyvolávající i úlevové faktory, kdy je kloubní ztuhlost nejvýraznější, kdy otok progreduje, nebo naopak regreduje. Fyzikální vyšetření pacienta

s postižením muskuloskeleálního aparátu vyžaduje nejenom vyšetření konkrétní bolestivé nebo postižené části těla, ale vyšetření celého pacienta. Již při vstupu do ambulance si všímáme chůze pacienta, sed, přítomnost úlevové polohy, napoví nám i situace, když je dítě neseno rodiči (pokud je již ve věku, kdy by mělo umět chodit). Sledujeme kůži, není-li přítomen rash (u systémové formy JIA = sJIA) nebo případná ložiska psoriázy (psoritická JIA). Kraniokaudálním směrem vyšetřujeme všechna kloubní spojení, nakonec se věnujeme postiženým kloubům. Nezřídka nalezneme i postižení kloubů, kterých si ani sám pacient není vědom. Neopomínáme palpaci břicha k detekci případné hepatosplenomegalie (u sJIA, nebo při terapii metotrexátem /MTX/, plaquenilem nebo biologiky atd.).

K základním laboratorním vyšetřením při suspekci na některou z forem JIA patří: krevní sedimentace (FW), krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu a manuálního popisu (KO + diff + manuálně), urea, kreatinin, jaterní transminázy, C-reaktivní protein (CRP), močový sediment. Zjišťujeme tak úroveň zánětlivé aktivity, funkci ledvin (protože mnohé léky používané v terapii jsou vylučovány ledvinami, zároveň ale mohou být nefrotoxické), dále funkci jater, která jsou postižena při sJIA, mohou být i při polyartritidě, nezřídka bývá mírná hepatotoxicita, a to nejenom u terapie MTX.

V rámci humorální imunity vyšetřujeme sérové koncentrace imunoglobulinů, které nám pomohou vytvořit si obraz o aktivitě nemoci (návrat IgG směrem k normě jde ruku v ruce s klinickým zlepšením), dále revmatoidní faktor (RF), antinukleární protilátky, sérový komplement (C3, C4), koncentraci imunokomplexů nebo protilátky proti cyklickému citrulinovanému peptidu. Jednotlivá specifika pro kategorie JIA budou rozebrána blíže u každého subtypu.

U laboratorních vyšetření nesmíme zapomenout na sérologická vyšetření k vyloučení reaktivních artritid, které jsou poměrně časté, nebo u klíšťové anamnézy k sérologickému i PCR (polymerázová řetězová reakce) vyšetření protilátek proti boreliím.

Nedílnou součástí jsou i zobrazovací vyšetření. RTG snímek detekuje erozivní postižení kloubu (chrupavky nebo kosti), úroveň mineralizace kosti, sonografie umožní popsat měkké struktury, patologické kolekce, množství výpotku atd. Stále častěji používáme i vyšetření CT nebo magnetickou rezonancí.

Vyšetření kloubního punktátu zahrnuje vyšetření mikroskopické, dále hematologické – rozpočet elementů v punktátu (výpotek typický pro JIA bývá žlutý, mírně zkalený, s 5–20 tisíci leukocyty a převahou 75 % polymorfonukleárů), sérologické eventuálně PCR vyšetření.

V léčbě dětských revmatologických onemocnění se jako léky první volby používají nesteroidní antiflogistika pro svůj analgetický i antiflogistický účinek. Second-line drugs jsou v dnešní době tzv. nemoc modifikující léky (DMARDs = disease modifying antirheumatic drugs), ke kterým patří např. metotrexát, sulfasalazin, plaquenil. Za třetí linii jsou považována biologická léčiva, i když vlastně patří k DMARDs; u dětí je schválený a nejčastěji využívaný etanercept, což je vlastně TNF receptor.

28.4.1 Systémová forma JIA (sJIA)

Jde o podtyp JIA, kdy vidíme celkově nemocné dítě s nejčastěji kvotidiálními výstupy **febrilií** trvajícími minimálně po dobu 14 dnů, nereagující na antibiotickou léčbu, charakteristický **prchavým exantémem** zvýrazněným v době výstupu horečky a **artritidu**.

V případě chybějící artritidy je nutná přítomnost febrilií, exantému a současně 2 z následujících:

1. generalizované zvětšení lymfatických uzlin,
2. hepatomegalie nebo splenomegalie,
3. serozitida.

Ve starší literatuře se s touto nemocí setkáme pod názvem Stillova nemoc podle George Frederica Stilla, který ji v roce 1896 poprvé popsal. Toto onemocnění patří k nejzávažnějším v dětském věku. Jeho nástup bývá velmi nespecifický, připomínající virovou nebo bakteriální infekci, eventuálně malignitu, nebo jiné revmatologické onemocnění. Až vývoj nemoci umožní stanovit **diagnózu, která je plně klinická**, není postavena a nemá žádné specifické laboratorní markery. Revmatoidní faktor je negativní, antinuklaeární protilátky jsou pozitivní jen málokdy.

Nemoc postihuje obě pohlaví stejně, nejčastěji mezi 3–5 rokem věku. Mužské pohlaví je všeobecně považováno za špatný prognostický faktor. Jak je dáno v definici, je charakterizována artritickým syndromem, který může postihovat kterýkoliv kloub, v kombinaci s vysokými septickými teplotami 39–40 °C a prchavým exantémem. Teplotní peaky jsou 1–2× denně, teplota stoupá velmi rychle, dobře reaguje na antipyretika. V průběhu trvání febrilie je dítě velmi nemocné, po jejím poklesu se stav dítěte výrazně zlepšuje. Exantém je růžový makulární, typicky na trupu a končetinách. Koebnerův fenomén (lineární pruhy v místě kontaktu) bývá pro diagnózu suspektní. Svědění může, ale nemusí být vyjádřeno. Artritida nemusí být v počátku onemocnění vůbec přítomna, často se vyvíjí v průběhu nemoci, u 1/3 až 1/2 pacientů progreduje do chronické destruktivní polyartritidy. Z celkových příznaků je velmi častá hepatosplenomegalie, myalgie, perikartidita, pleuritida, u 3/4 pacientů bývá přítomna generalizovaná lymfadenopatie. Laboratorně nacházíme vysoký počet leukocytů (často 30–50× 10 na 9/l), dominanci polymorfonukleárů, dále normochromní nebo hypochromní anémii, často elevaci atransmináz, velmi vysoký CRP, stejně tak vysoký ferritin, oboje poukazující na míru zánětlivé aktivity. Imunitní odpověď je charakterizována polyklonální elevací imunoglobulinů. RF je negativní, antinukleální protilátky nejsou běžné, koncentrace komplementu je zvýšená.

Průběh onemocnění variuje:

a) monocyklický s jednou atakou a následnou remisí,
b) intermitentní s rekurentní teplotou a artritidami:
   - onemocnění s relapsy v dětství (před 16. rokem),
   - onemocnění s relapsy v dospělosti (po 16. roku věku),
c) perzistentní s trvalou aktivitou a systémovými projevy s polyartritidou:
   - trvající artritida, bez celkových projevů déle než půl roku,
   - trvající artritida, trvající celkové projevy déle než půl roku.

28.4.1.1 Makrofágy aktivující syndrom (MAS)

MAS nebo reaktivní hemofagocytující lymfohistiocytóza je nejzávažnější, život ohrožující komplikací systémové formy JIA. Patofyziologicky jde o výsledek nekontrolované aktivace makrofágů a cytokínových reakcí v různých orgánech. Etiologie je neznámá, uvažuje se ale o virovém spouštěči (EBV, HSV), nebo vzniku při změně terapie. Klinicky dochází k prudkému zhoršení celkového stavu, prudkému vzestupu horečky, rozvoji hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, purpuře, krvácení ze sliznic a hepatálnímu selhání s encefalopatií. Laboratorně je syndrom charakterizován pancytopenií, elevací aminotransferáz, projevy koagulopatie – snížení fibrinogenu a koagulačních faktorů, zvýšení koncentrace D-dimeru, prodloužení protrombinového času a parciálního tromboplastinového času. Musí být vyloučena sepse nebo diseminovaná virová infekce. Diagnózu potvrzuje průkaz hemofagocytující makrofágové aktivity v kostní dřeni. Terapie musí být promptní, nejlepší volbou je intravenózní pulzní kortikoterapie. Byly popsány povzbuzující terapeutické výsledky po podání cyklosporinu A. V případě indukce MAS virovou infekcí je indikováno podání intravenózních imunoglobulinů.

28.4.1.2 Sekundární amyloidóza

Sekundární amyloidóza postihuje v Evropě cca 5–7 % dětí s chronickou artritidou, zatímco na severoamerickém kontinentu je velmi vzácná. Ač doposud nebyla detekována HLA asociace u dětí postižených amyloidózou, byl identifikován genetický marker pro komponent amyloidu P. Klinicky bývá vyjádřena proteinurií, hypertenzí, hepatosplenomegalií, průjmy a bolesti břicha. Diagnózu stanovujeme renální nebo raději rektální biopsií. V léčbě je podáván chlorambucil.

Diferenciální diagnóza sJIA

Infekční onemocnění, IBD, malignity, zánětlivé onemocnění pojiva jako SLE, dermatomyozitida, vaskulitidy, syndromy periodických horeček (hyperIgD syndrom, CINCA, PFAPA, TRAPS aj.)

Terapie sJIA

Jako u všech ostatních forem JIA jsou lékem první volby NSAID, vstupně pro jejich analgetický, antipyretický a mírný antiflogistický účinek. Systémová forma JIA jen zřídka reaguje na NSAID (nesteroidní antiflogistika), proto je po potvrzení diagnózy indikována 3 po sobě následující dny intravenozní pulzní kortikoterapie (v dávce 30 mg/kg/den, max. 1 g/den). Zaužívaná schémata se různí, dle potřeby lze intravenózní podání kortikosteroidů opakovat. Po stabilizaci stavu je v současné době další možností léčby subkutánně podávaný metotrexát jednou týdně. Pro kortikorezistentní děti nebo pro pacienty s nedostatečným účinkem MTX jsou vhodnou léčbou biologika – antiIL1 (anti interleukín 1) – anakinra (Kineret) podávaný subkutánně 1× denně, nebo antiIL6 – tocilizumab (Roactemra). Dále mohou být podávány antiTNF léky nebo cyklosporin A. Imunoglobuliny se v dnešní době při indikaci sJIA téměř nepodávají.

28.4.2 Oligoartikulární forma JIA

Jedná se o artritidu postihující 1–4 klouby v průběhu prvních 6 měsíců onemocnění. Je to chronická zánětlivá artritida neznámé etiologie, která začíná před 16 rokem věku pacienta, a trvá nejméně po dobu 6 týdnů.

Mezi faktory vylučující danou diagnózu patří psoriáza nebo její rodinný výskyt, rodinný výskyt spondylartropatie, artritida u HLA B-27 pozitivního chlapce staršího 6 let, pozitivita revmatoidního faktoru, přítomnost systémové artritidy.

Je to nejčastěji diagnostikovaná forma chronické artritidy v Evropě i v Severní Americe. Jak v Evropě, tak v Severní Americe je u tohoto typu nejvýraznější predominance postižení děvčat 3 : 1, u pacientů s uveitidou se tento poměr posouvá dokonce na 5–6,6 : 1. Maximální výskyt postižení je ve věku 2–4 roky.

ANA pozitivita je negativním prognostickým faktorem a zvyšuje pravděpodobnost očního postižení, u těchto dětí se vyskytuje téměř v 90 % případů. RF je negativní, jeho pozitivita diagnózu vylučuje.

Oligoartritida je nemoc především dolních končetin. Nejvíc postiženým bývá kolenní kloub, u části pacientů probíhá nemoc jako monoartritida. Obzvláště při postižení kolenních nebo hlezenních kloubů se setkáváme s přerůstem postižené končetiny. Nález je důsledkem chronické zánětlivé hyperemie nemocné končetiny, vyúsťující ve zbytnění epifýzy stehenní kosti, tibie i patelly. Prodloužení je tak realizováno zvýšenou růstovou aktivitou distální epifyzární chrupavky stehenní kosti. Přerůst zvrátit nelze a koriguje se podpatěnkou druhé nohy.

Závažnost onemocnění je ale dána především extraartikulární oční komplikací – chronickou přední uveitidou.

28.4.2.1 Uveitida

Jednou z téměř devastujících komplikací JIA je chronická negranulomatózní uveitida. Většinou postihuje duhovku a řasnaté těleso, proto také chronická přední uveitida nebo iridocyklitida. Postižení jiných očních částí (skleritida, episkleritida a keratokonkunjktivitida) nebývá běžné.

Průběh iridocyklitidy je často asymptomatický, pokud se potíže objeví, pacienti si stěžují na ostrou bolest, zarudlé oči, fotofobii, bolesti hlavy a změnu vizu. U téměř poloviny postižených se uveitida objevuje ještě před manifestací artritidy, může jí předcházet i několik let. Rovněž exacerbace uveitidy nekorelují s exacerbacemi artritidy, proto je nutné pravidelné oční vyšetření štěrbinovou lampou u všech pacientů s JIA. První známkou očního postižení bývá nález zánětlivých buněk a precipitátů v přední oční komoře. Později se mohou vytvářet depozity zánětlivých buněk na vnitřním povrchu rohovky, a nakonec zadní synechie mezi duhovkou a předním povrchem čočky, které rezultují do nepravidelné a špatně reagující zornice.

Léčba uveitidy probíhá ve spolupráci oftalmologa s revmatologem. Léčba musí být razantní, proto dle nálezu je indikována intravenózní pulzní kortikoterapie, stejně tak jako perorálně podávané kortikoidy nebo jejich subkonjunktivální injekce. Při těžké chronické přední uveitidě je lékem první volby subkutánně podávaný MTX nebo v současnosti také antiTNF preparáty – u dětských pacientů nejčastěji etanercept (Enbrel).

Vzhledem k frekvenci výskytu uveitidy při revmatologických onemocněních je nutné pravidelné oftalmologické vyšetření i u pacientů bez potíží s vizem. Každé dítě je screenováno oftalmologem 3× ročně. U oligoartritické JIA by mělo první vyšetření proběhnout nejpozději do 6 týdnů od stanovení diagnózy. Prvních 6 měsíců absolvuje pacient oční kontroly co 2 měsíce, poté každé 3–4 měsíce do 11 let věku. Po ukončení léčby je dítě sledováno očním lékařem 1–2× ročně.

Diferenciální diagnóza oligoartritid

U akutní monoartritidy vylučujeme infekční artritidu, malignitu, hemofilii, traumu nebo jinou revmatickou nemoc – psoriázu, artritidu s entezitidou atd. U chronické monoartritidy ještě navíc villonodulární synovitidu, sarkoidózu, některé syndromy periodických horeček a jiné.

Terapie oligoartikulární JIA

Léčba oligoartikulární JIA se odvíjí od závažnosti kloubního postižení a její kombinace s případnou uveitidou. Nestačí-li iniciálně podávané NSAID, při malém počtu postižených kloubů je další léčebnou možností intraartikulárně podávaný kortikoid. Pokud se stav dítěte do 3 měsíců nezlepší, jsou indikovány DMARD, např. metotrexát. Biologická léčba je v případě oligoartritid spíše zřídkavá. Přerůst kočetiny se při výrazné odlišnosti může po ukončení růstu chirurgicky korigovat. Terapie artritidy s uveitidou je krátce popsána u uveitidy.

28.4.3 Oligoartikulární extendovaná forma JIA

Extendovaná forma oligoartritidy postihuje v prvních 6 měsících nemoci 1–4 klouby, ale poté se počet postižených kloubů zvyšuje. Horní hranicí pro stanovení diagnózy JIA je věk 16 let.

Často má charakter symetrické artritidy postihující i drobné klouby ruky. Opět je vylučujícím faktorem pozitivita RF a komplikací uveitida.

Hodnocení typu artritidy:

1. pouze velké klouby,
2. pouze malé klouby,
3. velké i malé klouby s převahou na horních končetinách,
4. velké i malé klouby s převahou na dolních končetinách,
5. velké i malé klouby bez převahy lokalizace.

Terapie extendované formy oligoartikulární JIA

Při extendované formě oligoartikulární JIA je vhodné užívání nemoc modifikujících léků, např. metotrexátu. V případě nedostatečného zlepšení je stále častější biologická léčba, konkrétně antiTNF – etanercept, abatacept aj.

28.4.4 Polyartikulární forma JIA s negativním revmatoidním faktorem (tzv. séronegativní)

Polyartikulární JIA je charakterizovaná postižením 5 a více kloubů v prvních 6 měsících onemocnění, kdy diagnózu vylučuje pozitivní revmatoidní faktor, vyšetřený nejméně 2× s odstupem 3 měsíců, rodinný výskyt psoriázy.

Tato forma nemoci se vyskytuje u cca 30–40 % nemocných s JIA, kde je opět patrná predominance ženského pohlaví v poměru 2 : 1. Věk při stanovení diagnózy je 1–3 roky. Častá je HLA asociace s DR5 a DR8. Bývají přítomny ANA protilátky, nejčastěji v mírném titru, charakteristická je bolestivá synovitida a vysoká laboratorní zánětlivá aktivita. V porovnání s tzv. séropozitivní polyartikulární formou JIA je negativní revmatoidní faktor spjat s mírně lepší prognózou, s méně závažnou nemocí – rozuměj postihující menší počet kloubů, méně často postihující drobné klouby ruky, méně častou tendencí ke tvorbě revmatických uzlíků a menší tendencí k symetricitě. Komplikacemi jsou chronická přední uveitida a erozivní polyartritida.

Klinický obraz obou podskupin polyartikulární JIA, jak je rozdělují ILAR kritéria, se neliší, proto budou projednány společně v následující stati.

Terapie polyartikulární RF-formy JIA

Léčba polyartikulární formy JIA s negativním revmatoidním faktorem se neliší od její séropozitivní formy, proto budou projednány v následující stati společně.

Pozn.: Tato skripta používají ILAR klasifikaci, v angloamerické literatuře jsou oba tyto subtypy polyartikulární formy JIA posuzovány společně jako „Polyartritida“ dle ACR kritérií – American College of Rheumatology.

28.4.5 Polyartikulární forma JIA s pozitivním revmatoidním faktorem (tzv. séropozitivní)

Jedná se o artritidu postihující 5 a více kloubů v prvních 6 měsících onemocnění s laboratorním potvrzením pozitivity revmatoidního faktoru, který byl vyšetřen minimálně 2× s odstupem 3 měsíců. Počátek nemoci je před 16. rokem věku a vylučujícím faktorem je rodinný výskyt psoriázy.

Séropozitivní forma JIA postihuje cca 5–10 % dětí s JIA. Polyartritida celkově je nemocí děvčat, poměr pohlaví u této formy je až 9 : 1. Etiologie je stejně jako u všech ostatních forem JIA multifaktoriální, významnou roli hraje genetický polymorfismus. Polyartritida mívá málokdy familiární výskyt – jestliže mají 2 sourozenci JIA, konkordance pro polyartikulární formu je 42 %. Se zvýšeným rizikem pro rozvoj RF+ polyartritidy je spojený HLA DR4 (což je stejné jako u RF+ revmatoidní artritidy dospělých), u starších dětí i DR1. Imunologické markery zahrnují ANA pozitivitu, 75 % dětí se séropozitivní formou polyartritidy má taky pozitivní nález protilátek proti cyklickému citrulinovanému peptidu (antiCCP protilátky).

Věkem pro stanovení diagnózy je starší školní věk nebo adolescence, nicméně čím dál častěji nejsou výjimkou i děti mladší 5 let. Nemoc je charakterizována progresivním kloubním postižením během několika týdnů, ranní ztuhlostí a otoky. Počet postižených kloubů rychle přibývá, obyčejně zahrnuje kombinaci postižení velkých (kolena, zápěstí, lokty) i malých kloubů ruky, je výrazná tendence k symetričnosti. Pozdní manifestací chronického zánětu je eroze chrupavek a kloubů spojených se ztrátou tvaru a funkčnosti kloubu, časté jsou flekční kontraktury. Dalšími podskupinami pacientů s polyartritidou jsou děti s plastickou nebo suchou synovitidou, jedná se vlastně o antagonistické formy synovitidy. Bolest je mírná, postupně dochází k omezení hybnosti kloubů. Obzvláště u suché formy synovitidy může ke stanovení diagnózy, vzhledem k nepřítomnosti kloubního výpotku, dojít pozdě. Laboratorní zánětlivé parametry jsou mírné, přítomnost autoprotilátek je zřídkavá. Průběh onemocnění často vyúsťuje do revmatoidní artritidy dospělých.

Z drobných kloubů ruky bývají postiženy hlavně interfalangeální kloub palce, metakarpofalangeální (MCP) klouby II. a III. prstu a proximální interfalangeální klouby (PIP) prstů. Lokální urychlení růstu a rychlý uzávěr kloubních štěrbin vedou k redukci délky karpů, a spolu s erozemi k jejich fuzi, za vzniku radiální nebo ulnární deviace – deformity tzv. knoflíkové dírky nebo labutí šíje.

Postižení kyčelních kloubů je negativním prognostickým znakem, bývá terapeuticky obtížně ovlivnitelné, a klinické následky zahrnují celý pohybový aparát včetně páteře.

Zánětlivé **změny na temporomandibulárním skloubení** bývají časté a vedou k mikrognacii. Možnost operačního řešení přichází v úvahu až po ukončení růstu. Zánět v této lokalitě bývá velmi bolestivý, dle míry závažnosti způsobující nemalé problémy při řeči nebo příjmu potravy.

Systémová manifestace u dětí s polyartritidou zahrnuje mírně zvýšenou teplotu, nechutenství, poruchu růstu, a někdy i ztrátu na váze. Dominujícím symptomem může být i únava, hlavně u RF+ pacientů. S vyšší mírou zánětlivé aktivity může být přítomna i mírná hepatosplenomegalie. Chronická přední uveitida je méně častá než u dětí s RF- formou polyartikulární artritidy.

U 5–10 % dětí s polyartikulární formou JIA se vyskytují **revmatické uzlíky**, téměř vždy u séropozitivní formy. Nejčastější lokalizace je nad olekranonem, nad flexory prstů, nad Achillovou šlachou nebo nad kořenem nosu u dětí nosících brýle. Jsou pevné nebo tvrdé, pohyblivé a nebolestivé, kůže nad nimi může být lehce zarudlá. Mohou perzistovat měsíce nebo roky a jsou spojeny s horší prognózou onemocnění. Je důležité odlišit je od tzv. „benigních revmatoidních uzlíků“, které nemají spojitost s artritickým postižením.

U starších dětí s těžkým průběhem RF+ polyartritidy může dojít ke komplikaci vaskulitidou, kardiálnímu nebo plicnímu postižení.

Diferenciální diagnóza polyartritid

Jiná revmatologická onemocnění jako artritida s entezitidou, SLE, sJIA, psoriatická JIA, sarkoidóza, IBD, reaktivní artritida aj.

Terapie polyartikulární formy JIA

Terapie polyartritid musí být razantní vzhledem k mnohačetnému kloubnímu postižení a snaze o zamezení trvalého poškození. Stejně tak jako u předchozích forem, NSAID mají svoje místo v každé z kategorií JIA. Po stanovení diagnózy je vhodná léčba za použití DMARD, nejčastěji subkutánně podávaný MTX, eventuálně leflunomid u pacientů netolerujících MTX. Dle počtu postižených kloubů nebo rychlosti progrese onemocnění jsou do terapie zakombinovány perorální kortikoidy, především k překlenutí období, než začnou účinkovat DMARD. Biologická terapie je nejnovější léčebnou možností, jak zabránit pacientům s JIA v trvalém postižení pohybového aparátu. V případě polyartritidy se jedná především o antiTNF preparáty, což jsou humanizované nebo plně humánní imunoglobuliny – adalimumab, infliximab, eventuálně etanercept, který je receptorem pro TNF. U rezistentních pacientů lze použít i jiná biologická léčiva – antiIL1 – anakinra, antiCD20 – rituximab (pak mluvíme o biologické „switch" léčbě) nebo jejich kombinaci.

V posledních letech i v ČR získává na oblibě tzv. „step down" terapeutický trend, tj. léčbu začít razantně a kombinací léčiv – po potvrzení diagnózy je podáno biologikum v kombinaci s MTX a/nebo kortikoidy, při zlepšování stavu se dávka léků snižuje, vysazují se kortikoidy. Lokální léčba nejvíce postižených kloubů zahrnuje intraartikulární podání nízkorozpustných kortikosteroidních preparátů – triamcinolon hexacetonid, triamcinolon acetonid aj.

Významnou součástí léčby nejenom polyartikulárních forem JIA je pravidelná a důsledná rehabilitace. Chirurgická intervence (např. náhrada kloubů, korekce mikrognacie, artroskopická synovektomie, úprava délky končetin) stále více ustupuje.

28.4.6 Juvenilní idiopatická artritida s entezitidou

Entezitida: zánětlivé postižení úponů šlach – baze pat, tuberositas tibie, úpon Achillovy šlachy.

Jedná se o artritidu s entezitidou a/nebo artritida + nejméně 2 z následujících projevů:

1. bolestivost sakroiliakálních kloubů,
2. bolest páteře zánětlivého charakteru,
3. přítomnost HLA B27,
4. přední uveitida s bolestí, zarudnutím nebo světloplachostí,
5. rodinný výskyt (u příbuzného prvního nebo druhého stupně) nejméně jednoho z následujících projevů:
   - přední uveitida s bolestí, zarudnutím nebo světloplachostí,
   - spondylartropatie potvrzená revmatologem,
   - zánětlivá enteropatie.

Mezi faktory vylučující danou diagnózu patří pozitivita RF nebo ANA pozitivita a artritidy asociované se zánětlivou enteropatií, psoriáza nebo psoriáza u příbuzného prvního nebo druhého stupně, sJIA.

JIA s entezitidou můžeme také zařadit do skupiny juvelních spondylartropatií, kam řadíme také juvenilní enteropatickou artritidu při zánětlivém střevním onemocnění, Reiterův syndrom, psoriatickou artritidu, nebo vzácnější stavy jako SAPHO aj.

Entezopatická forma JIA postihuje nejčastěji chlapce ve starším školním věku 9–12 let, s artritidou kolena, hlezna nebo kyčle. Klinicky se tato forma JIA projeví jako SEA syndrom – séronegativita, entezitida, artritida nebo jako JAS – juvenilní ankylozující spondylitida.

Ze všech podskupin JIA je genetický podíl na vzniku těchto nemocí nejvíce patrný. Asociace s genem pro HLA B27 je známá již dlouhá desetiletí. Nicméně jen malá část nositelů tohoto genu onemocní některou ze spondylartropatií, což potvrzuje nutnou přítomnost non-HLA genů.

Pro začátek onemocnění je typická monoartritida nebo asymetrická oligoartritida, jejíž průběh se různí. Kloubní eroze nejsou u spondylartritid běžné, ale mohou postihovat drobné klouby ruky nebo sakroiliakální (SI) skloubení. Entezitidy jsou charakterizovány bolestí a palpační citlivostí v místech úponů šlach, vazů a kloubních pouzder. Závažnost postižení se různí. U této skupiny nemocí jsou časté daktylitidy i mimokloubní manifestace.

28.4.6.1 Juvenilní ankylozující spondylitida (Juvenilní Bechtěrevova choroba)

JAS je chronické zánětlivé onemocnění počínající před 16. rokem charakterizované postižením vertebrálních kloubů a ztuhlostí páteře. Epidemiologická data o incidenci spondylartritid i JAS se rozcházejí, nejčastěji kolem 1–1,5 na 100 000 dětí. Diagnóza je stanovena dle kritérií pro ankylozující spondylitidu dospělých. Často probíhá iniciálně jako artritida s entezitidou (jako SEA syndrom), postižení páteře se projeví později, často až po 16. roce věku. Nejvíce dětí má na počátku onemocnění oligo- nebo monoartritidu postihující klouby dolních končetin. Entezitidy bývají těžké, perzistující, nejčastěji v oblasti pat. Pro zánětlivé postižení páteře je typická její ztuhlost a omezení hybnosti. Během několika let dochází ke ztrátě hybnosti páteře. Rentgenologicky je patrná sakroileitida až ankylóza SI kloubů a páteřní syndesmofyty přemosťující intervertebrální štěrbiny. Pro sakroileitidu u JAS platí, na rozdíl u SI postižení při polyartritidě nebo u sJIA, že začíná až po 12. roce věku a postupuje pomalu. Systémové projevy nemoci mohou být patrny u agresivní formy nemoci. Nejčastější z extraartikulárních projevů je oční postižení, které se vykytuje asi u 25 % pacientů.

Diferenciální diagnóza JIA s enteritidou

Jiná spondylartropatie, eventuálně jiná kategorie JIA – např. oligoartritida, u JAS vylučujeme spondylolýzu, spondylolistézu, osteoidní osteom, discitidu, případně herniaci intervertebrálního disku. Příčinou bolesti imitující entezitidu však může být i nesprávná technika joggingu.

Terapie JIA s entezitidou

Zlatým standardem je léčba NSAID, při použití DMARD pak sulfasalazin u výrazné nebo bolestivé entezitidy, na intraartikulární podání glukokortikoidů rezistentní oligoartritidy podáváme MTX. Při postižení páteře jsou dnes indikovány antiTNF preparáty jako etanercept, infliximab nebo adalimumab. Systémové kortikosteroidy jsou podávány v nízkých dávkách při vysoké zánětlivé aktivitě nemoci do doby, než začnou účinkovat nemoc modifikující léky. Nevyhnutelnou součástí je dlouhodobá a pravidelná rehabilitační léčba.

Chirurgická terapie má u této formy nemoci v dětství jen velmi omezené využití, uplatňuje se spíše v pozdějším věku při rekonstrukci a náhradě kloubů.

28.4.7 Juvenilní psoriatická artritida (JPsA)

Je charakteristická současnou manifestací artritidy a psoriázy a/nebo artritidou a minimálně dvěma z následujících příznaků:

1. výskyt psoriázy u rodičů nebo sourozenců včetně,
2. daktylitida,
3. dolíčkování nehtů nebo onycholýza.

Mezi faktory vylučující diagnózu patří přítomnost RF, přítomnost sJIA, rodinný výskyt HLA-B27 asociované spondylartropatie a vznik artritidy u HLA-B27 pozitivního chlapce staršího 6 let.

Takzvaná Vancouverská kritéria JPsA stanovená v roce 1989 rozlišují psoriázu na latentní, subklinickou a manifestní. Psoriáza se vyskytuje u cca 1–3 % veškeré populace a 20–30 % pacientů má asociovanou artritidu.

Rodinný výskyt psoriázy se popisuje v 50–70 % případů. U dětí je patrná výrazná asociace s geny MHC II regionu, především HLA DR3 a DR4, HLA DQw3. Přítomnost HLA B27 je spojeno s axiálním postižením a postižením SI kloubů.

V pediatrické populaci má věk při stanovení diagnózy bimodální charakter. První vrchol je v předškolním věku, kdy převažuje postižení děvčat, druhý peak je kolem středního až staršího školního věku, s převahou postižených chlapců. Celkově lehce převažuje ženské pohlaví v poměru 2,6 : 1.

Klinicky se psoriatická artritida projevuje mono- nebo oligoartikulárním postižením, nejčastěji nemocným kloubem je koleno. Typické je asymetrické postižení velkých a malých kloubů, s daktylitidou drobných kloubů, tzv. „párkovité prsty".

Kožní postižení je u pacientů s JPsA na predilekčních místech – okcipitální kapilícium, tvář, kolena, lokty. Ze změn nehtů je nejčastější dolíčkování drobnými tečkami při okraji nehtu tečkami o průměru cca 0,5–1 mm. K onycholýze dochází v současnosti jen zřídka. Další z klinických změn nehtů je i příčné rýhování.

Jako komplikace se může vyskytovat chronická přední uveitida, především u ANA pozitivních pacientů. Systémové projevy jsou zřídkavé.

Terapie juvenilní psoriatické artritidy

Léčba je podobná jako u jiných kategorií juvenilní idiopatické artritidy: NSAID, z DMARD sulfasalazin a MTX, glukokortikoidy u závažného kožního nebo polyartikulárního kloubního postižení – nejčastěji intraartikulární cestou, méně často systémově, v co nejnižších dávkách. AntiTNF preparáty jsou používány u těžkých stavů této kategorie JIA. Jak biologika, tak i MTX zlepšují nejenom kloubní, ale výrazně i kožní příznaky onemocnění. Samozřejmá je rehabilitace a důsledná spolupráce s dermatologem.

Závěr

I když postupně získáváme nové informace o imunologickém podkladu i genetických charakteristikách JIA, a možnosti léčby jsou širší než kdy jindy, zůstává chronická artritida významnou příčinou bolesti a ztráty plné funkčnosti pohybového aparátu u dětí. Mnohé z dětských revmatologických onemocnění začínají plíživě, nenápadně, a klinické známky nemoci jsou často podceňovány nebo přehlíženy. O to důležitější je, aby se s léčbou začalo včas a co možná nejrychleji dosáhlo remise onemocnění, protože i přes správnou medikamentózní a doplňkovou

léčbu pacienta může choroba vyústit do trvalého kloubního nebo orgánového poškození. I díky dnešním léčebným možnostem a snaze dětských revmatologů jsou tyto nemoci v současnosti jen zřídka fatální. Stále však zůstává mnoho práce k objasnění podstaty a managementu těchto onemocnění a jejich komplikací.

Doporučená literatura

1. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB: Textbook of pediatric rheumatology 5th edition, ELSEVIER SAUNDERS, 2005.
2. Havelka S., Hoza J. a kol: Revmatologie období růstu, JESSENIUS MAXDORF, 2004.
3. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF: Nelson textbook of pediatrics 18th edition, ELSEVIER SAUNDERS, 2007.
4. Olejárová M.: Biologická léčba v revmatologii, MLADÁ FRONTA, 2010.
5. Ferenčík M., Rovenský J., Shoenfeld Y., Macha V.: Imunitní systém, GRADA, 2005.
6. www.uptodate.com
7. www.emedicine.medscape.com
8. Buchanec J. a kol: Vademékum pediatra, VYDAVATEĽSTVO OSVETA, 2001.

29 Systémová zánětlivá onemocnění pojiva

Miloslava Čelková

V této kapitole zevrubně popíšeme systémová zánětlivá onemocnění pojiva, mezi které patří systémový lupus erythematosus, juvenilní sklerodmie, juvenilní dermatomoyzitida, juvenilní polymyozitida, Sjögrenův syndrom.

29.1 Systémový lupus erythematosus (SLE)

Jedná se o epizodické, multisystémové, autoimunitní onemocnění charakterizované zánětem cév a pojivové tkáně, a přítomností širokého spektra protilátek včetně antinukleárních (ANA), specificky protilátek proti nativní dvouvláknové DNA (antidsDNA). Její klinické projevy jsou extrémně variabilní a její průběh je nepředvídatelný. Neléčená SLE může být velmi progresivní a nezřídka i fatální.

První zmínka o systémovém lupusu sahá do 13. století, kdy nemoc na základě kožních projevů dostala i své nezvyklé jméno. Systémové projevy onemocnění byly popsány až v 19. století. V roce 1948 byly objeveny LE buňky a v roce 1959 antidsDNA protilátky. Postiženy jsou především ženy ve věku mezi 15–40 lety všech ras. Nejčastější věk při stanovení diagnózy v dětství je adolescence, nemoc je před 5. rokem věku velmi vzácná. Incidence je 0,23 na 100 000 dětí do 18 let. Ve všech věkových kategoriích převažují děvčata nad chlapci v poměru 4–5 : 1.

SLE je multifaktoriální zánětlivé onemocnění charakterizované poruchami na různých úrovních imunoregulace. Ke genům, které hrají roli při vzniku SLE, patří geny navozující imunologickou toleranci – gen pro P-selektin (SELP), gen pro TLR 8, dále geny účastnící se na zpracování antigenů, na regulaci procesu (např. geny MHC, geny pro cytokiny – gen pro kinázu IL-1 asociovaného receptoru IRAK-1, geny pro komplement, CASP10 geny). Monogenní etiologie je v případě C1 deficitu, který je v 90 % asociován se SLE: deficity pro C3, C4 jsou asociované s mírnějšími projevy lupusu. U genů MHC je pro SLE typická asociace s HLA DR3, HLA B8, HLA DQA1.

Výsledkem spolupůsobení těchto vrozených genetických predispozicí a ostatních vnějších faktorů je významně narušená imunita, vyjádřená přítomností perzistujících autoreaktivních B a T lymfocytů nadprodukujících autoprotilátky s následnou tvorbou imunokomplexů, které jsou odpovědny za šíři klinických příznaků onemocnění. T-lymfocyty nemocných SLE mají zvýšenou koncentraci Bcl-2, proteinu, který oddaluje apoptózu. U pacientů se SLE je současně porušena schopnost CD8 T lymfocytů (cytotoxické T-ly) a NK buněk regulovat aktivitu B lymfocytů, což dále zvyšuje tvorbu autoprotilátek. Navíc u pacientů se SLE byly detekovány zralé naivní B-lymfocyty produkující autoreaktivní protilátky ještě před setkáním s antigenem v rámci imunitní odpovědi. K nejvýznamnějším autoantigenům patří nukleozomy. Imunokomplexy DNA-antidsDNA mohou vznikat v krevním oběhu a vychytávat se ve tkáních, např. antidsDNA reaguje s heparansulfátem, který je součastí glomerulární bazální membrány, a způsobí tak SLE asociovanou glomrulonefritidu. Dalším důležitým mechanizmem v patofyziologii SLE je působení cytokinů – jde o kombinaci Th1 a Th2 cytokinové odpovědi. Z vnějších faktorů se na vzniku nebo progresi SLE zúčastňuje ultrafialové záření, jeho B složka působí fotooxidaci

a degradaci nativní DNA, čímž indukuje apoptózu keratocytů. Z infekcí je nápadná především koincidence pacientů se SLE a jejich pozitivity na EB virus.

Jedinou známou etiologií v případě nemocí podobných SLE jsou některé léky.

Diagnostická kritéria pro SLE dle ACR 1997

1. **Motýlovitý tvářový enantém**
2. **Diskoidní lupus**
3. **Fotosenzitivita**
4. **Orální nebo nazální mukokutánní ulcerace**
5. **Neerozivní artritida**
6. **Pleuritida nebo perikarditida**
7. **Postižení ledvin** – nefritida:
   a) proteinurie > 0,5g/24h nebo 3+ trvale,
   b) buněčné válce.
8. **Encefalopatie:**
   a) křeče,
   b psychóza (po vyloučení jiné příčiny).
9. **Cytopenie:**
   a) hemolytická anémie,
   b) leukopenie < $4{,}0\times10^9$/l alespoň 2×,
   c) lymfopenie < $1{,}0\times10^9$/l alespoň 2×,
   d) trombocytopenie < 100×10^9/l.
10. **Imunologické změny:**
    a) protilátky proti nativní dvouvláknové DNA,
    b) protilátky proti Sm jádrovému antigenu,
    c) pozitivní nález některé z antifosfolipidových protilátek:
       I. IgG anebo IgM antikardiolipinové protilátky,
       II. lupus antikoagulant,
       III. falešně pozitivní sérologie na syfilis,
11. **Pozitivní antinukleární protilátky.**

Diagnóza je potvrzena, jsou-li **splněny** alespoň **4 z těchto 11 kritérií**, při splnění 3 z nich mluvíme o tzv. „pravděpodobném" SLE.

Klinické projevy

Kožní postižení je charakterizováno především tzv. **motýlovitým exantémem**, který přechází nosem a vynechává nazolabiální rýhy. Často je fotosenzitivní. K typickým slizničním projevům patří slizniční ulcerace tvrdého patra. Subakutní kožní lupus erythematosus (SCLE) se obvykle objevuje na sluncem exponované kůži, vytváří erytematózní papuly nebo plaky s mírným šupením. **Diskoidní léze** jsou chronickým kožním nálezem s výraznou hyperkeratózou a centrálním jizvením s následnou atrofií. K dalším projevům patří panikulitida a vaskulitické projevy (jako purpura, ulcerace, Raynaudův fenomen aj.).

Muskuloskeletální projevy provázejí většinu pacientů se SLE ve formě symetrické polyartritidy malých i velkých kloubů. Aseptické kostní nekrózy jsou častější u dětí než u dospělých

nemocných. Mohou být následkem dlouhodobé kortikoterapie nebo systémové vaskulitidy. Stejně tak může vaskulitida svalů způsobit i myozitidu s klinickým projevem proximální svalové slabosti.

Nervové projevy u SLE jsou velmi různorodé. K nejfrekventovanějším patří **deprese, poruchy koncentrace, emoční labilita. Bolest hlavy** ve formě migrény může být projevem aktivní CNS vaskulitidy. Fokální nebo generalizované křeče, cerebrovaskulární příhody, chorea nebo vzácně i trasnverzní myelitida patří k projevům SLE.

K hematologickým projevům SLE se řadí cytopenie. **Anémie** bývá nejčastěji normocytární normochromní. Hemolytická anémie z chladových protilátek je spojená s intolerancí chladu a Raynaudovým fenoménem. Lymfocytotoxické protilátky způsobují **lymfopenii**, která dobře odráží aktivitu nemoci. Granulocytopenie vzniká na podkladu útlumu granulopoézy nebo sekvestrací ve slezině. **Trombocytopenie** může být, a často i bývá, jediným klinickým projevem SLE. Etiologicky jsou její příčinou autoprotilátky. **Koagulopatie** je způsobená antifosfolipidovými protilátkami, nejčastěji se vážícími na b_2-glykoprotein I (GPI) a protrombin, dále bývají přítomny antikardiolipinové protilátky. Klinickým vyústěním antifosfolipidového syndromu jsou hluboké žilní trombózy, arteriální trombózy ve formě TIA, mozkových příhod, chorey. Na kůži bývá viditelné tzv. livedo reticularis.

Kardiovaskulární postižení u pacientů se SLE můžeme vidět v podobě perikarditidy, myokarditidy, postižení chlopní a koronárních tepen. **Perikarditida** může být klinicky němá, ale často se projevuje bodavou bolestí v prekordiu agravující vleže. Průběh myokarditidy je nejčastěji subklinický. Nebakteriální verukózní endokarditida, tzv. **Libman-Sacksova endokarditida**, je charakterizována vznikem 1–4 mm velkými nodulemi fibrinoidní nekrózy postihující podpůrnou kolagenózní tkáň chlopní. Nejčastěji postihuje mitrální chlopeň. Postižení koronárních tepen je etiologicky vázáno na aterosklerotické změny.

Pleuropulmonální onemocnění patří mezi časté klinické projevy nemoci u dětí. **Pleuritida** s nebo bez pleurálního výpotku může být unilaterální nebo bilaterální, projevující se bolestí na hrudi, která se zvýrazňuje při hlubokém dýchání. **Akutní lupusová pneumonitida** charakterizovaná pulmonálními infiltráty a atelektázou má symptomy podobné **plicní hemoragii**: horečku, kašel, dušnost, hypoxemii, bolesti na hrudníku. Plicní hypertenze se vykytuje vzácně. Vzniká jako primární plicní hypertenze nebo na podkladě embolizace při antifosfolipidovém syndromu.

Lupusová nefritida je onemocnění ledvin postihující nemocné se SLE. Je přítomna u 75% dětí se SLE, na rozdíl od dospělých pacientů je u dětských nemocných častější a má závažnější průběh. Signifikantní renální postižení se obvykle vyvine do 2 let od počátku onemocnění. Nejčastějším příznakem ledvinového postižení je mikrohematurie, proteinurie, nefrotický syndrom je přítomen u 55 % pacientů. U části nemocných je snížená glomerulární filtrace, téměř u všech dětských pacientů s renálním onemocněním je snížení C3 složky komplementu. Přítomnost, závažnost i charakter lupusové nefritidy určuje zároveň prognózu samotného onemocnění.

Z dalších projevů SLE je častá hepatopatie, buď jako projev onemocnění, nebo při léčbě. Vlastní manifestaci lupusu velmi často předchází autoimunitní tyreoiditida.

Terapie

Juvenilní SLE je chronické onemocnění charakterizované remisemi a relapsy, asociováno se závažnou morbiditou i mortalitou. Proto je důsledná edukce rodičů i samotných pacientů tak důležitá. Dbáme na důslednou UV ochranu dětí, pravidelná očkování, promptní management

infekcí. Tak jako u jiných revmatických onemocněních, i při muskuloskeletálních symptomech použijeme NSAID. U dětí s přítomností antifosfolipidových protilátek je indikováno podávání nízkodávkovaného aspirinu. S anamnézou trombózy do léčby indikujeme pravidelné podávání nízkomolekulárního heparinu. Jsou-li přítomny kožní příznaky, saháme po hydroxychlorochinu do kombinace s glukokortikoidy. Ty jsou v terapii SLE tzv. „zlatým standardem". U akutně nemocných pacientů začínáme s dávkou 1–1,5 mg/kg/den, kterou postupně snižujeme. Nestačí-li ke kontrole onemocnění glukokortidkoidy, je second-line drug azathioprin, případně MTX, který indikujeme především při muskuloskeletálním postižení. U závažné lupusové nefritidy je indikováno podání cyklofosfamidu anebo cyklosporinu. Stále více se v léčbě SLE jak u dospělých, tak u dětí prosazuje mykofenolát mofetil, především u kortikorezistentní nefritidy. Biologická modulace v podobě antilymfocytárních protilátek – rituximab (antiCD 20 +) spolu s dalšími biologiky tvoří tzv. „third line" léčby.

Prognóza SLE

Mezi negativní prognostické faktory patří přítomnost a závažnost lupusové nefritidy, dále perzistující CNS lupus, aktivní vaskulitida a multisystémový charakter nemoci. Riziko nemoci zvyšuje kortikosteroidní a imunosupresivní terapie, přítomnost antifosfolipidových protilátek. SLE je onemocnění remitující, chronické, multisystémové, spojeno s možným závažným poškozením jednotlivých orgánových systémů. Úplná informovanost pacientů i rodičů, týmový management v léčebném přístupu, i samotná progrese v terapeutických doporučeních jsou hlavní pomocí při boji s touto nemocí.

29.1.1 Novorozenecký lupus erythematosus (NLE)

Novorozenecký lupus erythematosus je onemocnění vznikající u plodu a novorozence charakterizované specifickými klinickými projevy za přítomnosti mateřských autoprotilátek. Transplacentární přenos těchto autoprotilátek je nezbytnou, ale ne jedinou podmínkou pro rozvoj nemoci. Autoprotilátky při NLE jsou namířeny proti skupině malých cytoplazmatických a jaderných ribonukleoproteinů, společně nazývaných RoRNP, jde o anti-Ro a anti-La. Nejčastěji postiženými orgány jsou srdce, kůže a játra.

Nejzávažnějším projevem NLE je **fetální bradykardie** na podkladu **kongenitálního atrioventrikulárního bloku** (CAVB). Anti-La protilátky mohou zkříženě reagovat s glykoproteiny exprimovanými fetálním myokardem. Většina pacientů s CAVB dospěje k implantaci pacemakeru již v průběhu dětství.

Kožní postižení představují tzv. **anulární léze** a **papuloskvamozní dermatitida.** Bývají lokalizovány ve tváři, kštici, jsou fotosenzitivní. Nejčastěji se objevují až v průběhu prvních týdnů života. Jsou přechodné, vymizí spontánně, bez nutnosti terapie.

Poškození jater bývá ve formě tranzitorní hepatopatie. Většinou není nutné v případě NLE terapeuticky zasahovat, protilátky i kožní nález postupně regredují. V případě závažných hematologických projevů – neutropenie, trombocytopenie se řídíme dle konkrétního pacienta.

29.2 Juvenilní systémová sklerodermie

Jedná se o chronické, multisystémové onemocnění pojiva charakterizované fibrózními změnami kůže, vaskulární obliterací a širokým orgánovým postižením. Sklerodermie může být

systémová nebo lokalizovaná. Podle kožního a orgánového postižení rozdělujeme sklerodermii do několika podskupin:

1. **Systémová sklerodermie:**
   a) **kožní sklerodermie:**
      – **difuzní** – systémové postižení kůže fibrózou, časné orgánové postižení,
      – **limitovaná** (LCSS) – v minulosti známá pod skratkou CREST syndrom (kalcinóza kůže, Raynaudův fenomen, ezofageální dysfunkce, sklerodaktylie, teleangiektazie),
   b) **překryvné syndromy:**
      – sklerodermické změny kůže s možností vzniku jiného systémového onemocnění (sklerodermatomyozitida, smíšené onemocnění pojiva).
2. **Lokalizovaná sklerodermie:**
   a) morfea (plaková, bulozní, hluboká),
   b) generalizovaná morfea,
   c) lineární sklerodermie:
      – ve tváři „en coup de sabre“,
      – na končetinách.
3. **Eozinofilní fasciitidy**
4. **Sekundární formy:**
   – lékově podmíněné,
   – chemicky indukované.
5. **Pseudosklodermie** (fenyketonurie, lokalizované idiopatické fibrózy, syndromy předčasného stárnutí, skleredém, diabetická cheiroartropatie, porphyria cutanea tarda).

Systémová sklerodermie je nemoc postihující především dospělé ve věku mezi 30–50 lety všech ras. Roční incidence je cca 0,5–1,9 případů na 100 000 obyvatel. U dětí jde o vzácné onemocnění s převahou postižení ženského pohlaví.

Vznik nemoci může být popsán jako tripartitní proces, ve kterém dysfunkce imunitního systému, endotelu a fibroblastů vyúsťuje do heterogenního fenotypu, kterého hlavní črtou je fibróza. Účast autoimunity je zřejmá z přítomnosti autoprotilátek. Rayunaudův fenomén, kapilární dysfunkce, endoteliální poškození a abnormality v tonizaci cévních stěn jsou výslednou manifestací dysfunkce endoteliálních buněk. Porucha funkce fibroblastů je reprezentovaná fibrózou a výsledkem je zvýšená syntéza a depozice proteinů extracelulární matrix. Poškození endoteliálních buněk způsobuje zvýšenou agregaci destiček spojenou s uvolňováním obsahu trombocytárních granul (destičkový faktor 4, aktivátor fibroblastů, TGF-β), což vede k zesílení intimy cév, obstrukci krevního toku a orgánové ischemizaci. U pacientů se systémovou sklerózou a kožními projevy je nejčastější HLA zastoupení antigenů DR2, DR3, DR5 a Drw52.

Juvenilní systémová sklerodermie se rovněž pojí s výskytem specifických autoprotilátek proti centromerám ACA a proti DNA-topoizomeráze I anti Scl70. Obojí jsou považovány za markery systémové sklerodermie, kdy horší prognóza se pojí s druhými jmenovanými protilátkami. Dále sledujeme protilátky antinukleolární, antiribonukleoproteinové, antikolagenové, antilamininové.

Klinické projevy

Ztuhlost a sklerotizace kůže začíná nejdříve edematózním prosáknutím na prstech a dorzech rukou prograduje do typické kožní sklerotizace, prsty se dostávají do semiflekčního postavení,

kůže kolem úst ve tváři je vyhlazená. Ischemizace je příčinou ulcerací na špičkách prstů, které je jedním z vedlejších diagnostických kritérií.

Raynaudův fenomén je přítomen u 70 % pacientů se systémovou sklerodermií. Je charakterizován 3 fázemi:

1. zblednutí konečků prstů následkem ischemie při vazokonstrikci digitálních arterií,
2. cyanóza a promodrání prstů z hypoxie,
3. zarudnutí v důsledku reperfuze s vazodilatací.

Postižení gastrointestinálního traktu je nejmarkantnější v dolních 2/3 jícnu. Atrofie hladké svaloviny způsobuje poruchy motility, klinickými projevy jsou říhání, dysfagie, bolesti za sternem, regurgitace žaludečního obsahu. Při delším trvání nemoci může postihovat i další úseky trávicí trubice.

Další orgánová postižení představují restrikční plicní poruchu s možností vzniku plicní hypertenze. Při postižení srdce jde nejčastěji o blokády ramének (při atrofii AV uzlu) s projevy poruch rytmu. Renální postižení patří mezi nejzávažnější. Sklerodermická renální krize s hypertenzí může být i fatální. Typické jsou symetrické polyartralgie s celodenní ztuhlostí v důsledku fibrotizace kloubního pouzdra i kůže.

Lokalizovaná sklerodermie je omezená na postižení kůže, orgánové poškození není patrné. Ohraničená morfea začíná jako drobná erytematózní plocha, která postupně prograduje do voskově bílé atrofické léze. Iniciální projevy může doprovázet intenzivní svědění. Lineární sklerodermie je charakterizována lineárními pruhy postižené kůže v lokalizaci dermatomů. Při křižování kloubů může docházet k atrofii svalů, končetina se deformuje.

Diferenciální diagnóza

Všechna onemocnění s podobnými změnami na kůži, dále polyartikulární forma JIA, SLE, juvenilní dermatomyozitida nebo polymyozitida, MCTD.

U dětí po transplantaci kostní dřeně musíme vyloučit GVHD.

Terapie systémové sklerodermie

Artralgii nebo artritidu léčíme iniciálně nesteroidními antiflogistiky. Při myozitidě je indikována biopsie, při potvrzujícím nálezu je indikovaná intravenózní pulzní kortikoterapie. Při postižení vnitřních orgánů léčíme imunosupresivy, při vysoké aktivitě nemoci kombinací imunosupresiv a biologické léčby. Současnou léčbu sekundárních projevů orgánového postižení, jako jsou poruchy srdečního rytmu, arteriální hypertenze atd., řešíme ve spolupráci s příslušnými specialisty.

29.3 Juvenilní idiopatické zánětlivé myopatie

Toto označení platí pro onemocnění kosterní svaloviny neznámé etiologie, a to včetně dvou nejčastějších nemocí: juvenilní dermatomyozitidy a juvenilní polymyozitidy. Do této skupiny onemocnění patří např. myozitida při „overlap“ (překryvných) syndromech, orbitální myozitida, paraneoplastická myozitida, fokální nebo nodulární myozitida, proliferativní myozitida, myozitida s inkluzními tělísky, dermatomyozitida bez myozitidy, eozinofilní myozitida, granulomatózní myozitida.

29.4 Juvenilní dermatomyozitida a polymyozitida

Juvenilní dermatomyozitida (JDM) je multisystémové onemocnění neznámé etiologie, vyúsťující v nehnisavý zánět příčněpruhovaného svalstva a kůže. Dermatomyozitida je charakterizovaná různě závažnou imunokomplexovou vaskulitidou později rezultující do kalcinózy.

Klinická prezentace příznaků typických pro tato onemocnění byla popsána již v roce 1887, klasické histopatologické črty u dětí byly zaznamenány až v roce 1912. Roční incidence JDM/JPM se pohybuje kolem 0,4–0,5/100 tis. dětí do 17 let. Věková distribuce onemocnění je bimodální, první peak je ve věku 5–14 let, druhý poté v dospělosti ve 45–64 letech. Opět jsou více postiženy ženy, cca 2–3× častěji. Rasová predispozice doposud nebyla zaznamenána.

Imunogenetická predispozice je u těchto onemocnění asociovaná s HLA B8 a HLA DR3. HLA B8 je častá i u pacientů s jinými onemocněními pojiva nebo autoimunitními nemocemi. Velmi častá byla koincidence JDM a alely DQA1*0501 u dětí i jiného než kavkazského původu. Tato alela je rovněž přítomna ve zvýšené míře u jiných nekrotizujících myopatií, proto je její přítomnost považována za hlavní rizikový faktor.

JDM i JPM bývají charakterizovany jako autoimunitní angiopatie. V patogenezi onemocnění se uplatňují depozice imunokomplexů v endotelu cév a buňkami zprostředkovaná imunita v podobě specifických autoprotilátek (např. antiJo-1). Některé studie rovněž potvrzují zvýšenou koncentraci trombospondinu-1, silného anti-angiogénního faktoru, což může hrát významnou roli ve vaskulární trombóze u JDM. U pacientů s JDM/JPM nalézáme výraznou expresi IL-1 v kapilárních endotelních buňkách, takže polymorfismus genu pro antagonistu pro IL-1 receptor je jedních z dalších rizikových faktorů. Poškození cév vede k redukci kapilární sítě, následkem je pak typická perifascikulární atrofie. Může být přítomna i degenerace nebo nekróza svalových vláken. Současně vidíme v histologickém obrazu i reparaci svalových vláken. Přítomnost zánětlivého infiltrátu se v průběhu nemoci mění. Typy cévního postižení můžeme rozdělit dle morfologie: zúžení lumina, okluze a zesílení cévní stěny (k níž může vést i lymfocytární vaskulitida).

U dětí s JPM primární není primární vaskulopatie hlavním patofyziologickým mechanizmem vzniklého poškození. Do obrazu buněk, podílejících se na zánětlivém infiltrátu, se čítají hlavně aktivované paměťové a cytotoxické T-lymfocyty.

Diagnostická kritéria JDM

1. Charakteristické kožní projevy,
2. symetrická proximální svalová slabost (při vyloučení jiných revmatických onemocnění),
3. zvýšená koncentrace svalových enzymů,
4. elektromyografické změny,
5. histologické změny ze svalové biopsie.

Diagnostická kritéria JPM

– Nejsou přítomny kožní změny,
– histopatologický nález ze svalové biopsie se liší od nálezu při JDM.

Klinické projevy

Typicky se JDM projevuje nenápadnou lehkou unavitelností, progresivní svalovou slabostí až bolestí, horečkou a kožními projevy. Charakteristické kožní změny postihují cca 75 % dětí.

Jde o tzv. „heliotropní“ rash – periorbitální erytém, malární motýlovitý rash, méně ohraničený než u juvenilní SLE. Edém kůže a podkoží bývá rovněž nejvíce vyjádřen ve tváři, méně často na ostatních částech těla. Typické pro nemoc jsou Gottronovy papuly, symetrická chronická dermatitida nad extenzorovými plochami kloubů, nejčastěji nad MCP klouby rukou, lokty, koleny. Kalcinóza v podkoží a svalech je projevem chronického aktivního onemocnění. Ulcerace jako následek vaskulopatie jsou přítomny hlavně v místech mechanického dráždění. Změny kapilár nehtových lůžek se pozorují přímou kapilaroskopií a jsou jedním z pomocných diagnostických kritérií. Muskuloskeletální postižení se projevuje již zmiňovanou charakteristickou proximální svalovou slabostí a bolestí. Porucha motility jícnu při postižení faryngeálního svalstva může způsobovat polykací potíže, rovněž při postižení mezižeberních svalů může být přítomna hypoventilace. Vaskulitida se kromě kožních ulcerací může projevit i na slizních v podobě orofaryngálních ulcerací nebo viscerálního postižení. Z dalších klinických projevů se u JDM vyskytují poruchy srdečního rytmu, poškození renálních funkcí při aktivní nemoci na podkladě myoglobinurie, poškození vizu na základě okluze retinálních cév a jiné.

V laboratorních nálezech kromě elevace CRP změn v krevním obraze vidíme i 20–40násobné zvýšení koncetrace svalových enzymů, především CK a AST. Vysoká je přítomnost ANA protilátek a protillátek proti antigenu polymyozitidy – PM-1. Přítomnost protilátek specifických pro myozitidu (MSA) je u dětí zřídkavá (antiJo-1, anti-U RNP, anti-SSA/Ro). Typická je lymfopenie se zvýšenou koncentrací B-lymfocytů.

Diferenciální diagnóza

Diagnózu u dítěte s proximální svalovou slabostí stanovujeme nejen pomocí klinického fyzikálního vyšetření, ale i dalších vyšetření. Jednoduchým vyšetřením je přímá kapilaroskopie nehtového lůžka, která vypovídá mnohé o aktivitě nemoci. Elektromyografie není diagnostickou podmínkou, splňuje-li pacient ostatní diagnostická kritéria, nicméně je důležitá v diferenciální diagnostice některých primárně neurologenních nemocí. Svalové postižení a poškození se dobře a přesně zobrazuje magnetickou rezonancí, která nám slouží i jako vodítko pro vhodné místo k odebrání bioptického vzorku. Samotná diferenciální diagnóza myozitid je velmi široká. Zahrnuje jiná difuzní onemocnění pojiva (MCTD), dále akutní myozitidu povirovou nebo i pyomyozitidu, spinální muskulární atrofie, postinfekční polyneuropatie, dále metabolické myopatie – např. deficit myoadenylátdeaminázy (MDD), glykogenózy, poruchy lipidového metabolizmu, poruchy mitochondriálních enzymů. V potaz musíme brát také svalové dystrofie, dystrofinopatie (jako je Duchenneova nebo Beckerova nemoc), pletencové myopatielékové a toxické myopatie.

Terapie JDMA/JPM

Zlatým standardem v léčbě JDM i polymyozitidy zůstávají kortikosteroidy. Dle závažnosti onemocnění probíhá léčba formou intravenozní pulzní kortikoterapie nebo nízkých dávek orálně podávaného prednisonu. Při nedostatečném efektu glukokortikoidů jsou do léčby indikovány imunosupresivní léky jako metotrexát nebo cyklofosfamid. K podpůrné léčbě patří důsledná sanace infektů adekvátní antibiotickou terapií, suplementace vápníku a vitamínu D. Při postižení polykacích nebo respiračních svalů je doporučena prevence aspirací, dechová rehbilitace, a rehabilitace celkově.

29.5 Sjögrenův syndrom

Sjögrenův syndrom je chronické zánětlivé onemocnění postihující primárně exokrinní žlázy charakterizované sníženou sekrecí slz za vzniku suché kretokonjunktivitidy a xerostomii zapříčiněnou sníženou produkcí slin.

Primární Sjögrenův syndrom je spíše typický pro dospělé, u dětí je velmi zřídkavý. Sekundární Sjögrenův syndrom je asociován s jiným zánětlivým onemocněním pojiva, nejčastěji se SLE nebo MCTD, ale může se pojit i s jinými. Tato forma je u dětí vídána častěji. Onemocnění postihuje ženské pohlaví s výraznou predominancí, cca 35 : 5, věk v době stanovení diagnózy se pohybuje mezi 9–12 roky.

Etiopatogenéza nemoci je stejně jako téměř u všech autoimunitních revmatických onemocnění multifaktoriální. Geneticky predisponujícím faktorem je přítomnost alel HLA třídy II – především DR3, dále DQw1 a DQw2, které jsou asociovány s produkcí anti-Ro, anti-La protilátek. Přítomnost těchto antinukleárních protilátek je pro toto onemocnění typická, jsou přítomny v 95 % (Ro/SS-A) a v 85 % (La/SS-B). Z faktorů vnějšího prostředí, které se mohou na vzniku onemocnění uplatňovat, jsou to především viry (EBV, CMV, HHV-6, retroviry), které jsou schopny iniciovat tvorbu autoprotilátek cestou polyklonální B-buněčné proliferace. Výsledkem je dále celková hypergamaglobulinemie, častá tvorba imunokomplexů, anémie, leuko- i lymfopenie i další známky autoimunitního onemocnění.

Klinické projevy

V popředí klinických příznaků jsou symptomy způsobené postižením exokrinních žláz. Nedostatek slin vede ke xerostomii, těžkým zubním kazům, abnormalitám chuti, poruchám při polykání. Fyzikálně může být patrný unilaterální nebo bilaterální otok slinných žláz. Postižení slzních žláz má za následek opakované nebo chronické suché keratokonktivitidy, subjektivně se projevující pocitem cizího tělesa v oku, světloplachost, snížení zrakové ostrosti. Objevuje se i suchost ostatních slizničních ploch – nosu, faryngu, vagíny atd. Z kožních projevů jsou to dermatitida, alopecie, nebo Raynaudův fenomen. Asi u l/4 pacientů s primárním Sjögrenovým sydnromem bývá i jiné závažnější orgánové postižení ve formě pneumonitidy, pankreatitidy, intersticiální nefiritidy aj.

Diagnostická kritéria

Diagnostická kritéria se opírají o klinické příznaky potvrzené Schirmerovým testem, přesně stanovujícím nedostatečný slzotok, sialometrii určující míru postižení slinných žláz, a tedy potvrzující xerostomii, a dále o laboratorní známky autoimunitního onemocnění – pozitivitu RF, pozitivitu antiRo, antiLa protilátek aj. Sialografie k zobrazení duktů slinných žláz nebo taky MR jsou další z vyšetření potvrzujících diagnózu.

Diferenciální diagnóza

Vylučujeme jiné příčiny suché keratokonjunktivitidy nebo zbytnění slinných žláz – preexistující maligní lymfom, získaná imunodeficience, autonomní neuropatie, sarkoidóza, nežádoucí účinky léků.

Terapie Sjögrenova syndromu

Léčba Sjögrenova syndromu je nespecifická. Systémové manifestace jsou indikací k léčbě glukokortikoidy nebo imunosupresivy. Lokální příznaky jsou „korigovány" aplikací umělých slz, nosními spreji, aerosoly umělých slin, při silných potížích se užívají pilokarpinové tablety.

Doporučená literatura

1. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB: Textbook of pediatric rheumatology 5th edition, ELSEVIER SAUNDERS, 2005.
2. Havelka S., Hoza J. a kol: Revmatologie období růstu, JESSENIUS MAXDORF, 2004.
3. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF: Nelson textbook of pediatrics 18th edition, ELSEVIER SAUNDERS, 2007.
4. Olejárová M.: Biologická léčba v revmatologii, MLADÁ FRONTA, 2010.
5. Ferenčík M., Rovenský J., Shoenfeld Y., Macha V.: Imunitní systém, GRADA, 2005.
6. www.uptodate.com
7. www.emedicinhttp://e.medscape.com
8. Buchanec J. a kol: Vademékum pediatra, VYDAVATEĽSTVO OSVETA, 2001.

30 Vaskulitidy

Jan Potěšil

Vaskulitida je onemocnění cév definované přítomností zánětové reakce v cévní stěně (cévní zánět). Pokud je tato zánětová reakce primárním místem patologického procesu, je užíván termín primární vaskulitida. Je-li součástí původně mimocévně lokalizovaného patologického procesu, např. při onemocnění jiného systému, je označována jako vaskulitida sekundární. Označení systémová vaskulitida je užíváno k vyjádření systémové zánětové reakce organizmu s dominantními zánětovými změnami v cévní stěně (v cévním řečišti).

Další užívané termíny: Perivaskulitida – zánětová reakce podél cév (mimo cévní řečiště) nezasahující do cévní stěny. Vaskulopatie – zastřešující termín pro patologický proces cév zánětového, degenerativního nebo proliferačního původu.

Klasifikace a rozdělení

Vzhledem k rozsahu a komplexním funkcím cévního systému je obtížné vypracovat vhodnou univerzální klasifikaci vaskulitid, která zohledňuje všechny klinické, laboratorní, funkční a morfologické změny.

Nejčastěji jsou užívány klasifikace sestavené na podkladě mezinárodních a mezistátních konsensů oborových skupin (Chapel Hill Concensus Conference /CHCC/ on nomenclature of Systemic Vasculitis; European League against Rheumatism/Paediatric Rheumatology European Society /EULAR/PReS/ classification of childhood vasculitis; American College of Rheumatology /ACR/ criteria for the classification of vasculitis). Na území České Republiky je pro dětskou populaci pravděpodobně nejvíce užívaná klasifikace EULAR/PReS z roku 2006. Přehled klasifikací viz tabulka číslo 30.1 a tabulka číslo 30.2.

Tab. 30.1: Chapel Hillský konsensus nomenklatury systémových vaskulitid (1993)

Vaskulitida velkých cév	obrovskobuněčná (temporální) arteritida
	Takayasuova arteritida
Vaskulitida středních cév	polyarteritis nodosa
	Kawasakiho nemoc
Vaskulitida malých cév	Wegenerova granulomatóza
	Churg-Straussové syndrom
	mikroskopická polyangiitida
	Henoch-Schönleinova purpura
	esenciální smíšená kryoglobulinémie
	kožní leukocytoklastická angiitida

Upraveno podle: J. C. Jennette, R. J. Falk, K. Andrassy, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference, Arthritis Rheum. 37 (1994) 187–192.

Tab. 30.2: EULAR/PReS klasifikace vaskulitid dětského věku (2006, 2012)

Vaskulitidy převážně velkých cév	Takayasuova arteritida	
Vaskulitidy převážně středních cév	polyarteritis nodosa	
	kožní polyarteritida	
	Kawasakiho nemoc	
Vaskulitidy převážně malých cév	A. granulomatózní	granulomatóza s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza)
		Syndrom Churga-Straussové
	B. negranulomatózní	mikroskopická polyangiitida
		Henoch-Schönleinova purpura
		izolovaná kožní leukocytoklastická vaskulitida
		hypokomplementemická urtikariální vaskulitida
Jiné vaskulitidy	Bechcetova nemoc	
	sekundární vaskulitidy	infekční vaskulitida
		vaskulitida při malignitách
		vaskulitida při lékové přecitlivělosti
	vaskulitida při onemocnění pojiva	
	izolovaná vaskulitida centrálního nervového systému	
	Coganův syndrom	
	nezařazená vaskulitida	

Upraveno podle: S. Ozen, N. Ruperto, M. Dillon, et al., EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides, Ann. Rheum. Dis. 65 (2006) 936–941.

Kromě klasifikačního rozčlěnění můžeme velmi zjednodušeně vaskulitidy rozdělit i podle: etiologie (vaskulitida primární; sekundární); velikosti postižených cév (vaskulitida velkých, středních a malých cév; středních a malých cév; převážně malých cév); charakteristického histopatologického nálezu (granulomatózní a negranulomatózní formy vaskulitidy; leukocytoklastické vaskulitidy). Viz tabulka č. 30.3.

Tab. 30.3: Dělení vaskulitid

Podle etiologie	primární	
	sekundární	
Podle velikosti postižených cév	velkých, středních a malých cév	
	středních a malých cév	
	převážně malých cév	
Podle přítomnosti granulomatózní přestavby	granulomatózní formy	temporální arteritida
		Takayasuova arteritida
		granulomatóza s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza)
		Churg-Straussové syndrom
	negranulomatózní formy	polyarteritis nodosa
		Kawasakiho nemoc
		mikroskopická polyangiitida
		Henoch-Schönleinova purpura
		izolovaná kožní leukocytoklastická vaskulitida
Podle přítomnosti polymorfonukleární leukocytární infiltrace cévní stěny (leukocytoklastické vaskulitidy)	Henoch-Schönleinova purpura	
	hypersenzitivní angiitida	
	hypokomplementemická urtikariální vaskulitida	
	esenciální smíšená kryoglobulinémie	
	Goodpaterův syndrom	

Pro klinickou praxi není ani tak důležitá znalost obecné klasifikace a dělení vaskulitid, jako správné rozpoznání jednotlivých klinických jednotek. Obecně platí, že klasifikace vaskulitid (obdobně jako jiné klasifikace) byla sestavena z důvodu nutnosti standardizace definování klinické jednotky, aby byla zajištěna co největší homogenita skupiny dané populace pro výzkumné účely, a neslouží primárně k diagnostice. Nicméně u některých klinických jednotek vaskulitid byla klasifikační kritéria doplněna (i se zaměřením na dětský věk) a následně validována tak, aby dosahovala co nejvyšší senzitivity a specificity, a mohla se využívat i v diagnostice.

Epidemiologie

Incidence a prevalence vaskulitid u dětí celosvětově není přesně známa. K dispozici jsou údaje za některé státy (zejména Severní Ameriky, Evropy, Japonska a Korey), kdy můžeme pozorovat významný rozdíl v incidenci (12–53/100 000 dětí < 17 let za rok). Např. Takayasuova arteritida, třetí nejčastější vaskulitida na světě (po Henoch-Schönleinově purpuře a Kawasakiho nemoci), je v Evropě velmi vzácná, přičemž je častější jen v některých regionech Evropy. Obdobně Kawasakiho nemoc má nejvyšší četnost výskytu v Asii a v Evropě není tak častá (zde se nejčastěji vyskytuje u asijských etnik).

Etiologie a patogeneze

Primární systémové vaskulitidy bývají řazeny mezi autoimunitní imunopatologické zánětové procesy. Etiologie je neznámá, může být asociovaná (nebo se asociace předpokládá) s infekčním

patogenem. Na vzniku a vývoji onemocnění se podílí různé složky imunitního systému. V krevním řečišti vznikají abnormální imunitní komplexy, které se následně ukládají v cévní stěně. Tyto imunitní komplexy mohou obsahovat exogenní antigeny, nebo jsou tvořeny pouze endogenními látkami. Někdy dochází ke zvýšené produkci a vazbě autoprotilátek na autoantigenní struktury cévní stěny. Mezi nejvýznamnější autoprotilátky v rámci primárních vaskulitid patří: autoprotilátky proti složkám cytoplazmatických granulí neutrofilních granulocytů (ANCA), které mohou ovlivňovat aktivitu látek obsažených v granulích; autoprotilátky proti endotelovým buňkám (AECA nebo AEA) a autoprotilátky proti fosfolipidovým molekulám. Významný, a mnohdy klíčový, je vliv buňkami mediované zánětové reakce, hlavně aktivovaných endoteliálních buněk a imunokompetentních buněk. Probíhající zánětová reakce v cévní stěně vede k další infiltraci aktivovaných imunokompetentních buněk, zvyšuje se lokální tvorba mediátorů zánětu, ale i dalších látek (enzymů a metabolických produktů). Dochází k nedostatečné regulaci zánětové aktivity s porušením integrity buněk cévní stěny, která může vést k přestavbě nebo až nekróze cévní stěny.

Patogeneze sekundárních vaskulitid vychází ze základního onemocnění (např. vaskulitida při onemocnění pojiva, vaskulitida při malignitách). Příčinou ale může být i infekce (infekční vaskulitida) a aplikace léčiva (vaskulitida při lékové přecitlivělosti).

Klinické příznaky

Klinické příznaky vaskulitid jsou užívány v klasifikačních, popř. diagnostických kritériích, a mohou se lišit mezi jednotlivými klinickými jednotkami i mezi jednotlivými případy stejné klinické jednotky, kdy mohou mít různou míru vyjádření klinických příznaků.

Na rozdílnost a proměnlivost příznaků zánětové reakce v cévní stěně má vliv např. typ účastnících se imunokompetentních buněk (infiltrace cévní stěny může být tvořena převážně neutrofily, eozinofily nebo mononukleárními buňkami); cévní lokalizace (může postihovat cévy jednotlivých orgánů, systémů nebo může probíhat generalizovaně); druh a velikost cév (může postihovat převážně malé cévy, střední a malé cévy, nebo cévy všech velikostí); rozsah reakce s poškozením cévní stěny, který může vést k morfologickým změnám (fokální postižení části cévní stěny přispívá ke tvorbě aneuryzmat a ruptur, segmentární léze s postižením cévy v celém obvodu ke stenóze nebo k nekróze cévy) i změnám funkčním (s významnými hemodynamickými změnami). Důležité je uvědomit si, že klinické příznaky vaskulitid se vyvíjejí v čase a nemusí být, a také nebývají, vyjádřeny všechny současně ani v akutní fázi onemocnění (např. u Kawasakiho nemoci).

Při neobjasněných nespecifických klinických příznacích je diferenciálně diagnosticky nutné pomýšlet na vaskulitidu. Jedná se o horečku, únavu, ztrátu hmotnosti, kožní eflorescenci (palpovatelná purpura nebo palpovatelné petechie, nodulace, ulcerace), neurologické projevy (bolesti hlavy, mononeuritida, fokální léze centrálního nervového systému), bolesti kloubů nebo artritidu, bolesti svalů nebo myozytidu a hypertenzi.

30.1 Vaskulitidy převážně velkých cév

Takayasuova arteritida

Definice

Takayasuova arteritida je chronické systémové zánětové onemocnění postihující predilekčně cévní stěnu aorty a odstupující větve aorty (případně plicnici a její větve), které může vést

k hemodynamickým změnám s následným postižením zásobovaných orgánů (srdce, mozku, ledvin, plic a orgánů trávicího systému).

Klasifikace

Pro klasifikaci jsou užívána ACR a EULAR/PReS klasifikační kritéria, kdy EULAR/PReS kritéria jsou modifikována pro dětskou populaci, v roce 2008 byla validována (viz tabulka č. 30.4).

Musí být splněna tato kritéria:

1. hlavní (musí být splněno vždy) – abnormality aorty nebo hlavních (odstupujících) větví aorty prokázané angiografií (konvenční, CT nebo MR);
2. další (musí být přítomno jedno nebo více z uvedených) – špatně hmatná nebo nehmatná pulzace periferních cév nebo klaudikace končetin způsobená fyzickou aktivitou, rozdíl krevního tlaku mezi končetinami (levou nebo pravou, horní nebo dolní) větší než 10 mmHg, šelest nad aortou nebo jejími větvemi, hypertenze a zvýšená hodnota reaktantů akutní fáze.

Tabulka č. 30.4: EULAR/PReS klasifikační kritéria Takayasuovy arteritidy

Hlavní (musí být splněno vždy)	abnormality aorty nebo hlavních (odstupujících) větví aorty prokázané angiografií
Další (musí být přítomno jedno nebo více z uvedených)	špatně hmatná nebo nehmatná pulzace periferních cév nebo klaudikace končetin
	rozdíl krevního tlaku mezi končetinami větší než 10 mm Hg
	šelest nad aortou nebo jejími větvemi
	hypertenze
	zvýšená hodnota reaktantů akutní fáze

Epidemiologie

V Evropě a Severní Americe je výskyt u kavkazské populace velmi vzácný, a to jak u dětí, tak u dospělých. Onemocnění je v dětské populaci nejčastější u adolescentů a u dívek. Komplexnější údaje o incidenci u dětí nejsou k dispozici, i když se jedná celosvětově o třetí nejčastější vaskulitidu. Incidence u dospělých je v Evropě a Severní Americe 1–2,9 na 1 000 000 a rok. Častější je onemocnění v Asii, Africe a Jižní Americe.

Etiologie a patogeneze

Etiologie je neznámá, mimo jiné se předpokládá podíl infekce bakterií *Mycobacterium tuberculosis*.

Chronická zánětová reakce v cévách vede ke ztluštění všech složek cévní stěny, exudativnímu zánětu, granulomatózním změnám a zvýšenému zastoupení epiteloidních (obrovských) buněk. Tyto aktivní léze postupně podléhají fibrózní přestavbě. Ta může vést k tvorbě aneuryzmatu, ale i ke stenóze nebo úplné okluzi cévy, způsobující ischemii nebo infarkt zásobeného orgánu. Charakteristickým histologickým obrazem cévní stěny jsou jak úseky obrovskobuněčné vaskulitidy (v medii a adventicii) v aktivních lézích, tak nahrazení svalové a elastické tkáně fibrinovým vazivem v již neaktivních lézích.

Klinické příznaky

K nespecifickým klinickým příznakům patří zvýšená tělesná teplota, únava, váhový úbytek, bolesti hlavy, hrudníku, břicha, svalů a kloubů. Mezi další klinické příznaky, pokud jsou společně přítomné a tedy charakteristické pro toto onemocnění, patří: špatně hmatná nebo nehmatná pulzace periferních cév, klaudikace končetin, šelest nad aortou nebo jejími větvemi, rozdíl krevního tlaku mezi končetinami větší než 10 mm Hg (měřeno na všech 4 končetinách) a hypertenze. Projevem již rozvinutého onemocnění může být porucha zraku, plicní hypertenze, plicní infarkt, encefalopatie, cévní mozková příhoda, infarzace střeva, infarkt myokardu nebo srdeční selhání.

Nálezy laboratorních a zobrazovacích vyšetření

Neexistuje specifické laboratorní vyšetření pro toto onemocnění. Téměř vždy jsou přítomny zvýšené hodnoty parametrů zánětové aktivity (FW, CRP a leukocyty v krevním obraze), hlavně v aktivní fázi onemocnění.

Zobrazovací vyšetření jsou u tohoto onemocnění nezbytná. Nejprve vyloučí jiná alternativní onemocnění (např. pneumonii, absces dutiny břišní, endokarditidu) a angiografickým vyšetřením prokáží morfologickou abnormalitu aorty nebo hlavních větví aorty. U dětí je preferováno angiografické vyšetření magnetickou rezonancí (MR/MRA), kdy v odloženém vyšetření T1 vázaného obrazu (tzv. enhancement) jsou patrné změny ve stěně cév. Někdy je na toto onemocnění (zvláště u malých dětí) pomýšleno až po PET/CT vyšetření, které bylo indikováno k určení lokalizace zánětové aktivity nebo k vyloučení maligního onemocnění.

Diagnostika

Na Takayasuovu arteritidu by mělo být pomýšleno vždy při přetrvávající zánětové aktivitě neobjasněné příčiny. Diagnóza by měla být stanovena před vznikem ireverzibilních cevních a orgánových změn, na základě charakteristických klinických příznaků a zobrazovacího vyšetření s průkazem abnormalit aorty nebo jejích větví (stenózy, dilatace, aneurysmat nebo disekce).

Terapie

K potlačení zánětové aktivity jsou aplikována imunomodulační léčiva, a to glukokortikoidy, methotrexát nebo cyklosporin (samostatně nebo v kombinacích), u závažných stavů cyklofosfamid nebo biologická léčiva. Ke zlepšení reologických vlastností je léčba doplněna o antikoagulační (antiagregační) terapii, a je-li to nezbytné, o cévní chirurgické řešení (s možností využití perkutánní transluminální angioplastiky).

30.2 Vaskulitidy převážně středních cév

Polyarteritis nodosa

Další užívané termíny: polyarteritis nodosa dětského věku, klasická polyarteritis nodosa, makroskopická polyarteritida

Definice

Polyarteritis nodosa je systémová nekrotizující vaskulitida středních nebo malých arterií (mimo arterioly, kapiláry nebo venuly), která může vést k postižení zásobovaných orgánů (ledvin, kůže, střeva, plic, srdce) i celých systémů (pohybového, trávicího a centrálního nervového systému). Charakteristická je tvorba aneurysmatických nodulů (uzlíků) podél zánětově změněných cév.

Klasifikace

Pro dětský věk jsou užívána klasifikační kritéria, která společně v roce 2006 vypracovaly organizace EULAR, PReS, ACR a European Society of Paediatric Nephrology (ESPN) viz tabulka č. 30.5.

Musí být splněna tato kritéria:

1. hlavní (musí být splněno jedno ze dvou uvedených a to vždy) – histologický průkaz nekrotizující vaskulitidy u středních nebo malých arterií; angiografický průkaz abnormalit středních nebo malých arterií (aneurysma, stenóza nebo okluze),
2 další (musí být přítomno jedno nebo více z uvedených) – postižení kůže (livedo retikularis, kožní uzlíky nebo infarkt kůže); myalgie nebo svalová slabost; hypertenze; periferní neuropatie; postižení ledvin (proteinurie, hematurie, porucha funkce ledvin).

Tab. 30.5: EULAR/PReS/ACR/ESPN klasifikační kritéria pro polyarteritis nodosa dětského věku (2006)

Hlavní (musí být splněno jedno ze dvou uvedených a to vždy)	histologický průkaz nekrotizující vaskulitidy u středních nebo malých arterií
	angiografický průkaz abnormalit středních nebo malých arterií (aneurysma, stenóza nebo okluze)
Další (musí být přítomno jedno nebo více z uvedených)	postižení kůže (livedo retikularis, kožní uzlíky nebo infarkt kůže)
	myalgie nebo svalová slabost
	hypertenze
	periferní neuropatie
	postižení ledvin (proteinurie, hematurie, porucha funkce ledvin)

Epidemiologie

V Evropě a Severní Americe je výskyt vzácný, nejčastěji se vyskytuje v zemích východního Středomoří.

Etiologie a patogeneze

Etiologie je neznámá. Souvislost s infekcí je málo pravděpodobná, i když byl prokázán vyšší výskyt infekce parvovirem B19, CMV a HIV u dětí s polyarteritis nodosa.

Přetrvávající zánětová reakce ve středních a menších arteriích se svalovinou vede k jejich nekróze a fibrotické přestavbě. Tyto změny, které postihují celou stěnu arterií a jsou často segmentární, vedou k tvorbě drobných aneurysmat (obraz korálků na šňůrce) nebo stenóz až okluzí, s následnou ischemií nebo infarktem zásobovaného orgánu.

Klinické příznaky

Nespecifickými příznaky u polyarteritis nodosa jsou zvýšená tělesná teplota, nevolnost, váhový úbytek, rash, bolesti svalů, kloubů a břicha. Může být přítomna artritida.

Charakteristickými příznaky jsou kožní uzlíky podél postižených arterií a livedo reticularis na kůži. Ischemie orgánů se může projevit kožním infarktem s nekrózou nebo periferní gangrénou, hypertenzí, artritidou, neurologickými příznaky (segmentární léze, hemiplegie, ztráta zraku), krvácením z trávicího systému, bolestí varlat nebo i příznaky ischemické choroby srdeční.

Nálezy laboratorních a zobrazovacích vyšetření

Většinou bývá přítomna leukocytóza, trombocytóza a anémie. ANCA protilátky jsou prokázány jen ojediněle, ANA protilátky jsou negativní. Postižení ledvin se projeví proteinurií, hematurií a poklesem glomerulární filtrace.

Ze zobrazovacích vyšetření jsou charakteristické nálezy uvedené v klasifikačních kritériích, tj. angiografický průkaz abnormalit středních nebo malých arterií.

Diagnostika

Diagnóza je potvrzena histologickým průkazem nekrotizující vaskulitidy středních nebo malých arterií (z biopsie kůže nebo ledviny), nebo angiografickým průkazem aneurysmat, stenóz či okluzí středních nebo malých arterií, pokud je přítomen některý z klinických příznaků ischemie nebo infarktu orgánu (orgánů).

Terapie

Imunomodulační terapie (glukokortikoidy, případně cyklofosfamid při renálním nebo jaterním postižení, po dosažení remise se užívají glukokortikoidy systémově s azathioprinem), antiagregační terapie.

Kožní polyarteritis nodosa

Definice

Kožní polyarteritis nodosa je nekrotizující negranulomatózní vaskulitida postihující malé a střední cévy kůže, projevující se bolestivými podkožními uzlíky.

Klasifikace

Nebyla stanovena formální klasifikační kritéria.

Epidemiologie

Nejsou dostupné údaje o incidenci tohoto onemocnění.

Etiologie a patogeneze

Etiologicky je zvažována asociace s předchozí nebo probíhající streptokokovou infekcí, která je často u tohoto vyšetření laboratorními metodami potvrzena.

Klinické příznaky

Nespecifickým příznakem je horečka. Na kůži jsou přítomné bolestivé uzlíky a bolestivé nepurpurové léze s nebo bez livedo reticularis, predominantně na dolních končetinách. Neměly by být přítomny další projevy systémového postižení kromě myalgie, arthralgie a neerozivní artritidy. Kožní projevy mohou být opakované, v periodických exacerbacích.

Nálezy laboratorních a zobrazovacích vyšetření

Častý je průkaz proběhlé nebo přítomné streptokokové infekce, obvykle s laboratorními známkami zvýšené zánětové aktivity. ANCA protilátky jsou negativní.

Diagnostika

Diagnóza může být stanovena na základě charakteristického kožního nálezu a přítomnosti horečky, definitivním potvrzením je průkaz nekrotizující negranulomatózní vaskulitidy malých cév z hluboké kožní biopsie.

Terapie

Antimikrobní terapie penicilinovým antibiotikem při prokázané streptokokové infekci. Z imunomodulační terapie je často dostačující dlouhodobější aplikace nesteroidních antirevmatik v antiflogistické dávce. Někdy musí být pro dosažení remise onemocnění užity glukokortikoidy.

Kawasakiho nemoc

Podrobně v kapitole 33.

30.3 Vaskulitidy převážně malých cév

30.3.1 Granulomatózní formy

Granulomatózní vaskulitidy převážně malých cév jsou v dětském věku velmi vzácné a bude o nich zmíněno jen v základních souvislostech.

Granulomatóza s polyangiitidou

Další užívané termíny: Wegenerova granulomatóza

Definice

Chronická systémová granulomatózní vaskulitida převážně malých a středních arterií, predilekčně postihující arterie horních a dolních cest dýchacích a ledvin. Postiženy ale mohou být i jiné orgány. Obvykle je prokázána přítomnost ANCA protilátek.

Klasifikace

Klasifikační kritéria EULAR/PReS z roku 2006 jsou zaměřena na dětský věk a byla validována.

Musí být splněna tři z šesti uvedených kritérií:

- zánětové změny dutiny ústní, nosní nebo paranazální (orální ulcerace, purulentní nebo krvavá nosní sekrece, zánět paranazálních dutin),
- patologický RTG nebo CT nález dutiny hrudní (nodulace, nepohyblivé infiltrativní změny nebo kavity),
- patologický nález v moči (signifikantní proteinurie a mikroskopická hematurie),
- bioptický průkaz granulomatózního zánětu (stěny arterie, případně perivaskulární nebo extravaskulární oblasti arterie či arterioly) nebo bioptický průkaz nekrotizující pauciimunní glomerulonefritidy,
- subglotická, tracheální nebo endobronchiální stenóza,
- průkaz protilátek proti cytoplazmatickým granulím neutrofilních granulocytů (cANCA nebo proteináza-3 ANCA /PR3 ANCA/).

Epidemiologie

V dětském věku je velmi vzácná. Incidence v Evropě u dospělých je 0,2–1,2 na 100 000 osob/rok, s nejvyšší četností mezi 40. a 60. rokem života. Objeví-li se u mladších jedinců, tak nejčastěji v druhé dekádě života. Incidence u dětí je odhadována na méně než 1–2 na 1 000 000 osob/rok.

Syndrom Churga-Straussové

Další užívané termíny: alergická granulomatóza

Definice

Syndrom Churga-Straussové je chronické systémové zánětové onemocnění charakteristické nekrotickou vaskulitidou malých cév s extravaskulárním eozinofilním infiltrátem a granulomy. Bývá prokázáno u některých pacientů s těžkým bronchiálním astmatem nebo alergickou rýmou.

Klasifikace

Pro syndrom Churga-Straussové nebyla vytvořena klasifikační kritéria odpovídající dětskému věku a jsou užívána ACR klasifikační kritéria pro dospělé.

Musí být přítomny 4 nebo více z uvedených kritérií: bronchiální astma; eozinofilie v krevním obraze; alergie v anamnéze nebo prokázaná alergie; mononeuropatie nebo polyneuropatie; plicní infiltráty (migrující nebo přechodné, prokázané radiologickým vyšetřením); abnormity paranazálních dutin (anamnéza akutní nebo chronické bolesti či zvýšené citlivosti, případně radiologickým vyšetřením prokázaná opacifikace); bioptický průkaz eozinofilie extravaskulární oblasti arterie, arterioly nebo venuly.

Epidemiologie

Jedná se o onemocnění s velmi nízkou incidencí 1–3 případů na 1 000 000 dospělých/rok a v dětské populaci je velmi vzácné. Průměrný věk dětí s tímto onemocněním je 12 let.

30.3.2 Negranulomatózní formy

Mikroskopická polyangiitida

Definice

Mikroskopická polyangiitida je chronická systémová nekrotizující vaskulitida převážně malých cév (kapilár, arteriol a venul) s predominantním postižením plic a ledvin. Zánětové změny ale mohou probíhat i ve stěně středně velkých arterií.

Klasifikace

Klasifikační kritéria pro mikroskopickou polyangiitidu nebyla dosud vytvořena.

Epidemiologie

Informace o incidenci jsou dostupné jen z některých zemí bez výraznějšího zaměření na dětskou populaci. To je pravděpodobně dáno relativně nedávným vyčleněním této klinické jednotky z polyarteritis nodosa. Incidence u dospělých je 3,6 na 1 000 000 dospělých a rok. U dětí je velmi vzácná.

Etiologie a patogeneze

Etiologie onemocnění není zcela objasněna. Předpokládá se spolupodíl pANCA protilátek specifických pro myeloperoxidázu, které mohou aktivovat adhezi neutrofilů k cévní stěně (cestou aktivace TNF-α neutrofilů) a postupnou lýzu cévní stěny s rozvojem systémové vaskulitidy.

Klinické příznaky

Hlavními příznaky jsou: neobjasněná horečka, ztráta hmotnosti, myalgie nebo arthralgie, případně artritida a hypertenze. Dalšími příznaky mohou být kožní projevy (livedo reticularis, purpura, ulcerace), oční projevy (konjunktivitida) a projevy spojené s dýchacím systémem (kašel, dyspnoe, hemoptoe nebo hemoptýza), centrálním nervovým systémem (bolesti hlavy, křeče) a trávicím systémem (bolesti břicha, hemorhagie z gastrointestinálního traktu).

Nálezy laboratorních a zobrazovacích vyšetření

Přibližně v 75 % případů můžeme detekovat pANCA protilátky specifické pro myeloperoxidázu (MPO-ANCA). Charakteristické jsou vysoké hodnoty parametrů zánětové reakce (FW, CRP a leukocytóza). Častá bývá hematurie a proteinurie, až ve 33 % případů jsou přítomny laboratorní známky renálního selhání.

Angiografickým vyšetřením mohou být prokázána aneurysmata, nejčastěji renálního, hepatického, mesenteriálního nebo koronárního řečiště.

Diagnostika

Diagnózu předběžně stanovenou na základě klinických příznaků, laboratorního nebo zobrazovacího vyšetření potvrdí histologické vyšetření (z biopsie ledvin, plic nebo kůže) s nálezem pauciimunní nekrotizující vaskulitidy malých cév bez přítomnosti granulomatóz.

Terapie

Imunomodulační terapie k potlačení zánětové aktivity je rozdělena na indukční a udržovací fázi pro refrakternost onemocnění s možností relapsů. Pro dětskou populaci nebyl vypracován jednotný protokol. Nejčastěji jsou aplikovány glukokortikoidy, dle závažnosti stavu v kombinaci s cyklosporinem. V ojediněnlých případech je indikována plazmaferéza.

Henoch-Schönleinova purpura

Další užívané termíny: anafylaktoidní purpura

Definice

Henoch-Schönleinova purpura je chronické systémové zánětové onemocnění cév způsobující nekrózu malých cév (postkapilárních venul, kapilár a arteriol), kůže, trávicího systému, kloubů a ledvin. Ve většině případů je onemocnění samolimitující (self limited). Charakteristickým projevem jsou petechie a netrombocytopenická purpura, bolest břicha a krvácení z trávicího traktu, artritida a arthralgie, glomerulonefritida. Histologicky patří mezi negranulomatózní leukocytoklastické vaskulitidy s infiltrovanými polymorfonukleárními leukocyty v cévní stěně.

Klasifikace

Pro dětský věk byla v roce 2010 vypracována klasifikační kritéria (senzitivita 100 %, specificita 87 %) organizací EULAR/PReS, která byla validována Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Viz tabulka č. 30.6.

Musí být splněna tato kritéria:

1. hlavní (musí být splněno vždy) – palpovatelná purpura nebo petéchie, s predominancí na dolních končetinách, s vyloučením trombocytopénie nebo koagulopatie;
2. další (musí být přítomno jedno nebo více z uvedených) – bolest břicha (bolest může být difuzní, kolikovitá nebo akutní; může být přítomna invaginace a krvácení z trávicího systému); artritida nebo arthralgie; postižení ledvin (proteinurie za 24 hodin větší než 0,3 g nebo jednorázově rovná 2 arbitrážním jednotkám nebo větší; hematurie); leukocytoklastická vaskulitida nebo proliferativní glomerulonefritida s predominancí IgA depozit prokázaná histologickým vyšetřením z bioptického materiálu.

Tab. 30.6: EULAR/PRINTO/PReS klasifikační kritéria Henoch-Schönleinovy purpury (2010)

Hlavní (musí být splněno vždy)	palpovatelná purpura nebo petéchie, s predominancí na dolních končetinách, s vyloučením trombocytopénie nebo koagulopatie
Další (musí být přítomno jedno nebo více z uvedených)	bolest břicha
	artritida nebo arthralgie
	postižení ledvin (proteinurie, hematurie)
	leukocytoklastická vaskulitida nebo proliferativní glomerulonefritida s predominancí IgA depozit (histologické vyšetření)

Epidemiologie

Henoch-Schönleinova purpura je vaskulitidou převážně dětského věku (četnost výskytu v dětské populaci je 90 %) a současně je i nejčastější vaskulitidou u dětí celosvětově i v Evropě. Typická je pro věk 3 až 15 let.

Incidence v evropských zemích je 10–20 případů na 100 000 dětí do 17 let a rok, častější je u chlapců. Nejvyšší výskyt je v podzimním a zimním ročním období, mnohdy po předchozí infekci horních cest dýchacích (ve 30–50 % případů).

Etiologie a patogeneze

Samotná příčina onemocnění není dosud jednoznačně objasněna. Bylo prokázáno několik možných spouštěcích faktorů: bakteriální infekce β-hemolytickým streptokokem (infekce horních cest dýchacích), *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Bartonella henselae* a virová infekce virem hepatitidy A a hepatitidy B a *Varicella-Zoster* virem. Dokonce se předpokládá i možný vliv očkování a alergické reakce (po bodnutí hmyzem, po lékové nebo potravinové expozici).

Charakteristická je přítomnost IgA1 depozit v malých cévách (v podobě imunokomplexů), pravděpodobně jako projev IgA-mediované imunitní odpovědi na antigen s nedostatečnou regulací zánětové aktivity. V mesangiálních a endoteliálních buňkách ledvin dochází k depozici formací cirkulujících imunokomplexů, které jsou pravděpodobně tvořeny antiglykanovými protilátkami, které rozpoznaly a navázaly se na galaktózu deficientní IgA1 protilátky. Kromě těchto imunokomplexů dochází k deponování i C3 složky komplementu, fibrinu, ale i IgG a méně častěji IgM protilátek. Vytváří se významné infiltráty neutrofilů a monocytů a přetrvávající nedostatečná regulace zánětové aktivity vede k rychlé nekróze stěny malých cév. V oblastech postižené kůže dochází k nekróze hlavně postkapilárních venul. V postižených ledvinách může dojít k proliferativní glomerulonefritidě s fokální a segmentální lézí, ale i k těžkým celkovým destrukcím glomerulů.

Určitou roli sehrávají i změny v aktivitě koagulační kaskády, kdy závažnost onemocnění má souvislost s rychlým poklesem faktoru XIII, hlavně u těžké formy postižení trávicího systému.

Klinické příznaky

Nezbytným znakem pro stanovení diagnózy tohoto onemocnění je netrombocytopenická hmatná purpura (především na dolních končetinách, s predilekcí v oblasti extensorů a kolem kotníků, a dále na hýždích). Zpočátku červené zabarvení purpury přechází do růžové a hnědé, kdy v odstupu několika málo dnů (výjimečně týdnů) ložisko úplně vymizí. Vzácně se může v místě ložiska vytvořit ulcerace. Kožní léze ale mohou být v rozsahu od drobných petechií, přes ekchymózy až po velmi vzácné hemoragické buly. Současně dochází v rámci jedné epizody k novým ložiskovým lézím kůže. Někdy je purpura předcházena urtikárií (nesvědící) nebo červenou makulární nebo makulopapulární eflorescencí. U menších dětí (většinou mladších než 3 roky) mohou být přítomny podkožní edémy (nejčastěji na dorsu rukou a nohou, kolem očí, ve vlasaté části hlavy a skrotu). Kožním projevům mohou předcházet kloubní nebo gastrointestinální projevy (v 10–36 % případů).

Gastrointestinální příznaky se ale nejčastěji objevují přibližně týden po nástupu kožních projevů. Nejčastějším příznakem je bolest břicha (v 60–70 %), která může být intermitentní nebo kolikovitá, často s periumbilikální lokalizací. Časté je zvracení (až v 60 % případů). Narůstající edém střev a submukózní a intramurální krvácení může vést k invaginaci, gangréně nebo dokonce perforaci. K invaginaci (nejčastěji v oblasti tenkého střeva) nebo k masivní hemoragii

dochází v méně než 5 % případů, častější je hemateméza (7 %), meléna (19 %) a okultní krvácení ve stolici (50 %). Ojediněle může být přítomna akutní pankreatitida, postižení hepatobiliárního systému, ulcerativní kolitida nebo steatorrhea.

Od prvních dnů onemocnění do jednoho měsíce se mohou objevit kloubní potíže (u 50–80 % případů), někdy mohou kloubní potíže o 1–2 dny předcházet koží projevy. Nejčastěji jsou postiženy klouby kolenní a hlezenní, dále klouby zápěstní, malé klouby prstů nebo klouby loketní. Typickým příznakem je bolest a omezená hybnost kloubu, s periartikulárním otokem. Není přítomno zarudnutí nebo jiná změna barvy kůže nad kloubem, stejně jako proteplení kloubu. Artritida je přechodná, často migrující, oligoartikulární. Nezpůsobuje chronické změny nebo poškození kloubů.

K postižení ledvin dochází asi u 30 % jedinců, ale vážné komplikace nastávají jen u méně než 10 % případů. Může se manifestovat mikroskopickou hematurií nebo proteinurií (která může být hraniční), dále nefrotickým syndromem, akutním nefritickým syndromem, hypertenzí nebo renálním selháním.

Dalšími příznaky mohou být projevy z izolované vaskulitidy cév centrálního nervového systému (epileptické záchvaty, ataxie, centrální a periferní neuropatie, postižení zraku, kóma). Hemoragie mohou být i intramuskulární, subkonjunktivální, pulmonální nebo z dutiny nosní. Někdy bývá přítomna skrotální bolest s otokem skrota.

Charakteristický je rychlý začátek onemocnění s délkou trvání několik dnů až týdnů. Často dochází k exacerbacím, které jsou nejběžnější během prvních 3 měsíců od začátku onemocnění (nejčastější jsou do 6 týdnů, ale mohou se výjimečně objevit i po 2 letech). Exacerbace mohou být spontánní nebo při infekci horních cest dýchacích, u menších dětí se nezřídka objevují po opětovné fyzické zátěži.

Prognóza onemocnění, která je jinak velmi dobrá, závisí v úvodu na průběhu gastrointestinálního postižení a dlouhodobě na zachování funkčnosti ledvin.

Nálezy laboratorních a zobrazovacích vyšetření

Laboratorní vyšetření slouží jako pomocné vyšetření (neexistuje specifický laboratorní parametr pro toto onemocnění), přednostně musí být vyloučena trombocytopenie, v případě rozsáhlejšího podkožního krvácení i koagulační porucha. Současně slouží k aktuálnímu posouzení postižení ledvin (může být přítomna hematurie, proteinurie; hypoalbuminémie při významné proteinurii; pokles clearance kreatininu při snížené funkci ledvin) a gastrointestinálního traktu (pozitivní test na okultní krvácení při absenci makroskopických známek krvácení); normochromní anémie při rozsáhlejším krvácení; hypoalbuminémie a sekundární humorální imunodeficience při gastroenteropatii se ztrátou proteinů (protein-losing gastroenteropathy). Vždy musí být provedeno vyšetření moče, při negativním nálezu a déletrvajícím průběhu opakovaně.

Zobrazovací vyšetření je užíváno hlavně k posouzení postižení gastrointestinálního traktu. RTG vyšetření může upozornit na dilatované střevní kličky při snížené peristaltice, případně ileózní stav, USG vyšetření určí šíři a rozsah zánětlivých změn střevní stěny, přítomnost volné tekutiny v dutině břišní a může odhalit případnou invaginaci. RTG vyšetření vodnou kontrastní látkou s aborální aplikací verifikuje invaginaci a následná hydrostatická desinvaginace je i prvním terapeutickým krokem řešícím tuto komplikaci. Torzi varlete u chlapců se skrotální bolestí nebo otokem skrota vyloučí USG vyšetření Dopplerovou metodou. MR a MR angiografické vyšetření může prokázat vaskulitidu cév centrálního nervového systému. Test kapilární fragility prokazuje zvýšenou fragilitu.

Diagnostika

Nález podkožního krvácení s vyloučením trombocytopenie a koagulační poruchy, doprovázený bolestí břicha a otokem kloubů nebo omezenou hybností kloubů, by měl vždy vést k diagnostické rozvaze Henoch-Schönleinovi purpury. Někdy může toto onemocnění probíhat pod obrazem izolované kožní formy (s petechiemi a palpovatelnou purpurou, kdy výsev začíná nejčastěji v oblasti kotníků a distální části lýtek, následovaný výsevem v oblasti hýždí). I když nejsou přítomny další projevy, a je-li přítomen charakteristický průběh výsevu bez jiných komplikací, je tato vaskulitida pracovně uzavírána také jako Henoch-Schönleinova purpura, bez nutnosti ověření histologickým vyšetřením.

V případě neobvyklých nebo inkompletních klinických projevů by měla být doplněna biopsie postižených orgánů (tj. kůže nebo ledvin). Histologickým vyšetřením kůže je prokázána leukocytoklastická vaskulitida postkapilárních venul s depozity IgA. Histologické vyšetření ledvin, které je indikováno jen v případě velmi nejasné diagnózy nebo v případě závažného postižení ledvin, prokazuje mesangiální IgA depozita (nález je shodný s IgA nefropatií) s dalšími variabilními nálezy od izolované mesangiální proliferace po těžkou glomerulonefritidu.

Terapie

Terapie je podpůrná, v podobě klidového režimu (při jeho nerespektování často dochází k prodloužení epizody nebo k exacerbaci), dostatečné hydratace a nutrice, udržování elektrolytové rovnováhy a léčby bolesti analgetiky nebo nesteroidními antiflogistiky. Nesteroidní antiflogistika, která se s výhodou užívají i terapeuticky v protizánětlivé dávce (např. ibuprofen), by neměla být podávána při krvácení z gastrointestinálního traktu. Glukokortikoidy, i přes velmi dobrý efekt na kožní a kloubní projevy, se v nekomplikovaných případech nepodávají. Jejich dlouhodobá profylaktická aplikace nemá preventivní vliv na rozvoj nežádoucího postižení ledvin. Naopak jsou plně indikovány při léčbě ledvinného postižení. Krátkodobá léčba glukokortikoidy, nejlépe s krátkodobým biologickým poločasem (prednison, hydrocortison), je doporučována při výraznějším gastrointestinálním postižení (hemorhagie nebo edém střevní stěny) pro snížení rizika invaginace. Při vzácné, ale někdy fatální pulmonální hemorhagii, se využívá agresivní imunosupresivní terapie (methylprednisolon v kombinaci s cyklosporinem).

30.4 Jiné vaskulitidy

Hypersenzitivní angiitida

Další užívané termíny: hypersenzitivní vaskulitida; pro svůj charakter a průběh je zde zařazována vaskulitida při lékové přecitlivělosti, „sérová nemoc“ a „kožní leukocytoklastická vaskulitida“ *

Definice

Sekundární systémová vaskulitida na podkladě imunopatologické imunokomplexové (hypersenzitivní) reakce organizmu na exogenní látky, tj. na látky aplikované (např. léčivo) nebo do organizmu jinak proniklé (např. mikrobiální), postihující zánětovými změnami převážně malé cévy všech systémů.

* Některé literární zdroje preferují termín hypersenzitivní vaskulitida před hypersenzitivní angiitidou. Termín leukocytoklastická je histologickým termínem.

Epidemiologie

Incidence v Evropě je přibližně 5 na 100 000 dětí mladších 16 let a rok.

Etiologie a patogeneze

Příčinou je hypersenzitivní imunokomplexová reakce organizmu na exogenní látku. Cirkulující imunokomplexy jsou vychytávány cévní stěnou a jsou do ní ve velkém množství ukládány. Cévní stěna je infiltrována zánětovými reaktanty a imunokompetentními buňkami (v úvodu mononukleárními, později neutrofilními a eosinofilními). Po eliminaci vyvolávající látky z organizmu dochází ke spontánnímu odeznění zánětové reakce (self-limited). Kromě infekčního antigenu mohou tuto reakci vyvolat aplikovaná antimikrobní léčiva, která působí jako hapteny (penicilinová nebo cefalosporinová antibiotika nebo fluorochinolonová chemoterapeutika), nesteroidní antiflogistika a allopurinol.

Klinické příznaky

Charakteristickým příznakem jsou prominující palpovatelné petéchie nebo prominující palpovatelná purpura, která se objeví v období aplikace látky. Může být rash (makulopapulární) a artritida. Pokud se jedná o hypersenzitivní reakci na mikrobní antigen, v odstupu 7–14 dnů od začátku infekce, jsou charakteristickými klinickými příznaky zvýšená tělesná teplota, bolesti kloubů a svalů, lymfadenopatie a rash, který může být charakteru purpury nebo urtikárie, a nejčastěji je lokalizován na dolních končetinách. Někdy je přítomno krvácení z gatrointestináního a urogenitálního traktu.

Nálezy laboratorních a zobrazovacích vyšetření

Nálezy laboratorních vyšetření jsou nespecifické, často ovlivněné probíhajícím primárním onemocněním. Hladina cirkulujících imunokomplexů v periferní krvi může být zvýšená, normální i snížená. Někdy je prokázáno okultní krvácení nebo hematurie.

Diagnostika

Důležitá je pozitivní anamnéza na aplikovanou látku nebo probíhající/proběhlou infekci. Biopsie kůže s histologickým vyšetřením prokáže výrazné zánětové změny malých cév s typickou infiltrací cévní stěny a perivaskulární (případně extravaskulární) oblasti mononukleárními, neutrofilními nebo eosinofilními buňkami. Nejvíce jsou postiženy postkapilární venuly.

Terapie

Zvolená terapie závisí na celkových příznacích. Pokud nejsou přítomny, je terapie symptomatická. Základním krokem je ukončení aplikace látky, která pravděpodobně systémovou reakci vyvolala, případně terapie perzistující infekce. K potlačení svědění a event. otoků mohou být podávána antihistaminika (I. generace), k potlačení kožních a kloubních projevů nesteroidní antiflogistika (NSAIDs). Při výrazných systémových nebo těžkých kožních projevech jsou aplikovány glukokortikoidy.

Doporučená literatura

1. Textbook of Pediatric Rheumatology, 6th Edition; James T. Cassidy, Ross E. Petty, Ronald Laxer et al. Saunders, Philadelphia, 2011, Systemic Vasculitis, str. 479–558.
2. Revmatologie období růstu, Havelka Stanislav, Hoza Josef et al. Maxdorf, Praha, 2004 Vaskulitické syndromy u dětí, str. 186–207.
3. Klinická revmatologie, Karel Pavelka, Jozef Rovenský et al., Galén, Praha, 2003 Vaskulitidy, str. 293–302.
4. Klinická imunologie, Jan Krejsek, Otakar Kopecký et al. Nucleus, Hradec Králové, 2004, Imunopatogeneze autoimunitních imunopatologických zánětů cévního řečiště, str. 608–609.
5. Hypersensitivity vasculitis in children; Karyl S Barron, In UpToDate, 2012.
6. Classification and incidence of childhood vasculitis; David Cabral, Kimberly Morishita, In UpToDate, 2012.
7. Classification and incidence of childhood vasculitis; David Cabral, Kimberly Morishita, In UpToDate, 2012.
8. Overview of the management of vasculitis in children; David Cabral, Kimberly Morishita, In UpToDate, 2012.
9. Clinical manifestations and diagnosis of Henoch-Schönlein purpura; Fatma Dedeoglu, Susan Kim, In UpToDate, 2012.

31 Myokarditidy v dětském věku

Eva Klásková

Myokarditida je definována jako akutní či chronické zánětlivé onemocnění postihující srdeční sval. Poškození myocytů zánětem může následně vést k srdečnímu selhání.

Pro dětský věk je typický akutní až fulminantní průběh myokarditidy. Fulminantní myokarditida je subtypem akutní myokarditidy doprovázené těžkým srdečním selháním. Vyžaduje inotropní nebo mechanickou oběhovou podporu, příp. je doprovázena kardiogenním šokem.

Dle Světové zdravotnické organizace je pro myokarditidy spojené s kardiální dysfunkcí doporučován termín zánětlivá kardiomyopatie (WHO/ISFC 1995).

Etiologie

Myokarditidy mohou být vyvolány různými příčinami. Nejčastější je infekční etiologie, a to zejména virové infekce. Typickými patogeny jsou enteroviry (coxackie skupiny B), adenoviry, parvovirus B19, herpetické viry (HHV-6), RS viry, virus influenzy H1N1. Setkáváme se však i s myokarditidami na neinfekčním podkladě, jako jsou autoimunní nemoci a toxická poškození (viz tab. 31.1).

Incidence

Skutečná incidence myokarditidy u dětí není přesně známa. Mnozí pacienti jsou klinicky asymptomatičtí a prvním projevem zánětu srdečního svalu bývá až náhlé úmrtí. Kvalifikovaný odhad incidence je rovněž komplikován faktem, že neexistuje dostatečně senzitivní a specifický diagnostický test, o nějž by se bylo možné opřít.

Pokud vycházíme z retrospektivních klinických studií prováděných v terciárních pediatrických centrech, prevalence myokarditid by se mohla pohybovat okolo 0,5 případu/10 tisíc ošetřených pacientů. Jiné studie udávají roční incidenci přibližně 1 případ na 100 tisíc dětí. Roční incidence fatální myokarditidy je odhadována na 0,15 případů na 100 tisíc dětí.

Velmi zajímavé výsledky byly získány z autopsií dětských pacientů, kteří zemřeli náhlou smrtí. Zánětlivé infiltráty v myokardu byly nalezeny u 3–40 procent kojenců a dětí, které zemřely náhlou smrtí. Virová RNA byla detekována u 46 % nemocných ve věku 2–67 let, kteří zemřeli na neobjasněnou příčinu. Až 17 % kojenců, kteří zemřeli pod obrazem SIDS, mělo histopatologické známky myokarditidy.

Tab. 31.1: Nejčastější příčiny myokarditidy v dětském věku

Infekční příčiny		Neinfekční příčiny
Viry	**Bakterie**	**Toxické poškození myokardu**
Coxackie skupiny B	salmonely	katecholaminy
echoviry	stafylokoky	antracykliny
Ebstein-Barrové virus	streptokoky	cyklofosfamid
cytomegalovirus	meningokoky	kokain
adenovirus	pneumokoky	alkohol
parvovirus B19	legionella	**Systémová zánětlivá onemocnění**
virus hepatitidy B, C	chlamydie	systémová onemocnění pojiva: – systémový lupus erytemathodes – juvenilní idiopatická artritida – dermato/polymyozititida – sklerodermie
influenza A, B	mykoplazmata	sarkoidóza
Mykotická onemocnění	**Spirochety**	Kawasakiho choroba
kandidy	lymská borelióza	Wegenerova granulomatóza
aspergily	syfilis	tyreotoxikóza
mukormykózy	leptospirózy	nespecifické střevní záněty – ulcerózní kolitida – Crohnova nemoc
nokardie		**Reakce z hypersenzitivity**
		antibiotika (penicilin, cefalosporiny)
		lithium
		hadí uštknutí

Klinické příznaky

Myokarditidy se prezentují velmi variabilním klinickým obrazem s často nespecifickými příznaky. Průběh onemocnění může být fulminantní, akutní nebo chronický. Častá je asociace s perikarditidou.

Pro virové myokarditidy je typický výskyt „flu-like" prodromů, jako jsou horečka, myalgie a únavnost dítěte, často několik dní před manifestací prvních příznaků srdečního selhávání. U myokarditid na podkladě autoimunitního onemocnění zpočátku dominují známky základní choroby.

Srdeční selhání při zánětu srdečního svalu se projevuje následujícími typickými symptomy:

- tachykardie, hypotenze, opožděný kapilární návrat,
- bolesti na hrudi,
- poruchy srdečního rytmu – supraventrikulární a komorové tachykardie a extrasystoly,
- dušnost v klidu i při zátěži, tachypnoe,
- metabolická acidóza,
- narůstající hepatomegalie.

Život ohrožujícím příznakem jsou synkopy v důsledku maligní arytmie, např. atrioventrikulární blokády 3. stupně a komorové fibrilace. Prvním příznakem myokarditidy může být náhlé srdeční úmrtí. Vzhledem k vysokému riziku maligní arytmie a náhlého srdečního selhání je u dětí s akutní myokarditidou indikováno monitorování vitálních funkcí na jednotce intenzivní péče.

Příčinou opožděné diagnózy mohou být některé nespecifické příznaky, které jsou ale velmi často s myokarditidou asociovány. Jedná se zejména o bolesti břicha a zvracení. U některých dětí je zpočátku nejnápadnějším příznakem dušnost, která vede k mylné diagnóze respiračního onemocnění.

31.1 Vyšetřovací algorytmus při stanovení diagnózy

31.1.1 Fyzikální vyšetření

Při fyzikálním vyšetření cíleně pátráme po následujících symptomech:

- tachypnoe a dyspnoe v důsledku zvýšeného tlaku v levé síni a plicního venózního městnání,
- cvalový rytmus – tzv. gallop, který je příznakem srdečního selhání,
- nový systolický šelest v mitrální nebo trikuspidální pozici v důsledku regurgitace na atrioventrikulárních chlopních při selhání a dilataci levé či pravé komory,
- známky nízkého srdečního výdeje u fulminantní myokarditidy – hypotenze, obtížně hmatný pulz, opožděný kapilární návrat, alterace vědomí,
- perikardiální třecí šelest u pacientů s myoperikarditidou.

31.1.2 Laboratorní vyšetření

Srdeční enzymy

Elevace srdečních enzymů odpovídá myokardiální nekróze. V současnosti jsou za nejvíce senzitivní považovány elevace kardioselektivních enzymů, tzv. troponinů I nebo T, které mají výrazně vyšší senzitivitu než CK-MB.

U části pacientů s akutní či fulminantní myokarditidou nemusíme elevaci troponinů prokázat. Vysoká hladina troponinů nejspíše odpovídá časnější fázi onemocnění, zatímco normální nebo jen lehce zvýšené hladiny troponinu jsou způsobeny autoimunní odpovědí organizmu na předchozí vysoké hladiny troponinu. Důsledkem je tvorba autoprotilátek proti troponinu. Normální nebo jen lehce zvýšené hladiny troponinů jsou považovány za negativní prognostický faktor.

Srdeční troponiny a CK-MB mohou být nápomocné při diferenciální diagnóze dilatační kardiomyopatie a myokarditidy, přičemž hladiny těchto enzymů jsou signifikantně vyšší u pacientů s myokarditidou.

Mezi další laboratorní vyšetření patří:

- krevní obraz – zánětlivé změny,
- sedimentace erytrocytů,
- vyšetření acidobazické rovnováhy – metabolická acidóza u fulminantní myokarditidy,
- mikrobiologické vyšetření,
- imunologické vyšetření při podezření na systémové zánětlivé onemocnění.

31.1.3 Další vyšetření

Dalšími vyšetřovacími metodami u dítěte se suspektní myokarditidou jsou rentgenový snímek hrudníku a EKG. Po nich následuje echokardiografické vyšetření, které je zaměřené zejména na stanovení funkce srdečních komor, stupně regurgitace na atrioventrikulárních chlopních a v neposlední řadě na vyloučení jiné příčiny srdečního selhání, např. anomálního odstupu levé koronární arterie z pulmonální tepny (ALCAPA). Nově je při stanovení diagnózy akutní myokarditidy využívána magnetická rezonance srdce. Vysoce specializovaným vyšetřením je endomyokardiální biopsie.

Rentgenový snímek hrudníku

Typickým nálezem je kardiomegalie a známky plicní kongesce. Je třeba si uvědomit, že velikost srdečního stínu může být zcela normální, zejména u fulminantní myokarditidy.

Obr. 31.1: Kardiomegalie u 4letého dítěte s fulminantní myokarditidou (z archivu FN Olomouc)

EKG

Změny mohou, ale nemusí být přítomny. Často nalézáme nespecifické abnormality, např. nízkou voltáž, invertované T vlny.

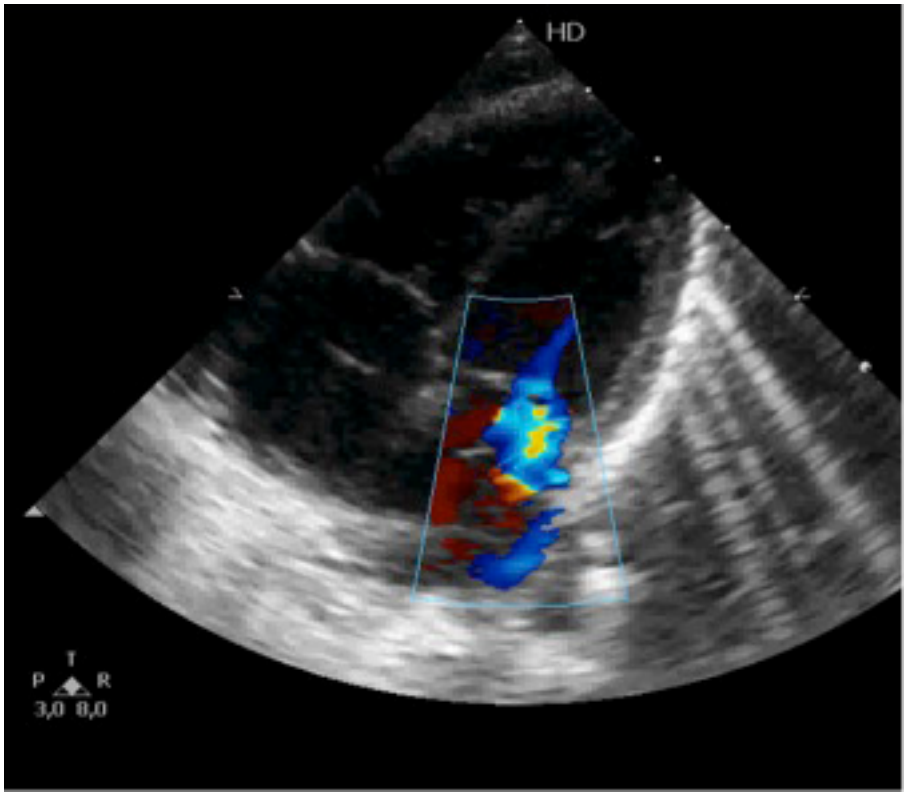
Srdečním rytmem je zpravidla sinusová tachykardie, nicméně se můžeme setkat i s extrasystolami, supraventrikulární a ventrikulární tachykardií. Vzácně se rozvíjí kompletní atrio-ventrikulární blok.

Echokardiografické vyšetření

Typickým obrazem je závažná systolická dysfunkce levé komory. Dle některých autorů lze na podkladě morfologie levé komory odlišit akutní a fulminantní myokarditidu. Pro fulminantní myokarditidu je charakteristický normální diastolický rozměr levé komory (na rentgenovém snímku hrudníku nezaznamenáme kardiomegalii) a prosáknutí svaloviny levé komory

v důsledku zánětlivého edému. Naopak pro akutní myokarditidu je typická dilatace levé komory (kardiomegalie na rentgenovém snímku) s normální tloušťkou stěny levé komory.

Nedílnou součástí echokardiografického vyšetření je doplerometrické vyšetření, typickým nálezem jsou hemodynamicky významné regurgitace na mitrální a trikuspidální chlopni.



Obr. 31.2: Echokardiografické vyšetření – mitrální regurgitace u ročního chlapce s fulminantní myokarditidou bez akutní dilatace levé komory (z archivu FN Olomouc)

Magnetická rezonance (MR) srdce s kontrastem

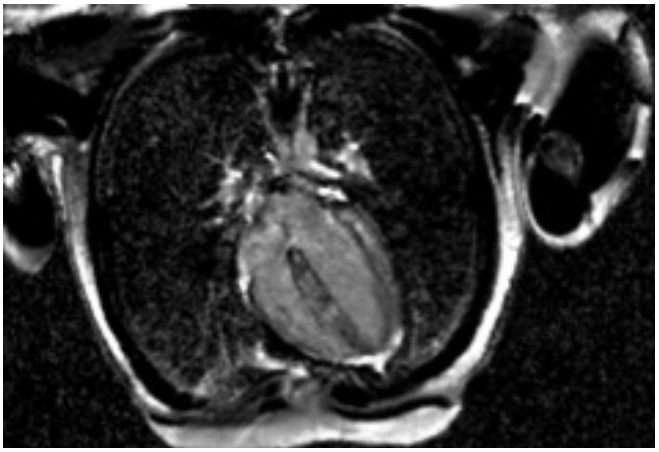
Tato nová diagnostická metoda umožňuje s vysokou senzitivitou a specificitou dokumentovat lokalizaci a rozsah zánětlivých změn.

Kontrastní MR vyšetření srdce s kontrastem gadoliniem:

- „first-pass" perfuze – hyperémie je základním znakem akutní zánětlivé reakce a některé studie potvrzují možnost detekce globální hyperperfuze myokardu v akutní fázi onemocnění v porovnání například s kosterním svalstvem,
- „late enhancement" – kontrastní látka proniká do intracelulárního prostoru buněk s poškozenou cytoplazmatickou membránou.

MR vyšetření srdce bez kontrastu:

- T2 vážené sekvence – detekují cytotoxický edém, jehož projevem je zvýšení intenzity myokardu ve srovnání s kosterním svalstvem
- hodnocení kinetiky myokardu.



Obr. 31.3: MR vyšetření srdce u 16letého pacienta s akutní myokarditidou – nepravidelné sycení kontrastní látky v myokardu ve fázi „late enhancement" (z archivu FN Olomouc)

Endomyokardiální biopsie (EMB)

Za zlatý standard k potvrzení diagnózy myokarditidy je považována endomyokardiální biopsie. Její senzitivita se pohybuje mezi 20–50 %, protože zánětlivé změny se často vyskytují pouze fokálně a v náhodně odebraných vzorcích nemusí být zachyceny. Dalším důvodem, proč je endomyokardiální biopsie prováděna jen velmi zřídka, je její značná invazivita.

Dle doporučení Americké kardiologické společnosti a Evropské kardiologické společnosti je EMB u dětí indikována jen v případech etiologicky nejasné kardiomyopatie. Biopsie může prokázat jiné příčiny dilatační kardiomyopatie, např. střádavá onemocnění a muskulární dystrofii.

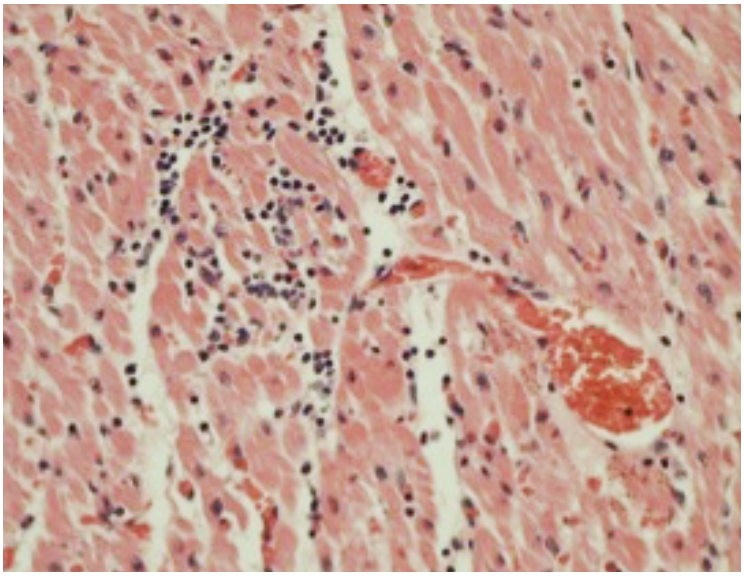
Výtěžnost endomyokardiální biopsie by se mohla zvýšit při cíleném odběru vzorků na podkladě magnetické rezonance srdce. V roce 1987 byla stanovena tzv. Dallaská kritéria pro diagnostiku myokarditid (viz tab. 31.2).

Tab. 31.2: Dallaská kritéria pro diagnostiku myokarditid

Dallaská histopatologická kritéria pro diagnostiku myokarditid z endomyokardiální biopsie (1987)	
Jistá diagnóza – aktivní myokarditis	zřetelná zánětlivá infiltrace doprovázená nekrózou kardiomyocytů
Hraniční diagnóza – „bordeline" myokarditis	méně intenzivní zánětlivá infiltrace s absencí známek poškození kardiomyocytů
Negativní nález – „non- myokarditis"	absence zánětlivého infiltrátu a myocytární nekrózy

V současné době je možné provést z biotického vzorku mikrobiologické vyšetření k průkazu kardiotropních virů či nevirových patogenů v myokardu pomocí PCR vyšetření a elektronové mikroskopie.

Další možností je imunohistochemické vyšetření biopsie, které zvyšuje senzitivitu pro zánětlivé změny. Cílem je detekovat známky myokardiálního zánětu pomocí průkazu cytoadhezivních molekul (VCAM-1, ICAM-1) a CD znaků infiltrujících zánětlivých buněk (CD3, CD8, CD 68).



Obr. 31.4: Akutní lymfocytární myokarditida u 4letého dítěte s fulminantní myokarditidou
Obraz nekrózy myocytů se ztrátou barvitelnosti jader a zvýšenou eozinofilií cytoplazmy, lymfocytární infiltrace v intersticiu (z archivu FN Olomouc).

31.2 Terapie

Základem terapie akutní a fulminantní myokarditidy jsou hemodynamické monitorování, podpůrná léčba a léčba srdečního selhání. Vzhledem k vysokému riziku život ohrožujících poruch srdečního rytmu a oběhového selhání má být pacient léčen na jednotce intenzivní péče.

Léčba srdečního selhání

Při léčbě srdečního selhání jsou indikována zejména diuretika, která snižují preload levé komory, a léky s pozitivně inotropním efektem.

Součástí léčebného protokolu u dětí s fulminantní myokarditidou, u nichž hrozí rozvoj kardiogenního šoku, jsou katecholaminy dopamin a dobutamin, inhibitory fosfodiesterázy milrinone a amrinone, kalciový senzitizér levosimendan a léky snižující afterload levé komory nitropruside a nesiritide. Sedace, zajištění dýchacích cest a umělá plicní ventilace snižují metabolické nároky u pacientů v kardiogenním šoku.

U dětí se závažným srdečním selháním, které nereaguje na konvenční léčbu, je indikována venoarteriální extrakorporální membránová oxygenace (ECMO) nebo mechanická podpora oběhu (VAD – ventricular assist device). Obě metody umožňují dočasně nahradit srdce jako pumpu a poskytují čas k spontánní restituci funkce srdečního svalu nebo k nalezení vhodného dárce při transplantaci srdce. U těchto pacientů je dokumentováno 60–70 % přežití.

Léčba akutního srdečního selhání by měla vycházet z invazivního hemodynamického monitorování. Základem je invazivní měření arteriálního krevního tlaku u hemodynamicky nestabilního pacienta. Použití Swan-Ganzova plicnicového katetru je nahrazováno méně invazivními metodami, jako jsou PiCCO (Pulse Contour Cardiac Output) na termodilučním principu a LiDCO (systém využívající diluci chloridu lithia), které umožňují kontinuální sledování srdečního výdeje, parametrů preloadu a afterloadu a dalších hemodynamických parametrů pomocí analýzy tepové křivky. Významná je i možnost monitorování hemodynamické odpovědi na terapeutické intervence v reálném čase.

Pacientům, u nichž dochází k progresi akutní myokarditidy do chronického srdečního selhání, jsou doporučovány následující léky – diuretika (furosemid, hydrochlorothiazid), inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (captopril, enalapril), digoxin a inhibitory aldosteronu (spironolacton). Existují rovněž kazuistická sdělení o úspěšné terapii ß-blokátory (carvedilol) u dětí.

Antiarytmická léčba

Ztráta sinusového rytmu může vést k akutnímu oběhovému kolapsu nebo k náhlému zhoršení příznaků srdečního selhání. Na druhou stranu má většina antiarytmik negativní inotropní efekt a mohou tedy zhoršit srdeční funkci a vést k hemodynamické instabilitě. Před zahájení antirytmické léčby je vždy nutno zvážit výhody a rizika. Léčba by měla být vedena zkušeným dětským kardiologem.

Supraventrikulární a komorové tachykardie, které vedou k akutnímu zhoršení stavu, je možno léčit okamžitou elektrickou kardioverzí nebo antiarytmiky (amiodarone, lidocain).

V případě kompletního atrioventrikulárního bloku nebo hemodynamicky významné bradykardie je indikována dočasná zevní nebo intravaskulární stimulace.

Imunosupresivní léčba

Poškození myocytů u infekční myokarditidy je způsobeno jednak přímým cytotoxickým působením infekčního agens, nejčastěji virů, jednak imunitní odpovědí organizmu na infekčního původce. Tento duální mechanizmus je podkladem pro imunosupresivní a imunomodulační terapii. Data o efektu imunosupresivní terapie u dětí jsou velmi limitována.

Diskutováno je použití kortikosteroidů, azathioprinu, cyclosporinu a vysokodávkovaných imunoglobulinů. V současnosti nejsou k dispozici randomizované studie, které by jednoznačně podporovaly efekt této léčby. Na druhou stranu zhoršení klinického stavu po vysazení imunosupresiv podporuje účinnost této terapie u části nemocných.

Obecná shoda je u pacientů s myokarditidami na autoimunním podkladě, u nichž je indikace imunosupresivní terapie obecně akceptována.

31.3 Prognóza

V současné době je k dispozici jen velmi málo údajů o přirozeném průběhu myokarditid u dětí. Důvodem je zejména malý počet pacientů a nízký podíl dětí, u nichž byla myokarditida potvrzena pomocí endomyokardiální biopsie. Pokud pacient přežije fázi akutního oběhového selhání, mají obecně lepší šanci na úplnou restituci srdeční funkce děti s fulminantní myokarditidou ve srovnání s myokarditidou akutní.

V retrospektivní studii 41 dětí s akutní myokarditidou došlo u 66 % pacientů k úplnému uzdravení, u 10 % k neúplné restituci kardiální funkce, 12 % nemocných zemřelo a 12 % pacientů podstoupilo transplantaci srdce.

Úmrtnost na fulminantní myokarditidu v akutní fázi je udávána přibližně 40 %, u novorozenců a kojenců až 75 %. Údaje se však velmi liší, záleží na charakteristice pacientů zahrnutých do studie, velikosti souboru, zkušenosti pracoviště a možnostech použití ECMO a mechanické podpory k překlenutí akutní fáze onemocnění. Některá pracoviště udávají při použití ECMO pravděpodobnost přežití hospitalizovaných dětí bez nutnosti transplantace až 70–80 %.

U části pacientů, kteří přežijí akutní fázi onemocnění, dochází k rozvoji dilatační kardiomyopatie. Velmi diskutovanou otázkou je podíl dětí s dilatační kardiomyopatií, u kterých kardiomyopatie vznikla na podkladě inaparentně proběhlé myokarditidy.

31.4 Závěr

Akutní myokarditida je onemocnění se závažnou prognózou a vysokou mortalitou, které se projevuje akutním srdečním selháním při absenci strukturální srdeční vady. Typická je přítomnost virových prodromů.

Základem úspěšné terapie je včasná diagnóza, monitorace, léčba arytmií a srdečního selhání na jednotce intenzivní péče.

U části pacientů dochází po překonání akutní fáze k rozvoji dilatační kardiomyopatie.

Doporučená literatura

1. Amabile A et al. Outcome of acute fulminant myocarditis in children. Heart 2006;1269–1273.
2. Cooper LT Jr. Myocarditis. N Engl J Med 2009;360:526–1538.
3. English RF et al. Outcomes for children with acute myocarditis. Cardiol Young 2004;14:488–493.
4. Felker GM et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. JACC 2000; 36:227–232.
5. Freixa X et al. Low troponin-I levels on admission are associated with worse prognosis in patients with fulminant myocarditis. Transplant Proc 2009;41:2234–36.
6. Friedrich MG et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis. A JACC White Paper. J Am Coll Cardiol 2009;53:1475–1487.
7. Hata SJ et al. Reduced mortality with noninvasive hemodynamic monitoring of shock. J Crit Care 2011;224:e 1–8.
8. Kindermann I et al. Update on myocarditis. JACC 2012;59(9):779–92.
9. Kuchynka P e. al. Zánětlivá kardiomyopatie: aktuální pohled na diagnostiku a léčbu. Cor Vasa 2009; 51:32–37.
10. Kühl U, Schultheiss HP. Myocarditis in children. Heart Failure Clin 2010;6:483–496.
11. McCarthy RE et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. N Engl J Med 2000;242:690–695.
12. Nahum E et al. Favorable outcome of pediatric fulminant mycaarditis supported by extracorporeal membranous oxygentation. Pediatr Cardiol 2010;1059–1063.
13. Vashist S, Singh GK. Acute myocarditis in children: current concepts and management. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2009;11:383–391.
14. Weber MA et al. Clinicopathological features of pediatric deaths due to myocarditis: an autopsy series. Arch Dis Child 2008;93:594–598.
15. Wolf GK et al. Management of suspected myocarditis during critical-care transport. Pediatr Emerg Care 2010;26:512–517.

32 Hypertenze v dětském věku

Eva Klásková

Definice hypertenze (HT) v dětském věku je komplikovanější než u dospělých pacientů, protože normální hodnoty krevního tlaku (TK) se mění jak s věkem a s pohlavím, tak i s tělesnou výškou. Stejně obtížné je stanovit jednoznačná pravidla pro diagnostiku a terapii vysokého krevního tlaku u dětí a adolescentů.

Prevalence HT se v dospělé populaci pohybuje kolem 35 %. V dětském věku je HT mnohem vzácnější, její prevalence je udávána přibližně 1–2 %. I tak patří arteriální HT mezi nejčastější chronická onemocnění v dětském věku, protože jí trpí nejméně každé sté dítě.

I když se v dětském věku velmi zřídka setkáváme se závažnými komplikacemi vyplývajícími z neléčené HT, je prokázáno, že hypertenze má vliv na předčasný rozvoj aterosklerózy a ischemické choroby srdeční v dospělosti. Včasné rozpoznání a léčba mají zásadní význam pro dlouhodobou prognózu pacientů.

V této kapitole budeme vycházet zejména z doporučení **National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents** publikovaných v roce 2004 v časopise Pediatrics **(The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents)** a z **Doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze v dětství a dospívání** České kardiologické společnosti (ČKS) z roku 2009.

32.1 Měření krevního tlaku u dětí

Správný způsob měření krevního tlaku představuje stěžejní bod diagnostického algoritmu HT. Při jednorázovém měření je nutné zohlednit, že aktuálně naměřená hodnota krevního tlaku může být ovlivněna denní dobou, tělesnou zátěží, psychickým stresem nebo např. extrémní okolní teplotou.

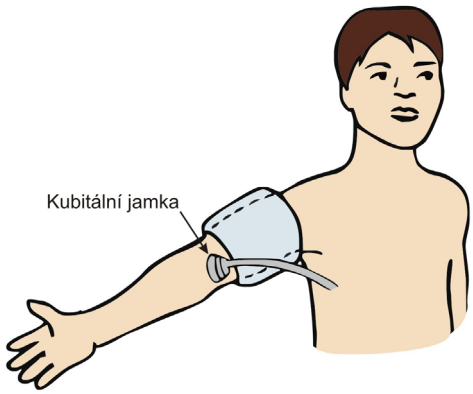
Pokud se týká techniky měření, rozlišujeme 3 formy měření TK. Krevní tlak měřený v ordinaci lékaře je označován jako tzv. **příležitostný TK** (v anglické literatuře casual blood pressure = clinic blood pressure = office blood pressure), krevní tlak měřený jednorázově v domácí podmínkách je nazýván jako tzv. **domácí TK** (home blood pressure). Poslední možností je ambulantní měření TK po dobu 24 hodin – tzv. **ABPM** (ambulatory blood pressure monitoring).

32.1.1 Měření příležitostného krevního tlaku

Ke stanovení validního hodnoty příležitostného TK je nutno dodržovat následující pravidla:

1. Měření TK je nedílnou součástí každé preventivní prohlídky u praktického lékaře pro děti a dorost u dítěte staršího než 3 roky. Vyšetření je tedy opakováno v nejméně dvouletých intervalech.
2. Za zlatý standard měření TK u dětí starších tří let je považována auskutační metoda a měření rtuťovým tonometrem.

3. U mladších dětí neprovádíme rutinní měření TK. Toto je selektivně indikováno u pacientů s pulzovou asymetrií, oslabeným pulzem na femorálních arteriích, u dětí s vrozenou srdeční vadou, s chorobami ledvin a při monitorování hemodynamiky na jednotkách intenzivní a resuscitační péče. U kojenců jsou doporučovány oscilometrické přístroje, i když s nimi nebyly dosud vyšetřeny dostatečně velké soubory pacientů a neexistují tedy spolehlivé nomogramy.
4. Krevní tlak by měl být standardně měřen vsedě, na pravé horní končetině (možnost naměření nižšího TK na levé paži při koarktaci aorty), po 3–5 minutách zklidnění. Paže má být uvolněná, podložená a oblast loketní jamky má být v úrovni srdce. Fonendoskop má být přiložen v místě hmatné pulzace arteria brachialis, několik centimetrů pod dolním okrajem manžety tonometru.

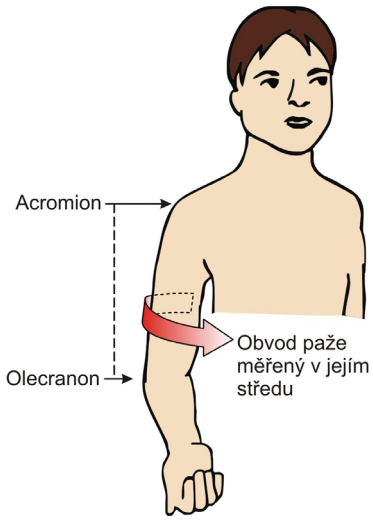


Obr. 32.1: Měření krevního tlaku

5. Manžeta má být nafouknuta 20–30 cm nad předpokládanou hodnotu systolického TK a vypouštěna rychlostí 2–3 mmHg za sekundu. **Systolický TK** odečítáme při prvních zachytitelných ozvách. K určení hodnoty **diastolického tlaku** slouží 5. Korotkovův fenomén, tedy úplné vymizení slyšitelné pulzace. Pouze u dětí, u nichž je slyšitelná pulzace až do nulového TK, používáme 4. Korotkovův fenomén, tedy okamžik náhlého oslabení pulzu.
6. Pokud naměříme zvýšený tlak na pravé paži, měl by být alespoň jedenkrát změřen TK i na levé paži a na dolních končetinách k vyloučení koarktace aorty.
7. Výsledek měření výrazně ovlivňuje **výběr manžety**. Pro měření musí mít pediatr k dispozici nejméně 3 manžety různé šířky – dětskou, dospělou a širokou dospělou. Šířka gumové nafukovací části má odpovídat 40 % obvodu paže měřeného v polovině vzdálenosti mezi akromionem a olekranonem. Délka manžety má být minimálně 80 % obvodu paže. Použití užší manžety vede k naměření falešně vysokých hodnot krevního tlaku. Tabulka č. 32.1 udává doporučenou velikost manžety pro měření TK u dětí.

Tab. 32.1: Doporučená velikost manžety pro měření TK u dětí

Věk	Šířka (cm)	Délka (cm)	Maximální obvod paže (cm)
Novorozenec	4	8	10
Kojenec	6	12	15
Dítě	9	18	22
Dospívající	10	24	26
Dospělý	13	30	34
Dospělý při měření na dolní končetině	20	42	52



Obr. 32.2: Správný výběr manžety tonometru

Pro verifikaci HT je doporučováno změřit TK při nejméně 3 návštěvách u lékaře, pokud se nejedná o hypertenzi 2. stupně (viz níže), kdy je nutné ihned zahájit farmakoterapii.

32.1.2 Domácí měření krevního tlaku

V současné době je stále dostupnější domácí měření TK, zejména u starších dětí a adolescentů. V literatuře se můžeme setkat s pojmem „self monitoring". Tonometry pro domácí měření jsou založeny na oscilometrické metodě. Doma naměřené hodnoty TK bývají nižší než TK změřený v ordinaci lékaře.

Domácí monitorace je nápomocná zejména při diferenciální diagnostice „syndromu bílého pláště" („white coat syndrome"), tj. fenoménu, kdy měříme zvýšené hodnoty TK v přítomnosti lékaře nebo sestry, ale hodnoty TK v domácím prostředí jsou v pásmu normotenze.

32.1.3 Ambulantní monitorování krevního tlaku (ABPM)

Nejnovější metodou měření TK je ABPM, což je ambulantní 24hodinové měření krevního tlaku. V pediatrii našla tato metoda uplatnění po roce 1997, kdy Marianne Soergel publikovala normy pro dětský věk.

Měření TK probíhá v běžném denním režimu pacienta, doporučované intervaly měření jsou 15–30 minut ve dne a 30 minut v noci. Pacient si vede denní záznam svých aktivit, protože fyzická aktivita a psychický stres mohou významně ovlivnit naměřené hodnoty. Stejně důležité jsou i časové údaje o užití léků, o jídle a době spánku.

APBM je indikováno ke stanovení diagnózy HT a k vyloučení „syndromu bílého pláště". Hraje rovněž významnou roli při diferenciální diagnostice primární a sekundární arteriální HT. Dále se používá k monitoraci efektu léčebných opatření. Přínos pro léčbu některých onemocnění v dětském věku shrnuje tabulka 32.2.

Tab. 32.2: Přínos ABPM pro léčbu vybraných onemocnění v dětském věku

Onemocnění	Přínos ABPM
Primární hypertenze	potvrzení hypertenze
	monitorování účinku antihypertenziv
	vyloučení hypertenze bílého pláště
Koarktace aorty	zjištění klinicky němé hypertenze
Diabetes mellitus	těsnější kontrola TK vede ke snížení albuminurie
Renální onemocnění	detekce noční hypertenze
Turnerův syndrom	snížení rizika aortální disekce

Na druhou stranu je nutné připustit některé nevýhody ABPM. Patří mezi ně vyšší pořizovací cena, nepohodlí pacienta při opakovaném nafukování manžety, zhoršená kvalita spánku a riziko technických artefaktů při horší spolupráci pacienta.

I přes tyto nevýhody se ABPM stalo pevnou součástí vyšetřovacího algoritmu u dětských pacientů s podezřením na HT a cenným nástrojem při monitorování efektu režimových opatření a farmakoterapie u dětských hypertoniků.

32.2 Definice hypertenze

Definice HT je odvozena z normální distribuce hodnot krevního tlaku ve zdravé dětské populaci. Krevní tlak úzce koreluje s věkem dítěte, jeho pohlavím a výškou. Vždy vycházíme nejméně ze třech samostatných měření. Hodnoty TK u dětí posuzujeme dle percentilových tabulek, které jsou sestaveny na základě rozsáhlého souboru dětí (viz tab. 32.3, 32.4).

Při vyšetřování pacienta s podezřením na HT pátráme po orgánových změnách v důsledku HT. Orgánové komplikace jsou častěji diagnostikovány u sekundární hypertenze a u hypertenze 2. stupně. Řadí se mezi ně hypertrofie levé komory, postižení cév (stenóza retinálních arterií, ztluštění intimy-medie karotických arterií) a ledvin (zhoršení ledvinných funkcí, albuminurie).

Tab. 32.3: Hodnoty krevního tlaku u **chlapců** vztažené k věku a k výšce v percentilech (Pediatrics 2004)

Věk (rok)	TK	Systolický TK, mmHg, Percentily výšky							Diastolický TK, mm Hg, Percentily výšky						
	Percentil	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
1	50.	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90.	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95.	98	99	99	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99.	105	106	106	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50.	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90.	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95.	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99.	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50.	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90.	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63

Věk (rok)	TK	Systolický TK, mmHg, Percentily výšky							Diastolický TK, mm Hg, Percentily výšky						
	Percentil	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
	95.	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99.	111	112	116	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50.	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90.	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95.	106	107	109	111	112	114	115	74	75	76	77	78	78	79
	99.	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50.	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90.	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95.	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99.	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50.	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90.	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95.	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99.	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50.	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90.	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95.	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99.	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50.	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90.	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95.	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99.	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50.	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90.	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95.	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99.	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50.	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90.	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95.	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99.	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	50.	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90.	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	76	78	78
	95.	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99.	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50.	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90.	115	116	115	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95.	119	120	119	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99.	126	127	127	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50.	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90.	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79

Věk (rok)	TK	Systolický TK, mmHg, Percentily výšky							Diastolický TK, mm Hg, Percentily výšky						
	Percentil	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
	95.	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99.	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50.	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90.	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95.	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99.	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50.	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90.	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95.	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99.	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50.	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90.	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95.	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99.	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50.	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90.	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95.	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99.	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

Tab. 32.4: Hodnoty krevního tlaku **u dívek** vztažené k věku a k výšce v percentilech (Pediatrics 2004)

Věk (rok)	TK	Systolický TK, mmHg, Percentily výšky							Diastolický TK, mm Hg, Percentily výšky						
	Percentil	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
1	50.	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90.	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95.	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99.	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90.	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95.	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99.	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50.	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90.	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95.	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99.	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50.	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90.	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95.	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99.	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79

Věk (rok)	TK	Systolický TK, mmHg, Percentily výšky							Diastolický TK, mm Hg, Percentily výšky						
	Percentil	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
5	50.	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90.	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95.	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99.	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50.	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90.	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95.	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99.	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50.	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90.	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95.	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99.	117	118	118	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50.	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90.	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95.	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99.	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50.	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90.	110	110	112	113	113	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95.	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99.	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50.	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90.	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95.	116	116	117	119	120	121	122	77	78	77	78	79	80	82
	99.	123	123	125	126	127	129	129	84	86	85	86	86	87	88
11	50.	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90.	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95.	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99.	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50.	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90.	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95.	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99.	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50.	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90.	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95.	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99.	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50.	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90.	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95.	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99.	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92

Věk (rok)	TK	Systolický TK, mmHg, Percentily výšky							Diastolický TK, mm Hg, Percentily výšky						
	Percentil	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.
15	50.	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90.	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95.	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99.	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50.	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90.	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95.	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99.	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50.	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90.	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95.	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99.	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

Zvýšený TK je definován jako hodnoty TK ≥ 90. percentilu pro příslušný věk, pohlaví a tělesnou výšku dítěte, které byly naměřeny při nejméně třech samostatných měřeních. Tlak posuzujeme dle výše uvedených tabulek.

Tlak nad 90. percentilem dělíme do následujících kategorií:

1. Vysoký normální tlak

Za vysoký normální tlak je považován tlak ≥ 90. percentilu, a zároveň nižší než 95. percentil. Do této kategorie řadíme i adolescenty s TK < 90. percentil, který je ale ≥ 120/80 mmHg.

2. Hypertenze 1. stupně

O hypertenzi 1. stupně mluvíme, pokud je při třech měřeních systolický, diastolický nebo oba TK mezi 95. percentilem a 99. percentilem + 5 mmHg.

3. Hypertenze 2. stupně

Za hypertenzi 2. stupně pokládáme TK přesahující 99. percentil + 5 mmHg.

Tab. 32.5: Klasifikace hypertenze

	Systolický nebo diastolický tlak při třech měřeních
Normální TK	< 90. percentil
Vysoký normální TK	≥ 90. až < 95. percentil nebo TK ≥ 120/80 mmHg
1. stupeň hypertenze	95. až 99. percentil + 5 mmHg
2. stupeň hypertenze	> 99. percentil + 5 mmHg

32.3 Diagnóza hypertenze na podkladě ABPM

Diagnózu HT lze kromě opakovaného měření příležitostného TK založit na ABPM. Jedná se o specializované vyšetření, které by měl hodnotit odborník pro dětskou HT se zkušeností, jak nálezy interpretovat.

Při ABPM sledujeme následující parametry:

1. okamžitý TK a tepovou frekvenci,
2. průměrný TK a tepovou frekvenci za 24 hodin, v průběhu dne a noci,
3. maximální a minimální krevní TK a tepovou frekvenci,
4. tlakovou zátěž (% patologických hodnot TK, resp. hodnot nad 95. percentilem normy vztažené k pohlaví a výšce),
5. noční pokles TK a tepové frekvence.

Při diagnostice HT zohledňujeme následující hodnoty:

1. **Průměrné hodnoty TK** v průběhu celého dne, v období denní aktivity a v průběhu noci, dále maximální a minimální hodnoty TK v těchto obdobích. Pro hodnocení TK používáme stejně jako u jednorázového příležitostného měření percentilové tabulky (tab. 32.6). Za hypertenzi považujeme hodnoty ≥ 95. percentilu.

2. **Cirkadiánní variabilitu:**
   - u většiny jedinců se objevuje během noci pokles TK během spánku o 10–20 %,
   - za hraniční hodnotu poklesu TK během spánku se považuje 10 % z denních hodnot TK,
   - pokles TK ≥ 10 % se označuje jako *„**dipping**“*, pokles < 10 % jako *„**non-dipping**“*; o **inverzní křivce** hovoříme, pokud jsou noční hodnoty TK vyšší než denní,
   - **„non-dipping“** je charakteristický pro pacienty s maligní hypertenzí, renální insuficiencí, se syndromem spánkové apnoe, s hypertenzí v graviditě; tento typ křivky je tedy typický pro děti se sekundární hypertenzí.

3. **Tlakovou zátěž** (blood pressure load) – jedná se o procento měření systolického nebo diastolického TK ≥ 95. percentil; tlaková zátěž přesahující 25 % měření je považována za HT; více než 40 % měření nad 95. percentilem je asociováno se sekundárním postižením cílových orgánů při HT.

4. **Krátkodobou variabilitu (TK).**

Tab. 32.6: Tabulka průměrných hodnot krevního tlaku naměřených při ABPM u zdravých dětí (Soergel et al. 1997)

Výška (cm)	Průměr za 24 hodin		Průměr v denní fázi (8–20 hod.)		Průměr v noční fázi (24–6 hod.)	
Chlapci	**50. perc.**	**95. perc.**	**50. perc.**	**95. perc.**	**50. perc.**	**95. perc.**
120	105/65	113/72	112/73	123/85	95/55	104/63
130	105/65	117/75	113/73	125/85	96/55	107/65
140	107/65	121/77	114/73	127/85	97/55	110/67
150	109/66	124/78	115/73	129/85	99/56	113/67
160	112/67	126/78	118/73	132/85	102/56	116/67
170	115/67	128/77	121/73	135/85	104/56	119/67
180	120/67	130/77	124/73	137/85	107/56	122/67

Výška (cm)	Průměr za 24 hodin		Průměr v denní fázi (8–20 hod.)		Průměr v noční fázi (24–6 hod.)	
Dívky	50. perc.	95. perc.	50. perc.	95. perc.	50. perc.	95. perc.
120	103/65	113/73	111/72	120/84	96/55	107/66
130	105/66	117/75	112/72	124/84	97/55	109/66
140	108/66	120/76	114/72	127/84	98/55	111/66
150	110/66	122/76	115/73	129/84	99/55	112/66
160	111/66	124/76	116/73	131/84	100/55	113/66
170	112/66	124/76	118/74	131/84	101/55	113/66
180	113/66	124/76	120/74	131/84	103/55	114/66

32.4 Příčiny a rozdělení hypertenze v dětském věku

Hypertenzi v dětském věku dělíme stejně jako v dospělosti na primární a sekundární. Zatímco u dospělých pacientů tvoří primární HT cca 90 % všech případů, u dětí je situace výrazně odlišná. Zejména v mladších věkových skupinách jednoznačně převažují sekundární formy, které jsou nejčastěji důsledkem renálního, kardiálního nebo endokrinologického onemocnění.

32.4.1 Primární hypertenze

Diagnózu primární hypertenze stanovujeme *per exclusionem*, tedy po vyloučení sekundární příčiny HT. Velmi pečlivé vyšetření dítěte s nově zjištěnou HT je stěžejní u malých dětí, u adolescentů narůstá prevalence primární HT.

V současné době jsou k dispozici důkazy, že primární hypertenze začíná již v dětském věku. Tuto teorii podporuje fenomén nazývaný jako tzv. **tracking hypertenze**. Jedná se o jev, kdy od předškolního věku má TK tendenci kopírovat určitý percentil. Děti a adolescenti s TK nad 90. percentilem mají třikrát větší pravděpodobnost vývoje HT v dospělosti než jedinci na padesátém percentilu.

Příčiny primární HT jsou multifaktoriální, genetické faktory se na jejím vzniku podílejí přibližně u 30 % dětských pacientů. Dědičnost má pravděpodobně polygenní charakter. Značná pozornost je v současnosti věnována genům kódujícím složky renin-angiotenzinového systému. Jsou rovněž zkoumány geny se vztahem k inzulínové rezistenci, k senzitivitě k sodíku atd. U jednovaječných dvojčat si jsou systolické i diastolické tlaky velmi podobné, na rozdíl od dvojčat dvojvaječných.

O tom, zda se u dětí s pozitivní rodinnou anamnézou HT u nejbližších příbuzných toto onemocnění objeví, do značné míry rozhoduje životní styl dítěte a jeho rodiny.

Rizikové faktory pro vznik primární hypertenze

Kromě pozitivní rodinné anamnézy patří mezi rizikové faktory pro HT nadváha a obezita, snížená tělesná aktivita, zvýšený příjem sodíku ve stravě a nepříznivé psychosociální vlivy.

Nadváha a obezita jsou všeobecně akceptované rizikové faktory pro rozvoj primární hypertenze. Pro obézní jedince je typická kromě HT i inzulínová rezistence jako součást tzv. metabolického syndromu. Hyperinzulinémie aktivuje sympatikus a systém renin-angiotenzin,

dochází k navýšení reabsorpce sodíku v ledvinách a klesne natriuréza. Tento mechanizmus je zodpovědný za zvýšenou citlivost obézních adolescentů ke zvýšenému příjmu soli.

Na režimových opatřeních při léčbě obezity by se měla podílet celá rodina, zejména matka. Významnou roli plní i racionální strava ve školní jídelně. Nezbytné je zapojení zbývajících členů rodiny, především prarodičů, kteří mohou negativně zasahovat do jídelníčku dítěte. Děti by měly jíst 5× denně menší porce dle zásad zdravé výživy.

Před zahájením nutriční intervence je vhodné, aby rodina pečlivě zaznamenávala podrobný jídelníček dítěte. Záznamy slouží jako podklad při individuální konzultaci rodiny s lékařem a s nutričním terapeutem.

Cílem dietních opatření je snížení celkového příjmu tuků na 30 %–35 % energetického příjmu, omezení živočišných tuků a zvýšení podílu mono- a polynenasycených mastných kyselin. Přednost dáváme polotučnému mléku a mléčným výrobkům. Máslo a tučné sýry nahrazujeme margarinem s nízkým obsahem trans-mastných kyselin, netučnými sýry a rostlinnými oleji.

Dalším dietním doporučením je redukce příjmu jednoduchých cukrů ve formě cukrovinek a slazených nápojů. Z masa dáváme přednost drůbeži, zvěřině, králíkům, vhodné je i rybí maso. Snažíme se zvýšit příjem ovoce, zeleniny a potravin s dostatkem vlákniny.

Vzhledem ke zvýšené citlivosti velké části mladých hypertoniků na sůl omezujeme spotřebu potravin s vysokým podílem soli, jako jsou např chipsy, potraviny konzervované solí, šunka, uzeniny, některé sýry (balkánský sýr, niva aj.), instantní polévky, kečupy, sójová omáčka a potraviny z rychlého občerstvení.

Na nárůstu prevalence dětské obezity se významně podílí snížení tělesné aktivity dětské populace. Příčinou je mimo jiné nadměrná doba, kterou děti tráví u televize a u počítače. Cílem, kterého bychom chtěli dosáhnout, je, aby se všechny děti věnovaly nejméně 4–5 dní v týdnu po dobu 30–60 minut aerobní tělesné aktivitě.

Ačkoliv není pochyb o tom, že stres způsobuje krátkodobý vzestup TK, není jednoznačně známa jeho úloha při vzniku primární hypertenze. Mechanizmus působení dlouhotrvajícího nebo opakovaného stresu na rozvoj HT nebyl dosud jednoznačně vysvětlen. Nicméně bylo prokázáno, že u dětí rodičů léčených pro hypertenzi přetrvává po psychosociální zátěži zvýšený tlak déle než u dětí z normotonických rodin. K rizikovým psychosociálním faktorům HT jsou jednoznačně řazeny úzkostné poruchy a deprese.

Farmakoterapii zahajujeme u pacientů s primární hypertenzí až po vyčerpání výše uvedených režimových opatření, pravidla farmakologické léčby jsou shrnuta níže v kapitole o sekundární hypertenzi.

32.4.2 Sekundární hypertenze a její příčiny

Sekundární hypertenze je symptomem jiného onemocnění, nikoliv samostatnou chorobou. Jak již bylo zmíněno výše, čím je dítě s hypertenzí mladší, tím více je pravděpodobná sekundární forma HT a tím podrobnější vyšetření je indikováno.

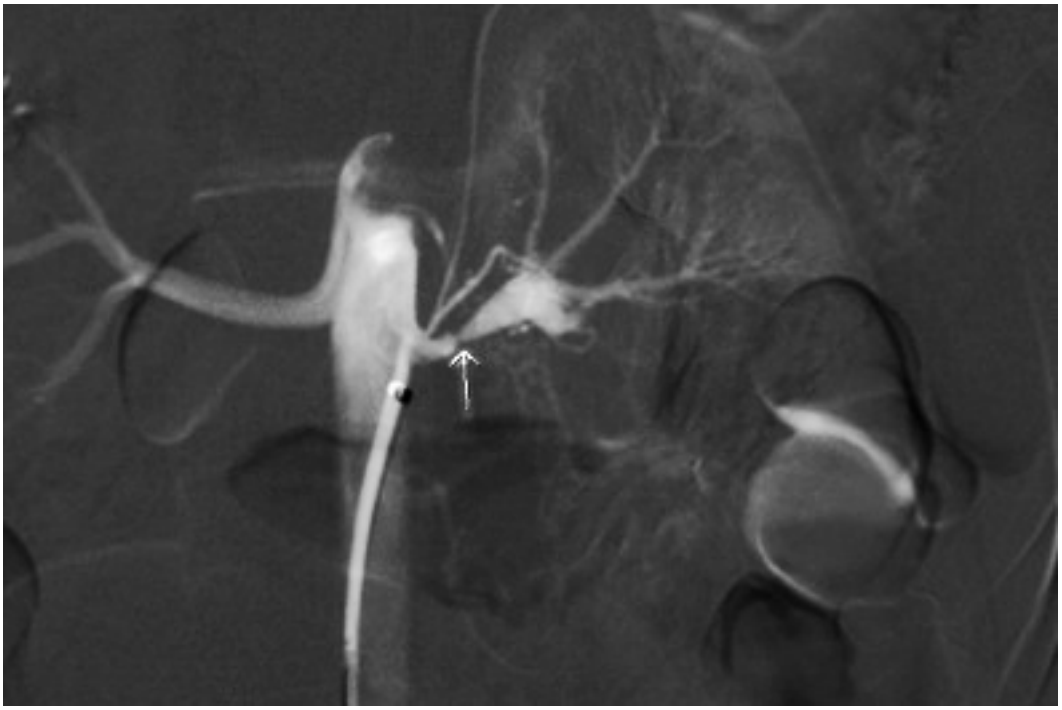
Podle vyvolávajících příčin dělíme sekundární HT v souladu s doporučeními ČKS na renální, vaskulární, endokrinní a hypertenzi z neurologických příčin (tab. 32.7).

Tab. 32.7: Nejčastější příčiny sekundární hypertenze v dětství

Renální (renoparenchymatózní)	Vaskulární	Endokrinní	Centrální nervový systém
Pyelonefritida	koarktace aorty	hyperthyreóza	tumory
Glomerulonefritida	postižení renální arterie (renovaskulární)	hyperparathyreóza	krvácení
	• stenóza		
	• trombóza		
	• aneuryzma		
	• fibromuskulární dysplazie		
Hydronefróza	trombóza renální žíly	kongenitální adrenální hyperplazie	
Dysplazie ledvin	vaskulitida	Cushingův syndrom	
Polycystická ledvina	neurofibromatóza	primární hyperaldosteronismus	
Vesikoureterální reflux	Willimsův-Beurenův syndrom	feochromocytom	
Ureterální obstrukce	postkatetrizační trombóza umbilikální tepny	diabetická nefropatie	
Tumory, úrazy ledvin		Liddleův syndrom	
Rejekce štěpu po transplantaci ledvin			
Systémový lupus erythematodes			

Renoparenchymatózní HT je nejčastější formou sekundární hypertenze v dětském věku (60–80 % sekundárních forem). Poškození ledvinného parenchymu je nejčastěji způsobeno pyelonefritidou, glomerulonefritidou, refluxovou nebo obstrukční uropatií. Příčinou může být i renální insuficience, polycystické choroby ledvin či multicystická dysplazie ledvin.

Druhým nejčastějším důvodem pro rozvoj sekundární HT je renovaskulární hypertenze (cca 5 %), nejčastěji je vyvolána stenózou renální arterie (obr. 32.3, 32.4) nebo fibromuskulární dysplázií (obr. 32.5).

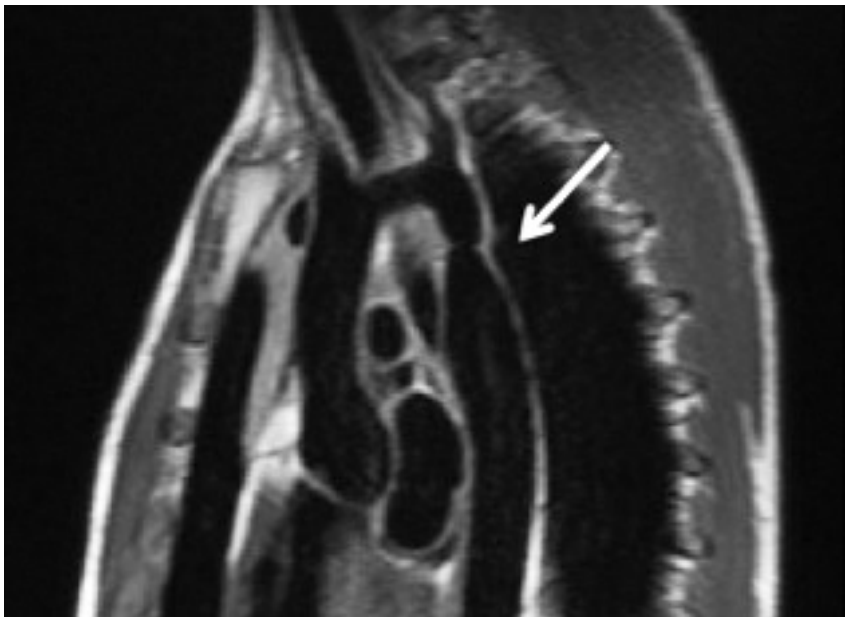


Obr. 32.3: Perkutánní transluminární angiografie (PTA) renálních tepen – zobrazení levé horní renální tepny se stenózou, viz šipka (z archivu FN Olomouc)

Obr. 32.4: Perkutánní transluminární angiografie (PTA) renálních tepen – do levé stenotické renální arterie je zaveden dilatační balón (z archivu FN Olomouc)

Obr. 32.5: CT angiografie renálních tepen (MIP koronární rekonstrukce): vlevo jsou dvě renální tepny s hemodynamicky významnou stenózou horní renální tepny (šipka) v důsledku fibromuskulární dysplazie (z archivu FN Olomouc)

Z kardiologických příčin HT je nejčastější nepoznaná koarktace aorty (1–5 %), s níž se můžeme setkat i u starších dětí (obr. 32.6). Základním screeningovým vyšetřením je palpace pulzu na femorálních arteriích a auskultace šelestu mezi lopatkami při preventivních prohlídkách. Vzácnější příčinou jsou hemodynamicky významná Botalova dučej nebo arteriovenózní píštěl.



Obr. 32.6: MRI aorty u 13letého chlapce s nově diagnostikovanou hypertenzí, T1 sekvence, sagitální zobrazení. Na snímku je dobře patrná stenóza sestupné aorty (šipka), odpovídající koarktaci (z archivu FN Olomouc)

Za 1–5 % sekundárních HT jsou zodpovědné endokrinní příčiny, přičemž nejčastější jsou endokrinní poruchy sekrece hormonů dřeně a kůry nadledvin (feochromocytom, Cushingův syndrom, hyperaldosteronismus, vzácné hypertenzní formy kongenitální adrenální hyperplázie). Do diferenciální diagnostiky patří rovněž onemocnění štítné žlázy (hyperthyreóza, ale vzácně i hypothyreóza).

Neurologické příčiny hypertenze jsou v dětském věku velmi vzácné, ale o to větší význam má jejich včasná diagnóza, protože často vyžadují urgentní léčbu vyvolávajícího onemocnění. Arteriální HT, často v kombinaci s bradykardií, může být prvním příznakem závažné nitrolební hypertenze zapříčiněné např. úrazem, krvácením, tumorem mozku nebo malfunkcí ventrikuloperitoneálního shuntu u dítěte s obstrukčním hydrocefalem.

32.5 Diagnostický algoritmus u dítěte s hypertenzí

Anamnéza

HT může být u mírných forem dlouho asymptomatická a bývá náhodně zjištěna při preventivních prohlídkách. Cíleně se ptáme na následující symptomy: bolesti hlavy, epistaxe, zvýšená únavnost a pocení.

Pro novorozenecký věk jsou typické nespecifické příznaky ve smyslu neklidu, zvýšené dráždivosti, problémů s krmením, v závažných případech se objevují křeče, srdeční nebo respirační selhání. Tyto situace musí být indikací k neprodlenému změření TK.

Dále pátráme v rodinné anamnéze po výskytu hypertenze u rodičů, prarodičů a sourozenců. Zjišťujeme zvýšený familiární výskyt ischemické choroby (infarkt myokardu, cévní mozkové příhody), diabetu mellitu a chorob se vztahem k hypertenzi (onemocnění ledvin a endokrinopatie).

V osobní anamnéze se zaměřujeme na perinatální anamnézu (nezralost, porodní hmotnost, poporodní adaptace), renální onemocnění (záněty, hematurie, proteinurie atd.), kardiální příznaky (šelest, klaudikace aj.).

Ve farmakologické anamnéze je důležité zejména užívání hormonální antikoncepce, kortikosteroidů, anabolických preparátů, drog.

V sociální anamnéze nás zajímá kouření, konzumace alkoholu, způsob trávení volného času, stravovací návyky (solení). U výkonnostních a vrcholových sportovců může hrát roli charakter a struktura tréninku (podíl dynamické a izometrické zátěže) a podávání podpůrných prostředků (stimulancia, výživové doplňky).

Fyzikální vyšetření

Při fyzikálním vyšetření se zaměřujeme na odhalení příznaků onemocnění, která jsou příčinou sekundární HT a na symptomy poškození cílových orgánů v důsledku HT.

Jedná se zejména o příznaky onemocnění ledvin (otoky víček, končetin, hmatná zvětšená ledvina), endokrinopatií (struma, protruze bulbů, cushingoidní habitus), srdečních onemocnění (šelest, hmatný vír, pulzace femorálních arterií). Důležité je změření tělesné výšky, hmotnosti a body mass indexu, a jejich zhodnocení dle percentilových tabulek.

Laboratorní a přístrojová vyšetření

Rozsah vyšetření je přísně individuální a závisí na věku dítěte, závažnosti hypertenze a na přítomnosti příznaků svědčících pro sekundární hypertenzi. Respektujeme pravidlo, že čím je dítě mladší a hypertenze závažnější, tím podrobnější musejí být vyšetření s cílem odhalit velmi pravděpodobnou sekundární hypertenzi.

Při stanovení vyšetřovacího postupu zohledňujeme rovněž věk dítěte, protože pro konkrétní věkové skupiny existují typické příčiny – viz tab. 32.8.

Tab. 32.8: Nejčastější příčiny hypertenze v jednotlivých věkových skupinách u dětí

Věková skupina	Nejčastější příčiny hypertenze
Novorozenci a kojenci	trombóza renální arterie nebo vény vrozená onemocnění ledvin koarktace aorty
Batolecí a předškolní věk (1–6 let)	renoparenchymatózní renovaskulární koarktace aorty
Mladší školní věk (6–10 let)	renoparenchymatózní renovaskulární primární
Starší školní věk a adolescenti (11–18 let)	primární renoparenchymatózní léky indukované

Při indikaci vyšetření používáme tzv. stupňovitý postup, přičemž vycházíme z doporučení ČKS (tab. 32.9). V prvním stupni provádíme rutinní vyšetření, která by měla být provedena u všech dětských pacientů s HT bez ohledu na její výši a věk dítěte.

U pacientů s podezřením na sekundární formu HT indikujeme další specializovaná vyšetření. Velmi uvážliví musíme být při indikaci invazivních diagnostických postupů jako je klasická angiografie, vyšetření s vysokou radiační zátěží (CT) a rovněž zohledňujeme ekonomickou náročnost v poměru k diagnostické výtěžnosti.

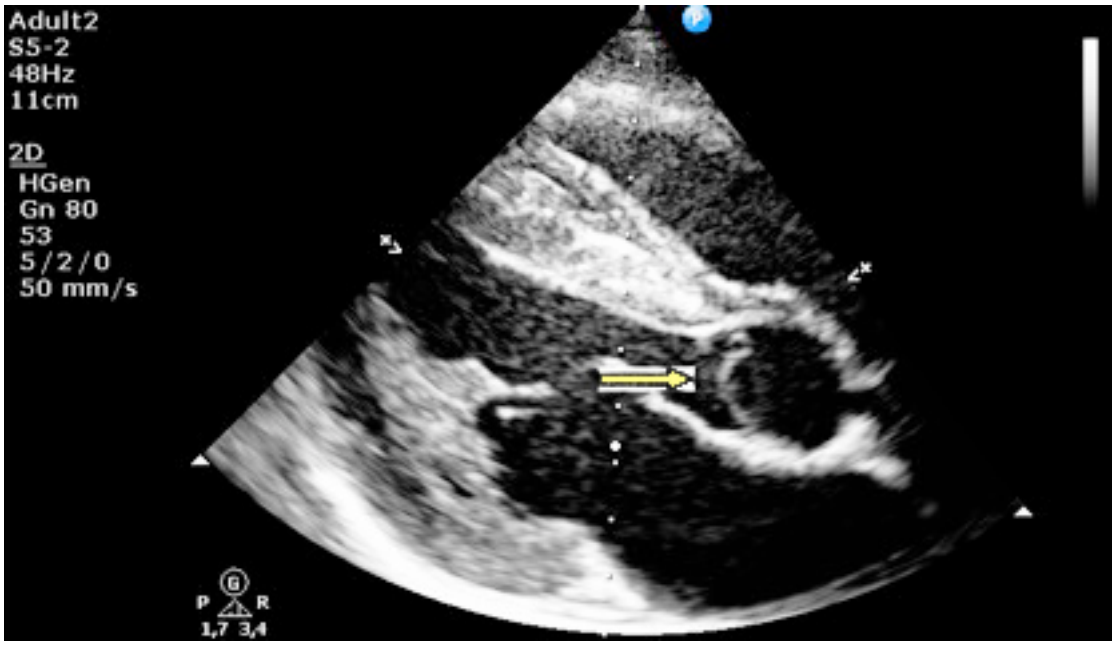
Tab. 32.9: Laboratorní vyšetření při hypertenzi dle doporučení ČKS

Rutinní vyšetření
krevní obraz
urea, kreatinin, glykémie, Na, K, Ca
lipidy (triglyceridy, celkový cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol)
moč: chemicky, sediment, mikroalbuminurie
hormony štítné žlázy (FT4, TSH)
sonografie ledvin a nadledvin
echokardiografie s vyšetřením aorty na koarktaci
EKG
Další doporučená vyšetření
aldosteron
plazmatická reninová aktivita
kyselina vanilmandlová v moči
dopamin, adrenalin, noradrenalin v plazmě
ambulantní 24hodinové monitorování TK
zátěžová ergometrie
DMSA scan Tc99m

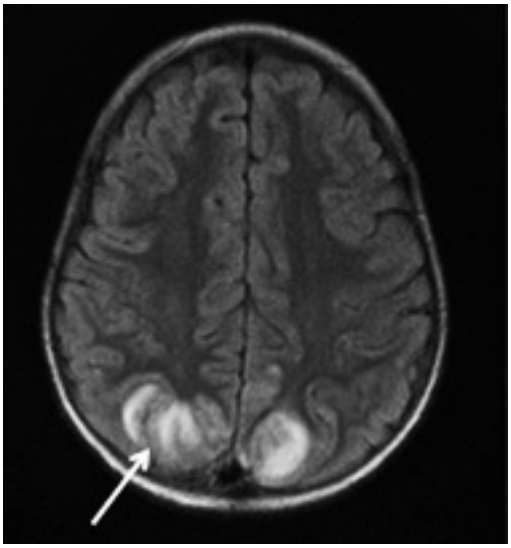
Speciální testy po obdržení výsledků výše uvedených vyšetření
barevné doplerovské vyšetření renálních arterií
digitální subtrakční renální angiografie
magnetická rezonance s angiografií
spirální CT s kontrastem
izotopové studie s captoprilem
steroidy v moči a komplexní endokrinologické vyšetření
oční pozadí při maligní hypertenzi s encefalopatií
molekulárně genetické studie

32.6 Terapie hypertenze

Cílem léčby hypertenze je nejen normalizace hodnot krevního TK, tj. dosažení TK pod 90. percentilem, ale rovněž prevence vzniku nebo normalizace již vzniklého hypertenzního poškození cílových orgánů: srdce, cév, ledvin a mozku, např. hypertrofie levé komory srdeční (obr. 32.7), hypertenzní angiopatie sítnice, hypertenzní nefroangioskleróza, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie u onkologicky nemocných či imunosuprimovaných pacientů (obr. 32.8) a snížení kardiovaskulární morbidity a mortality.



Obr. 32.7: Echokardiografické vyšetření 13letého chlapce s nově diagnostikovanou hypertenzí v důsledku dříve nepoznané koarktace aorty – parasternální dlouhá osa. Vidíme koncentrickou hypertrofii myokardu levé komory, šipka ukazuje doming přidružené bikuspidální chlopně (z archivu FN Olomouc)



Obr. 32.8: MR mozku – flair sekvence u 8letého pacienta s hypertenzí, který byl léčen infliximabem pro ulcerózní kolitidu – ložiska se zvýšenou intenzitou signálu okcipitálně odpovídající vazogennímu edému (šipka) v důsledku syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (z archivu FN Olomouc)

U dětí je nutno pečlivě zvážit poměr mezi přínosem a riziky medikamentózní terapie, která je vždy dlouhodobá a často celoživotní. Prvním krokem, zejména u pacientů s primární HT, jsou výše zmiňovaná režimová nefarmakologická opatření – redukce nadváhy, omezení solení, zvýšení pohybové aktivity. U pacientů se sekundární hypertenzí se vždy snažíme léčit a stabilizovat základní onemocnění.

32.6.1 Farmakoterapie

Farmakologická léčba musí být zahájena v dětském věku u pacientů se symptomatickou HT, sekundární HT, hypertenzí doprovázenou postižením cílových orgánů, diabetem mellitem a jakoukoliv hypertenzí přetrvávající i přes nefarmakologická opatření déle než 6–12 měsíců.

Na rozdíl od dospělé populace nebyla doposud provedena žádná dlouhodobá, kontrolovaná studie zkoumající efekt antihypertenzní terapie v dětství na kardiovaskulární morbiditu.

Doporučení pro dětský věk jsou odvozena od doporučení pro dospělé nebo jsou postavena na krátkodobých, nekontrolovaných studiích s malým počtem dětských pacientů. Většina preparátů podávaných dětským hypertonikům je tedy v režimu off-label terapie.

K medikamentózní terapii hypertenze u dětí máme k dispozici β-blokátory, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibitory), dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů, blokátory receptorů AT_1 pro angiotenzin II a diuretika (tab. 32.10). Výběr léku je s výjimkou některých onemocnění ponechán na ošetřujícím lékaři. Naopak u dětí s renoparenchymatózní HT, diabetem mellitem nebo mikroalbuminurií byl prokázán lepší efekt léčby pomocí ACE inhibitorů, jedná se tedy v této indikaci o léky první volby.

Tab. 32.10: Léky pro léčbu hypertenze v dětském věku a dospívání

Skupina léků	Dávka	Kontraindikace
Inhibitory ACE		
Captopril	0,3 mg/kg/dávku, 2–3x denně	stenóza renální arterie, hyperkalémie, gravidita
Enalapril	0,08 mg/kg/dávku, 2–3x denně	
Ramipril	1,5–6,0 mg/m^2/den, 1x denně	
Diuretika		
Hydrochlorothiazid	0,5–1,0 mg/kg/den, 1x denně, max. 50 mg/den	dna, selhávání ledvin, diabetes mellitus, gravidita, porucha glukózové tolerance
Chlorthalidon	0,3–2 mg/kg/den, 1x denně, max. 50 mg/den	
Spironolacton	1–1,33 mg/kg/den, 2–3x denně, max. 100 mg/den	
Amilorid	0,4–0,625 mg/kg/den, 1x denně, max. 20 mg/den	
Furosemid	0,5–2 mg/kg/den, 1–2x denně, max. 6 mg/kg/den	
Beta-adrenergní blokátory		
Propranolol	1–2 mg/kg/den, 2–3x denně,	astma bronchiale, atrio-ventrikulární blok 2. nebo 3. stupně
Metoprolol	0,5–1 mg/kg/den, 1x denně, max. 200 mg/den	
Atenolol	0,5–1 mg/kg/den, 1–2x denně, max. 100 mg/den	
Kalciové blokátory (dlouhodobě působící)		
Amlodipin	0,06–0,35 mg/kg/den, 1x denně	srdeční selhávání, tachyarytmie
Felodipin	2,5–10 mg/den, 1x denně	
Blokátory receptoru AT1 pro angiotenzin II		
Losartan	0,75–1,44 mg/kg/den, 1x denně, max. 100 mg/kg/den	stenóza renálních arterií, těhotenství
Irbesartan	75–150 mg/den, 1x denně	

Terapii HT v dětství zahajujeme v souladu s doporučením ČKS. Začínáme vždy jen jedním lékem v nejnižší uvedené dávce a při přetrvávání HT postupně navyšujeme až na maximální doporučenou dávku, teprve pak přidáváme další lék. Kombinovanou léčbu více léky vyžaduje většinou jen sekundární HT.

U dětí s primární hypertenzí se používá kombinovaná terapie velmi vzácně i u adolescentů. Hypertenze, která je rezistentní ke změně životního stylu i medikamentózní léčbě až třemi léky včetně diuretik, může být zvláště u obézních pacientů projevem špatné adherence k léčbě nebo jde nejspíše o sekundární hypertenzi.

V poslední době někteří autoři doporučují jinou strategii léčby, při níž v případě nedostatečného účinku nízké dávky prvního léku přidáváme hned lék další, aniž bychom v medikaci dosahovali maximálních doporučovaných dávek. Výhodou této kombinované strategie je možnost využití různých mechanizmů účinku při minimálním výskytu nežádoucích efektů léčby.

Cílem terapie je snížit TK pod 90. percentil, u dětí s diabetes mellitus a renálním onemocněním pod 75. percentil a u dětí s hypertenzním poškozením orgánů nebo v chronickém renálním selhání s mikroalbuminurií pod 50. percentil.

V průběhu farmakoterapie je nutné pacienta trvale dispenzarizovat a monitorovat nežádoucí účinky léčby. Velkým problémem je non-compliance zejména adolescentních pacientů, u nichž je někdy nutná i spolupráce s dětským psychologem.

32.7 Závěr

Arteriální hypertenze patří mezi hlavní rizikové faktory kardiovaskulární morbidity a mortality. Její prevalence v dětském věku není příliš vysoká, postihuje přibližně 1 % dětí, ale na druhou stranu se výrazně častěji setkáváme se sekundární formou HT vyžadující okamžitou terapii hypertenze i základního onemocnění. Včasná diagnostika a léčba HT může významně snížit riziko předčasného rozvoje ischemické choroby srdeční v dospělosti a předejít postižení cílových orgánů.

Doporučená literatura

1. Šamánek M. et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze v dětství a dospívání vypracované pracovní skupinou dětské kardiologie. Cor Vasa 2009; 51(3):227–235.
2. National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in children and adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood Pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004;114(2 Suppl 4th. Report):555–76.
3. Seeman T. Hypertenze u dětí a adolescentů. Kardiol Rev 2006;8(1–2):36–43.
4. Soergel M et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. J Pediatr 1997;130(2):178–84.
5. Urbina E et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension 2008;52:433–451.
6. Šuláková T., Janda J. Praktické aspekty 24hodinového ambulantního monitorování tlaku. Čes-slov Pediat 2008;63(5):256–265.
7. Urbanová Z., Šamánek M. Význam soli v prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Cor Vasa 2011; 53:257–259.
8. Pastucha D. et al. Hypertenze dětského věku a její vztah k inzulínové rezistenci. Pediatr pro Praxi 2007;8(4):237–239.

33 Kawasakiho syndrom (mukokutánní syndrom mízních uzlin)

Eva Klásková

Kawasakiho syndrom (KS), synonymem je mukokutánní syndrom mízních uzlin, patří mezi jednu z nejčastějších vaskulitid v dětském věku, která postihuje predilekčně malé a středně velké arterie. Zcela vzácně se může vyskytnout i v dospělosti. Poprvé byl popsán v roce 1967 japonským lékařem Tomisaku Kawasakim.

Klinicky se projevuje horečkou nejasné etiologie, zpravidla jednostrannou krční lymfadenopatií, změnami na rtech a sliznicích v dutině ústní, polymorfním exantémem a změnami na končetinách ve smyslu zarudnutí dlaní a plosek nohou a šupením kůže kolem nehtových lůžek. Délka trvání KS je limitovaná a u neléčených pacientů zpravidla trvá 12 dní.

Nejzávažnější komplikací tohoto onemocnění jsou aneuryzmata nebo ektázie na koronárních tepnách, které jsou detekovatelné u 15–25 % neléčených dětí. Změny v koronárním řečišti mohou být příčinou náhlého úmrtí nebo ischemické choroby srdeční u velmi mladých jedinců. Náhlá úmrtí u KS jsou prakticky vždy způsobena kardiovaskulárními komplikacemi.

Mortalita během hospitalizace je v USA odhadována na 0,17 %, výrazně pozitivní efekt na snížení mortality mělo rutinní zavedení léčby vysokodávkovanými imunoglobuliny. I přes pokroky v terapii se KS stal ve vyspělých zemích nejčastější příčinou získaného srdečního onemocnění u dětí a předstihl tak v počtu závažných komplikací revmatickou horečku.

Aneuryzmata se tvoří nejen v koronárním řečišti, ale mohou být detekována na dalších extraparenchymálních muskulárních arteriích, jako jsou např. a. brachialis, a. femoralis, a. renalis a a. celiaca. Častým klinickým příznakem KS bývají bolesti břicha a zvracení.

Etiologie

Etiologie Kawasakiho syndromu nebyla doposud plně objasněna. Klinická, epidemiologická a laboratorní data naznačují, že KS je spouštěn blíže neurčeným infekčním agens. Tuto teorii podporuje rovněž typická sezónní manifestace onemocnění v zimních a jarních měsících, věk pacientů a lokální výskyt. Dále jsou popsány ojedinělé kazuistiky přenosu KS mezi kontakty.

Vzhledem k výrazně vyšší incidenci KS u dětí, které žijí ve Východní Asii (Japonsko, Korea, Tchaiwan) nebo mají tento etnický původ, je předpokládána významná role genetických faktorů. Varianty nebo polymorfismus některých genů (např. gen pro angiotenzin-1 konvertující enzym) jsou asociovány s vyšší vnímavostí ke KS a s vyšší pravděpodobností vzniku koronárních aneuryzmat. Existuje zajímavá hypotéza, že u geneticky predisponovaných jedinců je KS vyvolán běžně se vyskytujícím infekčním agens.

Postižení cév zánětlivou reakcí (stejně jako u jiných vaskulitid) je výsledkem abnormální imunitní odpovědi, jež vede k poškození cévního endotelu a cévní stěny. V séru pacientů s KS byly nalezeny zvýšené hladiny cirkulujících imunokomplexů a protilátek proti endoteliálním buňkám. Ve stěně postižených cév byla detekována depozita IgA protilátek a neutrofilní infiltráty, typická je zvýšená aktivita makrofágů a CD8+ cytotoxických lymfocytů.

Dalšími rizikovými faktory jsou mužské pohlaví, věk mezi 6 měsíci až 5 lety a pozitivní rodinná anamnéza výskytu KS. Poměr chlapců a dívek je odhadován na 1,5 : 1.

Incidence

Incidence KS je výrazně geograficky závislá a podle literárních údajů má mírně vzestupnou tendenci. Ve východoasijských zemích je udávána u dětí mladších pěti let mezi 40–110 případy na 100 000. Vůbec nejčastěji se KS vyskytuje v Japonsku. Asijské děti onemocní až 6× častěji než děti jiného etnika.

V České republice je incidence KS odhadována na 1,6/100 tisíc dětí do 5 let. Tato data byla získána na základě dvouleté prospektivní studie sledující incidenci vaskulitid v České republice.

33.1 Diagnostická kritéria klasické formy Kawasakiho syndromu

Stanovení diagnózy klasické formy KS vyžaduje přítomnost horečky po dobu 5 a více dní a 4 z 5 následujících diagnostických kritérií uvedených v tab. 33.1.

Prvním krokem musí být vyloučení jiného onemocnění s podobným klinickým obrazem.

Tab. 33.1: Diagnostická kritéria Kawasakiho syndromu

Diagnostická kritéria	Klinické projevy
Změny na končetinách	akutní – zarudnutí plosek a dlaní, otoky rukou a nohou
	subakutní – šupení kůže v okolí nehtových lůžek na horních i dolních končetinách
Polymorfní exantém	
Oboustranná bulbární konjunktivitida	
Změny na rtech a sliznici dutiny ústní a nosohltanu	popraskané rty, jahodový jazyk, difuzní překrvení sliznic
Krční lymfadenopatie	zpravidla jednostranná, alespoň jedna uzlina s průměrem > 1,5 cm při sonografickém šetření

- Pro Kawasakiho syndrom je charakteristická remitující horečka, která dosahuje 39 °C, často přes 40 °C. Pokud není dítě adekvátně léčeno, febrilie přetrvávají v průměru 11 dní, avšak u některých pacientů mohou trvat až 3–4 týdny. Po nasazení účinné terapie dochází obvykle k poklesu teploty během 2 dní.
- Změny na končetinách jsou zpravidla nenápadné. Zarudnutí dlaní a plosek a bolestivá indurace rukou a nohou se objevují v akutní fázi onemocnění. Deskvamace kůže na prstech rukou a nohou začíná kolem nehtových lůžek ve 2.–3. týdnu od nástupu prvních symptomů, šupení kůže může přejít i na dlaně a plosky. Jeden až dva měsíce po nástupu horečky lze pozorovat hluboké transverzální rýhy na nehtech, tzv. Beauovy linie.
- Exantém se obvykle manifestuje během prvních pěti dní KS. Ve většině případů má difuzní makulopapulózní charakter, vzácně se setkáváme s urtikariálními, skarlatiniformními, drobnými mikropustulárními nebo erytéma multiforme-like eflorescencemi. Vyrážka se

typicky šíří na trup, končetiny a perineum. U malých dětí je častá záměna za tzv. plenkovou dermatitidu.

- Oboustranná bulbární konjunktivitida bez exudace je časným klinickým příznakem. Lehké formy iridocyklitidy a přední uveitidy se projevují světloplachostí a pálením očí.
- Změny na rtech a v dutině ústní zahrnují erytém, popraskání, olupování a krvácení ze rtů. Jahodový jazyk nelze klinicky odlišit od stejného příznaku u spály.
- Krční lymfadenopatie je posledním klinickým diagnostickým kritériem. Je obvykle jednostranná, při sonografickém vyšetření prokazujeme nejméně jednu lymfatickou uzlinu větší než 1,5 cm. Typické je zvětšení více lymfatických uzlin bez kolikvace a bez zarudnutí kůže nad uzlinou.

Obr. 33.1: Typické změny na sliznicích – jahodový jazyk, rozpraskané rty (zdroj UpToDate.com 2012)

Obr. 33.2: Typické změny na očních spojivkách – oboustranná bulbární konjunktivitida (zdroj UpToDate.com 2012)

Obr. 33.3: Typické změny na horních končetinách – erytém na dlaních (zdroj UpToDate.com 2012)

33.2 Další klinické a laboratorní nálezy

Diagnóza Kawasakiho syndromu vychází výhradně z klinických symptomů. I když dosud nebyl nalezen žádný laboratorní marker specifický pro KS, mohou být laboratorní nálezy užitečné při stanovení správné diagnózy.

Postižení **kardiovaskulárního systému** je nejzávažnějším symptomem akutní fáze KS a nejzávažnější příčinou dlouhodobé morbidity i mortality. V akutní fázi se KS manifestuje zejména postižením koronárních arterií, perikarditidou a myokarditidou. Klinickými příznaky jsou tachykardie, cvalový rytmus, funkční šelest při anemizaci dítěte a hyperkinetické cirkulaci, symptomy srdečního selhávání a nízkého srdečního výdeje při myokardiální dysfunkci. Na EKG můžeme pozorovat síňové a komorové arytmie, prodloužení PR intervalu nebo nespecifické změny ST intervalu a T vlny.

Extrakardiální příznaky jsou rovněž velmi časté a mohou vést k mylné diagnóze.

Následující tabulka zobrazuje klinické nálezy, které bývají často asociované s KS. Nejedná se však o diagnostická kritéria.

Tab. 33.2: Přídatné klinické nálezy u KS

Postižení kardiovaskulárního systému	ektázie nebo aneuryzmata koronárních arterií
	myokarditida, perikarditida
	chlopenní regurgitace
	srdeční selhání
	Raynaudův fenomén
	periferní gangrény
Muskuloskeletární systém	artritida
	artralgie
Gastrointestinální trakt	průjem, zvracení, bolesti břicha
	jaterní dysfunkce
	hydrops žlučníku
Centrální nervový systém	aseptická meningitida
	percepční porucha sluchu
Urogenitální systém	uretritis
Další příznaky	přední uveitida
	deskvamující exantém v tříslech

Diagnózu KS mohou podpořit některé laboratorní nálezy:

V **krevním obraze** je z typická **leukocytóza s posunem doleva** v akutním stadiu nemoci. Leukopenie je naopak vzácná. Trombocytóza nastupuje v pozdější fázi KS, obvykle v druhém týdnu, počty trombocytů se pohybují mezi 500–1 000×10^9/l, k normalizaci dochází u nekomplikovaných průběhů ve 4.–8. týdnu od počátku KS.

Charakteristická je **elevace zánětlivých markerů** – CRP a sedimentace erytrocytů.

Tab. 33.3: Přídatné laboratorní nálezy

Změny v krevním obraze	leukocytóza, zvýšený počet neutrofilních granulocytů s posunem doleva
	anémie
	trombocytóza po prvním týdnu trvání KS
Elevace zánětlivých markerů	zvýšená sedimentace erytrocytů
	elevace CRP
Změny ve vnitřním prostředí	hyponatrémie
	hypoalbuminémie
Elevace troponinu	
Jaterní testy	zvýšení jaterních transamináz
	zvýšení GMT
Sterilní pyurie	
Pleocytóza v mozkomíšním moku	
Leukocytóza v synoviální tekutině	

Klinické příznaky, na nichž je diagnóza KS založena, nejsou specifické pouze pro KS, proto je nezbytné zvažovat i jiné příčiny než pouze Kawasakiho syndrom. Nejčastější onemocnění, která mohou být zaměněna za KS, jsou uvedena v následujícím výčtu.

Diferenciální diagnóza Kawasakiho syndromu:

- virová exantémová onemocnění (např. spalničky, adenoviry, enteroviry, EBV-virus),
- spála,
- stafylokokový syndrom toxického šoku,
- Steven-Johnsonův syndrom,
- juvenilní revmatoidní artritida,
- alergická reakce na léky,
- leptospiróza.

33.3 Inkompletní (atypická) forma Kawasakiho syndromu

U části dětí nemusí být klinický obraz KS plně vyjádřen a nemocní nesplňují dostatečný počet diagnostických kritérií, i když jejich stav napovídá, že symptomy by mohly být důsledkem KS. Mluvíme o tzv. inkompletní neboli atypické formě KS. Důležité je, že i tyto děti jsou ohroženy kardiovaskulárními komplikacemi včetně rozvoje koronárních aneuryzmat.

Incidence inkompletní formy KS je neznámá. Inkompletní KS je častější u kojenců mladších 6 měsíců. V retrospektivní japonské studii představovala inkompletní forma KS 10 % všech případů.

Stanovení diagnózy inkompletního KS je velmi obtížné, protože závisí především na klinickém úsudku zkušeného lékaře a přítomnosti podpůrných laboratorních známek. Vždy je nutné pečlivě vyloučit jiné choroby asociované s horečkou (viz výčet Diferenciální diagnóza Kawasakiho syndromu).

Americká kardiologická společnost (AHA) a Americká akademie pro pediatrii (APA) publikovaly ve svých doporučeních algoritmus pro stanovení diagnózy inkompletní formy KS. Cílem je rozpoznat pacienty rizikové pro vznik koronárních aneuryzmat, kteří by měli prospěch z včasného zahájení léčby vysokodávkovanými imunoglobuliny, i když nesplňují všechna kritéria KS.

Zvýšenou pozornost je třeba věnovat zvláště dětem mladším šesti měsíců, u nichž trvá horečka nejasné etiologie 7 dní a déle, a to i při absenci klinických kritérií, a pacientům s horečkou delší než 5 dní, s nejméně 3 diagnostickými kritérii KS.

U těchto nemocných je dle AHA/AAP je doporučeno provedení následujících laboratorních testů – stanovení CRP nebo sedimentace erytrocytů, vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem, močového sedimentu, stanovení sérové hladiny alanin transaminázy (ALT) a albuminu. Diagnózu inkompletní formy KS podporují zvýšené hladiny reaktantů akutní fáze zánětu, leukocytóza ≥ $15x10^9$/l, trombocytóza ≥ $450x10^9$/l, normocytární normochromní anémie, pyurie, elevace ALT a sérová hladina albuminu ≤ 30 g/l.

Nedílnou součástí diagnostického algoritmu je echokardiografické vyšetření. Pro KS jsou charakteristické změny na koronárních arteriích (ektázie, aneuryzmata), pokles kontraktility levé komory, mírná mitrální regurgitace a perikardiální výpotek.

Léčba je v případě podezření na KS indikována u dětí s elevací zánětlivých markerů a nejméně třemi pomocnými laboratorními kritérii nebo s abnormálním echokardiografickým nálezem.

Prognóza inkompletní formy Kawasakiho syndromu je nejistá. Starší studie, které zahrnovaly pouze děti s koronárním aneuryzmaty, udávaly vysokou mortalitu přesahující 40 %. Dle současných poznatků je další osud nemocných shodný s těmi s kompletní formou KS.

33.4 Kardiologické vyšetření u Kawasakiho syndromu

Nejzávažnějšími důsledky KS vyplývají z postižení kardiovaskulárního systému, zejména koronárního řečiště.

V akutní fázi KS se můžeme setkat se symptomy akutní myokarditidy a perikarditidy. Varovnými klinickými příznaky bývá tachykardie, cvalový rytmus a nový srdeční šelest. Šelest je obvykle akcidentální. Vzácně se můžeme setkat se známkami nízkého srdečního výdeje a s příznaky rozvíjejícího se šokového stavu.

EKG

Na EKG pacientů s KS lze detekovat různé arytmie, prodloužení PQ a QT intervalu nebo nespecifické změny ST segmentu. Rozvoj koronárních aneuryzmat může vést k akutnímu infarktu myokardu.

Důležitou součástí dlouhodobého sledování dětí po proběhlém KS, u nichž došlo k rozvoji koronárních aneuryzmat, je zátěžové EKG neboli bicyklová ergometrie. Během vyšetření pátráme po zátěži indukované ischemii myokardu. Toto vyšetření je velmi nápomocné při rozhodování, zda indikovat kontrolní koronarografické vyšetření u dětí s koronárními aneuryzmaty.

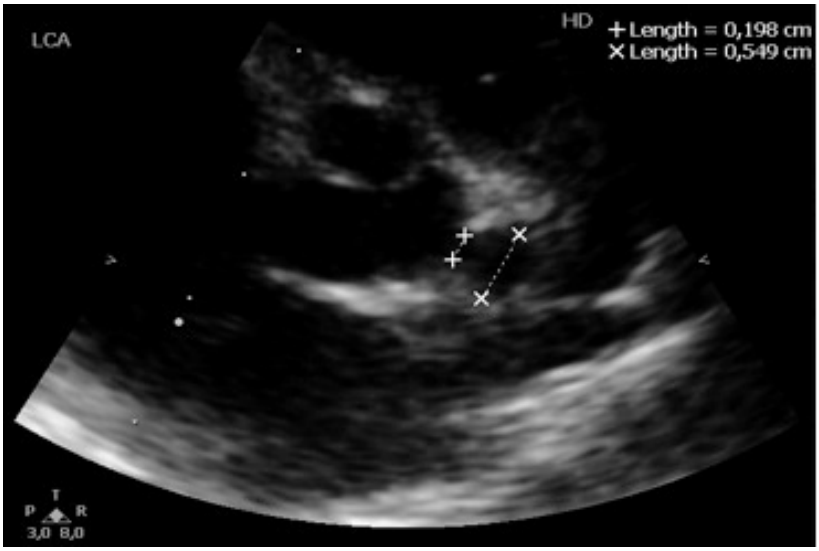
Echokardiografické vyšetření

Echokardiografické vyšetření má být provedeno co nejdříve u všech dětí s podezřením na KS. Vstupní vyšetření je zacíleno na posouzení morfologie proximálních částí obou koronárních arterií, na funkci levé komory, na funkci srdečních chlopní a na eventuální přítomnost perikardiálního výpotku. Echokardiografické vyšetření by mělo být provedeno ultrazvukovou sondou s co nejvyšší rozlišovací schopností, abychom byli schopni vizualizovat tak malé struktury, jako jsou koronární arterie. Pokud je dítě neklidné, je nezbytné malého pacienta sedovat midazolamem nebo chloralhydratem.

Při echokardiografickém vyšetření koronárních tepen se zaměřujeme na stanovení jejich vnitřního rozměru, zejména na detekci ektázií nebo aneuryzmat. Jako koronární aneuryzma definujeme takové rozšíření koronární tepny, které je minimálně jeden a půl násobkem průměru tepny před a za aneuryzmatem.

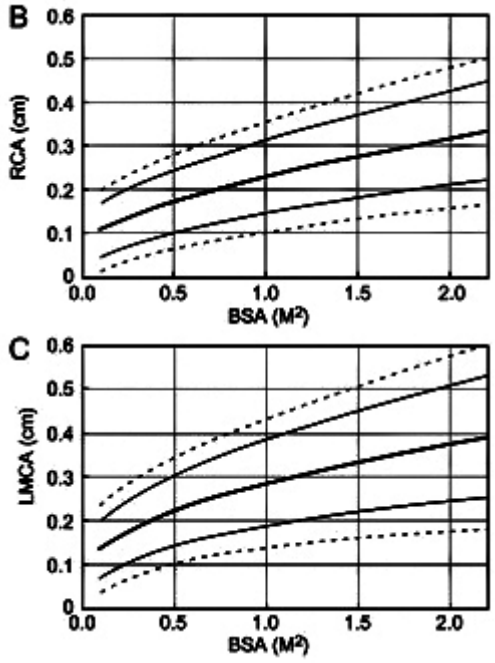
Aneuryzmata dělíme na fusiformní a sakulární. Pro sakulární aneuryzmata je typické, že axiální a longitudinální rozměry aneuryzmatu jsou podobné, zatímco pro fusiformní aneuryzmata je typický vřetenovitý tvar.

Koronární aneuryzmata dále klasifikujeme dle velikosti. Podle Americké kardiologické společnosti (AHA) mluvíme o malých aneuryzmatech při jejich vnitřním průměru < 5 mm, o středních aneuryzmatech při rozměrech 5–8 mm a o velkých aneuryzmatech při vnitřním průměru > 8 mm.



Obr. 33.4: Středně velké aneuryzma proximální části levé koronární arterie u 12letého pacienta s Kawasakiho syndromem (z archivu FN Olomouc)

V případě, že je koronární arterie dilatována, ale nedetekujeme aneuryzmatické rozšíření, mluvíme o ektázii. Naměřené rozměry vždy vztahujeme k tělesnému povrchu pacienta. Používáme normy vypracované de Zorzim (obr. 33.5).



Obr. 33.5: Nomogram zobrazující průměrnou velikost a rozmezí hodnot 2 SD a 3 SD proximální části levé (LMCA) a proximální části pravé koronární arterie (RCA) – vztaženo k tělesnému povrchu (zdroj Pediatrics 2004; 114: s. 1718)

Výhodou echokardiografického vyšetření je jeho snadná opakovatelnost, nižší cena, neinvazivnost. Nevýhodou je, že dokáže spolehlivě zobrazit pouze proximální části koronárních arterií. Vyšetření je rovněž limitováno zkušenostmi vyšetřujícího lékaře.

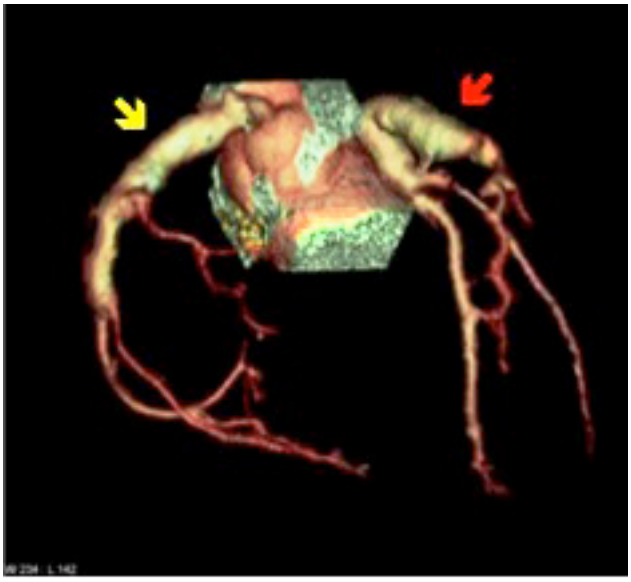
Multidetektorová výpočetní tomografie koronárního řečiště

S rozvojem nových neinvazivních metod lze zobrazit změny na koronárních arteriích i bez použití klasické koronarografie, která však nadále zůstává zlatým standardem.

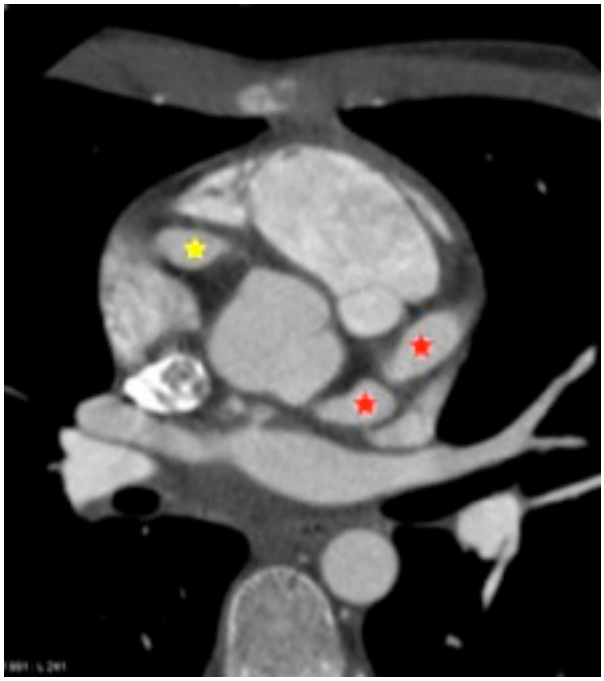
Neinvazivní metody zobrazení koronárního řečiště jsou indikovány u pacientů, u nichž nepředpokládáme nutnost intervenčního zákroku na koronárních arteriích, např. dilatace stenóz nebo implantace stentu.

Výhodou multidetektorové CT koronarografie je její vysoké kontrastní a prostorové rozlišení, které umožňuje detekovat patologické léze na koronárních arteriích nejen ve smyslu aneuryzmat a ektázii, ale i stenózy a trombotické léze. Navíc je tato metoda méně limitována tachykardií u dětí ve srovnání s magnetickou rezonancí srdce. Ve srovnání s echokardiografickým vyšetřením poskytuje podrobnější údaje o distálních částech koronárních tepen.

Na druhou stranu je provedení tohoto vyšetření vždy nutno zvažovat s ohledem na vysokou radiační zátěž a riziko aplikace jódové kontrastní látky.



Obr. 33.6: Multidetektorová CT koronarografie u 12letého pacienta s Kawasakiho syndromem – velká aneuryzmata v povodí obou koronárních arterií; levá koronární arterie – červená šipka, pravá koronární arterie – žlutá šipka (z archivu FN Olomouc)



Obr. 73.7: Multidetektorová CT koronarografie u 12letého pacienta s Kawasakiho syndromem – velká aneuryzmata v povodí obou koronárních arterií; levá koronární arterie – červené hvězdičky, pravá koronární arterie – žlutá hvězdička (z archivu FN Olomouc)

Magnetická rezonance srdce

I když magnetická rezonance (MR) srdce nepatří mezi rutinně prováděná vyšetření u dětí, jedná se o novou diagnostickou metodu, která umožňuje neinvazivně a bez radiační zátěže zobrazit koronární řečiště u dětských pacientů.

Pokud je do vyšetřovacího protokolu zahrnut i zátěžový test s adenosinem, lze identifikovat i ischemii myokardu. Ložiska infarktu se zobrazí po podání kontrastní látky ve fázi pozdního sycení.

Nevýhodou MR ve srovnání s CT koronarografií je vysoká cena a skutečnost, že vzhledem k délce vyšetření je k získání kvalitního obrazu dítě nutno analgosedovat. K optimalizaci výtěžnosti je navíc často potřebné zpomalit srdeční akci dítěte podáním β-blokátoru.

Zátěžové vyšetření

U pacientů s koronárními aneuryzmaty je doporučeno opakované provádění zátěžového vyšetření. Cílem je včasné zachycení zátěží indukované ischemie. Vyšetření je limitováno schopností dítěte spolupracovat a technickými podmínkami. Většina bicyklových ergometrů vyžaduje výšku dítěte minimálně 120–130 cm.

Angiografie a srdeční katetrizace

Selektivní koronarografie je historicky považována za zlatý standard při vyšetřování koronárního řečiště u dětí s KS. Toto vyšetření dává podrobné údaje o anatomii koronárních arterií i o kolaterálním řečišti.

Angiografie je spojena s vyšším rizikem nežádoucích komplikací a s vyšší radiační zátěží. Z tohoto důvodu ji indikujeme velmi uvážlivě u pacientů, u nichž předpokládáme na základě neinvazivních vyšetření potřebu revaskularizace.

33.5 Léčba Kawasakiho syndromu

Úspěšnost terapie KS je závislá na včasné diagnóze. Léčba je založena na podání kyseliny acetylsalicylové a vysokodávkovaných imunoglobulinů.

Vysokodávkované imunoglobuliny

Podle doporučení Americké kardiologické společnosti z roku 2004 má být léčba zahájena u všech nemocných, kteří splnili diagnostická kritéria KS. Terapie sestává z intravenózního aplikace vysokodávkovaných imunoglobulinů (IVIG) v dávce 2 g/kg v jedné infuzi v délce 8–12 hodin a z kyseliny acetylsalicylové v dávce 80–100 mg/kg/den rozdělené do 4 dávek.

Mechanizmus účinku IVIG zůstává nejasný, předpokládá se všeobecný protizánětlivý efekt spočívající mj. v modulaci hladin cytokinů, neutralizaci bakteriálních superantigenů a zvýšení aktivity T-supresorových buněk. Podání IVIG je indikováno v akutní fázi onemocnění.

IVIG signifikantně redukují vznik aneurysmat v koronárním řečišti a zkracují trvání horečky. Riziko rozvoje koronárních aneuryzmat u dětí léčených pouze kyselinou acetylsalicylovou se pohybuje kolem 26 %, zatímco u dětí léčených IVIG v dávce 2 g/kg/den klesá na 4 %. Dávka IVIG 2 g/kg se jeví dle metaanalýz jako nejvíce efektivní, nižší dávky jsou méně účinné, navýšení dávky nad 2 g/kg nevede k dalšímu snížení prevalence koronárních aneuryzmat.

Účinnost léčby IVIG je významně závislá na správném načasování terapie, nejúčinnější je podání během prvních 7–10 dnů onemocnění. Tomu odpovídají i doporučení AHA, podle nichž mají být IVIG podány nejlépe do 7. dne a nejpozději 10. den od nástupu horečky. Léčba IVIG po desátém dni je indikována u dětí s perzistující horečkou, aneuryzmaty a známkami přetrvávající systémové zánětlivé reakce (elevace CRP, sedimentace erytrocytů).

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Léčba kyselinou acetylsalicylovou je založena na jejím protizánětlivém a antiagregačním efektu. Iniciální dávka 80–100 mg/kg/den bývá po 48 hodinách bez teplot redukována na antiagregační, tj. 3–5 mg/kg/den. Pokud se nevytvoří aneuryzmata, léčbu ukončujeme po dvou měsících.

Léčba pacientů refrakterních na standardní léčbu

Přibližně 10 % pacientů neodpoví na iniciální dávku IVIG a kyseliny acetylsalicylové. Selhání léčby definujeme jako přetrvávající nebo návratnou horečku trvající déle než 36 hodin od ukončení infuze IVIG.

Většina autorů doporučuje zopakování iniciální léčby pomocí IVIG ve stejné dávce, jiní se přiklánějí ke kombinaci se systémově podávanými kortikosteroidy nebo cyclosporinem A. Další možnosti v budoucnu nabízí tzv. biologická léčba – aplikace inhibitorů TNF-α.

Riziko rekurence KS je udáváno okolo 2 % a postihuje zejména děti mladší 3 let v průběhu prvních 12 měsíců od diagnózy KS.

33.6 Prognóza Kawasakiho syndromu

Prognóza pacientů s KS je závislá na míře postižení koronárního řečiště. Mortalita se pohybuje mezi 0,1 až 0,3 %.

Pokud není KS adekvátně a včas léčen, dochází k rozvoji trvalých koronárních aneuryzmat v 15–25 % případů. Tento nepříznivý přirozený průběh KS je možné ovlivnit podáním IVIG, které snižují riziko trvalého poškození koronárních arterií na 3–5 %.

Postup dalšího sledování u pacientů po proběhlém KS je zobrazen v následující tabulce a vychází z doporučení AHA, které stratifikuje nemocné do 5 rizikových skupin.

Tab. 33.4: Doporučené sledování pacientů po proběhlém KS (AHA)

Riziková skupina	Farmakoterapie	Sledování	Invazivní monitorování
I. Bez koronárních aneuryzmat	IVIG ASA 6–8 týdnů	1x za 5 let – zhodnocení kardiovaskulárního rizika	ne
II. Koronární aneuryzmata mizí v prvních 6–8 týdnech	IVIG ASA 6–8 týdnů	1x za 3–5 let – zhodnocení kardiovaskulárního rizika	ne
III. Jedno malé až střední aneuryzma	IVIG ASA do regrese aneuryzmat	1x za rok ECHO, EKG, zátěžové vyšetření	angiografie při podezření na ischemii
IV. Více než 1 velké nebo mnohočetná aneuryzmata bez koronární obstrukce	IVIG ASA + warfarin nebo nízkomolekulární heparin	2x za rok ECHO, EKG, zátěžové vyšetření	angiografie 6–12 měsíců od začátku onemocnění, dále při podezření na ischemii
V. Obstrukce koronární arterie	IVIG ASA + warfarin nebo nízkomolekulární heparin B-blokátory	2x za rok ECHO, EKG, zátěžové vyšetření	angiografie s terapeutickým výkonem

Pacienti s koronárními aneuryzmaty jsou v akutní fázi onemocnění ohroženi fatální komplikací ve smyslu ruptury koronárního aneuryzmatu. V dalším období vystupují do popředí stenózy koronárních arterií, ke kterým dochází u 16 % případů, převážně první 2 roky od začátku KS. Spontánní regrese aneuryzmat přichází do úvahy takřka výhradně u malých a středních aneuryzmat, a to ve 32–50 %.

Všichni jedinci, kteří mají v anamnéze KS, jsou ohrožení předčasným rozvojem aterosklerózy a ischemické choroby srdeční. Z tohoto důvodu u nich AHA doporučuje pravidelné hodnocení kardiovaskulárního rizika se zaměřením na režimová opatření jako jsou dostatek pohybu, strava s nízkým obsahem živočišných tuků, prevence nadváhy atd.

33.7 Závěr

Pacienti, kteří splní kritéria kompletní nebo inkompletní formy KS, mají být léčeni dle doporučení AHA. Riziko vzniku koronárních aneuryzmat prokazatelně redukují IVIG, které signifikantně snižují morbiditu a mortalitu. U všech pacientů s KS je zvýšené riziko předčasného rozvoje aterosklerózy.

Doporučená literatura

1. Newburger JW et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Pediatrics 2004;114:1708–33.
2. Gordon JB et al. When children with Kawasaki disease grow up. JACC 2009; 54(21):1911–20.
3. Anderson M et al. Delayed diagnosis of Kawasaki syndrome: an analysis of the problem. Pediatrics 2005;115(4):e428–433.
4. Peng Y et al. Usefulness of 64-slice MDCT for follow-up young children with coronary artery aneurysm due to Kawasaki disease: Initial experience. Eur J Radiol 2009;69:500–509.

34 Alergická onemocnění

Tatiana Gvozdiaková, František Kopřiva

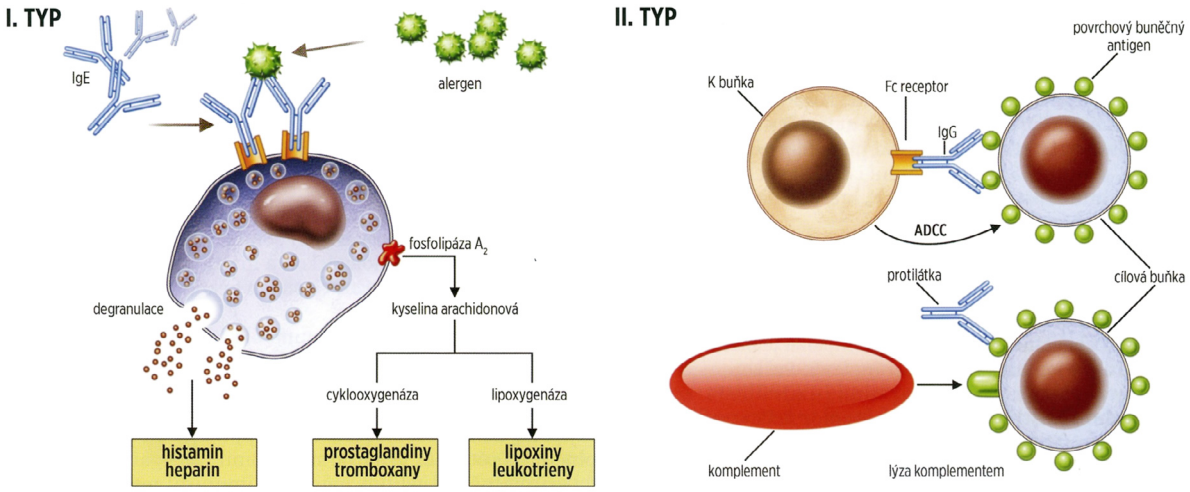
Imunitní soustava ve vzájemné spolupráci se soustavou nervovou a endokrinní slouží k udržování homeostázy vnitřního prostředí. Je zaměřena na ochranu makroorganizmu proti infekcím, na udržování konstantního složení makromolekul, zejména proteinových, někdy i polysacharidových. Rozlišuje podivuhodně individuální makromolekuly „tělu vlastní", které toleruje, a makromolekuly „tělu cizí", které rozpoznává, označuje, neutralizuje a degraduje; živé buňky a mikroorganizmy usmrcuje.

Imunopatologie zahrnuje:

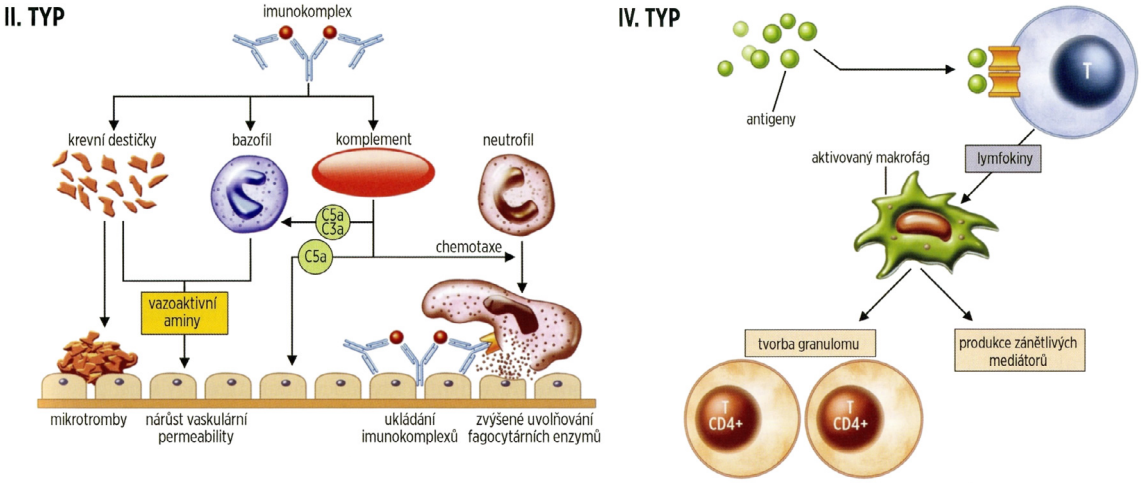
1. **imunodeficity** – jsou to poruchy jednoho nebo několika mechanizmů imunity, které způsobují větší sklon k infekcím, jejich protrahovaný nebo smrtelný průběh, infekce oportunními mikroorganizmy, někdy sklon k tvorbě zhoubných nádorů a vzniku různých autoimunitních chorob a snad i chorob alergických. Imunodeficity jsou:
   a) vrozené,
   b) získané,
2. **autoimunitu** – patologické důsledky imunitní odpověďi na vlastní součásti organizmu, tj. endogenní alergeny,
3. **přecitlivělost** – inadekvátní odpověď organiZmu na antigen exogenní, např. alergen.

Imunitní reakce poškozující organizmus při přecitlivělosti a autoimunitě se dělí z didaktických důvodů dle Coombse a Gella na 4 typy, i když vlivem mnoha buněčných a mediátorových interakcí dochází k přechodům a ovlivňování alergických reakcí navzájem:

- **I. typ** – přecitlivělost časného typu, kdy překotná degranulace, spuštěná navázáním alergenu na IgE protilátky, které jsou na povrchu žírných buněk a bazofilů, vyvolává anafylaxi, atopii či alergii v užším smyslu slova,
- **II. cytotoxický typ** – antigen vázaný na povrchu buňky, např. krevních elementů, reaguje s protilátkami a následně dojde k aktivaci komplementu,
- **III. typ** – přecitlivělost z imunokomplexů – nadměrná tvorba, přetrvávání a ukládání malých imunokomplexů je příčinou Arthusovy reakce a celé řady chorob z imunokomplexů,
- **IV. typ** – reakce pozdní přecitlivělosti zprostředkované buňkami a rozvíjející se teprve za 12 nebo více hodin – antigen je fixován ve tkáni a dochází k tvorbě lymfokinů, které působí na mikrofágy,
- **V. typ receptorový** – autoprotilátky reagují s různými receptorovými molekulami na membránách buněk a tyto receptory buď stimulují nebo blokují.



Obr. 34.1: Klasifikace alergických reakcí dle Coombse a Gella (Dětská alergologie Praha, AESKULAP, Mladá fronta, 2012)



Obr. 34.2: Klasifikace alergických reakcí dle Coombse a Gella (Dětská alergologie Praha, AESKULAP, Mladá fronta, 2012)

Alergická onemocnění rozdělujeme dle:

1. typu imunopatologické reakce,
2. místa, kde tato reakce probíhá,
3. příčinného alergenu.

V klinické praxi je hluboko zakořeněn pojem alergie, který jako první použil v roce 1885 rakouský pediatr von Pirquet (viz obr. 34.3) a původně zahrnoval imunitu i přecitlivělost, časem se však tento pojem zúžil na hypersenzitivitu – přecitlivělost. Až v roce 1968 byly potvrzeny IgE protilátky.

Pojem atopie použil Robert Cooke v roce 1920, chtěl jím vyjádřit skutečnost častého rodinného výskytu alergických nemocí. Alergie je klinickým projevem atopie.

Obr. 34.3: Rakouský pediatr von Pirquet (zdroj: Wikipedie.cz)

Nežádoucí reakce po požití potravin nebo po lécích mohou u některých jedinců vyvolat symptomy alergické reakce, ale nejsou způsobeny imunologickými mechanizmy. Například u dětí s nedostatkem disacharidázy po požití mléka se objevuje např. průjem, velké bříško, škroukání v břiše, ale příčinou je biochemický defekt.

Alergeny jsou většinou glykoproteiny o molekulové hmotnosti 5–100 kD přítomné v zevním prostředí, jež se dostávají do styku s lidským organizmem převážně fyziologickou cestou, zejména vdechnutím nebo požitím. Mezi nejčastější alergeny patří součásti živočišných těl a živočišné produkty (epitelie, chlupy, peří, mléko, roztoče aj.) pyly, bakterie a plísně. Ve funkci alergenů se uplatňují i jednoduché chemické látky, např. léky.

Senzibilizace organizmu probíhá relativně pomalu, neboť je zapotřebí, aby došlo ke zvýšení počtu alergen-specifických naivních T lymfocytů. Po průniku do organizmu jsou alergeny pohlceny nezralými dendritickými buňkami. Následně se tyto buňky přesunují do spádových lymfatických uzlin, kde probíhá specifická reakce s aktivací B a T lymfocytů. Naivní lymfocyty CD4+ (Th0) se u geneticky disponovaných jedinců diferencují na Th2 lymfocytů.

Zatímco přirozená imunita je relativně stabilní a málo ovlivnitelná vnějšími faktory, specifická imunita je geneticky předurčena jen v hlavních rysech, což se týká zvláště T lymfocytů.

Protože je současný člověk vystaven zcela odlišnému spektru vlivů vnějšího prostředí než tomu bylo historicky, je nárůst alergických onemocnění v moderní době vyvolán pravděpodobně následujícími příčinami:

- nízká expozice bakteriálním antigenům v raných fázích ontogeneze (tzv. hygienická hypotéza),
- vysoká a předčasná expozice alergenům v raných fázích ontogeneze (agresivní potravinové alergeny, širokospektrá antibiotika aj.),
- znečištění životního prostředí vně budov (saze, výfukové plyny, částice z gumy pneumatik) a uvnitř budov (formaldehyd, tabákový kouř aj.),
- genetická predispozice (geny pro některé cytokiny, HLA systém).

34.1 Alergická reakce I. typu

Při vstupu do organizmu je alergen, jako každý jiný antigen, zpracován v průběhu nejčastějšího I. typu přecitlivělosti dendritickými buňkami a makrofágy, předán cestou T- buňkového receptoru, dále CD 4 subpopulaci, která je aktivována interleukinem 1, nebo i přímo pomocí B-buňkového receptoru imunitnímu systému. TH2 lymfocyty uvolňují IL-4 , který vyvolává přesmyk u B-buněk z tvorby IgM a IgG na tvorbu IgE. Molekuly IgE se váží na Fc epsilon receptory na povrchu žírných buněk a bazofilů.

Časná fáze

Při opakovaném kontaktu s alergenem tento může přemostit dvě molekuly IgE a v žírné buňce se spustí proces degranulace. Z granul jsou uvolněny preformované mediátory – histamin, eozinofilní chemotaktický faktor, neutrofilní chemotaktický faktor a tryptáza, které vyvolají rychlou vazoaktivní a spasmogenní reakci. Iritace membrány vede také k uvolnění kyseliny arachidonové pomocí enzymu fosfolipázy A2. Kyselina arachidonová je metabolizována lipooxygenázou nebo cyclooxygenázou, čímž vznikají další mediátory. Lipooxygenázová cesta vede ke vzniku různých leukotrienů, cyclooxygenázová cesta vede ke tvorbě prostagladinů a tromboxanů.

Za 4–8 h v pozdní fázi I. typu přecitlivělosti po antigenní stimulaci ovlivňují rozvoj reakce nově vytvořené cytokiny – IL-3, IL-4, IL-5 a další. Dále dochází též k přestupu buněk do místa reakce (pozdní alergická reakce) eozinofilů, neutrofilů a lymfocytů. Na rozvoji časného typu přecitlivělosti se tak podílejí i další látky uvolněné z jiných buněk. Eozinofily uvolňují látky, které vyvolávají poškození tkání u I. typu přecitlivělosti, ale i jiných chorob. Eozinofilní hlavní bazický protein (MBP) vyvolává poškození epitelu v dýchacích cestách, je jedním z faktorů vyvolávajících hyperreaktivitu dýchacích cest charakteristickou pro astma bronchiale, ECP (eozinofilní kationický protein), EPO a EDN.

Klinický obraz závisí na postiženém „šokovém orgánu či na tkáni“ v povrchových vrstvách kůže vzniká kopřivka, v hlubokých angioneurotický edém, na nosní sliznici se objevuje rýma, v hrtanu laryngospasmus, v plicích astma, ve střevech průjem atd.

Opakovaná expozice alergenů vede ke spuštění nekontrolované alergické reakce, a tím se více uplatňuje pozdní fáze eozinofilního zánětu, který tak přechází následně v zánět chronický, který již vyvolává ireverzibilní změny.

Přecitlivělost I. typu, která vyvolává v populaci většinu imunopatologických reakcí, se manifestuje časnou fází (za 10–30 minut) a pozdní fází (za 4–8 hodin). Společně je označujeme jako duální reakce I. typu přecitlivělosti. Časná fáze po antigenní stimulaci se projevuje vazodilatací, edémem vzniklým na podkladě zvýšené cévní permeability, zarudnutím, kontrakcí hladkých svalů a tvorbou hlenu. Tato odpověď je vyvolána uvolněním preformovaných a nově vytvořených mediátorů v žírných buňkách. V pozdní fázi se prohlubují změny vyvolané zvýšenou cévní permeabilitou a do perivaskulárních prostorů přestupují eozinofily, neutrofily a lymfocyty.

Schéma časné a pozdní alergické reakce

Tento mechanizmus může být spuštěn i neimunologickým mechanizmem, bez přítomnosti IgE navázaných na receptorech na povrchu bazofilů a žírných buňkách. Pronikající alergen, např. mellitin z včelího jedu, některá antibiotika, kodein, morfin, dextran, jódové kontrastní látky i anafylaktoidní fragmenty C3a a C5a komplementu, jsou schopny vyvolat přímé uvolnění mediátorů. Takové reakce nazýváme jako paraalergické. Podobným mechanizmem může

vyvolat reakci také i. v. podání gamaglobulinu, který obsahuje agregáty molekul aktivujících komplement klasickou nebo i alternativní cestou.

Atopie je pojem vyjadřující dědičně založený sklon ke vzniku imunologické přecitlivělosti časného typu zprostředkované protilátkami IgE, která se projeví alergickou chorobou. Geneticky jde o polygenní autozomálně recesivní přenos dědičnosti. Geny můžeme v současnosti rozdělit do 4 skupin:

1. geny modulující odpověď na expozici podnětů z prostředí:
   - vrozená imunita, např. v interakci s mikroby – geny pro rodinu TLR; geny pro detoxikační enzymy, např. glutathion-S-transferázu(ARG1) a superdismutázu na oxidativní stress, polutanty atd.
2. geny podílející se na udržení bariérové funkce epitelu,
3. geny regulující imunitní odpověď:
   - geny pro cytokiny a transkripční faktory – IL-13, STAT6, GATA3 atd.,
   - geny regulující senzibilizaci – IRAKM, UPAR,
   - geny regulující eozinofilii – IL-33, M4B,
4. geny určující tkáňovou odpověď na perzistující zánět:
   - remodelace – ADAM33,
   - bronchiální hyperreaktivita – PDE4D, NOS2A.

Variabilita projevů a průběhu astmatu u dětí i ze stejných rodin či dokonce u monozygotních dvojčat však ukazuje na velmi významné epigenetické a modifikující vlivy.

Pravděpodobnost výskytu alergického onemocnění při výskytu alergie v rodině:

– sourozenec alergik 30 %,
– jeden rodič alergik 40 %,
– oba rodiče alergici 50 %,
– oba rodiče trpí týmž klinickým projevem alergie 70 %.

Počet atopiků v populaci se odhaduje na 30–50 %. Znamená to, že ne každý atopik v průběhu svého života onemocní alergickou chorobou. Nejvíce přibývá pacientů v dětství, první projevy se posunují již do batolecího a kojeneckého věku.

K senzibilisaci intrauterinně dochází přesto, že plod je schopen tvořit minimální množství IgE a kapacita novorozence dosahuje jen 10 % hodnot dospělého. Také tvorba IL-4 a IFN-gamma odpovídá 10 % množství tvorby dospělého. Poměr aktivity IFN-gama a IL-4 určuje diferenciaci subpopulací z TH0 buněk na TH1 nebo TH2, a tím rozvoj imunopatologických mechanizmů u predisponovaných jedinců.

Po narození sehrává negativní úlohu krátká doba kojení a recidivující virové infekce. Vedle geneticky zakódované dispozice přistupují i vlivy nespecifické. Jsou dány zhoršujícím se životním prostředím, růstem a rozvojem průmyslu, chemie, přesunem obyvatelstva do větších center, způsobem výživy, vzrůstající spotřebou léků a dalšími civilizačními faktory, které na dítě působí. Důležitou úlohu má i vnitřní domácí prostředí – časná expozice alergeny roztočů, vzdušných plísní i domácích zvířat, zvláště pak kuřáctví rodičů. Ve městech ještě k výše uvedeným civilizačním faktorům přistupují velké zelené plochy, které jsou zdrojem agresivních pylových alergenů, ty se tak stávají jedním z důležitých spouštěcích faktorů.

Hygienická hypotéza vzniku alergie

V roce 1989 David P. Strachan zjistil negativní korelaci mezi polinózou a počtem sourozenců u 17 tisíc britských dětí. Mikrobiální stimuly po narození napomáhají změně fetální převahy produkce Th2 cytokinů (IL-4, 5, 13) směrem k reakcím typu Th1 (INF-γ, TNF-α), a tím i k útlumu exprese genů pro reakci typu Th2, související s vývojem senzibilizace a alergických onemocnění. Snížená expozice mikroby a parazity ovlivňuje vývoj imunity. Dnešní úroveň hygieny s mnohostrannými opatřeními proti **bakteriálním infekcím** a jiným nákazám je nezbytným důsledkem dřívějších epidemií přenosných onemocnění.

Haptenová hypotéza vzniku alergie

Příčiny a mechanizmus nárůstu alergie vysvětluje též novější haptenová hypotéza. Podle ní se navozováním imunitní tolerance narušuje podprahový, ale opakovaný kožní kontakt se stále přibývajícími nejrůznějšími chemickými látkami haptenové povahy v našem prostředí. Tyto látky v podprahových dávkách nevyvolávají samy o sobě senzibilizaci a *dermatitis*, ale aktivaci faktorů přirozené imunity prostřednictvím receptorů nebezpečí – TLRs, alarminů a cytoplazmatických receptorů NOD. U kojenců se tak může navodit nezděděná a nespecificky indukovaná perzistence dominance Th2 reaktivity, na kterou může navazovat klasická specifická senzibilizace. S tím souvisí i reakce Th17 lymfocytů s produkcí IL-17 a IL-33, který aktivuje Th2 produkci IL-4, 5 a 13. Touto cestou může kožní senzibilizace přecházet až v zánět dýchacích cest.

Charakteristika atopika:

- zvýšená tvorba IgE protilátek,
- průkaze tvorby specifických IgE protilátek,
- pozitivita kožních testů s alergeny,
- hyperreaktivita kožní, nosní, bronchiální, střevní, cévní, neurogenní.

IgE protilátky, stejně jako IgA protilátky, jsou tvořeny plazmatickými buňkami uloženými převážně pod slizničními povrchy v dýchacím a gastroenterálním traktu. Byla též prokázána asociace IgE odpovědi s HLA pro mnoho alergenů.

Cíl diagnostiky u alergických onemocnění:

- na základě klinického obrazu stanovit diagnózu,
- určit vyvolávající alergen, neimunoloigcké stavy, nespecifické vlivy, látky a faktory, které byly prvotní příčinou vzniku alergického onemocnění,
- určit imunitní a neimunitní mechanizmy podílející se na patogenezi onemocnění.

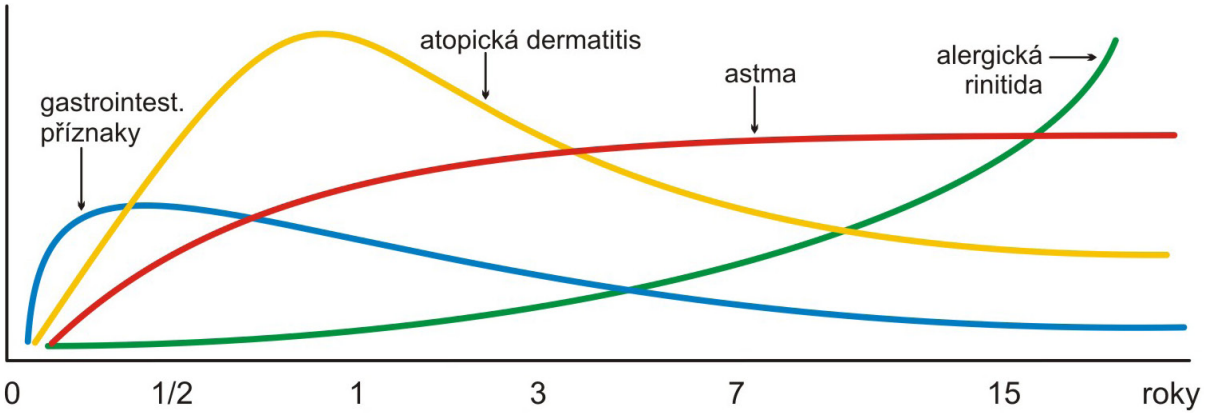
Diagnostické metody zahrnují:

1. anamnézu,
2. fyzikální vyšetření,
3. provádění testů přecitlivělosti,
4. laboratorní vyšetření.

Anamnestické údaje

Získáváme je od rodinných příslušníků. Snadněji se získávají o výskytu alergóz v několika pokoleních zpětně – postižení určitého systému (respiračního, kůže atd.), typu alergie (atopie, ale i lékové a potravinové alergie) a syndromu (např. polinózy s rozličnými projevy). Důležitými údaji jsou informace o prostředí, ve kterém se dětský alergik nachází doma i mimo domov, údaje

o délce kojení, stravovacích zvycích, návštěvách kolektivních zařízení, o frekvenci a typu infekčních onemocnění atd. Vývoj onemocnění v čase je charakteristickým rysem dětského věku. Také klinické projevy dětských alergóz se v průběhu dětství mění. Často pozorujeme přechod jedné nemoci v druhou, ale i uvnitř jedné klinické jednotky nastávají proměny.



Graf. 34.1: Rozdělení četnosti alergických onemocnění v závislosti na věku

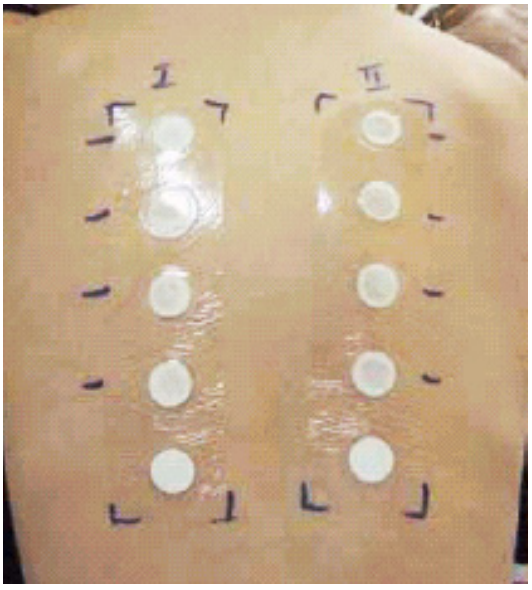
V 1. trimenonu v 1. roce je největší incidence potravinové alergie a kojeneckého ekzému. Ve 2. trimenonu jsou ložiska ekzému lokalizována převážně v obličeji a jeho forma je akutní nebo subakutní, v druhém půlroce narůstá generalizace, později již přibývá chronických forem. Na přelomu 2. a 3. roku života dochází ke snížení incidence těchto onemocnění. Kojenci a batolata jsou opakovaně léčeny pro obstrukční bronchitidy nebo bronchiolitidy vyvolané většinou viry ve více než 80 % případech onemocnění – například rinoviry, coronaviry, RSV, viry parainfluenzy atd.

Smog s vysokým obsahem SO_2 vyvolává převážně recidivující bronchitidy, zatímco smog s vysokým obsahem NOx spouští alergickou reakci. Virový respirační infekt bývá spouštěčem zánětlivé reakce, která u predisponovaných jedinců vede k uvolnění mediátorů ze žírných buněk a bazofilů a k rozvoji alergického zánětu s manifestací symptomů alergického onemocnění, např. bronchiální hyperreaktivity, dušnosti, kašle u astma bronchiale, které jsou tak hodnoceny a léčeny nesprávně. Stále jsou v tomto věku neadekvátně podávána ATB, hlavně v první linii. V dalším období se objevuje u těchto dětí kontinuální dušnost při afebrilním průběhu, často bez celkové alterace organizmu. Při poslechu plic zastihneme prodlouženou expiratorní fázi dýchání s typickým „wheezing" pískáním, které je obvykle generalizované. Vyskytuje-li se současně AB s atopickou dermatitidou v předškolním věku, je prognóza onemocnění vážná a odpověď na léčbu není dostatečná. Incidence rinitidy se zvyšuje v 5. roce života.

Nejvhodnějším **testem přecitlivělosti na inhalační a potravinové alergeny** je v současné době prick test, kdy se alergen, kápnutý nejčastěji na kůži předloktí, lancetou s drobnou špičkou vpíchne do povrchu kůže. Alergeny přemostěním navázaných IgE na povrchu žírných buněk a následným uvolněním mediátorů vyvolávají vzestup permeability kapilár, vazodilataci a stimulaci axonovým reflexem, otok, induraci a zarudnutí na kůži. Kožní manifestace jsou tedy průkazem přítomnosti specifických IgE protilátek. Testujeme jen v klidovém období nemoci a s vyloučením vlivu léků zkreslujících kožní odpověď (obr. 34.4).

Obr. 34.4: Kožní prick testy (Dětská alergologie Praha, AESKULAP, Mladá fronta, 2012)

V posledních letech se začaly používat tzv. **atopy patch testy**. Jedná se o epikutánní testy používané k diagnostice pozdní, buňkami zprostředkované přecitlivělosti u atopických chorob, zejména u atopického ekzému. K testování se užívají nejen různé potraviny, ale i alergeny inhalované (pyly, roztoči, zvířecí srst). Jsou přínosné v situacích, kdy anamnestické podezření na existenci alergie na určitou potravinu není potvrzeno kožními testy nebo vyšetřením sérových specifických IgE protilátek, u těžkých forem atopického ekzému bez známých spouštěcích faktorů a v případě polyvalentní senzibilizace. Reakce se odečítá při sejmutí náplastí s aplikačními komůrkami, konečné výsledné odečtení pak následuje za 72 hodin po aplikaci.



Obr. 34.5: Epikutánní testy (Dětská alergologie Praha, AESKULAP, Mladá fronta, 2012)

Mohou se vyskytnout jak falešně pozitivní, tak hlavně falešně negativní reakce. To platí hlavně při testovaní potravinových alergenů. Existuje i zkřížená reaktivita mezi pyly příbuzných rostlinných druhů, např. travin nebo dřevin, ale i mezi pyly a ovocem a zeleninou, např. bříza a celer. Slizniční testy nosní, spojivkové a inhalační specifickým alergenem neděláme.

Spirometrická vyšetření a testy bronchodilatační nebo testy s nespecifickým alergenem (s histaminem nebo metacholinem), jsou závislé na spolupráci dítěte a provádíme je až od 6–7 let věku.

Provokační testy perorální s potravinami provádíme při diferenční diagnóze potravinové alergie a potravinami indukované manifestaci atopické dermatitidy. Po eliminační dietě je podána testovaná potravina. Během 10–90minut se v pozitivním případě objevuje pruritus, morbiliformní exantém, wheezing, kašel, kýchání, bolest břicha, nausea, zvracení a lze prokázat zvýšenou hladinu histaminu v séru.

Neimunologická vyšetření zahrnují vyšetření FW, CRP, KO a diff., RTG plic a vedlejších nosních dutin, vyšetření sputa na kultivaci a citlivost, provedení výtěrů z krku a nosu, elektroforézu séra a kortizolémii. V KO často prokazujeme zvýšený počet eozinofilů nad 0,35 × 109/l. Průkaz více jak 5–10 % eozinofilů v nosním sekretu svědčí pro alergickou rýmu. Nález eozinofilů v bronchiálním hlenu potvrzuje diagnózu astma bronchiale.

Laboratorní imunologické vyšetřovací metody

Informují nás o imunitním stavu organizmu, odhalují poruchy regulace imunitních mechanizmů, pomáhají nám v diff. dg. vyvolávajích agens, monitorovat patologické poruchy i efektivitu léčby, indikovat a monitorovat imunomodulační léčbu. V alergologické diagnostice určujeme sérové koncentrace IgG, podtřídy IgG 1–4, IgA, podtřídy IgA 1–2, IgM, celkovou hladinu IgE, specifické IgE proti vybraným alergenům (Elisa, RIA metody) jak v séru, tak i v pupečníkové krvi – domácí roztoče, epitelie zvířat (kočka, pes), pyly (trávy, stromy, plevele) a některé plísně (obyčejně Alternaria, Aspergillus a další). Na základě informací o potížích pacienta výskytu aktuálních pylů z ovzduší monitorované pylovou službou doplníme individuálně soubor testovaných alergenů.

Dále stanovujeme sérovou koncentraci C1-inh., C3, C4, CIK, test uvolnění histaminu indukovaného alergenem z leukocytů, alfa-1 antitrypsin, autoprotilátky. Pro posouzení stavu imunity doplníme vyšetření CD znaků lymfocytů, HLA DR, průtokovou cytometrií (FACS).

V **testu aktivace bazofilů** se v plné krvi stimulují bazofilní granulocyty alergenem a následně se pomocí průtokové cytometrie měří exprese znaku CD63. Exprese CD63 na povrchu bazofilů koreluje s jejich degranulací a uvolňováním histaminu.

Vyšetření hladiny **tryptázy** je přínosem především pro odlišení anafylaxe doprovázené degranulací žírných buněk od jiných stavů, zejména spojených s hypotenzí (například odlišení anafylaxe od vazovagální synkopy při parenterální aplikaci léků nebo vakcíny). Při těžkých systémových alergických reakcích dosáhne nejvyšší koncentrace za 15–20 minut po reakci, během 3–6 hodin pomalu klesá a návrat k normálním hodnotám zaznamenáváme 12–24 hodin po reakci.

Alergický zánět můžeme monitorovat stanovením hladiny ECP, IL-5, adhezivních molekul, solubilních receptorů pro cytokiny v séru, LTE 4 (LTE 4 = leukotrien E4) v moči.

Vyšetřování oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu patří mezi neinvazivní vyšetření eozinofilního zánětu v dýchacích cestách. Je nenáročné na spolupráci již dětského pacienta od 4–5 let věku a snadno použitelné v praxi. V posledním desetiletí je analýza markerů zánětu a oxidativního stresu v kondenzátu vydechovaného vzduchu (KVV) u pacientů s astma bronchiale předmětem značného zájmu. Prozatím bylo v KVV detekováno asi 200 substancí, pro praxi je přínosem stanovení metabolitů kyseliny arachidonové (prostaglandiny, leukotrieny).

Diferenciální diagnostika je v mnoha případech stejná a platná pro všechny věkové kategorie. U dětí s podezřením na atopický ekzém musíme vyloučit seboroickou dermatitidu, alergické dermatitidy, skabies, sekundární postižení kůže při systémových procesech – fenylketonurii, Wiskottově-Aldrichově syndromu, mukopolysacharidózách atd. U kojenců při podezření na alergii na bílkoviny kravského mléka musíme vyloučit defekt střevních disacharidáz,

malabsorpční syndrom. Různé exantémy doprovázející virové infekty jsou často mylně považovány za projev alergie na lék, který byl současně s výskytem virové infekce podán – nejčastěji neindikované podání ATB. Při podezření na lékovou alergii mohou některé preparáty svou farmakologickou aktivitou napodobovat alergickou reakci, např. acylpyrin vyvolává astmatickou dušnost, reserpin nasální obstrukci.

34.1 Alergická rýma

Rhinitis alergica je souhrnný název pro onemocnění nosní sliznice, jehož základem je predispozice k nežádoucím reakcím jak imunitním, tak neimunitním. Převážně probíhá jako reakce I. typu přecitlivělosti, ale někdy i IV. typu. Projevuje se příznaky akutní rýmy – prudkým, opakovaným kýcháním, zduřením nosní sliznice a sekrecí, bez jiných známek zánětu.

Vyvolávající alergeny jsou:

- inhalační alergeny:
  - prach,
  - roztoče,
  - peří,
  - bakterie,
- alimentární alergeny:
  - konzervační látky,
  - potraviny, ovoce,
  - léky aj.
- kontaktní alergeny (zejména u dětí v prvních pěti letech života):
  - kosmetika,
  - rostlinné a živočišné produkty.

Typickým znakem je skutečnost, že minimální podráždění vyvolává neúměrně silnou reakci na nosní sliznici. Horní i dolní dýchací cesty tvoří patologicko-fyziologickou jednotku, proto imunopatologický proces probíhající na nosní sliznici vyvolává i odpověď v dolních dýchacích cestách a naopak. Až u 80 % dětí s alergiemi dýchacího traktu prokazujeme ztluštění sliznice vedlejších nosních dutin. Diferenční diagnostiku rýmy dělíme na akutní a chronické, dle vyvolávajícího agens na alergické a nealergické zánětlivého a nezánětlivého původu. Specifické postavení má rýma vazomotorická.

34.1.1 Chronická rýma

Často se komplikuje záněty vedlejších dutin a středouší, bolestmi hlavy, poruchami čichu, nosními polypy a může také přispívat ke vzniku astma bronchiale. Dle vyvolávajícího agens a typu uvolněných mediátorů se na základě klinického obrazu pacienti dělí na 2 skupiny:

1. pacienti s mohutnou serózní sekrecí a kýcháním,
2. pacienti se sníženou nosní průchodností.

Chronickou rýmu u atopických jedinců je nutno považovat za preastmatický stav, což bylo epidemiologicky prokázáno.

34.1.2 Rhinitis vasomotorica

Vyskytuje se v průběhu celého roku s typickými projevy záchvatovité rýmy, jejímž hlavním symptomem je nosní obstrukce s minimálním kýcháním, sekrecí a svěděním nosu. Prokazujeme nealergickou hyperreaktivitu sliznice horních dýchacích cest na celou řadu nespecifických podnětů na podkladě dysbalance vegetativního nervového systému kontrolujícího tvorbu hlenu a krevní průtok sliznicí nosu.

Pollinosis je sezonní, celkové alergické onemocnění vyvolávané časným atopickým I. typem přecitlivělosti, kdy alergen se váže v mukóze nosní sliznice na IgE na povrchu žírných buněk. Spustí se řada pochodů, jejímž výsledkem je degranulace a uvolnění mediátorů alergické reakce. Onemocnění má typický sezonní charakter, alergii vyvolávají semena větrosnubných rostlin, mezi nejvýznamnější pylové alergeny ve střední Evropě patří pyly travin. Pacienti mají příznaky překročí-li koncentrace pylů množství asi 10–20 zrn/1 m^3 vzduchu. Běžná koncentrace v pylové sezoně je 100–500 zrn/1 m^3 vzduchu. Mezi pylovými alergeny existuje značná zkřížená reaktivita, zejména uvnitř skupiny travin nebo bříz. Pyly bříz mohou reagovat zkříženě i s alergeny ovoce a zeleniny. Některé rostliny obsahují více antigenních látek proteinové povahy. Klinické manifestace u polinotiků začínají v současné době již v únoru s objevením se pylů stromů (olše, vrba, habr), s maximem potíží v červnu až červenci (pyly travin, plevele) postupně ustupují během srpna a přesahují až do počátku října (pyly plevelů).

Přehled rostlin dle důležitosti a doby květu:

- stromy II.–V. měsíc: bříza, olše, líska, buk, jasan, černý bez, topol, vrba,
- traviny V.–VII. měsíc: bojínek, srha, jílek, kostřava, psárka, ambrózie,
- plevel V.–X. měsíc: pelyněk, pýr, merlík, lebeda.

Časným počátečním a přehlíženým příznakem jsou oční projevy, mylně považované za reakci na oslunění nebo koupání dítěte.

Klinické příznaky polinózy:

- potíže respiračního systému se projevují nejčastěji akutní rýmou – prudkým, opakovaným kýcháním, zduřením nosní sliznice a nosní neprůchodností, svěděním nosu a patra, mohutnou vodnatou sekrecí, z omezení funkce Eustachovy trubice vyplývá přechodná převodní porucha sluchu; dále se mohou přidat kašel i potíže astmatické,
- konjunktivitida spojená se silným svěděním, světloplachostí, překrvením spojivek i otoky víček,
- sezonní dermatitidy, angioedémy a urtiky,
- Gastroenterální potíže rozmanitého charakteru např. průjem s hlenovou příměsí křečovité bolesti břicha, aj.,
- pseudorevmatické potíže, projevující se prchavými otoky kloubů, někdy až s hydropsem,
- celkové příznaky – únava, bolesti hlavy, subfebrilie, nechutenství, apod.

Pro polinotiky bývá nejhorší teplé, suché počasí a větrno, kdy se pyl může dostat i do značné vzdálenosti od svého zdroje. Déšť očišťuje vzduch od pylových zrn a většině nemocným přináší úlevu.

Diagnostika polinózy je poměrně snadná. Zřetelný je sezonní výskyt a většinou typické, zejména respirační a konjuktivální potíže. Vycházíme z informací pacienta o manifestaci klinických potíží, které porovnáme s pylovým kalendářem a údaji zveřejňovanými pylovou službou o výskytu různých druhů pylu. Kožní testy jsou výrazně pozitivní zejména na traviny, v posledních letech u osob bydlících v sídlištních lokalitách i na plevele. V nosním sekretu prokazujeme

přítomnost eozinofilů. Další možností je průkaz specifických IgE v séru. Hladina celkového IgE je zvýšena pouze u 30–40 % polinotiků, ale zvýšená hladina celkového IgE diagnózu alergie nepotvrzuje a naopak, normální hladina jí nevylučuje.

Terapie – základním léčebným opatřením je eliminace příčinného alergenu v době maxima jeho obtíží. Pro děti jsou vhodné léčebné klimatické pobyty ve vysokých horách nebo přímořské. Dětem nedoporučujeme ve vegetační pylové době pobyt ve volné přírodě. V tomto období je třeba, aby i ve škole byly děti osvobozeny od TV na hřišti, sběru bylin, atd. Tělesná námaha v tomto období může vyvolat bronchospasmus. Pacienti by měli nosit sluneční brýle s UV filtrem, po návratu domů se denně i s vlasy sprchovat. Oční spojivky je vhodné propláchnout proudem oční vody. Nosní sliznici propláchnout Vincentkou či mírně přisolenou vodou. Toaleta sliznic přináší u mírných forem úlevu. Domácnost polinotika doporučujeme vybavit čističkou vzduchu. Pokud tato opatření nevedou k vymizení příznaků je nutná další léčba.

Lékem první volby jsou H1 perorální antihistaminika selektivně působící na H1 receptory cév a hladkého svalstva různých orgánů mimo žaludek, která potlačují účinek již uvolněného histaminu. V současné době jsou k dispozici antihistaminika 2. generace, která mají specifičtější účinek a minimální sedativní efekt na CNS, což je výhodné pro studenty i školní děti. Dále mají i protizánětlivý efekt a inhibují chemotaxi eozinofilů. Odpověď na léčbu je u jednotlivých pacientů variabilní, proto je nutné vyzkoušet snášenlivost a efekt jednotlivých preparátů. Lokální antihistaminikum levocabastin (Livostin gtt oph, spr. nas.) k místní aplikaci na nosní sliznici nebo do spojivkového vaku odstraňuje téměř okamžitě typické symptomy. U intenzivnějších forem onemocnění používáme dinatriumkromoglykát (gtt. oph., spr. nas., inh. cps., aer. ze skupiny imunopreventiv – stabilizátor žírných buněk) lokálně na nosní sliznici nebo ve formě očních kapek. U těžších stavů je vhodné použít topické steroidy, které mají při lokálním podání zanedbatelnou systémovou aktivitu a během sezonního krátkodobého podávání nejsou obavy z rozvoje atrofických slizničních změn. Nyní jsou k dispozici beclomethason dipropionát, fluticason propionát, budesonid a monetason.

V léčbě polinózy je celosvětově doporučovaná specifická imunoterapie. U dětí preferujeme podávání perorálního alergenu. Účinnost se odhaduje na 60–80 % při správném výběru pacientů a optimální době podávání a velikosti dávek.

Vzhledem k možnému rozvoji pylového astma bronchiale v dalším období, má časná diagnóza polinózy a racionální léčba pylové alergie preventivní účinek, proto by neměla být podceňována.

34.2 Astma bronchiale

Globální iniciativa pro astma GINA vydala informaci (revize 11/2007) zdůrazňující zánětlivý charakter. **Astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest**, účastní se v něm mnoho buněk a buněčných působců. Je to chronický zánět, který **způsobuje průvodní zvýšení průduškové reaktivity', což vede při dýchání** k opakovaným epizodám pískotů, dušnosti, tlaku na hrudi a kašle (zvláště v noci a časně ráno). Obvykle provázeno **rozsáhlou proměnlivou bronchiální obstrukcí**, která bývá **spontánně či po léčbě reverzibilní**.

Astma bronchiale můžeme rozdělit na dva typy:

1. **typ atopický** – s prokázanou imunologicky podmíněnou odpovědí na alergeny, kterou většinou prokážeme kožními testy a specifickými IgE in vitro, je prokazován u více jak 80 % dětských astmatiků;
2. **typ neatopický** – bez této odpovědi.

V současné době astma bronchiale postihuje 10–15 % chlapců a 7–10 % dívek v dětské populaci a patří k nejčastějším chronickým onemocněním dětského věku. U 30 % dětí se objevují první příznaky během prvního roku života a u 90 % dětí do pěti let věku.

Astma bronchiale není jen záchvatovité onemocnění, ale je to výsledný stav, který je vyvoláván procesem chronického zánětu sliznice dýchacích cest, který je u všech forem astmatu v podstatě shodný a je výsledkem senzibilizace a zánětlivé reakce probíhající v bronchiální sliznici na antigeny endogenní nebo antigeny z vnějšího prostředí.

Základní buňkou, která se podílí na rozvoji zánětu, je CD 4 + T-lymfocyt (TH). Jeho aktivaci vyvolávají buňky prezentující antigen za pomocí molekul hlavního histokompatibilního systému (MHC II) – makrofág, dendritická buňka nebo B lymfocyt. Interakcí mezi B- a T-lymfocyty dochází i k přepnutí produkce IgG a IgM v B-lymfocytu na produkci antigen specifického IgE. Tento proces je regulován IL-4. Aktivovaný TH 2 lymfocyt uvolněnými cytokiny ovlivňuje další buňky zánětu – eozinofily a žírné buňky. Pod vlivem cytokinů dochází k expresi adhezivních molekul (E-selectin, ICAM-1, VCAM-1) na cévním endotelu a následnému zvýšení migrace eozinofilů do místa zánětu, kde dochází k jejich aktivaci. Aktivované eozinofily uvolňují toxické bazické proteiny (ECP, MBP, EPO, EPX), které destruují řasinkový epitel dýchacích cest, stimulují proliferaci fibroblastů a vedou k depozici kolagenu v lamina retikularis bazální membrány. Někdy je proto astma bronchiale nazýváno jako deskvamativní eozinofilní bronchitida.

Vlivem opakované stimulace dochází k rozvoji chronického zánětu, na němž se aktivně podílejí T-lymfocyty, neutrofily a trombocyty. Následně dochází k hypertrofii hladkého svalu, hyperplazii pohárkových buněk a remodelaci stěny dýchacích cest včetně novotvorby cév.

Proliferace fibroblastů, zvýšené ukládání kolagenu, fibronektinu a tenascinu do intersticia přilehlého k vrstvě epitelu (ztluštění bazální membrány, resp. lamina reticularis bazální membrány), hyperplazie pohárkových buněk a slizničních žlázek, hypertrofie a hyperplazie myofibroblastů jsou podstatou přestavby dýchacích cest – morfologickým znakem astmatu. Chronický zánět a přestavba mohou probíhat i nezávisle na sobě. Dispozice k ireverzibilní přestavbě je důsledkem porušení komunikace mezi epitelem a subepitelovými fibroblasty, tj. porušení vzájemné komunikace v trofické epiteliálně-mezenchymální jednotce (EMTU = epithelial-mesenchymal trophic unit), která je fyziologicky zodpovědná za přestavbu dýchacích cest během embryogeneze a později řídí reparační procesy, které jsou původně fyziologickou odpovědí na poškození dýchacích cest.

Zánětlivé změny v dýchacích cestách vyvolávají stav, kdy průdušky reagují funkčními změnami na řadu podnětů, které se u zdravých jedinců neuplatní – hyperreaktivitu dýchacích cest. Jejím klinickým důsledkem je zvýšená cirkadiánní variabilita průsvitu průdušek a projevy bronchokonstrikce jako reakce na řadu běžných podnětů – inhalace studeného vzduchu, zátěž, smích, atd. Bronchoprovokačními testy s nespecifickým alergenem (histaminem a metacholinem) můžeme hyperreaktivitu dýchacích cest prokázat. Minimální aktivitu zánětu můžeme prokázat i v bezpříznakovém období.

Obstrukce dýchacích cest u astma bronchiale je vyvolávána různými mechanizmy. U časné reakce po styku s alergenem během několika minut je hlavně vyvolávána spasmem hladkého svalu a dobře reaguje na podání beta mimetik. Edém průduškové sliznice se objevuje spíše v pozdní reakci (za 6–24 h) a je důsledkem zvýšené cévní permeability a infiltrace sliznice buňkami zánětu. Tato složka je dobře ovlivnitelná protizánětlivými léky, především kortikosteroidy. Součástí chronické obstrukce je nadprodukce vazkého hlenu.

Záchvaty dušnosti, dráždivý kašel, zvýšená produkce hlenu a pískoty na hrudníku jsou vyvolávány zánětem na imunologické (expozice alergenu) i neimunologické podněty (např.

tělesná zátěž, chemické látky, studený vzduch, stres). Imunopatologické mechanizmy se většinou prolínají a různou měrou navzájem ovlivňují.

Asi u 60 % dětí s přechodnými obstrukčními potížemi v kojeneckém a batolecím věku příznaky do školního věku vymizí.

Děti s projevy průduškové obstrukce v kojeneckém věku můžeme rozdělit do dvou skupin:

1. V první skupině jsou dětí, které reagují hvízdavým dýcháním **„wheezing"** pouze v průběhu virových infektů a u nichž obtíže kolem 6. roku života vymizí úplně.
2. Ve druhé skupině jsou děti, u kterých se reverzibilní obstrukce dýchacích cest mění z onemocnění s horečnatým průběhem na afebrilní. Tyto děti mají obtíže i v pozdějším věku a postupně se u nich rozvine klinický obraz astma bronchiale. Přesné odlišení těchto dvou skupin je v prvních letech života obtížné. V praxi jsou při nejednoznačném klinickém obrazu často používána různá zástupná diagnostická označení, např. spastická bronchitida, astmatická bronchitida, recidivující bronchiolitida, které spíše situaci komplikují a tyto děti jsou pak neadekvátně léčeny. Důsledkem interindividuální variability astmatu je mnohdy jeho chápání nikoliv jako přesně ohraničené nozologické jednotky, ale jako **heterogenního astmatického syndromu,** který je navíc intraindividuálně v čase měnlivý.

V tomto období je rozhodující, ale mimořádně obtížná, diferenciální diagnóza klinického obrazu onemocnění, zhodnocení rizik následného rozvoje astmatu u konkrétního pacienta a následné zahájení odpovídající léčby.

Tab. 34.1: Klinický index hodnocení rizika rozvoje astmatu (Dětská alergologie Praha, AESKULAP, Mladá fronta, 2012)

Velká kritéria	Malá kritéria
lékařem potvrzené astma u rodičů	lékařem potvrzená alergická rýma
lékařem potvrzený atopický ekzém (i v minulosti)	pískoty při dýchání, mimo období nachlazení
	eozinofilie v krevním obraze (≥ 4 %)

Přítomnost nejméně 1 velkého nebo 2 malých kritérií zvyšuje riziko rozvoje perzistujícího astmatu u dětí.

U dětí je vhodné používat označení obstrukční bronchitida, kterou vyjadřujeme, že se jedná o onemocnění vyvolané virovou infekcí (rinoviry, koronaviry, RSV, viry parainfluenzy) a obstrukce je výsledkem nadprodukce hlenu a edému sliznice dýchacích cest. Při vzniku bronchiální obstrukce se prolíná vliv adrenergních i cholinergních mechanizmů, ale také účinek regulačních peptidů (neuropeptidů) a senzorických receptorů, tzv. C vláken, a receptorů iritačních. Cholinergní neuromodulace vychází z reakcí muskarinových receptorů. Stimulace vagových vláken navozuje uvolnění acetylcholinu (ACh). ACh aktivuje muskarinové receptory na cílových buňkách dýchacích cest, tj. na buňkách hladkých svalů. Nejvyšší denzita M-receptorů je v centrálních dýchacích cestách – v trachei a nejnižší je na periferii – v bronchiolech.

M-2 receptory ovlivňují bronchiální reaktivitu. Jeho aktivita vede k inhibici uvolnění ACh. Virová infekce a mediátory zánětu jej inaktivují a výsledkem je zvýšení bronchiální reaktivity.

M-3 receptory se nachází na cévách, submukozních žlázkách a na hladkých svalech. Jejich aktivita vede k bronchospasmu, vazodilataci a sekreci žláz, a tím komplikuje průběh i diferenční diagnostiku AB, bronchitid či pneumonií.

34.2.1 Fenotyp a endotyp astmatu

Na základě výsledku studií v Tucsonu, USA, se doporučuje zařadit pacienta do některé definované skupiny dle obrazu obstrukčních potíží (označované jako fenotypy astmatu):

1. **Obstrukční** DC (pískoty) – v průběhu prvních 2–3 let života, mizí kolem 3 roku života.
2. **Neatopické průduškové obstrukce** – nejčastěji spouštěné virovými respiračními infekcemi s přetrvávající bronchiální hyperreaktivitou, která postupně s věkem vymizí.
3. **Perzistující astma** – obstrukční příznaky spojené s klinickou manifestací atopie (atopický ekzém, alergická rýma a konjunktivitida, potravinová alergie, eozinofilie, vysoká hladina celk. IgE), specifickou senzibilizací k potravinovým alergenům zprostředkovanou IgE v časném dětském věku a následně k běžným alergenům inhalačním, senzibilizací k inhalačním alergenům ve věku do 3 let, celoročně přítomných alergenů v domácím prostředí, pozitivní anamnézou astmatu u rodičů.
4. **Těžké intermitentní astma** – jen občasné, ale těžké stavy obstrukce spojené s minimální nemocností mimo období respiračních onemocnění,

Vedle fenotypů se při definici astmatu začínají používat i endotypy, které popisují astma na základě typu zánětlivých procesů prokázaných objektivními metodami ve stěně průdušek.

Diagnostika astma bronchiale v prvních letech života dítěte je obtížná. Kromě typických obrazů recidivujících reverzibilních obstrukčních nálezů, nočního nebo ponámahového kašle je diff. dg. komplikována různým klinickým obrazem infektů dýchacích cest – expirační pískoty, vrzoty a hypersonorní poklep (rozepětí alveolů). Při obstrukci vysokého stupně může být v důsledku omezené ventilace dýchací šelest tak tichý, že je sotva slyšitelný a závažnost stavu není pak správně ohodnocena.

34.2.2 Bronchiální hyperreaktivita

Zvýšená reaktivita průdušek u astmatu je výsledkem přehnané bronchokonstrikční odpovědi na široké spektrum endogenních i exogenních podnětů. Bronchiální hyperreaktivita (BHR) je tedy sklon k bronchokonstrikci, ne bronchokonstrikce sama. Výzkum z posledních let prokázal, že i BHR je geneticky determinována, řídící gen je lokalizován na chromozomu 5q blízko hlavního lokusu zodpovědného za regulaci sérových hladin IgE. Rovněž gen ADAM-33 lokalizovaný na krátkém raménku 20. chromozomu má vztah jak k BHR, tak k astmatu. K BHR má rovněž vztah polymorfismus genů pro beta2-receptory. Z mnoha mechanizmů vysvětlujících tuto průduškovou hyperreaktivitu je klíčovým faktorem zánět. Ten přispívá k snazší kontrakci hladkého svalu jednak jeho stimulací buněčnými působky (histamin, leukotrieny aj.), jednak mechanicky snížením retrakční síly v důsledku edému vně vrstvy hladkých svalů. Tonus bronchiální svaloviny je regulován vlivem autonomního nervového systému, tzn. sympatiku, parasympatiku a systému NANC (neadrenergní/necholinergní systém).

34.2.3 Funkční vyšetření plic

Je u nejmenších dětí jen obtížně proveditelné. Průkaz reverzibility obstrukce dýchacích cest po léčbě či provokace obtíží, např. tělesnou námahou, svědčí již pro dg. astma bronchiale.

Trvale diskutovanou otázkou je i význam gastroezofageálního refluxu u astmatu. U astmatiků je jeho prevalence až trojnásobně vyšší. Jeho přítomnost vede k riziku aspirací, ale i bez přímé aspirace žaludečního obsahu reflexně dochází k dráždění bronchiální sliznice, zvyšování

sekrece hlenu a zvýšení bronchiální reaktivity. Vyšetření pomocí pH-metrie nebo modernější ezofageální impedance je indikováno vždy u dětí s těžším astmatem nebo s astmatem, které nereaguje na léčbu podle očekávání. V případě průkazu GER je doporučována léčba inhibitory protonové pumpy, v těžších případech se používají i prokinetika.

Používání xantinů může zvýšit projevy GER uvolněním dolního jícnového svěrače. Léčebně je vhodné upravit stravovací režim, podávat H2 antagonisty a léky zvyšující tonus dolního jícnového svěrače. Chirurgické řešení je v současné době spíše výjimkou.

34.2.4 Diagnóza

U starších dětí diagnózu astma bronchiale stanovíme na základě:

1. hodnocení klinického obrazu (výdechová hvízdavá dušnost, tíseň na hrudníku, záchvaty kašle),
2. souběžný výskyt jiných alergických projevů (alergická rýma, atopický ekzém),
3. vyšetření plicních funkcí (průkaz obstrukce, reverzibility obstrukce po bronchodilatačním podnětu, bronchiální hyperreaktivity, aktuální stanovení tíže nemoci, self-monitoring – měření PEF),
4. alergologické vyšetření (kožní testy, IgE, specifické IgE, eozinofilie, ECP – průkaz atopie),
5. speciální vyšetření (průkaz eozinofilního zánětu, solubilní znaky zánětu, bronchoskopie).

Spustit video

Stanovení koncentrace NO ve vydechovaném vzduchu je standardizované a v ordinaci snadno proveditelné neinvazivní vyšetření, jehož výsledek je okamžitě dostupný. Výsledek vyšetření vypovídá o přítomnosti eozinofilního zánětu v dýchacích cestách. V současné době je tato metoda v praxi často využívaná.

Tab. 34.2: Vybrané metody studia zánětu, některé možnosti vyšetření biomarkerů

Přímé	
	bronchiální biopsie
	bronchiální oplach „wash“
	bronchoalveolární laváž
	transbronchiální biopsie
	indukované sputum
Nepřímé	
Krevní	počet eozinofilů
	aktivované eozinofily
	buněčné biomarkery
	adhezivní molekuly
Moč	LTE 4, TXB 2
	EPX
Spirometrie	bronchodilatační test
	bronchoprovokační testy
Vydechovaný vzduch	peroxid vodíku
	NO (oxid dusnatý)
	kondenzát vydechovaného vzduchu (KVV)

34.2.5 Léčba

Základní filozofií léčby astma bronchiale v současné době je snaha o potlačení zánětu oproti pouhému tlumení příznaků bronchokonstrikce. Primárně se snažíme o eliminaci známých vyvolávacích specifických i nespecifických faktorů. Po stanovení dg. AB monitorujeme dle příznaků a měřením plicních funkcí tíži astmatu.

Cílem protizánětlivé terapie je potlačení zánětu ve sliznici dýchacích cest, snížení počtu buněk zánětu, a tím i omezení možnosti uvolnění jejich mediátorů vyvolávajících klinické potíže. Současné léčebné postupy zatím nedovedou zcela zamezit alergické zánětlivé reakci, u naprosté většiny nemocných je však možné zánět potlačit na minimální reziduální úroveň a astma tak uvést pod kontrolu.

Je nutná edukace pacienta a rodičů a jejich výchova k partnerství v kontrole astmatu. Ve snaze pomoci vedení léčby astmatu v domácích podmínkách je používán tříbarevný systém barevných zón jako na semaforu – zelená, žlutá a červená.

- **Zelená zóna** – žádné příznaky astmatické příhody, jsi schopen provádět obvyklé aktivity.
- **Žlutá zóna** – můžeš kašlat, mít hvízdavý dech, dušnost – tyto symptomy ti zabrání v provádění obvyklých aktivit, zde by jsi neměl být každý den; dbej na to, aby jsi měl astma pod kontrolou.
- **Červená zóna** – nouzová situace, vyhledej pomoc! Máš silnou dušnost, kašel, špatně se ti mluví, máš problémy s chůzí.

Podle tíže onemocnění a s ohledem na věk je zahajována stupňovitá léčba astma bronchiale:

1. **Intermitentní astma** je charakterizováno akutními exacerbacemi méně než lx týdně, noční příznaky se objevují méně než 2× měsíčně. Mezi atakami je pacient asymptomatický. Rovněž děti, které mají příležitostně pískoty na hrudníku během virové infekce HCD, patří do této kategorie. V léčbě používáme inhalační beta-mimetika s pomocí odpovídajících nástavců, pro kojence vybavené maskou. Lze též využít roztokové formy léků podávané nebulizací. Vzhledem k horší spolupráci kojenců a malých dětí měla by být dávka stejná jako u větších dětí.
2. **Lehké perzistující astma** má nemocný s exacerbacemi nejméně l x týdně, někdy s poruchami spánku a s omezením denní aktivity. Může jít i o chronické symptomy vyžadující symptomatickou léčbu denně a noční příznaky se objevují více než 2× měsíčně. U dětí zahajujeme podávání antileukotrienů. Nedojde-li ke stabilizaci, zahajujeme léčbu inhalačními kortikoidy v denní dávce 200–500 μg eq. dávky budesonidu. Doporučujeme výplach úst vodou po inhalaci jako prevenci orofaryngeální kandidózy. Inhalační beta-mimetika s krátkodobým účinkem by neměla být aplikována více jak 3–4× týdně.
3. **Středně těžké perzistující astma** je charakterizováno každodenními příznaky anebo výskytem nočního astmatu více než 1× týdně. Léčba vyžaduje denní podávání inhalačních kortikoidů v dávce vyšší jak 600 μg budesonidu s dlouúčinkujícími beta-mimetiky – formoterol, salmetrol, příp. v kombinaci s antileukotrieny.
4. **Těžké perzistující astma** je velmi variabilní a nemocní mají kontinuální příznaky. Jejich životní aktivity jsou omezeny a mají časté noční příznaky. Léčba vyžaduje dlouhodobé podávání vyšších dávek inhalačních kortikoidů v kombinaci, antileukotrieny, perorální teofyliny s prodlouženým účinkem. Inhalační beta2-mimetika s krátkodobým účinkem k odstranění symptomů pod přísným dohledem rodičů – **nebezpečí předávkování!** Často se nevyhneme i podávání perorálních kortikoidů, které indikujeme v nejmenší dávce, která je schopna udržet astma pod kontrolou. U nemocných s těžkou formou astmatu a kortikorezistentního astmatu se zkouší léčba imunosupresivy: metotrexátem, cyklosporinem

p. os. Tyto léky umožňují snížit perorální dávku kortikoidů. Další formou hodnocení AB je hodnocení dle aktivity onemocnění a ideálem je AB pod kontrolou,

Astmatický záchvat je stav vyvolaný prohlubující se dušností, doprovázený kašlem, pískoty a pocitu sevření na hrudníku. Můžeme ho dobře objektivizovat u větších dětí funkčním vyšetřením plic. U malých dětí k vyhodnocení stavu nutno použít především klinických známek.

Kojenci mají větší sklon k hypoxii než větší děti, proto by měli být vždy monitorováni pulzní oxymetrií a saturace by měla dosahovat hodnot kolem 95 %. Nejdůležitější v léčbě akutního astmatu je včasné zahájení léčby v okamžiku prvních příznaků zhoršování stavu.

Při mírném nebo středně těžkém záchvatu podáváme beta2-mimetika s krátkodobým účinkem – buď s pomocí nástavce nebo nebulizací 2–4 dávky každých 20 minut za kontroly pulzu a saturace O_2. Při neúspěchu možno podávat kontinuální nebulizaci. Není-li odpověď na léčbu úplná (nepřetrvává-li účinek dostatečně dlouho po první hodině léčby), podáváme kortikoidy celkově – základní dávka je ekvivalent 1,0–2,0 mg/kg prednisonu. Jelikož i. v. podání nemá podstatnou výhodu v rychlosti nástupu účinku proti podání p. os., je možno tuto dávku podat v tbletách. U rizikových pacientů je podání kortikoidů indikováno již na počátku záchvatu. Intravenózní podání je na místě, když dítě zvrací, u těžkého stavu při jiné i. v. léčbě a při zhoršení absorbce z GIT. V těžkém akutním stavu a při intenzivní léčbě bronchodilatancii je nebezpečí nerovnoměrnosti ventilace/perfuze a při monitorování O_2 doporučujeme podávat kyslík dle stavu – nosní kanylou, maskou a u malých dětí i pomocí kyslíkového stanu. Nadměrný přívod tekutin může vést k přetížení objemu, kardiální dekompenzaci a plicnímu edému. Vzhledem k riziku vzniku hypokalémie je vhodné monitorovat i sérovou hladinu kalia. Při nedostatečné odpovědi na počáteční léčbu a prohlubující se alteraci celkového stavu je indikováno přijetí na JIP, někdy je i nutná intubace a řízená ventilace.

Dlouhodobě neefektivní léčba vyvolává ventilační poruchy převážně expirační složky, což vede k deformitě hrudníku. Zvláště u malých dětí bolestně pociťujeme omezení jejich spontánních pohybových aktivit tíží onemocnění. Cílem komplexní terapie je nejen odstranění symptomů a normalizace plicních funkcí, ale i umožnění plné tělesné zátěže, což vede k omezení psychické i sociální invalidizace.

U pylového sezonního typu astma bronchiale je s efektem využívána specifická imunoterapie (SIT). Léčebný účinek je vyšší, jestliže se SIT zahájí včas a léčba trvá minimálně 3 roky. Antihistaminika mají malý efekt v léčbě chronického astma bronchiale a nejsou vůbec lékem akutní dušnosti.

Biologická léčba

K léčbě alergického astmatu je k dispozici i biologická léčba, např. monoklonální protilátky proti imunoglobulinu E. Tato léčba je určena výhradně pro nemocné s obtížně léčitelným astmatem, které nelze dostat pod kontrolu nebo jej lze dostat pod částečnou kontrolu jen za cenu vysokých dávek léků či orálních kortikosteroidů.

34.3 Anafylaxe

Anafylaxe je soubor náhle vzniklých závažných až život ohrožujících symptomů, vyskytujících se většinou na více orgánech (kůže, dýchací a zažívací trakt, kardiovaskulární a urogenitální systém). Nejtěžším projevem anafylaxe je anafylaktický šok. Příčinou anafylaxe jsou potraviny, léky, hmyzí jedy, různé další alergeny, fyzická námaha a jiné, někdy i neznámé vlivy.

Patofyziologická definice

Anafylaxe vzniká na podkladě senzibilizace organismu vytvořené opakovaným kontaktem organizmu s alergenem. Její podstatou je imunologická reakce zprostředkovaná protilátkami typu IgE a výsledkem je tvorba a uvolnění biologicky aktivních mediátorů z tkáňových mastocytů a krevních bazofilů zodpovědných za klinický průběh reakce.

Anafylaxe však může být vyvolána i neimunologickými mechanizmy. Reakci mohou spustit např. anti-IgE protilátky. Degranulaci mastocytů i bazofilů mohou vyvolat různé léky, např. opiáty, hyperosmolarita, anafylatoxiny C5a aC3a i bez účasti IgE. Klinický obraz různých forem anafylaxe je shodný i léčba.

Anafylaktické reakce probíhají většinou v sekundách nebo minutách po expozici antigenu. Nejtěžší reakce se rozvíjejí v prvních 5 minutách. Nejčastější cesty expozice jsou požití nebo injekční (parenterální) podání, které vyvolává nejtěžší reakci.

Klinický obraz – na začátku pacient subjektivně prožívá zděšení a blízkost hrozící záhuby a následně se překotně rozvíjí symptomatologie v jednotlivých orgánech.

Symptomy a znaky anafylaxe:

- celkový strach ze smrti, pocit hrozící záhuby,
- zarudnutí kůže a sliznic, kopřivka (urtika),
- angioedém, konjunktivitida,
- respirační trakt dyspnoe, pískoty, stridor, kašel, rýma,
- gastrointestinální trakt nauzea, zvracení, křeče, průjem,
- kardiovaskulární trakt tachykardie, arytmie, hypotenze, šok,
- různé:
  - aktivace komplementu,
  - intravaskulární koagulace,
  - fibrinolýza.

Vazodilatace vyvolává hypotenzi, zvyšuje se cévní propustnost. Na kůži se objevuje pocit tepla, zarudnutí, svrbění a angioedém. Objevuje se stažení hrdla, stridor jako následek edému laryngu, který může vyvolat až život ohrožující obstrukci dýchacích cest. Následkem bronchospasmu se objevuje kašel, pískání až dyspnoe. Většina fatálních případů anafylaxe je pravděpodobně vyvolána náhlou kontrakcí arteriol a dilatací venul a kapilár, což vede až ke kardiovaskulárnímu šoku a ztrátě intravaskulárního volumu. Anafylaxe se vyskytuje jak u atopiků, tak i neatopiků.

U dětí v prvním roce života mohou vyvolat anafylaxi potraviny – mléko (nejvíce alergogenní jsou kasein a beta-laktoglobulin), soja, vejce (ovalbumin, ovomukoid). U starších dětí jsou hlavními alergeny arašídy, luštěniny, ryby, mléko a ořechy. Zelenina, ovoce a obilniny jsou méně častou příčinou anafylaxe. Reakce na poštípání hmyzem – vosa, včela, sršeň jsou důležitou příčinou systémových reakcí u dětí a nebezpečí reakce se zvyšuje při opakované expozici. Z léků je stále nejčastější příčinnou letální anafylaxe parenterální podání penicilinových ATB.

Diferenciální diagnóza anafylaxe:

- vazovagální kolaps,
- anxieta s hyperventilací,
- primární postižení srdce,
- hereditární angioedém,
- systémová mastocytóza,

– sérová choroba,
– chladová urtika,
– feochromocytom,
– intoxikace.

Symptomatologie klinického obrazu většinou dostačuje k odlišení anafylaxe od jiných akutních stavů. Vazovagální reakce může mít za následek synkopu, hypotenzi, ale bradykardie, bledost a chybění dalších symptomů vyloučí anafylaxi. Idiosynkrazie nebo farmakologické účinky léků vyvolávají anafylaktoidní symptomy, např. prokain. Pacienti s hereditárním angioedémem mají opakující se epizody edému laryngu rezistentního na adrenalin, bolesti břicha bez urtiky nebo hypotenze a často je pozitivní rodinná anamnéza. Systémová mastocytóza má opakované záchvaty zčervenání, tachykardii, bolesti břicha s průjmy. Nevyskytují se příznaky obstrukce HCD. Definitivní diagnózu stanoví biopsie. U sérové nemoci se může objevit urtika, horečka, lymfadenopatie, artritida většinou ale až 6–21 dnů po antigenní stimulaci.

Léčebný postup při anafylaxi

Postup závisí na aktuálním klinickém stavu a reakci pacienta na léčbu:

a) **Iniciální fáze léčby –** zhodnocení aktuálního zdravotního stavu: dýchání, srdeční činnost, krevní tlak, prokrvení, pulzová a dechová frekvence. Zajistit volné dýchací cesty, šoková poloha (ne při dušnosti)

Aplikace injekčního adrenalinu (1 : 1 000) – v dávce 0,1–0,5 ml (u dětí 0,01 ml/kg, maximálně 0,3 mg, tj. 0,01 ml/kg, maximálně 0,3 ml) intramuskulárně každých 5 minut v závislosti na klinickém stavu, pulzové frekvenci a výši krevního tlaku. Alternativní aplikační cestou adrenalinu je injekce sublingvální, příp. v rámci resuscitačních postupů podání adrenalinu intratracheálně.

b) **Další postup** závisí na reakci nemocného na injekčně podaný adrenalin. Pokud nedošlo k uspokojivé odezvě na předchozí terapii, je nutné:

- uložení pacienta do horizontální polohy, zdvižení dolních končetin,
- zajištění volných dýchacích cest,
- inhalace zvlhčeného kyslíku podaného rychlostí 6–8 litrů/minutu,
- zajištění žilního přístupu zavedením kanyly.

Podání tekutin formou kapací infuze. Děti by měly během 1. hodiny dostat 30 ml na 1 kg váhy. Trvá-li hypotenze i nadále, je nutno rychle podat koloidní roztoky.

c) Pokuď **pacient neodpovídá** na několik i. m. adrenalinu aplikací, při refrakterním kardiorespiračním selhání se u dětí začíná dávkou 10 μg/kg naředěného adrenalinu i.v., možno zvýšit na 100 μg/kg každých 3–5 minut, při trvající neodpovídavosti až na maximum 200 μg/kg. Pacient intravenózně léčený adrenalinem musí být monitorován.

d) **Dalšími léky**, které je vhodné podat, a to nezávisle na dalším vývoji zdravotního stavu, jsou **injekční antihistaminika a glukokortikoidy. Aplikace kortikosteroidů** má vliv až v pozdní fázi anafylaxe. Účinek systémové léčby se projeví až po 4–6 hodinách od podání, kdy potlačuje opoždění imunopatologické reakce i reakci vyvolanou prodloužením absorpce antigenu. Počáteční dávka je u Methylprednisolonu i. v. 2 mg/kg, hydrocortisonu 5–10 mg/kg i. v., příp. jejich ekvivalentní množství. Při rozvoji těžkého šokového stavu se podává solumedrol (500–2000 mg/24 hod.), Delona (40–300 mg/24 hod.).

e) Pokud má pacient klinické **známky bronchospasmu**, je na místě inhalační léčba **beta2-sympatomimetiky**. Ta stimulují betareceptory sympatiku, a tím působí dilataci bronchů.

Nejúčinnější je inhalační podání aerosolových forem z dávkovacích aerosolů (metered-dose inhaler, MDI) pomocí nástavců. K dispozici je u nás salbutamol (například Ventolin N, Ecosal), fenoterol (Berotec N), eventuálně fenoterol + ipratropium bromid (Berodual N). Aplikujeme 4 dávky, při nelepšícím se stavu dávky po několika minutách opakujeme. V rámci nemocničního léčení je vhodné podávat salbutamol v kontinuální inhalaci přes nebulizátor v dávce 2,5–3 mg naředěné ve 3 ml fyziologického roztoku.

f) Při nedostačující **odpovědi na léčbu beta2-mimetiky** je vhodné zahájit i. v. terapii **methylxanthiny**. Inhibují fosfodiesterázu a tím zvyšují koncentraci cyklického adenosinmonofosfátu. Působí bronchodilatačně, stimulují dechové centrum, snižují cévní plicní rezistenci a zvyšují perfuzi myokardu. Aminofyllin (například Syntophyllin) se injikuje intravenózně v dávce 5 mg/kg (v 10 ml je 240 mg) až do celkové denní dávky 20–25 mg/kg, třeba i formou kapací infuze.

g) Pokračuje se v podávání zvlhčeného kyslíku a v další **symptomatické farmakoterapii** dle aktuálního stavu nemocného.

Při edému laryngu může být zavedení endotracheálního vzduchovodu obtížné. Mimo nemocnici je metodou volby tracheotomie nebo punkce krikotyreoideální membrány silnou krátkou jehlou.

Při hypotenzi refrakterní na terapii adrenalinem a infuzemi solných roztoků či koloidů je třeba zahájit léčbu dopaminem, alternativou může být aplikace noradrenalinu. Při selhání vitálních funkcí (dechu, oběhu) je nutno zahájit kardiopulmonální resuscitaci a transportovat pacienta na jednotku intenzivní péče.

První pomoc a samoléčba

Nemocní, kteří již někdy v minulosti prodělali anafylaktickou reakci, např. s přecitlivělostí na blanokřídlý hmyz nebo potraviny, by měli být vybaveni **protišokovým balíčkem** obsahujícím kromě léků první pomoci i škrtidlo a návod k použití. Jeho nejdůležitější součástí je **adrenalinový autoinjektor** Epipen nebo Anapen. Pro dospělé a děti nad 30 kg váhy je určen autoinjektor, kde je v jedné dávce 0,3 mg (0,3 ml) adrenalinu, pro nižší váhové kategorie preparát s dávkováním poloviční. Pro jeho použití nejsou zapotřebí žádné odborné znalosti, pouze je nutné pacienta instruovat o způsobu aplikace.

Současně s injekcí adrenalinu je zapotřebí podat perorálně (u malých dětí možno rektálně) **glukokortikoidní přípravek** (např. 2 tabletky Prednisonu 20, v 1 tabl. je 20 mg, příp. Rectodelt čípek à 100 mg) a ihned také **antihistaminikum** (např. 1 tabl. Dithiadenu à 2 mg). Rychlejší účinek má sublingvální aplikace (např. Zyrtec nebo Zodac 20 kapek). Dospělí dostávají dvojnásobnou dávku. V případě vzniku astmatické dušnosti je nutná inhalace 4 dávek **beta2-sympatomimetika** v aerosolu (Berotec N, Ecosal Inhaler, Ventolin Inhaler N apod.).

Nemocného v šoku je nutno uložit do Trendelenburgovy polohy se záklonem hlavy, uvolnit dýchací cesty, v případě potřeby zahájit kardiopulmonální resuscitaci dle pravidel první pomoci a samozřejmě co nejrychleji zavolat kvalifikovanou lékařskou pomoc.

Nejlepší léčbou anafylaxe je prevence. Základem je identifikace původce anfylaktické reakce důkladným alergologickým vyšetřením. Pacient má mít u sebe identifikační kartičku s udáním rizikového alergenu. Hyposenzibilizace může ztlumit tíži reakci přecitlivělosti.

34.4 Potravinová alergie

Potravinová alergie (PA) je jen jednou z mnoha nežádoucích reakcí na podanou potravinu. Jako jediná je ale zprostředkována specifickým imunologickým mechanizmem. Ve vyspělých zemích jí trpí okolo 6–8 % dětí, ale jen 3–4 % dospělých. Potravinová alergie je imunologicky vyvolaná reakce na potraviny nebo potravinová aditiva. Dle klasifikace Coombse a Gella se mohou účastnit všechny čtyři mechanizmy imunopatologických reakcí, buď jednotlivě nebo v kombinaci.

Gastrointestinální trakt (GIT) je bezesporu největším a nejdůležitějším imunologickým orgánem lidského těla s lymfatickou tkání zvanou **GALT (gut-associated lymphoid tissue)**. Nárazníkovou linií lymfocytárních tkání jsou kromě epitelu i intraepiteliální lymfocyty. Jde většinou o CD8 T lymfocyty s cytotoxickými vlastnostmi.

V *lamina propria* pak sídlí další kompetentní buňky – eozinofily, dendritické buňky, makrofágy a další T lymfocyty – i **regulační CD4 T lymfocyty** (pomocné T lymfocyty). Regulační lymfocyty mají protizánětlivou úlohu. Regulační lymfocyty indukují **orální toleranci na** antigen – potravinový glykoprotein.

Za příčinu rozvoje přecitlivělosti je dnes považováno prolomení orální intolerance s převahou TH2 lymfocytů a tvorbou cytokinů (IL-3, 4, 5) a přesmyk tvorby Ig k nadbytku IgE.

Klasifikace reakcí na potraviny

Je nutno odlišit reakce toxické (toxiny hub) a reakce netoxické, kde mimo reakce alergické řadíme i skupinu potravinové intolerance – o pravé potravinové nesnášenlivosti. Do farmakologické přecitlivělosti řadíme toxickou kontaminaci potravin nebo zvýšenou reaktivitu k metabolitům kyseliny acetylsalicylové – aspirin senzitivitu. Nejznámější nežádoucí reakce farmakologického typu vyvolává zvýšený obsah biologicky aktivních aminů v potravinách, jde například o samotný histamin v rybách, kvasných výrobcích, čokoládě, lilku. Jako nejčastější metabolická porucha je pak právem připomínána intolerance laktázy.

Nejčastější cestou vstupu alergenu je perorální příjem. Potraviny však mohou vyvolat kontaktní dermatitidu nebo i inhalační alergii. Potravinová alergie je častější u atopiků a nacházejí se u 1/3 dětí s ekzémem. Nejvyšší incidence se udává u alergie na kravské mléko, a to mezi 1–3 %v 1. roce života.

V klinickém obraze je nejčastější výskyt reakcí na kůži – různé formy urtiky. V oblasti gastroenterálního traktu se manifestuje zvracením, křečemi vbřiše, průjmy nebo zduřením rtů. V respiračním traktu může vyvolat rinitidu, edém hlasivek nebo až astmatický záchvat.

Klinický obraz dle doby trvání:

- **Příznaky akutní:**
  - orální alergické symptomy (otok rtů, jazyka, hrdla),
  - kožní projevy (rush, urtika, angioedém),
  - projevy v GIT (afty, nausea, zvracení, abdominální koliky, gastritis, průjem),
  - projevy respirační (rinitis, dyspnoe až astma bronchiale).
- **Příznaky chronické:**
  - kožní (ekzém, atopická dermatitis, chronická urtika, angioedém),
  - respirační (astma bronchiale, rinitida),
  - projevy v GIT (neprospívání, úbytek hmotnosti),
  - únava.

Potravinové alergeny jsou bílkoviny, příp. glykoproteiny se svou přirozeně antigenní povahou, o molekulové velikosti 10–100 kilodaltonů (průměr 20–50 kDa). Na finální alergii se podílí jak samotná sekvence aminokyselin v jednotlivých bílkovinách, tak i jejich prostorové uspořádání – lineární nebo konformační struktura. Ukázalo se, že klíčovou roli v senzibilizaci mají pouze drobné úseky polypeptidického řetězce, respektive sekvence jen několika málo aminokyselin – jejich počet obvykle nepřesáhne 10. Tyto malé „peptidy" se označují jako **epitopy**. Právě tyto epitopy jsou prezentovány T lymfocytům a je proti nim namířena variabilní část sIgE. Epitopy mohou být společné i pro druhově rozdílné bílkoviny, a proto jsou zodpovědné za fenomén **zkřížené alergie**.

Některé bílkoviny se v historicky zakonzervované podobě vyskytují napříč celosvětovou faunou i flórou a můžeme je nalézt v odlišných taxonomických jednotkách: roztoč – kreveta, bříza – brambor, banán – latex, líska – celer aj. Pokud shoda epitopů přesáhne 50 %, pak hovoříme o **panalergenech**. Mezi nejznámější panalergeny patří rodina ribonukleáz stromů–plodů–listů–kořenů–semen, rodina kaseinů u savčích mlék, rodina tropomyosinů u korýšů i měkkýšů, rodina parvalbuminů u ryb, rodina profilinů u ovoce a zeleniny, rodina vicilinů a leguminů u ořechů a semen, rodina prolaminů u obilovin a existuje minimálně dalších 50 rodin potravinových panalergenů.

Nejčastější potravinové alergeny jsou kravské mléko, soja, vejce zvláště bílek, gluten, luštěniny, arašídy, obiloviny, ryby, zelenina (celer) atd. Frekvence potravinových alergenů u dětí na základě spec. IgE: vejce 29 %, mléko 22 %, obiloviny 18 %, ryby 18 %, ořechy 6 %, zelenina 5 %.

Potravinová alergie se týká též potravinových aditiv, která bývají užívána jako konzervans (benzoát sodný), antioxidancia (bisulfidy), barviva (žlutá – tartrazin, červená – erytrozin), příchutě, sladidla (glutamát, sacharin). Podstatou zkřížené reaktivity (asociace alergických reakcí) je existence společných proteinů pro různé alergeny.

Zkřížená reaktivita u potravinové alergie (pyly a potraviny) :

- ambrozie × meloun, okurek, banán,
- traviny × pšenice, rajče, rýže, kukuřice,
- pelyněk × celer, pepř, paprika,
- kravské mléko × kozí, kobylí, ovčí,
- latex × banán, kiwi, ananas, pepř,
- pšenice × kvasnice.

V kojeneckém věku je závažným stavem přecitlivělost na bílkoviny kravského mléka nebo soji, která se projevuje zvracením a často i profuzními krvavými průjmy s nebezpečím vzniku dehydratace. Chronická forma se manifestuje jako neprospívání, dystrofie, zvracení s průjmem a je často vedena jako malabsorpce.

Bílkoviny kravského mléka

Bílkoviny kravského mléka (BKM) se dělí jednak na bílkoviny, které jsou přímo syntetizovány mléčnými žlázám, tedy bílkoviny syrovátky **(alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin)** a bílkoviny bílého tvarohu **(kaseiny)**. Tyto bílkoviny se nevyskytují v hovězím séru, ani v mase. Ostatní bílkoviny v mléce pochází ze séra (gamaglobuliny, lipokalin, laktoferrin, hovězí sérový albumin, želatina a jiné), proto mohou být nosičem zkřížených reakcí mléko – hovězí maso – hovězí kůže – želatina.

Alergie na BKM kojence má mnoho odlišných podob. Závisí na postiženém systému, postiženém orgánu, typu imunopatologické reakce a pochopitelně i na tíži. Dle výsledků několika

studií má 32–60 % kojenců **gastrointestinální** příznaky, **kožní** manifestace se vyskytuje u 50–60 %, u těžkých forem až 90 % kojenců. Asi 1/4 dětí má projevy wheezingu a rec. rýmy až první projevy časného dětského astmatu. Vzácně se může objevit až **anafylaktická reakce**.

Jediným správným **diagnostickým přístupem** je proto **eliminace – důsledná a dostatečně dlouhá,** u ekzému 4–12 týdnů.

Diagnóza potravinové alergie:

1. anamnéza (vyčerpávající, deník symptomů),
2. kožní testy,
3. laboratorní testy – celkové IgE, specifické IgE,
4. test degranulace bazofilů,
5. invazivní vyšetření ECP a tryptáza z mastocytů ze střevních vzorků,
6. kopro – alergen specifické IgE a ECP ve stolici,
7. orální provokační test susp. potravinou,
8. eliminačně-expoziční testy.

Za zlatý standard potravinových expozičních testů je celosvětově považována metoda dvojitě zaslepeného a placebem kontrolovaného expozičního testu **(double blind placebo-controlled food challenge, DBPCFC):**

- u non-IgE reakcí,
- u podezření z IgE reakcí, kde však nálezy sIgE a/nebo SPT nedosahují 95 % PPV,
- u IgE reakcí, jež neodpovídají klinické symptomatologii.

Při **eliminaci** je kravské mléko nahrazeno mlékem mateřským (s dietou matky), případně dietou se speciálními mléky s vysokou hydrolýzou **(extensively hydrolysed formula, eHF)** nebo aminokyselinovým preparátem **(amino acid-based formula, AAF).** Řídíme se potřebami kalendářního věku a snášenlivostí ostatní výživy na 2–4 týdny.

Jednotlivé diety lze rozdělit do tří skupin:

- dieta elementární (nevýhoda – vysoká cena),
- dieta eliminační dle pozitivity provedených testů (žádné vyšetření nemá 100 % senzitivitu ani specificitu),
- eliminace „naslepo" dle předchozích zkušeností (minimálně 1 měsíc).

Dieta elementární – dieta bezbílkovinná, za použití aminokyselinové náhrady **(amino acid formula, AAF).** U nás nasazován preparát Neocate u kojenců.

Absolutní zákaz platí pro mléka živočišná – kozí, ovčí a kobylí. Mezi bílkovinami kravského mléka a jiných savců existuje riziko zkřížených reakcí. Neustále opakovanou chybou je „léčba" ABKM pomocí preparátů s částečnou hydrolýzou **(partially hydrolysed formula, pHF).** Tato mléka jsou označována jako HA nebo H. A. – hypoantigenní (mají pouze snížený obsah antigenů). **HA preparáty jsou určeny pro primární prevenci** kojenců během prvního půlroku života, kteří nemohou být kojeni a mají rodinnou zátěž atopie.

Sojová mléka se nehodí k profylaxi ani terapii, protože přecitlivělost na kravské mléko se často spojuje s přecitlivělostí na proteiny sóji. Profylakticky v léčbě podáváme dinatrium kromoglykát – Nalcrom p.os. Antihistaminika – Claritin, Zyrtec podáváme k potlačení symptomů alergie. Při šokových reakcích viz léčba anafylaxe.

Stále nedořešená je otázka vztahu přecitlivělosti na potraviny a neurologickými příznaky, např. migréna, hyperreaktivita i epilepsie.

Cílem diagnózy je prokázat kauzální alergen vyvolávající potravinovou alergii nebo zda jde o jiné projevy nepříznivé reakce na potraviny.

Vyloučení mléka, vajec a arašidů z potravy v posledním trimestru gravidity i u dětí v 1. roce života, snižuje riziko rozvoje alergie na potraviny a atopické dermatitidy v rizikových rodinách, ale bez ochrany proti jiným formám alergie – alergická rýma, astma bronchiale. Nežádoucí reakce na bílkoviny kravského mléka a vaječného bílku, které se objevují v 1. roce života, v předškolním věku většinou mizí.

34.5 Eozinofily asociovaná onemocnění

Onemocnění GIT asociovaná ozinofily (eosinophil-associated gastrointestinal disorders, EGID) je skupina chorob s přítomností slizniční eozinofilie v průběhu trávicího traktu. Onemocnění může postihnout již i kojence. Neléčené stavy vedou k malnutrici, malabsorpci, poruchám pasáže, vývoje i růstu. Léčba spočívá v eliminační dietě a imunosupresi. Nárůst incidence EGID za poslední desetiletí nebyl uspokojivě objasněn a bohužel ani zastaven.

34.5.1 Alergická kolitida

Hlavním projevem tohoto **benigního onemocnění kojenců** je změna charakteru stolice, přítomnost hlenu, krvavého hlenu nebo nitek čerstvé krve na povrchu jinak normální stolice. Dítě trpí kolikovitými bolestmi, špatně spí, nepřibývá na váze, je neklidné a mrzuté. Je třeba vyloučit krvácení nezánětlivého původu (ragáda, polypy). Pokud je dítě plně kojeno v prvních 3 měsících života, pak se nabízí jako diagnóza alergická kolitida. Stále se uvažuje o roli BKM, či o opožděném navození orální tolerance. Lékem prvním volby je eliminace bílkoviny kravského mléka. Matka musí vynechat ze stravy všechny potraviny obsahující BKM. Ve výjimečných případech se přechází na výživu Neocate. Po dobře zvolené dietě krev mizí za 48–72 hodin.

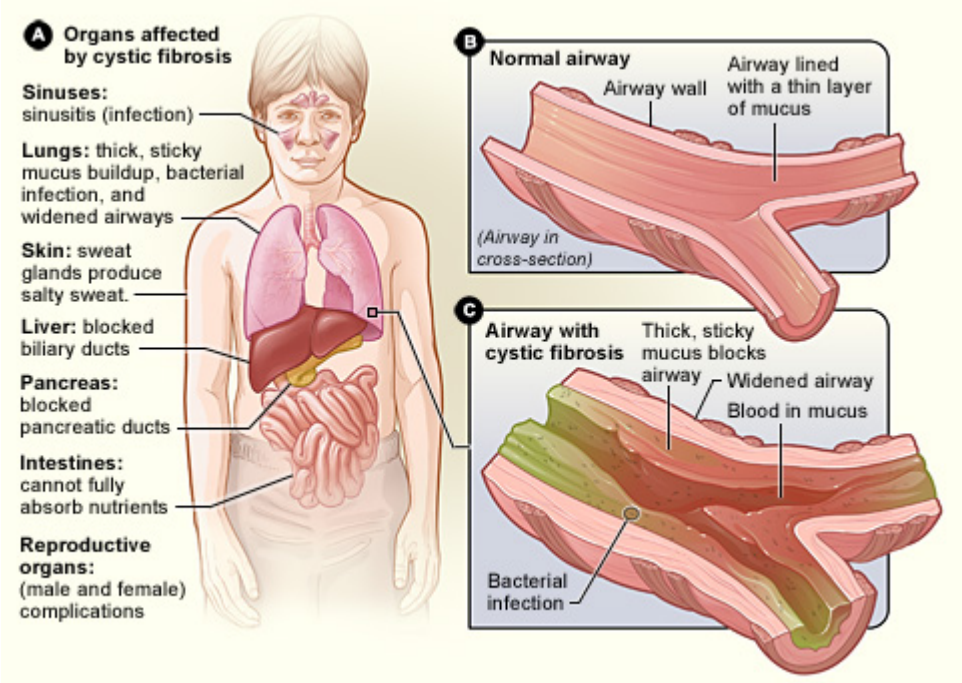
Doporučená literatura

1. V. Petrů a kol. Dětská alergologie. Praha, AESKULAP, Mladá fronta, 2012.
2. Holgate ST. A look at the pathogenesis of asthma: the need for a chce in direction. Discov Med 2010; 9(48):439–447.
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) report 2011, URL: www.ginasthma.org.
4. Bachalier LB, Boner A et al. European Pediatric Asthma Group: Diagnosis and treatment of asthma in childhooh: a PRACTALL konsensus report. Allergy 2008;63(1):5–34.

35 Cystická fibróza

Martin Zápalka, František Kopřiva

Cystická fibróza je nejčastějším autozomálně recesivně dědičným onemocněním kavkazské rasy. Jedná se o onemocnění s multiorgánovým postižením s výjimkou CNS a primárně kardiovaskulárního systému. Prognóza onemocnění závisí na včasné diagnostice a zahájení intenzivní léčby zaměřené na průchodnost dýchacích cest, péči o dobrý stav výživy, agresivní léčení plicních infekcí a zánětu a vyhledávání možných komplikací s jejich včasnou léčbou.



Obr. 35.1: Multiorgánové postižení u pacientů s cystickou fibrózou (National Institute of Health, USA)

Epidemiologie

Přibližný výskyt onemocnění v ČR je 1 nemocný na 2 500–3 500 novorozených dětí. Každý cca 27. člověk je zdravým nosičem mutace genu pro CF, označovaného CFTR gen (*cystic fibrosis transmembrane regulator gene*). Ten se nalézá na krátkém raménku 7. chromozomu. Dnes je známo více než 1 700 mutací tohoto genu. Nejčastější mutací v České populaci je F508del, který se vyskytuje u 71 % pacientů s CF. Průměrná doba přežití 50 % pacientů v ČR je nyní okolo 37 let.

Incidence CF je nejvyšší v bělošské populaci, asi 1 : 500–3000. Například v USA se incidence liší v závislosti na rase a etnickém původu – u bělochů je 1 : 3 300, u indiánů 1 : 11 200, u černochů 1 : 15 300, u Asiatů 1 : 32 100 a u Hispánců 1 : 9 500. Heterozygoti jsou u bělochů zastoupeni v poměru 1 : 25–1 : 30, u jiných etnik 1 : 50–90. Rozšíření genu pro CF se vysvětluje vyšší odolností těchto heterozygotů vůči dehydrataci u chorob manifestujících se sekrečním průjmem (např. při tyfu, choleře).

Historie

Onemocnění bylo poprvé popsáno v roce 1938 americkou patoložkou Dorothy Andersenovou, a pojmenováno cystická fibróza pankreatu. V té době většina dětí umírala v průběhu prvního roku života. V ČR byl první nemocný diagnostikován v roce 1946 na II. dětské klinice v Praze, a v roce 1948 popsán malý soubor pacientů v Časopise lékařů českých.

Vlastní podstata onemocnění byla objevena P. Quintonem v 80. letech 20. století v souvislosti se studiem impermeability buněčných membrán pro chloridy. V srpnu 1989 byl lokalizován gen na 7. chromozomu a označen jako CFTR.

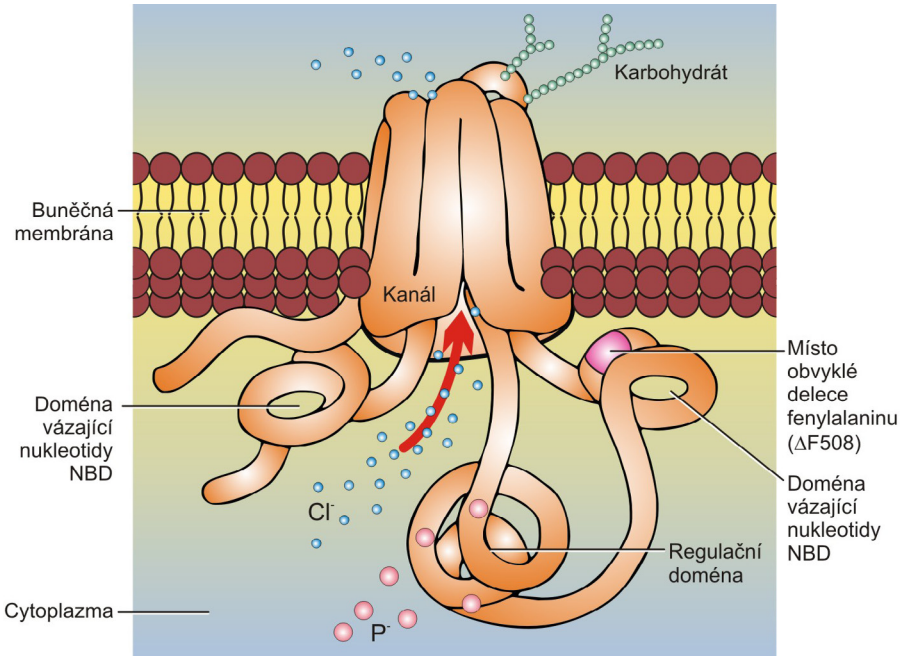
Patologie

Vlastní podstatou onemocnění je mutace CFTR proteinu – který funguje jako chloridový kanál na apikální membráně buněk. Zodpovídá za transport elektrolytů a vody epiteliálními membránami vně buněk a současně reguluje funkci dalších proteinů. Poruchou tohoto proteinu dojde k nedostatečné secernaci chloridových iontů, a pro zachování elektroneutrality je nadměrně absorbován sodík a s ním voda – tím se mění složení sekretů a jejich vlastnosti – především jejich vazkost. Tyto sekrety ucpávají vývodné systémy žlázek a dochází k jejich cystické přestavbě – odtud název onemocnění – a samozřejmě, chyběním těchto sekretů je nedostatečná funkce jak v případě slinivky břišní – při vstřebávání živin, především tuků a bílkovin – nebo v případě plicního parenchymu tvorba vysoce viskózního hlenu s poruchou mukociliární clearance a následným množením bakterií a rozvojem infekce a zánětu.

Vlastní defekty (mutace) v tvorbě CFTR proteinu se dělí v současné době do 6 skupin podle porušeného mechanizmu vlastní tvorby CFTR proteinu (viz tab. 35.1).

35.1 Molekulárně-genetický přehled – přehled mutací

Příčinou onemocnění je mutace genu CFTR na dlouhém raménku 7. chromozomu (7q32). Gen kóduje bílkovinu tvořenou 1 480 aminokyselinami nazývanou CF transmembránový regulátor (CFTR). Je členem rodiny ABC transportérů. Molekula CFTR je zakotvena v buněčné membráně dvěma transmembránovými doménami (TMD1 a TMD2) formujícími kanál, kterým jsou z buňky do lumen transportovány chloridové ionty a voda. Dva nukleotidy vázající domény (*nucleotide binding domains* – NBD1, NBD2) získávají pro funkci CFTR energii z ATP. Regulační doména (R) obsahuje vazebná místa pro fosforylaci cAMP-dependentních kináz a reguluje funkci CFTR.



Obr. 35.2: CF transmembránový regulátor (CFTR) (www.massgenomics.org)

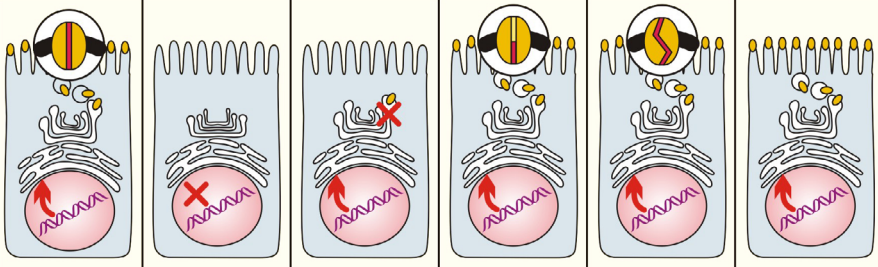
Komplex je syntetizován v endoplazmatickém retikulu buňky a je transportován cytoplazmou do apikální membrány epiteliálních buněk dýchacích cest, potních žláz, zažívacího traktu (včetně pankreatu, žlučových cest) a reprodukčního systému. Poruchy syntézy a transportu CFTR jsou příčinou CF.

Mutace genu CFTR se dělí do 6 tříd, jak je patrné z tab. 35.1.

Tab. 35.1: Přehled typu mutací CFTR

	Typ mutace
I.	defektní tvorba CFTR způsobená předčasným zařazením terminačního kodonu, nedochází k transkripci CFTR do mRNA (mutace W1282X, R553X, R1162X, G542X)
II.	žádné nebo malý počet vytvořených komplexů CFTR proteinu dosahují apikální membrány buněk, nejčastější mutací je delece kodonu pro aminokyselinu fenylalanin na 508. místě molekuly (F508del); dochází k poruchám skládání (folding) CFTR proteinu, který je degradován před opuštěním endoplazmatického retikula
III.	defektní aktivace a regulace funkce chloridového kanálu způsobená mutací vazby a hydrolýzy ATP na doménách vázajících nukleotidy (NBD) nebo mutací fosforylačních míst na regulační doméně (RD) (mutace G551D, G551S)
IV.	defektní Cl vodivost způsobená záměnovou (missense) mutací v transmembránové doméně (mutace R117H, R334W)
V.	mutace postihující transkripci mRNA (3849+10Kb C-T a varianty 5T)
VI.	CFTR je pozitivním regulátorem funkce dalších kanálů v apikální membráně buněk, mutace této třídy postihují průběh těchto regulací

Frekvence mutací se mezi jednotlivými rasami a etniky liší. Např. F508del se vyskytuje u 67 % bělochů evropského původu, 48 % amerických černochů, 30 % amerických Asiatů a 30 % Židů kmene Aškenazi. U českých nemocných byly zjištěny následující frekvence mutací: F508del u 71 % pacientů, CFTRdele2,3 (21kb) u 4,6 %, G551D u 4 %, N1303K u 3 %, G542X u 2 %, 1898+ G->A u 2 %, 2143delT u 1,2 %, R347P u 0,8 % pacientů a další.

Klasifikace defektu	Normální	I	II	III	IV	V
						
Výsledek defektu		Žádná syntéza	Blok při zpracování	Blok regulace	Změněná vodivost	Snížená syntéza
Typ mutace		Nonsense mutace Posunová mutace	Záměna aminokyselin (ΔF508)	Záměna aminokyselin (G551D)	Záměna aminokyselin (R117H) (R347P)	Záměna aminokyselin (A445E)

Obr. 35.3: Typy mutací CFTR genu u cystické fibrózy (upraveno podle Zielenski and Tsui, 1995)

Podobné frekvence mutací G551D a R117H nalézané v populaci v Česku, Irsku, Walesu a Bretani ve Francii svědčí o společných keltských předcích.

Některé z mutací mají také typické fenotypické projevy. Lze tedy na základě vyšetření vlastních typů mutace i specifikovat, jaké projevy bude mít nemoc u daného jedince a predikovat vlastní vývoj postižení. Pro komplexní přehled jsou ve spolupráci z John Hopkins University v USA www stránky, kde jsou k nalezení příslušné informace k daným mutacím, získané z národních registrů CF pacientů ve vybraných zemích (http://www.cftr2.org/).

35.2 Klinická patofyziologie a klinické příznaky

Postižení pankreatu u cystické fibrózy

U 85 % nemocných je v důsledku poruchy transportu iontů nedostatečná zevně sekretorická činnost pankreatu. Děti neprospívají, nepřibývají na váze, ačkoliv mají dostatečný příjem živin ve stravě, a zároveň mají objemné, páchnoucí stolice (steatorea). U 10–15 % novorozenců s CF se vyskytuje mekoniový ileus. Postnatálně je jeho manifestací syndrom distální intestinální obstrukce – DIOS syndrom. S poruchou funkce pankreatu úzce souvisí problematika vitamínů vstřebatelných v tucích, kde dochází k nedostatečnému vstřebávání, a může dojít k projevům deficitů (skupina ADEK). U některých dětí se může CF manifestovat prolapsy rekta.

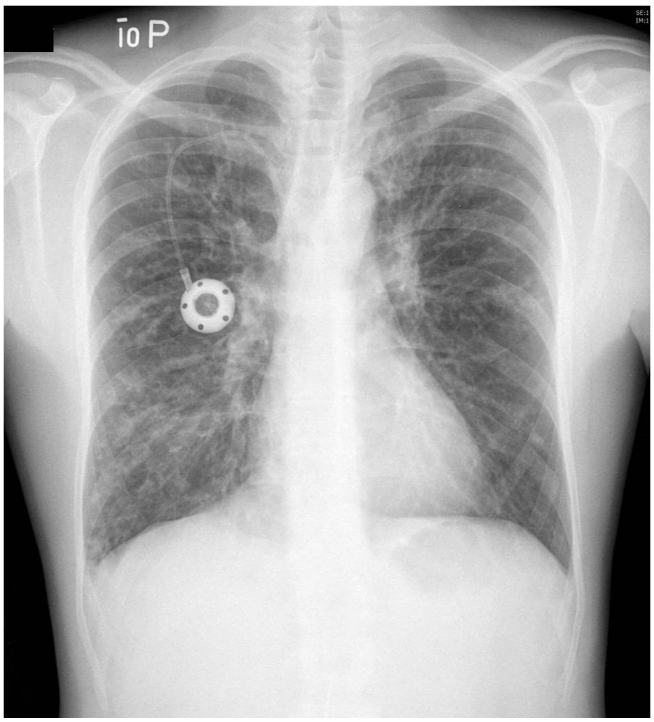
Plicní onemocnění u cystické fibrózy

Postižení plic je hlavní příčinou mortality a morbidity u pacientů s cystickou fibrózou. Charakteristikou plicního onemocnění u CF jsou:

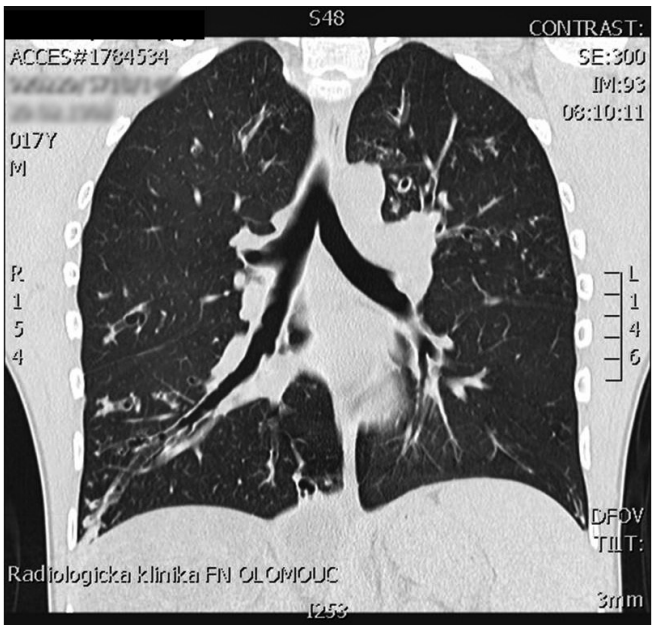
- chronické infekce s mnohočetnými patogeny, často multirezistentními,
- postupné a ireverzibilní snižování plicních funkcí,
- periodické akutní exacerbace se zvýšením produkce sputa a intenzity kašle.

V patogenezi se uplatňuje více faktorů, které tvoří circulus vitiosus (mutace CFTR genu → dysfunkce CFTR proteinu → abnormní transport iontů → viskózní sekret → obstrukce → infekce).

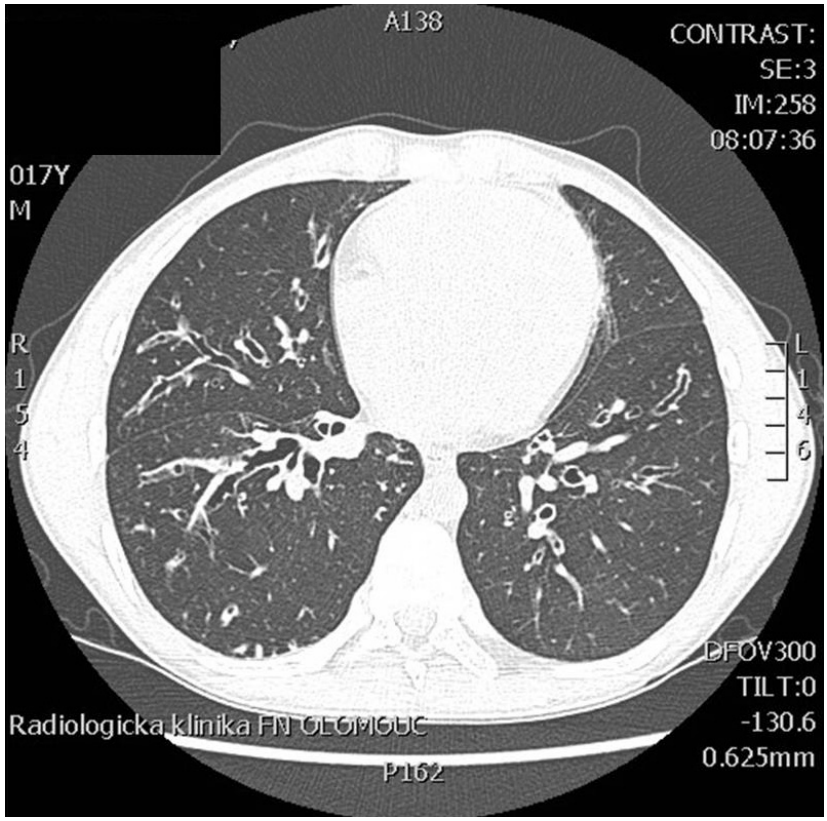
Kolonizace bakteriemi se objevuje během prvního roku života, dochází k rozvoji perzistujícího zánětu, endobronchiální infekce, strukturálním změnám v plicním parenchymu jako jsou bronchiektázie a progresivní poškození plic. Při narození jsou plíce dítěte s CF histologicky normální, již krátce po narození dojde ke kolonizaci bakteriemi a postupnému rozvoji zánětu se změnami v plicní tkáni. I když pacienti nemají příznaky plicního postižení, je přítomno a zhoršuje se s věkem.



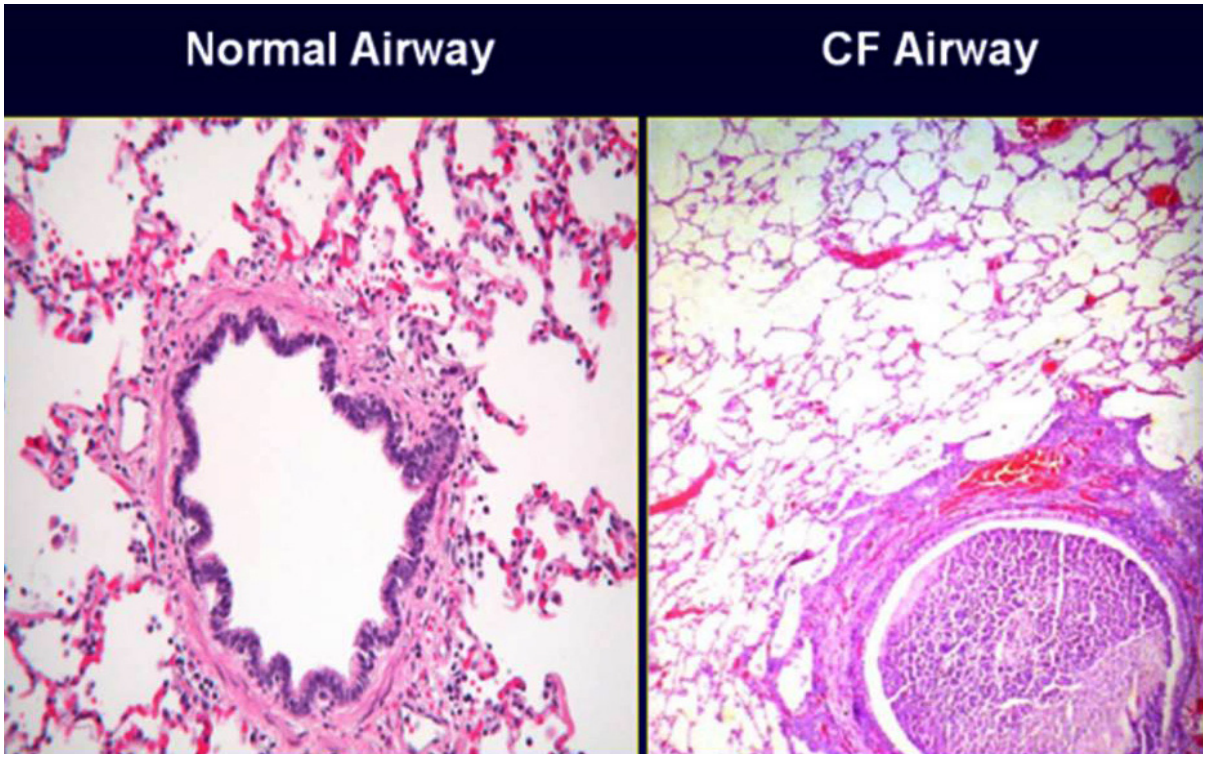
Obr. 35.4: RTG snímek u pacienta s rozvinutým plicním onemocněním u cystické fibrózy (z archivu FN Olomouc)



Obr. 35.5: HRCT nález typických změn u pacienta s cystickou fibrózou (z archivu FN Olomouc)



Obr. 35.6: HRCT nález typických změn u pacienta s cystickou fibrózou (z archivu FN Olomouc)



Obr. 35.7: Histologický nález na plicní tkáni – porovnání u zdravého a pacienta s cystickou fibrózou (CHOP Seminar in Salzburg, January 2010, Allen JL)

Dehydratace u dítěte s CF

Děti s cystickou fibrózou mají velké ztráty solí potem. Zvláště v horkém počasí, ale také v rámci horečky, nebo při velké fyzické námaze může dojít k závažné dehydrataci s rozvratem vnitřního prostředí charakterizovaném hyponatrémií, hypochlorémií a metabolickou alkalózou.

CF vázaný diabetes mellitus (CFRD, CF related diabetes)

Jedná se o samostatnou skupinu v rámci kategorie diabetes mellitus – liší se charakteristikou jak od diabetu 1. typu, tak i od diabetu 2. typu. Jedná se o kombinaci autoimunitního procesu a útlaku beta buněk v rámci strukturálních změn v parenchymu slinivky břišní.

CF postižení jater (CFLD)

Jedná se o postižení jater v rámci CF. Vlastní tkáň jater – hepatocyty sice neexprimují CFTR, ale nachází se v buňkách epitelu žlučových cest, čímž dochází k opět zvýšené viskozitě žluči a z toho vyplývajícím komplikacím – obstrukci žlučových cest, duktulární proliferaci, zánětu a rozvoji fokální biliární cirhózy.

Kongenitální bilaterální absence vas deferens (CBAVD)

Reprodukční trakt u mužů je v 98 % případů postižen bilaterální agenezí vas deferens, což je příčinou obstruktivní azoospermie.

Klinické příznaky

Diagnostická kritéria se opírají o přítomnost jednoho nebo více charakteristických příznaků, rodinné anamnézy, pozitivního novorozeneckého screeningu a následném průkazu abnormální funkce proteinu/genu CFTR (vysoká koncentrace chloridů v potu, přítomnost dvou patogenních mutací v genu CFTR). Atypický průběh nemoci je cca u 2 % nemocných. Klasicky uváděným příznakem je nápadně slaná chuť potu („kiss your baby“).

Tab. 35.2: Příznaky upozorňující na diagnózu CF

Chronické sinopulmonální onemocnění s perzistující kolonizací nebo infekcí patogeny typickými pro respirační onemocnění u CF	
Endobronchiální onemocnění manifestující se:	chronický kašel a produkce sputa
	obstrukce dýchacích cest spojená s hvízdáním a s hyperinflací
	charakteristické RTG změny (bronchiektázie, atelektázy především pravého horního laloku, infiltráty, hyperinflace)
	obstrukce dýchacích cest při funkčním plicním vyšetření
	paličkovité prsty
Chronické onemocnění vedlejších nosních dutin	nosní polypy a pansinusitida prokázaná RTG nebo CT vyšetřením
Onemocnění gastrointestináního traktu a porucha stavu výživy	
Střevní postižení	mekoniový ileus, mekoniová zátka
	syndrom distální intestinální obstrukce (DIOS)
	prolaps rekta
Postižení pankreatu	insuficience zevní funkce pankreatu
	recidivující pankreatitis častá hlavně u nemocných se zachovanou funkcí pankreatu
Jaterní postižení manifestující se klinicky nebo laboratorně	fokální biliární cirhóza
	multilobulární cirhóza
Porucha stavu výživy	
Neprospívání (proteinová a kalorická malnutrice)	
Hypoproteinémie s edémy	
Komplikace z deficitu vitamínů	
Syndrom ztráty solí	
Akutní ztráta solí	
Chronická metabolická alkalóza	
Obstruktivní azoospermie u mužů	

35.3 Diagnostika

Potní test

Vyšetření koncentrace chloridů v potu je základním standardem diagnostiky CF. Provádí se ambulantně, pro dítě je zcela bez bolesti. Využíváme pilokarpinovou iontoforézu ke stimulaci sekrece potních žlázek, následuje sběr potu do filtračního papíru, případně plastikové kapiláry a poté stanovení vlastní koncentrace v mmol/l. Podmínkou testu je dostatečné množství potu (100 mg a více) a zkušenost laboratoře s tímto vyšetřením. Normální koncentrace Cl v potu je mezi 10–30 mmol/l. Jako pozitivní hodnotíme výsledky chloridů s hodnotou nad 60 mmol/l, potní test mezi 30–60 mmol/l hodnotíme jako hraniční a je nutno ho opakovat.

Molekulárně-genetické vyšetření

Vyšetření vlastních mutací CFTR genu je potřeba k potvrzení diagnózy CF. Mutací je v současné době známo přes 1700, přibližně 30 mutací se vyskytuje s četností větší než 0,1 %. Některé z mutací jsou populačně specifické. V České republice je nejčastější mutací F508del (70,74 %),

následuje mutace CFTRdele 2,3/21kb/ (4,26 %), G551D (3,7 %), G542X(2,04 %) a další s nižší četností. Pro potvrzení diagnózy CF je nutno prokázat obě mutace (AR dědičnost).

Tato vyšetření jsou využívána také v prenatální diagnostice u rizikových rodin. Od 13. týdne se využívá vyšetření mikrovilárních buněk z biopsie choria nebo od 17. týdne vyšetření buněk z plodové vody při amniocentéze.

Novorozenecký screening

Novorozenecký screening CF v rámci celostátního screeningu se provádí metodou suché kapky, získané z patičky novorozence – společně s dalšími biochemickými screeningy. Vlastní podstatou vyšetření je stanovení imunoreaktivního trypsinu (IRT), což je produkt buněk acinů pankreatu. Zvýšené hodnoty jsou patologické. Je dostatečně senzitivní, ale málo specifický. V případě pozitivity se následně provádí v centrech CF potní test s molekulárněgenetickou analýzou k odhalení mutací CFTR genu.

35.4 Komplikace CF

Komplikace jsou projevem patologických změn při cystické fibróze. Někdy jsou i prvním příznakem, kdy vedou k diagnóze, takže se částečně kryjí s vlastní klinickou manifestací CF.

Tab. 35.3: Komplikace CF

Plicní	bronchiektázie, bronchitis, bronchiolitis, pneumonie
	atelektáza
	hemoptýza
	pneumotorax
	nasální polypy
	sinusitida
	hypereaktivita dýchacích cest
	cor pulmonale
	respirační selhání
	alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA)
Gastrointestinální	mekoniový ileus
	mekoniová peritonitis
	distální intestinální obstrukční syndrom (DIOS)
	rektální prolapsy
	intususcepce
	volvulus
	fibrotizující kolonopatie
	apendicitis
	pankreatitis
	biliární cirhóza (portální hypertenze, jícnové varixy, hypersplenismus)
	steatóza jater
	GER
	růstová retardace (malabsorpce)
	projevy deficitu vitamínů (ADEK)
	inzulínový deficit, symptomatická hyperglykémie, CFRD
Jiné	infertilita
	opožděná puberta
	dehydratace

35.5 Terapie

Cílem terapie je v současné době zmenšení obtíží a zabránění zhoršování funkcí jednotlivých postižených orgánů, především plic. CF vyléčit neumíme, ale současnou terapií dosahujeme prodloužení věku pacientů s CF do dospělosti – nyní se 50 % nemocných s CF dožije cca 37 let. S novými terapeutickými postupy očekáváme u nově diagnostikovaných dětí, zvláště ze screeningu, posun hranice středního věku přežití do další dekády.

V současné době je péče o pacienty s cystickou fibrózou v České republice soustředěna do center CF při fakultních nemocnicích (Praha, Brno, Hradec Králové, Olomouc, Plzeň), která pečují o pacienty ve všech věkových kategoriích od narození až k dospělosti. Význam centrové péče je dán zkušenostmi personálu těchto pracovišť, a tím i lepšími výsledky v péči o CF pacienty. Centra fungují i jako pracoviště určená k diferenciální diagnostice této nemoci u atypických

forem CF. Jsou vytvářeny standardy péče dle doporučení Evropské společnosti pro cystickou fibrózu (ECFS). Národní referenční centrum pro CF je při FN a 2. LF UK v Praze-Motole.

Zásady léčby pacientů s CF:

- péče o dobrou průchodnost dýchacích cest inhalacemi a následnou fyzioterapii (dechová rehabilitace a pohybová aktivita),
- péče o dobrý stav výživy, tj. vysokokalorická strava a užívání trávicích enzymů v kapslích,
- potlačení infekce a zánětu agresivní protizánětlivou antibiotickou léčbou,
- léčba komplikací.

35.5.1 Péče o dobrou průchodnost dýchacích cest a fyzioterapie

Nemocným se v plicích tvoří hustý hlen. Cílem je zředit tento viskózní hlen s následným vykašláním nebo odsátím odsávačkou u menších děti, které nevykašlávají.

Využíváme inhalace mukolytických přípravků. Inhalace jsou pravidelně minimálně 3× denně (v případě využití inhalací s DNázou 4× denně, u podávaných inhalačních antibiotik i vícekrát), společně se speciální formou dýchání, kterou rodiče a pacienty naučí fyzioterapeut školený v péči o CF. Inhalace trvá cca 10–15 minut. Vlastní inhalátor (tryskový) musí být dostatečně výkonný, s tvorbou částic do 5 µm a dostatečnou intenzitou mlžení (v současné době používáme inhalátory firmy Pari, Německo). U nás se využívá inhalace ředěného amiloridu 0,03 % (působí jako blokátor reabsorpce natria, nevýhodou je však jeho krátkodobý účinek a krátká trvanlivost roztoku) nebo inhalace hypertonického solného roztoku (3–7 % NaCl) – zde je ovšem možné riziko bronchospasmu. Velmi účinným lékem v případě sputa s příměsi neutrofilních leukocytů je rekombinantní lidská DNáza – dornáza alfa (Pulmozyme), která v purulentním sputu štěpí DNA uvolněnou z polymorfonukleárů, a tím snižuje vazkost sputa.

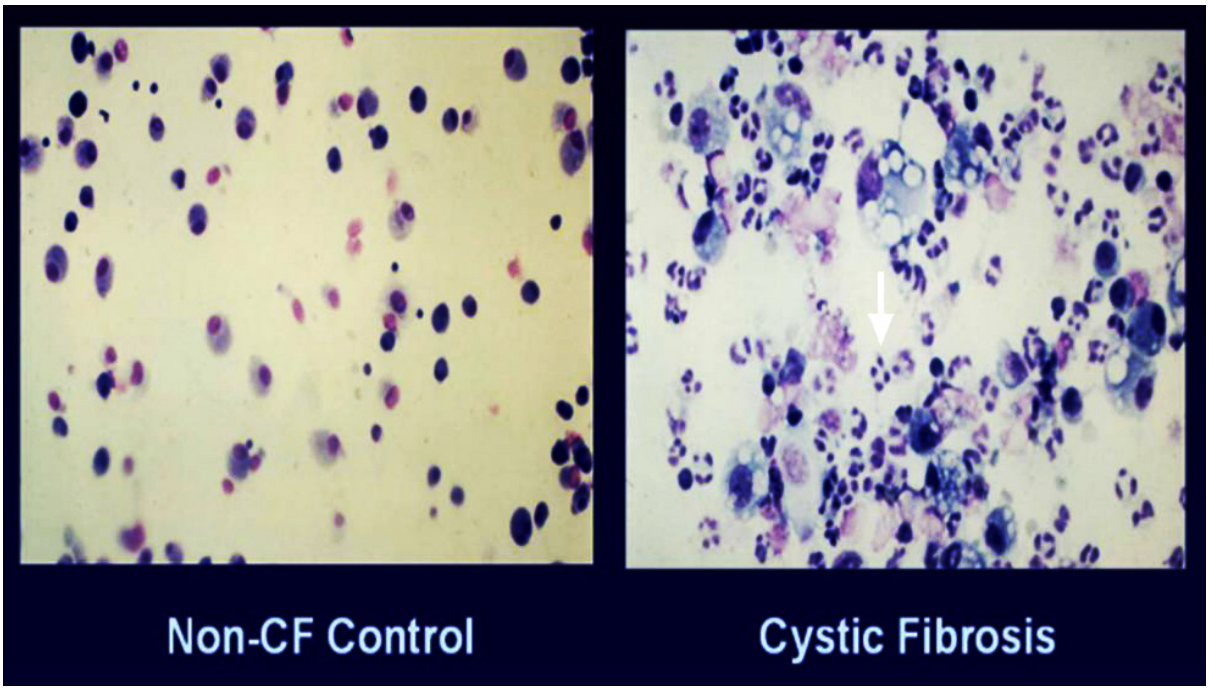
U pacientů se zvýšenou reaktivitou dýchacích cest využíváme i podávání krátce působících beta 2 mimetik v dávkovaném aerosolu před vlastní inhalací mukolytika.

Po inhalaci za cca 1–2 hodiny následuje dechová fyzioterapie, která má za úkol zředěný hlen dopravit mimo dýchací cesty. U kojenců probíhá inhalace a cvičení v náruči rodičů. Formou kontaktního dýchání provádějí respirační „handling“, při kterém se používají dlaněmi navozené pohyby hrudníku, určené k uvolnění a následnému odstranění hlenů z dýchacích cest. Dalším z možných postupů je reflexní stimulace pohybových dovedností dítěte z reflexně aktivních zón těla určená k celkovému zlepšení fyziologických přirozených pohybů těla a jeho motorických projevů. U starších nemocných s aktivní spoluprací se využívá technik autogenní drenáže, aktivní cyklus dechových technik, kontrolované dýchání, cvičení na zvýšení pružnosti hrudníku, technika silového výdechu a „huffing“, které na sebe plynule navazují. Z používaných rehabilitačních pomůcek lze uvést PEP masku, která simuluje dýchání proti korigovanému odporu, flutter vytváří oscilující pozitivní výdechový tlak, který vyvolává v dýchacích cestách jemné intrabronchiální vibrace. Novějšími pomůckami a dechovými trenažéry jsou Accapella, Thera PEP a CliniFlo. Použití těchto pomůcek a jejich začlenění do systému fyzioterapie u daného pacienta je činností speciálně vyškoleného rehabilitačního pracovníka.

Po inhalaci vždy následuje péče o vlastní inhalátor a respirační pomůcky – očištění a vysušení jako prevence před kolonizaci bakteriemi, především kmeny Pseudomonas aeruginosa.

Agresivní antibiotická a protizánětlivá léčba

Antibiotická léčba má u pacientů s CF své nezastupitelné místo. Zánět a infekce, jak bylo uvedeno, jsou nedílnou součástí plicního postižení a právem je v těchto případech nutná intenzivní terapie. Antibiotickou léčbu nasazujeme při prvních příznacích infekce a ve vysokých dávkách.



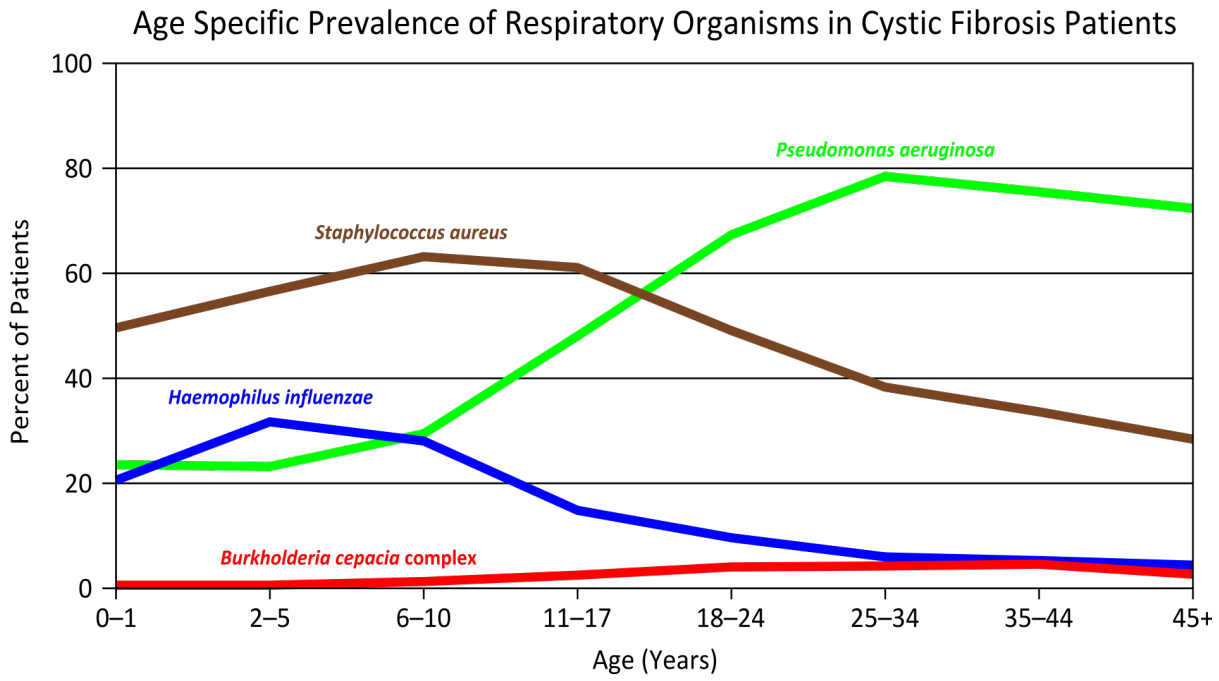
Obr. 35.8: Mikroskopický vzhled sputa u pacienta bez cystické fibrózy a s cystickou fibrózou (CHOP Seminar in Salzburg, January 2010, Allen JL)

Příznaky respirační exacerbace (více než 3 příznaky):

- zhoršení kašle,
- zvýšená produkce sputa,
- zvýšená teplota,
- úbytek na váze, nechutenství,
- zhoršení funkce plic,
- čerstvé změny na RTG snímku,
- absence ve škole, zaměstnání,
- tachypnoe zhoršení auskultačního nálezu,
- pokles saturace O_2,
- snížení tolerance fyzické zátěže.

V praxi to znamená, že při každé akutní exacerbaci respirační infekce je na místě podání širokospektrých antibiotik s protistafylokokovým účinkem (coamoxycillin, cefalosporiny II. generace, doxycyklin) s dávkováním na hranici maximálních dávek minimálně na 14 dnů.

U pacientů s CF dochází v závislosti na věku ke kolonizaci dýchacích cest kmeny některých bakterií, ale i plísní nebo kvasinek.



Obr. 35.9: Věkově specifická prevalence respiračních patogenů u pacientů s cystickou fibrózou (www.wikipedia.org)

Mezi hlavní chronické patogeny respiračních infekcí u CF řadíme tyto původce:

- Pseudomonas aeruginosa,
- Staphylococcus aureus,
- Methicilin rezistentní Staphylococcus aureus (MRSA),
- Haemophilus infuenzae,
- Burkholderia cepacia komplex sp. (BCC), především cenocepacia,
- Stenotrophomonas maltophilia,
- Achromobacter (dříve Alcaligenes) xylosoxidans,
- netuberkulózní mykobakteria,
- Candida sp.
- Aspergillus fumigatus sp.

U těchto dětí využíváme speciální režimy péče – dle vlastních nálezů daných patogenů v kultivacích nebo při stanovení PCR ve sputu nebo sekretech z dýchacích cest. V některých případech stanovujeme protilátky proti některým antigenům těchto bakterií nebo plísní v séru.

Hlavní kolonizační bakterií je ***Pseudomonas aeruginosa*** **(PA)** – především její **mukoidní forma**, která je charakteristická produkcí alginátu a zabraňuje průniku ATB k vlastní bakterii. U pacientů s CF je známa vyšší citlivost na kolonizaci právě těmito bakteriemi než u zdravých jedinců. Odhaduje se, že 29,8 % dětí ve věku 2–5 let a 81,3 % dospělých ve věku 26–30 let je infikováno touto bakterií. Cílem vlastní antibiotické léčby je oddálit kolonizaci a v případě prvního záchytu zkusit eradikaci této infekce agresivní a časnou léčbou.

Podle četnosti záchytu bakterií v kultivacích během roku společně s PCR stanovením antigenů rozlišujeme u pacientů s CF několik forem kolonizace dýchacích cest (dle nálezů se řídí i léčba):

- **intermitentní infekci,**

– **chronickou intermitentní infekci,**
– **chronickou perzistující infekci.**

V léčbě využíváme jak inhalační formy antibiotik – v současné době k dispozici tobramycin (TOBI, Bramitob) v dávce 300 mg 2× denně nebo ve formě prášku k inhalaci (2 × 80 mg). Inhalační preparáty mají výhodu ve vytvoření vysoké koncentrace látky v plicích a současně nízké sérové hladiny, s čímž souvisí i nízká toxicita. Bohužel i nejúčinnější nebulizátory nebo inhalační systémy zajistí, že pouze 15–30 % dávky je deponováno v plicích (zbytek je vydechnut či zachycen v orofaryngu a polknut). Ke snížení rizika rozvoje rezistence využíváme tzv. switch on/off terapii, kdy inhalované antibiotikum je podáváno v cyklech 28 dnů podávání a 28 dnů pauza. Dalším lékem volby k inhalační terapii je colistin (Colomycine), který lze podávat dlouhodobě a bez pauzy. Nově se začínají uplatňovat i inhalační přístroje, které daný lék obsahují v práškové formě, jež má lepší depozici v plicní tkáni, než nebulizační podávání (tobramycin – TOBI Podhaler, aztreonam – Cayston, ciprofloxacin).

U pacientů, kde nestačí jen inhalační terapie antibiotiky (časté febrilní exacerbace, non-compliance v léčbě), podáváme i systémovou antibiotickou léčbu formou kombinace 2 antibiotik intravenózně s účinností na Pseudomonas aeruginosa (nejčastěji cefalosporin III. generace + aminoglykosid), většinou pravidelně po 14 dnů co 3 měsíce. Využíváme vyšších dávek antibiotik vzhledem k nízkému průniku do viskózního hlenu, vzhledem k možným nežádoucím účinkům a dostatečné terapeutické hladině je v některých případech nutností i monitorace sérových hladin léku (aminoglykosidy). V rámci terapie p. o. využíváme fluorovaných chinolonů, které využíváme i v případě primoinfekce jako eradikační terapii – 3 měsíční podávání.

V případě infekce kmeny ***Burkholderia cepacia*** **komplex** léčíme jen febrilní exacerbace, vzhledem k multirezistenci těchto patogenů nepodáváme pravidelnou ATB terapii. Zkoušíme ale iniciálně eradikaci trojkombinací ATB včetně inhalačně podávaného tobramycinu. Tato skupina pacientů je problematická i v rámci možné následné léčby – transplantace plic (především sérovar Burkholderia cenocepacia). Některá transplantační centra, vzhledem ke špatnému přežití u těchto kolonizovaných pacientů po vlastní transplantaci (cepacia syndrom), mají přítomnost této bakterie v dýchacích cestách jako kontraindikaci vlastního výkonu.

U infekcí **netuberkulózními mykobakteriemi** (Mycobacterium avium, M. abscessus) je nutný agresivní léčebný přístup vzhledem k rychlé progresi onemocnění. Léčba je dlouhodobá a za použití kombinace více antituberkulotik.

Nedílnou součástí chronických infekcí jsou i infekce mykotické, a to jak kvasinkové (kmeny ***Candida sp.)***, tak i plísňové (***Aspergillus sp***.). Léčba těchto infekcí je součástí péče ve specializovaných centrech CF.

35.5.2 Protizánětlivá terapie

Mezi léky s protizánětlivou aktivitou řadíme azitromycin. Ač se jedná o makrolidové antibiotikum, nevyužíváme jeho vlastností antibiotických, ale spíše jeho působení na snížení produkce biofilmu u kmenů Pseudomonas a jeho imunomodulační vlastnosti; podává se cyklicky.

Dalším možným zástupcem antiflogistických léků je ibuprofen – podává se ve vysokých dávkách a přísně individuálně s doporučeným monitorováním hladin. Nově se zjišťují protizánětlivé efekty skupiny antileukotrienů – montelukast, ale zatím nemají jasně stanovenou pozici v léčbě.

Hygienicko-epidemiologická opatření u pacientů s CF

Jedná se o důležitý soubor opatření, která mají za cíl předcházet riziku kolonizace kmeny *Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia komplex* aj. Jsou vydána doporučení pro pacienty doma, v rámci kolektivních zařízení, ale i při hospitalizaci na nemocničním oddělení. Spočívají především v udržení čistoty inhalačních pomůcek a inhalátorů po každé inhalaci. Zároveň předcházíme situacím, kde by se mohl vyskytoval aerosol, který obsahuje patogenní bakterie, např. ze stojatých vod nebo odpadů (speciální režim splachování na toaletách, sprchování apod.).

35.5.3 CFTR modulující léky

Novinkou terapie jsou tzv. CFTR modulační léky. Jedná se o skupinu přípravků, které přímo ovlivňují vlastní poruchu v rámci dané mutace CF genu.

Nově je již v USA registrovaný ivacaftor Kalydeco (VX-770) firmy Vertex. Podstatou účinku ivacaftoru je přímé ovlivnění CFTR proteinu zvýšením „gating-otevírací" aktivity kanálu nebo schopnosti transportovat ionty na povrch buňky, a tím zlepšení vnitřního prostředí hlenu a snížení viskozity (u mutace typu III). Podává se u pacientů s alespoň jednou G551D mutací (jen 3–5 % pacientů s CF). Po 24 týdnech léčby bylo zpozorováno zlepšení plicních funkcí (FEV1 od původní hodnoty o 10,6 %) a také snížení počtu exacerbací ve srovnání s placebem. V rámci klinických testů je nyní zkoušena kombinace dalších CFTR modulujících léků i s účinky u mutace F508del a jiné.

Jako další perspektivní preparát ovlivňující typ mutace I je ataluren. Předpokládá se vazba na místo v oblasti předčasného stop kodonu CFTR proteinu, a tím je dokončena vlastní syntéza a protein může být transportován k membráně buněk. V současné době probíhá III. fáze klinických zkoušek v USA a v Evropě.

35.5.4 Péče o stav výživy

V terapii insuficience zevně sekretorické funkce pankreatu jsou lékem volby pankreatické enzymy ve formě mikropelet nebo minimikropelet (Kreon cps., Panzytrat cps.), které jsou podávány se ve vysokých dávkách (maximálně do 10 000 j lipázy/kg/den) u všech pankreaticky insuficientních pacientů. Vlastní nefunkčnost zevní sekrece pankreatu prokazujeme stanovením elastázy 1 ve stolici. Substituce se podává před jídlem (i u kojených dětí) s výjimkou čistého ovocného jídla. Doporučuje se podat před každým jídlem, pokud má nemocný větší dávku, tak je možno ji rozdělit a podat polovinu před a polovinu uprostřed jídla. Mikropelety se nesmí drtit ani rozpouštět, kojencům lze obsah kapsle vysypat; tím je umožněno pacientům mít stravu i s vysokým obsahem tuků, což je především energeticky nezbytné. Nemocní s CF totiž potřebují o 50 % více energie než zdraví jedinci. Součástí CF týmu v centrech je i nutriční specialista, který danému nemocnému doporučí změny v jídelníčku tak, aby byl zajištěn jak kalorický příjem, tak i pestrost stravy stran jednotlivých živin. K zajištění dostatečného energetického příjmu se také podávají i preparáty nutriční podpory, a to ve formě popíjení, tzv. *sipping*. U menších dětí stravu obohacujeme preparáty Fantomalt (enzymaticky štěpený kukuřičný škrob maltodextrin) a Protifar (mléčná bílkovina v koncentraci 90 %). Nestačí-li kalorický příjem, zavádí se na noc nasogastrická sonda nebo trvale PEG (perkutánní gastrostomie) pro podávání potřebné výživy během noci. V těžkých případech se podává i parenterální výživa cestou centrálního žilního přístupu CŽK.

35.5.5 Transplantace plic (LuTx)

Je jediným současným možným řešením rozvíjející se nezvratné plicní insuficience ohrožující každého nemocného. Transplantovat lze buď kadaverózní orgány nebo laloky od žijích dárců (nejčastěji příbuzných). Nejčastěji se provádí oboustranná sekvenční plicní transplantace. Výkon je indikován u nemocných s FEV1 pod 30 % normy, PaO_2 pod 7,3 kPa (55mm Hg) a $PaCO_2$ nad 6,6 kPa (50 mm Hg). V současné době je roční přežití po plicní transplantaci u pacientů s cystickou fibrózou 97% a 5leté přežití u 68 % pacientů. Horší výsledky jsou u pacientů s infekcí Burkholderia cepacia. Délku čekání negativně ovlivňuje nedostatek vhodných orgánů. U nás jsou transplantace plic vyhrazeny na III. chirurgické klinice 1. LF UK a FN v Praze-Motole.

35.5.6 Léčba vybraných komplikací

Hemoptýza

Vyskytuje se asi u 1 % nemocných a je definována ztrátami 250 ml krve za 24 hodin nebo opakovanými ztrátami nad 100 ml/24 h během krátké doby. Je třeba přerušit fyzioterapii, zklidnit pacienta, vynechat léky podporující krvácení, upravit poruchy koagulace (podání vitaminu K, mražené plazmy, koagulačních faktorů), dle potřeby transfuze. Při infekci jsou podána antibiotika. Provádí se výplach dýchacích cest ledovým fyziologickým roztokem a zavádí se endobronchiální balónková tamponáda. Léčebný postup řídí pneumolog.

Pneumothorax

Popisován je u méně než 1 % nemocných. Jsou-li přítomny klinické příznaky nebo je postiženo více než 20 % z celkového objemu hemithoraxu je třeba zahájit hrudní sání podtlakem do 20 cm vodního sloupce. Při neúspěchu zvážíme provedení pleurodézy nebo aplikaci sklerotizujících léků do pleurální dutiny.

Respirační insuficience – domácí kyslíková léčba

Při projevech respirační insuficience je indikována dlouhodobá domácí oxygenoterapie. Rozhodující k indikaci jsou hodnoty krevních plynů. Léčba je prováděna pomocí koncentrátoru kyslíku. Nestačí-li tato aplikace, je možno zajistit oxygenoterapii tekutým kyslíkem ze zásobníku.

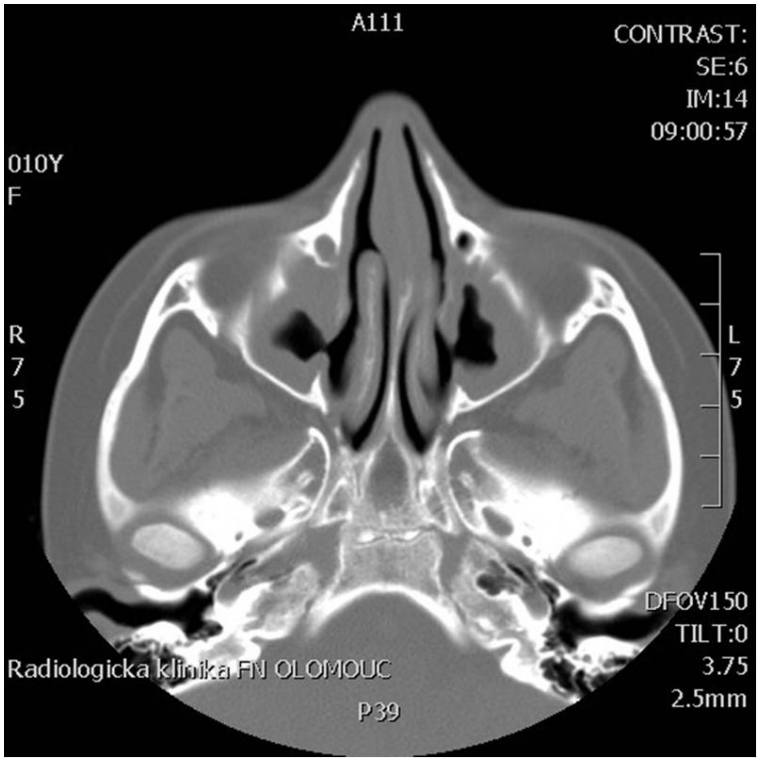
DIOS syndrom

Jedná se o obstrukční náhlou příhodu břišní vzniklou zahuštěným střevním obsahem. Vždy je přítomen vyvolávající faktor, např. dehydratace nebo nedostatečná dávka pankreatické substituce. Diagnózu stanovíme dle RTG nativního nálezu nebo ultrasonograficky. Léčba spočívá v hyperhydrataci a podání léků, které štěpí vazby mezi proteiny v střevním obsahu (dříve N acetyl cystein v klyzmatech, nově makrogol). V případě neúspěchu konzervativní terapie je nutná chirurgická revize.

Nosní polypy

Nosní polypy jsou výsledkem chronického dráždění jak infekcí, tak i zahuštěným hlenem. Často také bývá přítomna chronická pansinusitida. Léčba je ve spolupráci se specialisty ORL. Provádí se rozsáhlejší endoskopický výkon jak s odstraněním vlastních polypů, tak i uvolněním vstupu

do paranazálních dutin, které mohou být i zdrojem chronické kolonizace patogeny, a v těchto dutinách přežívají (především Pseudomonas aeruginosa, Aspergillus fumigatus).



Obr. 35.10: Chronická pansinusitida u pacienta s cystickou fibrózou – CT nález (z archivu FN Olomouc)

CFRD (CF related diabetes)

Tento specifický druh diabetu je způsoben kombinací více faktorů. Nebývá přítomna polyurie ani polydipsie, není manifestace ketoacidózou. Po 10. roce věku se provádí pravidelný screening formou oGTT. V případě manifestace zahajujeme léčbu inzulínem (analog s dlouhým účinkem – Lantus), v žádném případě ale pacientům neomezujeme energetický příjem.

CFLD (CF liver disease)

V rámci jaterního postiženi podáváme preparáty kyseliny ursodeoxycholové, kde se předpokládá ochranný účinek na cholangiocyty. Preventivně je podáván pacientům s mekoniovým ileem v anamnéze.

35.5.7 Komplexní péče o dítě s CF

Nedílnou a nepostradatelnou součástí péče o dítě s chronickým onemocněním je spolupráce s neziskovými organizacemi, v případě cystické fibrózy s Klubem CF, který sídlí v Praze při FN v Motole. Klub se podílí nejen na podpoře rodin s CF dítětem, ale také zajišťuje psychologické a sociálně právní poradenství, případně i finanční podporu. Pravidelně organizuje setkání rodičů dětí. Vydává také edukační materiály jak pro rodiče, tak pro školní zařízení nebo pacienty. Více informací lze získat na www.cfklub.cz.

Doporučená literatura a internetové odkazy

1. Vávrová Věra a kolektiv. Cystická fibróza. Grada 2005, ISBN: 80-247-0531-1.
2. Heijermann H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G for the consensus working group inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: a european consensus. J Cystic Fibr 2009; 8:295–315.
3. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H for the Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a european consensus. J Cystic Fibr 2005; 4:7–26.
4. http://www.ecfs.eu/
5. http://cff.org/
6. http://www.cftr2.org/
7. http://www.cfklub.cz/
8. http://www.massgenomics.org
9. http://www.wikipedia.org

36 Infekce močových cest a enuréza

Hana Flögelová

36.1 Infekce močových cest

Infekce močových cest (IMC) patří v dětském věku mezi častá onemocnění, svou frekvencí následují infekce dýchacího a trávicího traktu. Správná diagnostika, léčba a prevence IMC je důležitá, protože neléčená nebo pozdě léčená infekce může mít za následek chronické změny ledvinového parenchymu, hypertenzi a pokles renální funkce. Naopak, pokud u dítěte stanovíme diagnózu IMC neoprávněně, je zbytečně zatěžováno léčbou antibiotiky a vyšetřovacími metodami.

Definice IMC

IMC zahrnují širší skupinu stavů zánětlivého a infekčního postižení různých částí močového traktu. Z pohledu mikrobiologa je pro IMC podstatná přítomnost uropatogenního agens v ledvinách nebo močových cestách, proto je základním atributem IMC signifikantní bakteriurie.[1]

Z klinického hlediska považujeme za IMC stav, kdy má pacient kromě významného množství bakterií v moči také pyurii (zmnožené leukocyty v moči) a klinické příznaky.

Signifikantní bakteriurií rozumíme:

- více než 10^5 mikrobů v 1 ml moče při odběru ze středního proudu,
- více než 10^4 mikrobů v 1 ml moče při odběru moče katetrizací močového měchýře,
- jakýkoli nález mikrobů při odběru suprapubickou punkcí.

Rozdělení IMC

Infekci močových cest dělíme podle lokalizace:

1) infekce dolních močových cest
   - **asymptomatická bakteriurie,**
   - **akutní cystitida,**
   - **chronická a recidivující cystitida,**
2) infekce horních močových cest
   - **akutní pyelonefritida (APN),**
   - **chronická pyelonefritida.**

IMC může probíhat symptomaticky (horečka, bolesti zad a břicha, dysurie) nebo asymptomaticky.

V praxi rozlišujeme:

- **Primární IMC** – nekomplikovaná IMC, která postihuje anatomicky normálně utvářený uropoetický trakt.
- **Sekundární IMC** – je přítomna anatomická nebo funčkní porucha odtoku moči (vezikoureterální reflux, neurogenní močový měchýř aj.) nebo má dítě základní chorobu, která predisponuje k IMC, např. diabetes mellitus.

[1] Vyvolavateli IMC mohou být také viry nebo plísně, ve srovnání s bakteriemi je to však málo časté, proto se v klinické praxi užívá pojem signifikantní bakteriurie.

Výskyt IMC

Výskyt IMC je v prvních 6 měsících věku častější u chlapců, po půlroce věku je již vyšší frekvence onemocnění u dívek. Kumulativní incidence v prvních 2 letech života je asi 2 % pro obě pohlaví a převažují akutní pyelonefritidy. U dívek během dětství je kumulativní incidence IMC kolem 8 % (po 2. roce věku stoupá výskyt cystitid), u chlapců je výskyt onemocnění během předškolního a školního věku přibližně 10krát nižší než u děvčat.

Etiologie a patogeneze

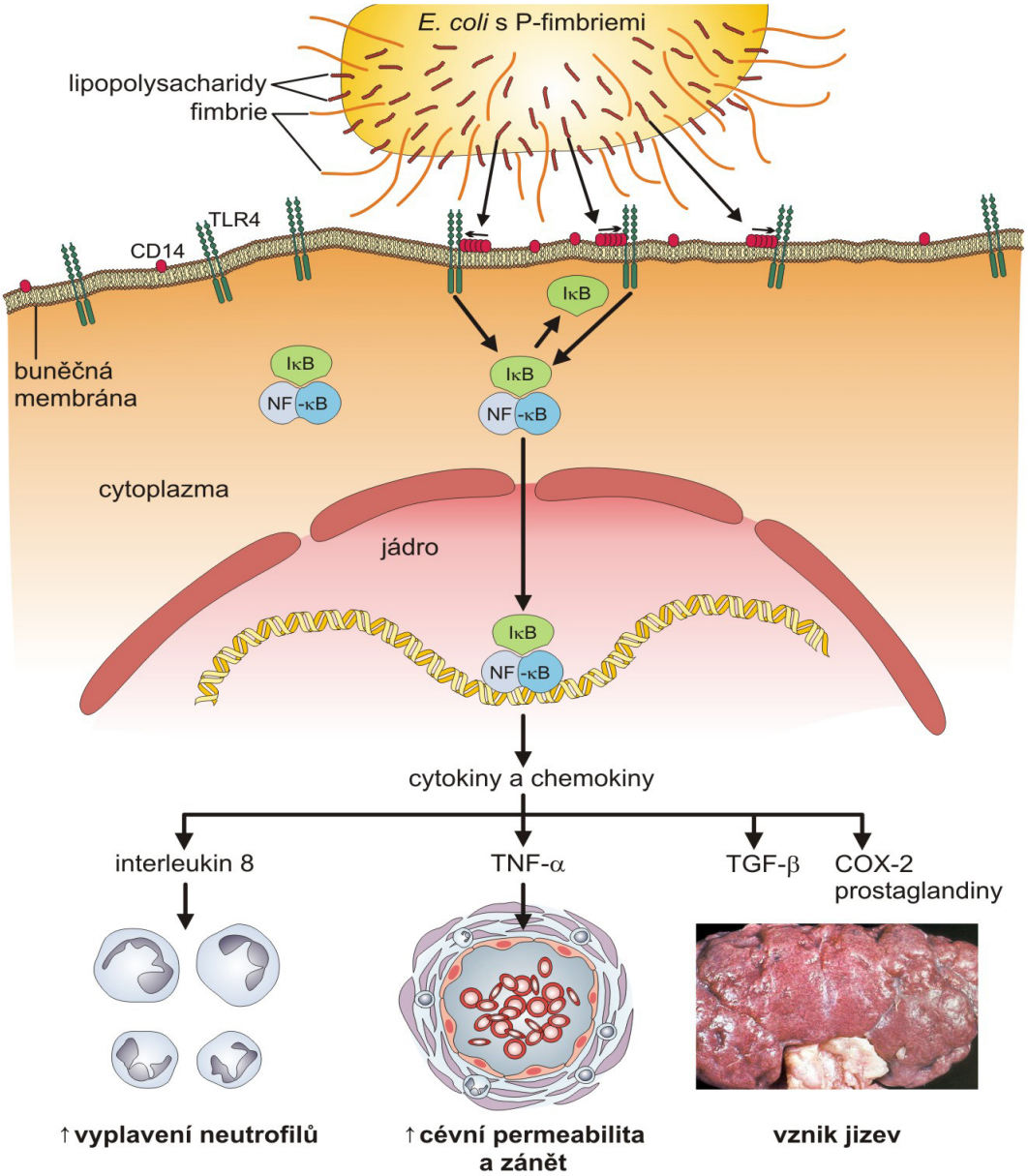
Nejčastější příčinou IMC jsou enterobakterie, v převážné většině případů **Escherichia coli** (70–90 %). U recidivujících IMC nebo při obstrukčních uropatiích jsou vedle Escherichia coli častými původci Klebsiella, Proteus, Enterokok nebo Pseudomonas. V adolescenci v souvislosti se zahájením sexuálního života mohou být IMC vyvolány chlamydiemi a mykoplazmaty. Méně častým etiologickým agens u cystitidy jsou viry, hlavně adenoviry u hemoragické cystitidy. U dětí s dlouhodobou antimikrobiální léčbou, imunodeficitem nebo při dlouhodobé katetrizaci močových cest mohou být původcem IMC kvasinky (např. Candida albicans).

Převládá ascendentní způsob infekce, bakterie pronikají přes uretru do močového měchýře a u APN dále močovodem do pánvičky a parenchymu ledviny. Možná je však také cesta hematogenní, např. u novorozenců.

Vznik IMC závisí na vzájemném působení virulentních faktorů infekčního původce, obranných mechanizmů a rizikových faktorů dítěte.

Rizikové faktory pro vznik IMC:

- **věk a pohlaví** – v kojeneckém a batolecím věku vznikají převážně těžší formy IMC – akutní pyelonefritidy, kdy v prvních 6 měsících věku je převaha chlapců; u starších dětí převládají infekce dolních močových cest a jsou častější u dívek,
- **perineální a uretrální faktory:**
  - chlapci – E. coli dobře adheruje na mukózní povrch preputia, po circumcizi je výskyt IMC 10–20× nižší,
  - dívky – krátká uretra, špatná hygiena genitálu, gynekologické záněty,
- **dysfunkce močového měchýře** – nedokonalé a nepravidelné vyprazdňování močového měchýře vede k vyšší frekvenci IMC,
- **obstipace** – může se podílet na dysfunkční mikci a neúplném vyprazdňování močového měchýře,
- **vezikoureterální reflux (VUR) a obstrukční vady** – viz samostatná kapitola,
- **genetické faktory** – dle posledních studií jsou mechanizmy obrany epitelu močových cest proti osídlení patogeny předurčeny geneticky. Jedním z ochranných faktorů je např. cathelicidin. Po kontaktu Escherichia coli se sliznicí močových cest je produkována bílkovina cathelicidin LL–37, která brání adherenci Escherichia coli k uroepitelu. Kmeny Escherichia coli rezistentní vůči LL–37 způsobují těžší formy IMC. Obrana proti adherenci bakterií ke sliznicím močových cest závisí i na polymorfismu genů Toll-like receptorů (TLR) uroepitelu, kdy určitá varianta TLR znamená zvýšené riziko vzniku pyelonefritidy, jiný polymorfismus je naopak ochranným faktorem. Tyto genetické metody jsou ve fázi výzkumu a v současnosti není možné jejich použití v praxi.



Patofyziologie akutní pyelonefritidy*

Akutní pyelonefritida vzniká, když se bakterie dostane ascendentní cestou až do ledvin a způsobí intrarenální infekci. Bakterie *Escherichia coli* s P-fimbriemi adheruje k buňkám uroepitelu a nemůže být vypláchnuta. Endotoxin (lipopolysacharid) z bakterie se váže na CD14 na povrchu buněk a dochází k aktivaci toll-like receptoru (TLR) 4. Prostřednictvím následujících kroků se aktivuje transkripční faktor - nukleární faktor κB (NF-κB), který se přesunuje do jádra buňky, kde stimuluje produkci prozánětlivých faktorů, včetně cytokinů, chemokinů, oxidu dusnatého a transformujícího růstového faktoru β. Tyto mediátory vyvolají zánětlivou odpověď, která zvyšuje cévní permeabilitu a vyplavení neutrofilů za účelem zvládnutí infekce. Mediátory jsou však také částečně zodpovědné za následující jizvení ledviny.

COX-2 = cyklooxygenáza 2
I-κB = inhibiční protein κB
TGF-β = transformující růstový faktor β
TNF-α = tumor nekrotizují faktor α
*upraveno podle Montini, G., Tullus, K., Hewitt, I. (2011) N. Engl. J. Med. 365;3, s. 243

Obr. 36.1: Patofyziologie akutní pyelonefritidy
Upraveno podle Montini, G., Tullus, K., Hewitt, I. (2011) N. Engl. J. Med.

36.1.1 Akutní pyelonefritida

Jedná se o invazivní formu IMC, zánět ledvinového parenchymu.

Klinický obraz se liší podle věku dítěte:

- **novorozenci** – často septický průběh, horečka, ale POZOR! – v tomto věku nemusí být teplota zvýšená; bývá změna celkového stavu (dráždivost nebo naopak apatie, líné pití, průjem, zvracení, ikterus),
- **kojenci a batolata** – horečka při objektivně chudém klinickém nálezu, zvracení, neprospívání, kalná moč; **při horečce nejasné etiologie (bez známek zánětu dýchacích cest) by v tomto věku měla být vždy vyšetřena moč k vyloučení IMC,**
- **předškoláci a starší děti** – horečka, třesavka, schvácenost, bolesti zad, boku nebo břicha, dysurické potíže.

Diagnostika onemocnění vychází z anamnézy, fyzikálního a laboratorního vyšetření.

Anamnéza

V rodinné anamnéze se ptáme na nemoci a vady ledvin, případně poruchu funkce ledvin u členů rodiny.

V osobní anamnéze nás zajímá nález na ledvinách při prenatálním UZ screeningu (případně i postnatálním UZ screeningu, který však není povinný). Zjišťujeme charakter mikce, zda není obtížné močení nebo přerušovaný proud (známky chlopně zadní uretry u chlapců), ptáme se na dříve prodělané IMC, dřívější teploty nejasné etiologie (možné nepoznané IMC).

Při nynějším onemocnění je důležitá délka trvání, charakter teplot a neobvyklý zápach moči. Zjišťujeme, jaký má dítě příjem tekutin. U děvčat v adolescentním věku s příznaky akutní pyelonefritidy (APN) nás zajímají údaje o perorální antikoncepci a pohlavním styku.

Fyzikální vyšetření

U kojenců a batolat s APN je často objektivní nález chudý a jediným příznakem onemocnění je horečka. Vždy se však soustředíme na vyšetření zevního genitálu – synechie labií, vaginální fluor, stav předkožky.

U starších dětí bývá při APN bolest v bederní krajině (pozitivní Israeliho hmat, tapottement) nebo bolest břicha při palpaci. Dle alterace celkového stavu se rozhodujeme, zda budeme dítě léčit ambulantně nebo za hospitalizace.

Laboratorní vyšetření

V rámci laboratorních vyšetření provádíme následující:

- **moč chemicky + sediment** – vyšetřujeme ze středního proudu, u malých dětí lze tolerovat sběrný močový sáček nalepený po omytí genitálu.

  Nejlepší je automatizované vyšetření močového sedimentu, např. metodou průtokové cytometrie (v 1 µl nativní moči nemá být více než 20 leukocytů a 10 erytrocytů), méně přesné jsou testační papírky s esterázovým a nitritovým testem. U akutní pyelonefritidy jsou většinou přítomny stovky leukocytů. Zároveň bývá proteinurie, může být také hematurie. **Při pyurii vždy odebereme moč ke kvantitativnímu mikrobiologickému vyšetření před zahájením antibiotické (ATB) léčby.**

- **krevní obraz + diferenciální rozpočet leukocytů** – bývá leukocytóza s posunem doleva, anémie,
- **biochemie** – CRP je zvýšeno, APN představuje bakteriální parenchymovou infekci,
- **biochemie** – hodnoty urey, kreatininu v séru (informují nás o aktuální funkci ledvin), dle klinického stavu dítěte doplníme další vyšetření, např. elektrolyty v séru, aj.,
- **lokalizace IMC** – používáme modifikovaná Jodalova kritéria APN
  - signifikantní bakteriurie – hodnota dle metody odběru moči, viz definice IMC,
  - **teplota ≥ 38,5 °C rektálně,**
  - CRP ≥ 20 mg/l,
  - FW ≥ 30 mm/h.

  Podmínkou diagnózy APN je signifikantní bakteriurie a celkem musí být splněna alespoň 3 kritéria, jinak se pravděpodobně jedná o cystitidu.

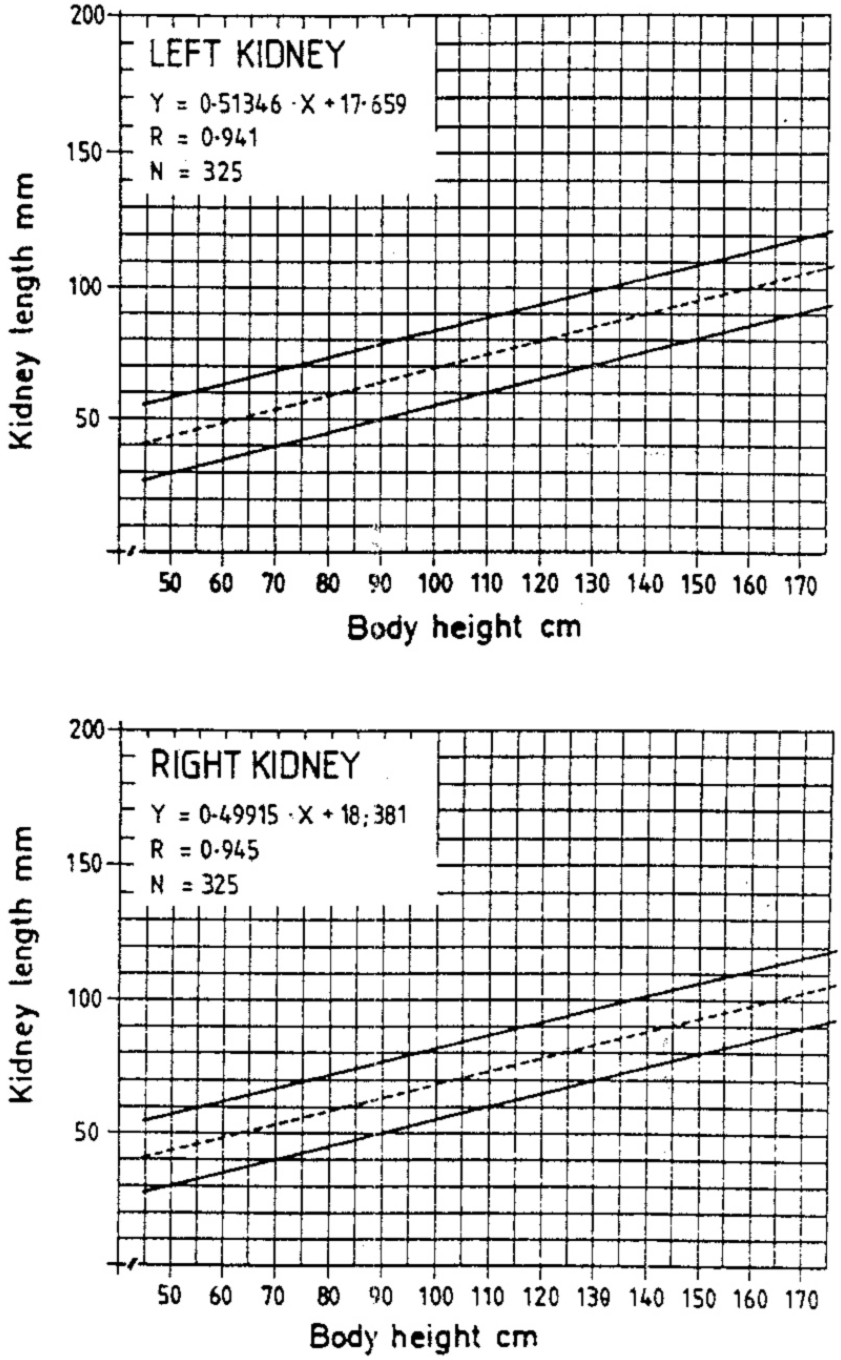
Léčba

Léčba akutní pyelonefritidy (APN) je kauzální (ATB) a symptomatická (klid na lůžku, dostatek tekutin, dle potřeby i. v. cestou, antipyretika při horečce, analgetika).

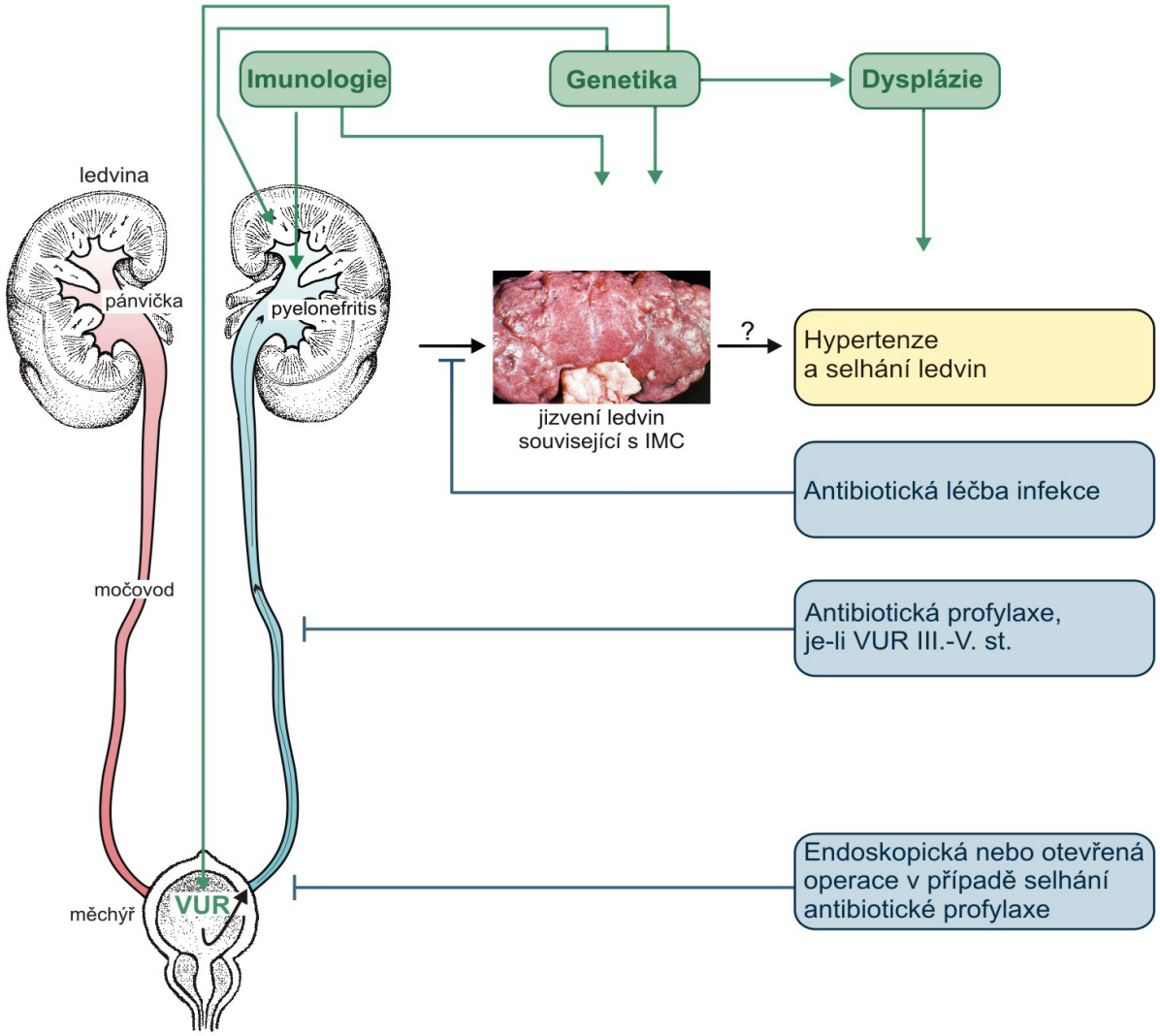
Antibiotickou léčbu je třeba zahájit co nejdříve, ihned po odběru moči na kultivační mikrobiologické vyšetření, snížíme tím riziko vzniku jizev parenchymu. Dle kontrolovaných studií je ATB léčba perorální stejně účinná jako léčba intravenózní (s výjimkou dětí do 1 měsíce věku), většina kojenců a batolat s APN však bude mít prospěch z krátkodobé hospitalizace a zahájení léčby antibiotiky intravenózně. U dětí tohoto věku je při APN časté odmítání tekutin, bývá zvracení nebo průjem a tedy horší resorbce antibiotik. Je proto vhodné zahájit ATB léčbu i. v. a po 2–3 dnech po poklesu teplot, zlepšení nálezu v moči, poklesu markerů zánětu přejít na léčbu perorální a dítě lze dále léčit ambulantně. Výběr antibiotika je ovlivněn místní rezistencí bakterií vyvolávajících IMC, o které se lze informovat v místním mikrobiologickém centru. Obecně se doporučují **cefalosporiny II. a III. generace nebo kombinované aminopeniciliny (např. amoxicilin + kys. klavulanová)**, také lze ordinovat aminoglykosidy. **U novorozence je 1. volbou kombinace ampicilin + gentamicin.** Druhý den léčby je vhodné zkontrolovat bakteriurii, měla by již být sterilní. Po 48 hodinách máme výsledek kultivace moči a citlivost patogena na antibiotika a dle potřeby můžeme ATB léčbu cíleně změnit. Celková doba léčby je 10 (až 14) dní, u novorozence 14 dní, pak ATB léčbu ukončíme. Pokud se jedná o 1. ataku akutní pyelonefritidy, bez septického průběhu, vyvolavatelem byla Escherichia coli a dle UZ není přítomna patologická dilatace uropoetického traktu nebo malá ledvina, není třeba provádět další zobrazovací vyšetření ani podávat antibiotickou profylaxi IMC. Samozřejmostí je kontrola moči s cca 1–2týdenním odstupem po dobrání antibiotika.

36.1.2 Chronická pyelonefritida

Jsou přítomny jizvy parenchymu postižené ledviny, ledvina neroste. Růst ledviny sledujeme ultrazvukem dle Dinkelových nomogramů – viz obr. 36.2. Chronická pyelonefritida bývá následkem akutní pyelonefritidy, zejména recidivující. K jejímu vzniku přispívá současný výskyt VUR středního a vysokého stupně a obstrukční vady ledvin. Současné chápání vztahu mezi febrilní IMC a renálním jizvením je znázorněno na obr. 36.3.



Obr. 36.2: Dinkelovy nomogramy



Vztah mezi febrilními močovými infekcemi a renálním jizvením*
Je znázorněn současný přístup (modrá) k febrilním infekcím močových cest (IMC) u dětí a zdůrazněn podíl vrozeného poškození a význam imunologických a genetických faktorů (zelená). Jizvení ledvin související s infekcí se může podílet na vytvoření hlavních dlouhodobých zdravotních následků. Genetické faktory ovlivňují jak výskyt dysplázie, tak tendenci ke vzniku jizev. Jako prevence IMC u dětí s vezikoureterálním refluxem (VUR) III. - V. stupně je zde uvedena antibiotická profylaxe, což vyjadřuje názor autorů.

Obr. 36.3: Vztah mezi febrilními močovými infekcemi a renálním jizvením
Upraveno podle Montini, G., Tullus, K., Hewitt, I. (2011) N. Engl. J. Med.

Akutní exacerbace probíhají klinicky jako ataky akutní pyelonefritidy a jsou také tak léčeny. V rámci celkové léčby je třeba odstranit případné překážky odtoku moči, upravit dysfunkční mikci a obstipaci a zajistit dostatečný příjem tekutin. Individuálně se u těchto dětí zvažuje dlouhodobá antimikrobiální profylaxe.

36.1.3 Akutní cystitida

Jedná se o povrchový zánět sliznice močového měchýře a uretry.

Klinický obraz

Dysurie, polakisurie, pomočování u dítěte, které již kontrolovalo mikci. Teplota bývá normální nebo lehce zvýšená. Není celková alterace stavu.

Laboratoř

Diagnózu stanovíme podle pyurie v močovém sedimentu a signifikantní bakteriurie. Pokud budou zánětlivé markery (CRP, leukocyty v krevním obrazu) normální nebo jen mírně zvýšené, není je nutné vyšetřovat.

Léčba

Chemoterapeutika – nitrofurantoin, trimethoprim, cotrimoxazol. Délka léčby je 5–7 dní, děvčata starší 15 let lze léčit 3 dny. Jednodenní léčba se u dětí nedoporučuje. Symptomatická léčba spočívá v dostatečném příjmu tekutin a podávání analgetik.

36.1.4 Chronická a recidivující cystitida

Klinické příznaky jsou podobné jako u akutní cystitidy. Často se vyskytuje u dívek s dysfunkcí dolních močových cest. Vyžaduje podrobné vyšetření urotraktu včetně vyšetření urologického (pitné a mikční porce, UZ reziduum močového měchýře, uroflowmetrie, příp. urodynamické vyšetření).

36.1.5 Asymptomatická bakteriurie

Jedná se o opakovaný nález signifikantní bakteriurie ve třech po sobě následujících vzorcích moče bez pyurie, bez klinických známek IMC. Obvykle je to náhodný nález při screeningových vyšetřeních. **Asymptomatická bakteriurie není indikací k antimikrobiální léčbě.** Je vhodné provést UZ ledvin a základní biochemické vyšetření (sérový kreatinin, CRP) a pokud nezjistíme patologii, není u těchto dětí zvýšené riziko poškození ledvin.

36.1.6 Prevence IMC

Cílem je zabránit recidivám IMC. Základními kroky jsou úprava pitného a mikčního režimu, péče o pravidelné vyprazdňování stolice a zvýšená hygiena genitálu. U chlapců, kteří prodělali akutní pyelonefritidu, by měla být volná předkožka; toho lze dosáhnout pomocí lokální léčby Triamcinolonem ung® nebo circumcizí. Sexuálně aktivním dospívajícím dívkám se doporučuje dodržování hygienických pravidel, hlavně vymočit se po pohlavním styku a dostatek tekutin.

Chemoprofylaxe

Používá se nitrofurantoin, trimethoprim nebo cotrimoxazol v jedné večerní dávce, cca 1/4 až 1/3 celkové denní dávky léčebné. V posledních letech je tendence upřednostňovat samotný trimethoprim před cotrimoxazolem z důvodu alergických reakcí, které jsou přičítány sulfonamidové složce v cotrimoxazolu.

V současnosti se chemoprofylaxe u recidivujících IMC (na rozdíl od předchozí dlouhodobé praxe) už rutinně nedoporučuje. Postupujeme individuálně, u dětí s opakovanými IMC, které jsou při podávání chemoprofylaxe bez recidiv a po ukončení chemoprofylaxe následuje další akutní pyelonefritida, je podávání chemoprofylaxe oprávněné. U dětí, které prodělaly APN a mají zjištěn VUR III.–V. stupně, většina pracovišť chemoprofylaxi do 1 roku věku ordinuje.

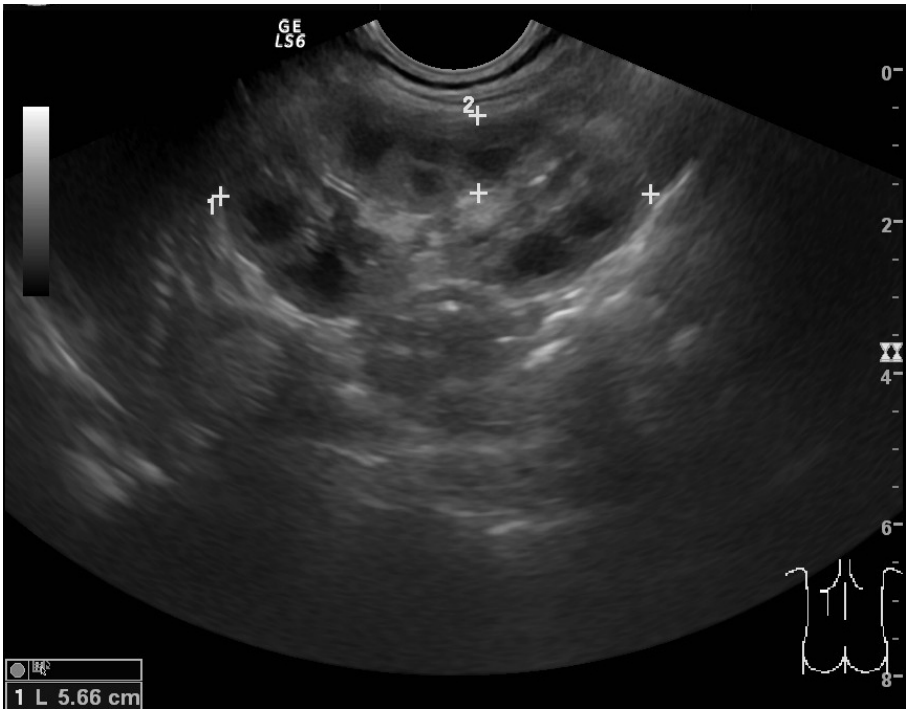
Další možnosti prevence IMC

Potravinové doplňky s extraktem z **kanadské brusinky** (Vaccinium macrocarpon) a **D-mannosou**, které snižují uropatogenitu *Escherichia coli* a brání její adherenci na epitel močových cest. **Imunomodulační léčba extrakty z E. coli** (např. Urovaxom®).

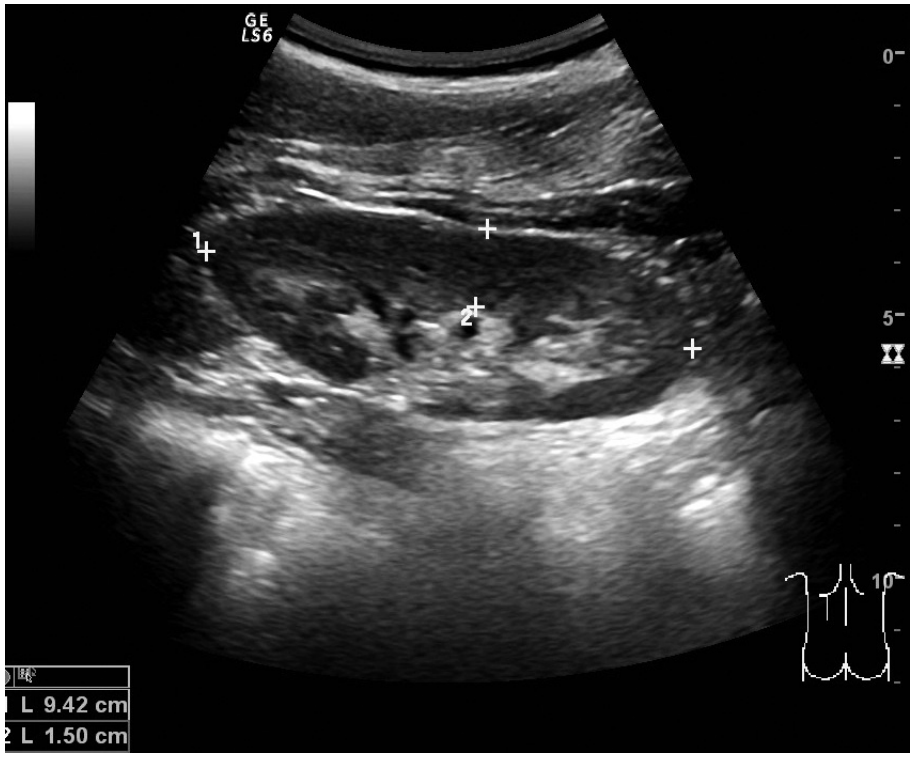
36.1.7 Zobrazovací vyšetření ledvin a močových cest

Ultrazvuk ledvin a močových cest

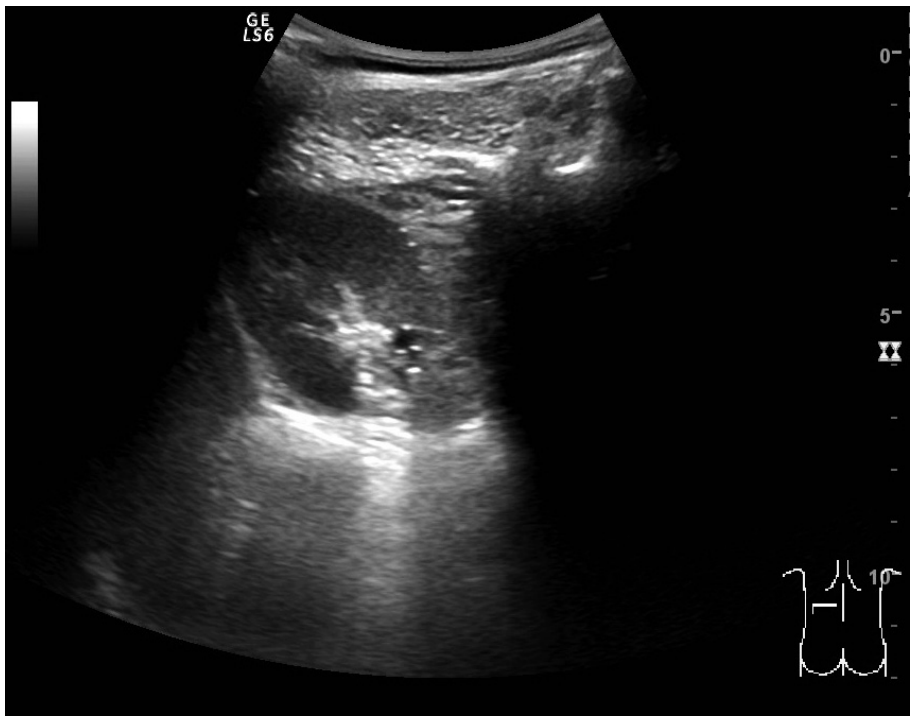
UZ je vhodné provést při infekci horních i dolních močových cest, a to i při negativním prenatálním UZ nálezu na ledvinách. Jedná se o metodu neinvazivní, široce dostupnou a poměrně levnou. Zobrazí polohové anomálie, cysty, urolitiázu, dilataci dutých systémů ledvin, velikost ledvin, změny echogenity parenchymu, sílu stěny močového měchýře a reziduum močového měchýře. Obrázky 36.4–36.12 demonstrují normální i patologické UZ nálezy při vyšetření ledvin a močových cest.



Obr. 36.4: Chlapec, 2 měsíce, UZ vyšetření, normální levá ledvina v podélném zobrazení (z archivu FN Olomouc)



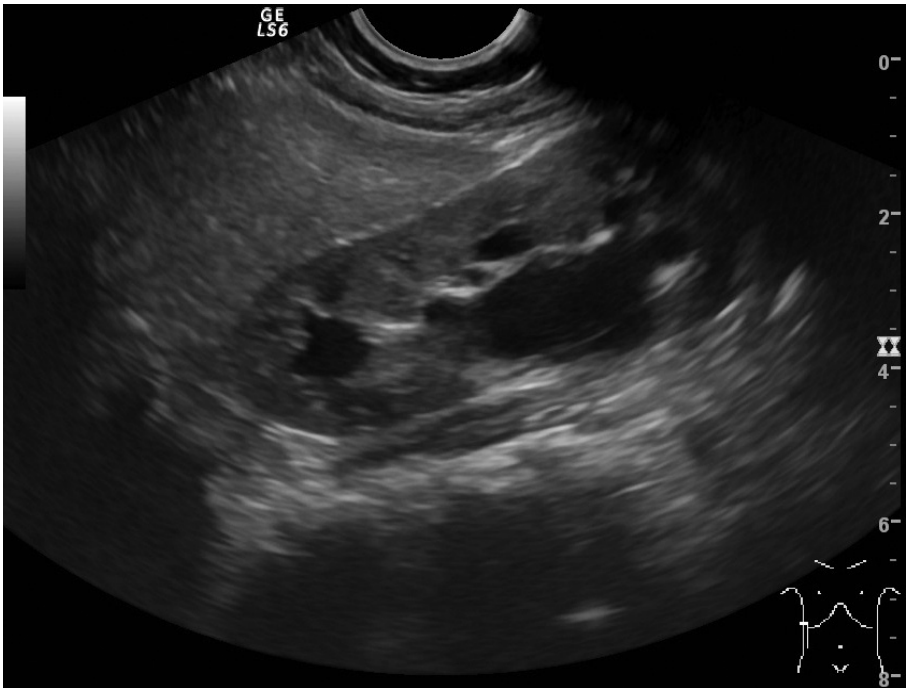
Obr. 36.5: Chlapec, 10 roků, UZ vyšetření , normální levá ledvina v podélném zobrazení, 1 – měření délky ledviny, 2 – šíře parenchymu ledviny (z archivu FN Olomouc)



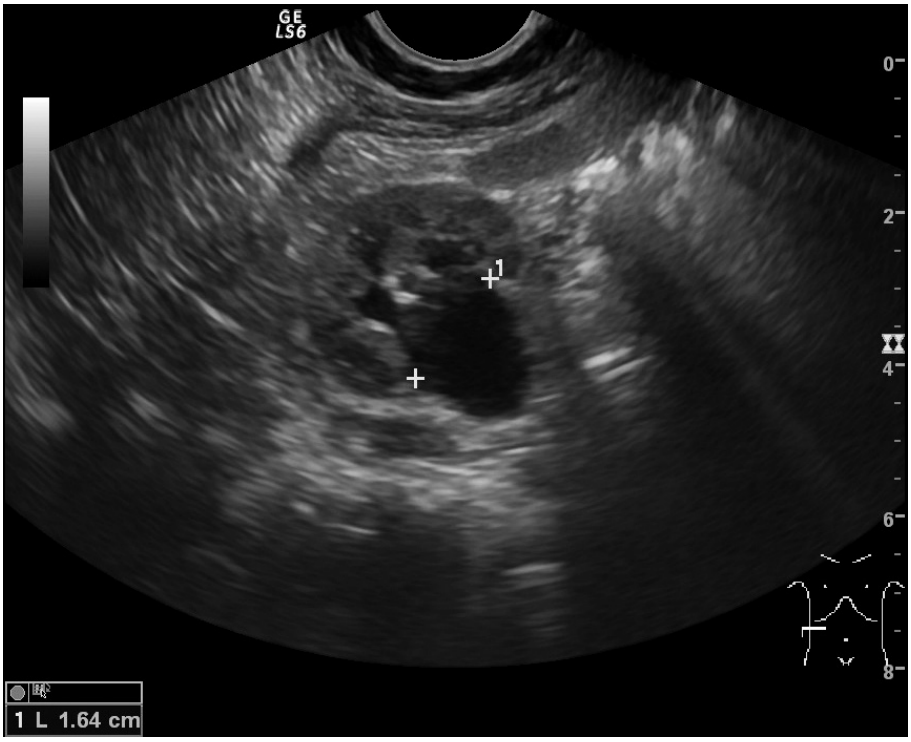
Obr. 36.6: Chlapec, 10 roků, UZ vyšetření, levá ledvina zachycena příčně (z archivu FN Olomouc)

Klasická RTG mikční cystouretrografie (MCUG)

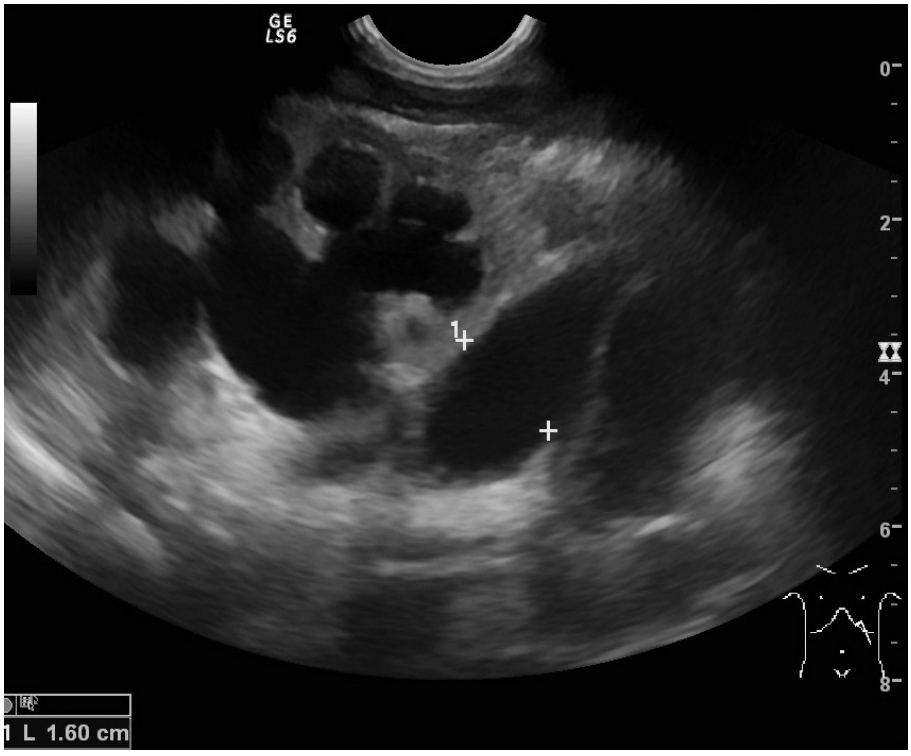
MCUG se indikuje k záchytu VUR, případně chlopně zadní uretry u chlapců. Je to vyšetření invazivní a nepříjemné, kontrastní látka se podává cévkou do močového měchýře, dítě většinou musí být farmakologicky zklidněno. Snímkuje se s cévkou po naplnění močového měchýře a po vytažení cévky při mikci dítěte. MCUG se provádí po 1. atace APN **pouze** při dilataci ledvinového traktu na UZ (viz obr. 36.7–36.10) nebo při komplikovaném průběhu APN. Při recidivující APN u kojenců a batolat je však MCUG indikována a lze ji provést ještě během hospitalizace pro APN po poklesu teplot, úpravě celkového stavu dítěte a normalizaci močového nálezu.



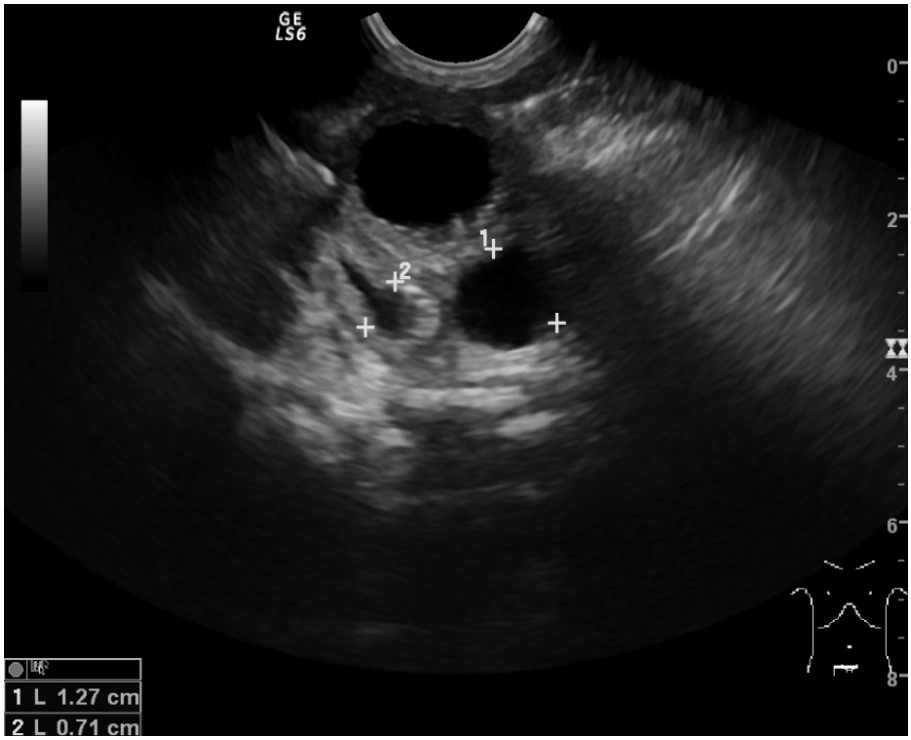
Obr. 36.7: Dívka, 3 měsíce, UZ pravé ledviny, podélné zobrazení, dilatace pánvičky a kalichů a mírné zúžení parenchymu ledviny (z archivu FN Olomouc)



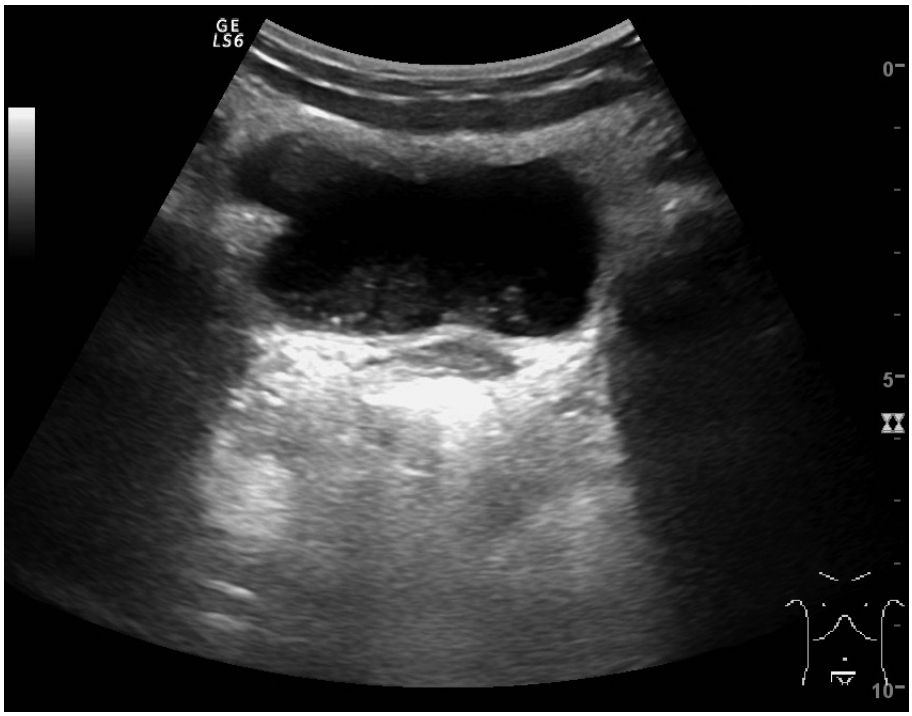
Obr. 36.8: Dívka, 3 měsíce, pravá ledvina zachycena příčně, dilatace pánvičky, 1 – měření anteroposteriorně intrarenálně APIR (z archivu FN Olomouc)



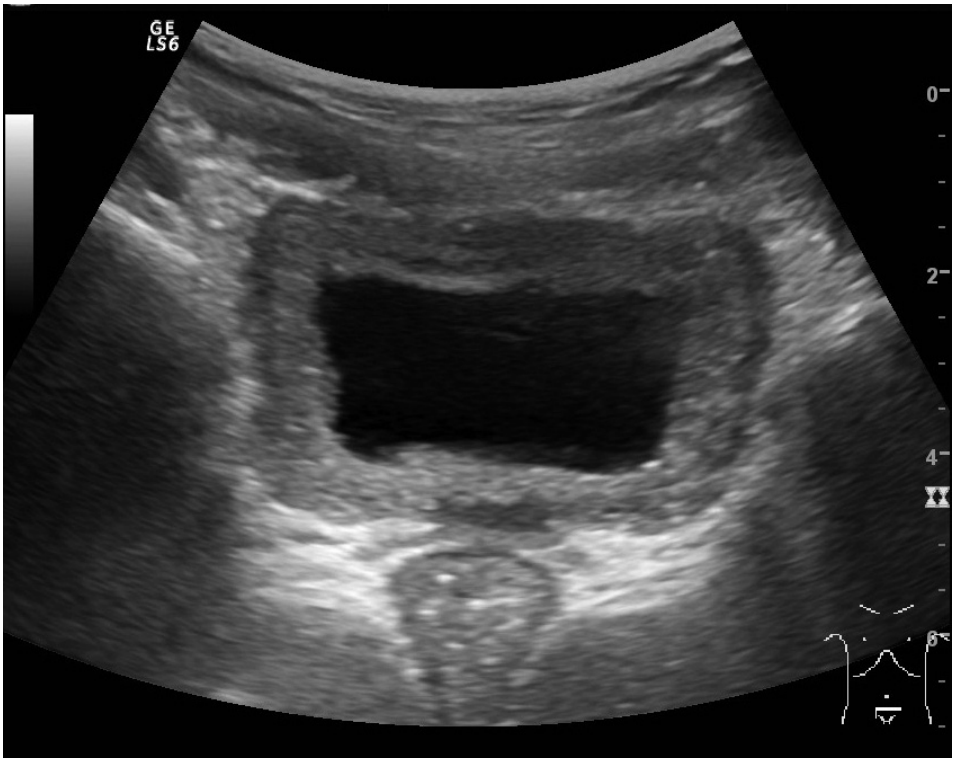
Obr. 36.9: Chlapec, 14 dní, UZ obraz levé ledviny s výraznou dilatací kalichopánvičkového systému a redukcí parenchymu, zachycen dilatovaný vinutý proximální ureter (1) – hydronefróza III. stupně a megaureter vlevo (z archivu FN Olomouc)



Obr. 36.10: Chlapec, 14 dní, UZ obraz močového měchýře, příčné zobrazení, náplň měchýře je anechogenní, homogenní, 1 – vlevo je příčně zachycen dilatovaný juxtavesikální ureter, 2 – patrná malá náplň močovodu vpravo (z archivu FN Olomouc)



Obr. 36.11: Dívka, 5 roků, UZ obraz močového měchýře, stěna měchýře je jemná, ve spodině sledujeme hyperechogenní, zahuštěný obsah při IMC (z archivu FN Olomouc)

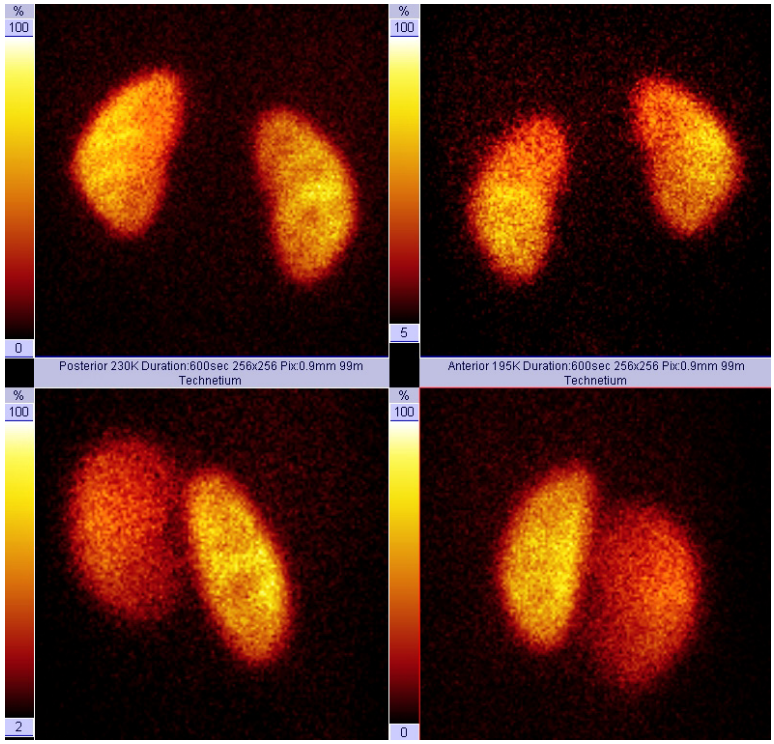


Obr. 36.12: Dívka, 4 roky, UZ obraz močového měchýře s menší náplní a výrazně rozšířenou stěnou při IMC (z archivu FN Olomouc)

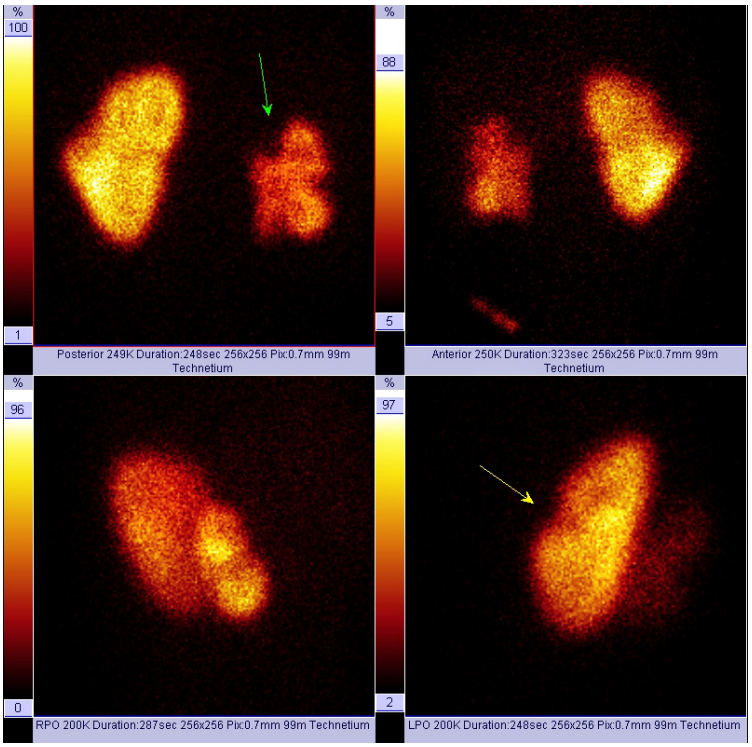
V posledních letech je možná také **UZ diagnostika VUR**. Cévkou se do močového měchýře aplikuje speciální kontrastní látka, která uvolňuje drobné vzduchové bublinky tvořící kontrast v močových cestách. Odpadá radiační zátěž, je dobrá senzitivita vyšetření pro diagnostiku VUR, nelze však kvantifikovat stupeň VUR a u chlapců nezobrazíme uretru. Rutinně se zatím toto vyšetření neprovádí.

Statická scintigrafie ledvin 99Tc(m)DMSA (dimercaptosuccinic acid)

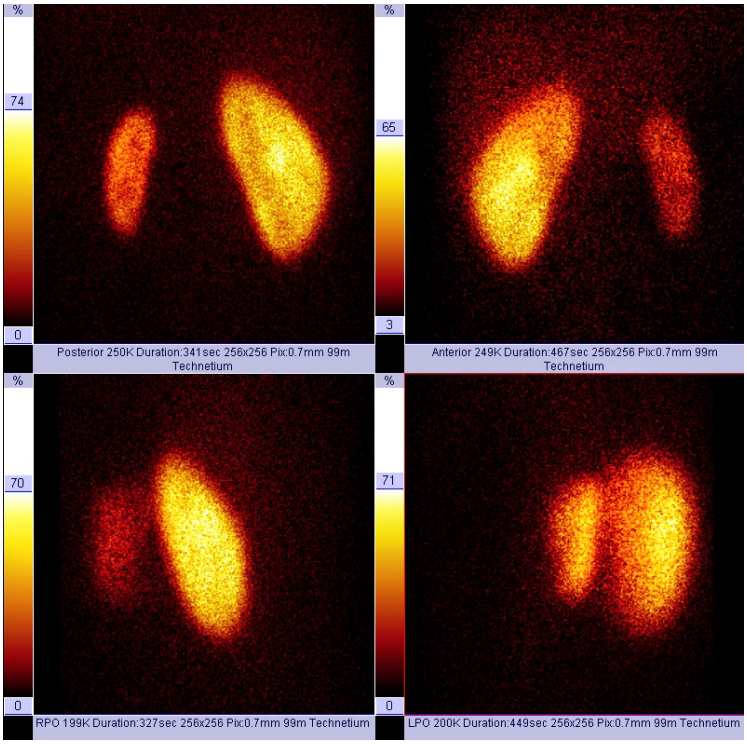
DMSA prokazuje fokální abnormality parenchymu a určuje poměr funkcí pravé a levé ledviny (norma 50 : 50 %, ± 5 %). Neodliší abnormality, které spontánně ustoupí, od přetrvávajících jizev. Pokud vyšetříme DMSA v akutní fázi APN (což většinou nepotřebujeme, protože diagnóza je jasná) a patologický nález potvrdí APN, pak je vhodné zkontrolovat DMSA ještě za půl roku, zda léze vymizely nebo jsou přítomny chronické jizvy parenchymu. Vyšetření většinou indikujeme k průkazu renálních jizev u dětí s recidivujícími IMC nebo ke zjištění poměrné funkce ledviny u dítěte s IMC a vadou, např. VUR. Normální i patologické nálezy při statické scintigrafii ledvin znázorňují obr. 36.13–36.15.



Obr. 36.13: Statická scintigrafie ledvin DMSA – normální nález (z archivu FN Olomouc)



Obr. 36.14: Statická scintigrafie ledvin DMSA postpyelonefritické defekty – vvbrané klínovité defekty označeny šipkami, jsou tam ale i další defekty (z archivu FN Olomouc)



Obr. 36.15: Statická scintigrafie ledvin DMSA refluxová nefropatie – malá difuzně hypofunkční ledvina (z archivu FN Olomouc)

Nukleární magnetická rezonance (NMR)

Kromě morfologického zobrazení urotraktu lze NMR použít k detekci jizev renálního parenchymu, kde nahradí statickou scintigrafii DMSA. Při NMR odpadá izotopová zátěž, nevýhodou je však nutnost celkové anestezie u kojenců a batolat a nižší dostupnost této metody.

36.2 Enuréza

Enuréza je mimovolný únik moči ve spánku (v noci nebo při odpoledním spánku u menších dětí) ve věku, kdy by již dítě mělo zvládnout kontrolu močení, což je u dětí s normálním psychomotorickým vývojem věk 5 let.

Od enurézy je třeba odlišit inkontinenci moči, při které u dítěte staršího 3–4 let dochází k nekontrolovaným únikům moči nejen v noci, ale také přes den, kdy je dítě v bdělém stavu.

U pomočujících se dětí je poměr dětí s enurézou ku dětem s inkontinencí moči přibližně 50 : 50 %. Diferenciální diagnostika je důležitá!

Inkontinence moči je z hlediska možného ohrožení funkce ledvin závažnější problém než izolovaná noční enuréza, u velké části dětí s inkontinencí moči lze prokázat dysfunkci dolních močových cest a potřebují vyšetření a léčbu urologem.

Klasifikace

– **Primární enuréza** – dítě nikdy nemělo suchý interval, většinou monosymptomatická noční enuréza.

– **Sekundární enuréza** – po minimálně půlročním období suchých nocí se dítě začne znovu pomočovat, často jsou **příčiny psychické** – stres dítěte při narození sourozence, z rozvodu rodičů, ze školy aj. Je třeba **vyloučit organický podklad**, infekci močových cest, urolitiázu, onemocnění spojená s polyurií – diabetes mellitus/insipidus, chronické onemocnění ledvin s poruchou koncentrační schopnosti.

Inkontinence moči

Příčina inkontinence moči může být:

– **funkční** – nejčastěji hyperaktivní močový měchýř, tzv. urgentní inkontince,
– **organická:**
  • strukturální (vady ledvin – chlopeň zadní uretry, ektopie ureteru),
  • neurogenní (porucha regulačních center CNS – dysrafismy neurální trubice, např. meningomyelokéla, syndrom fixované míchy).

Mezinárodní klasifikace inkontinence dle ICCS a podrobné rozlišení není náplní této kapitoly, inkontinence moči je zde uvedena za účelem diferenciální diagnostiky enurézy.

36.2.1 Monosymptomatická noční enuréza (MNE)

Jediným patologickým symptomem je noční pomočování, vše ostatní je fyziologické.

Výskyt

Pomočuje se 15–20 % pětiletých dětí, 5 % desetiletých a 1–2 % pacientů nad 15 let. Přesto, že se zvyšujícím se věkem je spontánní tendence k ústupu enurézy, je léčba vhodná, protože pomočování negativně ovlivňuje psychosociální vývoj. Téměř třetinu pomočujících se dětí rodiče fyzicky trestají nebo ponižují a nejhorší je, když se o pomočování dovědí spolužáci ve třídě.

Etiologie MNE je multifaktoriální

– Porucha probouzení při plném močovém měchýři – nejčastější příčina. Vázne přenos impulzů z močového měchýře do CNS. Při roztažení močového měchýře a kontrakci detrusoru se u zdravých dětí aktivuje systém v retikulární formaci CNS a dítě se probudí.
– Nedostatečná sekrece antidiuretického hormonu v noci – noční polyurie.
– Snížená funkční kapacita a netlumené kontrakce močového měchýře ve spánku.
– Genetická predispozice – častá je autozomálně dominantní dědičnost s různým stupněm penetrance. Pomočoval-li se jeden rodič, je pravděpodobnost enurézy u dítěte 50 %, pomočovali-li se oba rodiče, zvyšuje se riziko enurézy u dítěte na 75%.

Vyšetření dítěte s enurézou a diferenciální diagnostika

Anamnéza – je třeba zjistit, zda bylo dítě dříve léčeno pro nemoci nebo vady ledvin, případně pro vady neurální trubice. Ptáme se na množství tekutin, které dítě za den vypije, a zda musí pít také v noci. Zajímá nás výskyt pomočování v rodině.

Pro odlišení enurézy od urgentní inkontinence a dysfunkční mikce je podstatné, zda se dítě pomočí jen v noci nebo i přes den a jak často. Ptáme se také na vlhké kalhotky přes den, což někteří rodiče za pomočení nepovažují. Zajímají nás urgence (zda běží na WC na poslední chvíli), jak často chodí na stolici a zda mívá umazané kalhotky od stolice (obstipace a paradoxní

průjem bývá někdy součástí syndromu dysfunkční mikce). Zkoumáme motivaci dítěte, zda mu vadí, že se pomočuje a chce to změnit.

Fyzikální vyšetření – kromě celkového objektivního nálezu, včetně výšky a hmotnosti (dát do percentilů), se soustředíme hlavně na zevní genitál, všímáme si synechií labií nebo výtoku u děvčat, stavu předkožky a anomálií zevního ústí uretry u chlapců. V lumbosakrální oblasti hledáme známky skrytých míšních dysrafizmů – rezistence nebo vklesliny, anomální průběh gluteální rýhy. Samozřejmostí je změření krevního tlaku.

Laboratorní vyšetření

- Moč chemicky + sediment (pyurie při IMC, glykosurie při diabetes mellitus),
- kvantitativní bakteriurie při pyurii,
- eventuálně osmolalita ranní moči (diabetes insipidus),
- sérum: urea, kreatinin, sodík, draslík, glykémie (funkce ledvin, diabetes mellitus).

Zobrazovací vyšetření

UZ ledvin a močového měchýře – základní zobrazovací vyšetření u všech pomočování. Hodnotíme velikost ledvin, echogenitu parenchymu, dilataci vývodných močových cest, šíři stěny močového měchýře, postmikční reziduum.

Pozor! Při malých ledvinách, zvýšené echogenitě parenchymu ledvin, dilataci dutých systémů ledvin, rozšířené stěně močového měchýře nebo významném postmikčním reziduu se nejedná o monosymptomatickou noční enurézu.

Další zobrazovací metody volíme individuálně dle patologického nálezu (MCUG, MR lumbosakrální pateře, urodynamické vyšetření).

Pitný a mikční deník (viz obr. 36.16):

- zápis pitných a mikčních porcí dítěte minimálně za 2dny, lépe 3–5 dní,
- zapisují se také úniky moči přes den i v noci, urgence, úniky stolice,
- správná frekvence močení je 4–8× denně,
- objem mikční porce: (věk v letech × 30ml) + 30ml, nad 12 let je kapacita 390 ml.

Malé a frekventní porce moči jsou známkou hyperaktivního močového měchýře, tedy inkontinence moči, kterou řešíme ve spolupráci s urologem.

Po provedení všech uvedených vyšetření můžeme do kategorie MNE zařadit děti, které se pomočují pouze ve spánku, neprodělaly IMC, močí nepřerušovaným proudem, mají normální mikční porce a při UZ vyšetření ledvin a močového měchýře nebyla prokázána patologie.

Mikční protokol

Jméno a příjmení: _____

nar.: 20. 3. 2009

Datum	Čas	Příjem tekutin v ml	Objem moči v ml*	Nutkání na močení + ++	Nežádoucí únik moči + ++	Stolice Ř T
20.5.	8⁰⁰	200	120			
	9⁰⁰	200	150			
	10⁰⁰	200				
	11³⁰		300			
	13⁰⁰	200				
	13³⁰		120			
	15⁰⁰	200	50			
	17⁰⁰	200	100			
	19³⁰	200				
	20⁰⁰		100			
	21⁰⁰	100				
	21²⁰		50			
21.5	8³⁰		300			
	9³⁰	200				
	10³⁰	200	[illegible]			
	11¹⁵	200	100			
	12⁴⁰	200	200			
	14⁴⁵	200				
	15⁴⁵		220			X
	17³⁰	200				
	18⁴⁵		80			
	19⁴⁵	200				
	21⁰⁰		100			

Obr. 36.16: Pitný a mikční deník

Léčba MNE

Cílem léčby je, aby se snížil počet mokrých nocí, dále aby se dítě nepomočilo při specifických příležitostech (tábor, rodinná návštěva aj.); ideálním cílem je, aby se přestalo pomočovat vůbec a nenastal relaps po ukončení léčby.

Režimová opatření

- Motivace dítěte i rodičů – u dítěte lze očekávat motivaci od 7 let, má si vést samo enuretický kalendář, dostávat odměny za každou suchou noc,
- úprava pitného a mikčního režimu – co nejvíce tekutin ráno a dopoledne, po 18. hodině příjem tekutin výrazně omezit a pít pouze čistou vodu, před spánkem poslat dítě vymočit.

Úspěch režimových opatření se udává kolem 20 %, v randomizované kontrolované studii (RCT) nebyl úspěch režimových opatření potvrzen.

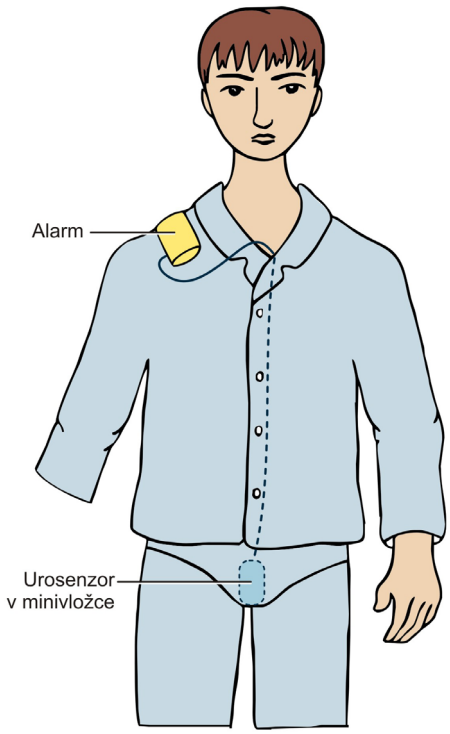
Doporučovaná evidence based medicine (EBM) je léčba alarmem nebo desmopressinem, léčebný efekt v dosažení remise je u obou metod srovnatelný, a to 60–80 %.

Desmopressin

- Analog vazopressinu vyvinutý v Československu Ing. Zaoralem,
- antidiuretický účinek – působením na V2 receptory renálních tubulů zvyšuje zpětnou resorpci vody, a tím snižuje noční produkci moči,
- vhodný u dětí s noční polyurií, které v mikčním deníku mají velkou 1. ranní porci moči, pokud se v noci nepomočily a osmolalita této ranní moči je nižší,
- léková forma – sublinguální tablety Minirin melt® (60μg, 120 μg), počáteční dávka je 1 tableta 120 μg na noc pod jazyk, délka léčby minimálně 3 měsíce, při dosažení remise snižovat dávku postupně (prevence relapsu), zákaz tekutin 1 hodinu před a 8 hodin po podání Minirinu, při dodržení tohoto pravidla nehrozí hyponatrémie a komplikace CNS.

Enuretický alarm

Podmiňuje dozrání probouzecí reakce a zvyšuje kapacitu močového měchýře. Princip léčby spočívá v probuzení dítěte zvukovým nebo vibračním signálem ihned po úniku malého množství moči – rodič pak dohlédne, aby dítě vstalo, dokončilo mikci na WC a provedlo výměnu vložky či prádla. Délka léčby 10–20 týdnů, lze aplikovat u dětí starších 7 let.



Zapojení enuretického alarmu.
Upraveno podle www.medifrank.cz.

Obr. 36.17: Zapojení enuretického alarmu

Tricyklická antidepresiva (imipramine) – účinnost potvrzena v RCT, pro možné vedlejší účinky (kardiotoxicita, prodloužení QT intervalu) se dnes ordinuje výjimečně.

Prognóza MNE

Přes zavedení nových léků a metod prognóza enurézy kolísá od spontánního ústupu až po úplnou rezistenci na léčbu. Minimálně 1 % dětí se bude přes naši veškerou snahu pomočovat i v dospělosti.

Doporučená literatura

1. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Medical progress: febrile urinary tract infections in children. N Engl J Med 2011;365(3):239–250.
2. Janda J, Sládková E, Zůnová J. Infekce močových cest u dětí a dorostu, novější údaje o etiologii, diagnostice a léčbě. Čes.-slov. Pediat 2010;65(12):706–714.
3. Kolský A., Kolská M., Bébrová E., Bártová M., Benedová P. Terapie infekcí močových cest u dětí. Pediatr pro Praxi 2003;(5):267–272.
4. Janda J. Infekce močových cest u dětí. In: Janda J et al. Dětská nefrologie. Praha: Galén 2006:121–150.
5. Merta M. Infekce močových cest. In: Tesař V., Schück O. Klinická nefrologie. Praha: Grada Publishing 2006:381.
6. AAP: UTI: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI on febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics 2011;128;595–607.
7. Gut J., Kolská M. Enuréza a poruchy mikce. In: Janda J et al. Dětská nefrologie. Praha: Galén 2006:169–194.
8. Šmakal O., Flögelová H. Diagnostika a léčba dítěte s pomočováním v ambulanci PLDD. Pediatr. pro Praxi 2006;5:247–249.

37 Hematurie a glomerulonefritidy, proteinurie a nefrotický syndrom

Hana Flögelová

37.1 Hematurie (HU)

Hematurie je přítomnost patologického množství erytrocytů v moči.

Klasifikace hematurií (HU)

Podle barvy moči:

- **makroskopická HU** – přítomnost krve v moči lze spatřit pouhým okem (moč může mít barvu coca-coly, hnědočervenou, červenou nebo růžovou),
- **mikroskopická HU** – barva moči je normální, hematurii zjistíme při vyšetření močového sedimentu, kdy je přítomno > 10 erytrocytů v 1 µl nativní moči.

Testačním proužkem (např. hemoPHAN, hexaPHAN) zjistíme pouze přítomnost hemoglobinu v moči, k průkazu hematurie je nezbytné vyšetření močového sedimentu.

Podle tvaru erytrocytů (Ery) – vyšetření Ery v moči fázovým kontrastem:

- **glomerulární HU** – 80 až 100 % deformovaných Ery (deformace při průchodu poškozenou glomerulární membránou),
- **neglomerulární HU** – 0 až 20 % deformovaných Ery,
- **smíšená HU** – 20 až 80 % deformovaných Ery.

Podle původu HU:

- **prerenální** (extrarenální) – koagulopatie, infekční nemoci, léky,
- **renální** – nejčastěji glomerulonefritidy, hemolyticko-uremický syndrom,
- **postrenální** – hemoragická cystitida, urolitiáza, cizí těleso, úrazy a nádory močových cest.

Falešné projevy makroskopické hematurie (červená moč, ale v sedimentu nejsou přítomny erytrocyty) se mohou vyskytnout vlivem působení:

- potravin (červená řepa, ostružiny, rebarbora),
- léků (ibuprofen, nitrofurantoin, metronidazol),
- endogenních příčin (hemoglobin, myoglobin, uráty, porfyriny).

37.1.1 Akutní nefritický syndrom

Je charakterizován klinickými a laboratorními příznaky typickými pro akutní zánět ledvin:

- **hematurie** (často makroskopická),
- **oligurie, snížená glomerulární filtrace,**
- **hypertenze**.

Může se vyskytnout i mírná proteinurie, otoky. Proteinurie a otoky nejsou tak výrazné jako u nefrotického syndromu.

37.1.2 Chronický nefritický syndrom

Je definován jako pomalu progredující renální insuficience, hematurie, proteinurie a hypertenze.

37.1.3 Nefrotický syndrom

Je soubor klinických a laboratorních příznaků, které vznikají při velké ztrátě bílkovin do moči:

- **nefrotická proteinurie** (více než 1g/m^2/24 h),
- **hypalbuminémie** (pod 25g/l).

Většinou se vyskytují také otoky, hypercholesterolémie.

Oligurie = diuréza 0,5–1ml/kg/h u dětí (100–500ml/24 h u dospělých).

Anurie = diuréza < 0,5 ml/kg/h u dětí (< 100 ml/24 h u dospělých).

Polyurie = dlouhodobé zvýšení diurézy > 4 ml/kg/h u kojenců a > 3 ml/kg/h u dětí starších 1 roku (> 2,5–3 l/24 h u dospělých).

37.1.4 Vyšetření dítěte s makroskopickou hematurií

Anamnéza

- Úraz – UZ ledvin a urologické konzilium,
- léky (např. cyklofosfamid – hemoragická cystitida aj.),
- dysurie – hemoragická cystitida,
- bolesti zad, abdominální kolika – urolitiáza,
- hematurie u rodičů + porucha sluchu – Alportův syndrom, pozitivní rodinná anamnéza bez poruchy sluchu – syndrom tenkých membrán.

Fyzikální vyšetření

- Otoky, hypertenze – akutní glomerulonefritida (GN),
- tonzilitida,
- streptokoková kožní infekce.

Laboratorní vyšetření

- Moč chemicky + sediment – pyurie při IMC,
- kultivace moči – signifikantní bakteriurie při IMC,
- Ery ve fázovém kontrastu – dif. dg. glomerulární a neglomerulární HU,
- urea a kreatinin v séru – funkce ledvin,
- výtěr z krku – Streptococcus pneumonie u akutní postinfekční GN,
- CRP – zvýšené při bakteriální infekci,
- krevní obraz – k vyloučení trombocytopenie a anémie; leukocytóza u bakteriální infekce,
- koagulace (aPTT,Quick) – k vyloučení koagulopatie,
- komplement C3, C4 – snížený nejčastěji u akutní postinfekční GN (také však u SLE, membranoproliferativní GN, shuntové nefritidy),

- poměr Ca/Kr v moči, příp. kalciurie, oxalurie/24 h (zvýšená kalciurie a oxalurie mohou způsobit HU i bez přítomnosti urolitiázy, a to i makroskopickou HU),
- proteinurie za 24 h – mírná u nefritického syndromu, těžká (nefrotická) u nefrotického syndromu.

Těžká proteinurie je z hlediska poškození glomerulů závažnější příznak než makroskopická HU.

Zobrazovací vyšetření

UZ ledvin a močových cest – základní zobrazovací metoda. Při akutním zánětu může být větší velikost ledvin a zvýšená echogenita, naopak menší ledviny bývají často při chronické nefropatii. UZ zobrazí vrozené vady ledvin, renální cysty, nefrokalcinózu nebo litiázu a dilataci močových cest nad překážkou. Užívá se k průkazu posttraumatického krvácení do ledvin nebo močových cest.

CT ledvin – pro radiační zátěž většinou není zobrazovacím vyšetřením první volby, je indikováno při podezření na tumor ledviny, po traumatu, aj.

Cystoskopie – u dětí se provádí v celkové anestezii při podezření na neglomerulární hematurii, urolog prohlédne uretru, močový měchýř a ústí ureterů do měchýře, zjistí případné známky poranění, cizí těleso nebo tumor močového měchýře.

Biopsie ledviny – invazivní vyšetření, které indikujeme nejčastěji při podezření na glomerulonefritidu (především rychle progredující GN) nebo chronickou nefritidu s nepříznivou prognózou. Pomocí bioptické jehly (nebo biopty-gun) odebíráme vzorek ledvinové tkáně k histologickému zpracování pro světelnou mikroskopii a imunofluorescenci, případně také elektronovou mikroskopii. U dětí se realizuje v analgosedaci nebo celkové anestezii pod UZ kontrolou.

37.2 Glomerulonefritidy (GN)

Klasifikace

GN patří mezi glomerulopatie, což je různorodá skupina chorob glomerulů. Vlastní glomerulonefritidy jsou většinou zánětlivá onemocnění glomerulů, nejčastěji způsobená aktivací imunitních mechanizmů.

Dělení glomerulopatií:

- **primární** – choroba postihuje pouze ledviny,
- **sekundární** – jsou součástí systémových onemocnění, např. SLE, Henoch-Schönleinova purpura,
- **hereditární** – např. Alportův syndrom, syndrom tenkých membrán.

Dělení glomerulonefritid podle klinického průběhu:

- **akutní** – akutní postinfekční GN,
- **rychle progredující** – různá etiologie glomerulonefritidy, podstatným rysem je rychlý pokles funkce ledvin,
- **chronické** – např. IgA nefropatie.

37.2.1 Akutní postinfekční glomerulonefritida

Spouštěčem onemocnění je imunitní reakce, která vede k zánětlivým změnám a proliferaci buněk glomerulů. Může být vyvolána různými mikroby, viry, parazity nebo plísněmi, nejčastěji je však způsobena některým z nefritogenních kmenů β-hemolytického streptokoka ze skupiny A, tzv. poststreptokoková akutní GN (PSAGN). Komplexy antigen – protilátka adherují v glomerulech, poškodí je a vyvolají zánětlivou reakci s aktivací komplementu, který je rovněž deponován v glomerulech. Tento proces vede k akutnímu snížení glomerulární filtrace.

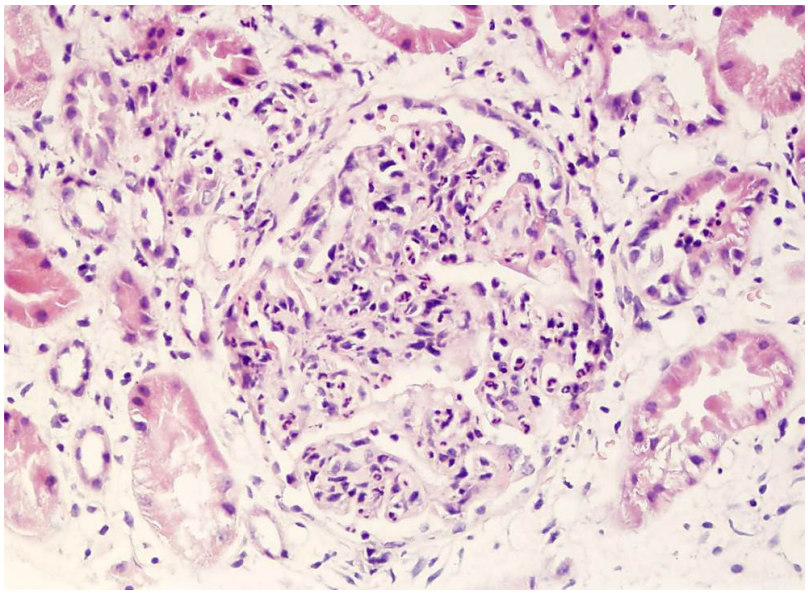
Onemocnění se vyskytuje většinou mezi 4.–12. rokem věku, chlapci jsou postiženi dvakrát častěji než dívky.

V klinickém průběhu se u PSAGN za 1–3 týdny po proběhlé streptokokové infekci (častěji po pyodermii než po angíně nebo jiném zánětu dýchacích cest) objeví alespoň 2 z příznaků akutního nefritického syndromu (hematurie, hypertenze, snížená glomerulární filtrace s oligurií). Mohou být přítomny otoky a nespecifické symptomy jako je únava, nechutenství a bolesti hlavy.

Laboratorně zjišťujeme hematurii a lehkou proteinurii. Mikroskopická hematurie bývá vyjádřena vždy, často je na začátku nemoci hematurie makroskopická. Mohou být přítomny erytrocytární válce, erytrocyty v moči jsou dysmorfní – glomerulární. Při pyurii musíme kultivačním vyšetřením moči odlišit IMC. Typické je snížení C3 složky komplementu v séru, které se normalizuje do 8 týdnů od začátku onemocnění. Hodnoty sérové urey a kreatininu bývají často zvýšené v důsledku snížené glomerulární filtrace.

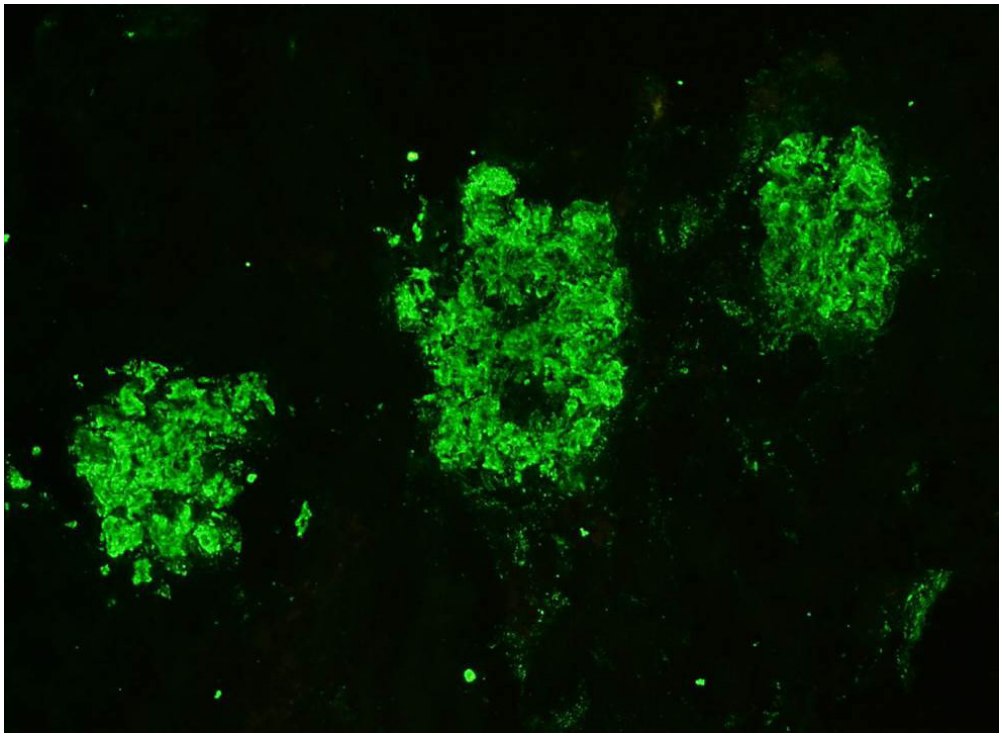
K průkazu streptokokové infekce vyšetřujeme výtěr z krku, stěr z kůže, ASLO, antihyaluronidázu a antidesoxyribonukleázu B.

Při typickém průběhu PSAGN není třeba provádět biopsii ledviny. Pokud je z diferenciálně diagnostických důvodů biopsie realizována, morfologicky nacházíme difuzní endokapilární mezangioproliferativní GN – viz obr. 37.1, 37.2.



Obr. 37.1: Akutní postinfekční glomerulonefritis

Buněčnost glomerulu je zvýšena, kapilární kličky jsou uzavřeny proliferujícími endoteliemi a infiltrujícími neutrofily. Mezangiální proliferace bývá minimální, mezangiální matrix nezmnožena, proliferativní změny na bazálních membránách chybí. Zvětšení 200x, barvení HE.



Obr. 37.2: Akutní postinfekční glomerulonefritis
Pozitivita C3 složky komplementu v bazálních membránách glomerulů a v mezangiu. Imunofluorescence 100x.

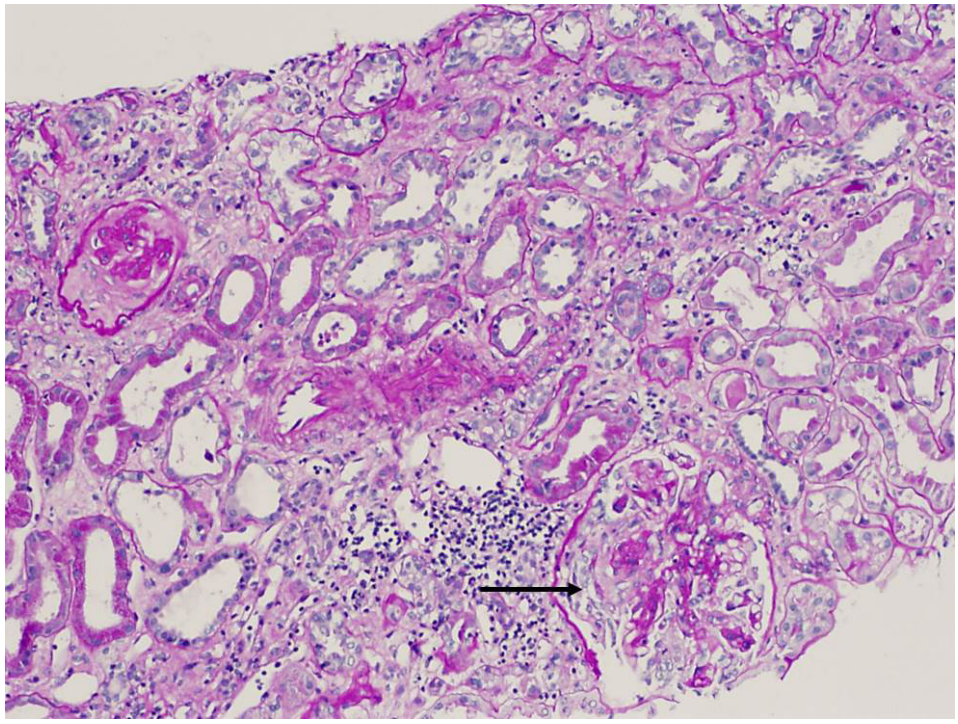
Léčba PSAGN spočívá v perorálním podávání penicilinu po dobu 7–10 dní, a to i v případě, že předchozí infekt byl léčen antibiotiky, a dále v symptomatické léčbě. Důležitá je vyrovnaná bilance tekutin a klidový režim na lůžku, dokud se neupraví otoky a hypertenze. Diurézu podporujeme furosemidem, který je rovněž antihypertenzivem při volumové hypertenzi. Pokud furosemid ke snížení krevního tlaku nestačí, přidáváme blokátor kalciového kanálu – nifedipin, příp. beta-blokátor. Kortikoidy se v terapii PSAGN nepoužívají.

Komplikací akutní GN může být hypertenzní krize při rychlém nástupu hypertenze, která by se klinicky projevila bolestmi hlavy, zvracením, poruchou vědomí nebo křečemi. Vzácnými komplikacemi bývají selhání ledvin s nutností eliminační léčby nebo selhání srdce při hyperhydrataci.

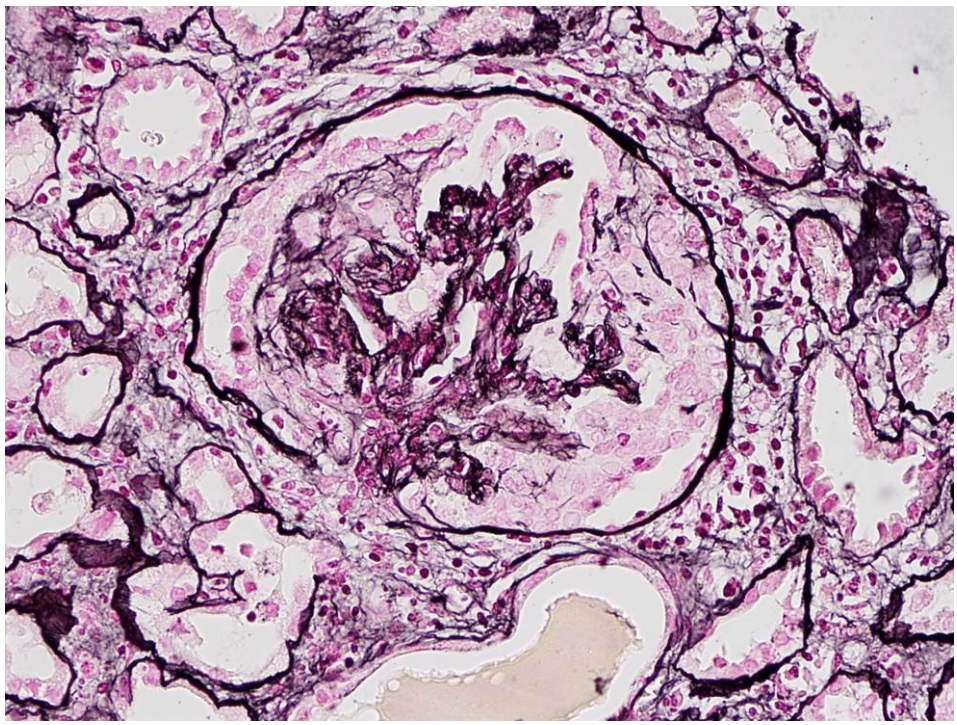
Prognóza je výborná, v 80–95 % případů se jedná o self-limiting onemocnění, během 2 měsíců je většina dětí vyléčená. Doporučuje se však ambulantní sledování; mikroskopická hematurie a lehká proteinurie mohou přetrvávat déle. U dospělých pacientů je prognóza této formy GN závažnější.

37.2.2 Rychle progredující glomerulonefritidy (RPGN)

Jedná se o heterogenní skupinu glomerulonefritid, jejichž společným rysem je **rychlý pokles renální funkce** vedoucí bez léčby během týdnů k definitivnímu selhání ledvin. Histologicky prokazujeme **postižení více než 70 % glomerulů** extrakapilární proliferací – **srpky** (zmnožení epitelií a později vaziva mezi kapilárou a Bowmanovým pouzdrem glomerulu, což vede k jizvení a ztrátě funkce), viz obr. 37.3, 37.4. U dětí jsou RPGN vzácné.



Obr. 37.3: RPGN, srpkovitá glomerulonefritis
Na snímku jsou dva glomeruly, jeden glomerulus s okluzivním celulárním srpkem a fragmentací kapilárního trsu (šipka). Druhý glomerulus vlevo nahoře je kompletně sklerotický. V intersticiu je ložiskový lymfocytární infiltrát a edém, některé tubuly s dediferenciací výstelky. Zvětšení 100x, barvení PAS.



Obr. 37.4: RPGN, srpkovitá glomerulonefritis
Glomerulus s okluzivním celulárním srpkem a fragmentací kapilárního trsu. V okolí glomerulu mírné zmnožení vaziva a zánětlivý infiltrát. Zvětšení 200x, barvení Jones na bazální membrány.

Existují 3 typy RPGN:

1) **s protilátkami proti bazální membráně glomerulů** – antirenální GN, pokud jsou současně přítomny také protilátky proti membráně plicních kapilár, jedná se o Goodpastureův syndrom – kromě RPGN se vyskytuje krvácení do alveolů, které pacienta ohrožuje na životě,
2) **imunokomplexový typ** – vzácně takto probíhá GN při Henoch-Schönleinově purpuře nebo postinfekční akutní GN,
3) **s ANCA protilátkami** – proti cytoplazmě neutrofilů, např. systémově probíhající Wegenerova granulomatóza.

Klinickým obrazem RPGN je akutní nefritický syndrom – hematurie, proteinurie, otoky, hypertenze, oligurie, pokles glomerulární filtrace. Děti s podezřením na RPGN patří na specializované nefrologické pracoviště. Je třeba co nejrychleji provést biopsii ledviny a zahájit léčbu.

Léčíme kombinovanou imunosupresí, používají se intravenózní pulsy kortikoidů a následně kortikoidy perorálně, cyklofosfamid, rituximab. U některých pacientů se provádí plazmaferéza (odstraňuje ze séra antirenální protilátky, cirkulující imunokomplexy, komplement, koagulační faktory), dle potřeby spolu s dialýzou.

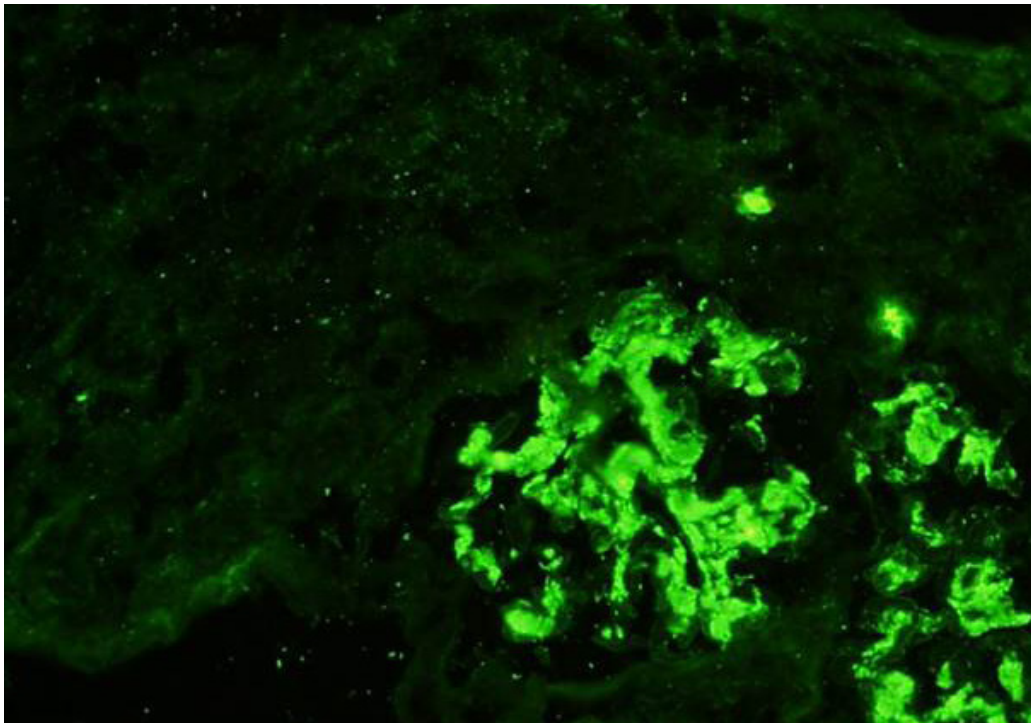
Prognóza je velmi vážná, část dětí přes intenzivní léčbu dospěje do chronického selhání ledvin.

37.2.3 IgA nefropatie (IgAN)

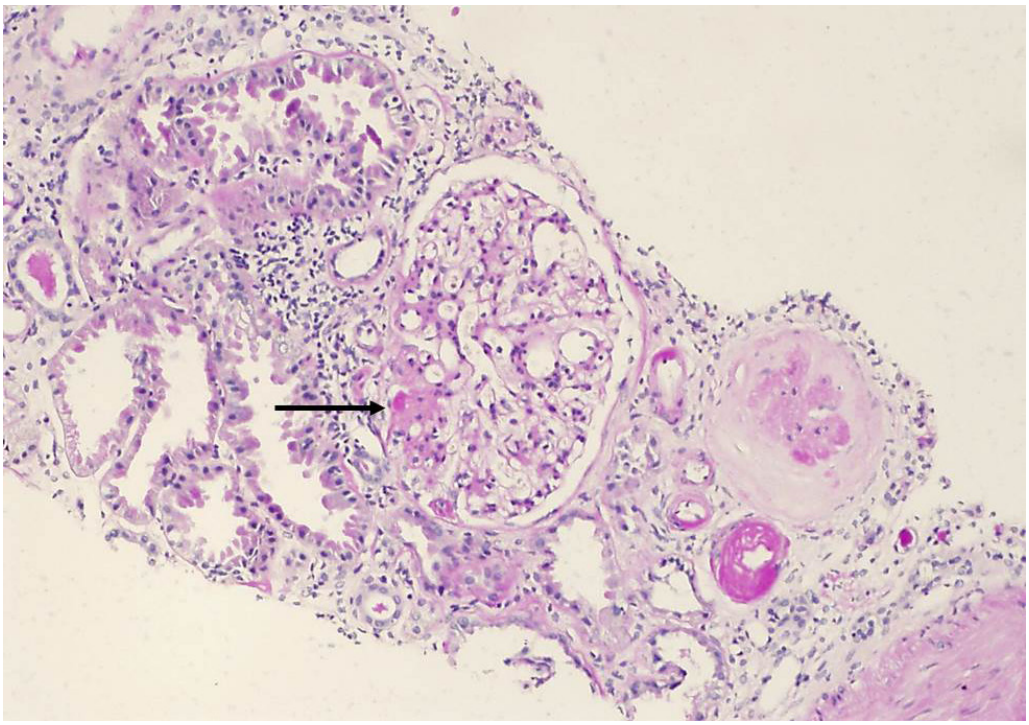
IgAN byla popsána Jeanem Bergerem v roce 1967, proto je někdy nazývána Bergerova nefropatie. Patří k nejčastějším chronickým primárním glomerulonefritidám. Její **etiopatogeneze** je zkoumána a není dosud úplně objasněna. Je to imunokomplexová GN, spouštěčem je virová nebo bakteriální infekce, případně potravinový antigen. Antigenní stimul způsobí polyklonální syntézu abnormálně glykosylované formy IgA1, což vede ke zvýšené tvorbě IgA1-komplexů. Tyto imunokomplexy mají díky své abnormální IgA1 složce vyšší afinitu k mezangiu glomerulů, kde jsou zvýšeně vychytávány. Současně dochází k intrarenální tvorbě cytokinů a důsledkem je proliferace mezangia glomerulů.

Klinické projevy IgAN mohou být různé. U dětí jsou nejčastější ataky makroskopické hematurie během respiračního infektu (na rozdíl od PSAGN, kde se makrohematurie objevuje až s odstupem 1–3 týdnů po infektu), u IgAN je rovněž odlišně od PSAGN normální hladina C3 složky komplementu. Dalšími klinickými manifestacemi IgAN mohou být izolovaná mikroskopická hematurie, akutní nefritický syndrom, nefrotický syndrom nebo smíšený nefritico-nefrotický syndrom.

Pro diagnostiku je důležité provedení renální biopsie. Při vyšetření imunofluorescenčním mikroskopem je patognomický nález depozit IgA v mezangiu glomerulů, viz obr. 37.5. Ve světelném mikroskopu se mohou nálezy lišit, nejtypičtější je obraz mezangioproliferativní glomerulonefritidy – obr. 37.6. V séru některých dětí bývá vyšší IgA, tento nález má však pouze 8–16 % pacientů.



Obr. 37.5: IgAN
Hrubě granulární, tzv. keříčkovitá, pozitivita IgA v mezangiu glomerulu. Imunofluorescence, 100x.



Obr. 37.6: IgAN
Glomerulus s globální mezangiální proliferací, bazální membrány jemné. Morfologický projev IgAN může být velmi heterogenní, od mezangiální proliferace po obraz srpkovité glomerulonefritidy. Vedoucím nálezem je dominantní exprese IgA v imunofluorescenčním vyšetření. Zvětšení 200x, barvení HE.

Léčbu IgAN je třeba zvažovat individuálně, kauzální léčba neexistuje. Faktory progrese do chronické renální insuficience jsou hypertenze a proteinurie, proto při těchto příznacích ordinujeme ACE-inhibitory (při nedostatečném efektu přidáváme sartany – blokátory receptoru pro angiotensin). Některé studie popisují příznivý efekt omega-3 mastných kyselin (rybí olej) na zpomalení progrese. U těžkých forem (nefrotická proteinurie) podáváme kortikoidy, příp. v kombinaci s jinými imunosupresivy. Při rychlé progresi IgAN je kromě kombinace imunosupresiv indikována plazmaferéza. Při selhání ledvin jsou pacienti léčeni dialýzou a transplantací ledviny, je však popisována možná rekurence IgAN ve štěpu.

Prognóza je nejistá. Původně se předpokládalo, že IgAN je benigní onemocnění a má dobrou prognózu; při delším sledování však bylo zjištěno, že v průběhu IgAN dochází po 30 letech u 20–50 % pacientů k selhání ledvin.

37.2.4 Hereditární nefritidy

Hereditární nefritidy jsou geneticky podmíněné. Mezi nejčastější patří Alportův syndrom a benigní hereditární nefritida (nemoc tenkých membrán), které jsou řazeny mezi nemoci kolagenu IV.

37.2.4.1 Alportův syndrom

Jedná se o dědičné onemocnění charakterizované glomerulonefritidou, percepční nedoslýchavostí pro vysoké tóny (průkaz audiogramem) a očními abnormalitami (přední lentikonus, katarakta, keratokonus).

Podstatou choroby je mutace v genech podílejících se na syntéze kolagenu IV, který je obsažen v bazální membráně glomerulu.

V 80 % případů se onemocnění dědí X-recesivně (mutace genu v lokusu COL4A5, porucha tvorby α5 řetězce), v 15 % autozomálně-recesivně (COL4A3, COL4A4, porucha tvorby řetězců α1, α2) a výjimečně autozomálně-dominantně. Bývají postižena obě pohlaví, ale chlapci mají významně horší prognózu.

V moči se nejprve objevuje mikroskopická hematurie, mohou být i ataky makroskopické hematurie, později se přidává proteinurie, často se jedná o nefrotickou proteinurii. Pacienti trpí hypertenzí.

Diagnózu potvrdíme pomocí biopsie ledviny; typickým morfologickým nálezem je nejprve ztenčení, později rozvláknění (splitting) bazální membrány glomerulu a nakonec progresivní glomeruloskleróza. K průkazu patologického kolagenu IV lze provést také biopsii kůže. V České republice je možná genetická diagnostika Alportova syndromu – detekce mutací v genu COL4A5.

Léčba je pouze symptomatická. Faktory progrese do chronické renální insuficience jsou těžká proteinurie a hypertenze, k jejich snížení se používají ACE-inhibitory, případně v kombinaci se sartany (blokátory receptoru pro angiotensin). Při neúspěchu této léčby lze zkusit cyklosporin A.

Prognóza je vážná, k renálnímu selhání dochází téměř u všech mužů, někdy již v druhé dekádě.

37.2.4.2 Syndrom tenkých bazálních membrán

Toto onemocnění **se podobá počátečnímu stadiu Alportova syndromu, obě choroby patří k nemocem kolagenu IV**. Asi u čtvrtiny geneticky vyšetřených pacientů se syndromem tenkých

membrán byla nalezena mutace v jedné alele COL4A3 nebo COL4A4. Jedná se o autozomálně dominantně dědičnou mikroskopickou hematurii, bez poruch sluchu a zraku. Na rozdíl od Alportova syndromu má toto onemocnění **dobrou prognózu**, nevede k poklesu renální funkce. Pokud bychom v rámci diferenciální diagnózy provedli biopsii, byl by ve světelném mikroskopu normální histologický nález a v elektronovém mikroskopu bychom prokázali ztenčení bazální membrány glomerulu, odtud je odvozen název nemoci. Genetická diagnostika není zatím v České republice možná.

Léčba – děti jen sledujeme, terapie není potřebná.

37.3 Proteinurie a nefrotický syndrom (NS)

37.3.1 Proteinurie

Definice a klasifikace proteinurie

Proteinurie je patologicky zvýšené množství bílkoviny v moči. Často bývá příznakem onemocnění ledvin (nefritického nebo nefrotického syndromu) a vyžaduje rychlou diagnostiku a léčbu. V moči zdravých lidí se fyziologicky vyskytuje malé množství bílkoviny, nepřekračuje však 100 mg/m^2/24 h.

Orientačně zjišťujeme bílkovinu v moči **testačními proužky** (např. albuPHAN, triPHAN) nebo pomocí **20% kyseliny sulfosalicylové**, kdy přidáme 1 kapku kyseliny do zkumavky moči a hodnotíme zakalení moči – viz tabulka 37.1. U zdravých lidí jsou tato vyšetření negativní.

Tab. 37.1: Hodnocení proteinurie zkouškou s kyselinou sulfosalicylovou (upraveno podle Kramla)

Nález	Hodnocení	Přibližná proteinurie v g/l
Opalescence	stopy	0,05–0,1
Lehký zákal (průhledný, lze číst podložený text)	+	0,1–0,2
Mléčný zákal (neprůhledný bez vloček)	++	0,5–1,0
Mléčný zákal s tvorbou vloček	+++	2,0–5,0
Vločkovitá sraženina	++++	≥ 5,0

Přesnější je **vyšetření proteinurie ze sběru moči za 24 h**:

- **malá proteinurie**: 100–1 000 mg/m^2/24 h,
- **velká (nefrotická) proteinurie**: více než 1 000 mg/m^2/24 h.

Proteinurii lze rovněž vyšetřit **z jednorázového vzorku moči jako poměr bílkoviny ku kreatininu**, což je výhodné zvláště u kojenců a batolat, kdy bychom museli dítěti zavést permanentní katetr k 24hodinovému sběru moči:

- normální proteinurie: $U_{CB/Kr}$ < 50 mg/mmol do 24 měsíců věku, $U_{CB/Kr}$ < 20 mg/mmol nad 24 měsíců věku,
- nefrotická proteinurie: $U_{CB/Kr}$ > 200 mg/mmol.

Mechanizmy proteinurie

Prerenální – porucha hemodynamiky v glomerulu – pozátěžová proteinurie nebo zvýšená koncentrace bílkoviny v séru (např. popáleniny, sepse).

Glomerulární – při vrozené nebo získané poruše struktury stěny glomerulární kapiláry (Alportův sy, glomerulonefritidy) nebo při ztrátě negativního náboje bazální membrány glomerulu (idiopatický NS):

- **selektivní** proteinurie – ztráty výhradně albuminu (bílkovina se střední molekulovou hmotností),
- **neselektivní** proteinurie – ztráty albuminu a současně také bílkovin s velkou molekulovou hmotností, např. IgG.

Tubulární – při poškození tubulárních buněk (intersticiální nefritis, akutní tubulární nekróza atd.), ztráty α 1-mikroglobulinu, NAG aj.

Postrenální – z močových cest při zánětech, nádorech, krvácení.

Fyziologické varianty proteinurie

Pozátěžová proteinurie – transientní, způsobená velkou námahou, chladem nebo horečnatým onemocněním.

Ortostatická proteinurie – perzistentní proteinurie, která není prokazatelná vleže, jen ve vzpřímené poloze. Bývá zjišťována u asteniků, etiologie není zcela jasná. Proteinurie nepřekračuje 1g/m^2/24 h, je normální funkce ledvin, není hypertenze ani hematurie. Děti je třeba ambulantně sledovat, protože u některých chronických glomerulonefritid může mít zpočátku proteinurie ortostatický rys.

37.3.2 Nefrotický syndrom (NS)

Nefrotický syndrom nepředstavuje jednu chorobu, ale soubor příznaků, který se může vyskytovat u různých onemocnění ledvin.

Dvě základní kritéria nefrotického syndromu jsou:

- **nefrotická proteinurie** (> 1g/m^2/24 h),
- **hypalbuminémie** (< 25g/l).

Většinou se vyskytují také otoky a hypercholesterolémie.

Rozlišujeme nefrotický syndrom:

- **primární –** idiopatický, u dětí nejčastější příčina NS,
- **sekundární –** vyskytuje se u systémových onemocnění (SLE, HS purpura nebo u vaskulitid, diabetické nefropatie),
- **kongenitální** – vzácný NS, diagnostikován v prvních 6 měsících života, nejznámější je kongenitální nefrotický syndrom finského typu (CNF).

Kongenitální nefrotický syndrom finského typu CNF:

- výskyt 1,2/10 000 živě narozených dětí,
- autozomálně recesivní onemocnění – mutace v genu *NPHS1* na 19. chromozomu, jehož produktem je nefrin (genetická diagnostika),
- dochází k defektu syntézy složek bazální membrány glomerulu, což způsobí masivní proteinurii rezistentní na steroidy i jiná imunosupresiva, děti neprospívají, trpí infekcemi,

– během několika let se rozvíjí renální insuficience,
– léčba je symptomatická, zejména infuze albuminu, v některých případech nefrektomie (ve snaze omezit těžké ztráty bílkovin), dialýza a transplantace.

37.3.2.1 Idiopatický nefrotický syndrom (INS)

V 90 % všech případů nefrotického syndromu u dětí se jedná o INS. Jeho výskyt je 2–7 nových případů ročně na 100 000 dětí, chlapci onemocní dvakrát častěji než dívky. Manifestuje se nejčastěji ve věku 1–5 let.

Histologickým podkladem INS mohou být tři základní jednotky. V 85 % minimální změny glomerulů – minimal change disease (MCD), v 10 % fokálně segmentální glomeruloskleróza (FSGS) a v 5 % mezangioproliferativní glomerulonefritida.

Patofyziologie

Příčinou nefrotické proteinurie u MCD je snížení negativního náboje glomerulární bazální membrány, která se tím stává zvýšeně propustnou pro negativně nabité molekuly albuminu. Ztráty albuminu do moči vedou k hypalbuminémii.

Existují dvě teorie vzniku otoků:

1) **Starší teorie** (dnes nazývaná „hypovolemická“) – vycházela z toho, že při ztrátách albuminu do moči se **sníží onkotický tlak** v kapilárním řečišti, intravaskulární tekutina se přesune do intersticia a vznikají otoky při intravaskulárním snížení volumu. Tento mechanizmus je však pravděpodobný pouze u menší části dětí s INS, u kterých dojde k poklesu onkotického tlaku hodně rychle a při snížení intravaskulárního volumu se aktivuje systém renin-angiotensin-aldosteron. Dochází pak k sekundární retenci sodíku a vody a vzniku otoků.
2) **Novější teorie** – u většiny dětí s INS je příčinou otoků **primární retence sodíku** v distálních tubulech ledvin a následná retence vody. U těchto pacientů je intravaskulární objem tekutiny normální nebo zvýšený.

   Odlišení hypovolemických a hypervolemických dětí je důležité při léčbě otoků. Lze k němu použít poměr iontů ve vzorku moči (před podáním diuretik); je-li poměr U_K/U_K+U_{Na} v moči > 0,6, jedná se většinou o hypovolemického pacienta. Zatímco u hypervolemických dětí léčíme otoky diuretiky, u hypovolemických je riziko intravaskulární dehydratace a z toho vyplývající ohrožení trombotickými komplikacemi a poklesem renální funkce, proto aplikujeme infuze albuminu a následně podáme diuretikum furosemid.

Klinický obraz

Spouštěcím mechanizmem bývá často virový infekt. Později si rodiče všimnou otoků, které jsou dle hydrostatického tlaku ráno nejvýraznější v obličeji, kolem víček a přes den na dolních končetinách, u chlapců může být otok skrota. Při přesunu tekutin do intersticia a poklesu intravaskulárního objemu se vyskytuje žízeň, oligurie, přírůstek na hmotnosti. Dítě si může stěžovat na bolesti břicha nebo zvracet. Na začátku onemocnění bývá normotenze. Makroskopická hematurie se u INS nevyskytuje, mikroskopická hematurie může být přítomna, většinou však bývá jen proteinurie, moč obsahující bílkovinu může pěnit. U převážné části dětí vykazuje sérový kreatinin fyziologické hodnoty, při výrazném snížení intravaskulárního objemu a těžké hypoalbuminémii však může dojít až k anurii a akutnímu selhání ledvin – prerenálnímu. Při progresi otoků vzniká ascites a pleurální výpotky, celkový stav dítěte je alterován.

Diagnostika

Základem diagnózy je průkaz proteinurie iniciálně testačním proužkem, přesně ve sběru moči za 24 hodin s naměřenou hodnotou > 1g/m^2, případně jako poměr $U_{CB/Kr}$ > 200 mg/mmol. Převládají ztráty albuminu – jedná se o selektivní proteinurii. V séru zjišťujeme nízkou hodnotu albuminu < 25g/l, rovněž je snížena hladina kalcia (váže se v séru na bílkoviny), ale ionizované kalcium je v normě. Téměř vždy prokazujeme hypercholesterolémii a hypertriglyceridémii, hodnoty urey a kreatininu jsou u většiny dětí normální. Pravidlem je vysoká sedimentace erytrocytů, zatímco CRP může být v normálním rozmezí. Jsou změny v koagulačních parametrech, snížen např. antitrombin III. Hodnota C3 složky komplementu bývá v normě.

Léčba INS

Skládá se z léčby symptomatické a kauzální. Základem **symptomatické léčby** je přesná bilance tekutin. Kromě zapisování příjmu a výdeje tekutin zjišťujeme denně ve stejné době hmotnost dítěte. Příjem tekutin by měl být normální, dle věku dítěte. Otoky obvykle vymizí, jakmile navodíme remisi. Léčit otoky je třeba tehdy, má-li dítě klinické potíže nebo pokud je oligurické. U dětí s normálním nebo zvýšeným intravaskulárním objemem používáme diuretika, nejčastěji furosemid v dávce 0,5–1mg/kg po 8 hodinách, dle potřeby lze dávku zvýšit. V případě extrémních otoků podáváme furosemid v kombinaci se spironolaktonem (u některých pacientů se vyskytuje sekundární hyperaldosteronismus) nebo hydrochlorothiazidem.

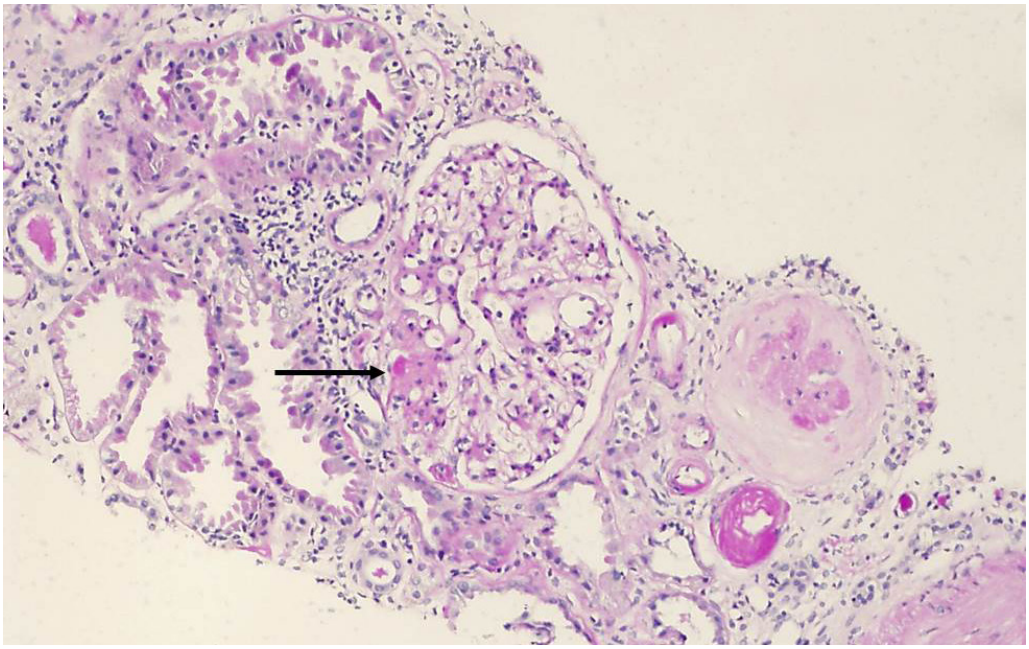
U dětí se sníženým intravaskulárním objemem (viz teorie vzniku otoků) je indikováno podání albuminu v dávce 1g/kg váhy v pomalé infuzi a následně furosemid. Snížíme tím riziko trombembolických příhod a zhoršení glomerulární filtrace.

Ve stravě preferujeme normální příjem bílkovin, omezování soli je třeba jen při výrazných otocích. Při léčbě kortikoidy mají děti velkou chuť k jídlu, proto omezujeme nadbytečné množství sacharidů a tuků.

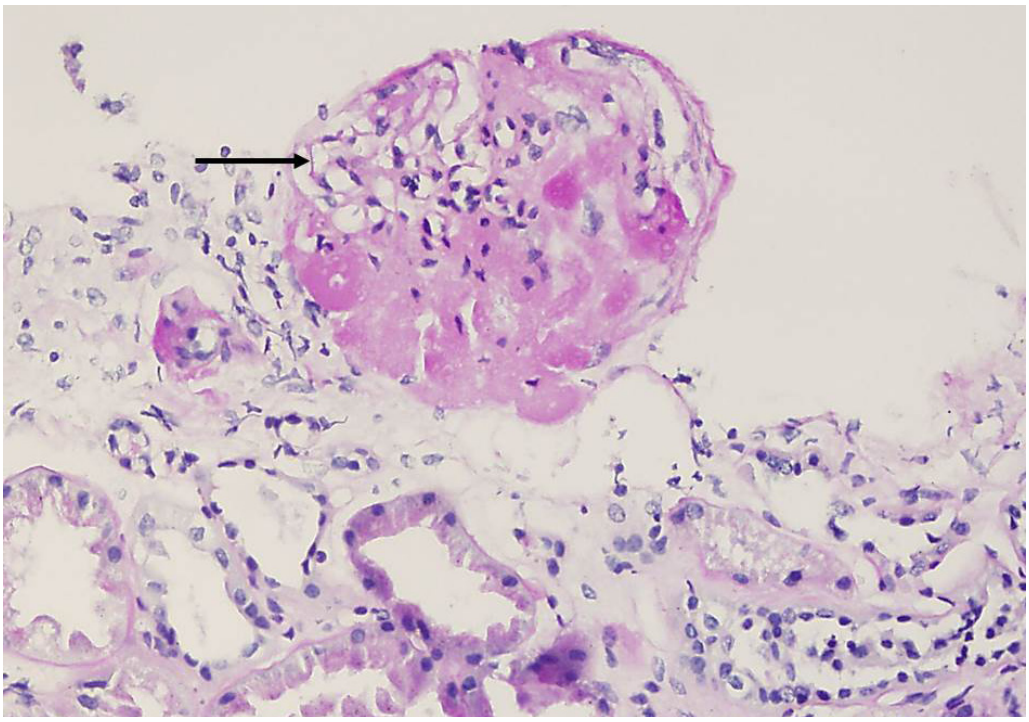
Kauzální léčba INS spočívá v podávání kortikoidů, které sníží patologicky změněnou propustnost bazální membrány glomerulu pro bílkovinu. Existují různé typy protokolů léčby prednisonem (4 + 4, 6 + 6, 6 + 24). V České republice se v současnosti užívá protokol 6 + 6, který se skládá z 6 týdnů léčby prednisonem 60 mg/m^2/den (maximum 80 mg denně) a dosáhlo-li během této léčby dítě remise, pak následuje dalších 6 týdnů léčby prednisonem 40 mg/m^2/každý druhý den a poté se prednison vysadí. K ochraně žaludeční sliznice při medikaci kortikoidů ordinujeme H_2-blokátor nebo blokátor protonové pumpy. Při léčbě vysokými dávkami prednisonu a diuretiky substituujeme kalium dle jeho aktuálních sérových hodnot.

Komplikacemi nefrotického syndromu mohou být závažné **infekce** – sepse, peritonitida (nejčastějšími patogeny jsou Streptococcus pneumonie, Escherichia coli nebo Klebsiela). Velmi těžký průběh může mít u dítěte s INS varicella. K infekčním komplikacím přispívají ztráty imunoglobulinů do moči při nefrotickém syndromu a léčba kortikoidy. Další komplikací nefrotického syndromu je **riziko trombembolických příhod** v důsledku změněné koagulační rovnováhy a snížení intravaskulárního volumu při intenzivní diuretické léčbě.

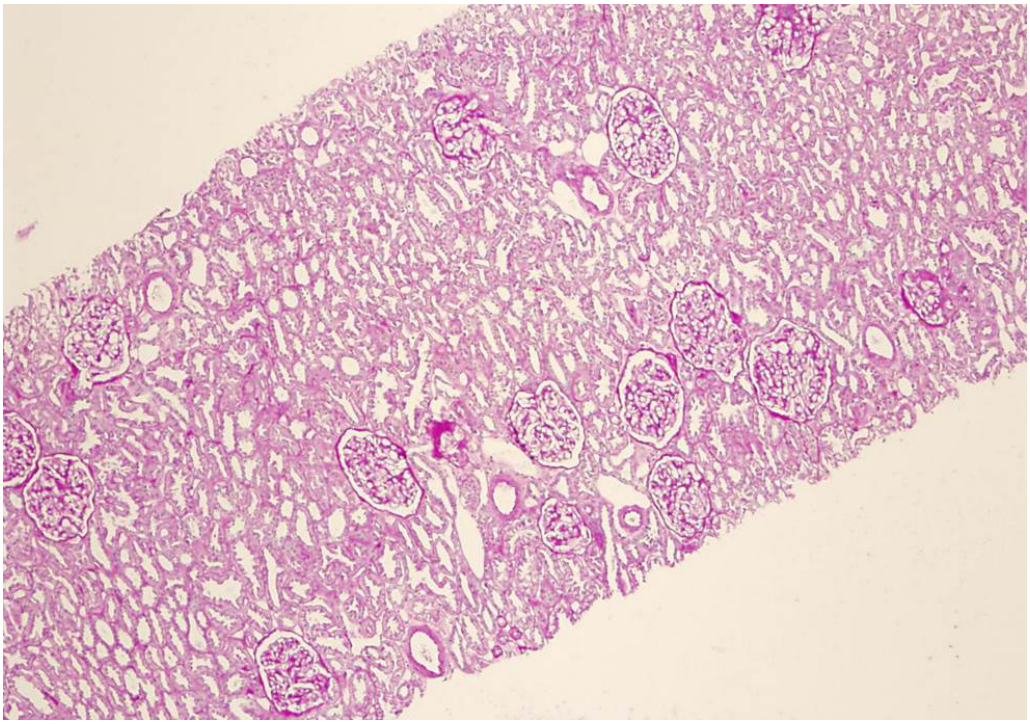
U dětí s 1. atakou nefrotického syndromu ve věku 1–12 let zahajujeme léčbu kortikoidy bez provedení biopsie ledviny. Pokud však nedosáhnou remise (vymizení proteinurie) během prvních 6 týdnů léčby, jedná se o pacienty **kortikorezistentní,** u kterých je biopsie nutná před další imunosupresivní léčbou, většinou ordinujeme vysokodávkované intravenózní kortikoidy a cyklosporin A. Histologicky mají často FSGS (viz obr. 37.7, 37.8) na rozdíl od dětí kortikosenzitivních, kde převažuje nález MCD (viz obr. 37.9, 37.10, 37.11).



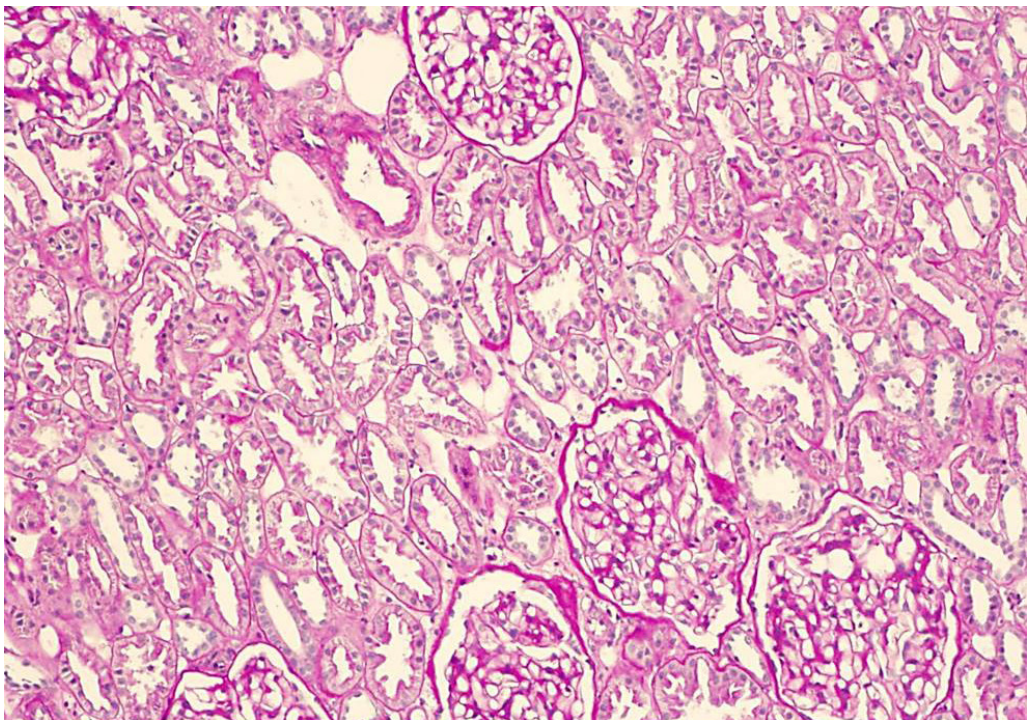
Obr. 37.7: FSGS
V centru snímku hypertrofický glomerulus s drobným segmentálním ložiskem sklerózy a hyalinózy (šipka). Napravo od něj je kompletně sklerotický glomerulus, pod ním silně PAS pozitivní a hyalinně změněná arteriola. Zvětšení 100x, barvení PAS.



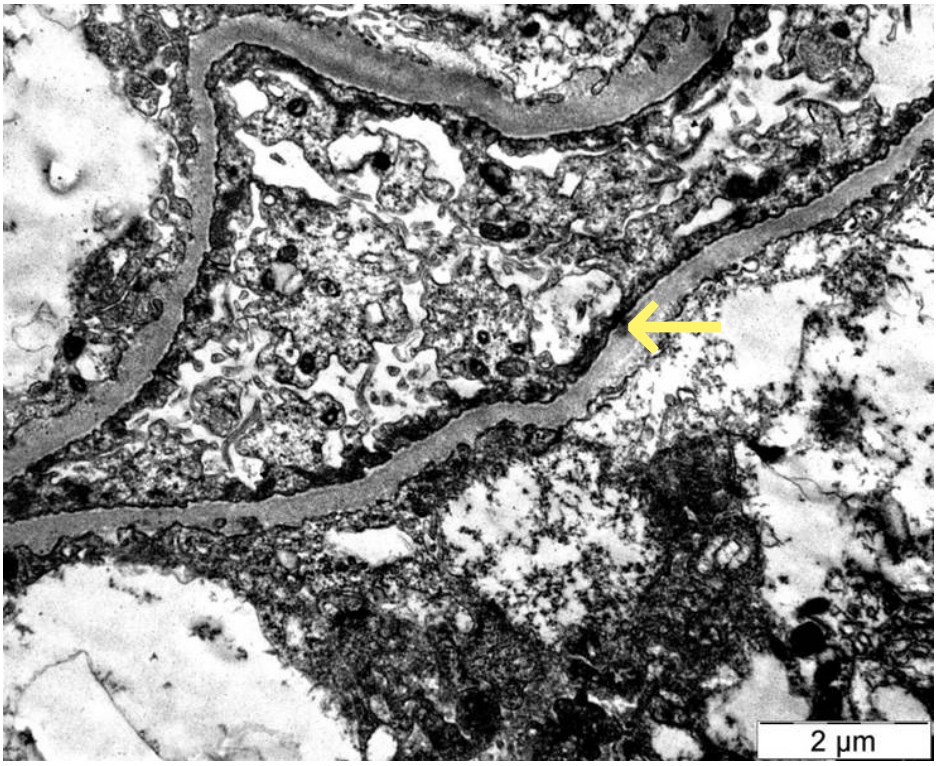
Obr. 37.8: FSGS
Glomerulus na snímku je sklerotický v rozsahu 75 %. Ložiska hyalinózy jsou okrouhlá, sytěji červená, jedno ložisko téměř v centru glomerulu. Část glomerulu je sklerózou nepostižena (šipka). Zvětšení 200x, barvení PAS.



Obr. 37.9: Nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů
Na snímku je část bioptického vzorku s 15 glomeruly přiměřeného vzhledu. Intersticium, tubuly a cévy bez patologie. Zvětšení 40x, barvení PAS.



Obr. 37.10: Nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů
Na snímku je 6 glomerulů přiměřeného vzhledu. Intersticium, tubuly a cévy bez patologie. Zvětšení 100x, barvení PAS.



Obr. 37.11: Nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů
Na snímku jsou části dvou kapilárních kliček. Bazální membrány přiměřeného vzhledu, pedicely podocytů jsou splynulé a cytoplazma podocytů je nad bazální membránou kondenzovaná. Šipka ukazuje na zevní hranici bazální membrány a míří do cytoplazmy podocytu. Elektronová mikroskopie.

Kortikorezistentní nefrotický syndrom je indikací ke genetickému vyšetření. Při průkazu genetických mutací (NPHS1, NPHS2, WT1 gen aj.) jsou pacienti rezistentní nejen na kortikoidy, ale rovněž na jakoukoli jinou imunosupresivní léčbu a podáváme-li jim imunosupresiva, jsou zbytečně vystaveni nežádoucím účinkům této terapie. Tyto děti léčíme symptomaticky, proteinurii snižujeme ACE-inhibitory a sartany.

Relaps nefrotického syndromu znamená, že se u dítěte, které již bylo v remisi, znovu objeví proteinurie ++ a více, přesněji $U_{CB/Kr} > 200$ mg/mmol. Často relabující nefrotický syndrom – pacient má 2 a více relapsů v průběhu 6 měsíců nebo 4 a více relapsů v průběhu 12 měsíců. Léčí se prednisonem, cyklofosfamidem nebo cyklosporinem A.

Steroiddependentní nefrotický syndrom je definován výskytem 2 po sobě jdoucích relapsů do 14 dní po vysazení prednisonu nebo ještě v průběhu léčby po snížení dávky prednisonu. Léčí se podobně jako často relabující nefrotický syndrom.

Prognóza

U dětí s kortikosenzitivním NS je prognóza velmi dobrá, třetina dětí je v trvalé remisi, třetina mívá občasné relapsy a třetina má často relabující nebo kortikodependentní NS. V období dospívání může dojít ke spontánní remisi INS. Renální funkce většinou není snížená.

U pacientů s kortikorezistentním nefrotickým syndromem je prognóza horší, část pacientů dospěje ke chronickému selhání ledvin, někteří již v dětském věku.

Doporučená literatura

1. Janda J., Vondrák K. Akutní glomerulonefritida u dětí. Postgraduální medicína 2006;8(2):173–177.
2. Doležel Z. IgA nefropatie u dětí – stálá skepse nebo nové naděje? Pediatr pro Praxi 2001;2(6):274–277.
3. Geier P. Hematurie. In: Mihál V. a kol. Vybrané kapitoly z pediatrie II. Vydavatelství Univerzity Palackého, Olomouc 1998:55–64.
4. Geier P., Feber J. Léčba steroid-senzitivního nefrotického syndromu u dětí. Pediatrie pro praxi 2010; 11(6):245–247.
5. Muntau AC. Pediatrie. 4.vydání. Praha: Grada, 2009:407–413, 420–424.
6. Merta M, Reiterová J. Dědičná a vrozená onemocnění ledvin. In: Teplan V, et al. Praktická nefrologie. 2. vydání. Praha: Grada Publishing 2006:305–308.
7. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Databáze Syst Rev. 2007 Oct 17; (4):CD001533.
8. Kraml J., et al. Návody k praktickým cvičením z lékařské chemie a biochemie. 1. vydání. Praha: Karolinum, 1991:243.

38 Vrozené vývojové vady uropoetického traktu – obstrukční uropatie a vezikoureterální reflux

Oldřich Šmakal

Vrozené anomálie ledvin tvoří 20 % ze všech kongenitálních anomálií. Převážná většina závažných vad uropoetického traktu, které mohou poškodit funkci ledvin a vést až renálnímu selhání, je spojena s poruchou odtoku moče nebo vezikoureterálním refluxem.

38.1 Obstrukční uropatie

Souhrnné označení pro vady, které způsobují v močových cestách natolik závažnou poruchu odtoku moče, že pokud není odstraněna vede k postupnému poškození ledvinného parenchymu s následným snížením nebo až se ztrátou funkce ledviny.

Vrozená překážka odtoku moče může být lokalizována v pyeloureterální junkci (PUJ), v ureterovezikální junkci (UVJ) nebo v uretře.

38.1.1 Patofyziologie ureterální obstrukce

Patogeneze poškození ledviny obstrukcí je složitý proces, na kterém se podílí množství faktorů. Mimo jiné je závislý na době vzniku, délce trvání, lokalizaci a stupni obstrukce.

Pokud je v novorozeneckém nebo kojeneckém věku přítomna závažná obstrukce v horních močových cestách (HMC), dochází ke zvýšení intrapelvického a následně intratubulárního tlaku, na které reaguje juxtaglomerulární aparát zvýšenou aktivitou renin-angiotenzinového systému a také uvolňováním prostanoidů (prostaglandin E2 a tromboxan A2). Dochází ke konstrikci renálních arteriol s ischemií v peritubulárním řečišti, která dále poškozuje tubulární buňky. Současně se zvyšuje v tubulárních buňkách i produkce transforming growth faktoru β_1 (TGF– β_1). Uvedený faktor je zodpovědný za zvýšenou tvorbu extracelulární matrix a snižuje i její odbourávání, čímž způsobuje rozsáhlou fibrózní přestavbu intersticia.

Mezi další působky, jejichž sekrece se zvyšuje s probíhající fibrotizací, patří endotelin (ET-1), platelet derived factor (PDGF) ze skupiny cytokinů, intracelular adhesion molecules (ICAM) a vascular cell adhesion molecules (VCAM) jako adheziny.

Během fibrotizace ledvinného parenchymu dochází k obliteraci peritubulárních kapilár, atrofii tubulárních buněk a obliteraci tubulů s postupným snižováním nejprve tubulárních a následně i glomerulárních funkcí.

38.1.2 Diagnostika obstrukčních uropatií

V dnešní době je většina závažných vývojových vad uropoetického systému zachycena při prenatálním screeningovém ultrazvukovém (UZ) vyšetření jako dilatace dutého systému ledviny.

Prenatální UZ screening provádí gynekolog ve 20.–22. týdnu a ve 30.–32. týdnu gravidity. Sonografické vyšetření zachytí dilataci kalichopánvičkového (KPS) systému ledviny u 0,6–4,5 % plodů (záleží na hodnoceném průměru pánvičky). Přibližně polovina dilatací je jen přechodná,

je způsobená především nezralostí pánvičky a močovodu a jejich postupnou maturací vymizí. Asi v 15 % případů je dilatace hodnocena jako fyziologická, ledvinu nepoškozující morfologická odchylka. Zbývající část dilatací je způsobena převážně poruchou odtoku moče z horních močových cest, méně často vezikorenálním refluxem.

Pouze menší část vrozených vad je diagnostikována na podkladě klinických obtíží, nejčastěji močových infekcí.

Cílem vyšetřovacího procesu je co nejefektivněji a s minimální zátěží dítěte prokázat závažnou poruchu drenáže, která může poškodit vývoj ledviny a která si vyžádá operační řešení.

Ultrazvukové vyšetření

Ultrasonografie ledvin a močového měchýře je **základním morfologickým vyšetřením** uropoetického traktu. Je neinvazivní, snadno opakovatelná a nemá dosud prokázané žádné nežádoucí účinky.

Při sonografii se hodnotí počet a poloha ledvin, jejich velikost, stupeň dilatace kalichů a pánvičky, síla a echogenita parenchymu. Dále se posuzuje náplň močovodu, velikost močového měchýře a síla jeho stěny.

Stav dilatace kalichopánvičkového systému (KPS) se na většině pracovišť hodnotí podle čtyřstupňové klasifikace Společnosti pro fetální urologii (SFU), viz tab. 38.1.

Tab. 38.1: Klasifikace dilatace KPS podle SFU

I. stupeň		Lehce rozšířená pánvička, není rozšíření kalichů a šíře parenchymu je normální
II. stupeň		Rozšíření pánvičky a jednoho kalichu, šíře parenchymu je zachována
III. stupeň		Rozšíření pánvičky a všech kalichů, ale zůstává normální šíře parenchymu
IV. stupeň		Výrazná dilatace pánvičky a všech kalichů a je přítomna redukce parenchymu

Dynamická diuretická scintigrafie

Standardem **funkčního vyšetření ledvin je dynamická scintigrafie ledvin** s podáním furosemidu. Jako radiofarmakum se u dětí na většině pracovišť podává izotop ^{99m}Tc vázaný na merkaptoacetyltriglycin (MAG3), který se téměř kompletně vylučuje aktivní tubulární sekrecí.

Při dynamické scintigrafii se posuzuje separovaná funkce ledviny, (optimálně je poměr funkce pravé a levé ledviny 50 % : 50 %) drenáž vývodných cest a orientačně i morfologie HMC.

Mikční cystouretrografie (MCUG)

V diferenciální diagnostice dilatace KPS je nutno prokázat, zda není způsobena návratem moče do horních močových cest (HMC). To však neznamená, že je nutno všem dětem s náplní dutého systému ledviny nebo močovodu provést MCUG. Mikční cystouretrografie je invazivní vyšetření a měla by být indikována jen tehdy, kdy je podezření, že dilatace může být způsobena vezikoureterálním refluxem.

Jeho možným projevem je dilatace KPS spojená s dilatací močovodu, dilatace KPS měnící svoji velikost v závislosti na náplni močového měchýře nebo dilatace KPS při zdvojené ledvině. Provedení MCUG je též indikováno při podezření na chlopeň zadní uretry.

Intravenózní vylučovací urografie (IVU)

Vylučovací urografie s furosemidovým testem se využívá k vyloučení nebo potvrzení závažné obstrukce v HMC při nejednoznačných scintigrafických a sonografických nálezech. IVU zobrazí morfologii vývodných močových cest; nevýhodou je, že podává jen nepřímou informaci o funkci ledviny. Je volitelným vyšetřením k zobrazení morfologického nálezu před plánovaným operačním výkonem při zdvojení KPS či jiné tvarové nebo polohové anomálii ledviny.

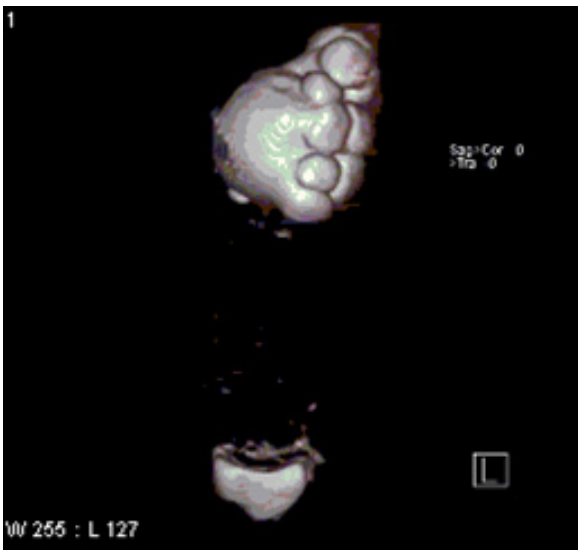
Obr. 38.1: Obstrukce PUJ – hydronefróza (z archivu FN Olomouc)

Obr. 38.2: Obstrukce UVJ – primární obstrukční megaureter (z archivu FN Olomouc)

Magnetická rezonance (MR)

Magnetická rezonance se nejčastěji využívá v diagnostice vrozených vývojových vad (VVV) ledvin při nejasných UZ nálezech.

Nativní MR urografie s 3D rekonstrukcí detailně zobrazuje morfologické poměry ledviny, vývodných cest a močového měchýře i u alergických nemocných (není nutno podávat kontrastní látku), při hypofunkci případně afunkci sledované ledviny.



Obr. 38.3: Obstrukce PUJ – hydronefróza – s 3D rekonstrukcí (z archivu FN Olomouc)

Obr. 38.4: Obstrukce UVJ – primární megaureter – bez 3D rekonstrukce (z archivu FN Olomouc)

MR angiografie s 3D rekonstrukcí s podáním gadolinia (Gd) zachytí průběh anomálních cév způsobující poruchu drenáže HMC kompresí močovodu.

Obr. 38.5: Akcesorní céva zásobující dolní pól ledviny způsobující obstrukci PUJ (z archivu FN Olomouc)

Počítačová tomografie (CT)

CT rychle a přesně zobrazí anatomické poměry sledované ledviny. Pro vysokou radiační zátěž a nutnost podání kontrastní látky je její indikace v dětském věku v diagnostice obstrukčních uropatií výjimečná.

Biochemické ukazatele ureterální obstrukce

Jejich užití vychází z předpokladu, že závažná, déle trvající porucha odtoku moče z ledviny má za následek rozvoj tubulointersticiální fibrózy. Průkaz molekulárních a buněčných markerů produkovaných již v počátku poškození ledvinné tkáně by měl umožnit záchyt urodynamicky závažné obstrukce ve fázi, kdy ještě nedošlo ke snížení funkce ledviny. Vhodné biochemické markery by měly identifikovat rizikové pacienty, snížit dobu sledování a nutnost opakovaných UZ a izotopových vyšetření. Bohužel přes intenzivní výzkum není v současné době definován marker, který by se dal využít v klinické praxi.

Mezi zkoumané markery patří především cytokiny jako transforming growth factor β (TGF– β), platelet-derived growth factor (PDGF) a adhezivní molekuly.

38.1.3 Příčiny obstrukčních uropatií

38.1.3.1 Obstrukce pelviureterální junkce – hydronefróza

Obstrukce pelviureterální junkce (v anglickém písemnictví) – hydronefróza (v českém a německém písemnictví) je označení pro postupně narůstající izolovanou dilataci KPS způsobenou překážkou v pelviureterálním přechodu, která je spojena s městnáním moče a s progresivním poškozením parenchymu ledviny.

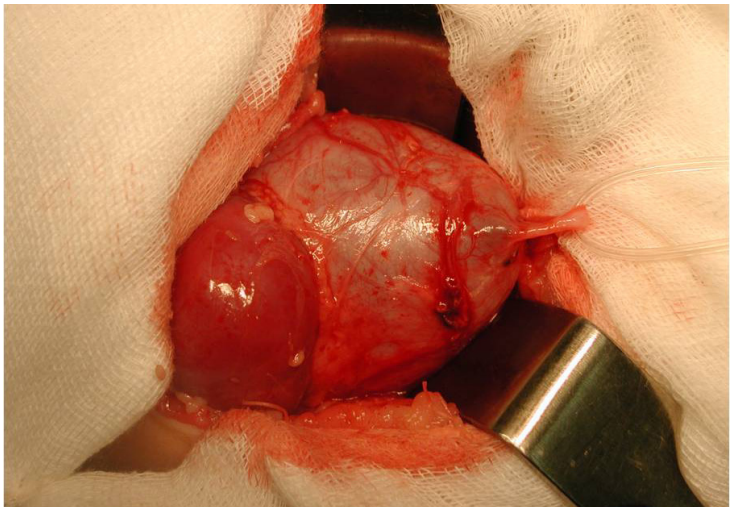
Pozor!!
V anglické literatuře je používán termín hydronefróza pro označení dilatace HMC jakékoliv etiologie.

Incidence

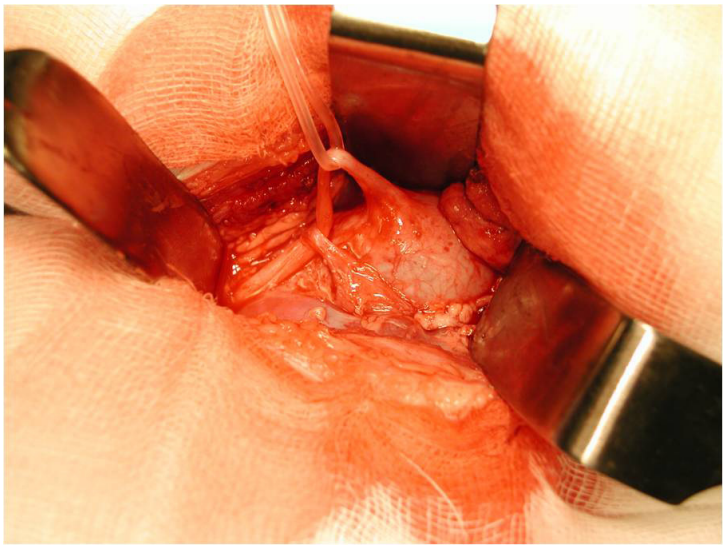
Obstrukce PUJ je nejčastější obstrukční uropatií, je v 48 % příčinou závažné prenatálně prokázané dilatace KPS, častěji jsou postiženi chlapci.

Etiologie

Obstrukce může být způsobena vnitřním zúžením PUJ (porucha vývoje stěny pelviureterálního přechodu) nebo útlakem z vnějšku (anomální průběh cév zásobující dolní pól ledviny).



Obr. 38.6: Stenóza PUJ – peroperační snímek (z archivu FN Olomouc)



Obr. 38.7: Akcesorní céva komprimující močovod v místě PUJ – peroperační snímek (z archivu FN Olomouc)

Symptomatologie

Většina obstrukcí PUJ je zachycena při UZ screeningu a je sledována jako asymptomatická dilatace KPS.

Méně často je hydronefróza diagnostikována na základě klinických obtíží, fyzikálního nebo laboratorního nálezu. V novorozeneckém a kojeneckém věku může být příčinou neprospívání (oboustranné postižení, solitární ledvina), vzácně se projeví močovou infekcí. U kojenců a malých dětí může být hydronefroticky zvětšená ledvina hmatná. U starších dětí se může projevit obstrukce PUJ bolestmi břicha nebo typickou renální kolikou, vzácně hypertenzí nebo akutní pyelonefritidou (APN). Při hydronefróze se může objevit mikroskopická nebo i makroskopická hematurie.

Léčba

Pokud diagnostický proces prokáže závažnou obstrukci PUJ, je indikováno operační řešení. Průkaz závažné obstrukce, která může poškodit vývoj a funkci ledviny však není, zvláště v kojeneckém věku, jednoduchý. Je nutno zhodnotit všechna morfologická a funkční vyšetření (nejčastěji UZ vyšetření a MAG3 scintigrafii) a klinický průběh.

Za včasný a spolehlivý ultrazvukový ukazatel významné obstrukce HMC je považována progrese dilatace KPS a progrese redukce ledvinného parenchymu během sonografického sledování dítěte.

Radionuklidovým ukazatelem obstrukce horních močových cest je snížená relativní funkce ledviny (< 40 %), pokles funkce ledviny během sledování pacienta (> 10 %) a jednoznačná obstrukce při furosemidovém testu.

Jasnou indikací k operačnímu řešení je **symptomatická hydronefróza** – obstrukce PUJ spojená s bolestmi břicha či bederní krajiny, případně s močovou infekcí.

Operace by měla odstranit překážku, a tím docílit snížení intrapelvického tlaku. Nejčastějším používaným typem operace je **resekční pyeloplastika** s přerušením kontinuity močovodu podle Anderson-Hynese. Operace se může provádět klasicky otevřenou technikou z lumbotomického přístupu nebo laparoskopicky, případně roboticky.

Ne vždy může být rodičům navržena rekonstrukční operace**, nefrektomie** je indikována při poklesu izolované funkce ledviny pod 10 %, případně již pod 15 %, zvláště pokud je přítomná hypertenze nebo močová infekce.

38.1.3.2 Obstrukce ureterovezikální junkce – obstrukční megaureter

Incidence

Obstrukce UVJ je s 12–23% výskytem druhou nejčastější příčinou obstrukční uropatie u novorozenců a kojenců.

Etiologie

Jako megaureter je hodnocen **močovod širší než 7 mm .**

U většiny dětí je příčinou **primárního obstrukčního megaureteru** (PM) **funkční překážka – adynamický úsek**, kdy v iuxtavezikální části močovodu je narušen myoelektrický přenos mezi svalovými buňkami, a tím nedochází k postupu peristaltické vlny kaudálním směrem.

Dalšími příčinami vzniku PM může být **stenóza ústí močovodu** způsobená ureterokélou nebo ektopií močovodu.

Při špatné funkci dolních močových cest (neurogenní močový měchýř, chlopeň zadní uretry) může dojít při hypertrofii detruzoru k vývoji obstrukce UVJ a vývoji **sekundárního obstrukčního megaureteru.**

Symptomatologie

Nejčastějším projevem PM jsou močové infekce, méně častá je hematurie, u větších dětí se mohou objevit lumbalgie. Asi polovina PM je zachycena při UZ screeningu, dispenzarizace dětí s podáváním ATB profylaxe výrazně snižuje počet močových infekcí.

Léčba

U primárních obstrukčních megaureterů s adynamickým úsekem dochází během sledování až v 85 % případů k ústupu dilatace močovodu, proto je základem léčby podávání ATB profylaxe a pečlivé sledování vývoje dilatace opakovanými UZ vyšetřeními, případně MAG3 scintigrafií.

Průkaz obstrukce UVJ a indikace k operační léčbě je obtížnější než při obstrukci PUJ. Velká roztažlivost močovodu v kojeneckém věku déle kompenzuje zvýšený tlak v dutém systému ledviny a dokáže tak ochránit ledvinný parenchym před poškozením a poklesem funkce ledviny.

Chirurgická léčba je indikována při poklesu funkce ledviny, při jednoznačném průkazu obstrukce při MAG3 scintigrafii nebo při IVU, při opakovaných močových infekcích, litiáze nebo bolestech.

Při operaci se resekuje adynamický úsek a provádí se nové antirefluxní spojení močovodu s močovým měchýřem.

38.1.3.3 Obstrukční uropatie spojené se zdvojením KPS a močovodu

Úplné zdvojení močovodu je spojeno s častějším výskytem VVV močovodů, ke kterým dochází během jejich embryonálního vývoje. Se zdvojením močovodů jsou nejčastěji spojeny klinicky závažné formy ureterokély a ektopického vyústění močovodu.

Ureterokéla

Jedná se o cystickou dilataci intravezikální části močovodu, která může způsobovat poruchu drenáže močovodu a vést k vývoji megaureteru.

Výskyt je udáván u 1 : 4000 novorozenců, častěji u dívek.

Podle lokalizace se rozlišuje ureterokéla normotopická s lokalizací a vyústěním na trigonu a ektopická ureterokéla, která jakoukoliv částí zasahuje do hrdla močového měchýře nebo do močové trubice.

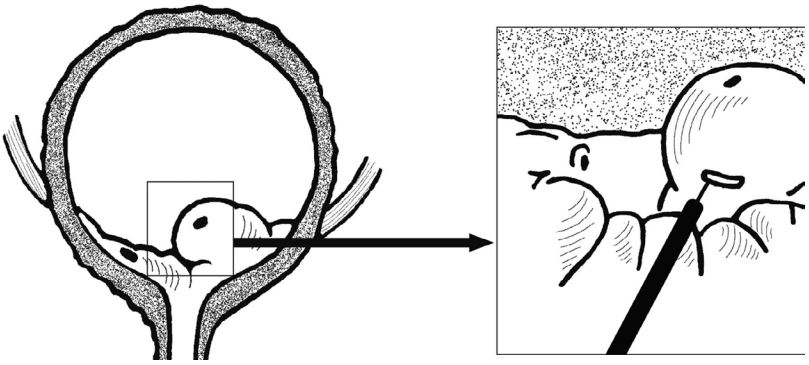
Normotopická ureterokéla většinou navazuje na simplexní močovod, zastupuje přibližně 15 % všech ureterokél. Vyskytuje se téměř výhradně u dívek, vzácně bývá příčinou klinických obtíží.

Ektopická ureterokéla je daleko častější (> 80 %), vyskytuje se při zdvojení močovodů, kdy postihuje močovod od horního segmentu ledviny.

Téměř vždy způsobuje významnou obstrukci postiženého močovodu a současně může způsobovat i VUR do stejnostranného nebo kontralaterálního močovodu. Pokud ureterokéla zasahuje do močové trubice, může být příčinou mikčních obtíží.

Léčba

Většinou je nutná pouze u ektopických ureterokél. Metodou první volby je **endoskopická incize ureterokély** (příčné protětí ureterokély incizní elektrodou zavedenou cystoskopem), při které dojde k uvolnění odtoku moče z HMC.



Obr. 38.9: Endoskopická incize ureterokély (volně podle Ivo Novák: Vezikoureterální reflux možnosti diagnostiky a léčby)

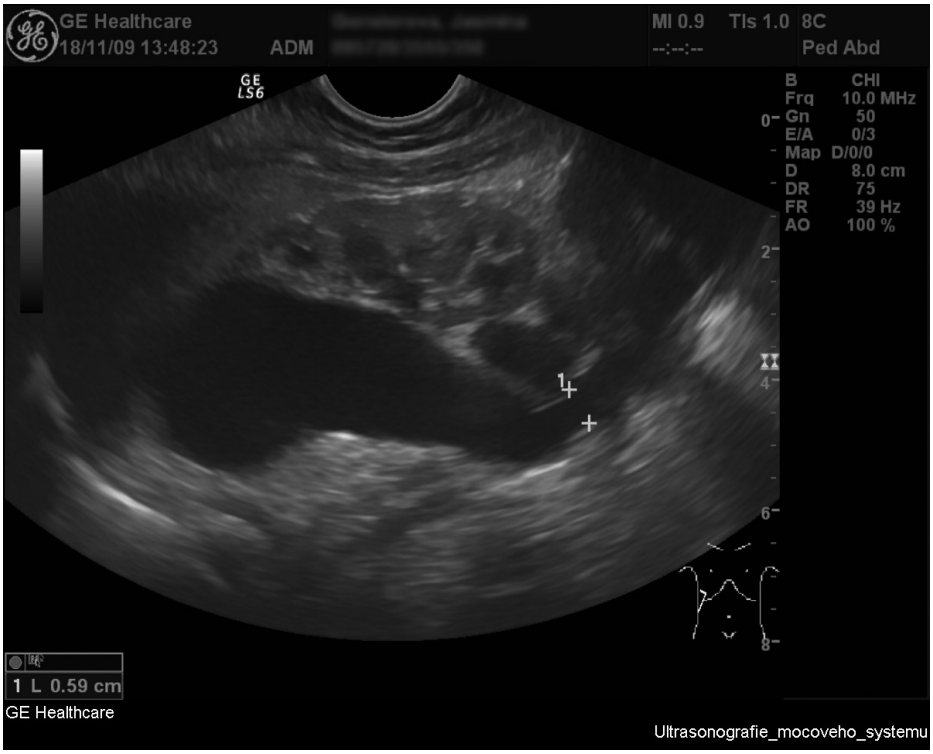
Typy dalších operací se určují podle klinického vývoje a po stanovení funkce horního segmentu ledviny statickou scintigrafií. Při zachované funkci horního pólu se provádějí rekonstrukční typy operací (reimplantace močovodů s exstirpací ureterokély), pokud je těžká hypofunkce horního pólu (< 4 %), tak se provádí jeho resekce.

Ektopický močovod

Jedná se o močovod, který ústí na hrdle močového měchýře nebo v uretře, ale může ústit i mimo močové cesty.

Vyskytuje se daleko méně často než ureterokéla s incidencí u 1 : 40 000 novorozenců, v 80 % případů se nachází při kompletním zdvojení ledviny a močovodů.

Atypický průběh a vyústění močovodu jsou převážně spojeny s obstrukcí. Většina ektopických megaureterů je diagnostikována UZ screeningovým vyšetřením.



Obr. 38.10: UZ nález zdvojení ledviny s dilatací KPS horního pólu a ektopického močovodu (z archivu FN Olomouc)

Léčba

Při těžké hypofunkci horního segmentu (< 4% funkce) je indikována resekce horního pólu, při zachované funkci se provádí reimplantace pouze ektopického nebo obou močovodů.

38.1.3.4 Chlopeň zadní uretry

Chlopeň zadní uretry (PUV) je nejčastější vrozenou příčinou subvezikální obstrukce u chlapců, výskyt je udáván u 1 : 6000–8000 živě narozených chlapců.

Jedná se o příčně orientované slizniční řasy v distální prostatické uretře, které v různém rozsahu mohou zužovat průsvit močové trubice.

Etiologie

Není zcela objasněna, vysvětluje se chybným spojením základů prostatické uretry s distální části uretry, která se vyvíjí pod vlivem pohlavních hormonů.

Symptomatologie

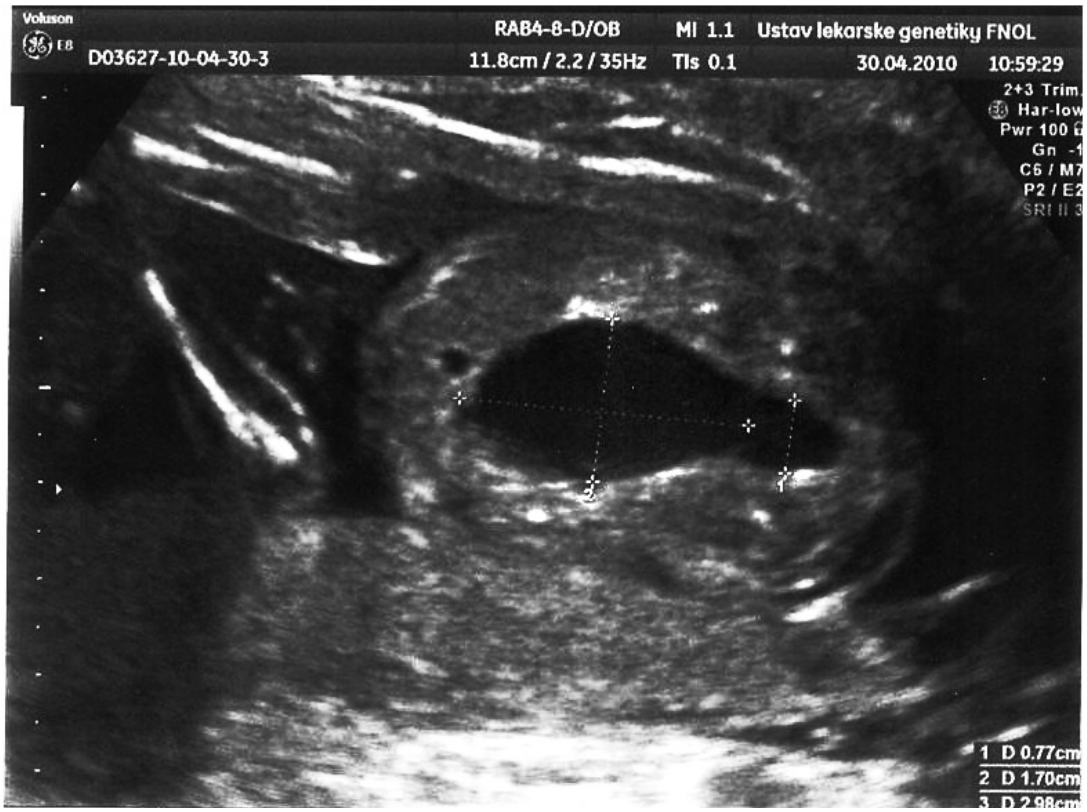
Více jak 2/3 PUV je diagnostikováno UZ intrauterinně, nejzávažnější formy PUV jsou zachyceny již kolem 18. týdne gravidity. Pokud je PUV spojena s oligohydramnionem a dysplazií ledvin, je vhodné ze zdravotní indikace graviditu ukončit.

Po narození většinou chlapec močí slabým proudem, častým projevem PUV je močová infekce.

Diagnostika

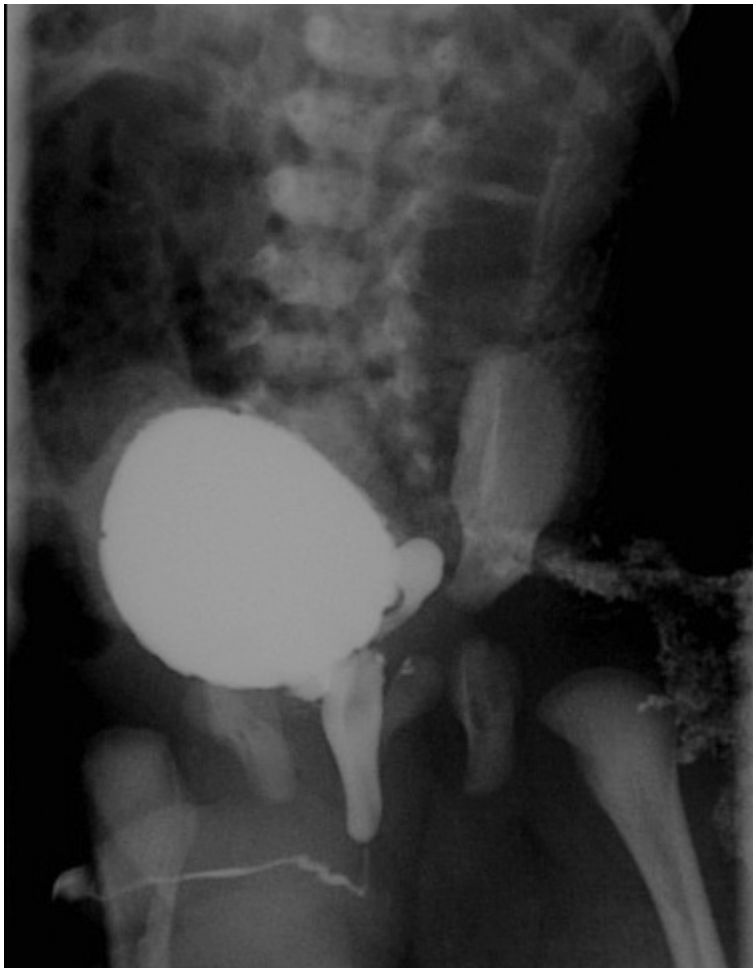
Sonografický prenatální nález PUV je charakterizovaný různě vyjádřenou dilatací HMC a velkým, silnostěnným močovým měchýřem s dilatovanou zadní uretrou.

Po narození je rozhodující pro stanovení diagnózy provedení MCUG. Při mikci se prokáže překážka v močové trubici s dilatací zadní uretry, může být přítomen VUR a divertikly močového měchýře



Obr. 38.12: Prenatální UZ nález chlopňového močového měchýře (z archivu FN Olomouc)

Obr. 38.13: MCUG při chlopni zadní uretry – VUR sin gr. V. (z archivu FN Olomouc)



Obr. 38.14: MCUG při chlopni zadní uretry – divertikl močového měchýře (z archivu FN Olomouc)

Léčba

Nejdůležitějším léčebným výkonem je endoskopická incize chlopně. Pokud průměr uretry neumožňuje provést včasný výkon (7–14 dnů po narození), zakládá se punkční epicystostomie a protětí chlopně je možno odložit o 1–3 měsíce.

Uvolnění odtoku moče vede u většiny chlapců k postupnému zeslabení stěny měchýře, upravě funkce močového měchýře a k ústupu sekundárních refluxních nebo obstrukčních megaureterů.

Přes včasnou diagnostiku a léčbu dospěje do 20. roku věku k chronické renální insuficienci až 38 % pacientů.

38.2 Vezikoureterální reflux

Vezikoureterální reflux (VUR) je patologický stav, při kterém dochází k návratu moče zpět do HMC a který je zachycen při mikční cystouretrografii.

Při vezikoureterálním refluxu je ledvina zatížena zvýšeným tlakem zpětně pronikající moče a rizikem vzniku ascendentní infekce. S průnikem infikované moče do intersticia ledviny je spojený vývoj **refluxní nefropatie** s charakteristickým jizvením tkáně postižené ledviny.

Refluxní nefropatie může vést při postižení obou ledvin nebo při solitární ledvině, až k renální insuficienci.

Incidence

V normální dětské populaci se odhaduje prevalence VUR na 0,4–1,8 %, nejnovější metaanalýza hovoří až o 9 %.

Výrazně vyšší je průkaz VUR u dětí vyšetřovaných pro dilataci HMC nebo u symptomatických dětí.

U kojenců vyšetřovaných pro prenatálně UZ zachycenou dilataci KPS je prevalence VUR 16 %.U novorozenců se symptomatickou IMC byl VUR prokázán až v 50 % případů, u dětí ve věku 2–18 let se symptomatickou IMC se prevalence VUR pohybuje kolem 30 %.

Etiologie

Zdravý antirefluxní mechanizmus ureterovezikálního spojení brání v průběhu plnění močového měchýře a při mikci návratu moče do horních močových cest. Antirefluxní mechanizmus je zabezpečen správnou peristaltikou močovodu, jeho šikmým průběhem stěnou měchýře, dostatečným dlouhým podslizničním úsekem močovodu a zakotvením podélných vláken svaloviny močovodu v trigonu.

Vezikoureterální reflux může být následek vrozené poruchy vývoje UVJ – **primární VUR** nebo k regurgitaci moče dochází narušením původně zdravých antirefluxních mechanizmů při poruše funkce močového měchýře a uretry – **sekundární VUR.** V dalším textu bude probírána pouze problematika primárního VUR.

Symptomatologie

Neexistuje jednoznačný patognomický symptom pro vezikoureterální reflux, nejčastějším příznakem je močová infekce. Vezikoureterální reflux se může projevit u některých dětí až známkami refluxní nefropatie-proteinurií, mikroskopickou hematurií, hypertenzí.

38.2.1 Diagnostika vezikoureterálního refluxu

Cílem vyšetřovacího procesu je prokázat nebo vyloučit VUR, posoudit jeho vliv na vývoj ledvinného parenchymu a určit tak vhodný způsob léčby.

Mikční cystouretrografie

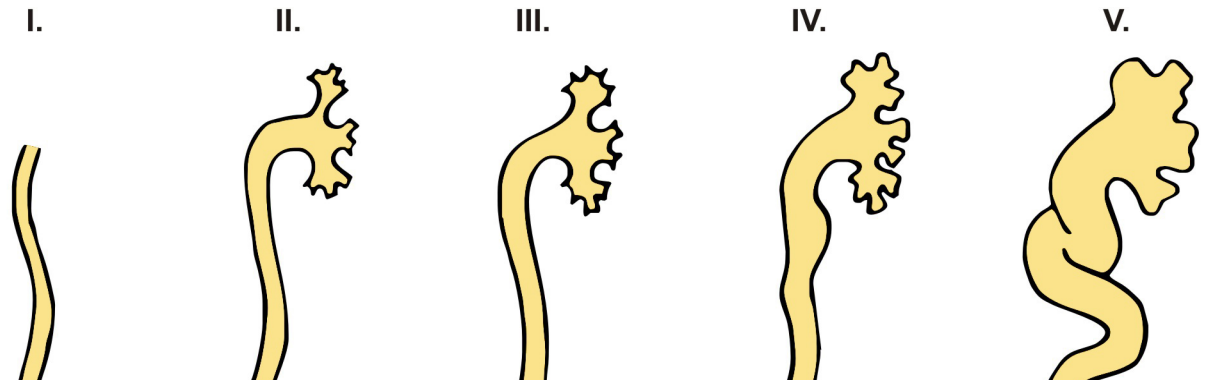
Měla by být provedena u asymptomatických dětí ze sonografického screeningu při podezření, že dilatace může být způsobena vezikoureterálním refluxem – naplněný močovod, menší ledvina s dilatací KPS, dilatace při zdvojené ledvině, měnící se velikost dilatace v závislosti na náplni močového měchýře.

U dětí, které prodělaly akutní pyelonefritidu (APN) je doporučeno provedení MCUG při UZ abnormálním nálezu na ledvině. Pokud je UZ nález fyziologický, tak je MCUG indikována při opakované APN nebo při jejím komplikovaném průběhu.

Při rentgenové MCUG se uretrálním katétrem plní močový měchýř ředěnou jódovou kontrastní látkou.

K návratu náplně močového měchýře do HMC může dojít již během plnění (**pasivní reflux**) nebo během mikce (**aktivní reflux**). Hodnotí se stupeň a typ refluxu, tvar cystogramu a průběh a šířka močové trubice.

Závažnost refluxu se hodnotí podle mezinárodní klasifikace, která rozlišuje 5. stupňů. Při zařazování do stupnice se posuzuje stupeň dilatace a konfigurace HMC, viz tab. č. 5.



Tab. 38.5: Mezinárodní klasifikace VUR I.–V. stupeň (volně podle Ivo Novák: Vezikoureterální reflux, možnosti diagnostiky a léčby)

Obr. 38.15: Mikční cystouretrografie u chlapce – VUR bilat. gr. IV., fyziologický nález na uretře (z archivu FN Olomouc)

Obr. 38.16: Mikční cystouretrografie u chlapce – VUR sin gr. V., fyziologický nález na uretře (z archivu FN Olomouc)

Ultrazvukové vyšetření

Je hlavním morfologickým vyšetřením ledvin a močového měchýře během diferenciální diagnostiky vrozených vývojových vad urotraktu s podezřením na VUR a také slouží ke sledování vývoje ledvin během léčby VUR.

Při podezření na VUR by mělo být dítě vyšetřeno s plným močovým měchýřem a nálezy by měly být porovnány s vyšetřením po vymočení. Hodnotí se velikost ledvin, stupeň dilatace KPS, síla a echogenita parenchymu. Dále se posuzuje náplň močovodu, velikost močového měchýře a síla jeho stěny.

Statická scintigrafie ledvin

Statická ^{99m}Tc-DMSA scintigrafie je zlatým standardem v hodnocení funkce ledviny a kortikálního jizvení parenchymu.

Při vyšetření se využívá jako nosič radiofarmaka kyselina dimerkaptojantarová, která se vylučuje tubulární sekrecí a zůstává dlouhodobě fixována v tubulárních buňkách.

Cystoskopie

Invazivní vyšetření, které je v některých případech indikováno urologem k upřesnění diagnózy; umožňuje provedení případného endoskopického léčebného výkonu.

38.2.2 Léčba vezikoureterálního refluxu

Vzhledem k tomu, že VUR není uniformní klinická jednotka, je rozhodnutí o způsobu léčby složité. Opírá se o zhodnocení podrobné anamnézy, o morfologické a funkční vyšetření uropoetického traktu a pečlivé sledování vývoje onemocnění. Léčba může být konzervativní nebo operační.

Konzervativní léčba

Principy konzervativní léčby refluxu vycházejí ze zjištění, že během dlouhodobého sledování dochází k častému spontánnímu ústupu VUR, a z průkazu, že ke kortikálnímu jizvení ledvinného parenchymu dochází především při refluxu infikované moči.

Spontánní vymizení je nejvýraznější ve věku do 2 let a u nízkých stupňů refluxů (1.–2.), kde je ústup až v 81 %, u závažných refluxů 3.–5. stupně dochází k regresi asi v 48 % případů. Spontánní ústup refluxu se vysvětluje vyzráváním UVJ (prodlužuje se intramurální a submukózní průběh močovodu) a vyzráváním funkce DMC s věkem dítěte (snižuje se hyperaktivita detruzoru).

Základem konzervativní léčby je snaha o zabránění vzniku APN kontinuální nebo intermitentní ATB profylaxí, poučení rodičů o nutnosti vyšetření moče a okamžité zahájení léčby při známkách močové infekce (teplota > 38 °C, páchnoucí moč, častá mikce, bolesti v zádech). Součástí konzervativní léčby refluxu je pečlivé klinické sledování pacienta – UZ vyšetření ledvin, monitorování TK, kontrola močového sedimentu.

Medikamentózní profylaxe IMC je založena na podávání nízkých dávek chemoterapeutik (cotrimoxazol, trimetoprim, nitrofurantoin) nebo ATB (cefalosporiny 1.–2. generace, aminopeniciliny). Podává se 25–30 % množství léků používané při léčbě akutní IMC v jedné večerní dávce.

Podávání medikamentózní profylaxe by mělo být individualizované podle rizika vzniku nových jizev a podle spolupráce s rodiči.

Rizikové jsou především děti s refluxem IV.–V. stupně, pacienti s vezikoureterálním refluxem, u kterých bylo prokázáno poškození parenchymu, a děti s poruchou močení.

Operační léčba

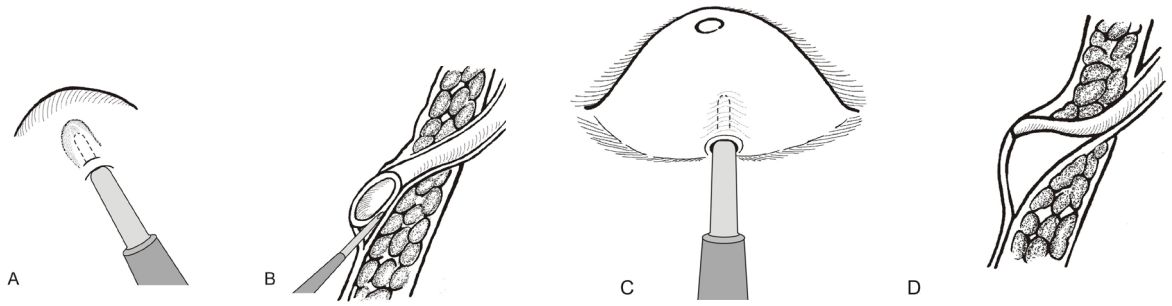
Operační léčba je u dětí indikována tehdy, pokud dojde během konzervativní léčby VUR ke zhoršení nálezů při kontrolních sonografiích, mikční cystografii nebo DMSA scintigrafii (zastavení růstu ledviny, zvětšení dilatace HMC, zvýšení stupně refluxu, progrese jizvení parenchymu).

K rozhodnutí o indikaci operace přispěje i opakovaný výskyt APN během sledování, nespolupráce s rodiči, nesnášenlivost ATB profylaxe.

Při operační léčbě se využívá miniinvazivní chirurgie nebo klasická otevřená operace.

Transuretrální submukózní aplikace biomateriálů

Endoskopická léčba je v současnosti často používaná jako minimálně invazivní operační metoda, která spočívá v podslizniční implantaci biodegradabilních látek (nejčastěji dextranomerové partikule v sodno-hyaluronovém roztoku) pod intravezikální úsek močovodu postiženým VUR.



Obr. 38.17: Schéma endoskopické submukózní aplikace biomateriálů (volně podle Ivo Novák: Vezikoureterální reflux, možnosti diagnostiky a léčby)

Elevace ústí a terminálního močovodu a případné zúžení jeho průsvitu působí jako antirefluxní ventil a zabraňuje zpětnému návratu moče do HMC. Přínosem této metody je krátký čas výkonu, možnost opakovaného provedení, nízká morbidita a zachování možnosti následné otevřené antirefluxní plastiky.

Endoskopická léčba je možnou alternativou medikamentózní profylaxe IMC v léčbě VUR. (zvláště u malých dětí s nízkým stupněm VUR, kde je popisována úspěšnost léčby až v 72 % případů).

Otevřená operační léčba – antirefluxní ureterocystoneostomie

Principem všech operačních antirefluxních plastik je prodloužení intramurálního a intravezikálního průběhu močovodu vytvořením nového podslizničního tunelu, který funguje jako antirefluxní ventil. Aby nedocházelo k pooperační recidivě VUR je potřebné, aby nový podslizniční tunel byl 3–5× delší, než je šířka močovodu. Všechny používané operační postupy jsou bezpečné, s minimem komplikací a vysokým stupněm úspěšnosti (92–98 %).

Doporučená literatura

1. Dítě Z. Obstrukční uropatie v pediatrické urologii. Postgraduální medicína, 2011; 1:104–111.
2. Šmakal O. Obstrukční uropatie dětského věku. Urol. List, 2007; 5:16–21.
3. Janda J. Úloha vezikoureterálního refluxu v rámci diagnostiky a léčby IMC u dětí. In Janda J et al. Dětská nefrologie. Galén 2006:140–144.
4. Kawaciuk I. Vezikoureterální reflux. In Kawaciuk I. Urologie. Galén 2009:167–172.
5. European Association of Urology (EAU) – Guidelines Paediatric Urology. Dostupný na www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/.
6. Novák Ivo: Vezikoureterální reflux, možnosti diagnostiky a léčby. RNDr. František Skopec, CSc.– Nucles HK®, 2005 ISBN 80-86225-68-2.

39 Onemocnění zažívacího traktu u dětí

Vratislav Smolka

39.1 Autoimunní nemoci jater v dětském věku

Autoimunní jaterní nemoci zahrnují 3 jednotky, které jsou dobře definovány klinicky, sérologicky a histologicky. Předpokládá se, že původ nemocí je autoimunní, ale jejich etiologie zůstává nejasná. Mezi autoimunní nemoci jater patří :

- autoimunní hepatitida (AIH),
- primární sklerozující cholangitida (PSC),
- primární biliární cirhóza (PBC).

V dětském věku se typicky vyskytují 2 jednotky: autoimunní hepatitida, primární sklerozující cholangitida. Autoimunní sklerozující cholangitida je vlastně překryvný syndrom mezi AIH a PSC. Zvláštní skupinu tvoří AIH de novo vznikající v játrech, která byla transplantována při jiném základním onemocnění jater. Výskyt klasické PBC je v dětském věku raritní a vzácně je diagnostikovaný překryvný syndrom AIH/PBC (tab 39.1).

Tab. 39.1: Rozdíly mezi jednotlivými autoimunními nemocemi jater

	AIH	PBC	PSC
♀ : ♂	4 : 1	9 : 1	1 : 2
Dominantní zvýšení JT	AST, ALT	ALP, GMT	ALP, GMT
Zvýšení imunoglobulinů			
IgG	IgM	IgG, IgM	
Protilátky	ANA, SMA, LKM1, SLA, pANCA	AMA, AMA-M2,	p-ANCA
HLA asociace	A3, B8, DR3, DR4	± DR8	DR52
Histologie	periportální a lobulární hepatitida; dominance plazmových buněk	floridní postižení žlučovodů	fibróza a obliterace velkých žlučovodů; duktopenie
Diagnóza	AIH skóre > 15	AMA, cholestáza, kompatibilní histologie	striktury a dilatace žlučovodů na cholangiografii; cholestáza, UK, p-ANCA
Léčba	imunosuprese (kortikoidy + azathioprin)	UDCA	UDCA

Zkratky: AIH – autoimunní hepatitida, PBC – primární biliární cirhóza, PSC – primární sklerozující cholangitida, JT – jaterní testy, UDCA – ursodeoxycholová kyselina, UK – ulcerózní kolitida, ANA – antinuclear antipody, SMA – smooth muscle antibody, anti-LKM – anti-liver kidney microsome antibody, SLA – anti-soluble liver antigen, AMA – anti-mitochondrial antibody, p-ANCA – perinuclear antineutrophil cytoplazmatic antibody.

39.1.1 Autoimunní hepatitida

AIH je prognosticky závažné chronické zánětlivé onemocnění jater obvykle spojené s hypergamaglobulinémií a přítomností specifických tkáňových autoprotilátek. Příčina AIH je neznámá. Teorie předpokládá, že nemoc je u geneticky predisponujících jedinců spuštěna faktorem zevního prostředí. V patogenezi hraje centrální roli alterace funkce T-buněk. Prevalence AIH u dětí je udávána 1–2/1 mil. a je zodpovědná za 2–5 % chronických nemocí jater. Charakteristická je převaha pacientů ženského pohlaví (8 : 1). Průměrný věk u dětí při diagnóze je 13 let, ale nemoc může být diagnostikována od 6 měsíců věku. V přímém příbuzenstvu i u nemocných dětí jsou často prokázány další autoimunní onemocnění. Jsou rozeznávány dva typy AIH:

- **AIH typ I**, který je charakterizován přítomností antinukleárních protilátek (ANA – antinuclear antibody) anebo protilátek proti hladkému svalstvu (SMA – smooth muscle antibody),
- **AIH typ II**, který je charakterizován přítomností protilátek proti mikrozomálním antigenům jater a ledvin (anti-LKM – anti-liver kidney microsome antibody) anebo protilátek proti jaternímu cytosolu 1 (anti-LC – anti-liver cytosal antibody).

AIH typ 1 je nejčastější autoimunní hepatitidou a u dětí se vyskytuje u 2/3 pacientů. AIH typ 2 je popsán hlavně u dětí a manifestuje se u mladších nemocných častěji pod obrazem akutního jaterního selhání. Závažnost obou typu je podobná.

Klinické příznaky

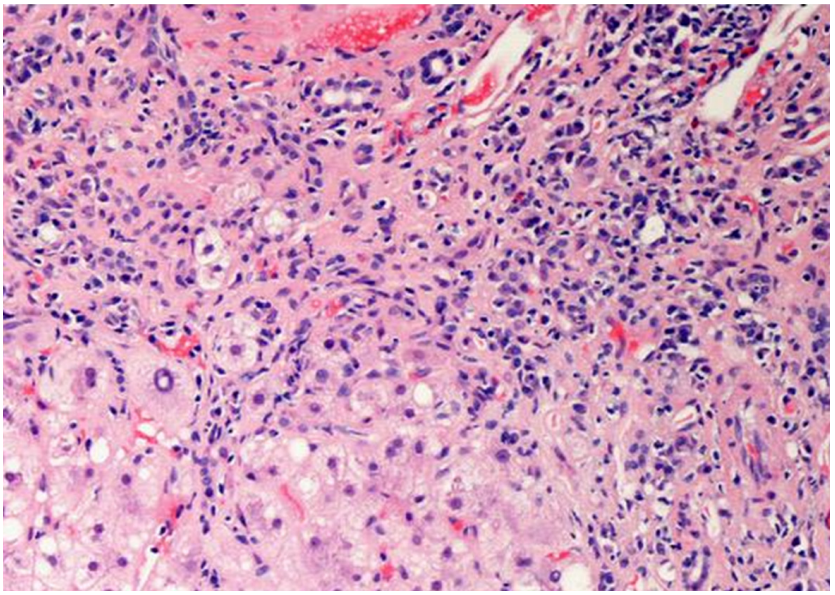
AIH se manifestuje třemi klinickými obrazy s výjimkou malého množství dětí, u kterých jde o náhodný záchyt vysokých hladin transamináz při asymptomatickém průběhu:

- Více než u 40 % pacientů je začátek nemoci k nerozeznání od pacientů s akutní virovou hepatitidou. Jsou přítomny nespecifické příznaky jako únavnost, nechutenství, nausea, zvracení, bolesti břicha, dále se objevuje žloutenka, tmavá moč a světlá stolice. Někdy děti udávají bolesti kloubů, na kůži je exantém a při fyzikálním vyšetření je přítomna hepatosplenomegalie. U některých dětí především s AIH typu 2 se onemocnění může manifestovat pod obrazem akutního jaterního selhání.
- U 25–40 % dětí je klinický obraz nespecifický a nenápadný a určení diagnózy může trvat měsíce i roky. Pacienti si stěžují na zhoršující se únavu, dyspeptické potíže, bolesti hlavy, nejasný úbytek na váze a opakovanou přítomnost žloutenky.
- Přibližně u 10 % pacientů je průběh zcela asymptomatický bez přítomnosti žloutenky a diagnóza je stanovena až po klinických příznacích jaterní cirhózy s přítomnou portální hypertenzí. U pacienta může být zjištěna splenomegalie, může dojít ke krvácení z jícnových varixů, krvácení do kůže při koagulopatii, jsou přítomny průjmové stolice a ztráta na váze.

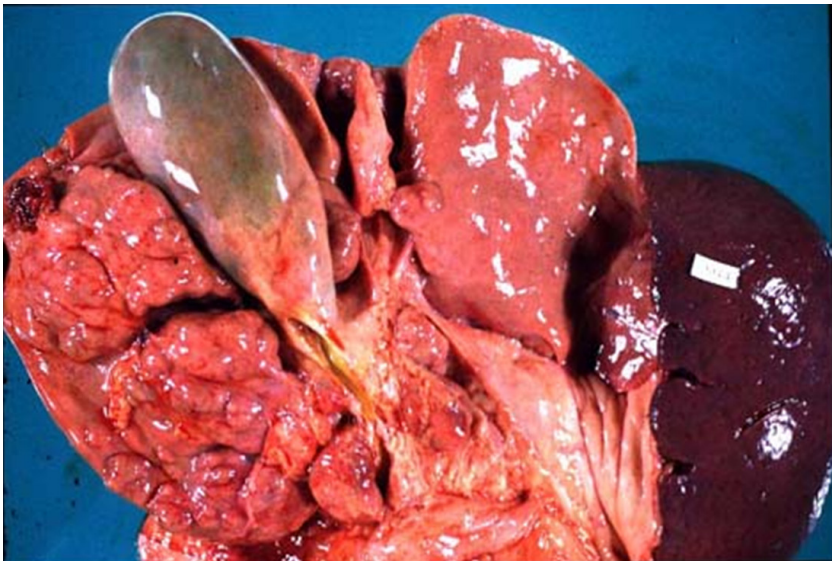
Diagnóza

U pacientů s AIH je výrazné zvýšení hladin transamináz. Nemusí být diagnostikovány abnormality v hladinách bilirubinu a alkalické fosfatázy. Charakteristickými laboratorními nálezy jsou až 3× vyšší hladiny gama-globulinů a IgG nad horní hranici fyziologického rozmezí a přítomnost cirkulujících autoprotilátek. Titry 1 : 20 u ANA a SMA a u anti-LKM 1 : 10 jsou u dětí k podpoře diagnózy AIH dostatečné na rozdíl od dospělých pacientů, protože jejich přítomnost u zdravých dětí je výjimečná. Kromě těchto mohou být u AIH přítomny další specifické protilátky: protilátky proti rozpustnému jaternímu antigenu (anti-SLA – anti-soluble liver antigen) a protilátky proti asialoglykoproteinovému receptoru (anti-ASGR). U AIH typu I, ale i u primární sklerozující cholangitidy a ulcerózní kolitidy, jsou často prokázány protilátky

proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA – antineutrophil cytoplazmatic antibody) s perinukleární fluorescencí (pANCA). Autoimunitní hepatitida typ 1 je spojena s HLA antigeny DRB1*0301, DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0405, typ 2 je častěji svázán s DRB1*0701 a DQB1*0201. Diagnózu AIH může podpořit histologické vyšetření jater, které také umožní posoudit závažnost nemoci, a proto je doporučeno provedení jaterní biopsie. Typickým nálezem je infiltrace portálních prostor mononukleáry, které přecházejí do okolí a vytvářejí periportální infiltrát, známý jako interface hepatitis (dříve piece-meal nekrózy), viz obr. 39.1. Časté jsou infiltráty z plazmatických buněk a přemosťující nekrózy s tvorbou portoportálních či portocentrálních sept. Fibróza vzniká časně a u části nemocných je již v okamžiku stanovení diagnózy přítomna cirhotická přestavba (obr. 39.2). Běžná je také proliferace cév a žlučovodů.



Obr. 39.1: „Interface" hepatitida u AIH



Obr. 39.2: Cirhóza jater při AIH (16letý pacient)

Pro diagnózu AIH byl vytvořen mezinárodní skupinou expertů (International Autoimmune Hepatitis Group) skórovací systém, který byl modifikován pro dětský věk. Systém umožňuje stanovení pravděpodobné nebo jednoznačné diagnózy a je možné ho využít i v průběhu léčby (viz tab. 39.2).

Tab. 39.2: Skórovací systém pro diagnózu AIH modifikovaný pro dětské pacienty

Pohlaví	dívka	+2
	chlapec	0
Léky	ano	–4
	ne	+1
Alkohol	< 25–35 g/den	+2
Markery virových hepatitid	pozitivní	–3
	negativní	+3
HLA-DR3 nebo HLA-DR4	přítomny	+1
Gammaglobuliny nebo IgG	≥ 2,0 nad normu	+3
	1,5 –2,0 nad normu	+2
	1,0 –1,5 nad normu	+1
	≤ 1,0	0
GMT/ALT	≤ 1,5	+2
	≥ 3	–2
ANA, SMA	> 1 : 20	+3
	1 : 20	+2
	< 1 : 20	0
Anti-LKM1	> 1 : 20	+3
	1 : 10 a 1 : 20	+2
	< 1 : 10	
AMA	pozitivní	–4
	negativní	0
Jiné autoprotilátky	pozitivní	+2
(anti-SLA, ANCA, anti LC1)	negativní	0
Histologické vyšetření		
Interface hepatitida		+3
Rozety jaterních buněk		+1
Plazmocytární zánět		+1
Žádný z výše uvedených nálezů		–5
Změny na žlučových cestách		–3
Změny svědčící pro jinou etiologii		–3
Odpověď na léčbu	kompletní	+2
	relaps	+3

Celkové skóre:
Před léčbou: > 15 bodů: jednoznačná diagnóza, 10 –15 bodů: pravděpodobná diagnóza
Během léčby: > 17 bodů: jednoznačná diagnóza, 12 –17 bodů: pravděpodobná diagnóza.

Léčba

V dětském věku vzhledem k závažnému průběhu AIH je imunosupresivní léčba vždy indikována. Léčba může být zahájena izolovaným podáváním kortikoidů (Prednison 2mg/kg/den maximálně 60mg/denně). Po 4–6 týdnech léčby je dávka kortikoidů postupně snižována na udržovací dávku, která je schopna udržet remisi nemoci. Pokud není dosaženo úplné remise nemoci nebo dojde k relapsu AIH, přidává se k léčbě azathioprin v dávce 2–2,5 mg/kg/den. Kombinovaná léčba snižuje vedlejší účinky kortikoidů a udrží dlouhodobě remisi nemoci. Při selhání této léčby je možné podat cyklosporin A, s kterým jsou u dětí dobré zkušenosti. Zkušenosti s použitím dalších imunosupresivních léků jsou minimální. Remise nemoci je definována vymizením klinické symptomatologie, normalizací laboratorních vyšetření (normální hladiny ALT, gamaglobulinů, IgG a nízké nebo negativní titry protilátek) a žádnou nebo minimální zánětlivou aktivitou při histologickém vyšetření (tab. 39.3). Léčba může být ukončena při trvání remise 1–3 roky, ale relapsy jsou u obou typů AIH velmi frekventní. U dekompenzovaného chronického postižení jater je indikována transplantace.

Tab. 39.3: Výsledky imunosupresivní léčby u AIH

Remise	vymizení příznaků, normální hladiny transamináz, bilirubinu a gamaglobulinů, normální jaterní tkáň nebo neaktivní cirhóza
Selhání léčby	zhoršení klinických, biochemických a histologických nálezů, rozvoj žloutenky, ascitu, encefalopatie
Nekompletní odpověď	mírné nebo žádné zlepšení klinických, biochemických a histologických nálezů při léčbě po 2–3 letech

Prognóza

Při monitorování pacientů v průběhu léčby se sledují hladiny transamináz jako markery zánětu jater, dobrou korelaci s aktivitou vykazují i hladiny IgG a přítomnost protilátek. U neléčených dospělých pacientů docházelo k úmrtí u více než poloviny nemocných do 3–5 let od diagnózy nemoci. Při zahájení léčby je u chronické aktivní hepatitidy desetileté přežití v 98 % případů, ale s diagnostikovanou jaterní cirhózou pouze 65 % případů. Podle literárních údajů přibližně 8,5 % případů léčených dětí s AIH dospěje po 8–14 let do obrazu chronického jaterního selhání a v dalším období k transplantaci jater. Mezi prognosticky nepříznivé faktory v době stanovení diagnózy patří mladší věk, přítomnost anti-LKM1, vyšší hodnoty INR, hyperbilirubinémie a cirhóza jater při histologickém vyšetření. V průběhu léčby je to nemožnost dosáhnout remise, četnost relapsů, trvající známky poruchy syntetické funkce jater a non-compliance pacienta. Spontánní ústup nemoci je sledován u 13–20 % pacientů bez ohledu na zánětlivou aktivitu.

39.1.2 Primární sklerozující cholangitida

Primární sklerozující cholangitida (PSC) je chronické progresivní hepatobiliární onemocnění neznámé etiologie, které je charakterizováno fibrotizujícím destruktivním zánětem intrahepatálních i extrahepatálních žlučových cest. Klinické, biochemické a imunologické příznaky PSC v dětském věku a v období dospívání se v mnohém liší od projevů této nemoci u dospělých pacientů. U dětí a adolescentů se PSC často manifestuje jako cholestatické jaterní onemocnění s výraznými autoimunními rysy – autoimunní sklerozující choalngitida (ASC). Incidence

u dětí je 0,25/100 000 osob za rok, ale dochází k postupnému nárůstu ve spojení s vyšetřením asymptomatických pacientů s ulcerózní kolitidou. Podle různých zdrojů je společný výskyt PSC s nespecifickými střevními záněty (NSZ) u 33–81 % dětí. Etiopatogeneze není známa, předpokládá se existence genetické predispozice s přítomnými imunologickými abnormalitami. Faktorem, který může hrát důležitou roli v patogenezi nemoci, je chronická infekce žlučových cest nebo portální bakteriémie.

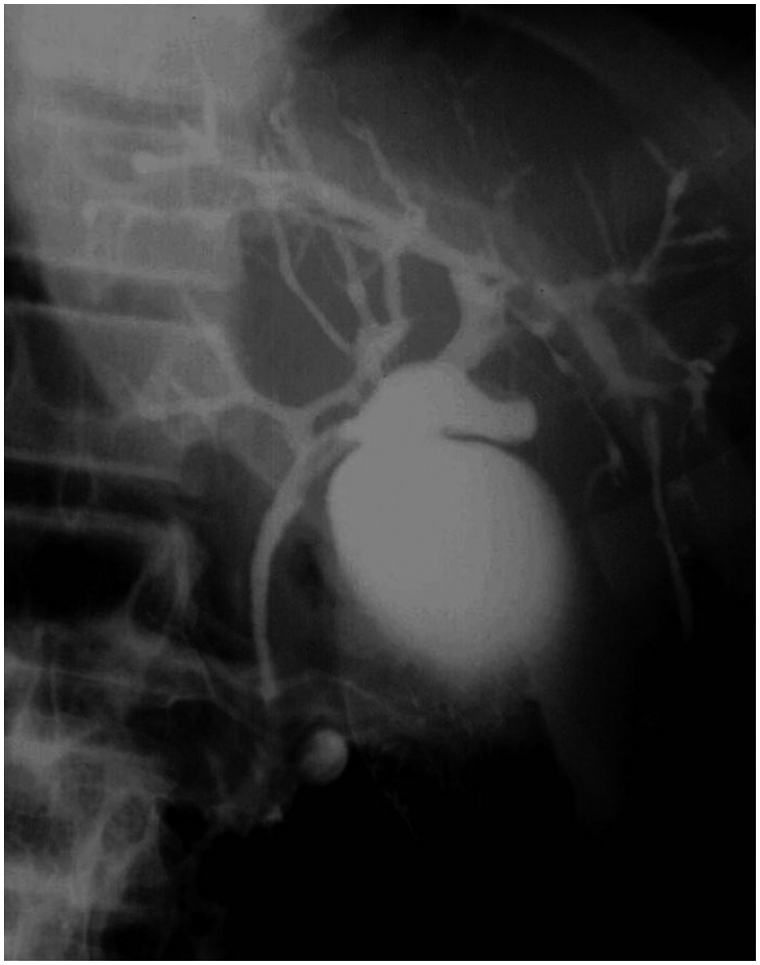
Klinické příznaky

Klinický obraz nemoci bez známek selhávání jater je necharakteristický. Pacienti si stěžují na bolesti břicha, zvýšenou únavnost, nechutenství, hubnutí a pruritus. Nebo dominuje obraz kolitického syndromu s průjmy, tenesmy a enteroragiemi. Primární sklerozující cholangitida je provázena výskytem nespecifických střevních zánětů až u 80 % pacientů, z toho u 90 % s ulcerózní kolitidou (UC) a u 10 % s Crohnovou nemocí. Naopak přibližně u 5 % pacientů s NSZ je diagnostikována PSC. Při fyzikálním vyšetření může být nález normální. U některých pacientů je zjištěna hepatomegalie, splenomegalie, ikterus, při pokročilém postižení jater ascites, pavoučkové névy a otoky.

Diagnóza

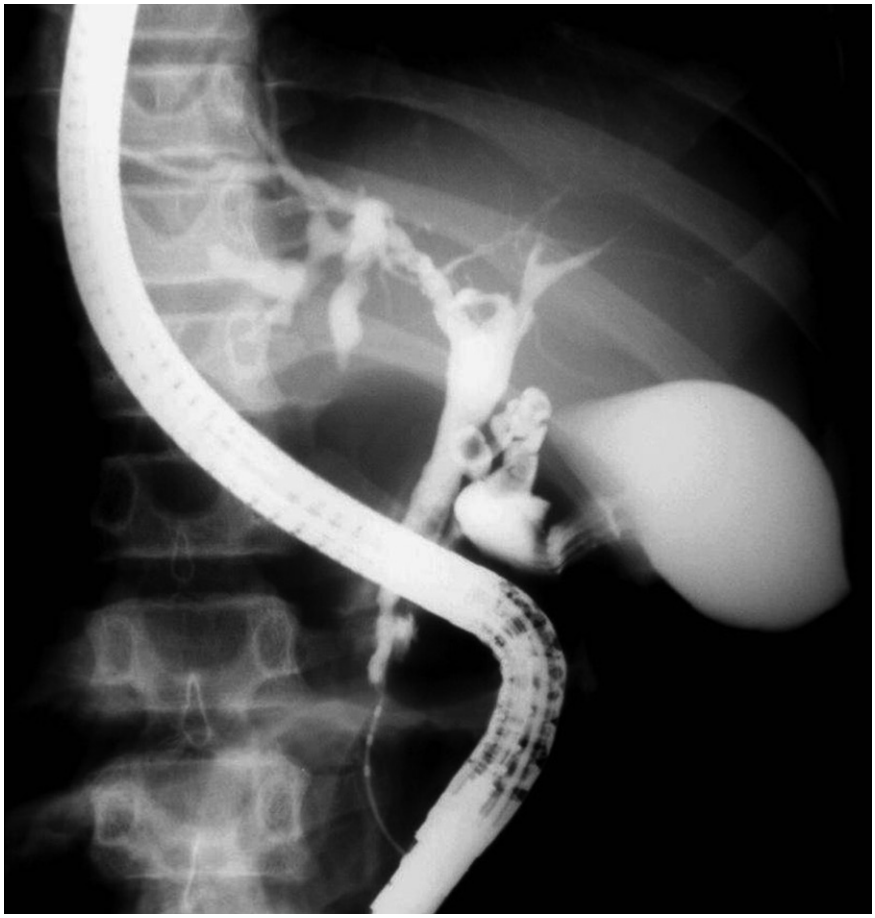
Biochemické parametry cholestázy jsou typické u pacientů s PSC. Signifikantně vyšší je sérová hladina GMT, která je významným diagnostickým vodítkem pro PSC a u dětí je specifičtějším příznakem než ALP. Hladiny transamináz jsou zvýšeny, ale přítomnost konjugované hyperbilirubinémie je přítomna asi jen u 1/5 pacientů. Nad horní hranici normy jsou zvýšeny hladiny IgG. Až u 90 % pacientů jsou přítomny p-ANCA a u menšího počtu dětí jiné protilátky spojené s AIH. V histopatologickém obraze je opakovaně popisován obraz chronické hepatitidy se smíšeným portálním zánětem a fibrózou, provázený zmnožením a degenerativními změnami žlučovodů. Typický nález koncentrické periduktální fibrózy (onion-skin) je nalézán vzácně. Histologicky je diagnostikována PSC malých žlučovodů. Onemocnění má klinické i biochemické známky cholestázy, histologický obraz PSC a při zobrazovacích vyšetřeních je nález beze změn na vnitřních i zevních žlučovodech.

Pro diagnózu PSC je rozhodující zobrazovací vyšetření žlučových cest. Typické radiologické nálezy zahrnují multifokální striktury a prestenotické dilatace intrahepatálních a extrahepatálních cest. Sonografické zobrazení žlučových cest ukáže nepravidelnosti stěny žlučových cest nebo dilatace, ale toto vyšetření pro potvrzení diagnózy PSC je nedostatečné. Zlatým standardem pro diagnózu je endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie (ERCP), ale nyní je často nahrazována magnetickou rezonancí žlučových cest (MRCP), viz obr. 39.1a, 1b, 1c. Sensitivita této metody je 84 % a jejími výhodami jsou neinvazivita, vyloučení radiace a vyloučení pankreatitidy indukovanou ERCP. Přesto ERCP u časných forem zůstává základním diagnostickým kamenem, protože počínající změny nejsou zachyceny na MRCP.



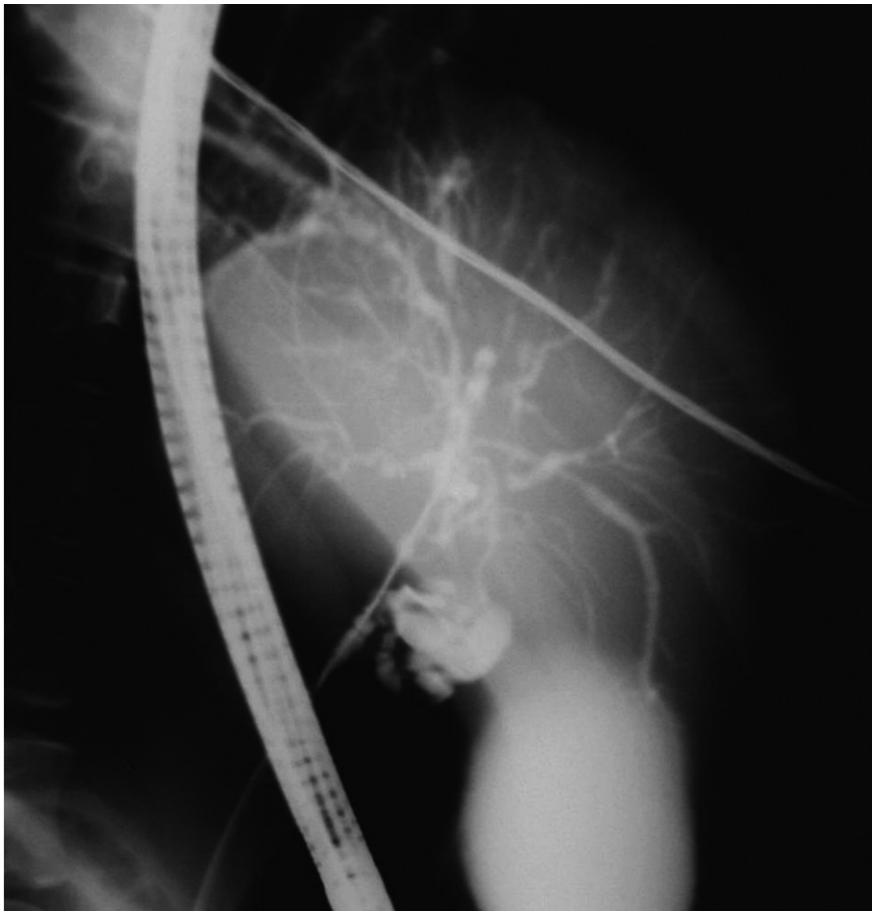
Obr. 39.3a: Primární sklerozující cholangitida (ERCP)

ERCP, pacient ležel na břiše, D.choledochus je štíhlý, jeho lumen je mírně nepravidelné šíře, dobře jsou naplněné intrahepatické žlučovody, některé jsou dilatované, některé stenotické, kontury mají mírně nerovné. Žlučník je prostorný, naplněný homogenně. Nález je pro PSC typický.

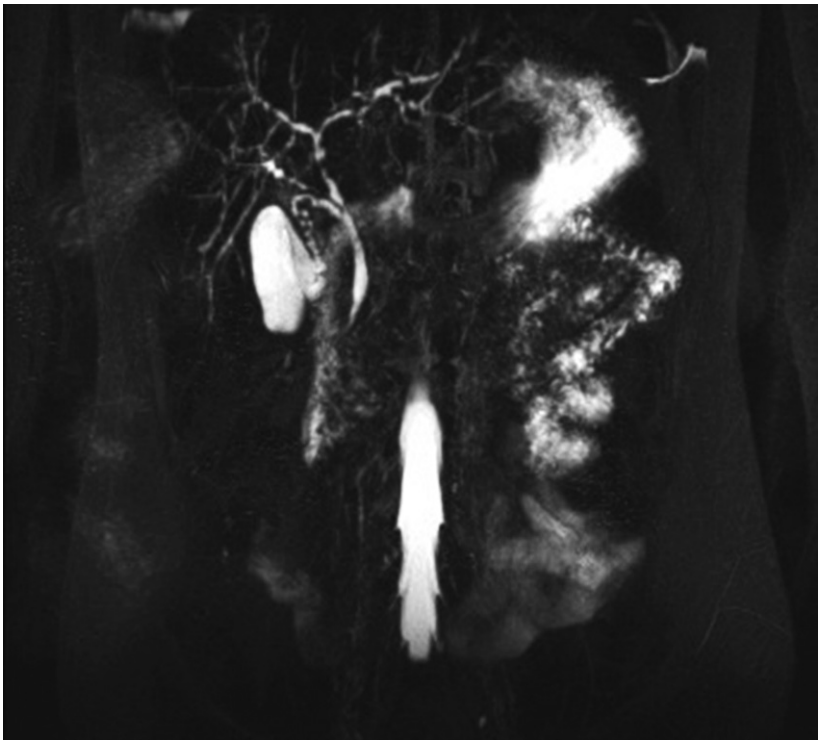


Obr. 39.3b: Primární sklerozující cholangitida (ERCP)

ERCP, pacient ležel na břiše, D.choledochus má nerovné kontury a je v krátkém úseku nad papilou normální šíře, d.hepatocholedochus je dilatován, rovněž levá větev d.hepaticus a jeho větve jsou nepravidelně rozšířené, v periferii jsou žlučovody natažené jemné, pravá větev d. hepaticus je natažená a periferní žlučovody jsou jemné, naplněné velmi chabě. D.cysticus je vinutý, je v něm drobné projasnění, jde o artefakt (bublina plynu). Žlučník je prostorný a jeho náplň je homogenní. Jde o jiný obraz změn při PSC.



Obr. 39.3c: Primární sklerozující cholangitida (ERCP)
ERCP, pacient ležel na břiše, D.choledochus je velmi štíhlý, intrahepatické žlučovody jsou chudé, napřímené, do periferie se nezužují, lumen mají nepravidelné šíře, D.cysticus je vinutý, žlučník je prostorný s homogenní náplní. Jiný obraz typický pro PSC.



Obr. 39.4: Magnetická rezonance žlučových cest (MRCP)

MRCP, koronální rekonstrukce žlučových cest. Intrahepatické žlučovody mají nepravidelnou šíři lumen, zobrazují se na nich krátké stenózy, zejména na pravém i levém d. hepaticus jsou zřetelně zúžená místa. D. choledochus má nerovnoměrnou šíři lumen, směrem k papile se kónicky zužuje. Žlučník a d.cysticus jsou bez změny. Nález je typický pro PSC.

Léčba

U PSC s autoimunními rysy nebo ASC se léčba neliší od terapeutického přístupu k AIH. Léčba je doplněna o podávání ursodeoxycholové kyseliny (UDCA) v dávce 15–20mg/kg/den. Příznivě se z klinických studií jeví dlouhodobé podávání antibiotik (vancomycin). Součástí léčby je řešení komplikací včetně transplantace jater, biliární dilatace nebo zavedení stentu u dominantních stenóz. Prognóza PSC je ve srovnání s AIH horší. I přes léčbu u poloviny dětských pacientů dochází k progresi nálezu na žlučových cestách (tab. 39.4).

Tab. 39.4: Odpověď na léčbu a výsledky u dětí s AIH a ASC

Nemoci	AIH typ 1	AIH typ 2	ASC
Dosažení remise (%)	97	87	89
Doba k dosažení remise (v měsících)	6	9	2
Relaps (%)	42	46	45
Ukončení léčby (%)	19	0	5
Transplantace (%)	6	13	23
Opakování nemoci po transplantaci (%)	0	0	67

Údaje pacientů léčených v King's College Hospital Tertiary Pediatric Liver Centre.
Giorgina Mieli-Vergani, M.D., Ph.D., and Diego Vergani, M.D., Ph.D. Autoimmune hepatitis in children: What is different from adult hepatitis. Seminars in liver disease 2009;29(3),297–306
AIH – autoimmuní hepatitida; ASC – autoimmuní sklerozující cholangitida.

39.1.3. Primární biliární cirhóza

Primární biliární cirhóza (PBC) je chronické onemocnění jater, charakterizované postižením intrahepatálních žlučovodů a cholestázou. PBC je považována za autoimunitní onemocnění, pro jehož diagnostiku je významný průkaz antimitochondriálních autoprotilátek (AMA). Tyto protilátky jsou nalézány u více než 95 % pacientů s PBC. U žen středního věku převládá v obrazu PBC únava, svědění a ikterus. Dlouho trvající únavu udává 80 % pacientů, přičemž u většiny jde o únavu v míře, která brání běžným denním aktivitám. V histologickém obraze jater jsou popisovány zánětlivé změny, destrukce a zánik malých nitrojaterních žlučovodů, postupné poškození a zánik hepatocytů a pozvolný přechod do cirhózy. Hlavně v časné fázi nemoci je podávána UDCA v dávce 15mg/kg/den a další léčba je zaměřena na projevy a komplikace nemoci. V dětském věku je výskyt PBC raritní. Ve vztahu PBC k AIH můžeme hovořit o dvou obtížně definovaných variantách – překryvný syndrom AIH/PBC a autoimunní cholangitida.

39.2 Akutní jaterní selhání v dětském věku

Akutní jaterní selhání je vzácné devastující onemocnění s vysokou mortalitou. Jedná se o náhle vzniklé závažné onemocnění jater zrozené z různých příčin. Jaterní selhání vzniká při chybění předcházejícího onemocnění jater nebo jako akutní dekompenzace již známého, i když etiologicky ne vždy přesně definovaného, onemocnění jater. Definice AJS v dětském věku však není založena na vzniku encefalopatie, ale na poruše syntetické funkce jaterní buňky. Neonatální forma akutního jaterní selhání se manifestuje u novorozenců do 28. dne od jejich narození.

Definice akutního jaterního selhání pro dětský věk (2):

- Nejsou známy údaje o předchozím chronickém jaterním onemocnění.
- Jsou přítomny biochemické výsledky odpovídající akutnímu jaternímu postižení.
- Je zjištěna koagulopatie na základě jaterního postižení. Koagulopatie je definovaná jako protrombinový čas ≥ 15 sekund nebo INR ≥ 1,5, který se neupravuje po podání vitamínu K za přítomnosti jaterní encefalopatie, případně protrombinový čas ≥ 20 sekund nebo INR ≥ 2, bez ohledu na přítomnost či chybění jaterní encefalopatie.

Etiologie

Etiologie AJS se liší s věkem pacientů a zeměpisnou lokalitou. Nejčastějšími původci AJS jsou viry hepatitidy A, B a E. Méně běžnými jsou infekce viry herpes simplex 1 a 2, lidským herpes virem 6, virem Ebstein-Barrové, cytomegalovirem a parvovirem B19. Viry jsou také častými původci neonatálního AJS. Především to jsou herpetické viry, enteroviry a adenoviry. Kromě virových infekcí je jednou z nejčastějších příčin neonatální formy AJS neonatální hemochromatóza, která je spojená s masivním ukládáním železa v játrech a v extrahepatálních tkáních. Etiologie tohoto onemocnění je nejasná, ale v současné době se považuje za alloimunní proces, kdy mateřské protilátky jsou namířeny proti fetálnímu jaternímu antigenu. Geneticky podmíněnými nemocemi, které jsou původci AJS od novorozeneckého období až do dospělosti, jsou metabolické poruchy. Jednou z hlavních příčin jaterního selhání v ekonomicky vyspělých zemích je intoxikace paracetamolem a idiosynkratická reakce na léky různých léčebných skupin, viz tab. 39.5. Původ AJS se nedaří určit až u 47 % dětských pacientů.

Tabulka 39.5: Etiologie akutního jaterního selhání v dětském věku

Virové hepatitidy	hepatitis A, B, E
	virus herpes simplex 1 a 2
	cytomegalovirus
	Ebstein-Barrové virus
	adenoviry
	enteroviry
	parvovirus B19
Dědičné metabolické nemoci	galaktosémie
	tyrosinémie typ 1
	mitochondriální nemoci (poruchy respiračního řetězce)
	hereditární intolerance fruktózy
	porucha beta oxidace mastných kyselin
	poruchy cyklu
	poruchy syntézy žlučových kyselin
	deficit alfa-1-antitrypsinu
	Wilsonova choroba
Léky a toxiny	paracetamol
	antiepileptika – fenytoin, valproát, karbamazepin
	antibiotika – nitrofurantoin, ketokonazol, amoxicilin s klavunalátem, Biseptol
	nesteroidní antiflogistika – diclofenac , ibuprofen
	statiny – atarvostatin, simvastatin
	ostatní léky – halothan, methotrexát, methyldopa
	extáze (metyléndioxyamfetamin)
	muchomůrka zelená
Ostatní	autoimunní hepatitida
	neonatální hemochromatóza
	ischemické jaterní postižení (sepse)
	familiární hemofagocytující lymfohistiocytóza

Vyšetření klinické a biochemické

Klinické příznaky jsou závislé na věku dítěte a příčině AJS. U novorozenců mohou být příznaky velmi nespecifické a spojené s celkovým stavem dítěte. U kojenců a starších dětí je obvykle přítomna prodromální fáze spojená s únavou, nauseou a anorexií. Později může být přítomna žloutenka, avšak ne u všech pacientů, např. u některých metabolických nemocí nebo u toxických postiženích jater. Hepatomegalie je přítomna u 50 % pacientů a splenomegalie u 20 % pacientů. Porucha vědomí a křeče mohou způsobeny hypoglykémií, která je důsledkem porušení glykogenových zásob, snížené glukoneogeneze, hyperinsulinismu a zvýšené spotřeby glukózy. Krvácení do zažívacího traktu se objevuje až u 1/4 dětských pacientů s AJS. Encefalopatie může chybět i při závažné jaterní dysfunkci, případně se může vyvinout do několika hodin nebo dnů od začátku AJS. Klinické známky encefalopatie jsou rozděleny do 4 stupňů, kdy u starších dětí jsou obdobné jako u dospělých pacientů.

Klinické stupně jaterní encefalopatie pro starší dětí a dospělé pacienty:

- mírná zmatenost, euforie, úzkost až deprese, zkrácená doba pozornosti, inverze spánku, zpomalená schopnost provádět duševní činnost,
- ospalost, letargie, změny osobnosti, neadekvátní chování, občasná dezorientace, evidentní změny osobnosti, porucha činnosti svěračů,
- somnolence, trvalá dezorientace, zmatenost, neschopnost duševní činnosti,
- kóma s reakcí (IVa) nebo bez reakce (IVb) na bolestivé podněty.

Pro mladší pacienty jsou stupně klinické encefalopatie uvedeny v tabulce 39.6.

Tabulka 39.6: Stupně jaterní encefalopatie pro děti do 3 let věku

Stupeň	Klinický obraz	Reflex	Neurologické známky
1.–2.	neutišitelný křik	nekonstantní	nejednoznačné
	inverze spánku	normální	
	nepozornost	hyperreflexie	
3.	somnolence, stupor	nekonstantní	nejpravděpodobněji
	agresivita	hyperreflexie	nejednoznačné
4.	kóma	chybí	decerebrace nebo
	reagující na bolestivé podněty (IVa)		dekortikace
	nereagující na bolestivé podněty (IVb)		

U dětí s AJS by mělo být provedeno v rámci získání základních informací vyšetření transamináz, iontů, renálních funkcí, laktátu, amoniaku, glykémie, cholesterolu, krevního obrazu, koagulace, močového sedimentu, virových markerů (ELISA nebo PCR metodou), autoimunních markerů a vyšetření moči na toxikologii. Při podezření na Wilsonovu chorobu je třeba ještě vyšetřit hladinu ceruloplazminy (i když v akutní fázi nemusí být snížená), odpady mědi v moči a provést oční vyšetření ve štěrbinové lampě k vyloučení Kaiser-Fleischerova prstence. Při intoxikaci paracetamolem je nezbytně nutné opakované vyšetření sérových hladin. U novorozenců a kojenců je nutné vyšetřit alfa-1-antitrypsin, ferritin, aminokyseliny v séru a moči, sukcinylaceton v moči, organické kyseliny v moči včetně kvantitativního stanovení hladiny laktátu, aktivitu Ga-1-UPT a profil žlučových kyselin v moči k vyloučení poruchy syntézy žlučových kyselin. Ze zobrazovacích metod je indikované sonografické vyšetření.

Základní léčebný postup

Akutní jaterní selhání je velmi závažný klinický stav, který vyžaduje kontinuální monitorování a léčbu na pediatrických jednotkách intenzivní péče jak základního onemocnění, tak jeho život ohrožujících komplikací. Kromě již výše popsaných komplikací jako jsou JE, intrakraniální hypertenze, edém mozku, koagulopatie a iontová dysbalance tak mohou být přítomny další závažné komplikace s možným fatálním koncem jako jsou selhání ledvin, sepse, multiorgánové selhání, edém plic nebo ARDS. Základem léčby AJS je prevence komplikací, vyhodnocení prognózy, zvážení akutní jaterní transplantace a léčba původu AJS s podporou jaterních funkcí. Dítě by měla být zajištěno centrálním žilním vstupem, nasogastrickou sondou, permanentním močovým katetrem a dle průběhu arteriální linkou a intrakraniálním čidlem. Tekutinová objemová resuscitace by měla zajistit oběhovou stabilitu, při přetrvávání nestability oběhu je nutné

léčbu doplnit o katecholaminy, z nich je doménou zejména noradrenalin. Kromě krystaloidů je potřebné přidávat k infuzní léčbě glukózu v dávce 6–8mg/kg/hod. k prevenci hypoglykémie. Jako prevence krvácení ze zažívacího traktu se podávají inhibitory protonové pumpy v dávce 1mg/kg/den. Preventivně proti rozvoji sepse jsou indikována širokospektrá antibiotika. Musí být zajištěn bohatý energetický příjem enterální nebo parenterální cestou, který by měl odpovídat bazální energetické potřebě navýšené o 50 %.

Arteficiální podpora jater v současné době využívá nebiologické detoxikační systémy, např. dialýzu albuminu (MARS – molekulární absorpční recirkulační systém, Prométheus – separace a adsorpce frakcionované plazmy) nebo bioarteficiální podporu jater, která využívá bioreaktorů obsahujících živé hepatocyty v kultuře. Metody mají umožnit buď regeneraci hepatocytů nebo překlenutí doby do jaterní transplantace.

Protože některé nemoci, které vedou k AJS v dětském věku, jsou primárně léčitelné, je vždy potřebná snaha, co nejrychleji určit správnou diagnózu. Specifická léčba má být zahájena co nejdříve, aby umožnila regeneraci jaterních funkcí, snížila počet komplikací AJS a jejich závažnosti (tab. 39.7).

Tabulka 39.7: Etiologicky specifická léčba u AJS

Etiologie	Léčba
Infekce	
HSV	acyklovir 10 mg/kg i. v. po 8 hod.
CMV	gancyklovir 5 mg/kg i. v. po 12 hod.
HBV	lamivudin 4 mg/kg 1x denně p.o.
Léky a toxiny	
Paracetamol	N-acetylcystein 150 mg/kg bolus 15 min, 50mg/kg další 4 hod. a 100mg/kg 16 hod. i. v.
Otrava muchomůrkou zelenou	Sylibinin (Legalon) 15–30 mg/kg/den i. v Penicilin G 1 mil. j./kg/den i. v., NAC stejně jak u intoxikace paracetamolem
Dědičné metabolické poruchy	
Galaktosémie	vyloučit galaktózu a laktózu z diety
Tyrosinémie	omezit bílkoviny, dieta s nízkým obsahem fenylalaninu a tyrosinu
Intolerance fruktózy	vyloučit fruktózu z diety
Poruchy cyklu močoviny	vyloučit a omezit bílkoviny z diety
Poruchy syntézy žlučových kyselin	deoxycholová kyselina
Jiné	
Neonatální hemochromatóza	IVIG 1g/kg i. v. a výměnná transfuze
Autoimunní hepatitida	methylprednisolon 10–30 mg/kg/den i. v.

U dětí s AJS nejsou jednoznačně určeny prognostické faktory pro přežití. Rozhodnutí o indikaci k akutní jaterní transplantaci závisí na příčině AJS a jeho závažnosti. AJS u Wilsonovy choroby a AJS s neurčeným původem mají špatnou prognózu, na rozdíl od AJS infekčního původu nebo způsobeného intoxikací paracetamolem či AJS u některých metabolických poruch. Kritéria používaná k indikaci akutní transplantace jater pro dospělé pacienty jsou pro děti nižších věkových skupin nevhodná, ale mohou být použita pro starší děti a adolescenty (tab. 39.8).

Tab. 39.8: King's College kritéria (Londýn) k transplantaci jater

Intoxikace paracetamolem	
Arteriální pH < 7,3 nezávisle na stupni encefalopatie při adekvátní objemové resuscitaci	
INR > 7	
kreatinin v séru > 300 μmol/l	
při encefalopatii III. nebo IV. stupně	
Neparacetamolové jaterní selhání	
INR > 7 nezávisle na stupni encefalopatie	
nebo kterékoliv 3 z následujících proměnných	věk < 10 nebo > 40 let
	etiologie: non A–E hepatitida, halotanová hepatitida, idiosynkratická reakce na lék
	trvání ikteru před začátkem encefalopatie > 7 dní
	INR > 3,5
	bilirubin v séru > 300 μmol/l

Rozhodnutí by mělo být na základě dynamiky klinických a biochemických hodnocení, transplantace by měla být zvážena při stupni JE > 2 s hladinou koagulačního faktoru V < 20% a INR > 2. Jiná kritéria, která mohou ovlivnit rozhodnutí o transplantaci jater, jsou přítomnost křečí, ascitu, hepatorenálního syndromu, hladiny fibrinogenu, hyperbilirubinémie, zhoršující se laktátové acidózy a hyperamonémie. K jaterní transplantaci jsou kontraindikovány maligní onemocnění, Reyeův syndrom, mitochondriální poruchy s neurologickým postižením, pacienti s maligním edémem mozku nebo nekontrolovaným orgánovým selháním.

39.3 Akutní pankreatitida v dětském věku

Akutní pankreatitida je definována jako přítomnost histologicky potvrzeného zánětu parenchymu slinivky břišní. Jedná se reverzibilní proces, který je charakterizován přítomností intersticiálního edému, infiltrací akutními zánětlivými buňkami a různým stupněm nekrózy, apoptózy a krvácení. I když definice akutní pankreatitidy je postavena na histologickém nálezu, diagnóza je určena na základě klinického, biochemického a zobrazovacího vyšetření. Diagnostická kritéria jsou:

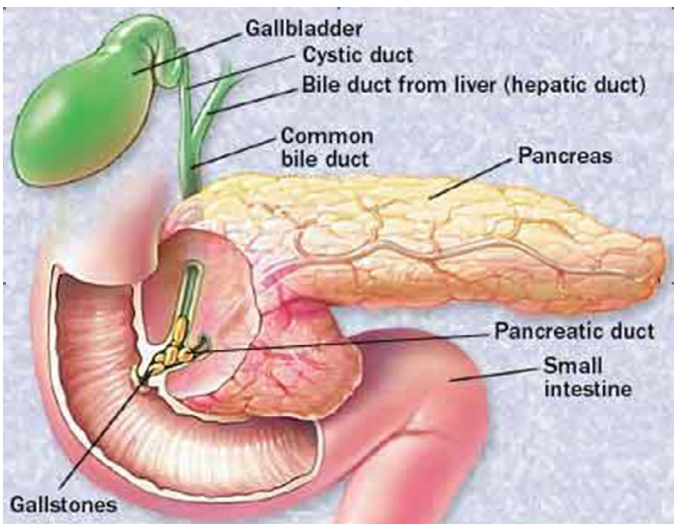
- akutní konstantní bolest v epigastriu nebo v pravém horním kvadrantu,
- zvýšené hladiny amylázy a lipázy v séru 3× nad horní hranici normy,
- odpovídající obraz při zobrazovacím vyšetření.

Incidence akutní pankreatitidy u dětí v posledních 2 dekádách narůstá. Příčiny nejsou zcela jasné, předpokládají se multifaktoriální vlivy, včetně zlepšené diagnostiky a registrace pacientů. Incidence byla určena ve 2 studiích, jedna ze Spojených států odhaduje incidenci na 13,2 případů na 100 000 dětí za rok a druhá z Austrálie udává 3,6 případů na 100 000 za rok. Lehká akutní pankreatitida se vyskytuje přibližně v 80 % případů a je charakterizována lehkým průběhem s edémem a zánětlivou infiltrací pankreatu. Těžká forma je doprovázena multiorgánovým selhání a místními komplikacemi jako nekrózou pankreatu, pankreatickou pseudocystou nebo abscesem v oblasti pankreatu nebo přítomnými peripankreatickými nekrózami.

Etiologie akutní pankreatitidy:

- virové infekce (příušnice, zarděnky, influenza, adenoviry, coxsackie, hepatitis A, B, EBV, Mycoplasma pneumoniae),
- sepse, šokové stavy,
- trauma (vč. týrání),
- léky (azathioprin, estrogeny, furosemid, chlorthalidon, kortikosteroidy, kyselina etakrynová, kyselina valproová, phenformin, procainamid, sulfonamidy, tetracyklin, thiazidy),
- toxické vlivy (alkohol, organofosfáty, karbamáty, boráty, štípnutí žlutým škorpionem),
- systémové choroby (hemolyticko-uremický syndrom, systémový lupus erythematodes, Reyeův syndrom, cystická fibróza, periarteritis nodosa, m. Kawasaki, purpura Henoch-Schönlein, m. Crohn, sarkoidosis),
- metabolické choroby,
- gastrointestinální choroby (penetrující ulcus, duplikatury, duodenální obstrukce),
- nutriční problémy (malnutrice, bulimie, rychlá realimentace),
- juvenilní tropická pankreatitida (malnutrice, konzumace kořenů cassavy obsahující glykosidy, které poškozují pankreas),
- onemocnění a anomálie žlučových a pankreatických cest (cysta choledochu, anomálie žlučových cest, pankreas divisum, lithiáza, parazitózy),
- genetické dispozice,
- pooperační stavy (chirurgické výkony v dutině břišní),
- transplantace (renální, odhojení štěpu),
- endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie (ERCP).

Příčiny akutní pankreatitidy u dětských pacientů jsou mnohem rozmanitější. Jako nejčastější příčina akutní pankreatitidy v dětském věku se popisují nemoci žlučových cest, které jsou původci akutní pankreatitidy až u 30 % diagnostikovaných pacientů. Kromě vrozených anomálií, např. pancreas divisum, cysty choledochu nebo dysfunkce Oddiho svěrače, je hlavní příčinou akutní pankreatitidy přítomnost sludge ve žlučových cestách, na rozdíl od dospělých pacientů, kde převládá obstrukce ze žlučových kamenů (obr. 39.5) a tumorů. U většiny dětí s biliární pankreatitidou jsou zvýšené hladiny transamináz a občas je přítomna mírná hyperbilirubinémie.



Obr. 39.5: Vznik biliární akutní pankreatitidy

Méně než 1/4 akutních pankreatitid v dětském věku je připisovaná současné medikaci. Nejčastějšími léky, které vyvolávají akutní pankreatitidu u dětí, jsou kyselina valproová, L-asparagináza, azathioprin, merkaptopurin, kortikoidy, mesalazin, sulfasalazin a další léky. Léky indukovaná pankreatitida je buď závislá na dávce léku nebo na ní není závislá a jedná se v tomto případě o hypersenzitivní reakci. Ale nejčastější lékové reakce jsou idiosynkratické. Relativně častým původcem akutní pankreatitidy u dětí je tupé poranění břicha s kontuzí slinivky při sportovních úrazech, dopravních nehodách, pádech nebo jako součást obrazu syndromu týraného dítěte. Zvyšuje se incidence pankreatitidy v rámci systémových nemocí. Popisuje se při septických stavech včetně septického šoku, u hemolyticko-uremického syndromu, u systémového lupusu i jiných autoimunních nemocí nebo při primární sklerozující cholangitidě. Vzácně jsou popsány autoimunní pankreatitidy. Bylo prezentováno, že u dětí mladších 3 let je pankreatitida vždy spojena s jiným onemocněním, proto je doporučeno tyto pacienty důkladně a podrobně vyšetřit.

Infekční příčiny akutní pankreatitidy se ve studiích udávají pod 10 %. Nejčastěji je spojována s infekcí spalničkovým virem, ale je popsána i u infekcí virem hepatitidy A nebo E, Ebstein-Barrové virem, u rotavirové, adenovirové, cytomegalovirové infekce, u infekce mykoplazma pneumonie nebo coxsackie B4. Metabolické příčiny se vyskytují ve 2–7 % pacientů. Nečastěji jsou to diabetická ketoacidóza, hypertriglycerolémie a hyperkalcémie. Velmi vzácně se akutní pankreatitida může manifestovat při některých dědičných metabolických poruchách, např. metylmalonová acidurie, isovalerová acidurie, propionová acidurie nebo leucinóza. Avšak až u 34 % akutních pankreatitid nelze původ určit a je zajímavé, že počet idiopatických pankreatitid se i přes zlepšené diagnostické možnosti výrazněji nemění.

U nevysvětlitelné rekurentní pankreatitidy mohou být zjištěny asociace s mutací PRSS1 genu (kationický trypsinový gen) – inhibitoru serinové proteázy, SPINK1 genu – inhibitoru intrapankreatické trypsinové aktivity a genu Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein (CFTR) – chloridový kanál regulující transport iontů přes buněčnou membránu. Genetický původ onemocnění je spojen s autosomálně dominatní mutací genu PRSS1 a autosomálně recesivní mutací genu CFTR a SPINK1. U většiny pacientů s hereditární pankreatitidou jsou přítomny mutace v genu PRSS1, kdy je zvýšena funkce trypsinogenu, která vede k předčasné enzymové aktivitě a autolýze acinárních buněk.

Klinické nálezy a akutní pankreatitidy

Akutní pankreatitida v dětském věku se prezentuje od mírných bolestí břicha až k těžkému systémovému postižení, které je charakterizováno metabolickým rozvratem a šokovým stavem s multiorgánovým selháním. U dětí s akutní pankreatitidou je bolest břicha přítomna v 80–90 % případů s nejčastější lokalizací v epigastriu nebo v pravém horním kvadrantu. Difuzní bolest břicha se vyskytuje u 1/5 pacientů a ještě méně časté jsou bolesti v zádech nebo vystřelující bolesti do zad. Bolesti břicha mohou být spojeny s nauseou, anorexií a zvracením, distenzí břicha, teplotami (které jsou četnější u kojenců a batolat), žloutenkou, ascitem a pleurálním výpotkem (tab. 39.9).

Tab 39.9: Příznaky dětí s akutní pankreatitidou

Bolesti břicha	nausea
Zvracení	anorexie
Úlevová poloha	defenze břišní stěny
Distenze břicha	alterace peristaltiky
Teplota	pleurální výpotky
Ascites	žloutenka
Šok	vasodilatace
Edém plic	hypotenze
Tachykardie	tachypnoe
Hypoxémie	oligurie až anurie
ARDS	břišní ekchymózy

Laboratorní vyšetření a zobrazovací metody

V průběhu zánětu pankreatu jsou zvýšeně uvolňovány amylázy a lipázy z acinárních buněk a jejich vysoké hladiny v séru potvrzují diagnózu. Senzitivita amyláz v diagnostice akutní pankreatitidy je od 50 % do 85 % a u lipázy je jen nepatrně vyšší, proto je u dětí doporučeno měření obou enzymů s nejvyšší senzitivou 94 %. Zvýšená hladina lipáz přetrvává v séru déle než hladina amyláz. Na rozdíl od větších dětí byla u kojenců a batolat popsána zvýšená hladina lipázy až ve 100 % případů, ale hladina amylázy byla zvýšena pouze ve 40 % až 60 %. Hyperamylasémie je nespecifická, protože příčinou jejího zvýšení mohou být jiné závažné nemoci břicha (apendicitida, střevní obstrukce, akutní cholecystitida), nemoci slinných žláz, renální insuficience nebo makroamylasémie. Jsou vysoké markery zánětu, např. C-reaktivní protein a prokalcitonin.

Biochemická a hematologická vyšetření dětí s akutní pankreatitidou:
- krevní obraz,
- glukóza,
- jaterní testy (ALT, AST, GMT, Bilirubin),
- ledvinné funkce (urea, kreatinin),
- ionty (Na, K, Cl, Ca, P, Mg),
- amyláza + isoenzymy,
- lipáza,
- markery zánětu (CRP, prokalcitonin),
- koagulace,
- acidobazická rovnováha.

Zobrazovací metody jsou důležitou součástí diagnostiky akutní pankreatitidy. U dětí se iniciálně využívá pro eliminaci radiační zátěže ultrazvukové vyšetření, které může pomoci k diagnóze při klinickém obrazu náhlé příhody břišní, a je výhodnější k diagnóze žlučových kamenů než CT vyšetření. Známky zánětu slinivky břišní jsou heterogenita parenchymu, edém a kolekce tekutiny v okolí pankreatu. Vyšetření CT není indikováno v iniciální fázi onemocnění, výjimkou je tupé poranění břicha nebo podezření na jiné závažné onemocnění v břišní dutině. Ale s odstupem několika dnů je při podezření na rozvoj nekróz pankreatu nutné provést CT vyšetření s kontrastní látkou (obr. 39.6a, 6b). V současnosti není v akutní fázi doporučeno vyšetření magnetickou rezonancí.

Obr. 39.6a: CT břicha s kontrastní látkou i. v, axiální sken. Vyšetření při přijetí pacienta
Kauda pankreatu zřetelně zvětšená s hypodenzním ložiskem (bílé šipky), které odpovídá nekróze. V okolí pankreatu kolekce hypodenzní tekutiny.

Obr 39.6b: CT břicha s kontrastní látkou i. v, axiální sken, vyšetření při přijetí pacienta
Zobrazena zvětšená hlava pankreatu a část kaudy pankreatu s hypodenzním ložiskem (bílé šipky), tekutinové kolekce v okolí pankreatu (černé šipky), které odpovídá nekróze. V okolí pankreatu kolekce hypodenzní tekutiny.

Prognóza

Pro závažnost akutní pankreatitidy je využíváno několik skórovacích systémů u dospělých pacientů – Ransonova kritéria, Glasgow skóre, ale v současné době chybí skórovací systém, který by předvídal závažnost akutní pankreatitidy u dětí. Na základě výsledků statistické analýzy demografických, klinických a laboratorních parametrů bylo vytvořen skórovací systém pro dětské pacienty s akutní pankreatitidou se čtyřmi parametry při přijetí pacienta:

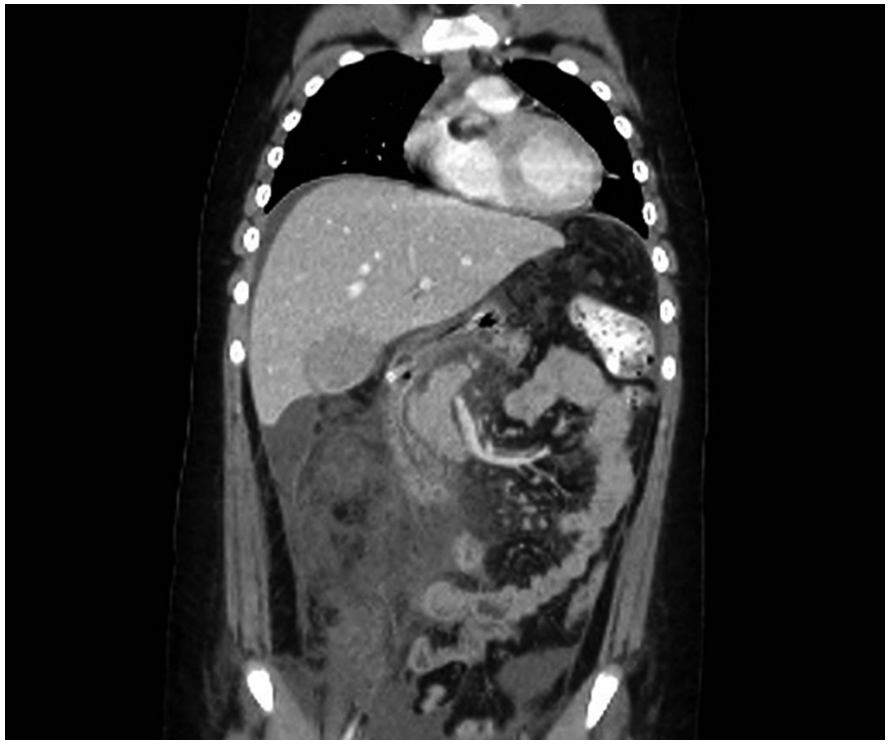
Tab 39.10 Skórovací systém pro dětské pacienty s akutní pankreatitidou

Stupeň	Při přijetí pacienta	Po 48 hodinách od přijetí
1.	věk < 7 roků	vápník < 2, 075 mnol/l
2.	váha < 23 kg	albumin < 26 g/l
3.	leukocyty > 18,5	sekvestrace tekutin > 75 ml/kg/48 h
4.	LDH 2000 > IU/l	urea 8,3 mnol/l

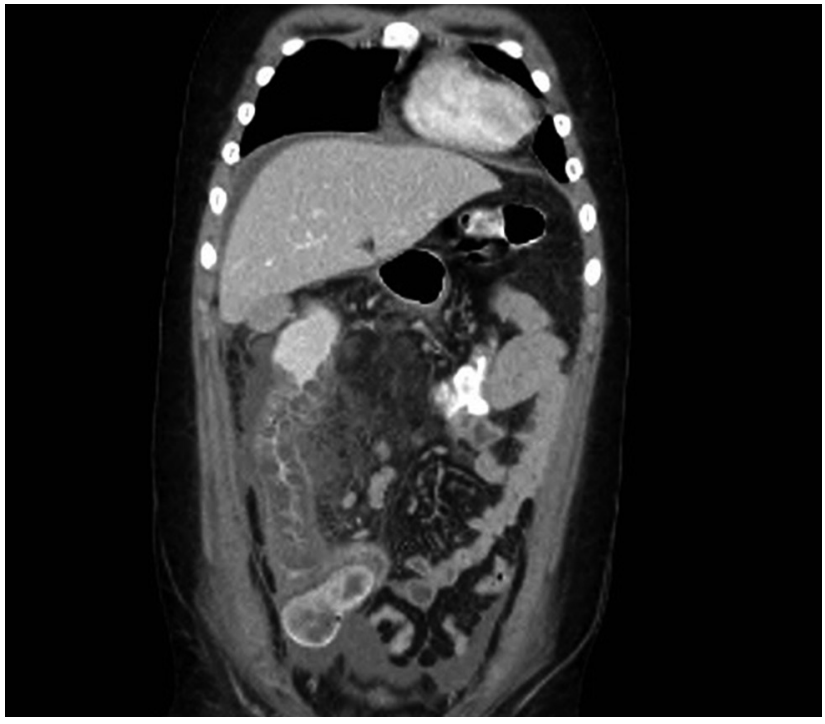
Hodnocení je podobné jako u Ransonových kritérií, přítomnost každého parametru je ohodnocena jedním bodem. Jestliže dítě při přijetí má skóre nula, s velkou pravděpodobností se dá předpokládat mírný průběh. Při skóre ≥ 3 je pacient indikován k přijetí na jednotku intenzivní péče ke kontinuální monitoraci a léčbě. Děti, jejichž skóre je ≤ 2 po 48 hodinách od diagnózy, mohou být přeloženy na standardní dětské oddělení. Tato kritéria ukázala větší senzitivitu u dětí než Ransonovo a Glasgow skóre a lepší negativní předpovědní hodnoty.

Tab. 39.11: Komplikace u dětí s akutní pankreatitidou

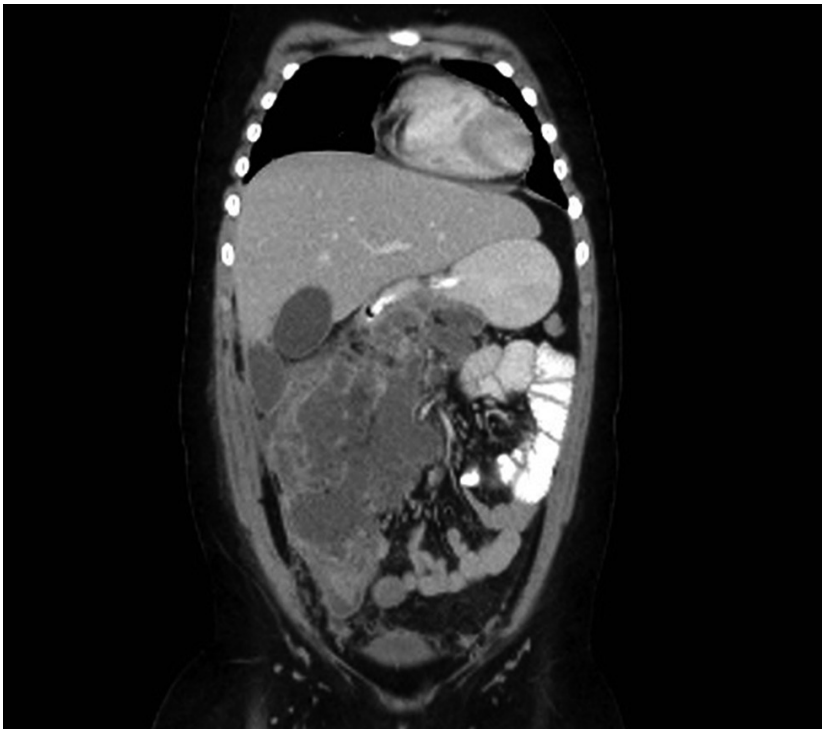
Šok	edém
Pleurální výpotek	nekróza tuku
Akutní renální selhání	koagulopatie (DIC)
Nekróza pankreatu	pseudocysta pankreatu
Ruptura nebo striktura pankreatického vývodu	bakterémie
Sepse	multiorgánové selhání
Krvácení	hypermetabolický stav
Hyperglykémie	absces
Peritonitida	ischemie



Obr. 39.7a: CT břicha s kontrastní látkou i. v., koronální rekonstrukce
Zvětšená hlava pankreatu bez ložiskových změn, výrazné hypotenzní infiltráty v pravé polovině břicha, volná hypotenzní tekutina kolem jater a v hypogastriu.



Obr. 39.7b: CT břicha s kontrastní látkou i. v., koronální rekonstrukce
Stejné vyšetření, na snímku je zachyceno colon ascendens a cékum, stěna střeva je rozšířená, jemně se sytí pouze slizniční vrstva, v oblasti céka je sycení stěny výraznější – nález odpovídá ischemickým změnám tlustého střeva v této oblasti. Dále je patrné prosáknutí mezenteria v okolí střeva, volná tekutina kolem jater a v hypogastriu.



Obr. 39.8: CT břicha s kontrastní látkou i. v., koronální rekonstrukce
Stejný pacient jako na obr. 39.7a, 39.7b, odstup tři týdny. V pravé polovině rozsáhlé hypotenzní formace, které odpovídají abscesům v retroperitoneu.

Léčba

Léčba dětí vychází ze studií a doporučení pro dospělé pacienty a odvíjí se od závažnosti nemoci. Léčba mírné formy akutní pankreatitidy je konzervativní, se zajištěním dostatečné parenterální hydratace, léčby bolesti, úpravy vnitřního prostředí a podáním entiemetik. Vzhledem k rychlému zlepšení stavu je možné již v prvních dnech zahájit enterální výživu. Většina pacientů nevyžaduje další léčbu a k úpravě dochází do 5–7 dnů. Přístup k závažné akutní pankreatididě je multidisciplinární a podílí se na něm gastroenterologové, intenzivisté, radiologové a chirurgové. Náhrada tekutin u těžké akutní pankreatitidy se řídí aktuálním stavem krevního oběhu, aby došlo k zajištění adekvátního krevního tlaku a dostatečné orgánové perfuze. U pacientů s těžkou akutní pankreatitidou se rozvíjí capillary leak syndrom s únikem tekutiny do třetího prostoru, jenž může vést k podcenění parenterální hydratace a k rozvoji nekrózy pankreatu a multiorgánové dysfunkci. Při závažné tekutinové dysbalanci s anasarkou je možné zvážit použití eliminace (CVVD). Součástí podpůrné léčby je oxygenoterapie a léčba bolesti. Využívají se opiody jako meperidin a fentanyl v bolusových dávkách nebo v kontinuálním podávání. Dobrou zkušenost jsme na našem pracovišti udělali s epidurální anestézií v kombinaci s kontinuálním podáváním piritramidu.

K zajištění dostatečného nutričního stavu pacienta je preferován enterální příjem před parenterální výživou. Výhodami enterální výživy je udržení střevní bariéry a vyloučení přestupu bakterií ze střev. Většina prací k zajištění enetrální výživy dává přednost nasojejunální sondě, která je buď endoskopicky nebo pod radiologickou kontrolou zavedena za ligamentum Treitzi, ale v komplikovaných případech se nabízí jako jednodušší alternativa kontinuální podávání výživy nasogastrickou sondou. V případech, že enterální výživa není tolerována a vede k exacerbaci nemoci, je nutné zajistit dostatečný kalorický příjem parenterální cestou.

Nejčastější příčinou mortality a morbidity u akutní nekrotizující pankreatitidy je přítomnost infekce Gram negativní flórou. Aktuálně i přes neprokázanou infekci pankreatu je doporučena profylaktická antibiotická léčba imipeny nebo meropeny při nekrotickém zánětu, který postihuje více než 30 % slinivky břišní. Když léčba ATB zůstává bez odezvy, je indikována aspirace tenkou jehlou pod CT kontrolou k průkazu infekce a k získání materiálu ke kultivaci.

U pacientů s nekrózou pankreatu při progresi nemoci může být indikovaná chirurgická intervence. Snahou je minimalizovat invazivitu výkonů, proto jsou doporučeny perkutánní drenáže pod CT kontrolou, endoskopické drenáže nebo minimální invazivní laparoskopická ošetření nekróz (debridement), abscesu, kolekce tekutiny a pseudocyst. U některých pacientů je ale nutná opakovaná chirurgická otevřená nekrektomie s ošetřením komplikací.

Do množiny péče o dětské pacienty s akutní pankreatitidou patří i léčba spojených onemocnění a eliminace rizikových predisponujících faktorů. U biliární pankreatitidy způsobené žlučovými kameny nebo sludgem je potřeba zvážit provedení endoskopické retrográdní cholangiografie s papilosfinkterotomií, která by při závažných známkách obstrukce nebo infekce měla být realizována do 72 hodin. Cholecystolitiáza je po zhojení indikací k provedení cholecystektomie.

39.4. Nealkoholické ztučnění jater u dětí

Jak v odborné literatuře, tak i v populárně naučných časopisech přibývá zpráv, že v posledních dvou dekádách rychle narůstá počet obézních jedinců v dospělém i dětském věku. Jedná se o globální problém celé populace této planety. Počet obézních pacientů se liší v jednotlivých zemích v závislosti na životním stylu, dietních zvyklostech a etniku. Vznik obezity u dětí je přibližně ze 40 % podmíněn genetickými faktory. V 60 % je příčina obezity v úzkém vztahu s negativním vlivem zevního prostředí. Děti tráví mnohem více času doma před televizí, ve škole nebo v zaměstnání, málo se věnují sportovním aktivitám. Jejich energetický výdej dostatečně nekompenzuje nadměrný energetický příjem. V dietních návycích současné dětské populace je významně méně zastoupena zelenina, ovoce, tmavé pečivo a ryby. Nadměrný energetický příjem není dostatečně kompenzován energetickým výdejem.

Růst výskytu obezity u dětí a dospívajících vede ke zvýšenému nárůstu metabolických komplikací obdobných jako u dospělých pacientů s metabolickým syndromem (MS). U dospělých pacientů je jako jaterní manifestace MS považována nemoc nealkoholických ztučnělých jater (nonalcoholic fatty liver disease – NAFLD). Podobně jako u dospělých je NAFLD nejčastější příčinou jaterního onemocnění v preadolescentním a adolescentním věku, je běžnější u chlapců než u dívek. Prevalence NAFLD v těchto věkových kategoriích je ve Spojených státech a v Asii přibližně 3 %. Zvýšený výskyt je velmi pravděpodobně spojen s dramatickým růstem obezity u dětí, stává se velmi důležitým zdravotním problémem se závažnými důsledky a nevyhýbá se žádnému světadílu. Incidence NAFLD u obézních dětí je 53 %.

Klinické příznaky

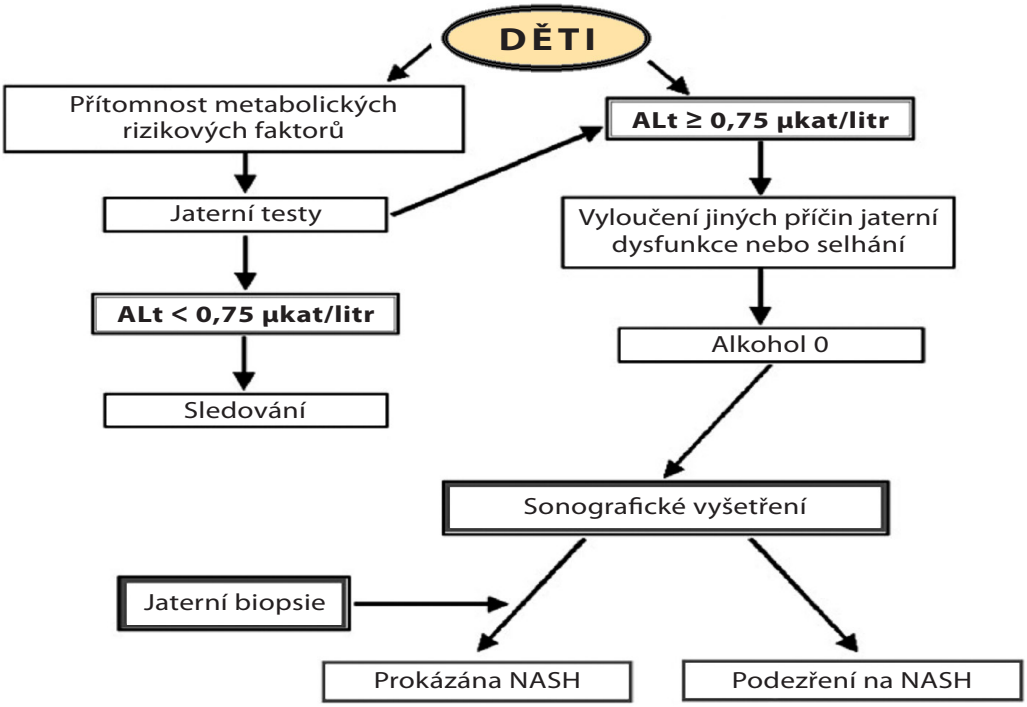
Podezření na NAFLD je spojeno se zvýšenými hladinami transamináz anebo průkazem steatózy jater při zobrazovacích vyšetřeních. Většina pacientů je asymptomatická, přibližně 50 % udává bolesti břicha. Únavnost je popsána u 28 % dětí. Při fyzikálním vyšetření je přítomna hepatomegalie u 1/4 pacientů, výjimečně je přítomna splenomegalie. Až u poloviny pacientů s nealkoholickou steatohepatitidou a hyperinsulinismem je na kůži diagnostikována acantosis nigricans. Diagnóza NAFLD vyžaduje vyloučení jiných forem chronických nemocí jater spojených se steatózou (tab. 39.12).

Tab. 39.12: Diferenciální diagnóza steatózy

Všeobecné/výživové	akutní systémové nemoci
	akutní hladovění
	proteinová malnutrice
	totální parenterální nutrice
	nespecifický zánět střev
	celiakie
Infekce	hepatitida B a C
Metabolické	cystická fibróza
	Wilsonova nemoc
	eficit alfa-1-antitrypsinu
	galaktosémie
	fruktosémie
	choroba ze střádání esterů cholesterolu
	glykogenózy
	mitochondrialní a peroxisomalní defekty oxidace mastných kyselin
	lipodystrofie
	abetalipoproteinémie
	Schwachmanův syndrom
Lékové postižení	Amiodaron
	Methotrexát
	Prednisolon
	L-asparagináza
	vitamín A
	Valproát
	Tamoxifen
	Zidovudine + anti-HIV léčba
Toxické látky	etanol
	extáze

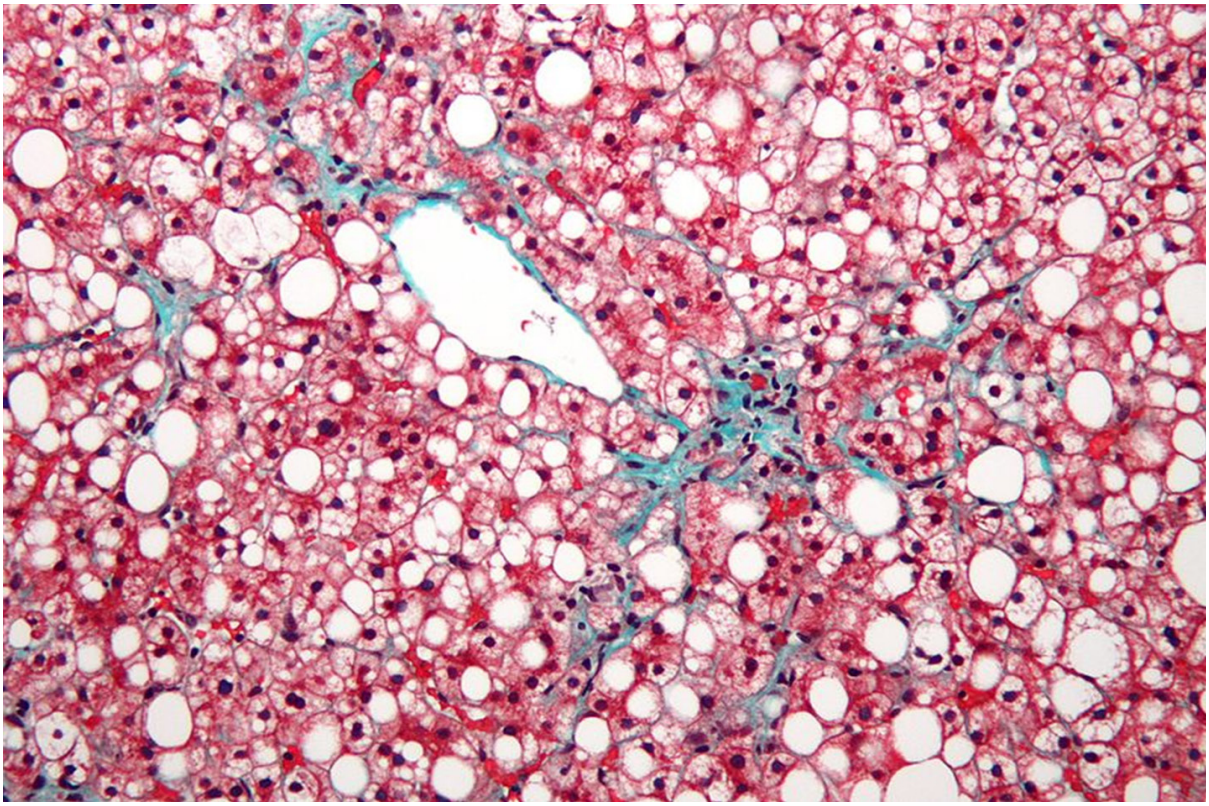
Diagnóza

K diagnóze NAFLD přispívají neinvazivní zobrazovací techniky jako ultrazvuk, počítačová tomografie a magnetická rezonance. Nejvíce se využívá sonografické vyšetření, ale s poklesem obsahu tuku v hepatocytech klesá i senzitivita metody. CT vyšetření pro svoji radiační zátěž není indikováno k vyšetření prosté steatózy bez jiné klinické indikace. MR vyšetření je nejcitlivější při nízkém obsahu tuku v hepatocytech. Naneštěstí žádná biochemická ani radiologická vyšetření neodliší prostou steatózu od nonalkoholické steatohepatitidy a cirhózy. K definitivní diagnóze je vždy nutné provést jaterní biopsii a histologické vyšetření jaterní tkáně (schema 39.1).



Schema 39.1: Postup při diagnóze NAFLD

Diagnóza NAFLD je definována ≥ 5 % tukově změněnýmch hepatocytů při histologickém vyšetření. Při kvantitativním hodnocení byla jako lehká hodnocena steatóza v rozsahu 5–33 %, jako střední v rozsahu 34–66 % a v rozsahu 67–100 % jako těžká. Histologický obraz NAFDL sahá od prosté steatózy (obr. 39.9) k nonalkoholické steatohepatitidě (NASH), která je charakterizována zánětem a různým stupněm jaterní fibrózy. U pediatrických pacientů byly popsány dva podtypy NASH. Typ 1, který je popsán u dospělých, je charakterizován steatózou, balónovou degenerací hepatocytů a perisinusoidální fibrózou a typ 2, který se častěji vyskytuje u dětí, je charakterizován steatózou, portálním zánětem a portální fibrózou. Děti s typem 2 NASH jsou mladší, obéznější a častěji jsou to chlapci. Dá se předpokládat, že svou roli sehrávají pohlavní hormony především vyšší hladiny estrogenů u dospívajících dívek, u kterých výskyt NASH je nižší a dominuje typ 2 NASH. Poměr estrogen/testosteron je potenciálně důležitým mediátorem v rozvoji inzulínové rezistence a jaterní steatózy. Pokročilá stadia NAFLD jsou podle výsledků spojena se starším věkem, vyšším BMI, diabetem, hypertenzí, vysokými triacylglyceroly a inzulínovou rezistencí. Na závažnější onemocnění ukazuje i poměr AST/ALT > 1.



Obr. 39.9: Histologický obraz makrovesikulární steatózy u NAFLD

Patogeneze

Široce přijímaná hypotéza patogeneze NASH je 2-hit teorie, při které dochází nejprve k akumulaci tuků v hepatocytech vlivem obezity a inzulínové rezistence, což vede k poškození jaterní buňky, zánětu a vzniku fibrózy. Na patogenezi zánětu se velmi pravděpodobně podílí oxidační stres navozený peroxidací lipidů a uvolněním a působením cytokininů. Některé teorie kladou větší důraz na potencionální roli volných mastných kyselin. Etiopatogeneze NAFLD je však multifaktoriální a její rozvoj je ovlivňován genetickými, endokrinními a metabolickými vlivy včetně působení vnějšího prostředí.

Léčba

V současné době neexistuje léková terapie k léčbě NAFLD. Protože nebezpečí progrese jaterního postižení je spojeno s nadváhou a obezitou, je doporučena změna životního stylu včetně dietních opatření. Tato nejjednodušší opatření přinášejí nejlepší efekt, i když již nemá vliv na regresi vzniklé fibrózy. Z léků se zkouší antioxidanty (vitamín E), ursodeoxycholová kyselina a u dětí s inzulínovou rezistencí podávání antidiabetik (metformin), u kterého bylo popsáno signifikantní zlepšení ALT a steatózy.

Doporučená literatura

1. Pacifico l: et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver dinase: A clinical and laboratoř challenge. World J Hepatol 2010;2(7),275–288.
2. Alisi A et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease in 2009. J Pediatr 2009;155(4),469–474.

3. Schwimmer JB et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver dinase. Hepatologhy 2005; 42(3),641–649.
4. Loomba R. et al. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver dinase. Hepatology 2009;50(4),1282–1292.
5. Dědek P: Autoimunní onemocnění jater v dětském věku – část I. Čes-slov Pediat 2010;65(12),694–705
6. Dědek P: Autoimunní onemocnění jater v dětském věku – část II. Čes-slov Pediat 2011;66(1),26–33
7. Mieli-Vergani G., Vergani D: Autoimmune paediatric liver disease World J Gastroenterol 2008;14(21), 3360–3367
8. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD et al: Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010;51(6),2193–2213
9. Ibrahim AS, Lindor KD: Current Management of Primary Sclerosing Cholangitis in Pediatric Patients. Pediatr Drugs 2011;13(2), 87–95
10. Squires RH, Schneider BL, Bucuvalas J. et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. J.Pediatr. 2005;148:652–658.
11. Bernal W., AuzingerG., Dhawan A. Acute liver failure. Lancet 2010;376:190–201.
12. Vege SS. Treatment of acute pankreatitis http://www.uptodate.com.
13. Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;52:262–270.

40 Dědičné metabolické poruchy

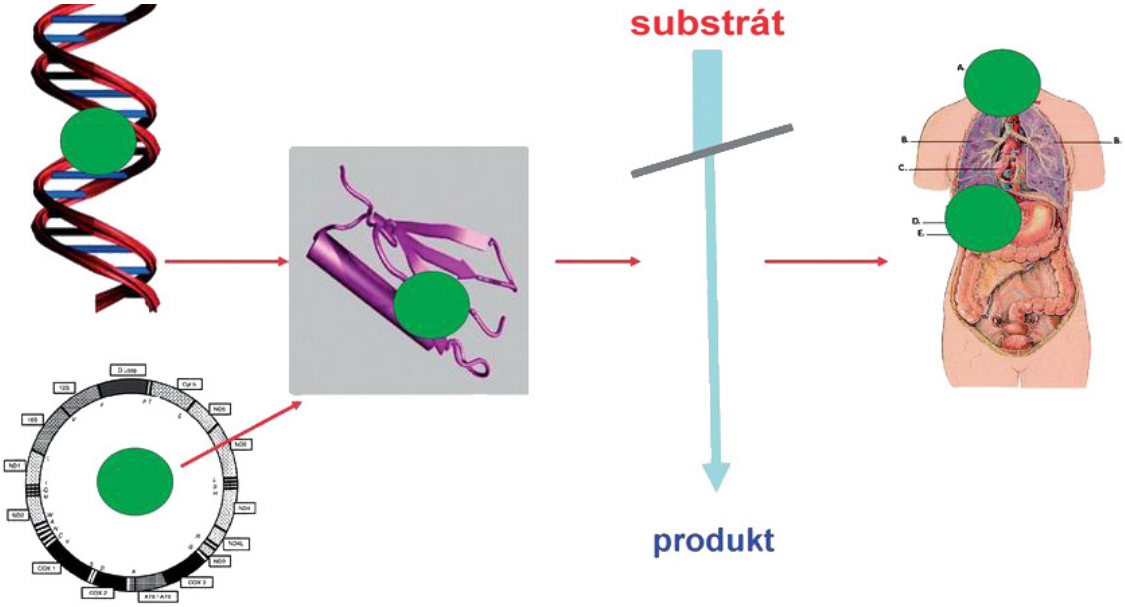
Vratislav Smolka

A. E. Garrod v roce 1908 poprvé použil termín dědičné metabolické poruchy (inborn errors of metabolism) k popsání v té době čtyř rozpoznaných chorob: alkaptonurie, pentosurie, cystinurie a albinismu. Dědičné metabolické poruchy (DMP) představují heterogenní skupinu přibližně 800–900 nemocí, jejichž společným rysem je přítomnost biochemických či enzymatických odchylek zjistitelných pouze speciálním vyšetřením. I když jednotlivé DMP jsou vzácné, tak velmi konzervativní odhady hovoří o kumulativní incidenci všech známých DMP nejméně 1 : 500, což znamená, že každý praktický lékař pro dítě a dorost má ve svém obvodu nejméně dva nebo i více pacientů s DMP.

Látková přeměna v lidském organizmu je tvořena nekonečným množstvím metabolických dějů, při kterých se tvoří látky potřebné pro funkci buněk, ale na druhé straně vede také k odbourávání metabolitů, které již pro organizmus nemají význam. Metabolické procesy jsou katalyzovány jednotlivými enzymy a jejich chybění nebo dysfunkčnost narušuje fyziologický průběh metabolických procesů.

Dědičné metabolické poruchy můžeme definovat jako geneticky podmíněné enzymopatie. Většina DMP je dědičná autozomálně recesivně. Méně často se setkáváme s autozomálně dominantní dědičností. Jsou známy dědičné poruchy s vazbou na X chromozom, poruchy s multifaktoriálně podmíněnou dědičností (diabetes mellitus) nebo s maternální dědičností. K nedostatečné tvorbě enzymu či potřebného proteinu dochází následkem mutací nukleární či mitochondriální DNA. Dědičnost metabolických onemocnění, která jsou způsobena mutacemi genu v nukleární DNA, se řídí Mendelovými zákony nejčastěji s autosomálně recesivním nebo gonosomálně recesivním typem přenosu. Onemocnění způsobená bodovými mutacemi v mitochondriální DNA (mtDNA) jsou charakterizována materiálním typem dědičnosti. „Large-scale rearrangements“ (velké delece) v mtDNA jsou obvykle sporadické, naopak mnohočetné mtDNA delece i mtDNA deplece jsou způsobeny mutacemi v jaderných genech.

Základním patogenetickým mechanizmem u DMP je buď hromadění substrátů enzymové reakce nad blokem nebo chybění produktů pod blokem, či kombinace obou těchto mechanizmů (obr. 40.1). Odpovídající změny lze nalézt při postižení transportu látky mezi dvěma kompartmenty oddělenými membránou.



Obr. 40.1: Patogeneze DMP
Zjednodušené schéma patogeneze ukazuje jako základní příčinu DMP mutace v nukleárních nebo mitochondriálních genech. Snížené množství a/nebo změněná funkce genového produktu (nejčastěji enzymu nebo transportního proteinu) vede následně k nahromadění substrátu a nedostatečné tvorbě produktu v příslušných metabolických či transportních reakcích. Kombinací obou těchto mechanizmů dochází k postižení různých orgánů a vzniku klinických příznaků.
Zdroj: http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/dedicne-metabolicke-poruchy-v-pediatrii-454093
Autor: Kožich V, Zeman J: Dědičné metabolické poruchy v pediatrii. Postgraduální medicína, 2010,7.

Z patofyziologického hlediska můžeme metabolické vady rozdělit do tří diagnostických skupin:

- Skupina 1: Poruchy s komplexními molekulami
  Tyto poruchy postihují buněčné organely a zahrnují nemoci s poruchou syntézy nebo katabolizmu komplexních molekul. Symptomy nemocí jsou trvalé, progresivní a nejsou závislé na vnějších vlivech. Do této skupiny patří všechna lysozomální a peroxisomální onemocnění, poruchy intracelulárního transportu, poruchy glykosylace a poruchy syntézy cholesterolu.
- Skupina 2: DMP vedoucí k intoxikaci
  V této skupině jsou metabolické poruchy, u kterých nahromadění toxických látek před enzymatickým blokem vede k akutní nebo progresivní intoxikaci. Tato skupina zahrnuje aminoacidopatie, většinu organických acidurií, poruchy z deficitu enzymů cyklu močoviny, poruchy metabolizmu cukrů, intoxikace kovy a porfyrie.
- Skupina 3: DMP zahrnující energetický metabolizmus
  Do skupiny jsou zařazeny metabolické poruchy, jejichž symptomy jsou výsledkem deficitu produkce nebo využití energie. Defekt může být lokalizován v játrech, svalech, myokardu, mozku nebo v jiných tkáních. Do této skupiny patří glykogenózy, poruchy glukoneogeneze, poruchy metabolizmu kreatinu, kongenitální laktátové acidémie, poruchy oxidace mastných kyselin, nemoci mitochondriálního respiračního řetězce a poruchy ketolýzy.

Klinické příznaky

První klinické příznaky DMP se mohou manifestovat od novorozeneckého období přes dětský věk až do dospělosti, ale mohou se projevit i prenatálně. Podle klinických projevů se mohou rozdělit na čtyři skupiny s podobnou symptomatologií:

– **1. skupina – akutní stavy v novorozeneckém věku**
  Akutní začátek závažných metabolických odchylek v novorozeneckém věku má často velmi podobný klinický obraz, který může akutně manifestovat pod obrazem septického stavu, RDS syndromu, srdečního selhání, jaterního postižení či akutně probíhající encefalopatie. V klinickém obraze dominují nespecifické příznaky jako letargie, poruchy vědomí, křeče, hypotonie, tachypnoe, nechutenství, zvracení často spojené s výrazným váhovým úbytkem a hepatomegalie. Tyto příznaky, které jsou typické pro intoxikační typ metabolických poruch, se mohou objevit již několik hodin až týdnů po narození zdravého novorozence s negativní prenatální i perinatální anamnézou. U metabolických vad charakterizovaných poruchou tvorby energie většinou není začátek příznaků tak náhlý a často chybí volný asymptomatický interval. Nejčastějšími symptomy jsou těžká generalizovaná hypotonie, hypertrofická kardiomyopatie, rychle se prohlubující neurologické deteriorace. U některých skupin nemocí jsou faciální dysmorfie či orgánové malformace. Kromě těchto nespecifických příznaků existují i příznaky specifické, typické pro určitou metabolickou poruchu, například zápach moči.
– **2. skupina – pozdní začátek akutních a rekurentních symptomů**
  Přibližně u 1/3 pacientů je popsán pozdní začátek metabolické poruchy. Volný interval může být delší než rok, ale může trvat i do školního věku nebo dokonce do dospělosti. Při první akutní atace nemoci může dojít k úmrtí pacienta z nejasné příčiny nebo také naopak ke spontánnímu zlepšení. Mezi jednotlivými atakami, které po sobě následují v různých časových intervalech, mohou být pacienti bez klinických příznaků. Důvodem vzniku akutního stavu jsou infekce, teploty, nedostatečný kalorický příjem, poruchy hydratace nebo často zůstane příčina nejasná. Typickým klinickým příznakem je porucha vědomí, které je spojena s topickým neurologickým nálezem, křečemi nebo intrakraniální hypertenzí. V některých případech jsou popsány poruchy vědomí bez dalších neurologických příznaků, ovšem s patologickými biochemickými nálezy: metabolickou acidózou, hyperamonémií, hypoglykemií. Je samozřejmé, že patologické biochemické nálezy jsou často přítomny u poruch vědomí, které jsou doprovázeny neurologickou nebo jinou symptomatologií. Z dalších klinických projevů DMP s pozdním začátkem jsou popisovány rekurentní ataky ataxie, jaterní kóma s hepatomegalií a psychiatrické nemoci.
– **3. skupina – chronické a progresivní všeobecné symptomy**
  Progredující chronické příznaky je možné rozdělit podle systémového postižení na zažívací, neurologické a svalové. Z poruch zažívacího traktu se nejčastěji vyskytují příznaky anorexie, chronické zvracení, chronické průjmy a neprospívání.

  Z patofyziologického pohledu můžeme oddělit dvě skupiny nemocí zažívacího traktu:
  – systémové,
– nemoci střevní sliznice a poruchy exokrinní funkce pankreatu (glukózo-galaktózová malabsorbce, deficit laktázy, deficit sacharázy a isomaltázy, deficit enterokinázy, abetalipoproteinemie, malabsorpce tryptofanu, malabsorpce methioninu).

  Chronické neurologické příznaky zahrnují psychomotorickou retardaci, křeče, postižení centrálního a periferního nervového systému, sensoneurální defekty. Pro nejednoznačné příznaky je diagnóza těchto onemocnění komplikovaná a důležitou informací, která určí možnou skupinu onemocnění, je věk pacienta v době prvních příznaků. Svalové příznaky jako hypotonie, myalgie, svalová slabost po námaze, snížení svalové síly a hmoty jsou nejčastěji popisovány u mitochondriálních onemocnění, u poruch oxidace mastných kyselin a u glykogenóz.

– **4. skupina – specifické a permanentní symptomy**
  Specifické patologické nálezy, které jsou diagnostikovány u různých systémů (např. kardiomyopatie, alopecie, angiokeratóza, nefrolitiáza, ageneze corpus calosum, katarakta, retinitis pigmentosa, osteoporóza atd.), mohou být typickým nálezem pro velké množství metabolických poruch.

Diagnóza DMP

Správná diagnóza dědičné metabolické vady je velmi důležitá z několika důvodů:
– správně vedená léčba může upravit akutní stav a předejít chronickému postižení,
– léčba může zlepšit některé příznaky nemoci, i když určitý stupeň poškození je již ireverzibilní,
– jestliže léčba není možná nebo je neúspěšná, určení diagnózy pomůže vysvětlit rodičům podstatu nemoci a její prognózu,
– stanovení diagnózy umožní určit genetickou prognózu i možnosti prenatální detekce a může tak ovlivnit rozhodnutí rodičů o budoucím těhotenství.

Základem správné diagnózy je podrobná rodinná a osobní anamnéza. Podezření na možnou dědičnou metabolickou poruchu by měl vzbudit příbuzenský vztah rodičů, nejasné úmrtí sourozence v novorozeneckém věku, porod mrtvého plodu, opakované spontánní aborty, náhlé zhoršení stavu při změnách v dietě, při hladovění nebo při zátěži, která vyžaduje zvýšený energetický příjem. Vyšetření při podezření na dědičnou metabolickou poruchu zahrnuje několik základních biochemických testů, které jsou dostupné ve většině biochemických laboratoří (tab. 40.1).

Tab. 40.1: Laboratorní vyšetření k vyšetření DMP

Příklady nepřímých známek DMP při běžných laboratorních vyšetřeních

Vyšetření moči

- **abnormální zápach** může svědčit pro přítomnost malých těkavých molekul: zpocené nohy (isovalerová acidurie), karamel/javorový sirup (leucinóza), vařené zelí (hypermethioninémie), rybina (trimetylaminurie), myšina (fenylketonurie)
- **abnormální zbarvení** moči nebo plen: červenooranžové (uráty – poruchy metabolismu purinů), černohnědé po delším stání (alkaptonurie), hnědočervené (myoglobinurie), modré (Hartnupova nemoc), zelené (4-OH-butyrátová acidurie)
- **krystalurie:** pro DMP může svědčit přítomnost krystalů cystinu, 2,8-dihydroxyadeninu, xantinu, urátů, oxalátů
- **pH moči:** zvýšené pH v nepřítomnosti močové infekce (renální tubulární acidóza)
- **ketolátky:** zvýšené vylučování ketolátek při současné metabolické acidóze (organické acidurie), absence ketonurie/mírná ketonurie při těžší hypoglykémii (poruchy beta-oxidace mastných kyselin)
- **kyselina močová:** zvýšené denní vylučování (poruchy metabolismu purinů)
- **myoglobin:** ponámahová myoglobinurie (poruchy beta-oxidace mastných kyselin)

Vyšetření krve

- **glykémie:** hypoglykémie na lačno nebo při katabolickém stavu (poruchy beta-oxidace mastných kyselin, jaterní glykogenózy, poruchy glukoneogeneze, mitochondriální nemoci), hypoglykémie po požití fruktózy/sacharózy/sorbitolu (intolerance fruktózy)
- **amoniak:** hyperamonémie (poruchy cyklu močoviny, některé organické acidurie, porucha ATP syntázy)
- **Astrup:** metabolická acidóza (při hromadění organických kyselin – organické acidurie, laktátová acidóza u mitochondriálních poruch, při ztrátách bikarbonátu při generalizované tubulopatii), respirační alkalóza (hyperventilace při hyperamonémii u poruch cyklu močoviny)
- **aminotransferázy/bilirubin:** hepatopatie je nespecifická známka postižení jaterního parenchymu u řady DMP typu nemocí malých molekul
- **kreatinin:** snížená koncentrace se může vyskytovat u poruch biosyntézy kreatinu, zvýšená koncentrace u DMP postihujících renální funkce
- **cholesterol:** snížená koncentrace se může nacházet u Smithova-Lemlova-Opitzova syndromu, zvýšené koncentrace se nacházejí u řady DMP
- **triacylglyceroly:** pseudotriacylglycerolémie (bez odpovídajícího nálezu v elektroforéze lipoproteinů) svědčí pro deficit glycerolkinázy, zvýšené koncentrace triacylglycerolů se vyskytují sekundárně u řady DMP
- **kyselina močová:** snížená koncentrace (izolovaný nebo kombinovaný deficit xanthinoxidázy), zvýšená koncentrace (poruchy metabolismu nebo ledvinného transportu purinů)
- **kreatinkináza a myoglobin:** zvýšené koncentrace (mitochondriální onemocnění, glykogenóza II. typu), ponámahové tranzitorní zvýšení (některé poruchy beta-oxidace mastných kyselin, svalové glykogenózy a některé poruchy metabolismu purinů)
- **alkalická fosfatáza:** snížení při hypofosfatázii, zvýšení nespecificky u renálních osteopatií
- **laktát:** při dodržení podmínek preanalytické fáze a při absenci hypoxie je zvýšená koncentrace laktátu známkou mitochondriálních onemocnění a některých glykogenóz
- **homocystein:** hypohomocysteinémie se vyskytuje u deficitu sulfitoxidázy, výrazná hyperhomocysteinémie u remetylačních a transsulfuračních forem homocystinurie
- **krevní obraz:** makrocytární anémie (poruchy metabolismu homocysteinu, kyseliny listové a kobalaminu, orotová acidurie), trombocytopenie (Gaucherova nemoc)
- **hemokoagulace:** prodloužený APTT a snížený antitrombin III (poruchy glykosylace – CDG syndromy), těžká hypoprodukční koagulopatie (některé DMP postihující játra)

Vyšetření likvoru

- **glykorachie:** hypoglykorachie (porucha transportu glukózy)
- **celková bílkovina:** výrazná hyperproteinorachie (některé lysosomální nemoci typu lipidóz)
- **laktát:** zvýšená koncentrace (mitochondriální poruchy energetického metabolismu)

Zdroj: Postgraduální medicína, http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/dedicne-metabolicke-poruchy-v-pediatrii-454093
Autor: Kožich V, Zeman J: Dědičné metabolické poruchy v pediatrii. Postgraduální medicína, 2010,7.

Patologické výsledky základních biochemických testů a nevyjasněný klinický stav pacienta jsou indikací k dalším metabolickým vyšetřením. U dětí se závažným průběhem nemoci a s podezřením na dědičnou poruchu se odebírají vzorky ke speciálním metabolickým vyšetřením již společně se základními biochemickými testy. Ve vzorcích, které jsou odebrány v akutním stadiu nemoci, je větší pravděpodobnost průkazu patologických metabolitů, a tím i úspěchu při stanovení diagnózy. Speciální vyšetření již patří do programu selektivního screeningu dědičných metabolických poruch, který je prováděn pouze ve specializovaných laboratořích, které se zabývají problematikou DMP (tab. 40.2).

Tab. 40.2: Žádanka na selektivní screening Laboratoře DMP v Olomouci

POŽADAVKY NA VYŠETŘENÍ – volbu označte ☒

☐ Komplexní laboratorní vyšetření s interpretací nálezu - papírek s krví (ks), 2 ml séra a 15 ml ranní moči na ledu

☐ Jednotlivá vyšetření s interpretací nálezu - vyšetření níže upřesněte

☐ Jednotlivá vyšetření bez interpretace - požadavek vyšetření specifikujte níže

☐ **Souhlasím s tím, aby laboratoř v odůvodněném případě doplnila nezbytná vyšetření**

POŽADOVANÁ VYŠETŘENÍ U ČASTÝCH DIFERENCIÁLNĚ DIAGNOSTICKÝCH PROBLÉMŮ – volbu označte ☒

☐ **Neprospívání u kojence:** organické kyseliny, aminokyseliny, sacharidy, kyselina orotová, puriny a pyrimidiny, MPS, OLS, GAA, CDG, chemické zkoušky, arylsulfatasa A, kyselina močová, kreatinin

☐ **Prostá psychomotorická retardace:** organické kyseliny, aminokyseliny, sacharidy, kyselina orotová, puriny a pyrimidiny, MPS, OLS, biotinidasa, kyselina močová, GAA, CDG, chemické zkoušky, arylsulfatasa A, kreatinin

☐ **Hepatopathie:** organické kyseliny, aminokyseliny, sacharidy, galaktosa, galaktosa-1-fosfáturidyltransferasa, kyselina orotová, puriny a pyrimidiny, MPS, OLS, biotinidasa, kyselina močová, chemické zkoušky, sukcinylaceton, arylsulfatasa A, kreatinin

☐ **Neobjasněná hypoglykémie:** glykogen, organické kyseliny, aminokyseliny, sacharidy, karnitin a acylované karnitiny, chemické zkoušky, arylsulfatasa A, kreatinin

☐ **Opakované poruchy vědomí** organické kyseliny, aminokyseliny, kyselina orotová, puriny a pyrimidiny, karnitin a acylované karnitiny, biotinidasa, GAA, CDG, chemické zkoušky, kreatinin

☐ **Urolithiasa** aminokyseliny, kyselina močová, kyselina orotová, puriny a pyrimidiny, kreatinin

JEDNOTLIVÁ VYŠETŘENÍ – volbu označte ☒

☐ chemické zkoušky moči - screening

vyšetření aminokyselin a organických kyselin

☐ aminokyseliny (m)
☐ aminokyseliny (s)
☐ aminokyseliny (l)
☐ organické kyseliny (m)
☐ fenylalanin a tyrosin (s)
☐ homocystein (p)
☐ biotinidasa kvantitativně (s)
☐ sukcinylaceton (m)

vyšetření metabolismu sacharidu

☐ galaktosa-1-fosfát (ks)
☐ galaktosa-1-fosfáturidyltransferasa (ks)

☐ galaktosa kvantitativně (s)
☐ galaktosa kvantitativně (m)
☐ glykogen (ery)
☐ sacharidy (m)
☐ disacharidy (m)
☐ galaktitol (m)

vyšetření peroxisomálních onemocnění

☐ VLCFA a kys. fytanová (s)

vyšetření metabolismu purinu a pyrimidinu

- ☐ puriny a pyrimidiny (m)
- ☐ kyselina orotová (m)
- ☐ nukleotidy (ks)
- ☐ kyselina močová (s)
- ☐ kyselina močová (m)
- ☐ kreatinin (m)

vyšetření střádavých onemocnění

- ☐ oligosacharidy (OLS) + glykopeptidy (m)
- ☐ mukopolysacharidy, kvantitativně (MPS), (m)
- ☐ elektroforéza mukopolysacharidů (m)
- ☐ kyselina sialová - volná/vázaná (m)
- ☐ arylsulfatasa A kvantitativně (s)

vyšetření poruch beta-oxidace mastných kyselin

- ☐ karnitin a acylkarnitiny (s)
- ☐ acylkarnitiny TMS (ks)

vyšetření poruch metabolismu kreatinu

- ☐ guanidinoacetát (GAA), (m)

další vyšetření

- ☐ karbohydrát deficitní glykoproteiny (CDG), (ks,s)

Vybraná vyšetření lze po telefonické domluvě požadovat jako statim.
m – moč: ranní nebo sběr (12, 24 h)
s – sérum
l – likvor: vzorek nutno dodat do 2 hod. po odběru
p – plazma: odběr do EDTA bez venostázy, dopravit do laboratoře na ledu do 30 min. po odběru
ks – krevní skvrna: papírek se suchou kapkou krve (PKU papírek)
ery – erytrocyty: heparinizovaná krev (0,2 ml Na heparinu na 2–3 ml krve), dopravit do laboratoře během 24 hod. při pokojové teplotě

Definitivní diagnóza DMP je dána průkazem snížené aktivity enzymu nebo genovou analýzou se stanovením patologických mutací. V rámci novorozeneckého screeningu se v České republice vyšetřuje fenylketonurie, kongenitální hypotyreóza, kongenitální adrenální hyperplazie a cystická fibróza. Od 1. 10. 2009 se metodou tandemové hmotnostní spektrometrie provádí rozšířený novorozenecký screening na vybrané aminoacidopatie, organické acidurie a poruchy metabolizmu mastných kyselin. Laboratorní vyšetření DPM se provádí ve Všeobecné fakultní nemocnici v Ústavu dědičných metabolických poruch v Praze a v Laboratoři dědičných metabolických poruch ve Fakultní nemocnici v Olomouci. **Pravděpodobnost, že právě jeden konkrétní vyšetřovaný novorozenec bude trpět některým z uvedených onemocnění, je velmi malá. Stane se tak pouze u jednoho dítěte z přibližně 1 150 právě narozených. Právě jemu ale novorozenecký screening pomůže uchránit zdraví, někdy i život, a z hlediska ekonomie zdravotnictví sníží náklady na jeho léčbu, protože náklady na léčbu komplikací vzniklých z pozdě diagnostikované choroby bývají mnohem vyšší.**

DMP v rámci novorozeneckého screeningu v České republice

- dědičné poruchy metabolizmu **aminokyselin a organické acidurie,**
- **leucinóza** (nemoc javorového sirupu, MSUD),
- **glutarová acidurie** typ I (GA I),
- **izovalerová acidurie** (IVA),
- dědičné poruchy metabolizmu **mastných kyselin**:
  - deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (**deficit MCAD**),

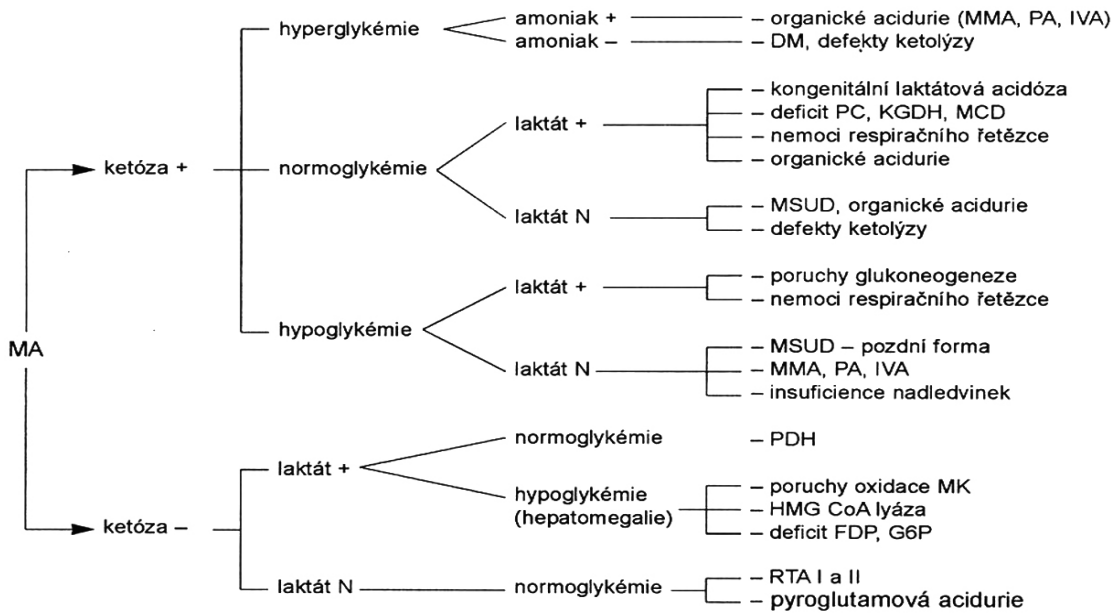
- deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (deficit LCHAD),
- deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (deficit VLCAD),
- deficit karnitinpalmitoyltransferázy I (CPT I),
- deficit karnitinpalmitoyltransferázy II (CPT II),
- deficit karnitinacylkarnitintranslokázy (CACT).

40.1 Metabolické odchylky

Některé patologické výsledky běžných biochemických vyšetření jsou velmi přínosné k základní orientaci v diagnostice DMP, např. metabolická acidóza, laktacidémie, hypoglykémie, hyperamonémie.

40.1.1 Metabolická acidóza

Metabolická acidóza (MA) je častým nálezem, např. u infekcí, těžkých katabolických stavů, dehydratací, intoxikací, tkáňové hypoxii. Po vyloučení těchto diagnóz je nutné v rámci diferenciální diagnostiky pomýšlet i na DMP. Metabolická acidóza bez přítomné ketózy je spojena s deficitem komplexu pyruvátdehydrogenázy (PDH), s poruchami oxidace mastných kyselin a některými nemocemi glukoneogeneze, které jsou doprovázeny mírnou laktacidémií. Všechny tyto poruchy, kromě deficitu PDH komplexu, jsou v kritických fázích provázeny nízkou hladinou glykémie. Při MA s normálním anion-gap, bez laktacidémie a hypoglykémie je velmi pravděpodobnou diagnózou renální tubulární acidóza. Když je MA spojená s ketózou, je hladina glukózy důležitou diferenciálně diagnostickou informací. Hyperglykémii s ketózou zjišťujeme nejčastěji u inzulín-dependentního diabetes mellitus. Ketoacidóza je ještě diagnostikována u poruch metabolizmu aminokyselin s rozvětveným řetězcem, ketolytických defektů, organických acidurií, u kterých může být zvýšená i hladina laktátu (schéma 40.1).

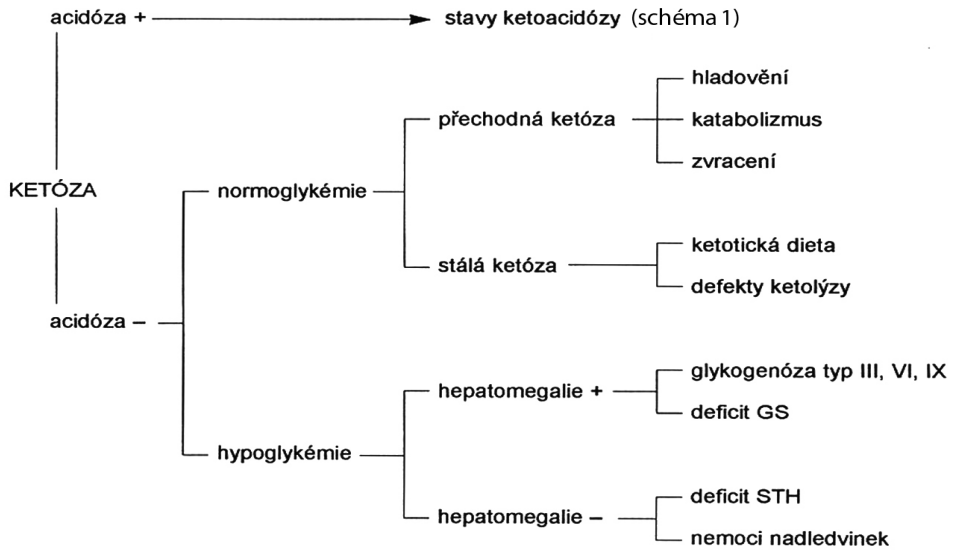


MA – metabolická acidóza, MK – mastné kyseliny, MMA – metylmalonová acidurie, PA – propionová acidurie, IVA – isovalerová acidurie, PC – pyruvát kináza, MSUD – nemoc javorového sirupu, GS – glykogen syntetáza, PDH – pyruvát dehydrogenáza, HMG-CoA – 3 – hydroxyl – 3 – metylglutaryl koenzym A, G6P – glukózo – 6 – fosfatáza, KGDH – alfa – ketoglutarátdehydrogenáza, FDP – fruktózo-difosfatáza, MCD – karboxylový deficit, N – normální hodnoty, + – zvýšené hodnoty

Schéma 40.1: Metabolická acidóza MA
Zdroj: Fernandes J. et al: Inborn Metabolic Disease, Diagnosis and Treatment, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2000, 2006.

40.1.2 Ketóza

Ketonurie by měla být vždy považována za abnormní nález v novorozeneckém věku, ale jinak může být přechodným fyziologickým nálezem, který odpovídá akutnímu nutričnímu stavu. Přetrvávající ketóza je přítomna u ketolytických defektů. Ketonurie při hladovění bez metabolické acidózy je sledována u glykogenózy typ III (schéma 40.2).



GS – glykogen syntetáza, STH – růstový hormon

Schéma 40.2: Ketóza
Zdroj: Fernandes J. et al: Inborn Metabolic Disease, Diagnosis and Treatment, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2000, 2006.

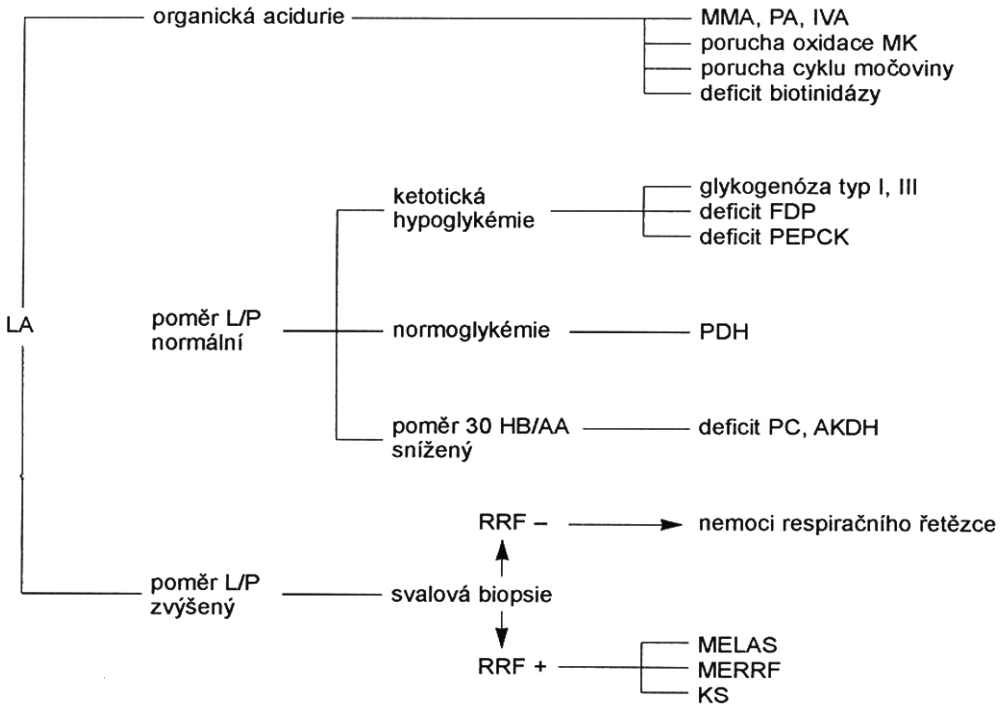
40.1.3 Laktátová acidémie (LA)

Laktát a pyruvát jsou normální metabolity a jejich hladiny v krvi a jejich poměr (L/P) odpovídají redoxnímu stavu buněk. Pyruvát vzniká především při glykolytickém metabolizmu v cytosolu buněk a deaminací alaninu, který je hlavní glukoneogenetickou aminokyselinou. Laktát je konečný produkt anaerobního metabolizmu glukózy a je reverzibilně přeměňován na pyruvát. Hladina laktátu závisí jak na koncentraci pyruvátu, tak na tkáňové oxygenaci (mitochondriální oxidace).

Hladiny laktátu jsou sekundárně zvýšeny při selhání buněčného dýchání, především při šokových stavech a tkáňové hypoxii. Sekundární hyperlaktacidémie u DMP je popisována u organických acidurií, poruch cyklu močoviny, poruch oxidace mastných kyselin. Primární laktacidémii můžeme rozdělit mezi čtyři skupiny metabolických poruch:

- nemoci metabolizmu jaterního glykogenu,
- nemoci jaterní glukoneogeneze,
- abnormality laktát-pyruvátové oxidace, deficit PDH komplexu, defekty v Krebsově cyklu,
- deficitní aktivity jedné nebo více komponent respiračního řetězce.

Při nemocech glukoneogeneze dosahují hladiny laktátu nejvyšší hodnoty při hladovění a hypoglykémii. Naproti tomu glykogenózy typu III a VI mají hyperlaktacidémii postprandiálně po dietě bohaté na cukry. Laktacidémie je přítomna před i po jídle u deficitu pyruvát karboxylázy. U deficitu PDH, alfa-ketoglutarát dehydrogenázy a komponent respiračního řetězce dosahují hladiny laktátu svého maxima po jídle (schéma 40.3).



MMA – metylmalonová acidurie, IVA – isovalerová acidurie, PA – propionová acidurie, MK – mastné kyseliny, FDP – fruktózo-difosfatáza, PEPCK – fosfoenolpyruvát karbox kináza, PDH – pyruvát dehydrogenáza, RRF – red ragged fibers, LA – laktátová acidémie, MELAS – encefalomyopatie s laktátovou acidózou a epizodami připomínajícími iktus, MERRF – encefalomyopatie s red ragged fibers

Schéma 40.3: Laktátová acidémie
Zdroj: Fernandes J. et al: Inborn Metabolic Disease, Diagnosis and Treatment, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2000, 2006.

40.1.4 Hypoglykémie

Hypoglykémie je frekventním nálezem u DMP. U hypoglykémií je důležité odlišení neketotické a ketotické formy. Ranní hypoglykémie s ketózou bez MA jsou pouze vzácně spojeny s poruchou metabolizmu. U neketotické formy je nutné vyloučit poruchy β-oxidace mastných kyselin, deficit glukózo-6-fosfatázy, při nálezu redukujících cukrů v moči je nutné vyloučit galaktosémii a intoleranci fruktózy. Ketotická hypoglykémie doprovází organické acidurie (methylmalonová, propionová, isovalerová), MSUD, glykogenózy typu III, VI, IX, deficit glykogen syntetázy. Již po krátkém hladovění může být ketotická hypoglykémie u centrální i periferní adrenální insuficience, deficitu STH a hyperinzulinismu.

40.1.5 Hyperamonémie

Diferenciální diagnostika hyperamonémií je hodně široká. Nejběžnější skupiny dědičných metabolických poruch s hyperamonémií jsou:

- nemoci z deficitu enzymů cyklu močoviny,
- transportní defekty močovinových intermediátorů,
- organické acidurie,
- poruchy oxidace mastných kyselin.

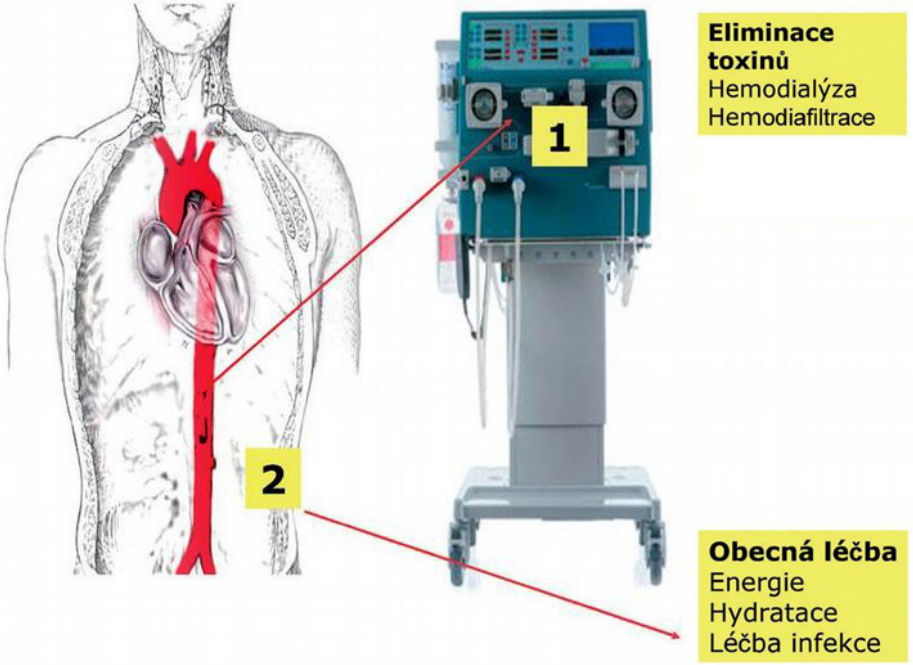
Od hyperamonémie u DMP je nutné odlišit získané, sekundární hyperamonémie:

- tranzientní hyperamonémie novorozenců,
- Reyův syndrom,
- akutní a chronické jaterní selhání,
- akutní a chronické ledvinné selhání,
- obstipace,
- léčba kyselinou valproovou,
- infekce bakteriemi s pozitivní ureázou,
- léčba leukemií.

40.2. Akutní léčba metabolických krizí

U akutně nemocného dítěte, u kterého bylo vysloveno podezření na DMP, je nutné neprodleně odebrat krev, moč, krevní skvrnu k biochemickému vyšetření a následně zahájit léčbu akutní dekompenzace. Prvním krokem je zastavení perorálního příjmu nemocného a zajištění dostatečného parenterálního přívodu tekutin k udržení pozitivní nebo vyrovnané bilance tekutin dle aktuálního stavu hydratace pacienta. K zajištění oběhové stability jsou indikovány krystaloidy a k udržení hladin glykémií jsou doplněny o roztoky glukózy. Na základě klinického stavu je potřebné zajistit ventilační a cirkulační podporu, korigovat MA při poklesu pH pod 7,20 a upravit vnitřní prostředí včetně minerálního rozvratu. Většina dětí je v době krize v katabolické fázi a je potřeba úplnou parenterální výživou převést pacienty do anabolického stavu. Dostatečný kalorický příjem by měl být zajištěn do stanovení diagnózy směsí glukózy a lipidů. Při protrahované parenterální výživě přidáváme směs aminokyselin v počáteční dávce 0,5g/kg/den. Léčba je doplněna o přidání multivitamínové směsi a kromě poruch beta oxidace i karnitinu. Vysoký přívod glukózy může zhoršovat laktátovou acidózu u deficitu PDH komplexu. U hyperamonémie se výrazně redukuje přívod bílkovin a při hodnotách nad 200μmol/l jsou zcela vyloučeny včetně aminokyselin při parenterální výživě. Léčba hyperamonémií je doplněna

o podání benzoátu sodného, fenylbutyrátu sodného a L-argininu. K eliminaci toxických produktů v akutní fázi DMP se používá hemodialýza nebo hemodiafiltrace.

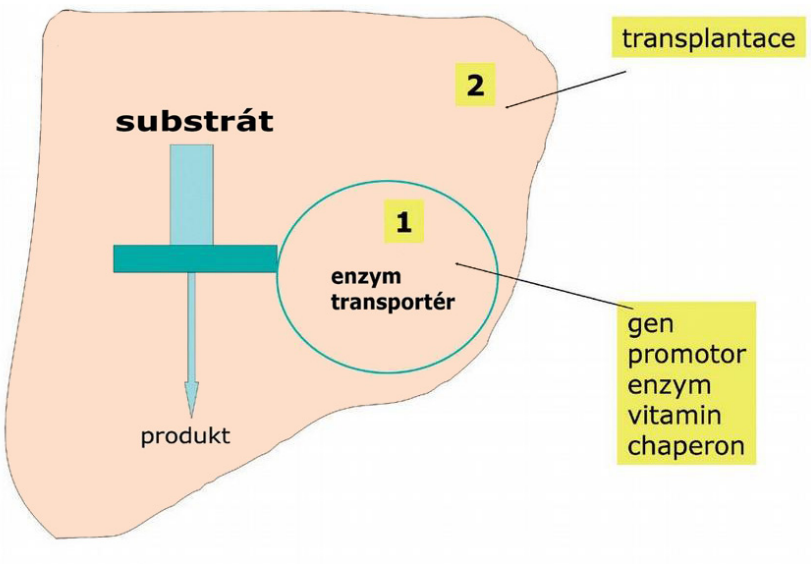


Obr. 40.2: Akutní nespecifická léčba DMP
Léčba DMP – celková nespecifická léčba. U pacientů s DMP je v různé míře indikovaná i nespecifická celková léčba.
1. Eliminační techniky se uplatňují v léčbě akutních dekompenzací (zejména u poruch cyklu močoviny, některých jiných aminoacidopatií a u organických acidurií).
2. Pacienti s DMP vyžadují rovněž řadu nespecifických a podpůrných léčebných postupů dle typu nemoci a orgánového postižení.
Zdroj: Postgraduální medicína, http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/dedicne-metabolicke-poruchy-v-pediatrii-454093
Autor: Kožich V., Zeman J.: Dědičné metabolické poruchy v pediatrii. Postgraduální medicína, 2010, 7.

Dlouhodobá léčba

V souvislosti s rozvojem poznání se neustále rozšiřuje počet úspěšně léčitelných dědičných metabolických poruch. Nějaká forma léčebného zásahu je dnes možná přibližně u jedné třetiny pacientů s DMP, u řady dalších DMP je léčba ve fázi výzkumu. Dlouhodobá léčba DMP je zaměřena na (obr. 40.3):

- snížení substrátu vstupujícího do porušené metabolické cesty,
- úpravu nedostatku produktu,
- snížení toxicity výsledného metabolitu,
- stimulaci reziduálního enzymu,
- náhradu chybějícího enzymu.



Obr. 40.3: Kauzální typ léčby DMP
1. Skutečně kauzální léčba DMP (tj. korekce mutací přímo v genu nebo ovlivnění exprese genů na úrovni promotorů) je zatím ve fázi výzkumu. Nedostatečné množství nebo sníženou funkci enzymů lze u některých DMP korigovat dodáním rekombinantně vyrobeného enzymu nebo podporou stability a funkce mutantního enzymu pomocí farmakologických chaperonů či velkých dávek vitamínů.
2. Pokud se enzymový deficit projevuje pouze v určitých tkáních či orgánech, může být příslušná DMP léčena transplantací (nejčastěji transplantace hematopoietickými kmenovými buňkami nebo transplantací jater ledvin a srdce).
Zdroj: Postgraduální medicína, http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/dedicne-metabolicke-poruchy-v-pediatrii-454093
Autor: Kožich V., Zeman J.: Dědičné metabolické poruchy v pediatrii. Postgraduální medicína, 2010, 7.

40.3 Poruchy mitochondriálního metabolizmu

Mitochondriální onemocnění jsou dědičná metabolická onemocnění způsobená mutací buď v nukleárních genech pro mitochondriální enzymy s Mendelovskou dědičností nebo mutacemi v mitochondriální DNA (mtDNA). Tyto poruchy se vyznačují specifickým typem maternální dědičnosti (schéma 40.5) a velmi vzácně paternální dědičností s výraznou variabilitou manifestace onemocnění. Nemoc se projeví při zastoupení 60–90 % mutantních mitochondrií v tkáňové buňce. Incidence mitochondriálních onemocnění je udávána u 11,5 postižených na 100 000 obyvatel.

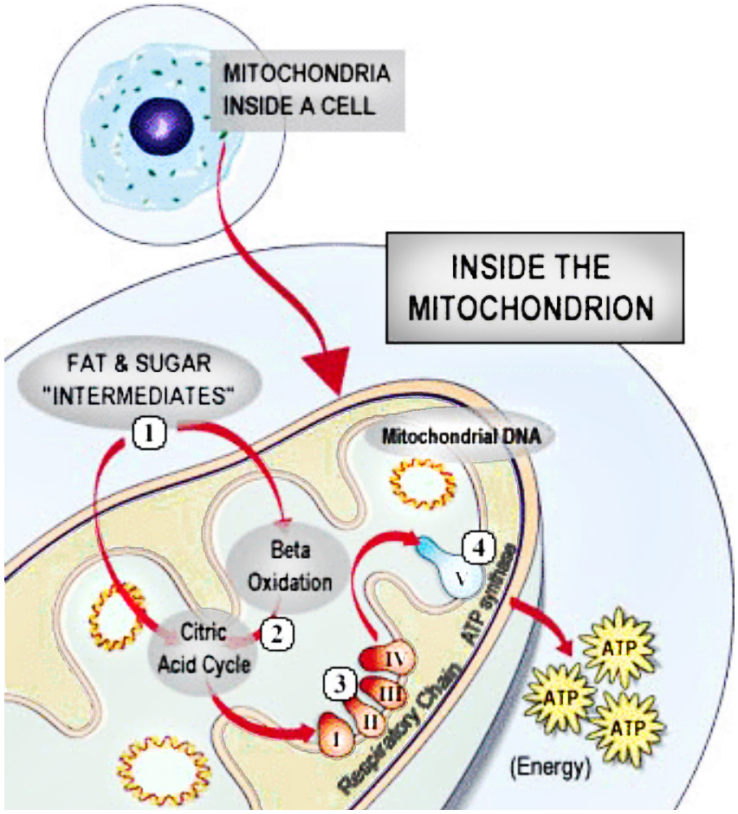


Schéma 40.5: Schéma mitochondriálních nemocí
Zdroj: http://www.mitochondrial-disorder-information.com/what_is_mitochondria.html

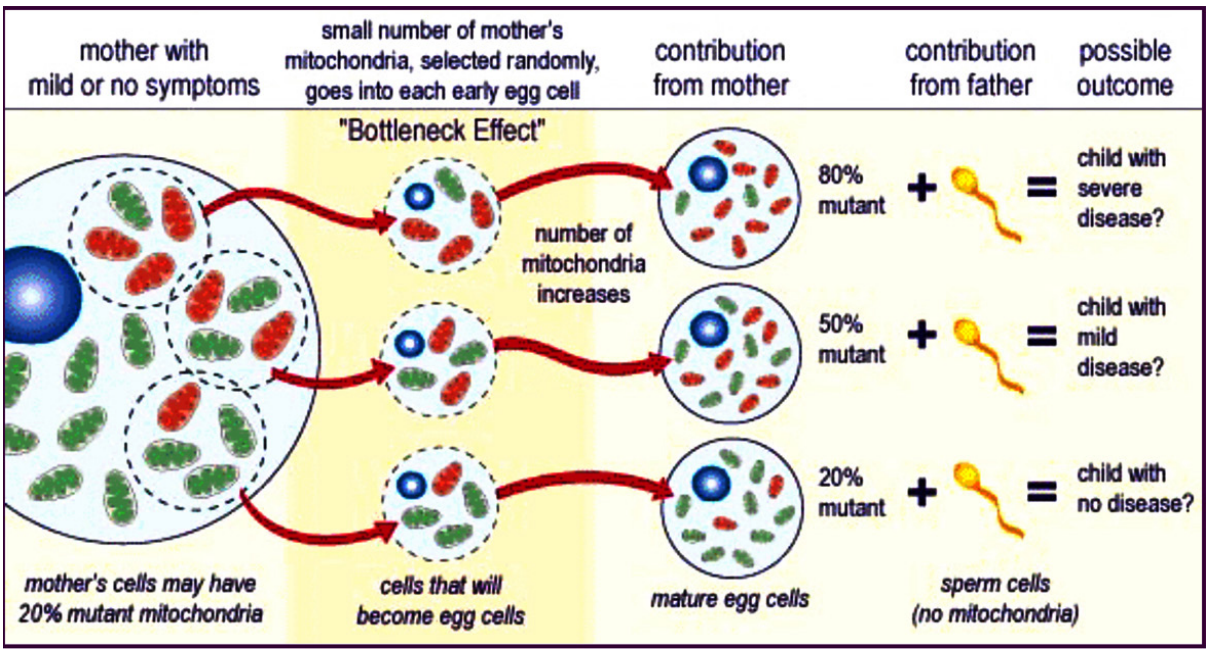


Schéma 40.6: Maternální dědičnost
Zdroj: http://www.mitochondrial-disorder-information.com/what_is_mitochondria.html

Mitochondriální nemoci mohou být rozděleny:

1. poruchy oxidativní fosforylace (OXPHOS),
2. poruchy metabolizmu pyruvátdehydrogenázového komplexu a cyklu trikarboxylových kyselin,
3. poruchy metabolizmu mastných kyselin,
4. poruchy ketogeneze a ketolýzy,
5. syndromy s deficitem kreatinu.

40.3.1 Poruchy oxidativní fosforylace (OXPHOS)

Respirační řetězec tvoří čtyři enzymové komplexy a mitochondriální ATP syntázou, nachází se na vnitřní membráně mitochondrií (schéma 40.7). Jejich proteiny jsou kódovány jak nukleární, tak mitochondriální DNA, což má vliv na jejich dědičnost.

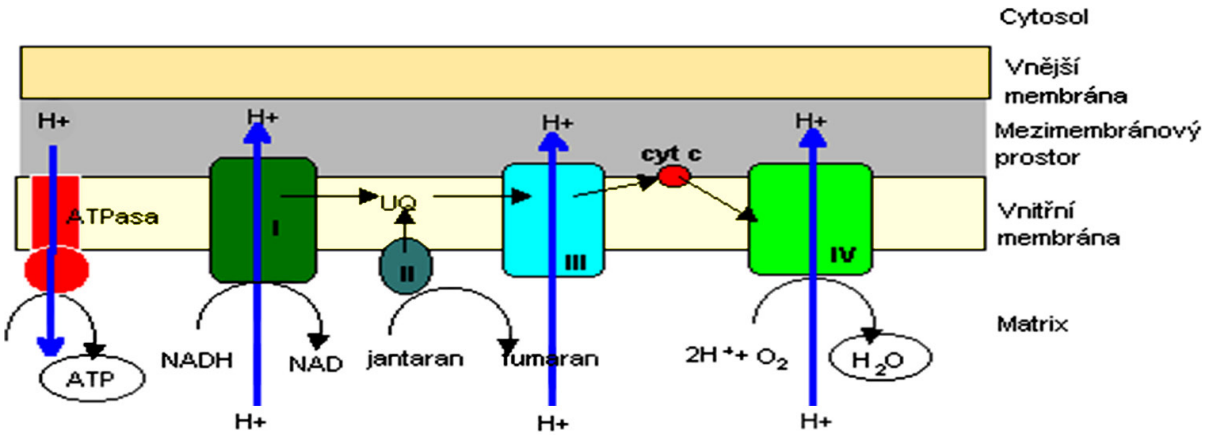


Schéma 40.7: Oxidativní fosforylace
Enzymové komplexy jsou většinou transmembránovými proteiny: NADH-ubichinon oxidoreduktáza (komplex I), sukcinátdehydrogenáza (komplex II), ubichinol-cytochrom c oxidoreduktáza (komplex III) a cytochrom aa3-O_2 oxidoreduktáza (komplex IV). Přenos elektronů z NADH na kyslík je spojen s přenosem protonů z matrix do mezimembránového prostoru. Tento elektrochemický potenciál se využívá k syntéze ATP.
Zdroj: http://orion.chemi.muni.cz/zakladni_pojmy_z_biochemie/page0256.htm

Mitochondriální defekt se může projevovat s různou intenzitou u sourozenců i v různých orgánech jednoho člověka. Klinické příznaky jsou velmi rozmanité a postižení může postihovat všechny orgány nebo tkáně, manifestovat se mohou po celý lidský život. Důsledkem patologických defektů komplexů respiračního řetězce je porucha tvorby ATP. Nedostatek tvorby energie vede k poruchám buněčných funkcí. Energetické požadavky jednotlivých orgánů se liší a tkáně s vysokými energetickými nároky (CNS, myokard, kosterní svaly) jsou postiženy nejčastěji – tzv. **encefalo-kardio-myopatie**. K nejčastějším příznakům v dětském věku patří neprospívání a porucha růstu, postižení funkce CNS (myoklonická epilepsie, psychomotorická retardace, ataxie), postižení svalů (svalová hypotonie, svalová slabost, snadná unavitelnost) a srdce (hypertrofická/dilatativní kardiomyopatie, intersticiální fibróza, poruchy rytmu). Mezi příznaky s poněkud nižší frekvencí výskytu patří postižení jater (akutní jaterní selhání), postižení sluchu (percepční nedoslýchavost až hluchota) a zraku (progresivní zevní oftalmoplegie, ptóza víček, retinitis pigmentóza, atrofie optiku, katarakta), kožní projevy, postižení funkce ledvin, endokrinopatie či postižení krvetvorby. Jednotlivé příznaky se mohou vyskytovat izolovaně nebo v jakékoliv kombinaci.

Poruchy komplexů respiračního řetězce

Klinické jednotky v neonatálním období:

- ketoacidotické kóma s opakovanými apnoemi, hypotonií, křečemi, hepatomegalií a proximální tubolopatií,
- Paersonův syndrom – těžká novorozenecká sideroblastická anémie s neutropenií a trombocytopenií a porucha exokrinní funkce pankreatu,
- hypertrofická kardiomyopatie se svalovou slabostí,
- hypertrofická kardiomyopatie s neutropenií a myopatickými příznaky u chlapců (Barthův syndrom),
- jaterní selhání s letargií, hypotonií a proximální uropatií.

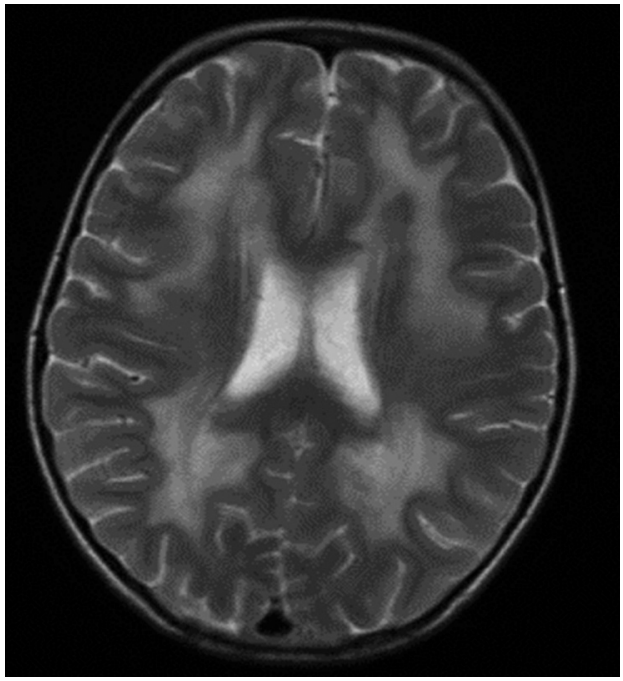
Klinické jednotky v kojeneckém období:

- neprospívání s chronickými průjmy a atrofií klků střevní sliznice bez odpovědi na bezlepkovou a bezmléčnou dietu,
- opakované ataky myoglobinurie, svalová hypertonie,
- proximální tubulopatie s opakovanými průjmy, křivicí a pigmentací v exponovaných lokalitách,
- tubulo-intersticiální nefritida s rozvojem renálního selhání a encefalomyopatie s leukodystrofií,
- trpaslictví, hypertrofická kardiomyopatie, senzoneurální hluchota a retinitis pigmentóza,
- inzulín dependentní DM a diabetes insipidus, atrofie optiku a hluchota (Wolframův syndrom),
- rychle progredující encefalomyopatie s hypotonií, poruchou sání, cerebelární ataxie, psychomotorická retardace se svalovou slabostí a respirační insuficiencí – subakutní nekrotizující encefalomyopatie (Leighova nemoc),
- encefalopatie s regresí psychomotorického vývoje, s pyramidovou, extrapyramidovou a kmenovou symptomatologií a leukodystrofií.

Klinické jednotky u starších dětí a v dospělosti:

- svalová slabost s myalgiemi,
- progresivní sklerotizující poliodystrofie (Alpersova nemoc) spojená s jaterním selháním,
- MERRF (myoklonická epilepsie, red ragged fibers), encefalomyopatie s myokloniemi, ataxií, ztrátou sluchu, svalovou slabostí a generalizovanými křečemi,
- PEO (progresivní externí oftalmoplegie), jež je symptomem multisystémové nemoci – Kearns-Sayreův syndrom (KSS) – která je charakterizována začátkem před 20. rokem věku, PEO, pigmentární retinální degenerací a úplným srdečním blokem, proteinorachií nebo cerebelární ataxií,
- MELAS (mitochondriální encefalomyopatie, laktátová acidóza, epizody připomínající iktus),
- LHON (Leberova hereditární oční neuroretinopatie),
- neurogenní svalová slabost, ataxie, retinitis pigmentosa a různé smyslové neuropatie s křečemi a mentální retardací (NARP),
- mitochondriální myopatie a periferní neuropatie, encefalopatie a gastrointestinální onemocnění (MNGIE), viz obr. 40.3, 40.4,
- ataxie, atrofie mozečku, svalová slabost, křeče a mentální retardace,
- progresivní multisystémové selhání s encefalopatií, myopatií, periferní neuropatií a renálním selháním.

Obr. 40.8: Magnetická rezonance mozku, FLAIR sekvence, axiální průmět.
V bílé hmotě mozku periventrikulárně a juxtakortikálně jsou výrazné hyperintenzity. Komorový systém je štíhlý, subarachnoidální prostory jsou jemné (z archivu FN Olomouc).



Obr. 40.4: Magnetická rezonance mozku, T2 sekvence, axiální průmět.
Stejný nález rozsáhlých hypersignalit v bílé hmotě mozku (z archivu FN Olomouc).

40.3.2 Poruchy metabolizmu pyruvátdehydrogenázového komplexu a cyklu trikarboxylových kyselin

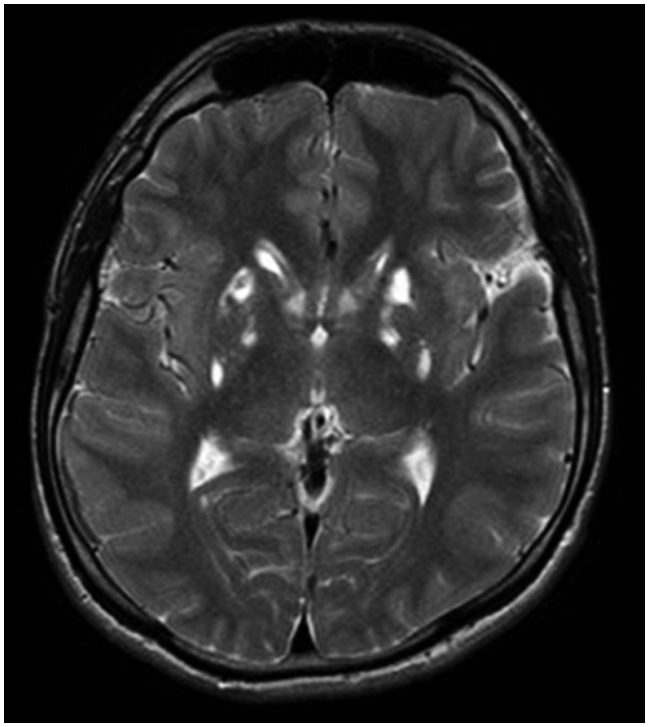
Pyruvátdehydrogenázový (PDH) komplex je katalyzátorem oxidační dekarboxylace pyruvátu a má důležitou roli v aerobním energetickém metabolizmu. Deficit PDH komplexu E1 je relativně častý a na rozdíl od ostatních enzymopatií této skupiny jeho dědičnost je X-linked. V klinickém obraze deficitu dominuje těžká hypotonie, psychomotorická retardace, méně často již křeče a degenerativní změny CNS (obr. 40.5, 40.6). Výrazná je laktátová acidóza s normálním nebo sníženým poměrem L/P.

Deficit pyruvátkarboxylázy se manifestuje 3 fenotypy. První klinické příznaky se mohou objevit již v novorozeneckém období (francouzský fenotyp typ B) jako těžká laktátová acidóza, hepatomegalie a neurologické poruchy. Tito pacienti vzácně přežívají několik měsíců. Častěji se však první neurologické příznaky objevují v kojeneckém období společně s neprospíváním (severoamerický fenotyp typ A). Třetí benignější forma je vzácná. Léčba všech fenotypů je pouze symptomatická.

Deficit fosfoenolpyruvátkarboxykinázy. Onemocnění se může projevit již krátce po narození. Dominuje hypoglykémie s letargií, křečemi, kómatem a těžkou laktátovou acidózou. Kromě akutních symptomů je popisováno neprospívání, hepatomegalie, kardiomyopatie, svalové postižení, psychomotorická retardace a renální tubulární poruchy. Cílem udržovací léčby je snížit možnost vzniku akutní ataky s hypoglykémií dostatečně častým jídlem a přívodem polysacharidů.

Jsou popsány deficity **fumarázy** a **alfa-ketoglutarát dehydrogenázového komplexu**, jejichž klinický obraz je velmi podobný deficitu PDH komplexu. Poruchy elektronového transportního řetězce a oxidace sukcinátu se klinicky více podobají poruchám respiračního řetězce (obr. 40.5, 40.6)

Obr. 40.5: Leighova encefalopatie u pacienta s deficitem PDH komplexu komponenty E1
MR vyšetření, T2 vážená sekvence, axiální projekce. V bílé hmotě obou hemisfér mozečku jsou přítomna hyperintenzní ložiska (z archivu FN Olomouc).



Obr. 40.6: Leighova encefalopatie u pacienta s deficitem PDH komplexu komponenty E1
Sken přes oblast bazálních ganglií (BG). V BG oboustranně jsou téměř symetrická hyperintenzní ložiska, jsou v nucleus caudatus, v putamen, v gl. pallidus oboustranně (z archivu FN Olomouc).

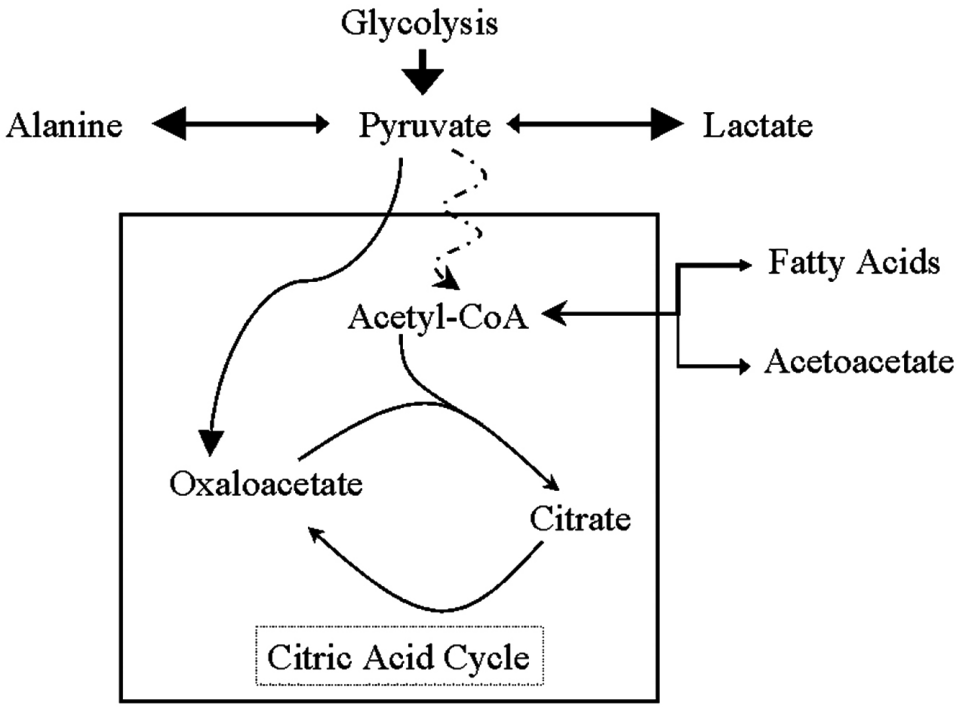


Schéma 40.7: Citrátový cyklus s deficitem PDH komplexu
Zjednodušené schéma citrátového cyklu s deficitem enzymu. Pyruvát nepokračuje do acetyl-CoA a je metabolizován jinými cestami se zvýšenou produkcí laktátu a alaninu.
Zdroj: http://emedicine.medscape.com/article/948360-media

40.3.3 Poruchy metabolizmu mastných kyselin

Oxidace mastných kyselin v mitochondriích má důležitou roli v produkci energie. Příznaky deficitů enzymů účastnících se β-oxidace se typicky vyskytují po hladovění, nebo také po zvýšené energetické zátěži. Hlavním příznakem je hypoglykémie při nízké koncentraci ketolátek v krvi, případně i svalová slabost a rhabdomyolýza. Akutní ataka nemoci se může manifestovat pod klinickým obrazem Reyova syndromu. Dědičnost je autosomálně recesivní.

Mitochondriální metabolizmus mastných kyselin může být rozdělen do čtyř částí:

- poruchy karnitinového cyklu (součást novorozeneckého screeningu),
- poruchy beta-oxidace (součást novorozeneckého screeningu),
- porucha elektronového přenosu,
- porucha ketogeneze.

Poruchy karnitinového cyklu

Fyziologicky jsou mastné kyseliny s dlouhý řetězcem do mitochondrie z cytosolu dopravovány pomocí karnitinového cyklu: karnitin palmitoyl transferáza 1 (CPT1) katalyzuje kondenzaci mastné kyseliny s karnitinem, acylkarnitin přestupuje přes vnější mitochondriální membránu, acylkarnitin translokáza přenáší acylkarnitin přes vnitřní mitochondriální membránu do matrix mitochondrie a zároveň volný karnitin zpět. V matrix je acylkarnitin hydrolyzován karnitin palmitoyl transferázou 2 (CPT2),viz schéma 40.8.

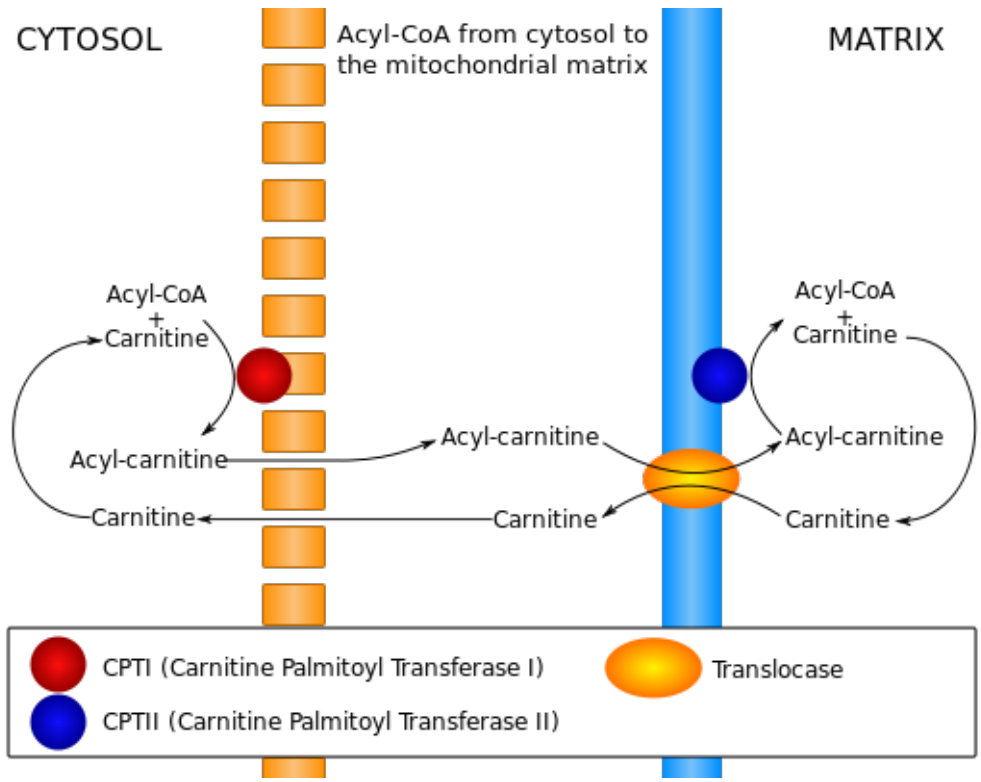


Schéma 40.8: Karnitinový cyklus
Zdroj: http://en.wikipedia.org/wiki/Carnitine_palmitoyltransferase_II_deficiency

Deficit karnitin palmitoyl transferázy 1 se manifestuje hypoglykémií na lačno. Srdce a kosterní svaly jsou na rozdíl od deficitu CPT2 bez defektu. Hladina celkového karnitinu je zýšena na 150–200 %.

Deficit karnitin palmitoyl transferázy 2 má dvě formy a množství celkového karnitinu je 25–50 %:

- **mírná (dospělá) forma** – rhabdomyolýza po námaze, hladovění či vystavení chladu, myoglobinopatie,
- **těžká (neonatální) forma** – kardiomyopatie, svalová slabost, kongenitální malformace.

Deficit karnitin translokázy se manifestuje na lačno hypoketotickou hypoglykémií přecházející v kóma, arytmii a apnoi a je častou příčinou smrti v kojeneckém věku.

Poruchy beta oxidace

Nejběžnější poruchou oxidace mastných kyselin je **deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD)**. Jeho výskyt v anglosaské populaci je 1 : 10 000. První ataky onemocnění se objevují mezi 3 měsíci až 2 roky věku, ale jsou popsány první ataky jak v novorozeneckém období, tak i v dospělosti. Klinicky se projevuje letargií, nauseou, zvracením, křečemi a rozvojem hypoglykemického kómatu. Až 25 % pacientů umírá během první ataky na edém mozku nebo kardiopulmonální selhání pod obrazem Reyova syndromu nebo syndromu náhlého úmrtí kojenců. Přibližně u 50 % pacientů je při vyšetření zjištěna hepatomegalie a při jaterní biopsii je prokázána steatóza. Z biochemických vyšetření je typický nález neketotické hypoglykémie, zvýšení transaminláz, laktátdehydrogenázy, kyseliny močové a asi u poloviny pacientů je hyperamonémie. Základem léčby je prevence hladovění a dostatečný energetický přísun v zátěžových situacích s podáváním škrobů. Při akutní krizi je nutná parenterální léčba s dostatečným přívodem glukózy.

Deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD) se klinicky projevuje také neketotickou hypoglykémií, kardiomyopatií, svalovou slabostí. Nástup symptomů je variabilní, závislý na fenotypu, v rozmezí od neonatalního věku do nástupu dospělosti. Přibližně u 50 % novorozenců se projevuje neketotickou hypoglykemií, jaterní dysfunkcí a kardiomyopatií, což bývá obecně letální. Od kojenců do dětství se v 33 % projevuje neketotickou hypoglykemií a jaterní dysfunkcí bez kardiomyopatie. Obecně je středně zvýšená amonémie, laktát a kreotinkináza. Přibližně 20 % případů se projevuje v adolescentním věku a v dospělosti se symptomy omezenými na svalovou únavu a rabdomyolýzu s myoglobinurií iniciované cvičením nebo lačněním. Nevyskytuje se hypoglykémie a srdeční potíže.

Léčba: Základ léčby tvoří vysoký příjem cukrů, nízkotuková dieta s MCT olejem, přísný zákaz lačnění a dlouhotrvající fyzické zátěže (cvičení). V akutním stavu je potřebná intenzivní léčba stravou bohatou na kalorie a tekutiny. Podání karnitinu je kontroverzní.

Deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD). První manifestace onemocnění je v rozmezí od novorozeneckého věku až po několik let věku s průměrem 5,8 měsíce. V novorozeneckém věku se projevuje15 % případů. Jsou známy 3 fenotypy:

- těžká novorozenecká forma, obecně fatální, se srdečními komplikacemi,
- novorozenecká forma s jaterními projevy,
- středně těžká forma s pozdějším nástupem a s neuromyopatickým fenotypem.

Vyšetření odhaluje nespecifické příznaky jako hypotonie, poruchy vývoje, potíže s příjmem potravy předcházející hypoglykemii. I přes intenzivní léčbu pacienti umírají na srdeční, dechové

potíže nebo selhání jater. U dětí, které přežily, je psychomotorický vývoj normální, ale poškození mozku se může vyskytovat při nerozpoznaných hypoglykemiích. V dětství se vyskytují epizody myoglobinurie při námaze, progresivní periferní neuropatie a periferní pigmentace sítnice se ztrátou zraku. Významné množství pacientů má anémii nebo trombocytopenii. Komplikace při těhotenství zahrnují HELLP syndrom (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) nebo AFLP (acute fatty liver of pregnancy). Léčbou je časté krmení, dieta s omezením dlouhých mastných kyselin, vysoký příjem cukrů, MCT oleje a karnitinu, nezbytná suplementace mastných kyselin a multivitamínů. Jsou důkazy, že použití DHA (docosahexanoic acid) může zabránit degeneraci sítnice.

Deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s krátkým řetězcem (SCAD), klinickým obrazem je chronická toxicita spojena s neprospíváním, regresem psychomotorického vývoje a acidózou.

Porucha transferu elektronů na komplex II (oxidace $FADH_2$ na FAD)

Defekty elektronového přenosu jsou také známy jako **glutarová acidurie typ II**. U těchto poruch dochází kromě bloku oxidace mastných kyselin i k bloku oxidace aminokyselin s rozvětveným řetězcem, lysinu a glutarové kyseliny. Klinické příznaky začínají již v novorozeneckém věku – hypotonie, kardiomyopatie, kóma společně s hypoglykémií a acidózou. U některých pacientů byly popsány kongenitální anomálie ledvin.

Léčba akutní ataky musí být zahájena neprodleně parenterálním podáním glukózy společně se symptomatickou léčbou. Při dlouhodobé léčbě je nutné předcházet hladovění a zajistit dostatečnou energetickou substituci, především v zátěžových situacích.

40.3.4 Poruchy ketogeneze a ketolýzy

Poruchy ketogeneze vedou při dekompenzaci k encefalopatiím, zvracení, poruchám vědomí spojených s hepatomegalií. Biochemické nálezy jsou hypoketotická hypoglykémie s nebo bez hyperalaktacidémie.

- Deficit **3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA syntázy (HMG-CoA syntháza)** se manifestuje krizí do šestého roku života kómatem, hepatomegalií, gastroenteritidou.
- Deficit **3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA lyázy (HMG-CoA lyáza)** se projeví do pátého dne od narození jako důsledek hladovění nebo infekce zvracením, hypotonií, poruchou vědomí, hyperamonémií a hepatomegalií.

Poruchy ketolýzy

Defekty ketolýzy jsou poruchy odbourávání ketolátek a příbuzných metabolitů. Biochemicky je typická těžká ketoacidóza s normoglykémií nebo dokonce s hyperglykémií.

- Deficit **sukcinyl-CoA acetoacetyl-CoA transferázy (SCOT)** – první projevy několik dnů po narození, opakované ataky těžké acidózy, tachypnoe, hypotonie, letargie.
- Deficit **acetoacetyl-CoA thiolázy** – první ataky ketoacidózy jsou v prvních dvou letech života spojené s tachypnoí a zvracením, které jsou následovány dehydratací a poruchou vědomí.

Při léčbě je nutný vysoký příjem sacharidů v potravě a nápojích. Doporučuje se omezení bílkovin, protože se enzymy ketolýzy účastní také na jejich metabolizmu.

Poruchy syntézy a transportu kreatinu

Jedná o novou skupinu dědičných poruch, která se klinicky manifestuje různým stupněm mentálního deficitu, opožděním řeči, autistickými rysy, epilepsií a progresivní extrapyramidovou symptomatologií.

- **Deficit guanidinoacetátmetyltransferázy (GAMT)** je charakterizován zvýšenou hladinou guanidinoacetátu v tělesných tekutinách a sníženými hladinami kreatininu. Léčebně je doporučena perorální substituce kreatinu a dietní restrikce argininu.
- **Deficit argininglycinamidinotransferázy (AGAT)** má nízké hladiny guanidinoacetátu, hladina kreatinu je normální, účinná je substituční léčba kreatinem.
- **Deficit přenašeče kreatinu (SLC6A8)** je dědičný X-linked. Hladiny gunidinoacetátu jsou normální a neexistuje žádná úspěšná léčba.

40.4 Poruchy metabolizmu cukrů

40.4.1 Glykogenózy

Glykogenózy (GSD) jsou poruchy metabolizmu glykogenu, jež jsou výsledkem deficitu některého z enzymů, které se podílejí na odbourávání nebo syntéze glykogenu, který se následně hromadí v buňkách jednoho nebo více orgánů (játra, svaly, srdce, ledviny). Dědičnost všech typů GSD je autosomálně recesivní, pouze u dvou jednotek z podtypu GSD IX je dědičnost vázaná na X-chromozom. GSD mohou být rozdělny do 3 hlavních skupin: jaterní forma GSD, svalová forma GSD, generalizované GSD (tab. 40.3).

Tab. 40.3: Přehled GSD s jejich deficitním enzymem a odpovídajícími klinickými příznaky

Typ GSD Deficitní enzym	Orgánové postižení	Klinický obraz
Ia glukózo-6-fosfatáza	játra	hepatomegalie, neprospívání, laktátová acidóza, hypoglykémie, hyperlipidémie, hyperurikémie, zvětšení ledvin
Ib	játra	odpovídá Ia + neutropenie, časté infekce
Ic		
IIa **infantilní kyselá maltáza**	generalizované	hypotonie, kardiomegalie, hepatomegalie,
IIb – juvenilní	játra, svaly	hepatomegalie, myopatie
III **amylo-1,4-1,6-glukosidáza**	játra, svaly, srdce	hepatomegalie, myopatie s hypotonií, hypoglykémie, hyperlipidémie, porucha růstu
IV **amylo-1,4-1,6-transglukosidáza**	játra	hepatosplenomegalie, cirhóza, ascites, úmrtí na jaterní selhání
V **svalová fosforyláza**	svaly	svalová slabost a křeče po námaze
VI **jaterní fosforyláza**	játra	hepatomegalie, opoždění růstu
VII **svalová fruktokináza**	svaly	svalová slabost, únavnost
VIII **jaterní fosforyláza, inaktivní forma**	játra, mozek	hepatomegalie, ataxie, nystagmus, progresivní degenerace CNS
IXa **fosforyláza-b-kináza**	játra	hepatomegalie, opoždění růstu
IXb	játra	odpovídá IXa, dědičnost X-linked
IXc	játra, svaly	hepatomegalie, myopatie
X **cAMP závislá kináza**	játra, svaly	hepatomegalie, svalová slabost
XI	játra, ledviny	retardace růstu, Fanconiho syndrom, hyperlipidémie
0 **glykogen syntetáza**	játra	hypoglykémie, hyperketonémie, neprospívání

Mezi **jaterní glykogenózy patří GSD I, jaterní forma GSD III, GSD IV, GSD VI, GSD IX a GSD 0.** Jaterní glykogenázy GSD I, III, VI, IX mají podobný klinický i laboratorní obraz s dominující hepatomegalií a opožděním růstu. Při laboratorním vyšetření je přítomna opakovaná ketotická hypoglykémie, hyperlaktacidémie, dyslipidémie a hyperurikémie (tab. 40.4). Nejzávažnější průběh s opakovanými akutními dekompenzacemi mívá typ I. Od základního podtypu Ia byl odlišen podtyp s deficitem transportního proteinu Ib s opakovanými bakteriálními infekcemi a nespecifickými střevními záněty, neutropenií a dysfunkcí neutrofilů. Střádání glykogenu v ledvinách u tohoto typu GSD vede k progresivnímu postižení renálních funkcí s chronickou renální insuficiencí v dospělosti.

Jaterní **GSD III** kromě hepatopatie má známky myopatie a často kardiomyopatie. Jaterní glykogenázy GSD VI a IX mají mírnější klinický i laboratorní obraz a dobrou prognózou. Infantilní typ **GSD IV** má zcela odlišný klinický průběh s neprospíváním, hepatosplenomegalií a časným rozvojem jaterní cirhózy s portální hypertenzí. Typ **GSD 0** se projevuje hypoglykemickými

křečemi při hladovění, je přítomna ketonurie, neprokazujeme však hepatomegalii ani jiné charakteristické projevy jaterních glykogenóz.

Tab. 40.4: Laboratorní nálezy u nejčastějších jaterních forem GSD

Laboratorní nález	Glykogenóza (typ)		
	I	III	VI
Hypoglykémie	+++	++	+
Hyperlaktacidémie	++	–	–
Metabolická acidóza	+	–	–
Hyperlipidémie	++	+/–	+/–
Hyperurikémie	+	+/–	–

Základem léčby jsou dietní opatření, které mají předcházet hypoglykémiím. U glykogenózy typ I tvoří až 70 % diety cukry, především polysacharidy (kukuřičný škrob). Kromě častého příjmu jídla přes den, je v noci nejlepší způsobem, který zabrání hypoglykémiím, kontinuální krmení nasogastrickou sondou. Vhodné je omezení živočišných tuků, hyperurikémie vyžaduje terapii allopurinolem. Bez zlepšení kompenzace onemocnění nelze symptomatickou léčbou podstatně zmírnit dyslipidémii či hyperurikémii. Jediným možným způsobem léčby GSD III se závažným jaterním postižením je transplantace jater.

Svalové formy GSD (**typ V a VII**, svalové postižení může být i součástí **typu II, III, IX**) se klinicky projeví svalovou ochablostí, zvýšenou únavností, svalovou slabostí s bolestmi svalů při námaze, atakami myolýzy a hemolýzy. Typ **GSD III** může probíhat pod obrazem neuromuskulárního onemocnění. První klinické příznaky se objevují většinou od 2. decennia a postupně progredují. Nacházíme zvýšenou aktivitu svalových isoenzymů kreatinkinázy, AST, ALT, LDH. Diagnosticky se využívá nepřítomnosti vzestupu koncentrace laktátu v ischemizovaném svalu po cvičení. Léčba zůstává pouze symptomatická.

Generalizovaná forma GSD II s intralysomálním střádáním glykogenu se manifestuje třemi klinicky odlišnými typy:

1. infantilní typ s dilatativní kardiomyopatií a hepatomegalií,
2. juvenilní typ,
3. adultní typ s hepatomegalií a dominujícím svalovým postižením, které vede k dechové nedostatečnosti; v současné době je možná substituční enzymová léčba.

40.4.2 Poruchy metabolizmu galaktózy

Jsou známy 3 dědičné poruchy metabolizmu galaktózy (schéma 40.9):

1. deficit galaktokinázy,
2. deficit galaktózo-1-fosfáturidyltransferázy (klasická galaktosémie),
3. deficit uridindifosfátglukózo-4-epimerázy.

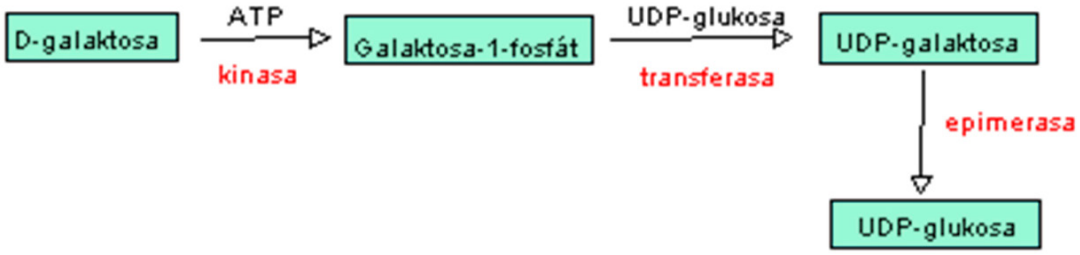


Schéma 40.9: Poruchy metabolizmu galaktózy
http://orion.chemi.muni.cz/zakladni_pojmy_z_biochemie/page0352.htm

Deficit galaktokinázy

Při tomto deficitu nedochází k fosforylaci galaktózy, která je částečně redukována na galaktitol, který se akumuluje především v oční čočce a důsledkem je vznik oboustranné katarakty. Nedochází však k postižení jater, ledvin, mozku a není přítomna psychomotorická retardace.

Deficit galaktózo-1-fosfáturidyltransferázy

Incidence klasické galaktosémie je 1 : 35 000. Klinické projevy začínají již koncem prvního týdne života po stravě, která obsahuje laktózu (mléko). Nejprve se objevují poruchy pití, zvracení, ikterus, hepatomegalie, hypoglykémie, do několika dnů může dojít k úmrtí na selhání jater, ledvin a sepsi. U mírnějších a neléčených nemocí dochází k přestavbě jaterního parenchymu. Katarakta se objevuje do 2 měsíců věku. Další komplikací neléčené galaktosémie je ireverzibilní mentální retardace. Proto je nutné zahájit léčbu co nejdříve a je nezbytné vyloučit mléko a mléčné výrobky ze stravy a nahradit jej formulemi, které neobsahují laktózu.

Deficit uridindifosfátglukózo-4-epimerázy

Velmi vzácné onemocnění, které ve své těžké formě klinicky připomíná klasickou galaktosémii a je popisováno především v rómské populaci.

40.4.3 Poruchy metabolizmu fruktózy

Hereditární intolerance fruktózy

Frekvence poruchy je odhadnuta asi na 1 : 20 000 a její příčinou je deficitní aktivita enzymu fruktózo-1-fosfát-aldolázy B, který katalyzuje přeměnu fruktózo-1-fosfát na dihydroxyacetonfosfát a glyceraldehyd. Akumulace fruktózo-1-fosfátu blokuje jaterní glykogenolýzu, a tím produkci glukózy a vede k hypoglykémiím. Současně způsobuje depleci anorganického fosforu, a tím depleci adenosintrifosfátu, a vede ke zvýšení kyseliny močové a volných mastných kyselin v séru. Klinické příznaky, které začínají po přidání ovoce do výživy, jsou nausea, zvracení, pocení, letargie, někdy i křeče. Při dalším přívodu fruktózy ve stravě dochází k rozvoji jaterního postižení, které se manifestuje hepatomegalií, ikterem, ascitem a krvácením. Dítě neprospívá a objevuje se renální tubulopatie. Léčba spočívá v odstranění všech zdrojů fruktózy z diety.

Esentiální fruktosurie

Je způsobena deficitem fruktokinázy a při vyšším přívodu fruktózy se objeví vylučování fruktózy močí. Jedná se o benigní úchylku.

40.4.4 Poruchy glukoneogeneze

Během glukoneogeneze dochází k tvorbě glukózy z prekurzorů, které nejsou sacharidové povahy, např. pyruvátu, laktátu, glycerolu a aminokyselin. Přeměnu pyruvátu v glukózu zajišťují 4 enzymy, jejichž deficity tvoří klinické jednotky:

1. deficit fruktózo-1,6-bifosfatázy,
2. deficit fosfoenolpyruvátkarboxykinázy (viz výše),
3. deficit pyruvátkarboxylázy (viz výše),
4. deficit glukózo-6-fosfatázy (GSD I).

Deficit fruktózo-1,6-bifosfatázy

Klinicky se nemoc projevuje již několik hodin nebo dnů po porodu těžkou laktátovou acidózou, hyperventilací, hypotonií, hepatomegalií a hypoglykémií. Při přežití mohou být další akutní ataky vyvolány zvýšeným příjmem fruktózy a sacharózy, snížením kalorického příjmu nebo infekcí. Cílem udržovací léčby je snížit možnost vzniku akutní ataky dostatečně častým jídlem a přívodem polysacharidů. Když se daří udržet poruchu pod kontrolou, je u většiny pacientů popisován normální růst a rozvoj mentálních funkcí

40.4.5 Poruchy pentózo-fosfátového cyklu

Jsou známy tři dědičné poruchy, z nichž nejznámější a nejdůležitější je deficit **glukózo-6-fosfát dehydrogenázy.** Při nedostatku aktivity tohoto enzymu dochází ke snížení tvorby NADPH, a tím zvýšené citlivosti erytrocytů na oxidativní stres. Hlavním klinickým obrazem je hemolytická anémie vyvolaná některými léky a bobem obecným.

40.4.6 Poruchy transportu glukózy

- **Malabsorpce glukózy a galaktózy (deficit SGLT1)** je způsobena deficitem Na-dependentního monosacharidového přenašeče SGLT1 v membráně enterocytů. Klinicky se onemocnění projeví již v několika dnech po porodu profuzními osmotickými průjmy s hypertonickou dehydratací s horečkou. Při vyšetření je zjištěno nízké pH stolice s přítomností redukujících látek. Základem léčby je vyloučení obou sacharidů ze stravy.
- **Renální glykosurie (deficit SGLT2)** je izolovaná porucha tubulární resorbce glukózy v proximálních tubulech a nepostihuje jiné renální funkce.
- **Syndrom z deficitu přenašeče glukózy (deficit GLUT1),** tzn. membránový glykosylovaný protein, který zajišťuje přenos glukózy přes většinu hematotkáňových bariér, se projevuje jako časná epileptická encefalopatie. Epilepsie se objeví během prvního roku života, kdy postupně stoupá spotřeba glukózy v mozku. Křeče mají různý charakter a frekvenci a jsou často refrakterní na antikonvulziva. Nejčastější symptomy v kojeneckém věku jsou zvláštní pohyby očí, záchvaty strnulosti, pády a záchvaty cyanózy. U starších dětí se objevují absence, myoklonie a křeče typu grand mal. Při vyšetření mozkomíšního moku je diagnostikovaná velmi nízká hladina glukózy (hypoglykorachie) při vyloučení hypoglykémie a neuroinfekce. Pro diagnózu je důležitý poměr glykorachie ke glykémii, který je nižší než 0,46. V léčbě je doporučena ketogenní dieta s vysokým obsahem tuků, redukcí cukrů a dietní antioxidanty. Je-li indikovaná antikonvulzivní léčba, jsou doporučeny léky, které neinterferují s funkcí GLUT1.

– **Fanconi-Bickelův syndrom (deficit GLUT2)** se klinicky manifestuje v kojeneckém věku hepatomegalií, Fanconiho tubulopatií s opožděním růstu a opožděním puberty. Léčba je pouze symptomatická.

40.5 Organické acidurie z poruch metabolizmu větvených aminokyselin

Jedná se o skupinu metabolických onemocnění, které jsou způsobeny poruchou funkce některého ze specifických enzymů v katabolizmu rozvětvených aminokyselin (leucinu, valinu a isoleucinu). Mezi nejčastější organické acidurie patří **leucinóza** (choroba javorového sirupu, MSUD) s odhadovanou frekvencí výskytu 1 : 20 000–50 000 živě narozených dětí, **isovalerová acidurie** (1 : 50 000), **methylmalonová acidurie** (1 : 50 000) a **propionová acidurie** (1 : 100 000). Většinou se klinicky manifestují jako závažné novorozenecké formy s metabolickým rozvratem v prvních dnech života, jelikož pacienti nejsou schopni tolerovat zvýšený bílkovinný příjem. Kromě akutních neonatálních forem nemoci jsou u pacientů se zbytkovou aktivitou enzymu popisovány intermitentně probíhající formy nebo méně časté chronické formy s neprospíváním, s progresivními poruchami CNS, renálními komplikacemi, kožními nemocemi, kardiomyopatií a s postižením smyslových orgánů.

Typické příznaky, které mohou vést k podezření na organickou acidurii:

– **neurologické:** hypertonie nebo hypotonie, porucha vědomí, křeče, poruchy ventilace, mozečkové příznaky,
– **biochemické:** metabolická acidóza, ketonurie, hypoglykémie, hyperamonémie,
– zvláštní zápach moči nebo potu.

U neonatální formy po bezpříznakovém intervalu, který může trvat pouze hodiny nebo dny po porodu, se objevují poruchy pití, letargie, poruchy dýchání, apnoe, bradykardie, hypotermie a závažné poruchy vědomí. V kómatu dochází ke změnám svalového tonu, časté jsou křeče a hypertonie s opistotonem. Při biochemickém vyšetření je metabolická acidóza se zvýšeným anion-gap a ketonurie. Hyperamonémie je konstantním nálezem u isovalerové, propionové a methylmalonové acidurie.

U intermitentní formy je obvykle bezpříznakový interval delší než 1 rok od porodu. Akutní ataky nemoci mohou být vyvolány katabolickým stresem nebo zvýšeným příjmem bílkovin. Typickými klinickými příznaky jsou letargie s ataxií, kóma spojené s ketoacidózou. Časté jsou závažné hematologické nálezy v krevním obraze (anémie, leukopenie, trombocytopenie). Pro chronickou progresivní formu je typické neprospívání, anorexie, zvracení, hypotonie a psychomotorická retardace.

U každého dítěte by při podezření na organickou acidurii měl být omezen příjem bílkovin a zajištěn dostatečný kalorický příjem formou koncentrované glukózy s inzulínem ve snaze zabránit katabolizmu. U kriticky nemocných dětí je nutno k detoxikaci použít eliminační metody (dialýza, hemodiafiltrace). Nutná je celoživotní dieta s omezeným příjmem přirozené bílkoviny (1,0–1,5g/kg/den) s přídavkem směsi esenciálních aminokyselin bez isoleucinu, valinu, methioninu a threoninu u pacientů s methylmalonovou acidurií a propionovou acidurií, bez isoleucinu, leucinu a valinu u dětí s leucinózou nebo bez leucinu u dětí s isovalerovou acidurií. Část dětí s methylmalonovou acidurií příznivě reaguje na podání OH-kobalaminu (derivát vitamínu B12). Suplementace karnitinem je nutná u všech dětí s organickými aciduriemi, u pacientů s isovalerovou acidurií i suplementace aminokyseliny L-glycinu. Doporučuje se podávat

i metronidazol, který potlačuje růst střevních bakterií produkujících kyselinu propionovou, která je metabolickým prekurzorem kyseliny methylmalonové.

Mezi méně časté organické acidurie z poruch metabolizmu rozvětvených aminokyselin patří 3-metylglutakonová acidurie, 3-metylkrotonylglycinurie a některé další.

3-metylglutakonová acidurie typ I (3-MGA I) je neurometabolické onemocnění, jehož klinický obraz sahá od asymptomatického projevu až po závažnou encefalopatii. Kromě typu I je 3-MGA diagnostikována u dalších poruch:

- **Barthův syndrom (3-MGA typ II)** je spojen s dilatativní kardiomyopatií, s postižením příčně pruhovaných svalů, neutropenií a poruchami růstu. Dědičnost je X-linked.
- **Costeffův syndrom s atrofií optiku (3-MGA typ III)** je spojen s židovskou populací a je charakterizován časnou atrofií optiku spojenou z pozdní spastickou, extrapyramidovou symptomatologií a poruchou kognitivních funkcí.
- **3-MGA typ IV** s nízkým vylučováním 3-methylglutakonátu je nálezem u poruch respiračního řetězce (např. ATP syntázy).

3-metylkrotonylglycinová acidurie se manifestuje od novorozeneckého období do dospělosti. V prvních dnech života může dojít k těžkému neurologickému postižení. Většina pacientů se projeví jako Reye-like syndrom po interkurentním onemocnění nebo zvýšené zátěži bílkovinami. U pacientů s pozdním začátkem je přítomna svalová hypotonie, křeče, psychomotorická retardace a dilatativní kardiomyopatie. Dlouhodobá léčba je založena na dietě s mírným omezením bílkoviny.

40.5.1 Organické acidurie s postižením mozku

Separátní skupinu organických acidurií tvoří organické acidurie s dominantním postižením mozku, kam se řadí zejména **glutarová acidurie I. typu**, způsobená poruchou metabolizmu aminokyselin lysinu a tryptofanu. Rovněž frekvence výskytu tohoto onemocnění je nízká a odhaduje se na 1 : 100 000. Onemocnění se nejčastěji manifestuje ve věku 6–18 měsíců po asymptomatickém období encefalopatickou krizí se závažnou extrapyramidovou symptomatologií (dystonicko-dyskinetický syndrom) při banální infekci dýchacích cest nebo infekci zažívacího traktu. Makrocefalie předchází závažnému neurologickému postižení. Dojde-li k encefalopatické krizi, pouze 5 % pacientů se zcela zotaví, 75 % zůstane s těžkým neurologickým postižením, z nichž 40 % časně umírá. Na MR mozku je popsána rozsáhlá atrofie s výrazným prohloubením Sylviovy rýhy. Zásadní vliv na prognózu má včasné odhalení pacientů s glutarovou acidurií, proto je diagnostika této DMP zahrnuta v novorozeneckém screeningu. Základem léčby je omezení přirozené bílkoviny ve stravě se suplementací směsí esenciálních aminokyselin bez lysinu a tryptofanu a doplnění diety o karnitin.

Do této skupiny organických kyselin s progresivními neurologickými příznaky a makrocefalií patří ještě **L-2-hydroxyglutarová acidurie, D-2-hydroxyglutarová acidurie a nemoc Canavanové (N-acetylaspartátová acidurie).**

40.5.2 Poruchy biotin-responzivní

Biotin je ve vodě rozpustný vitamín a je koenzymem čtyř významných karboxyláz, které se podílejí na glukoneogenezi, syntéze mastných kyselin a katabolizmu řady aminokyselin. Jsou známy 2 dědičné poruchy biotin-responzivní: **deficit biotinidázy a holokarboxylázové syntetázy**. První známky deficitu biotinidázy se projevují asi ve 3 měsících věku a prvotním příznakem jsou křeče, které velmi špatně reagují na antiepileptickou léčbu. Kromě tohoto příznaku

jsou popsány ještě projevy neurologické (psychomotorická retardace, ataxie, hypotonie, atrofie optického nervu, leukodystrofie), kožní (alopecie, erytém, ekzematická dermatitida) a celkové (metabolická acidóza, imunodeficitní stavy).

U deficitu holokarboxylázové syntetázy mohou být iniciální příznaky zachyceny již po několika hodinách života až do 6 let věku. U neonatální formy projevy odpovídají ostatním organickým aciduriím. Metabolická acidóza, ketonemie a hyperamonémie mohou vést k těžké poruše vědomí. Nejběžnější jsou dechové potíže jako tachypnoe a Kussmaulovo dýchání. U méně těžkých defektů se rozvíjí psychomotorická retardace, dochází ke ztrátě vlasů a objevují se kožní projevy. Obě metabolické vady mohou být úspěšně léčeny farmakologickými dávkami biotinu.

40.6 Poruchy metabolizmu aminokyselin

Dědičné metabolické poruchy aminokyselin představují různorodou skupinu onemocnění, u kterých je snížená nebo nulová aktivita enzymů v intermediárním metabolizmu aminokyselin a má za následek hromadění neodbouraného metabolitu před překážkou. Důsledkem je poškození rostoucích tkání vyvíjejícího se organizmu.

Klinické příznaky jsou velmi rozmanité:

- **neurologické:** psychomotorická retardace, hypotonie nebo hypertonie, křeče, letargie, kóma,
- **jaterní:** dysfunkce, koagulopatie, jaterní selhání,
- **oční:** ektopie čočky, atrofie retiny, katarakta,
- **ledvinné:** renální tubulární dysfunkce, acidóza,
- **kožní:** palmární keratóza, ulcerace,
- **kostní:** osteoporóza, arachnodaktylie, kloubní ztuhlost, pectus carinatum nebo excavatum.

Jelikož poruch metabolizmu aminokyselin je velké množství, jsou vybrány prognosticky nejzávažnější, nejfrekventnější a léčebně ovlivnitelné.

40.6.1 Hyperfenylalaninémie (HPA)

Zvýšené a vysoké hladiny fenylalaninu mohou být způsobeny deficitem fenylalaninhydroxylázy (PAH) v játrech (klasická a atypická fenylketonurie), poruchami metabolizmu biopterinu (maligní HPA), nezralostí jaterního parenchymu (tranzitorní HPA), deficitem fenylalanintransferázy a sekundární HPA (galaktosémie, hypertyrosinémie).

Tab. 40.5: Klinická klasifikace defektu PAH

	Plazmatická koncentrace PHE před terapií	Aktivita PAH
Mírná HPA	120–600 µmol/l	3–10 %
Mírná PKU	600–1200 µmol/l	1–3 %
Klasická PKU	> 1200 µmol/l	<1 %

Klasická fenylketonurie (PKU)

Vzhledem k úspěšnému novorozeneckému screeningu klinické příznaky PKU zcela vymizely nebo jsou významně modifikovány. U neléčených pacientů docházelo k psychomotorické retardaci, křečím, extrapyramidové a pyramidové symptomatologii a kožním projevům. Léčba

spočívá ve vyloučení fenylalaninu ze stravy a musí být zahájena do 2 měsíců věku. K doplnění diety se používají směsi aminokyselin s vyloučením fenylalaninu.

Určitým problémem zůstává mateřská HPA, protože matky s HPA při nedodržování diety v těhotenství mohou poškodit své dítě intrauterinně ve smyslu fenylalaninové embryopatie.

40.6.2 Poruchy metabolizmu tyrosinu

Nejlépe definované klinické jednotky poruchy katabolizmu tyrosinu jsou:

1. hereditární tyrosinémie typ I (hepatorenální typ),
2. hereditární tyrosinémie typ II (okulokutánní typ),
3. alkaptonurie.

1. Hereditární tyrosinémie typ I

Onemocnění je způsobeno deficitem fumarylacetoacetázy a může se klinicky projevit od kojeneckého období až po dospělost. U většiny akutních forem onemocnění se manifestuje v průběhu prvních týdnů života těžkým jaterním selháním se zvracením, průjmem, ikterem, hypoglykémií, ascitem a krvácením. Rachitické změny s hypofosfatémií jsou spojeny s poruchou renálních tubulárních funkcí. V pozdějším kojeneckém období mohou vést k diagnóze nespecifické příznaky, např. sklon ke krvácení, neprospívání, hepatomegalie a neurologická krize (sekundární hypotonie nebo polyneuropatie). Chronická forma se manifestuje až ve školním věku mírnou hepatomegalií, lehkou růstovou retardací a rachitidou. Při použití zobrazovacích metod (UZ, CT) je zachycena abnormální struktura jater, může být také přítomna nefromegalie a nefrokalcinóza. Nejzávažnější komplikací je vznik hepatocelulárního karcinomu. V terapii se doporučuje NTBC (2-[2-nitro-4 trifluoro-methylbenzoyl]-1,3 cyklo-hexaendion). Léčba pacientů tímto preparátem se jeví velmi efektivní a předpokládá se snížené riziko výskytu hepatocelulárního karcinomu. Podávání NTBC se kombinuje s dietou a omezeným příjmem bílkovin. U závažných jaterních postižení byly provedeny úspěšné transplantace jater.

2. Hypertyrosinémie typ II

Onemocnění je charakterizované očními příznaky, které se objevují již v kojeneckém období, kožními nemocemi (epidermolytická hyperkeratóza) a neurologickými komplikacemi. Léčbou je dieta se sníženým obsahem fenylalaninu a tyrosinu.

3. Alkaptonurie

Nejnápadnějším příznakem je tmavě zbarvená moč, která je přítomna již od narození. Později dochází k pigmentaci v axilách, k tmavému zabarvení cerumenu. Ze systémových komplikací, které jsou důsledkem ukládání ochronotického pigmentu v pojivových tkáních, je nejzávažnější ochronotická artropatie.

4. Hawkinsinurie

Tato porucha byla popsána pouze ve čtyřech rodinách a je charakterizována neprospíváním a metabolickou acidózou v kojeneckém věku.

40.6.3 Poruchy metabolizmu sírných aminokyselin

Homocystinurie

Homocystinurie byla popsána u různých metabolických poruch, ale klinicky nejzávažnější je porucha, která je způsobena deficitní aktivitou enzymu cystathionin β-syntáza, která vede

k bloku konverze homocysteinu v cystation (schéma 40.10). Klinický obraz je velmi podobný Marfanovu syndromu a symptomatologicky dominuje postižení čtyř systémů:

- **oční:** ektopie čočky (obr. 40.7), myopie, glaukom, atrofie optiku, odchlípení retiny,
- **kostní:** osteoporóza, skolióza, kyfóza, arachnodaktylie, kostní deformity,
- **neurologické:** psychomotorická retardace, křeče,
- **cévní:** arteriální a venózní tromboembolické příhody.

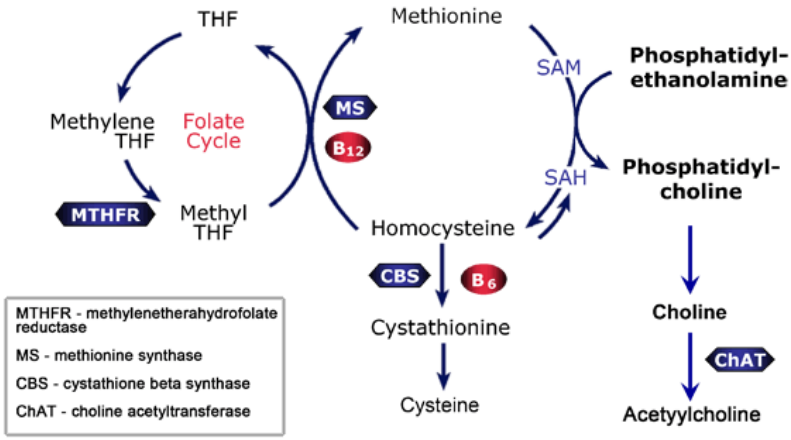
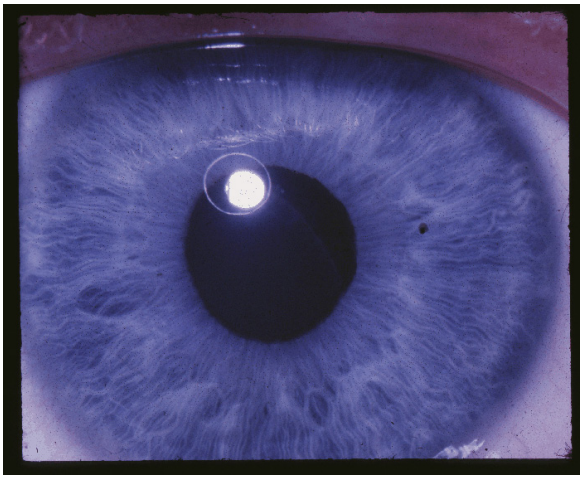


Schéma 40.7: Homocystinurie – deficit cystation β syntázy
http://medlibes.com/entry/homocystinuria



Obr. 40.7: Ektopie čočky u homocystinurie
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Homocystinuria_2.gif?uselang=cs

Podle efektu léčby se pacienti rozlišují na pyridoxin-senzitivní se zbytkovou aktivitou enzymu, kteří jsou léčeni farmakologickými dávkami pyridoxinu a pyridoxin-rezistentní s nulovou aktivitou enzymu, u kterých léčba pyridoxinem musí být doplněna o dietu, betain a směsi aminokyselin s vyloučením methioninu.

40.6.4 Poruchy z deficitu enzymů cyklu močoviny

Cyklus močoviny se skládá ze šesti enzymů, které se podílejí na detoxikaci amoniaku. Byly popsány deficity všech enzymů a společným jmenovatelem jednotlivých deficitů je přítomnost hyperamonémie. Klinické příznaky jsou jinak velmi variabilní a jejich začátek může být jak v neonatálním, tak v kojeneckém období i v pubertě. Dědičnost je autosomálně recesivní s výjimkou deficitu ornitinkarbomoylázy (OTC), který je dědičný X-linked.

Poruchy cyklu močoviny (viz schéma 40.11):

- deficit karbamoylfosfátsyntetázy (CPS),
- deficit ornithinkarbamoylázy (OTC),
- deficit argininosukcinátsyntetázy – citrulinémie (ASS),
- deficit argininsukcinátlyázy – argininojantarová acidurie (ASL),
- deficit arginázy – hyperargininémie (ARG),
- deficit N-acetylglutamátsyntetázy (NAGS).

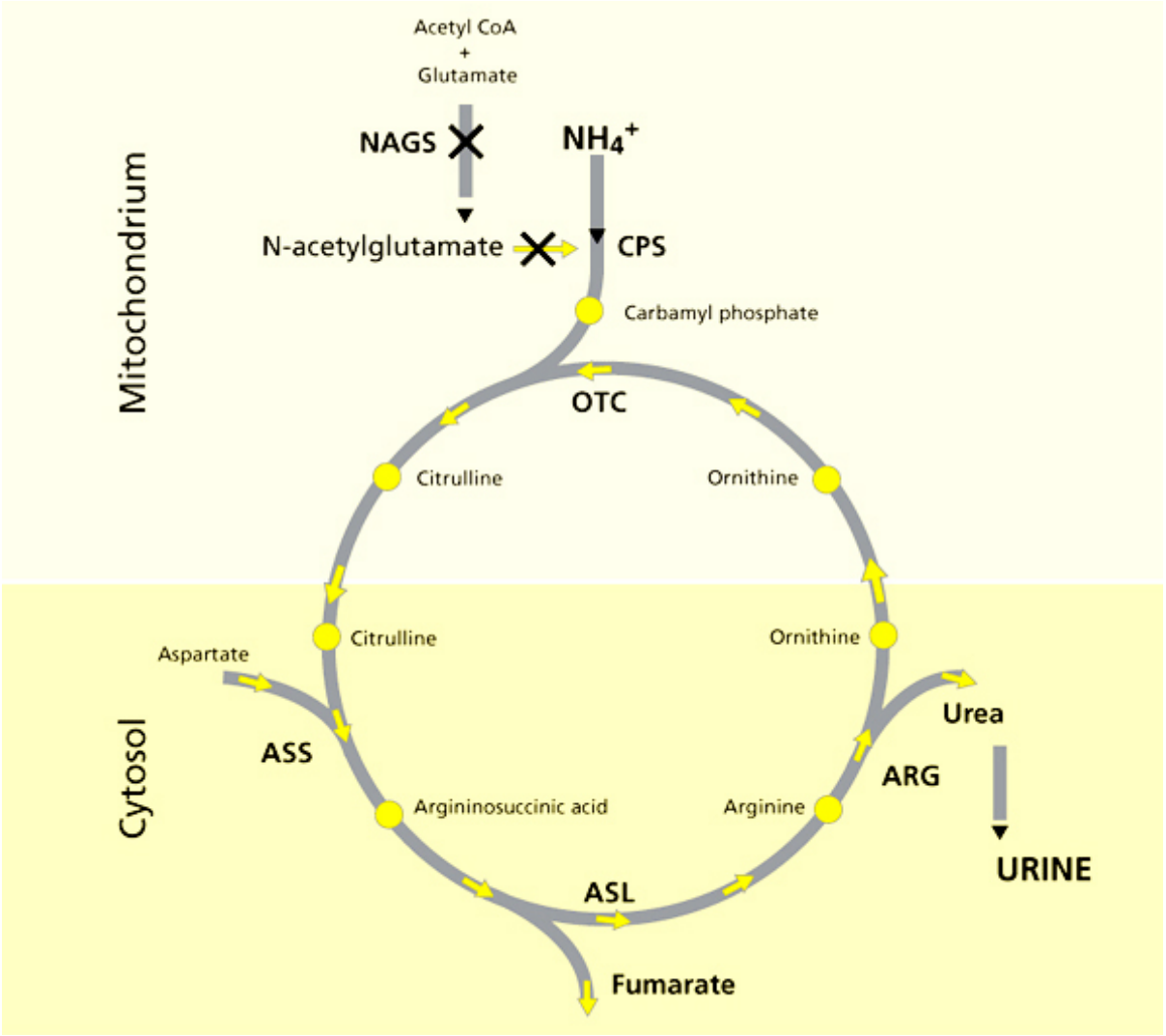


Schéma 40.11: Poruchy cyklu močoviny

Příznaky deficitu některého z enzymů cyklu močoviny se mohou objevit do 24 hodin po porodu formou odmítání jídla, zvracení, letargie a tachypnoe. Dochází k neurologickému postižení (změny svalového napětí, ztráty novorozeneckých reflexů, křeče, hypotermie, apnoe a poruchy vědomí). Častou komplikací je krvácení do mozku nebo plic.

V kojeneckém věku jsou příznaky méně akutní, ale rozmanitější. Je popisováno neprospívání, zvracení, anorexie, letargie, psychomotorická retardace, hepatomegalie a neurologické příznaky.

U pozdní formy se poruchy mohou projevit akutní encefalopatií s výchovnými problémy, bolestmi hlavy, agitací, ataxií až poruchami vědomí s topickými neurologickými nálezy. Mezi jednotlivými atakami mohou být pacienti relativně bez potíží. Mezi chronické projevy patří problémy ve škole, mentální retardace, chronická ataxie. U hyperargininémie je obvyklá spastická diplegie. Většina pacientů vyžaduje nízkobílkovinou dietu s léky, které umožňují alternativní cesty k odstranění amoniaku (Na benzoát, fenylbutyrát) a substitucí deficitních aminokyselin (arginin, citrulin).

40.6.5 Hyperornithinémie

Významnou roli v cyklu močoviny hraje ornithin, který je důležitým intermediárním metabolitem, který vzniká z argininu. Jsou popsány dvě klinicky různé poruchy metabolizmu ornithinu:

1. **Hyperornithinémie při deficitu ornithinaminotransferázy** – prvními klinickými příznaky jsou myopie a noční slepota, zúžení optického pole a rozvíjející se katarakta. Fundoskopicky je prokázána chorioretinální atrofie. Pacienti oslepnou mezi 40 a 55 rokem věku. Kromě očních příznaků byla popsána u některých pacientů hepatomegalie a osteoporóza. Většinou není mentální defekt a hladina amoniaku v krvi je normální.
2. **Syndrom hyperornithinémie – hyperamonémie – homocitrulinurie** – při akutním začátku v novorozeneckém věku u těžkých forem jsou příznaky obdobné jako u hyperamonémií. Častou pozdní komplikací je progresivní spastická paraparéza. CT vyšetření mozku ukazuje sníženou denzitu bílé hmoty a atrofii vermis mozečku. U méně závažné poruchy byla popsána ataxie.

Neketotická hyperglycinémie (NKH)

NKH je onemocnění, u kterého je porušena degradace glycinu ve složitém mitochondriálním komplexu. Důsledkem této poruchy je hromadění glycinu v biologických tekutinách a tkáních včetně CNS. Jsou popsány čtyři různé fenotypy: neonatální, infantilní, pozdní a tranzitorní. Nejčastěji se vyskytuje neonatální forma s klasickými klinickými příznaky: těžká hypotonie, letargie, poruchy pití, myoklonické záškuby, křeče, apnoe, škytavka, poruchy vědomí a nepostupující psychomotorický vývoj. Na MR mozku je přítomna korová atrofie a opožděná myelinizace. Léčba je neúspěšná.

40.6.6 Poruchy transportu aminokyselin

Cystinurie

Defekt transportu cystinu, lysinu, argininu a ornithinu postihuje epitelové buňky ledvinného tubulu a trávicího ústrojí. Vzhledem k nízké rozpustnosti cystinu je hlavním symptomem recidivující nefrolitiáza, která se může manifestovat již v prvním roce života. Léčba je založena na snaze snížit koncentraci cystinu v moči zvýšeným příjmem tekutin a trvalou alkalizací moči s léky, které změní cystin na rozpustnější sloučeniny.

Hartnupova nemoc

Typické jsou kožní příznaky, které jsou podobné jako u pelagry (šupící se drsná kůže s hyperpigmentací na sluncem exponovaných místech) a neurologické příznaky (ataxie, mentální retardace, křeče).

Intolerance bílkovin s lysinurií

První symptomy se objevují u nekojených dětí po velké zátěži bílkovinou ve stravě (bolesti břicha, zvracení, křeče, poruchy vědomí). Příznaky jsou důsledkem postprandiální hyperamonémie. U dětí předškolního a školního věku je častějším příznakem zpomalení růstu, osteoporóza a hepatosplenomegalie, u dospělých pacientů dominují kostní abnormity.

Poruchy metabolizmu prolinu a serinu

Jde o vzácné poruchy a jsou známé tři poruchy metabolizmu prolinu, z nichž **hyperprolinémie I** je hodnocena jako benigní a u **hyperprolinémie II** je vyšší frekvence křečí, vitamín B6-responzivní. Hyperprolinémie je pozorována jako sekundární nález u hyperlaktacidémie.

40.7 Poruchy metabolizmu neurotransmiterů a malých peptidů

Poruchy neurotransmise

- Dědičné poruchy metabolizmu γ–aminobutyrátu (GABA). Jsou popsány dvě geneticky podmíněné poruchy metabolizmu GABA. Velmi vzácný deficit enzymu **GABA transaminázy** manifestující se hypotonií, křečemi a psychomotorickou retardací s nepříznivou prognózou a frekventnější **deficit sukcinátsemialdehyddehydrogenázy** s různě závažnými projevy neurologického postižení.
- Dědičné poruchy receptorů a přenašečů neurotransmiterů. Do této skupiny patří **hyperekplexie,** která se projeví hned po narození generalizovanou ztuhlostí a úlekovými reakcemi.
- Dědičné poruchy metabolizmu monoaminů.
- Dědičné poruchy zahrnující pyridoxin. Klasickou jednotkou je **pyridoxin-responzivní epilepsie,** která začíná po narození křečovými stavy, odpovídá na léčbu pyridoxinem a je refrakterní na jiná antikonvulziva. Jde o vzácnou příčinu křečí a bylo popsáno méně než 100 nemocných.

Poruchy metabolizmu glutationu a imidazolových dipeptidů

Jedná se o enzymatické deficity v γ-glutamylovém cyklu s klinickým postižením CNS a poruchy metabolizmu imidazolových dipeptidů s deficitem sérové karnosinázy a prolidázy.

Trimetylaminurie a deficit dimetylglycindehydrogenázy

Poruchy způsobují nepříjemný až odporný tělesný zápach připomínající ryby (fish odour syndrome).

40.8 Dyslipidémie

Vzhledem k rozsahu nebudou diskutovány poruchy metabolizmu lipidů kromě nemoci **z deficitu lysozomální kyselé lipázy**, jejíž výskyt je pravděpodobněji častější než se předpokládá. Deficit enzymu se klinicky manifestuje ve dvou formách:

1. **Wolmanova nemoc** – fatální infantilní forma, manifestuje se v prvních týdnech života neprospíváním, hepatosplenomegalií, opakovaným zvracením, abdominální distenzí a končí letálně do 6 měsíců v důsledku těžké kachexie. Typickým příznakem je kalcifikace nadledvin.
2. **Choroba ze střádání esterů cholesterolu (CESD)** – benignější forma, nejčastěji se projeví hepatomegalií v batolecím nebo i pozdějším věku se zvýšenými hladinami transamináz. Pacienti mají hypercholesterolémii, vysokou hladinu LDL cholesterolu, nízkou hladinu lipoproteinů o vysoké denzitě a jsou ohroženi předčasným vznikem aterosklerózy. U některých pacientů dochází k těžkému jaternímu postižení, které si vyžádá transplantaci jater. V léčbě kromě statinů je v současné době v klinických zkouškách substituční enzymatická terapie.

40.8.1 Poruchy syntézy cholesterolu

- **Deficit mevalonátkinázy** je spojen s **mevalonovou acidurií** a benignější **hyperimunoglobulinémií D (syndrom periodické horečky).** Pravděpodobně se jedná klinicky o různě závažné projevy jedné nemoci. Obě poruchy se projevují atakami horeček trvajících 3–5 dnů po 4–6 týdnech afebrilního průběhu. Horečky jsou spojeny s bolestí břicha, zvracením, průjmem, hepatosplenomegalií a atralgiemi s enantémem. Dětí s mevalonovou acidurií mohou mít mentální deficit, ataxii, hypotonii, mohou neprospívat a mohou být přítomny dysmorfické rysy a atrofie mozečku.
- **Smith-Lemli-Opitzův syndrom – deficit 7-dehydrocholesterol-reduktázy (SLOS)** se klinicky projevuje variabilním spektrem morfologických anomálií. Pacienti s klasickým SLOS mají charakteristickou vizáž – mikrocefalii, ptózu víček, malý vpáčený nos a mikrognacii. Jsou malého vzrůstu, mentálně retardováni, mají často syndaktylii či postaxiální polydaktylii na nohách. U mužů je přítomen hypogenitalizmus různého stupně. Až 35 % nemocných má pestré strukturální malformace CNS. Doprovodnou metabolickou abnormitou je snížená plazmatická hladina cholesterolu a zvýšení 7-dehydrocholesterolu.
- Do skupiny metabolických malformačních syndromů spojených s poruchou post-squalenové biosyntézy cholesterolu patří dále **desmosterolosis**, dominantni **chondrodysplasia punctata** vázaná na X chromozom, **CHILD syndrom** (congenital hemidysplasia with ichtyosiform erytroderma or nevus and limb defects), **lathosterolosis**, **HEM kostní dysplazie** (Hydrops-extopic calcification-mouth-eaten dysplasia). Celá skupina je zatížena vysokou prenatální a perinatální mortalitou. HEM dysplazie je neslučitelná se životem.

40.9 Poruchy syntézy žlučových kyselin

Žlučové kyseliny jsou v játrech syntetizovány z cholesterolu úpravou sterolového jádra a oxidací vedlejších řetězců. Poruchy syntézy žlučových kyselin se mohou projevit cholestatickým onemocněním jater obvykle v kojeneckém věku a progresivním neurologickým nálezem v dětství nebo dospělosti. Cholestatické onemocnění je charakterizováno konjugovanou hyperbilirubinémií se zvýšenými hodnotami transamináz, ale normální hodnotou γ-glutamyltranspeptidázy.

Při histologickém vyšetření je přítomna gigantobuněčná hepatitida. Neurologické příznaky zahrnují spastickou paraparézu z postižení horního motoneuronu. Cholestatické nemoci jsou často efektivně léčeny substitucí žlučových kyselin. Je několik známých poruch:

- **Deficit 3β-hydroxysteroid-Δ5-C27-steroiddehydogenázy (deficit 3β-dehydrogenázy),** který již v novorozeneckém věku má příznaky jako neonatální konjugovaná hyperbilirubinémie a dále hepatomegalie, pruritus, steatorhea, křivice a porucha růstu.
- **Deficit Δ4-3-oxoteroid 5β-reduktázy (deficit 5β-reduktázy)** má klinický obraz podobný deficitu 3β-dehydrogenázy.
- **Deficit sterol 27-dehydrogenázy (cerebrotendinózní xantomatóza**) se v raném kojeneckém věku může manifestovat cholestatickým onemocněním jater, které může být fatální, později průjmem a kataraktou. V dětství jsou přítomny xantomy šlach, poruchy učení nebo psychiatrické nemoci. V dospělosti může být diagnostikována spastická paraparéza, demence, dysartrie, křeče nebo periferní neuropatie.
- Deficit oxysterol 7α-hydroxylázy.
- Defekty amidace.

40.10 Poruchy metabolizmu purinů a pyrimidinů

Jedná se o skupinu několika onemocnění s poměrně nízkou incidencí. Vzhledem k tomu, že purinové nukleotidy hrají důležitou roli v různých buněčných procesech, je výrazná klinická variabilita těchto poruch.

40.10.1 Poruchy metabolizmu purinů

Poruchy syntézy purinových nukleotidů

- Zvýšená aktivita **fosforibosylpyrofosfát syntetázy (PRPP)**, která se u mladých mužů projevuje dnavou artropatií a nefrolitiázou, která může vést až k renálnímu selhání. Dědičnost je X-linked a pacienti jsou léčeni inhibitorem xantinoxidázy alopurinolem.
- **Deficit adenosylsukcinázy** se po prvním roce věku projevuje psychomotorickou retardací spojenou s epilepsií a autistickými rysy. Léčba je také alopurinolem a adeninem.

40.10.2 Poruchy katabolizmu purinů

- **Deficit svalové AMP deaminázy (myoadenylátdeaminázа)** se může projevit v kterémkoliv věku svalovou slabostí, únavností nebo bolestí svalů po fyzické námaze.
- **Deficit adenosindeaminázy** se manifestuje v prvních týdnech nebo měsících věku závažnými, život ohrožujícími infekcemi při těžkém postižení humorální i buněčné imunity – těžký kombinovaný imunodeficit (SCID). Léčbou je transplantace histokompatibilní kostní dřeně nebo je možná enzymová substituční léčba.
- **Deficit purinnukleosidfosforylázy** začíná koncem prvního roku života a klinické projevy jsou méně závažné než u SCID. U 2/3 pacientů jsou přítomny neurologické příznaky jako spastické tetraplegie a diplegie, ataxie a tremor. Pacienti mají nízkou hladinu kyseliny močové.
- **Deficit xanthinoxidázy** je znám v izolované formě nebo v kombinaci s deficitem sulfitoxidázy. Při izolované formě jsou pouze zjištěny ledvinné kameny, ale příznaky u kombinované formy jsou mnohem závažnější. Je přítomna psychomotorická retardace, křeče, neprospívání, hypertonie, mikrocefalie a dislokace čočky.

40.10.3 Poruchy recyklace purinů

- **Deficit hypoxanthinguaninfosforibosyltransferázy (HGPRT)** může být parciální (Kelley-Seegmiller syndrom), který je spojen s vysokou hladinou kyseliny močové v séru a klinicky s dnavou artropatií a močovými kameny. Při úplném deficitu HGPRT je popsán Lesch-Nyhanův syndrom. První příznaky tohoto syndromu se manifestují ve 3.–4. měsíci věku jako opoždění psychomotorického vývoje, choreoatetoidní pohyby, spasticita s hyperreflexií, dysartrie. Mezi charakteristické projevy nemoci patří automutilace, která se objevuje v batolecím období. Trvá nebezpečí urolitiázy s obstrukční uropatií, která může u neléčených pacientů vést k ledvinnému selhání. Dědičnost je X-linked. Léčba spočívá ve zvýšení diurézy, alkalizaci moči a podávání allopurinolu.
- **Deficit adeninfosforibosyltransferázy** se manifestuje v dětství urolitiázou, ale může být až do dospělosti němý.

40.10.4 Poruchy metabolizmu pirimidinů

Dědičné poruchy metabolizmu pirimidinů zahrnují poruchy syntézy pyrimidinových nukleotidů, katabolizmu pirimidinů a poruchy recyklační cesty (tab. 40.6).

Tab. 40.6

Nemoc	Klinické příznaky
Orotová acidurie	megaloblastická anémie, neprospívání, porucha růstu, psychomotorická retardace
Thimin-uracilurie	epilepsie, autismus, mentální retardace, hypertonie

40.11 Nemoci buněčných organel

Poruchy metabolizmu sfingolipidů – sfingolipidózy

Sfingolipidy jsou komplexem membránových lipidů a jsou katabolizovány lyzosomálními hydrolázami. Podle deficitu těchto enzymů jsou sfingolipidózy rozděleny do několika klinických jednotek.

Niemann-Pickova nemoc

Nemoc se dělí do dvou základních typů podle aktivity sfingomyelinázy, a to typ A a B – deficit sfingomyelinázy a typ C – defektní intracelulární transport cholesterolu, aktivita sfingomyelinázy je normální:

- **Typ A – infantilní,** začíná již v prvním měsíci věku nechutenstvím, zvracením, průjmy, dystrofizací, s rozvojem psychomotorické retardace, hepatosplenomegalie a lymfadenopatie. Na kostech dochází k rozšíření dřeňové a zúžení kortikální části, při očním vyšetření je nález třešňové skvrny na očním pozadí u poloviny pacientů. V kostní dřeni je typický nález pěnovitých buněk, v periferním krevním obraze jsou vakuolizované lymfocyty a v séru je výrazný vzestup cholesterolu. Postupně dochází k rozvoji spasticity a rigidity. Děti umírají ve věku 1,5 až 3 let.
- **Typ B – chronický** s hepatosplenomegalií a postupně se rozvíjejícím hypersplenismem a zhoršováním plicních funkcí při intersticiálním postižení. Není dostupná specifická léčba, ale probíhají studie na zvířatech s enzymatickou substitucí.

– **Typ C** – může se manifestovat v novorozeneckém věku konjugovanou hyperbilirubinémií, hepatosplenomegalií a hypotonií. Může být přítomný hydrops fetalis. Dochází k neurologickému postižení s výraznou spastickou a mentálním regresem. Další dělení je na pozdní infantilní, juvenilní a adultní formu a zahnuje 60–70 % pacientů s Niemann-Pickovou chorobou typu C. Pozdní infantilní forma je charakterizována hepatosplenomegalií, neohrabaností a problémy s chůzí. U formy juvenilní se nejčastěji jako první objeví viscerální symptomatologie. Neurologické příznaky se vyvíjí s časovým odstupem (ataxie, epileptické záchvaty, dystonie, spasticita, prohlubující se mentální defekt) a charakteristickým znakem je supranukleární obrna vertikálního pohledu. U adultní formy je nárůst klinických projevů pozvolnější.

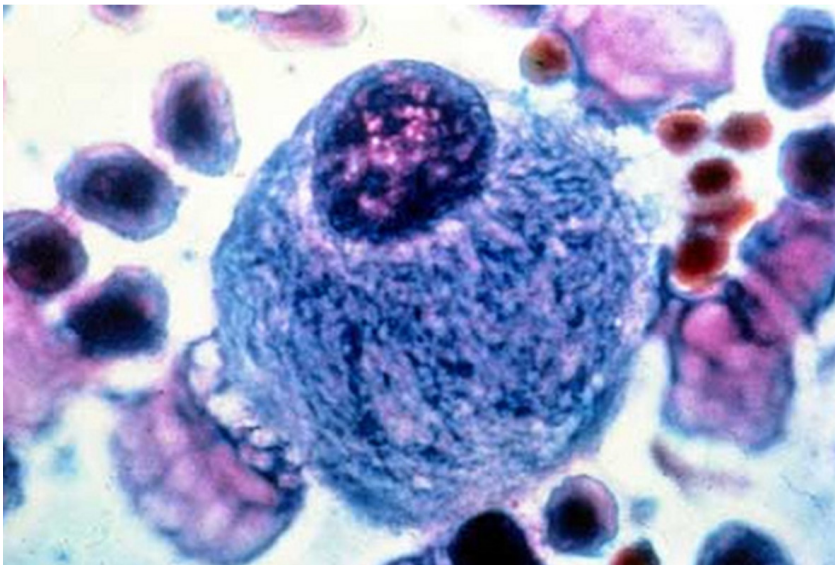
Gaucherova nemoc

Je nejrozšířenější sfingolipidózou, jejímž základním projevem je výskyt Gaucherových buněk (obr. 40.8), které infiltrují především lymforetikulární tkáň, játra a kostní dřeň. Typickým diagnostickým nálezem pro všechny typy Gaucherovy nemoci jsou Gaucherovy buňky v kostní dřeni nebo v játrech.

Nemoc můžeme rozdělit podle klinického průběhu a místa střádání na tři typy:

– **Typ I** je bez postižení CNS. V klinickém obraze dominuje splenomegalie, hepatomegalie je přítomna, ale není tak výrazná. Je však možný vznik cirhózy jater. Změny jsou v krevním obraze (anémie, trombocytopenie a leukopenie) a jsou známky postižení kostí (kostní nekrózy, patologické fraktury). Infarkty sleziny subkapsulárně a infarkty kostní dřeně mohou způsobovat bolestivé krize.
– **Typ II** se manifestuje již v kojeneckém období výraznou hepatosplenomegalií a progresivním postižením CNS.
– **Typ III** začíná po jednom roce věku hepatosplenomegalií a pomalou progresí postižení CNS. Časté jsou poruchy oční motility.

Existuje enzymová substituční léčba typu I a do určité míry i typu III a substrát redukční léčba.



Obr. 40.8: Gaucherova buňka
http://www.flickr.com/photos/dokidok/2368955567/

Farberova lipogranulomatóza

Typické je poškození podkoží a sliznic deformujícími uzly s maximem změn v kloubech a v okolí šlachových pochev. Je popsáno postižení hrtanu s dysfonií, dále lymfatických uzlin a postižení srdečních chlopní. I když neurologické postižení je méně obvyklé, často je přítomna hypotonie. U onemocnění s pozdějším začátkem se objevuje progresivní neurologické postižení. Pacienti umírají již v průběhu prvních 2 let věku.

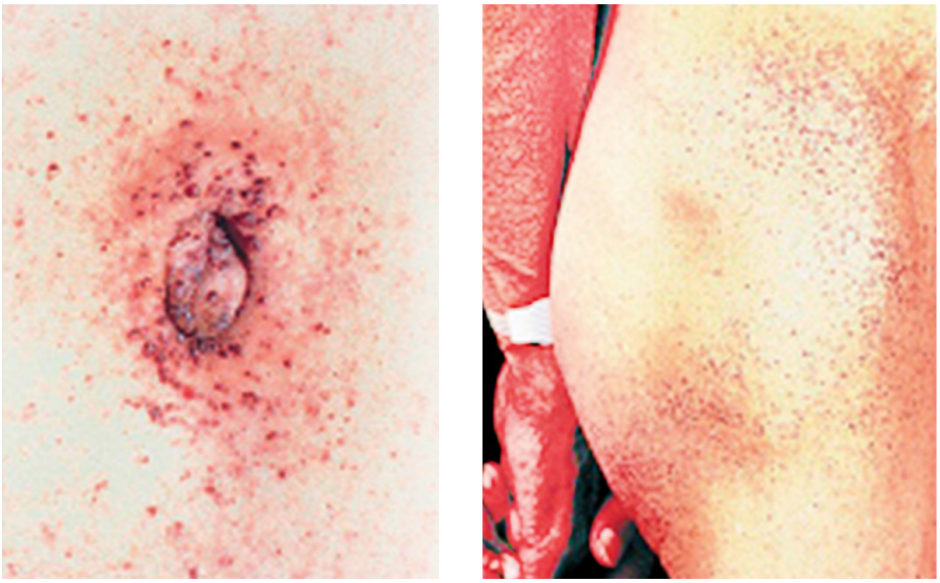
Fabryho nemoc

Nemoc je dědičná X-linked. Typicky se projevuje v době dospívání u mladých mužů akroparestéziemi a teplotami. Na kůži se objevují angiokeratomy v oblasti pod pupkem až ke kolenům. Je popisováno spojení s kardiovaskulárním a ledvinným postižením, dále se vyskytují arthralgie, priaprismus, hypertrofická kardiomyopatie, průjem a úbytek na váze. Postižení jsou dána střádáním glykolipidů (ceramidu) v epiteliálních buňkách cév, ledvinných glomerulů a tubulů, v buňkách hladkého svalu cév, v myokardu a v autonomních spinálních gangliích.

U pacientů je indikovaná enzymová substituční léčba rekombinantní α-galaktosidázou. Léčit by se měli všichni pacienti s klinickými projevy a známkami orgánového postižení

Angiokeratomy u Fabryho choroby

Shluky těchto typických, temně rudých až modročerných angiektazií se zpravidla nalézají mezi pupkem a stehny (podle R. J. Desnicka, PhD, MD), viz obr. 40.9, 40.10.



Obr. 40.9, 40.10: Angiokeratomy u Fabryho choroby
http://www.flickr.com/photos/dokidok/2368955567/

40.11.5 GM 1 gangliosidóza

Jsou známy tři hlavní typy:

– **Typ I - infantilní** – první symptomy jsou přítomny již krátce po narození: hypotonie, špatná kontrola hlavičky, neprospívání, psychomotorická retardace. Z dalších příznaků je popsána faciální dysmorfie (hyperplasie maxily, velké, nízce nasedající uši, mírná makroglosie, hypertrofické gingivy, silný horní ret), hepatosplenomegalie, deformity obratlů a dlouhých

kostí (dysostosis multiplex), třešňová skvrna na makule. Při progresi neurologického nálezu nastává smrt do 2 let věku.

- **Typ II – juvenilní** – první příznaky jsou po prvním roce života: poruchy koordinace, autismus, progresivně se rozvíjející neurologické postižení (ataxie, epilepsie, spastické parézy). Smrt nastává mezi 3–10 rokem.
- **Typ III – adultní** – nejčastější je pomalá progrese především extrapyramidové symptomatologie anebo atypický rozvoj spinocerebelární ataxie.

Není dostupná žádná specifická léčba.

GM 2 gangliosidóza

Biochemicky na základě poruchy polypeptidové podjednotky 2 isoenzymů, které tvoří molekulu hexosaminidázy se GM2 gangliosidóza dělí na Tay-Sachsovu nemoc, Sandhoffovu nemoc a variantu AB, která je podmíněna deficitem aktivačního enzymu hexosaminidázy.

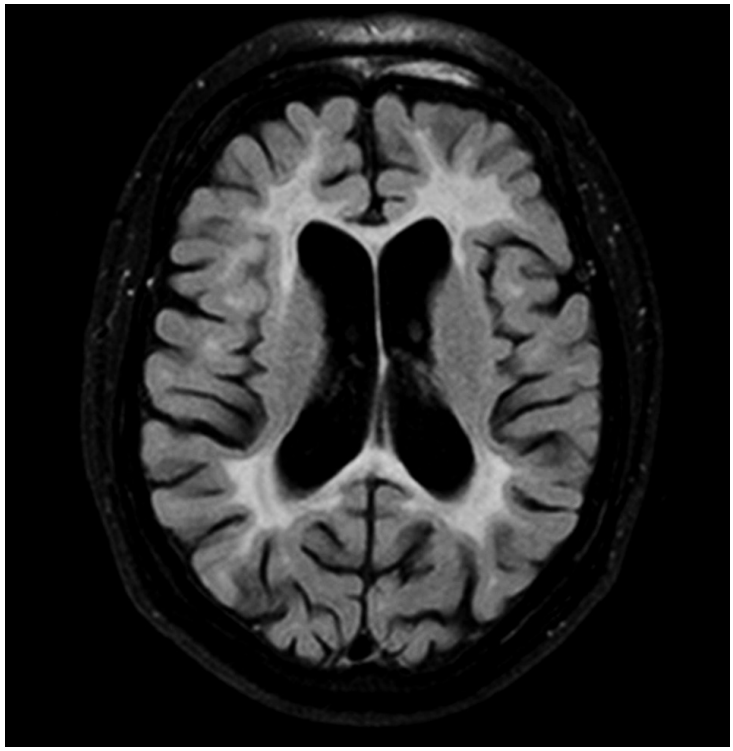
- **Tay-Sachsova nemoc** probíhá již od kojeneckého věku s progresivní psychomotorickou retardací, křečemi, spasticitou, makrocefalií a s typickou třešňovou skvrnou na očním pozadí; exitus nastává do 3 let věku. Jsou popsány formy juvenilní a adultní s širokou neurologickou symptomatologií.
- **Sandhoffova nemoc,** klinický obraz je podobný Tay-Sachsově nemoci, navíc je popisována hepatosplenomegalie, mírné kostní deformity a střádající makrofágy. I další typy jsou klinicky velmi podobné Tay-Sachsově nemoci.

Krabbeho nemoc (globoidní leukodystrofie)

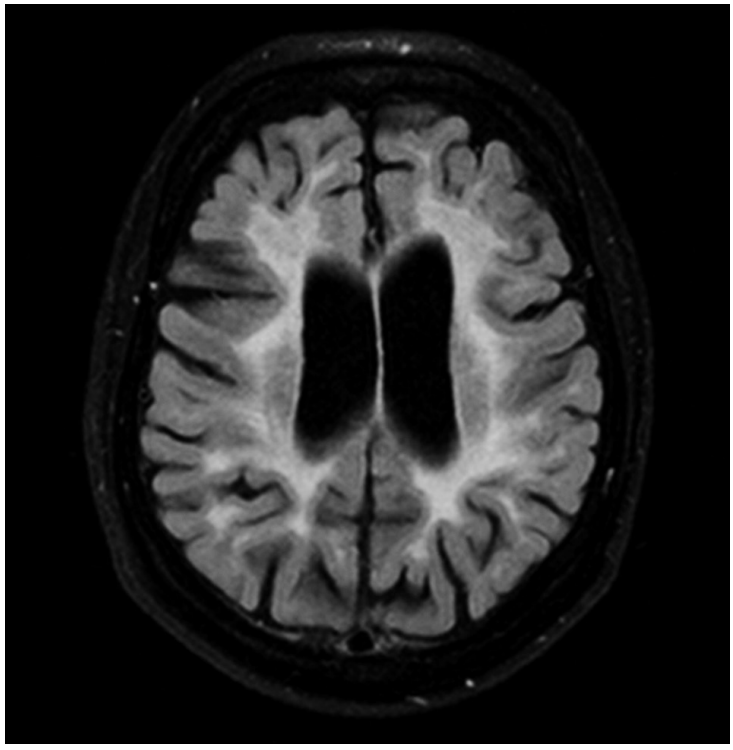
Onemocnění vede k demyelinizaci centrálního a periferního nervového systému. Nemoc začíná v půl roce života iritačním chováním, křikem, spasmy, problémy s krmením, zvýšenou fotosenzitivitou, objevují se známky mozkové obrny se slepotou a hluchotou. Po tomto období následuje rozvoj decerebrace, opistotonu, křečí a terminálně dochází k poruchám bulbárních funkcí. Při vyšetření mozkomíšního moku je zvýšená proteinorachie, EMG prokazuje nízkou rychlost vedení vzruchu periferním motorickým nervem a na MR mozku jsou známky degenerace bílé hmoty. Jsou popsáni pacienti s pozdně infantilní a juvenilní formou se začátkem nemoci od 6 měsíců do 10 let s iritabilitou, motorickou deteriorací, ataxií, poruchou vidění. Jako první příznak může být náhlý vznik spastické paraparézy nebo ataxie, někdy i spastické hemiplegie.

Metachromatická leukodystrofie

- **Infantilní forma,** typickým prvním příznakem je porucha chůze a chybění hlubokých šlachových reflexů jako důsledek periferní neuropatie. Tyto příznaky začínají většinou po prvním roce života. V dalším stadiu se rozvíjí demence a kvadruplegie, následuje vegetativní stadium a smrt mezi 3.–6. rokem. Na CT a MR jsou typické známky demyelinizace a mozečkové atrofie (obr. 40.11, 40.12).



Obr. 40.11: Metachromatická leukodystrofie
Magnetická rezonance mozku, FLAIR sekvence axiálně. Výrazné mapovité hypersignality v bílé hmotě mozku frontálně a parietálně. Širší subarachnoidální prostory a hlubší sulky (z archivu FN Olomouc).



Obr. 40.12: Metachromatická leukodystrofie
FLAIR sekvence, kraniálnější sken, výrazné hypersignality v bílé hmotě mozku parietálně (z archivu FN Olomouc).

– **Juvenilní forma** začíná poruchami kognitivních funkcí, ataxií, spasticitou, chyběním hlubokých šlachových reflexů s rozvojem spastické kvadruplegie a demence.
– Pro **adultní formu** nemoci jsou typické psychiatrické symptomy nebo motorické postižení s pyramidovými a mozečkovými nálezy.

Deficit prosaposinu

Prosaposin je prekurzor aktivátorů hydroláz štěpících sfingolipidy – saposinů. Onemocnění se projeví ihned po narození a má rychlý infaustní průběh. Pacienti mají hepatosplenomegalii, hypotonii, masivní myoklonické křeče, abnormální oční pohyby a dystonii.

Cystinóza

Je to onemocnění cystinového metabolizmu, které je charakterizováno akumulací cystinových krystalů v lyzosomech buněk. Podle začátku příznaků jsou rozlišovány tři formy onemocnění:

1. **Infantilní forma** – začíná po šestém měsíci věku a klinicky se prezentuje neprospíváním, anorexií, polyurií, zvracením, postižením renálních tubulů (deToni-Debré-Fanconi syndrom). Cystinové krystaly, které se ukládají ve spojivkách a v rohovce, vyvolávají pálení očí, fotofobii, ulceraci rohovky. K exitu většinou dochází do 10 let věku.
2. **Juvenilní forma** – začíná ve školním věku a má mírnější průběh.
3. **Adultní forma** – je benigní, pouze s očními příznaky.

Léčba je symptomatická a vede k potlačení lysozomálního střádání cystinu podáváním léku cysteaminem.

40.12 Mukopolysacharidózy (MPS)

Jde o dědičné poruchy intralysozomální degradace kyselých mukopolysacharidů, které vedou k chronickým a rozmanitým klinickým příznakům. V kojeneckém období jsou projevy nemoci málo nápadné nebo mohou zcela chybět. K typickým klinickým příznakům patří faciální dysmorfie, regrese psychomotorického vývoje, kostní změny z poruchy enchondriální ossifikace, poruchy růstu, hepatomegalie, katarakta (tab. 40.7). Incidence celého souboru mukopolysacharidóz je asi 1 : 20 000 a kromě MPS II (Hunterův syndrom), která je dědičná X-linked, jsou ostatní dědičné autosomálně recesivně. Diagnóza je stanovena kvantitativním a kvalitativním vyšetřením mukopolysacharidů v moči. U většiny MPS je léčba paliativní. V 80. letech minulého století byla poprvé realizována transplantace kostní dřeně. V současné době představuje transplantace hematopoetických kmenových buněk nejúčinnější léčbu především u pacientů s nejtěžší formou MPS I. Podmínkou účinnosti transplantace hematopoetických kmenových buněk je nejen HLA identický dárce v rodině nebo v registru dárců, ale i včasná diagnostika onemocnění (obvykle do 2 let věku), tedy ještě před masivním nástupem psychomotorické retardace. V současné době je ještě realizována u MPS I (nemoc Hurlerové) a MPS II (Hunterův syndrom) enzymová substituční léčba.

Tab. 40.7: Klinické nálezy u MPS

Nemoc	Mentální retardace	Katarakta	Hepatomegalie	RTG změny
I-H (Hurler)	+	+	+	+
I-S (Schei)	–	+	+–	+
II-A (Hunter A)	+	–	+	+
II-B (Hunter B)	+–	–	+	+
III (Sanfilippo)	+	–	+	+
IV-A (Morquio A)	+–	+	-	+
IV-B (Morquio B)	+–	+	+	+
VI (Maroteaux – Lamy)	–	+	+	+
VII (Sly)	+	+	+	+

40.13 Glykoproteinózy (oligosacharidózy)

Nemoci jsou klinicky podobné MPS, ale je normální vylučování mukopolysacharidů močí. U některých klinických jednotek je zvýšené vylučování oligosacharidů a bývá výrazná vakuolizace lymfocytů. Dědičnost je autosomálně recesivní. Léčba je pouze symptomatická.

Mukolipidóza I (sialidóza)

- Normosomatická forma má benigní průběh a v klinickém obraze dominují masivní myoklonie a červené skvrny na očním pozadí.
- Dysmorfická forma má závažnější průběh, v klinickém obraze je typická dysmorfie hurleroidního typu, dysostosis multiplex, mentální retardace, třešňová skvrna na očním pozadí a katarakta. Byla popsána hepatosplenomegalie i postižení ledvin (nefrosialidóza).

Mukolipidóza II (I cell disease)

Je časně vznikající a rychle progredující onemocnění s dysmorfií hurleroidního typu a kostními změnami. Časté jsou změny na srdečních chlopních, které vedou k srdečnímu selhání.

Mukolipidóza III (pseudo Hurler)

Je to varianta předcházející nemoci s méně závažným průběhem s typickými dysmorfiemi, kostními změnami, trpaslictvím a ztuhnutím kloubů.

Aspartylglukosaminurie

Mezi klinické příznaky patří psychomotorická retardace, faciální dysmorfie, lehká skeletální dysplazie (ztluštění kalvy, osteochodróza, osteoporóza).

Fukosidóza

Nemoc začíná již v prvním roce života retardací mentálního vývoje, neurologickou symptomatologií s křečemi a končící decerebrační rigiditou. Jsou mírné známky skeletální dysplazie a u mírnější formy jsou popsány angiokeratomy na kůži.

Alfa-mannosidóza

V klinickém obraze nemoci je výrazná dysmorfie, psychomotorická retardace, hepatosplenomegalie, mírné kostní změny a katarakta.

40.14 Peroxisomální nemoci

Peroxisomy jsou intracelulární organely, které mají nezastupitelnou úlohu v metabolizmu buňky (beta-oxidace velmi dlouhých mastných kyselin, syntéza žlučových kyselin, glycerolipidů, cholesterolu, katabolizmus purinů, aminokyselin a polyaminů). Vzhledem k velkému počtu metabolických funkcí tvoří klinicky a biochemicky heterogenní skupinu nemocí. Dědičnost peroxisomálních nemocí je autosomálně recesivní, kromě X-linked dědičnosti u adrenoleukodystrofie. Všeobecné klinické příznaky jsou dysmorfie, neurologické dysfunkce a manifestace jaterních a zažívacích potíží. Klinické příznaky se mohou rozdělit na:

- hlavní: psychomotorická retardace, hypotonie, poruchy sluchu, hluboké a široké nosní sedlo, abnormní elektroretinogram, hepatomegalie v prvním roce,
- vedlejší: velká fontanela, epikantus, antevertované nostrily, retinitis pigmentóza.

Důležitým vodítkem při diagnóze nemocí peroxisomů mohou být klinické příznaky ve vztahu k věku pacienta, viz tab. 40.8, obr. 40.13.

Tab. 40.8: Klinické příznaky peroxisomálních nemocí

Klinické příznaky	Nemoci
Neonatální období	
hypotonie, křeče, kraniofaciální dysmorfie, kostní abnormity, konjugovaná hyperbilirubinémie	ZS, neonatální ALD, pipekolová acidémie, deficit bifunkčního enzymu, RCDP
Do 6 měsíců života	
neprospívání, hepatomegalie, ikterus, zažívací obtíže, oční abnormity	IRD, pipekolová acidémie, lehčí formy ZS, neonatální ALD
hypocholesterolémie	
Od 6 měsíců do 4 let	
neprospívání, neurologická manifestace, psychomotorická retardace, oční a sluchová poškození, osteoporóza	IRD, pipekolová acidémie, neonatální ALD, lehčí formy ZS, atypická chondrodysplazie
Po 4 letech věku	
změny chování, deteriorace intelektuálních schopností, demyelinizace bílé hmoty, oční a sluchová poškození, periferní neuropatie, poruchy chůze	X-linked ADL, Refsumova nemoc – adultní typ

ZS = Zellwegerův syndrom, IRD = infantilní Refsumova nemoc, RCDP = rhizomelická chondrodysplasia punctata, ALD = adrenoleukodystrofie.

Obr. 40.13: Tvář dítěte s Zellwegerovým syndromem

Primární hyperoxalurie (oxalóza)

- Primární hyperoxalurie typ 1 je peroxisomální defekt, který postihuje metabolizmus glyoxylátu v játrech a vede k nadměrné akumulaci oxalátu. Klinicky se projevuje kalciumoxalátovou nefrolitiázou, nefrokalcinózou a k ledvinnému selhání dochází již v prvním deceniu. Kalciumoxalátové krystaly se mohou ještě deponovat v kostech, kloubech, periferních nervech, retině a kůži. Mohou se ukládat i v převodním systému srdce a mohou vést k náhlému úmrtí. V posledním desetiletí se kombinovaná transplantace jater a ledvin stala standardním léčebným postupem v léčbě dětí i dospělých postižených primární hyperoxalurií typu 1. Samotná transplantace ledvin je u tohoto onemocnění neúspěšná, protože dochází velmi rychle ke ztrátě funkce štěpu z důvodů rychlého vzniku nefrokalcinózy.
- Primární hyperoxalurie typ 2, klasickým projevem je urolitiáza.

40.15 Dědičné poruchy glykosylace (CDG)

CDG představuje nově poznanou skupinu metabolických nemocí. Je charakterizována poruchou glykosylace glykoproteinů a důsledkem je poškození velkého počtu rozdílných metabolických funkcí. Není proto překvapující, že symptomatologie je velmi rozmanitá a narůstá počet nově objevených poruch. Zatím bylo objeveno přes dvacet typů CDG. Předpokládá se, že většina CDG bude teprve objevena. Kongenitální poruchy glykosylace jsou rozděleny do dvou skupin – I a II, podle defektu biochemické cesty. Každá z těchto dvou skupin obsahuje ještě podskupinu, podle defektního enzymu:

- **typ I CDG** – porucha **assemblace** včetně poruch tvorby dolicholfosfátu,
- **typ II CDG** – porucha **transportu** (processing).

V kojeneckém věku se u všech pacientů vyskytují neurologické abnormity: axiální hypotonie, ataxie, hyporeflexie, abnormální oční pohyby a psychomotorická retardace. Z dalších příznaků se mohou vyskytovat potíže s krmením, které vedou k závažnému neprospívání, mírná hepatomegalie, kostní abnormity, hypogonadismus a proteinurie. Jsou popisovány různé dysmorfické známky, typická je abnormální distribuce tukové tkáně. U některých pacientů se vyskytoval perikardiální výpotek nebo kardiomyopatie. V dalším vývoji se z neurologických

abnormit mohou objevit křeče, stavy podobné akutní mozkové příhodě, je výrazná mentální insuficience.

V biochemickém obraze jsou abnormity v sérových glykoproteinech (transportní proteiny, hormony, koagulační faktory a inhibitory, imunoglobuliny a faktory komplementu). Kromě postižení glykoproteinů se při biochemickém vyšetření může prokázat hypoalbuminémie, hyperinsulinismus a zvýšené hladiny růstového hormonu.

U některých pacientů se zobrazovacími metodami zjistí olivopontocerebelární aplazie nebo cerebrální hypoplazie. Jsou popsány periferní neuropatie a retinopatie. Neexistuje kauzální léčba.

40.16 Neuronální ceroid lipofuscinózy (NCL)

Podkladem je lysozomální porucha spojená se střádáním lipopigmentu ceroidu a lipofuscinu v neuronech CNS a jiných tkáních. Jde o nejčastější poliodystrofie dětského věku s prevalencií 1–5/100 000 obyvatel. Klinicky se projevuje progredující poruchou vizu vedoucí ke slepotě, epileptickými záchvaty, myokloniemi, demencí a postupným zhoršováním motoriky s iniciální ataktickou komponentou. Na očním pozadí je u některých forem viditelná „červená skvrna" (třešňová makula). Podle věku a průběhu se rozeznává pět základních forem lipofuscinóz – infantilní, pozdní infantilní, časně juvenilní, juvenilní a adultní. Geneticky jde o heterogenní skupinu smrtelných nemocí s autozomálně recesivní dědičnosti vedoucích k úmrtí během několika měsíců až let.

Vzhledem k rozsahu nejsou například zmíněny poruchy metabolizmu lipidů, stopových prvků, porfyrinů, deficitu alfa-1-antitrypsinu apod. Zde bych si dovolil odkázat na doporučované učebnice dětského a interního lékařství.

Doporučená literatura

1. Fernandes J. et al: Inborn Metabolic Disease, Diagnosis and Treatment, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2000, 2006.
2. http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/dedicne-metabolicke-poruchy-v-pediatrii-454093

41 Kraniocerebrální poranění v dětském věku

David Krahulík

Poranění (trauma) je definováno jako náhlé fyzické poškození mechanickou, chemickou, tepelnou a jinou energií, jejíž rozsah překračuje odolnost těla. Nejčastější příčinou neurotraumat jsou dopravní úrazy, mezi další příčiny lze pak zařadit úrazy sportovní, v domácnostech a násilí. Kraniocerebrální poranění v dětském věku jsou ve svém důsledku závažnější než poranění dospělých. Jen obtížně si lze představit, jak zničující dopad mají tato poranění a jejich následky na dětské pacienty i na rodinné příslušníky. Následky dětských poranění jsou více devastující a děsivé ve srovnání s úrazy v dospělém věku, neboť u každého kraniocerebrálního poranění (KCP) u dětí lze předpokládat negativní ovlivnění dalšího vývoje a poškození jak fyzického růstu, tak psychických a mentálních schopností, vedoucích ve svém důsledku ke ztrátě nadání či pracovních schopností.

41.1 Kraniocerebrální traumata

41.1.1 Výskyt

Každou minutu se v České republice stane jeden úraz či nehoda dítěte. Ročně je tak ohroženo kolem půl milionu nejmladších členů naší populace. Poranění hlavy je hlavní příčinou úmrtí u dětí starších jednoho roku a u dětí do jednoho roku věku zaujímá 3. místo. Úrazovost je asi 2× vyšší u chlapců než u dívek a mortalita je více než trojnásobná. Dvě nejčastější příčiny KCP jsou pády a dopravní nehody, zejména u dětí do 4 let věku. Nejvíce kraniocerebrálních poranění se vyskytuje ve věkové skupině 15–24 let.

41.1.2 Patofyziologie kraniocerebrálních poranění (KCP)

Z hlediska rozvoje patofyziologických změn je možné rozdělit KCP na:

1. primární poranění,
2. sekundární traumatické změny.

Primární poranění vznikají v důsledku přímého kontaktu mozku a lebky nebo poraněním jiné části mozku v důsledku střihových mechanizmů na podkladě rozdílné akcelerace a decelerace šedé a bílé hmoty mozkové.

Sekundární traumatické změny vznikají z intrakraniálních příčin – krvácení, edém mozku, hydrocefalus, infekce, vazospasmy nebo zduření (swelling), dále extrakraniálních příčin – hypoxie, hyperkapnie, hypotenze, anémie, porucha ABR, iontů, hypo nebo hyperglykémie.

41.1.3 Klasifikace KCP

Klasifikace KCP je detailně rozvedena v následující tabulce.

Tab. 41.1: Klasifikace KCP

I. Primární KCP		
Poškození lebky	fraktury a fisury kalvy	
	imprese kalvy	
	fraktury baze	
Poškození mozkové tkáně	difuzní	lehké mozkové poranění (MTBI)
		difuzní axonální poranění (DAI)
	ložiskové	kontuze
		dilacerace tkáně při perforujících poraněních
II. Sekundární KCP		
Krvácení	intracerebrální	
	extracerebrální	epidurální
		subdurální
		subarachnoidální
		intraventrikulární
Zduření mozku	vazogenní turgescence	
	edém	vazogenní
		cytotoxický
		hydrostatický
		osmotický
		intersticiální

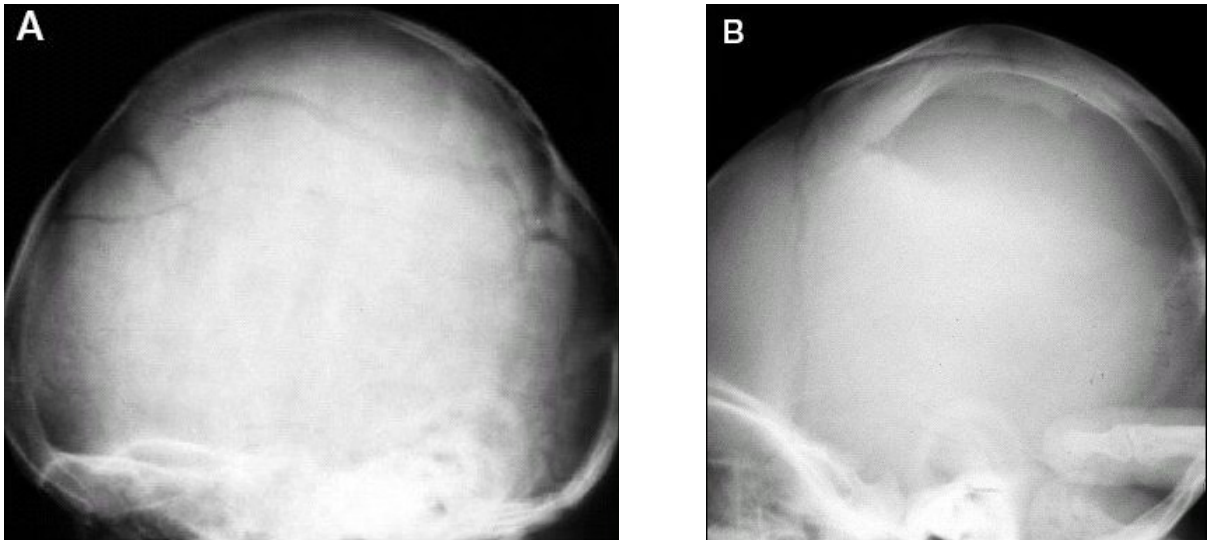
41.1.4 Poranění měkkých lebečních pokrývek

Lebeční pokrývky mohou být poraněny ranami sečnými, bodnými, střelnými a tržnými porušujícími integritu kožní tkáně. Velice často dochází k výraznému krvácení, protože kůže na hlavě je dobře vaskularizována. Tato poranění mohou být příčinnou i větší krevní ztráty. U novorozenců se setkáváme se subperiostálním krvácením vzniklým porodním traumatem – kefalhematomem, který pokud nedojde k jeho resorpci během 14 dnů po porodu, je indikován k evakuaci punkcí.

41.1.5 Zlomeniny kalvy

Největší nebezpečí představuje vznik epidurálního krvácení v důsledku poranění meningeální artérie, ke kterému může dojít u lineárních zlomenin, jež jsou nejčastější.

Tříštivé fraktury mohou lokálním poraněním mozku navodit vznik epileptogenního ložiska nebo abscesu. V rámci chirurgické revize je třeba odstranit všechny kostní úlomky a uzavřít tvrdou plenu mozkovou. Diastatická (rozestouplá) fraktura lebky je suspektní ze současného natržení tvrdé pleny. Vyskytuje se ve věku do 3 let a může dokonce dojít k vyhřeznutí meningů do prostoru zlomeniny, která se pak postupně rozšiřuje – tzv. „rostoucí fraktura“. U této zlomeniny je nutná operační léčba s plastikou tvrdé pleny mozkové. Tyto zlomeniny je proto třeba u malých dětí rentgenologicky kontrolovat až do plného zhojení.



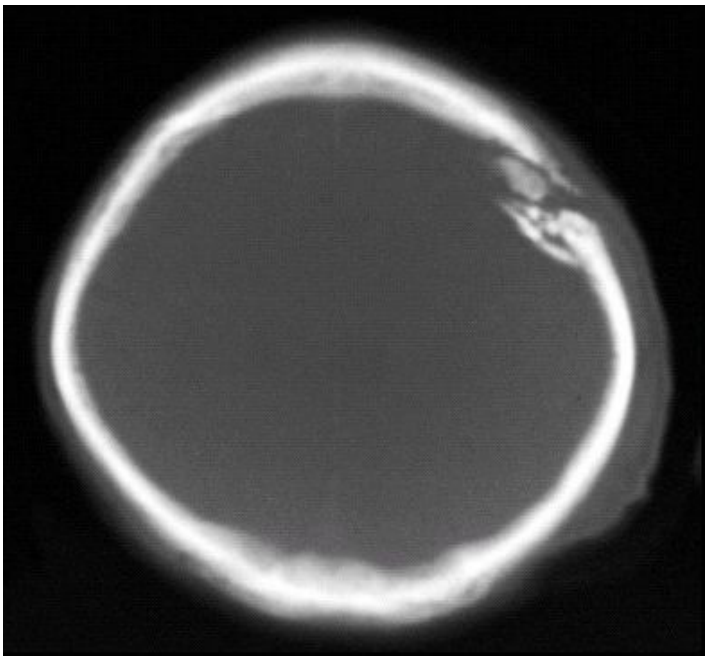
Obr. 41.1: Rostoucí zlomenina u dětí na RTG snímku (z archivu FN Olomouc)

41.1.5.1 Imprese kalvy

V důsledku přímého zevního násilí na lebku dochází k porušení kůže, frakturám lebky s vpáčením úlomků, poškození tvrdé pleny a někdy i povrchových částí mozku. Jestliže je vpáčením postižena i lamina interna, útlakem mozkové kůry se může vytvořit epileptogenní ohnisko.

Diagnostika

Pohledem zjišťujeme rozsah zevního zranění, RTG lebky včetně tangenciální projekce zobrazí rozsah zlomeniny a stupeň vpáčení úlomků, CT nebo MR objasní rozsah poškození mozkové tkáně. Léčba je chirurgická s elevací vpáčených úlomků, případně ošetřením tvrdé pleny a mozkové tkáně.



Obr. 41.2: Impresivní zlomenina kalvy na CT vyšetření (z archivu FN Olomouc)

41.1.5.2 Fraktury baze lební

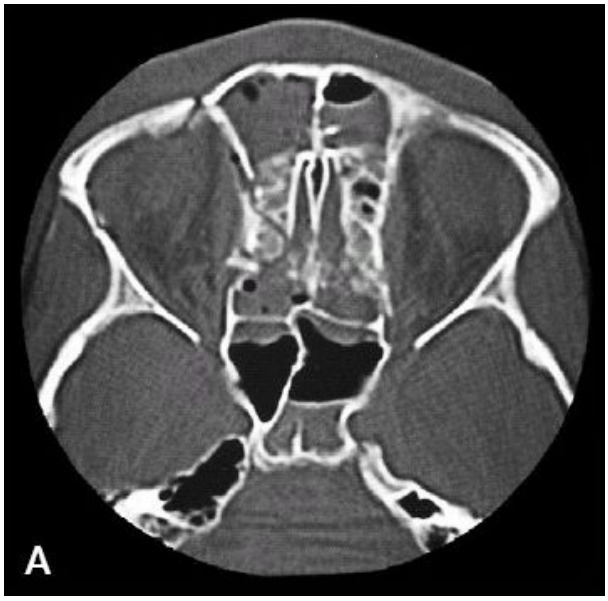
Jedná se o velmi nebezpečné poranění, jelikož bývají současně poraněny důležité mozkové struktury naléhající na spodinu mozku (mozkový kmen, bazální ganglia). Dále jsou nebezpečné současnými trhlinami dury s komunikací s vedlejšími nosními dutinami, středouším nebo s dutinami mastoidního výběžku. Zlomeniny spodiny mohou postihovat přední, střední ale i zadní jámu lební a více jak v 10 % jsou komplikovány nazální nebo ušní likvoreou. Neošetřený únik mozkomíšního moku může vést v závažnější komplikace s rozvojem purulentní meningitidy nebo mozkového abscesu.

Diagnostika

Klinickým vyšetřením můžeme diagnostikovat frontobazální poranění, při kterém fraktura baze lební vede k nazální likvorey, několik hodin po traumatu pak k rozvoji tzv. brýlového hematomu (symetrický hematom především v oblasti dolních víček); přítomna bývá dále zmatenost v důsledku kontuze spodiny frontálních laloků. Radiodiagnosticky je nejdůležitější CT vyšetření, které nám ukáže jak postižení mozkové tkáně, tak nám zobrazí v CT- kostním okně probíhající zlomeniny. Při pochybnostech o porušení tvrdé pleny je možné využít CT cisternografické vyšetření, které nám komunikaci pomůže zobrazit. Biochemicky lze likvoreu potvrdit vyšetřením beta 2-transferinu.

Léčba

Chirurgická revize přední jámy lební s plastikou tvrdé pleny a uzávěrem likvorey, u drobných poranění s ustávající likvoreou lze postupovat konzervativně s lumbální drenáží nebo lumbální punkcí.



Obr. 41.3: Zlomenina přední jámy lební (z archivu FN Olomouc)

41.2 Primární KCT s difuzním poškozením mozkové tkáně

41.2.1 Lehké mozkové poranění (MTBI – mild traumatic brain injury)

Jedná se o nejlehčí, plně reverzibilní difuzní úraz mozku, dříve označovaný jako otřes mozku (komoce mozková). Vzniká obvykle při tupém zranění hlavy a není provázen makroskopickými ani mikroskopickými morfologickými změnami mozkové tkáně. Také zobrazovací metody (CT a MR) nevykazují patologické změny.

Klinický obraz

Úraz hlavy je následován krátkou poruchou vědomí trvající v řádu sekund až (zpravidla 5) minut. Při bezvědomí trvajícím delší dobu je KCT zpravidla spojeno s kontuzí mozku. Není zcela jednoznačná shoda v tom, zda musí být porucha vědomí při MTBI úplná. Po návratu vědomí je přítomna nauzea a zpravidla i vomitus. Přítomnost této trias příznaků činí diagnózu MTBI jistou. Dále se často objevuje retrográdní (pretraumatická) amnézie (porucha paměti na úraz a bezprostřední okolnosti k němu vedoucí), méně častá je amnézie anterográdní neboli posttraumatická (porucha paměti na období po návratu vědomí). V důsledku přítomnosti amnézie si někdy postižený není vědom, zda vědomí ztratil či nikoliv. Objevit se může i poúrazová zmatenost (trvající zpravidla několik minut, maximálně 12 hodin), závratě a tendence ke kolapsovým stavům. Objektivní neurologický nález bývá většinou fyziologický; někdy se ale lze setkat s lehkou opozici šíje v rámci meningizmu, lehkou bradypsychií, citlivostí výstupů l. větve trigeminu na tlak a ojediněle i s přechodnou abnormalitou abnormních kožních reflexů na dolních končetinách. U malých dětí je občas v prvních hodinách po úrazu přítomna anizokorie při oboustranně dosti širokých zornicích regredující většinou během několika hodin. Dále se zde můžeme setkat s konvulzivními záchvaty.

Diagnostika

Diagnóza MTBI spočívá v pečlivém zhodnocení anamnestických údajů (včetně přesného popisu mechanizmu úrazu, přítomnosti a délky trvání bezvědomí), vyloučení přítomnosti patologického ložiskového neurologického nálezu a strukturální patologie mozku. V případě přítomnosti posttraumatické amnézie, kdy nelze objektivně zhodnotit, zda byla přítomna porucha vědomí, se k diagnóze MTBI přikláníme. V diagnostickém závěru uvedeme, zda je založen pouze na anamnestických údajích zraněného nebo zda byly údaje ověřeny objektivní anamnézou. Je nutno pátrat po požití alkoholu nebo jiných drog – v rámci diferenciálně-diagnostického odlišení bezvědomí, amnézie a zmatenosti toxické etiologie. V rámci klinického vyšetření pátráme kromě ložiskového neurologického nálezu rovněž po přítomnosti zevních známek poranění hlavy, které mohou být přehlédnuty zvláště v její vlasaté části. Základním zobrazovacím vyšetřením je CT mozku, doplněné rtg vyšetřením krční páteře. Pro zobrazení patologie mozkové tkáně je pak citlivější MR mozku, při kterém lze někdy nalézt známky lehkého difuzního axonálního poranění. Jinak bývá nález na CT a MR negativní. Pomocným prognostickým markerem je vyšetření hladiny proteinu S-100B v séru odebraném ihned při příjezdu pacienta do nemocnice; jeho zvýšená hladina indikuje těžší typ KCT nebo riziko rozvoje komplikací. Klasifikace MTBI není jednotná – za lehké je lze označit při poruše vědomí trvající několik sekund, za střední při několikaminutovém bezvědomí a za těžké při délce bezvědomí blížícím se hodině a více.

Léčba

Každé zdůvodněné podezření na MTBI je indikací k odeslání dítěte na nejbližší pediatrické oddělení. V případě, že je MTBI potvrzeno, nemocný zůstává v observaci, a to nejen z důvodů

léčebných, ale především pro možnost vzniku život ohrožujících poúrazových komplikací s nutností neurochirurgické léčby. Je ordinován klid na lůžku v trvání 1 až několika dnů. Medikamentózní terapie je indikována pouze při potížích a je symptomatická – analgetika při cefalee, léky tlumicí vestibulární aparát při vertigu a nauzee. I po propuštění z nemocnice doporučujeme prolongovaný odpočinek s odpoledním spánkem, vyvarování se hluku, slunění.

Prognóza

Návrat do zaměstnání je možný po úpravě subjektivních potíží. U některých pacientů se lze setkat s tzv. postkomočním syndromem, který sestává z cefaley, zhoršující se zpravidla ve stoje a při pohybu, z ortostatických závratí nerotačního charakteru, celkového pocitu nevůle, vyčerpanosti, malátnosti a snížené psychické i fyzické výkonnosti. Postižení dále špatně snášejí prudké světlo a hluk. Postkomoční potíže trvají několik dní, mohou však dítě obtěžovat i řadu týdnů – bývají zpravidla delší tehdy, když zraněný přechodí akutní fázi, délka také obecně bývá v souladu s tíží prodělaného traumatu.

41.2.2 Difuzní axonální poranění (DAI – diffuse axonal injury)

Jedná se o strukturální poškození axonů a drobných cév v oblasti dlouhých drah, které spojují kortex s mozkovým kmenem. Jeho podkladem je rozdílná tkáňová hustota šedé a bílé hmoty, která způsobuje, že na jejich pomezí dochází při většinou tangenciálním úderu na lebku k rotačnímu pohybu spojenému s posunem, podobnému vzájemnému překrývání ostří ramen nůžek při stříhání (axonální střih, „axonal shear“). K potrhání mozkových axonů dochází především na pomezí kortikosubkortikálním, dalšími predilekčními místy jsou corpus callosum a u zvláště těžkých úrazů mozkový kmen. Hluboko uložené léze bývají spojeny s drobnými intraventrikulárními hemoragiemi. Makroskopický vzhled mozku je normální, mikroskopicky jsou však patrny iniciálně tzv. retrakční kuličky (vypuzená axoplazma z přetržených axonů). Za několik dnů vznikají mikrogliální jizvy a postupně se vyvíjí Wallerova degenerace. Asi v 80 % případů jde při DAI o malé disperzní nehemoragické léze spojené s lokálním edémem, v cca 20 % případů jsou přítomna i drobná krvácení. Těžké DAI může být doprovázeno i difuzním mozkovým zduřením s kompresí komor a vyhlazením kortikálních rýh. Po několika měsících zde často zjišťujeme periventrikulární atrofii mozkové tkáně s obrazem vnitřního komunikujícího hydrocefalu. Opakované DAI je strukturálním podkladem kumulativního efektu při opakovaných lehčích úrazech hlavy (box, fotbal), vedoucích k významným neuropsychickým změnám.

Klinický obraz

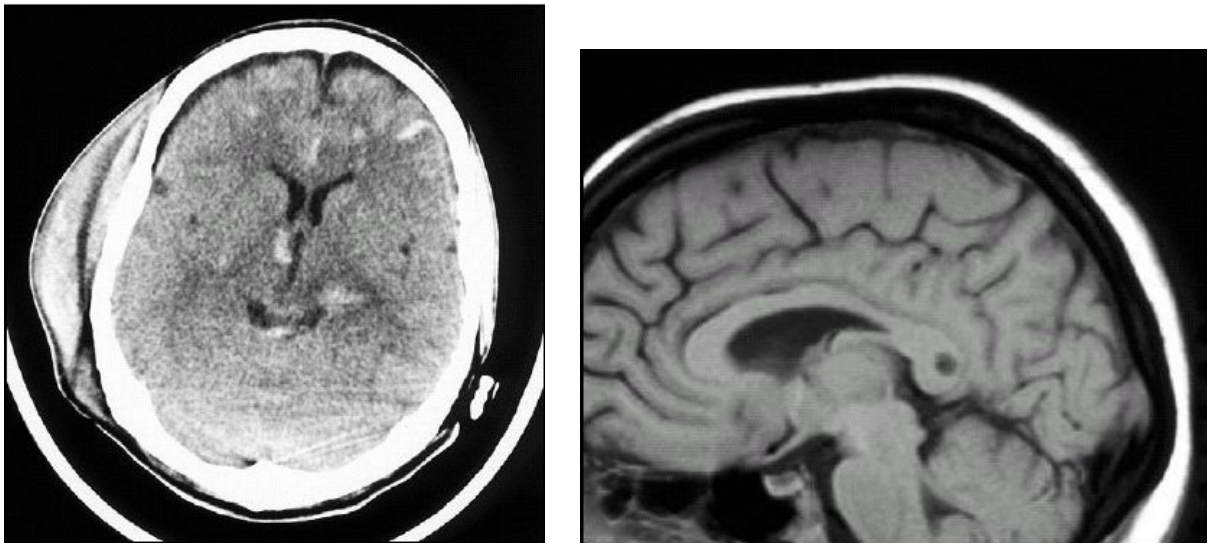
Rozsah postižení je velmi variabilní a může se pohybovat od diskrétních změn, zjistitelných pouze neuropsychologickým vyšetřením, až po těžkou kvadruparézu s perzistujícím vegetativním stavem.

Diagnostika

K diagnostice DAI je ze zobrazovacích metod nejvhodnější MR. Vyšetření pomocí CT zobrazí pouze významnější edematózní změny a hemoragie, zatímco nehemoragická ložiska jsou pro CT diagnostiku příliš malá.

Léčba

Klid na lůžku, antiedematika (manitol), hyperbarická oxygenoterapie zvláště u dětí.



Obr. 41.5: CT a MR nález DAI (z archivu FN Olomouc)

41.3 Primární KCT s ložiskovým poškozením mozkové tkáně

41.3.1 Kontuze mozku (zhmoždění mozku)

Je charakterizována ložiskovými změnami mozkové tkáně sestávajícími z krvácení, nekrózy, edému a případně i z ischemické malacie. Primárně jde o postižení mozkové kůry, ale v těžších případech je mozková tkáň poškozena do značné hloubky. Nejlehčím stupněm jsou tak tečkovité hemoragie na povrchu mozku, při těžším postižení dochází ke vzniku hemoragické nekrózy kortexu a subkortikální bílé hmoty. Nejčastěji jsou postiženy póly a bazální části frontálních laloků a dále přední a bazální části temporálních laloků na místech vzdálených od místa nárazu, které jsou při tupém poranění nejčastěji zraňovány mechanizmem „par contrecoup", tedy protinárazem mozku do zpravidla anatomicky disponovaných hran a vypouklin vnitřního povrchu mozkovny (především stropu očnice, hrany malého křídla klínové kosti a horní hrany pyramidy). Boční náraz může vést ke zhmoždění mediální plochy hemisféry nárazem o hranu falxu. Nejméně jsou s ohledem na hladkost vnitřní plochy kalvy kontuzím vystaveny parietální a okcipitální laloky hemisfér a mozeček. Při otevřeném zranění nebo při impresivních zlomeninách jsou ovšem kontuzní ložiska obvykle přímo v místě nárazu. Více než polovina mozkových pohmoždění je vícečetných, řada z nich je spojena s akutním subdurálním hematomem. Při současné fraktuře kalvy, bývá prognóza kontuze horší.

Klinický obraz

Délka bezvědomí je většinou delší než při MTBI, ale není tomu tak vždy. Působí-li mimořádně silná energie na malé ploše, může být bezvědomí krátké nebo dokonce chybět.

Diagnostika

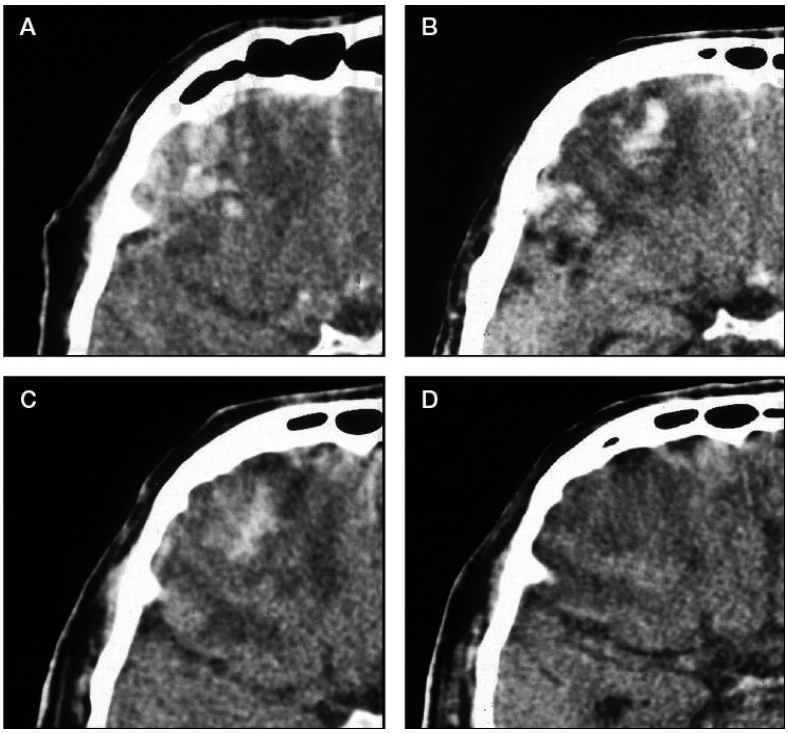
Základem stanovené diagnózy jsou klinická vyšetření zjišťující, na rozdíl od MTBI, přítomnost ložiskové neurologické patologie a pomocné zobrazovací metody (CT, MR). Nález CT je u mozkové kontuze charakterizován směsí hyperdenzních a hypodenzních změn zobrazujících krvácení, nekrózy a edém. Má charakteristickou dynamiku s postupným ubýváním denzity a přechodem do obrazu pseudocystického útvaru, jehož denzitní hodnoty odpovídají mozkomíšnímu moku. Častá je také druhotná lokální korová atrofie. Asi 5 dní po úrazu bývá po podání kontrastní látky patrné zvýraznění okrajů ložiska, způsobené novotvořenými cévami s nevyvinutou hematocerebrální bariérou v granulační tkáni. Bez znalosti traumatické anamnézy lze tento nález mylně interpretovat jako mozkový nádor, malacii případně absces. Při CT unikají průkazu velmi malá plošná zhmoždění, pro jejich zobrazení je senzitivnější MR.

Léčba

Klid na lůžku, antidematika (manitol). U expanzivně se chovajících kontuzí je indikována jejich resekce nebo provedení dekompresivní kraniektomie

Prognóza

Průběh závisí na lokalizaci a velikosti nekrotických změn. V řadě případů dochází k úpravě ad integrum, někdy přetrvávají reziduální ložiskové symptomy nebo psychické defekty. Epileptické záchvaty se mohou dostavit po řadě měsíců i let.



Obr. 41.6: Vývoj kontuzí na CT vyšetření (z archivu FN Olomouc)

41.3.2 Dilacerace tkáně při perforujících poraněních mozku

Lacerace mozku je těžším stupněm poškození mozkové tkáně při perforujících poraněních mozku a může být spojena se vznikem traumatického subarachnoidálního krvácení nebo akutního subdurálního hematomu.

41.4 Sekundární KCT

41.4.1 Traumatické intracerebrální krvácení (traumatická ICH – intracerebrální hemoragie, hematom)

Ohraničená traumatická ICH vzniká traumatickou rupturou perforujících cerebrálních artérií, nejčastěji v bílé hmotě frontálního nebo temporálního laloku. Působí zpravidla expanzivně a bývají spojena s perifokálním edémem. Asi ve 20 % případů bývá ICH vícečetná.

Klinický obraz

Asi polovina nemocných je v bezvědomí od počátku úrazu. Klinické příznaky jsou stejné jako u mozkové kontuze.

Diagnostika

K zobrazení traumatické ICH je možno použít CT nebo MR. Odlišení od hemoragické kontuze může být obtížné, při ICH však nebývají nalézány v sousedství traumatické změny mozkové kůry.

Léčba

Při expanzivním chování hematomu je indikována neurochirurgická evakuace nebo i provedení dekompresivní kraniektomie při větším rozsahu postižení hemisféry. V případě přítomnosti kolaterálního edému podáváme antidematika (manitol).

41.4.2 Epidurální krvácení (EDH – epidurální hemoragie, hematom)

Jedná se o krvácení mezi tvrdou plenu a kostí. Jeho příčinou může být jak krvácení tepenné, tak i žilní. Zdrojem bývá obvykle některá z meningeálních artérií (nejčastěji arteria meningica media – (50 %) nebo střední meningeální žíly (33 %), popř. žilní splavy (10 %). Ruptura poměrně silné a pružné tepenné stěny předpokládá značnou distenzní sílu, která současně způsobí lineární frakturu kalvy. Lokalizace EDH je nejčastější v temporální oblasti (70 %) při ruptuře squama temporalis, dále se může vyskytovat na frontální konvexitě (15 %) a v oblasti parieto-okcipitální (10 %). Bez zlomeniny lebky je přítomnost EDH výjimkou – fraktura chybí pouze u 10 % dospělých, ale u 40 % dětí, což je dáváno do souvislosti s větší deformační elasticitou dětské lebky. Celkově se jedná o vzácnější komplikaci KCT, kdy EDH se vyskytuje u 1–3 % pacientů přijatých k hospitalizaci pro úraz hlavy. Nejčastější příčinou jsou dopravní úrazy, mezi postiženými převažují mladí dospělí.

Klinický obraz

EDH se manifestuje ve 2/3 případů do 6 hodin od úrazu a celkem v 85 % případů do 24 hodin. Hlavním a iniciálním symptomem je alterace vědomí (nebo prohloubení stávající poruchy). Klinický průběh může mít 5 podob:

1) trvalé bezvědomí po úrazu;
2) trvale při plném vědomí od úrazu;
3) iniciální bezvědomí po úrazu, poté lucidita;
4) po úrazu bez poruchy vědomí, poté deteriorace vědomí;
5) po úrazu bezvědomí, poté krátký lucidní interval a opětovný rozvoj poruchy vědomí (výskyt této varianty u méně než 1/3 nemocných).

Pozdější zhoršení stavu vědomí po úrazu není typické pro EDH a může být projevem i jiných komplikací (subdurální hematom, edém mozku při kontuzi). Prohlubující se kóma při EDH může být spojeno s jednostrannou nebo oboustrannou mydriázou (v 85 % je přítomna mydriáza na straně krvácení, zatímco oboustranná mydriáza je příznakem preterminálním) nebo kompletní lézí n. III. Asi u 25–50 % pacientů je přítomna hemiparéza, a to převážně kontralaterálně k lokalizaci EDH a mydriáze. Asi u 15 % postižených jsou zpočátku přítomny poruchy kardiovaskulárních funkcí (bradykardie, nestabilita krevního tlaku, srdeční arytmie) a poruchy dýchání. Vegetativní dysfunkce se obligátně objevuje v pozdním stadiu neléčeného EDH. Vedoucím a iniciálním příznakem EDH je porucha vědomí a všechny ostatní příznaky jsou příznaky pozdními.

Diagnostika

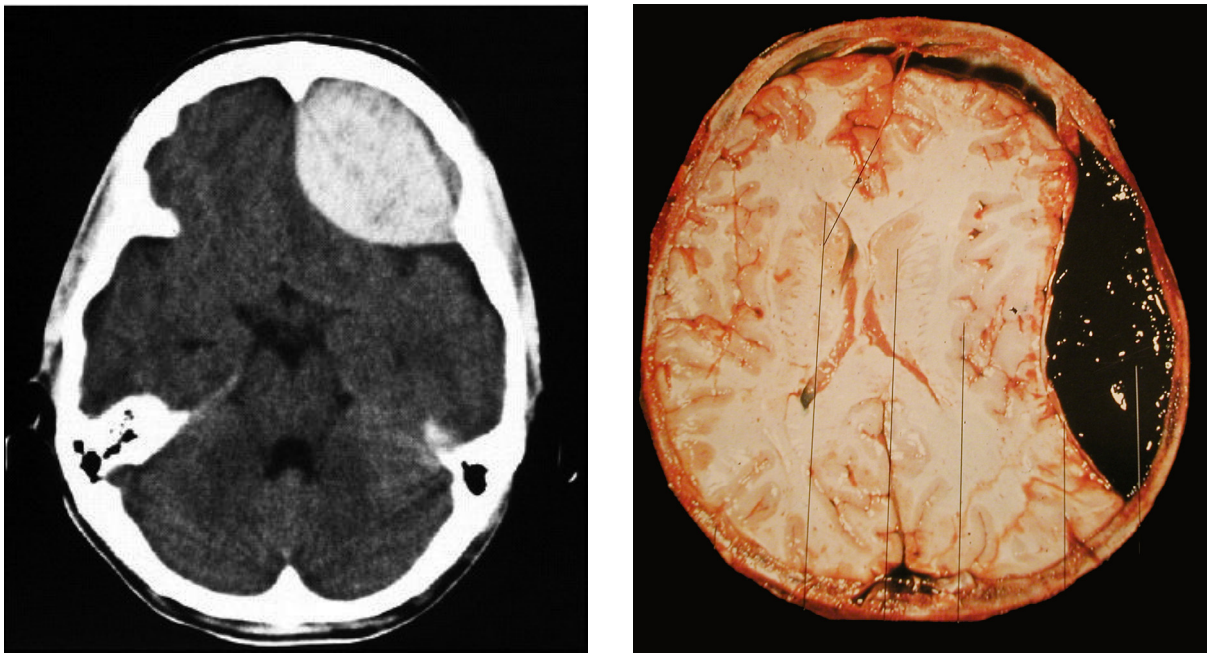
Je snadná při dodržení zásady, že každá nelepšící se nebo dokonce progredující porucha vědomí po úrazu lebky je absolutní indikací k neodkladnému provedení CT případně MR. Vyšetření CT zobrazuje EDH jako hyperdenzní čočkovitý útvar, extracerebrálně těsně nasedající na lamina interna kalvy a komprimující příslušnou mozkovou hemisféru s posunem komorového systému kontralaterálně. Vyšetřením v „kostním okénku“ prokážeme frakturu kalvy.

Terapie

Je urgentně operační, přičemž evakuace musí být doprovázena zjištěním příčiny krvácení a jejím zastavením s vyšitím tvrdé pleny mozkové ke kosti jako prevence další recidivy hematomu. I několikahodinové zpoždění operačního zákroku může být příčinou zbytečného úmrtí zraněného. Pokud vzácně dojde k EDH z meningeálních žil nebo natrženého žilního splavu, tlak venózní krve a odpor tuhé dury zpravidla nedovolí růst hematomu natolik, aby významněji komprimoval mozek. Takové plošné epidurální výrony je možné léčit konzervativně při opakovaných pečlivých klinických a CT kontrolách až do vstřebání.

Prognóza

EDH je komplikace, která přímo ohrožuje život postiženého. Je tomu tak především pro rychlost, s jakou se vytváří a s níž je také schopna způsobit smrtící transtentoriální a okcipitální tlakové kužely – bez léčby takto umírá většina postižených během několika hodin.



Obr. 41.7: Epidurální hematom na CT vyšetření (z archivu FN Olomouc) a na anatomickém preparátu

41.4.3 Subdurální krvácení (SDH – subdurální hemoragie, hematom)

Jedná se o krvácení do štěrbinovitého prostoru mezi tvrdou plenu a arachnoideu. Jeho příčinou je protržení přemosťujících nebo korových žil mezi tvrdou plenou a pavučnicí. Štěrbina se hematomem rozšiřuje do srpkovitého útvaru, který může obsahovat desítky mililitrů koagulované krve. Frekvence výskytu činí 1–5 % všech úrazů hlavy. SDH dělíme dle doby jeho klinické manifestace:

1) akutní (do 3 dnů od úrazu),
2) subakutní (mezi 3. a 20. dnem po úrazu)
3) chronický (více než 20 dnů od úrazu).

41.4.3.1 Akutní subdurální hematom

Doprovází zpravidla těžší mozkové úrazy spojené s kontuzí a laceracemi mozku a případně se zlomeninami kalvy. Bývá lokalizován na konvexitě, ale může se šířit i na bázi mozku. Vzácně se tvoří akutní subdurální hematom spontánně rupturou vrozené durální arteriovenózní malformace nebo aneuryzmatu.

Klinický obraz

Klinické příznaky jsou výsledkem kombinace primárního mozkového postižení a zevního tlaku hematomu na mozek. Na možnost akutního SDH je třeba pomýšlet u každého KCT s trváním bezvědomí více než několik málo minut nebo s opětovným postupným zhoršování stavu vědomí po krátkodobém lucidním intervalu. Obecně je přeceňován diagnostický význam anizokorie s mydriázou na postižené straně. K tomuto symptomu dochází až poměrně pozdě při tvořícím se temporálním konu. Podobně je tomu s narůstající ložiskovou symptomatikou typu kontralaterální hemiparézy. Dalšími příznaky jsou afázie, léze mozkových nervů (nejčastěji n. III. a VI.) a známky intrakraniální hypertenze. Iritační projevy jako fokální nebo generalizované

epileptické záchvaty nacházíme při SDH jen zcela výjimečně, a to spíše v důsledku jiných zranění (např. korové kontuze).

Diagnostika

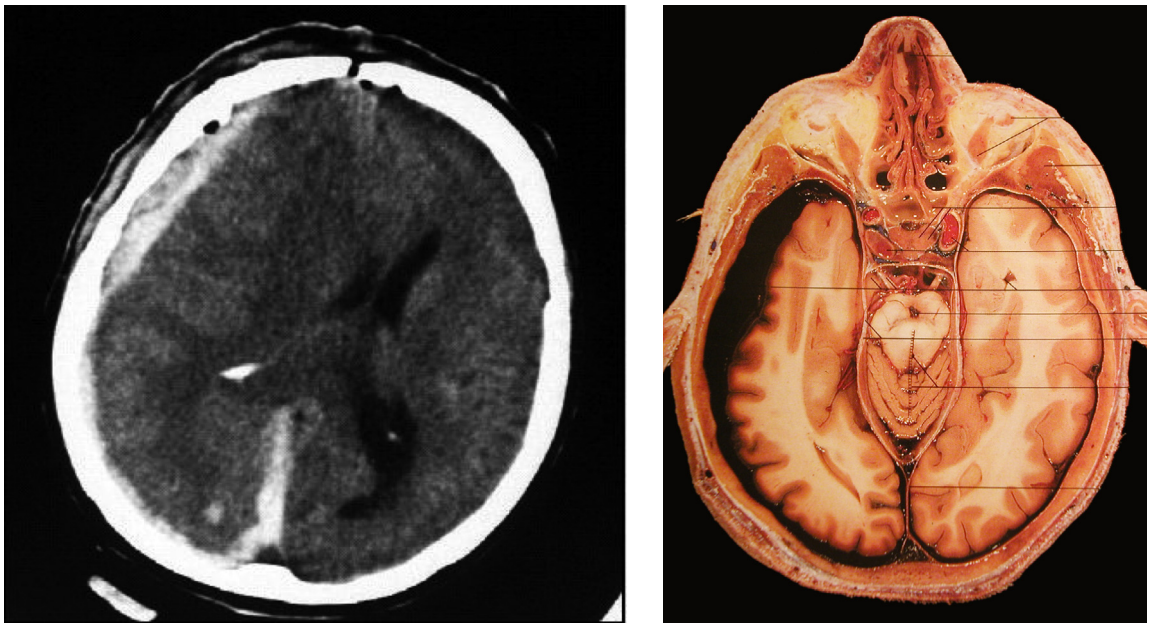
Základem stanovení diagnózy je klinické vyšetření v kombinaci s pomocnými zobrazovacími metodami (CT, MR). Typickým CT obrazem je hyperdenzní srpkovitý útvar mezi mozkovou kůrou a kalvou, lokalizovaný zpravidla parietálně nebo parietotemporálně, obvykle s příznaky komprese komorového systému. MR ukazuje v prvních hodinách méně výrazný izosignální útvar v T1– měnící se rychle do hyposignálního, který je pak v T2– váženém obraze hypersignální.

Léčba

O terapii akutního SDH rozhoduje vždy neurochirurg. Zatímco SDH o tloušťce do 3 mm zpravidla nevyžaduje chirurgickou léčbu, větší SDH mají být operovány co nejdříve, a to včetně ošetření přiléhajícího kontuzního ložiska (odstranění nekrotické mozkové tkáně, evakuace případného ICH). Konzervativní terapie malých plošných SDH bez expanzivního chování vyžaduje opakované klinické a CT kontroly.

Prognóza

Neléčený akutní SDH komprimuje mozkovou tkáň a prostřednictvím tlakových kuželů může být příčinou smrti.



Obr. 41.8: Akutní subdurální hematom na CT vyšetření (z archivu FN Olomouc) a na anatomickém preparátu

41.4.3.2 Chronický subdurální hematom

Úraz vedoucí k jeho vzniku může být lehkého stupně a ve 20–50 % jej již nelze v anamnéze vystopovat. U dětí může být součástí syndromu týraného dítěte, kde je nezřídka nacházen oboustranně.

Klinický obraz

Projevuje se nejčastěji cefaleou a psychickými změnami (bradypsychismus, ospalost, apatie). Jen zcela výjimečně bývají přítomny jednoznačný ložiskový nález (například kontralaterální hemiparéza), epileptické paroxysmy nebo syndrom intrakraniální hypertenze.

Diagnostika

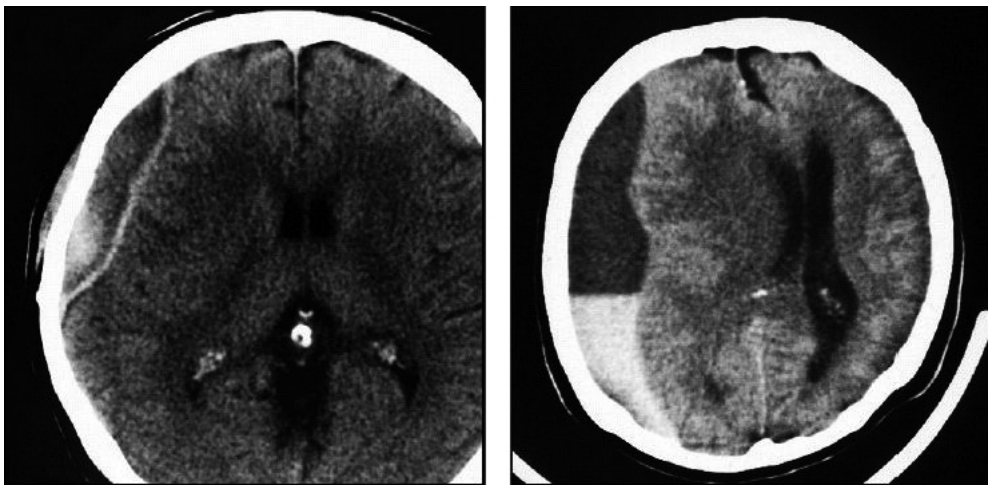
Chronický SDH lze dobře zobrazit jako ložisko srpkovitého tvaru uložené extracerebrálně, které se jeví na CT jako hypodenzní a na MR jako hypersignální v T2- váženém obraze.

Léčba

Terapie chronického SDH je chirurgická a spočívá v evakuaci hematomu z trepanačního návrtu se spádovou drenáží, při neúspěchu této léčby může být indikována kraniotomie spolu s vynětím vazivového pouzdra hematomu.

Prognóza

Bezprostředně po chirurgické evakuaci se ještě část dutiny obvykle plní serózní tekutinou, která je pak během několika týdnů resorbována. U neléčeného chronického SDH je opět riziko rozvoje tlakových kuželů a ohrožení života pacienta.



Obr. 41.9: chronický subdurální hematom na CT vyšetření (z archivu FN Olomouc)

41.4.4 Traumatické subarachnoidální krvácení (traumatická subarachnoidální hemoragie, traumatická SAH)

Bývá součástí těžších KCT, pokud při traumatu lebky dojde k protržení drobných korových cév (žil nebo tepének).

Klinický obraz

Traumatická SAH se manifestuje cefaleou, která může být velmi intenzivní a doprovázená nauzeou, vomitem a světloplachostí. Často jsou v popředí amentní stavy s psychomotorickým

neklidem. Objektivně jsou přítomny palpační bolestivost výstupů 1. větve trigeminu a další známky meningeální iritace (včetně opozice šíje).

Diagnostika

Přítomnost krve v subarachnoidálním prostoru může být zřetelná již při zobrazovacích vyšetřeních (CT, MR), v případě jejich negativního nálezu potvrdí diagnózu vyšetření likvoru. Na rozdíl od spontánní SAH není indikováno angiografické vyšetření, neboť průkaz místa cévní ruptury je prakticky nemožný. K vyšetření přítomnosti komplikujících vazospasmů se používá transkraniální dopplerovské vyšetření (TCD).

Terapie

Terapie je symptomatická, s klidem na lůžku do odeznění potíží. V případě rozvoje vazospasmů je indikováno podávání antagonistů kalciového kanálu – nimodipinu (Nimotop S, Dilceren).

Prognóza

Prognóza je většinou příznivá a nebezpečí recidivy nehrozí, pokud při KCT nedošlo naprosto výjimečně k ruptuře tepenného aneuryzmatu.

41.4.5 Vazogenní turgescence (mozková hyperémie, brain swelling)

Objevuje se zejména v akutní fázi, kdy v důsledku vazoparalýzy vzniklé porušením autoregulačních mechanizmů mozkové perfuze, dochází ke zvětšení objemu krve v mozkových cévách.

Léčba

Snížení nitrolebního krevního objemu je možné dosáhnout hyperventilací, a tím navozenou vazokonstrikcí.

41.4.6 Mozkový edém

Zvětšení objemu mozku v důsledku zmnožení extravazálně uložené tekutiny může provázet jakýkoliv typ mozkového traumatu a může být výrazné i po úrazu relativně lehkém, a to zejména u dětí. Edém může být difuzní nebo lokalizovaný. Cytotoxický edém vzniká při narušení membránové iontové pumpy mozkové buňky s následným obohacením intracelulárního prostoru vodou. Pro svou intracelulární lokalizaci je imobilní, vyvolává větší zmohutnění tkáňového objemu a postihuje šedou a bílou hmotu bez rozdílu. Vazogenní edém se objevuje při poruše hematoencefalické bariéry. Vzniká v důsledku extravazace krevních proteinů a látek, které normálně přes HEB nepřestupují. Je přítomen ve tkáni s porušeným cévním endotelem, pro své extracelulární uložení je ve tkáni volně pohyblivý a nachází se převážně v bílé hmotě.

Diagnostika

Mozkový edém je možno zobrazit pomocí CT nebo MR. Nalézáme zmenšení objemu mozkových komor a vyhlazení gyrifikace na konvexitách.

Léčba

V terapii mozkového edému je možné podat manitol, hypertonický roztok NaCl, dále lze užít hyperventilaci nebo barbiturátovou sedaci.

Prognóza

Edém mozku vrcholí zpravidla 2.–4. den a potom spontánně postupně odeznívá. Pokročilé fáze mozkového edému jsou ale terapeuticky jen velmi těžko ovlivnitelné. Jsou-li zcela obliterovány supratentoriálně uložené bazální cisterny, hrozí zraněnému bezprostředně kraniokaudální transtentoriální herniace nebo k ní již dochází. Je významné, že tento obraz na CT nebo MR předchází klinickým projevům herniace, jakými jsou léze n. III. nebo izolovaná mydriáza. Za tohoto stavu sebemenší zvětšení edému může být pro pacienta osudné. Zvláště nepříznivou prognózu mají stavy spojené s obliterací cisteren v zadní jámě lební.

41.4.7 Subdurální hygrom

Subdurální hygrom vzniká nejčastěji v důsledku nahromadění likvoru v subdurálním prostoru při poruše integrity arachnoidey traumatem, ale může se také vytvořit ze subdurálního hematomu rozpadem a rezorpcí krevních buněk a derivátů hemoglobinu.

Klinický obraz

Je obdobný jako u subdurálního hematomu.

Diagnostika

Subdurální hygrom lze dobře zobrazit pomocí CT i MR jako ložisko srpkovitého tvaru, nejčastěji nad mozkovou hemisférou. Na CT je i v akutní fázi hypodezní (denzita likvoru).

Léčba

Léčba je chirurgická. Pokud po evakuaci dochází k jeho opakovanému plnění, je indikována permanentní drenáž zavedením VP shuntu.

41.4.8 Pneumocefalus

Vzniká pronikáním vzduchu do nitrolebního prostoru. Nejčastěji doprovází zlomeniny spodiny lebeční procházející přes vedlejší nosní dutiny (při frakturách zadní stěny čelní dutiny nebo stropu dutin etmoidálních je vzduch lokalizován v přední jámě), dále může vzduch pronikat přes zlomeninu stěny sfenoidálního sinu (s kolekcí vzduchu paraselárně) nebo zlomeninu pyramidy procházející přes pneumatický systém mastoidálních sklípků (s hromaděnín vzduchu zpravidla okcipitálně). Pneumocefalus může být náhodným rentgenologickým nálezem, někdy může vyvolávat cefaleu; jeho přítomnost je významná zejména proto, že signalizuje riziko průniku infekce do nitrolebního prostoru trhlinou tvrdé pleny v místě zlomeniny.

Diagnostika

Vzduch je viditelný dobře na snímcích RTG a CT (výrazná hypodenzita lokalizovaná intrakraniálně mezi mozkem a kostí).

Léčba

Klid na lůžku, zákaz smrkání a foukání proti odporu. Operativní uzavření komunikace je indikováno při přetrvávání nebo nárůstu množství vzduchu intrakraniálně.

Prognóza

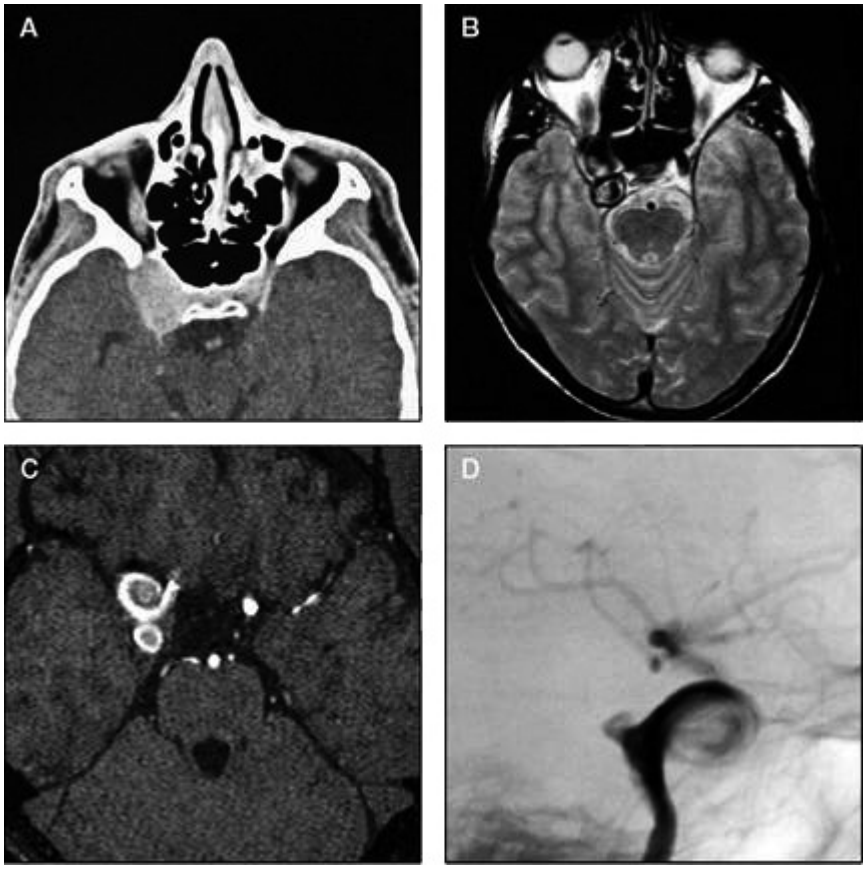
K rezorpci vzduchu dochází během několika dnů. Jeho přetrvávající přítomnost ukazuje na trvalou komunikaci nitrolebního prostoru se zevnějškem.

41.4.9 Poranění mozkových nervů

Léze mozkových nervů jsou méně častým následkem fraktur baze lební a skalní kosti (n. VII. a n. VIII.) nebo zvýšeného intrakraniálního tlaku (n. III. a n. VI.). Zpravidla dochází alespoň k částečné úpravě – s výjimkou poškození n. I. a n. II.

41.4.10 Poranění a komprese mozkových cév

Poranění mozkových cév nejsou častá, ale zato bývají velmi závažná. Často unikají diagnostické pozornosti. Krční úsek karotidy může být zraněn přímým tupým úderem, kdy dochází k její laceraci o příčný výběžek 2. krčního obratle. Může dojít k rozvoji nástěnné, případně totální trombózy nebo při zranění adventicie, pseudoaneuryzmatu. Tepna, která nebyla přímo poraněna, může být komprimována, a to zejména v případě rozvoje intrakraniální hypertenze a mozkových herniací. Intrakraniální úsek krkavice, která prochází kavernózním splavem, může být při úrazu (např. střelném poranění nebo fraktuře sfenoidální kosti) roztržen, přičemž se tepenná krev dostává do kavernózního sinu a vzniká karotido-kavernózní píštěl. Asi ve 20 % případů ale nepředchází jejímu vzniku zjevné trauma.



Obr. 41.10: Traumatické aneurysma ACI l.dx (z archivu FN Olomouc)

Klinický obraz

Při trombóze nebo kompresi tepny dochází k rozvoji infarktu (vzácněji TIA) v příslušném cévním řečišti. Na možnost zranění karotidy musíme pomýšlet při nálezu hematomu na krku. U subfalxiální herniace může dojít ke kompresi arteria pericallosa, která se manifestuje hemiparézou, často s převahou postižení dolní končetiny. Při transtentoriální herniaci dochází útlakem arteria cerebri posterior o tentorium k okcipitálnímu infarktu klinicky se projevujícímu poruchami zorného pole (typicky kontralaterální homonymní hemianopsií). Někdy se tvoří ischemická léze na pomezí povodí arteria cerebri media a posterior. Útlakem supraklinoidálního úseku vnitřní krkavice o přední klínový výběžek se může rozvinout infarkt v povodí arteria cerebri media. Konečně těžká intrakraniální hypertenze v důsledku mozkového traumatu je schopna způsobit globální infarkt celé hemisféry nebo povodí arteria carotis interna manifestující se kompletní hemiplegií (příp. i s afázií – při postižení dominantní hemisféry). Stejný klinický obraz nalézáme i při posttraumatické trombóze vnitřní krkavice, ať již v extrakraniálním úseku při zranění krku nebo intrakraniálně. V případě karotido-kavernózní píštěle se objeví exoftalmus s rozšířením orbitálních a spojivkových cév, někdy dokonce pulzující, spolu se subjektivním i objektivním systolickým šelestem ve frontální krajině, který je synchronní se srdečním tepem. Současně bývají přítomny poruchy motility bulbu, semiptóza, amauróza a cefalea.

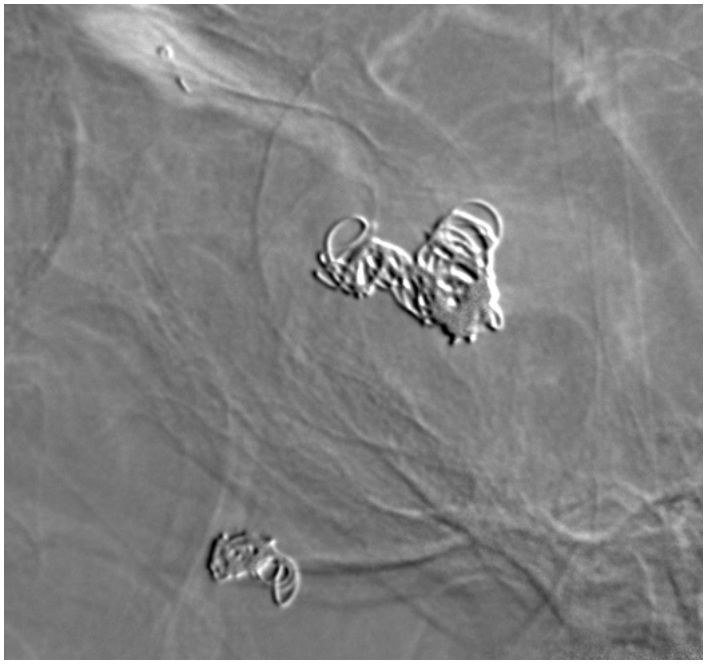
Diagnostika

Tepennou trombózu můžeme prokázat pomocí neurosonografického vyšetření nebo užitím některé z angiografických technik (CTA, MRA, DSA). Stejně lze prokázat i zhoršení perfuze

v jejím teritoriu v důsledku komprese. K zobrazení komplikujícího mozkového infarktu používáme CT nebo MR. Karotido-kavernózní píštěl diagnostikujeme pomocí angiografie.

Terapie

Ke zprůchodnění trombózy tepny vyvolávající akutní ischemickou CMP je možno užít v 3hodinovém okně intravenózní trombolýzu lidským rekombinantním tkáňovým aktivátorem plazminogenu (rt-PA – Actilyse). Jinak podáváme antiagregancia – kyselinu acetylsalicylovou (v příp. kombinaci s dipyridamolem s pomalým uvolňováním – Aggrenox) nebo klopidogrel (Plavix). Při léčbě traumatického aneurysmatu lze využít endovaskulární ošetření coilingem či klipáž výdutě. V případě karotidokavernózní píštěle při mírném klinickém průběhu vyčkáme, zda nedojde ke spontánnímu zhojení. Pokud nikoliv, pak je indikováno její uzavření endovaskulární technikou, v ojedinělých případech s umožněním přístupu do kavernozního splavu chirurgicky zajištěným vstupem přes horní oftalmickou žílu.



Obr. 41.11: Endovaskulární léčba CC píštěle přes horní oftalmickou žílu (z archivu FN Olomouc)

41.5 Specifika KCP dětského věku

41.5.1 Syndrom týraného dítěte – battered child

Nejčastěji se vyskytuje do 2 let věku dítěte. Pozor na diskrepance mezi anamnestickými údaji od rodičů a klinickým nálezem. Typické nálezy suspektní pro týrané dítě – mnohočetné fraktury lebky převážně v parietální lokalizaci, chronické subdurální hematomy bilaterálně, mnohočetné podkožní hematomy různého stáří, fraktury a traumata v různém stupni hojení na jiných částech těla, retinální krvácení.

41.5.2 Třesené dítě – shaken baby

Při třesení dovolují slabé krční svaly dítěte poměrně značné exkurze hlavy. Akceleračně – deceleračním mechanizmem na podkladě úhlového zrychlení tak vznikají prudké otřesy, které způsobují poranění mozku charakteru difuzního axonálního poranění nebo interhemisfericky lokalizované subdurální hematomy. Ischemické projevy spojené s edémem mozku jsou podmíněny spíše traumatem indukovanou apnoickou pauzou než mechanizmem úrazu.

Diagnostika

RTG lbi, sono mozku, CT či MR vyšetření mozku. Na CT mozku je často patrno interhemisferická lokalizace subdurálního hematomu, někdy má hypodenzní chronický subdurální hematom hyperdenzní příměs čerstvé hemoragie, což je známkou opakovaných atak. Dále se může na zobrazovacím vyšetření vyskytnout subarachnoideální krvácení, kontuzní ložisko nebo traumatický edém mozku. Difuzní edém se projeví setřelou diferenciací kůry a bílé hmoty mozku a nastává obvykle v důsledku strangulace nebo hypoxie. Hemoragická ložiska v bazálních gangliích jsou způsobena rupturou drobných perforátorů. Tkáň mozečku je více rezistentní na hypoxii, proto zde nemusíme nalézt změnu dezity. Na MR vyšetření mozku jsou častá drobná kulovitá vícečetná ložiska axonálního postižení, která se zobrazí hyperintenzitou v T2– vážených obrazech. Pokud se prokáže syndrom týraného dítěte, je nutné řešit sociálně právní aspekty.

41.6 Základy péče o pacienty s KCT

41.6.1 Přednemocniční péče

Ve fázi resuscitace a stabilizace zajišťujeme volné dýchací cesty, adekvátní resuscitaci krevního oběhu na místě i po celou dobu transportu, oxygenoterapii, intubaci nemocných s hodnotou GCS ≤ 8, umělou plicní ventilaci k zajištění saturace O_2 ≥ 95 %, dále zajištění přístupu do krevního oběhu nejméně dvěma periferními kanylami, udržování cílové hodnoty krevního tlaku (TK) nad 120 torrů systoly nebo nad 90 torrů středního arteriálního TK a při výskytu hypertenze (TKsyst > 200 torr) především nutnost vyloučení nedostatečné analgosedace jako její možné příčiny.

V oblasti farmakoterapie je nutné provést náhradu cirkulujícího objemu izotonickými roztoky (např. NaCl 0,9 %), adekvátní sedaci/analgézii s upřednostněním farmak s krátkým poločasem (benzodiazepiny, opioidy) a s nutností titrace jejich dávek s ohledem na možný vznik hypotenze. Užití svalových relaxancií není rutinně doporučováno a v případě nutnosti jejich podání jsou upřednostňovány krátkodobě působící preparáty. Vazopresory nalézají v terapii své opodstatnění v situaci, kde samotná náhrada tekutin nezajistí cílovou hodnotu TK. Rutinní užití manitolu v přednemocniční fázi není doporučeno.

Během transportu by hlava pacienta měla být elevována 15–30 ° nad podložku, je třeba fixovat krční páteř až do vyloučení jejího poranění, celou páteř stabilizovat v neutrální poloze na tvrdé podložce, ale také fixovat nestabilní zlomeniny, důsledně vyšetřit pacienta a pátrat po možných dalších závažných poraněních a usilovat o normotonii.

41.6.2 Nemocniční péče

Pacienti s KCT vyžadují specializovanou péči na pracovištích s odpovídajícím personálním a technickým vybavením. Primární je vždy posouzení vitálních funkcí a jejich stabilizace a také kontrola opatření provedených v rámci přednemocniční péče.

Součástí klinického vyšetřovacího algoritmu je vždy neurologické vyšetření, jehož cílem je nejen posoudit tíži KCT, ale i rozhodnout o tom, zda se vůbec o KCT jedná, dále diagnostikovat komplikace, stejně jako rozhodnout o dalším diagnostickém postupu a indikaci hospitalizace. V případě těžších KCT je také třeba provést zhodnocení stavu neurochirurgem, který musí posoudit eventuální indikaci neurochirurgické intervence. Vyšetření CT hlavy (včetně kostního okna k vyloučení traumat skeletu) je standardem v oblasti zobrazovacích vyšetření KCT, a to včetně lehkého mozkového poranění. Při KCT je ale nutno pomýšlet i na možnost přidruženého úrazu krční páteře, kdy je indikace k provedení minimálně rentgenového vyšetření tohoto úseku.

Základem hospitalizační péče je zajištění systémové stability, přičemž opatření k ní vedoucí mají vždy přednost před postupy zaměřenými výhradně na optimalizaci intrakraniální homeostázy. Součástí této péče je pak monitorování jak neurologického stavu, tak i ostatních systémů organizmu. U těžkých KCT má důležité místo monitorování intrakraniálního tlaku, z ostatních systémů pak minimálně monitorování TK, ekg, saturace O_2, tělesné teploty, případně i kapnometrie.

Cílem komplexního monitorování je zavčas odhalit komplikace postihující jak centrální nervový systém, tak i ostatní orgány a umožnit jejich okamžitou terapii. Hlavním terapeutickým cílem je zajistit dostatečnou perfuzi mozkové tkáně a zabránit jejím přesunům a herniacím, které mohou být až život ohrožujícího charakteru. Komplexní péče zahrnuje klidový režim a polohování pacientů, jejich analgosedaci, péči o vnitřní prostředí, zajištění dostatečné výživy, ventilace a prevenci hypertermie.

Doporučená literatura

1. Albright A.L., Pollack I.F., Adelson P.D. Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery – section V, Thieme 2008.
2. Brichtová E. Kraniocerebrální poranění v dětském věku. Triton 2008.
3. Náhlovský, J. et al. Neurochirurgie. Praha, Galén, Karolinum, 2006.
4. Gabriel, EJ., Ghajar, J. et al. Guidelines for Pre- Hospital Management of Traumatic Brain Injury. New York, Brain Trauma Foundation, 2000.

Vladimír Mihál a kolektiv

VYBRANÉ KAPITOLY Z PEDIATRIE – aktualizované a rozšířené vydání

Výkonná redaktorka prof. RNDr. Hana Kolářová, CSc.
Odpovědná redaktorka Mgr. Hana Pochmanová
Technická redakce Jiřina Vaclová

Vydala Univerzita Palackého V Olomouci
Křížkovského 8, 771 47 Olomouc
www.upol.cz/vup
www.e-shop.upol.cz
e-mail: vup@upol.cz

Olomouc 2012
1. vydání

čz 2012/506

ISBN 978-80-244-3229-8

Neprodejná publikace