

Vnitřní lékařství

6

2020
ROČNÍK 66

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

Indexováno v: EMBASE.Excerpta Medica | SCOPUS |
MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslova |
Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International |
Chemical Abstracts | INIS Atomindex



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



HLAVNÍ TÉMA: ALERGOLOGIE A IMUNOPATOLOGIE

Anafylaxe – akutní a dlouhodobý management



(Novinka)

Diozen 180 tablet
s úhradou

Síla Diosminu pro pevné a pružné žíly!

Chronická žilní insuficience DK. Hemoroidální onemocnění.¹



ZENTIVA

Nové dělení krystalopatií z pohledu nefrologa

KAZUISTIKY

Infarkt myokardu nebo syndrom zlomeného srdce?

Dieulafoy lézia jejuna ako zdroj životohrožujúceho krvácania

VE ZKRATCE

Co nového internistům přinášejí doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu plicní embolie z roku 2019?

Obsahuje
i E-VERZI



Spojujeme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství nyní pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Síla diosminu pro pevné a pružné žíly!

**Diozen 180 tablet
s úhradou**

**DIOZEN[®] je lék obsahující mikronizovaný diosmin¹
v odpovídající čistotě dle Evropského lékopisu.^{2*}**

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU DIOZEN 500 MG POTAHOVANÉ TABLETY

LÉČIVÁ LÁTKA: Diosminum micronisatum 500 mg v jedné tabletě. **INDIKACE:** Léčba příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin, funkčních nebo organických (pocit těžkých nohou, bolest, edém, noční křeče, trofické změny včetně bércevého vředu). Léčba akutní ataky hemoroidálního onemocnění, základní léčba subjektivních příznaků a funkčních objektivních projevů hemoroidálního onemocnění. **DÁVKOVÁNÍ: Venolymfatická insuficience:** Obvyklá dávka: 2 tablety denně podané v jedné dávce nebo ve dvou dílčích dávkách. **Hemoroidální onemocnění:** Doporučená dávka je 2 tablety 3x denně během prvních 4 dní, poté 2 tablety 2x denně během následujících 3 dní. Udržovací dávka je 2 tablety denně podané v jedné dávce nebo ve dvou dílčích dávkách. **Pediatrická populace:** Nejsou dostupné žádné údaje. **Způsob podání:** Tablety se užívají celé během jídla a zapíjejí se tekutinou. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Podávání diosminu u symptomatické léčby akutních hemoroidů nevyklučuje léčbu dalších onemocnění konečníku. Pokud symptomy brzy neodezní, je nutné provést proktologické vyšetření a léčba by měla být přehodnocena. **INTERAKCE:** Nebyly provedeny studie interakcí. Z velkého množství post-marketingových zkušeností nebyly dosud žádné lékové interakce hlášeny. **TĚHOTNOSTVÍ A KOJENÍ:** Limitované údaje o použití diosminu u těhotných žen nenaznačují malformační či fetální/neonatalní toxicitu diosminu. Není známo, zda se diosmin vylučuje do mateřského mléka. Zapotřebí pečlivě zvážit nutnost podání u kojící ženy. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Žádný nebo zanedbatelný vliv. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Časté: průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení. **UCHOVÁVÁNÍ:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ:** 30, 60, 120 nebo 180 potahovaných tablet. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 85/426/16-C **DATUM REVIZE TEXTU:** 17.9.2019 Výdej balení 30, 60, 120 tablet není vázán na lékařský předpis a nejsou hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výdej balení 180 tablet je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Určeno pro odbornou veřejnost.

REFERENCE: 1. SPC přípravku Diozen, datum revize textu 17. 9. 2019 2. Diosmin. In: European *Pharmacopoeia (Ph. Eur.)*. 9th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), 2017:2286-2287.

*** Evropský lékopis specifikuje diosmin jako směs flavonoidů a připouští několik nečistot, např. hesperidin je jedna z nich (max. obsah 4%). V léčivém přípravku DIOZEN[®] je jako léčivá látka uveden pouze diosmin, protože přípravek splňuje požadovanou čistotu dle požadavku Evropského lékopisu.^{1,2}**

ZENTIVA

Zentiva, k.s., marketingové oddělení

U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, tel.: (+420) 267 241 111, www.zentiva.cz



Alergie a imunopatologie – hlavní téma

Vážení čtenáři, v tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství najdete v rámci hlavního tématu několik článků týkajících se alergických a imunopatologických onemocnění. Alergická onemocnění zůstávají již mnoho let v popředí co do frekvence svého výskytu. Např. alergická rýma postihuje odhadem každého čtvrtého člověka, alergické průduškové astma zhruba každého patnáctého. Zde jsme ale z poměrně velmi široké palety zvolili onemocnění a stavy ne tak časté svým výskytem, ale zajímavé z jiných hledisek.

Anafylaxe je stav potenciálně přímo ohrožující život a vyžadující rychlé a účinné zásahy. Z hlediska dlouhodobé péče o pacienty, resp. z hlediska profylaxe vzniku anafylaktických reakcí, je správná alergologická diagnostika a dlouhodobá léčba zcela zásadní.

Potravinové alergie a intolerance jsou tématem dnes často diskutovaným jak mezi lékaři, tak mezi pacienty. Tyto diskuse bohužel někdy sklouzávají do iracionálních poloh jak ve smyslu, že je tato patogeneze připisována neadekvátním symptomům, tak ve smyslu nesprávných diagnostických procedur k potvrzení či vyloučení těchto stavů.

Imunodeficiencie na podkladě vrozených či získaných poruch komplementového systému jsou relativně řídké stavy a navíc jejich ne zcela charakteristická symptomatologie a ne jednoduše dostupná laboratorní diagnostika dále znesnadňuje jejich detekci. O to více je nutné na tyto patologie myslet a jejich možnou přítomnost u pacientů zvažovat.

Poslední článek v této sérii se zabývá tématem imunosenescence. Tato problematika nebývá diskutována příliš často a donedávna chyběly i přesnější informace o její podstatě, přestože se s dysfunkcí imunitních reakcí ve stáří klinicky setkáváme velmi často. Zamyšlení se nad jejími mechanismy může být užitečné i pro praxi.

Přeji vám příjemné a zajímavé čtení těchto témat, která jsou pro mnohé z vás pravděpodobně ne zcela běžná, nicméně věřím, že vám a vašim pacientům přinesou užitek!

Petr Panzner

Přednosta Ústavu imunologie a alergologie

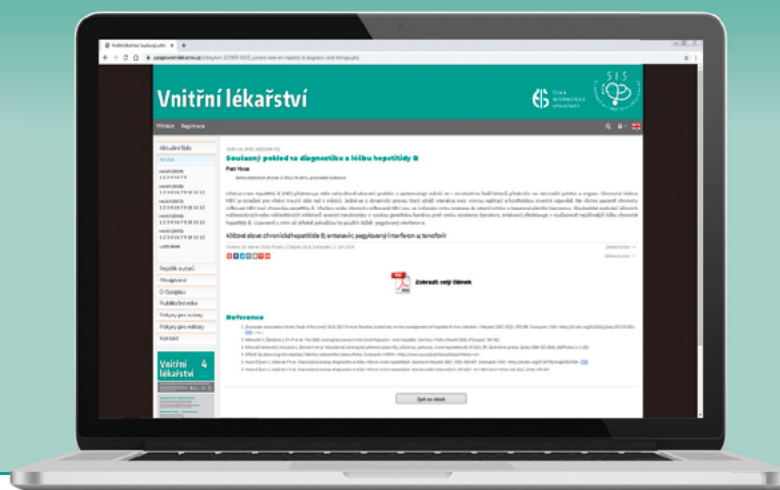
LF UK a FN Plzeň

Navštivte nový web Vnitřního lékařství



www.casopisvitrnilekarstvi.cz

- veškeré **informace** o časopisu přehledně a pohromadě
- informace o vzdělávacích akcích a další **aktuality**
- kompletní **archiv** článků
- elektronické **listovačky** nových čísel



Obsah

EDITORIAL

Alergie a imunopatologie

Allergy and immunopathology

Petr Panzner - - - - - 331

HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

Anafylaxe – akutní a dlouhodobý management

Anaphylaxis – acute and long-term management

Martina Vachová - - - - - 335

Potravinová alergie a intolerance

Food allergy and intolerance

Ivana Šetinová - - - - - 340

Poruchy v komplementovém systému

Complement deficiencies

Marta Sobotková - - - - - 346

Immunosenescence – západ slunce nad imunitním systémem

Immunosenescence – the sunset over the immune system

Zita Chovancová - - - - - 353

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Chřipka a její komplikace

Influenza and its complications

Adam Vitouš, František Stejskal - - - - - 360

Familiární plicní fibróza – doporučení pro diagnostiku a léčbu

Familial pulmonary fibrosis – guidelines for diagnostics and treatment

Martina Šterclová, Michael Doubek, Martina Doubková - - - - - 365

Nové dělení krystalopatií z pohledu nefrologa

Crystallopathy – underestimated entity in nephrology

Petra Bachroňová, Ivan Rychlík - - - - - 371



Perkutánní okluze ouška levé síně

Percutaneous left atrial appendage occlusion

Marek Hozman, Pavel Osmančík



Současné postavení dietních opatření u pacientů s pokročilým stupněm chronického onemocnění ledvin

Current status of dietary measures in patients with advanced-stage chronic renal failure

Anna Maršáková, Karolína Krátká, Petra Bachroňová, Ivan Rychlík



Histiocytózy a neoplazie odvozené od makrofágů a dendritických buněk. Srovnání WHO klasifikace z roku 2017 a klasifikace Histiocyte society z roku 2016

Histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. Comparison of recent WHO classification published 2017 and classification of Histiocyte Society published 2016

Zdeněk Král, Zdeněk Adam, Marta Ježová, Luděk Pour, Marta Krejčí

Nyní máte na VÝBĚR



B₁₂

NOVÝ LÉK
tablety

Vitamin B12 gamma®

1000 mikrogramů obalené tablety

cyanocobalaminum

Perorální podání.

50 obalených tablet



Lék Vitamin B12 gamma® obsahuje
1000 mikrogramů kyanokobalaminu v jedné tabletě.

Je vysoce účinný a snadno se užívá.
Stačí jedna tableta denně.



Vysoká dávka:
1000 µg
v 1 tbl.



Snadné
užití,
tablety



Pouze
1x denně



Bezbolestná
léčba

Zkrácená informace o léku:

Léková forma: Obalená tableta. **Terapeutické indikace:** Léčba nedostatku vitamínu B12 u pacientů s nutričním nedostatkem vitamínu B12; kteří trpí malabsorpcí vitamínu B12; kterým byla diagnostikována perniciózní anémie; kterým byla diagnostikována atrofická gastritida; kteří trpí celiakií. Doplnková léčba při dlouhodobém užívání aminosalicylátů, inhibitorů protonové pumpy a metforminu. Přípravek je určen pro dospělé pacienty. **Dávkování:** Denní doporučená dávka je 1000 mikrogramů kyanokobalaminu (1 tableta přípravku Vitamin B12 gamma). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Přípravek Vitamin B12 gamma se nesmí podávat pacientům, kteří potřebují detoxikaci kyanidů (např. pacienti s tabákovou amblyopií nebo retrolbulární neuritidou při perniciózní anémii). V této situaci je nutno podat jiné deriváty kobalaminu. Jedinci s nedostatkem vitamínu B12, kteří jsou ohroženi Leberovou atrofií zrakového nervu, nesmějí k léčbě nedostatku vitamínu B12 používat kyanokobalamin. **Nežádoucí účinky:** Ve vědecké literatuře byly hlášeny ojedinělé případy nežádoucích účinků při perorální suplementaci v dávkách až 1000 mikrogramů denně. Nežádoucí účinky byly hlášeny převážně po parenterálním podání. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nejsou známy žádné škodlivé účinky kyanokobalaminu na lidskou fertilitu. Při suplementaci vitamínu B12 bylo pozorováno zlepšení kvality spermatu. Důkazy naznačují, že suplementace vitamínu B12 během těhotenství a kojení přináší matce a kojenci minimální riziko. Důkazy svědčí o tom, že podávání kyanokobalaminu je slučitelné s kojením. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Vitamin B12 gamma nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Velikost balení:** PVC/PVDC/Al blistry s 50 obalenými tabletami a se 100 obalenými tabletami. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 86/1027/16-C. **DATUM REVIZE TEXTU:** 23. 4. 2020. **ZPŮSOB VYDEJE A ÚHRADY:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **POZNÁMKA:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.



PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

- Glykovaný hemoglobín ako marker zvýšenia LDL a TAG – kohortná štúdia**
Glycated haemoglobin as a marker of elevated LDL and TAG: a cohort study
Linda Buková, Peter Galajda, Martin Javorský, Marián Mokáň
- Deriváty sulfonylurey a riziko hypoglykémie u diabetiků 2. typu**
Sulfonylurea derivatives and risk of hypoglycaemia in type 2 diabetic patients
Jakub Svěcený, Jana Jirušková, Karel Hrach, Lucie Radovnická, Jiří Laštůvka
- Endoskopická diagnostika a terapie pankreatobiliárních onemocnění u osob po resekcii žaludku podle Billrotha I**
Endoscopic diagnostics and therapy of pancreatobiliary diseases in persons after gastric resection according to Billroth I.
Bohuslav Kianička, Lumír Kunovský, Martin Blaho, Vladimír Koječký, Alena Ondřejková, Hana Nechutová, Miroslav Souček, Filip Šustr, Markéta Musilová, Jan Novák, Petr Piskač, Petr Dítě

KAZUISTIKY / CASE REPORT

- Infarkt myokardu nebo syndrom zlomeného srdce?**
Myocardial infarction or broken heart syndrome?
Vojtěch Brázdil, Martin Hudec, Martin Poloczek, Jan Kaňovský, Roman Štípal,
Petr Jeřábek, Otakar Boček, Petr Kala- - - - - 378
- Dieulafoy lézia jejuna ako zdroj životohrožujúceho krvácania**
Dieulafoy's jejunal lesion as a source of lifethreatening bleeding
Lenka Dvorská, Jiří Janoušek, Ilya Tachecí, Tomáš Rozkoš - - - - - 381
- Nozokomiální methemoglobinmie**
Hospital-acquired methemoglobinemia
Jan Táborský, Martin Střelka, Marcela Káňová, Zdeněk Kořístek, Šárka Blahutová, Roman Černohorský, Tomáš Mičkal
- Postihnutie tráviaceho traktu pri zmiešanej chorobe spojivového tkaniva (Sharpovom syndróme)**
Gastrointestinal tract involvement in mixed connective tissue disease (Sharp syndrome)
Lenka Nosáková, Martin Schnierer, Peter Bánovčín, Katarína Stašková, Martin Ďuríček, Rudolf Hyrdel

VE ZKRATCE / IN BRIEF

- Co nového internistům přináší doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu plicní embolie z roku 2019?**
What is new for internists in the updated guidelines on the diagnosis and management of pulmonary embolism 2019?
Zdeněk Monhart - - - - - 386

- Článek najdete v e-verzi tohoto čísla na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz v podobě listovačky, jež je součástí on-line verze tohoto výtisku.**



Anafylaxe – akutní a dlouhodobý management

Martina Vachová

Ústav imunologie a alergologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Anafylaxe představuje závažný potencionálně život ohrožující stav, s kterým se může setkat lékař jakékoli specializace. Rychlé rozpoznání příznaků anafylaktické reakce a včasné zahájení adekvátní léčby patří tudíž mezi nezbytné znalosti všech zdravotníků a je zcela zásadní pro úspěšné zvládnutí tohoto akutního stavu. Lékem volby je neprodlené intramuskulární podání adrenalinu, další léčebná opatření následují až v dalším sledu. Délka observace po zvládnutí reakce závisí na tíži symptomů a doporučuje se z důvodu možného bifázického průběhu reakce. Před ukončením péče je nutné individuálně posoudit možnost opakování anafylaxe. Je-li riziko recidivy, je nutné pacienta vybavit autoinjektorem s adrenalinem. Následné alergologické vyšetření slouží k identifikaci spouštěče a případných kofaktorů podílejících se na vzniku anafylaxe. Jejich eliminace snižuje riziko opakování. Vhodným preventivním opatřením je alergenová imunoterapie, která je jednoznačně indikována u pacientů po proběhlé anafylaktické reakci vyvolané alergií na hmyzí bodnutí.

Klíčová slova: anafylaxe, spouštěč, kofaktor, autoinjektor s adrenalinem, alergenová imunoterapie.

Anaphylaxis – acute and long-term management

Anaphylaxis is a serious, potentially life-threatening condition, and all healthcare professionals should be aware of it. Prompt recognition of anaphylaxis signs and early initiation of adequate treatment are essential for successful acute management. The first-line treatment is the administration of intramuscular adrenalin, followed by other interventions. Patients should be monitored after recovery for possible biphasic reaction. Before discharge, the individual risk of further reaction should be assessed and where appropriate an adrenalin auto-injector should be prescribed. Allergy specialist follow-up is essential for the identification of possible triggers and cofactors. Elimination of these factors reduces the risk of future reactions. Useful preventive measure is allergen immunotherapy, which is definitely indicated in patients with anaphylaxis induced by an insect sting.

Key words: anaphylaxis, trigger, cofactor, adrenaline auto-injector, allergen immunotherapy.

Definice a patofyziologie anafylaxe

Dle Evropské akademie pro alergologii a klinickou imunologii (EAACI) je anafylaxe definována jako závažná, život ohrožující systémová hypersenzitivní reakce. Pro anafylaxi je typický rychlý nástup potencionálně život ohrožující respirační či kardiovaskulární symptomatologie, která je většinou, ale ne vždy, spojena s kožními či slizničními projevy (1).

Při anafylaxi dochází k aktivaci řady buněk a patofyziologických systémů. Za zásadní efektorové buňky, schopné aktivace a degranulace s masivním uvolněním klíčových mediátorů (histamin, tryptáza, chymáza, leukotrieny, prostaglandiny, destičky aktivující faktory atd.) zodpovědných za klinické projevy anafylaxe, jsou považovány žírné buňky a bazofily (2).

Dle mechanismu vzniku lze anafylaxi dělit na IgE mediovanou, kdy jsou mastocyty a bazofily aktivovány IgE protilátkami, a non-IgE mediovanou. Při IgE mediované anafylaxi dochází k aktivaci mastocytů a žírných buněk po

antigenním přemostění jejich povrchových FcεR1 receptorů IgE protilátkami. Při non-IgE mediované anafylaxi jsou mastocyty a bazofily aktivovány bez účasti IgE protilátek. Tyto tzv. anafylaktoidní reakce mohou být způsobeny aktivací komplementu či jinými mechanismy (např. bradykininová kaskáda) nebo může dojít i k přímé aktivaci mastocytů a bazofilů. Aktivace komplementu byla popsána např. v souvislosti s hemodialýzou či aplikací radiokontrastních látek. Přímou aktivaci mastocytů a bazofilů mohou navodit některá léčiva, jako jsou nesteroidní antirevmatika, opiáty, neuromuskulární blokátory a další. Bez ohledu na patofyziologický mechanismus vzniku anafylaxe jsou klinické projevy i léčebný postup stejné (3, 4).

Epidemiologie a příčiny anafylaxe

Anafylaxe postihne alespoň jedenkrát za život zhruba 2 % populace, incidence se pohybuje v širokém rozmezí (v závislosti na designu studie)

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martina Vachová, Ph.D., vachova@fnplzen.cz

Ústav imunologie a alergologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova, Husova 3, 306 05 Plzeň

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(6): 335–339

Článek přijat redakcí: 22. 7. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 14. 8. 2020

od 1,5 až k 42 případům/100 000 osob za jeden rok (5, 6). V dánské studii z let 2013–2014 byla incidence anafylaxe 26 případů/100 000 osob/rok a prevalence 0,04 % u dětí i u dospělých. Nejčastějším spouštěčem anafylaxe byly ve sledovaném souboru léky (41,1 %), hmyzí jedy (27,7 %) a potraviny (20,6 %). U 10,5 % pacientů nebyl spouštěč identifikován. Potraviny byly nejčastějším vyvolavatelem anafylaxe u dětí. U dospělých byly nejčastějšími spouštěči léky (zejména beta-laktamová antibiotika a ASA/NSAID (acetylsalicylová kyselina/nesteroidní protizánětlivé léky)) a hmyzí jedy. Atopické onemocnění (rýma, atopická dermatitida, astma, urtikárie a/nebo angioedém) bylo přítomno u 47,6 % všech případů, častěji u dětí (65,0 %) než u dospělých (44,2 %). Atopie byla významně asociována s potravinou indukovanou anafylaxi, a to jak u dětí, tak u dospělých. Překvapivě alespoň jeden kofaktor byl zaznamenán u 58,1 % všech případů anafylaxe. Nejčastějším kofaktorem byla infekce, kterou v souvislosti s reakcí uvedlo téměř 30 % pacientů. Dalšími kofaktory byla fyzická námaha (20,9 % pacientů) a současné užití ASA/NSAID (16,1 % nemocných). Užití alkoholu zmiňovalo 13,7 % dospělých (7).

Podrobná analýza dat z evropského registru anafylaxe (European Anaphylaxis Registry) z let 2007–2015 cílená na děti do 18 let věku potvrdila v souladu s předchozí uvedenou studií potraviny (66 %) jako nejčastější vyvolavatel anafylaxe v této věkové kategorii, následované hmyzími jedy (19 %). Kravské mléko a vejce byly dle analýzy nejčastějším spouštěčem v prvních dvou letech věku, lískové ořechy a kešu u předškolních dětí a arašídů ve všech dětských věkových kategoriích. S narůstajícím věkem dětí byl zaznamenán posun od potravinové k hmyzími jedy a léky vyvolané anafylaxi. Anafylaxe vyvolaná hmyzími jedy byla jednoznačně častěji pozorována až u mladých dospělých. Naštěstí velmi vážné reakce jsou dle dat z registru v dětském věku velmi vzácné (1,3 %) (8).

Klinický obraz a diagnostika

K projevům anafylaxe dochází obvykle do 2 hodin od kontaktu s alergenem, v případě potravinové alergie obvykle během 30 minut, po podání parenterální medikace a po hmyzím bodnutí mnohem rychleji, řádově v minutách (1). Klinický obraz anafylaxe závisí na postiženém orgánovém systému. Nejčastěji bývá postižena kůže, následují kardiovaskulární projevy a respirační symptomy. Ač patří postižení kůže mezi nejčastější projevy, tak se anafylaxe může vyvinout i zcela bez této symptomatologie. Klinická kritéria, která pomáhají správně identifikovat pravděpodobnou anafylaxi, zdůrazňují zejména rychlý nástup multiorgánové symptomatologie (Tab. 1). Tato kritéria významně zlepšují rozpoznání anafylaxe, mají výbornou senzitivitu (96,7 %) a dobrou specificitu (82,4 %) (3, 9).

Až 20 % anafylaktických reakcí může mít bifázický průběh, kdy za 4–12 hodin dochází k druhé vlně reakce. Riziko jejího vzniku zvyšuje prodleva v podání či nedostatečná dávka adrenalinu, případně nedostatečná dávka kortikoidů (10).

Anafylaxe je čistě klinická diagnóza, která je založena na uvedených klinických kritériích (Tab. 1). Retrospektivně může být diagnóza podpořena zvýšením hladiny tryptázy po reakci oproti její bazální klidové hladině u daného pacienta. K přechodnému zvýšení hladiny tryptázy dochází v důsledku jejího uvolnění z aktivovaných žírných buněk. Za důkaz proběhlé aktivace mastocytů je považován nárůst bazální hodnoty tryptázy o 20 % plus 2 µg/l. Pokud je bazální hladina tryptázy u pacienta např. 5 µg/l, pak

hodnota 8 µg/l nebo vyšší naměřená po suspektní anafylaktické reakci potvrzuje, že došlo k aktivaci žírných buněk (11). Byť je zvýšení tryptázy užitečným parametrem, až u 36 % pacientů nebylo zvýšení zaznamenáno, a to zejména u dětí s potravinou indukovanou anafylaxi (4, 12).

Znalost bazální hladiny tryptázy je s ohledem na zhodnocení nárůstu nezbytná, neboť „normální“ hodnota tryptázy (do 11,4 µg/l) odebrané po reakci nevyklučuje proběhlou anafylaxi. Z praktického hlediska to znamená nutnost provedení 2 odběrů. Je doporučeno provést odběr v intervalu 15 až 180 minut po začátku příznaků, další odběr s odstupem 24 hodin či později (bazální tryptáza). Je možné stanovení tryptázy i post mortem (posouzení anafylaxe jako možné příčiny smrti), a to do 48 hodin od úmrtí (3, 13).

Rizikové faktory pro těžký průběh anafylaxe

Data vycházející z evropského registru anafylaxe (European Anaphylaxis Registry) pomohla rozpoznat faktory, které mohou zvyšovat riziko těžké anafylaxe. Jako nejvýznamnější prediktory těžké reakce byly identifikovány vyšší věk a mastocytóza. Fyzická námaha, mužské pohlaví a psychická zátěž byly také častěji spojeny s těžkými reakcemi. Jako další významné faktory bylo logistickou regresní analýzou určeno užívání beta-blokátorů a ACE inhibitorů (14). Mezi faktory zvyšující riziko těžké anafylaxe patří také přidružené astma (zejména pokud je nestabilní a nekontrované) a kardiovaskulární onemocnění, s čímž souvisí i užívání uvedené medikace (4).

U pacientů s alergií na hmyzí bodnutí je jednoznačným rizikovým faktorem těžké anafylaxe vyšší věk pacienta. Zatímco u dětí je 60 % systémových reakcí mírných, omezených pouze na kožní projevy, u dospělých je 70 % reakcí těžkých, spojených s kardiovaskulární či respirační symptomatologií. Dalšími rizikovými faktory jsou v této skupině nemocných mastocytóza a/nebo vyšší bazální hladiny tryptázy

Tab. 1. Klinická kritéria diagnostiky anafylaxe (upraveno dle 1, 3, 9)

Anafylaxe je vysoce pravděpodobná, pokud je splněno jedno ze 3 kritérií:
1. Akutní vznik symptomů (v průběhu minut až několik hodin) s postižením kůže a/nebo sliznic (např. generalizovaná kopřivka, svědění nebo zarudnutí, otok rtů-jazyka-uvuly) + alespoň jeden z následujících příznaků:
A) náhlé respirační symptomy (např. dušnost, sípání, kašel, stridor, hypoxemie)
B) náhlý pokles krevního tlaku nebo s tím spojené příznaky (např. kolaps, inkontinence)
nebo
2. Dva nebo více následujících příznaků, které se objevily náhle (minuty až několik hodin) po expozici pacienta pravděpodobnému alergenu:
A) náhlé kožní nebo slizniční projevy (např. generalizovaná kopřivka, svědění nebo zarudnutí, otok rtů-jazyka-uvuly)
B) náhlé respirační symptomy (např. dušnost, sípání, kašel, stridor, hypoxemie)
C) náhlý pokles krevního tlaku nebo s tím spojené příznaky (např. kolaps, inkontinence)
D) perzistující gastrointestinální projevy (např. křeče a/nebo bolest v břiše, zvracení)
nebo
3. Náhlý pokles krevního tlaku po kontaktu pacienta s jeho známým alergenem (minuty až několik hodin):
A) u kojenců a dětí pokles systolického tlaku o více než 30 % normy
B) u dospělých systolický tlak pod 90 mm Hg nebo jeho pokles o nejméně 30 % obvyklé hodnoty

a přidružená kardiovaskulární onemocnění. Bylo prokázáno, že zejména starší pacienti s kardiovaskulárním onemocněním mají vyšší riziko fatální reakce po bodnutí hmyzem (15).

Akutní management anafylaxe

Pacienti s anafylaxí vyžadují okamžitou lékařskou péči. Léčebná opatření se rozdělují na opatření I. až III. linie a zahrnují komplex farmakologických i nefarmakologických zásahů, jejichž cílem je stabilizace stavu nemocného. Lékem první volby je intramuskulární aplikace adrenalinu. Teprve po jeho aplikaci promptně navazují další léčebné kroky (4).

Opatření I. linie

Adrenalin

Adrenalin je potenciačně život zachraňující lék a musí být neprodleně podán všem pacientům s projevy anafylaxe. Časnější podání by mělo být zváženo i u pacientů s alergickými projevy, které pravděpodobně vyústí v anafylaxi. Neexistují žádné absolutní kontraindikace této léčby u osob s projevy anafylaxe, benefity léčby jednoznačně převyšují možná rizika i u starších osob a u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (3, 4). Adrenalin by měl být podán intramuskulárně do anterolaterální části střední třetiny stehenního svalu. Bezpečnostní profil adrenalinu podaného i.m. je velmi dobrý, ačkoli pacienti mohou po aplikaci pociťovat přechodné projevy charakteru např. palpitací či bolesti hlavy. Dávka intramuskulárně podaného adrenalinu (1 mg/ml) závisí na hmotnosti, aplikuje se 0,01 ml/kg tělesné váhy, maximálně však 0,5 ml (4). Při aplikaci adrenalinu v autoinjektoru použijeme autoinjektor s obsahem 0,15 mg u dítěte s hmotností 7,5–25 kg, pro osoby s hmotností nad 25 kg je obecně určen autoinjektor s obsahem 0,3 mg adrenalinu (13, 16). K dispozici je rovněž autoinjektor s obsahem 0,5 mg adrenalinu, o jehož užití bude podrobněji pojednáno v textu dále.

V případě nedostatečného efektu intramuskulární injekce adrenalinu je nutné dávku opakovat po pěti minutách, dle potřeby s tímto časovým intervalem i vícekrát. V případě nutnosti opakovaných intramuskulárních aplikací je zapotřebí zahájit intravenózní léčbu adrenalinem. Tato léčba je však spojena s vysokým rizikem nežádoucích účinků, proto by měla být realizována za monitorace pacienta lékařem se zkušeností s touto léčbou, obvykle anesteziologem či intenzivistou (3, 13).

Opatření II. linie

Odstranění spouštěče a přivolání pomoci

Je-li to možné, pak musí být neprodleně odstraněn potenciačně spouštěč anafylaxe (zastavení infuze léku, odstranění žihadla apod.). Rovněž musí být neprodleně přivolána rychlá záchranná služba, případně resuscitační tým v nemocnici.

Umístění pacienta do správné polohy

Poloha pacienta závisí na klinických projevech. V případě respiračních projevů je optimální poloha vsedě, při známkách oběhové nestability poloha vleže na zádech se zvednutými dolními končetinami.

Těhotné ženy umístíme do polohy v polozele na levém boku s podloženými dolními končetinami.

Kyslík

Kyslík by měl být podáván maskou všem pacientům s anafylaxí.

Tekutiny

Tekutiny intravenózně by měly být podány všem pacientům s projevy kardiovaskulární nestability. Zajištění žilního vstupu kanylou se doporučuje hned při vzniku potíží. Doporučuje se podat bolusově krystaloidy v dávce 20 ml/kg.

Inhalace beta-2 agonistů s rychlým nástupem účinku

Inhalace beta-2 agonistů s rychlým nástupem účinku se doporučuje podat k odstranění projevů bronchokonstrikce.

Opatření III. linie

Antihistaminika

Antihistaminika jsou při anafylaxi běžně užívána. Mají příznivý vliv na kožní projevy anafylaxe. Po jejich intravenózním podání však byly zaznamenány případy hypotenze, což pravděpodobně souvisí s rychlostí podání (17). V případě potřeby se doporučuje podání bisulepinu v dávce 0,5 mg (1 ml) dětem a 1 mg (2 ml) dospělým i.m., nebo ředěné i.v. (13). Kožní projevy mohou být ovlivněny i p. o. podáním antihistaminik, kdy v praxi volíme zejména novější generace antihistaminik, jejichž výhodou oproti bisulepinu je, že nemají sedativní efekt.

Glukokortikoidy

Orální nebo intravenózní kortikoidy jsou při anafylaxi rovněž běžně užívány. Jejich nástup účinku je však pomalý. Předpokládá se, že pravděpodobně brání protrahovanému průběhu anafylaxe, zejména u pacientů s přidruženým astmatem, a že zabraňují bifázickému průběhu reakce.

Další možná terapie

Intravenózní aplikace glukagonu může být užitečná u pacientů s anafylaxí, kteří jsou léčeni beta-blokátory a nereagují na podání adrenalinu. V ČR se však jedná o léčbu off-label (13).

V běžné praxi je bohužel stále často zvykem používat i.v. aplikované Calcium gluconicum, tento postup je však obsoletní a jeho podání není při anafylaxi indikováno.

Monitorace a propuštění pacienta

Pacienti s respiračními příznaky by měli být po zaléčení monitorováni 6–8 hodin, nemocní s projevy hypotenze vyžadují sledování alespoň 12–24 hodin. Před propuštěním musí být individuálně u každého pacienta posouzeno riziko opakování anafylaxe. Je-li riziko recidivy reakce, musí být již při propuštění předepsán autoinjektor s adrenalinem. S jeho užitím musí být nemocný podrobně seznámen. Nedílnou součástí doporučení při propuštění je odeslání pacienta k alergologickému vyšetření, jehož cílem je identifikace spouštěče proběhlé reakce.

Dlouhodobý management anafylaxe

Dlouhodobý management pacienta, který prodělal anafylaxi, začíná alergologickým vyšetřením. Alergolog se na základě zhodnocení anamnézy rozhodne o provedení konkrétních testů, jejichž cílem je identifikovat alergen, který reakci vyvolal. Pacient je pak poučen, jakým způsobem se příčinného alergenu vyvarovat. V případě potravinové alergie je též informován o možnostech zkřížené alergie s jinými alergeny, o skrytých alergenech a o situacích, které představují zvýšené riziko reakce (4). Pacient s alergií na jed hmyzu je poučen o možných režimových opatřeních, která mohou pomoci snížit riziko opakovaného bodnutí (18, 19). Alergolog dále rozhoduje o zahájení specifické alergenové imunoterapie, která je indikována u pacientů, kteří prodělali anafylaktickou reakci po bodnutí blanokřídlým hmyzem (v našich geografických podmínkách nejčastěji včelou, vosou, sršní, vzácněji čmelákem), pokud alergologické vyšetření alergii na hmyzí jed jednoznačně potvrdí (20, 21). Tato léčba (VIT, venom immunotherapy) je určena dětem a dospělým, kteří po bodnutí prodělali těžkou či středně těžkou systémovou alergickou reakci (přesahující generalizovanou kožní symptomatologii – stupeň II–IV dle Ringa a Messmera; Tab. 2). Je ale také zvažována, a v případě vyššího rizika dalšího bodnutí indikována i pacientům, kteří po bodnutí prodělali lehčí systémovou reakci, která se manifestovala pouze generalizovanou kožní symptomatologií (stupeň I dle Ringa a Messmera; Tab. 2) (22). VIT spočívá v opakované subkutánní aplikaci malých dávek včelího/vosího jedu a spadá plně do kompetence alergologa. VIT je velmi bezpečná a vysoce účinná. Je doloženo, že poskytuje ochranu před recidivou systémové reakce v případě dalšího bodnutí až 96 % pacientů léčených vosím a 84 % nemocných léčených včelím jedem (15, 19, 22). Pro pacienty s alergií na potraviny není alergenová imunoterapie v současné době v ČR k dispozici (23). U pacientů s lékovou alergií jsou u některých léčiv vytvořeny desenzitizační protokoly, pomocí nichž lze navodit krátkodobou toleranci léčiva. K desenzitizaci se přistupuje jen v ojedinělých případech, po zvážení možných rizik, pokud není k dispozici alternativa léku a lék je pro pacienta životně důležitý. Desenzitizace poskytuje jen dočasnou toleranci, která je udržována trvalým podáváním léku. Po ukončení podávání tolerance mizí (4, 13).

Trvalé vybavení pacienta s anafylaxi v anamnéze autoinjektorem s adrenalinem je samozřejmostí. Preskripce není vázána na specializaci, autoinjektor může předepsat jakýkoli lékař, proto by k vybavení a seznámení s jeho užitím mělo optimálně dojít již při propuštění z akutního ošetření po reakci. Kromě pacientů s anamnézou proběhlé anafylaxe, mají být autoinjektorem vybaveni i pacienti, kteří jsou ve velkém riziku vzniku anafylaxe (16). Jasně vymezené indikace k preskripci autoinjektoru s adrenalinem shrnuje aktualizované doporučení ČSAKI z roku 2019 (Tab. 3). Vzhledem k tomu, že za určitých podmínek nemusí mít aplikace jednoho autoinjektoru dostatečný efekt, doporučuje ČSAKI na základě evropských guidelines v jistých situacích předpis dvou balení adrenalinového autoinjektoru (Tab. 4) (13, 16).

V ČR jsou registrovány adrenalinové autoinjektory EpiPen (s obsahem 150 a 300 µg) a Emerade (s obsahem 150, 300 a 500 µg). K nácviu jejich užití jsou k dispozici trenažéry, které usnadňují edukaci pacienta. Autoinjektor s obsahem 0,15 mg (150 µg) je určený, jak již bylo zmíněno výše, pro děti vážící 7,5–25 kg, osobám s hmotností nad 25 kg je určen autoinjektor s obsahem 0,3 mg (300 µg). Pro použití autoinjektoru s obsahem adrenalinu 0,5 mg zatím nejsou k dispozici přesná data, dle

Tab. 2. Klasifikace systémové reakce po bodnutí hmyzem (upraveno dle Ringa a Messmera)

Stupeň	Příznaky
I.	generalizované kožní symptomy (flush, generalizovaná kopřivka, angioedém)
II.	mírné plicní, kardiovaskulární a gastrointestinální příznaky (dušnost, závrať, nausea)
III.	anafylaktický šok, ztráta vědomí
IV.	zástava srdce, apnoe

Tab. 3. Indikace k preskripci autoinjektoru s adrenalinem – doporučení ČSAKI 2019 (13)

1. pokud pacient prodělal anafylaxi navozenou potravinami, aeroalergeny, latexem, fyzickou zátěží nebo anafylaxi idiopatickou
2. pokud pacient prodělal anafylaxi navozenou hmyzem
3. v případě, že pacient anafylaxi zatím neprodělal, ale je v riziku anafylaxe, tj. má nestabilní středně těžké nebo těžké perzistující astma a současně závažnou formu alergie na potraviny, má prokázané mastocytární onemocnění či vysokou hladinu bazální tryptázy

Tab. 4. Situace vhodné k vybavení pacienta i druhým autoinjektorem – doporučení ČSAKI 2019 (13)

předchozí užití více než jedné dávky adrenalinu
předchozí téměř fatální anafylaxe
pokud je dávka v jednom autoinjektoru příliš malá z důvodu vyšší tělesné hmotnosti pacienta
současná přítomnost klinicky významné potravinové alergie (s výjimkou orálního alergického syndromu) a nestabilního nebo středně těžkého až těžkého perzistujícího astmatu
současná přítomnost onemocnění žírných buněk nebo zvýšení bazální hladiny tryptázy
obtížná dostupnost lékařské péče, např. z geografických nebo jazykových důvodů

doporučení ČSAKI se nabízí možnost preskripce tohoto autoinjektoru dospělému nemocnému s anamnestickým údajem téměř fatální anafylaxe, s nutností opakované aplikace dávky 0,3 mg (300 µg) v minulosti, s nadváhou či obezitou (BMI nad 30,0 kg/m²). Je-li v rukou lékaře, může být použit u nemocného s hmotností nad 50 kg (13).

Kromě adrenalinu mohou být pacienti navíc vybaveni také tabletami neselektivního antihistaminika s rychlým nástupem účinku (např. pro dospělé levocetirizin 10 mg nebo cetirizin 20 mg, pro děti dvojnásobná dávka adekvátní pro věk) a tabletami kortikoidu (např. prednison tbl à 20 mg v dávce: pro dospělé 50–100 mg a pro děti 1–2 mg/kg tělesné hmotnosti). Nemocní s astmatem by měli mít také k dispozici rychle působící inhalační beta-2-mimetikum. Všechny tyto léky jsou však léky doplňkové, lékem volby při anafylaxi je jednoznačně adrenalin. Vybavení těmito léky se doporučuje zejména u pacientů s alergií na hmyzí jed. Jedná se totiž o specifickou skupinu nemocných, kteří jsou (měli by být) léčeni vysoce efektivní profylaktickou léčbou VIT, která, jak již bylo uvedeno, významně snižuje riziko opakování anafylaktické reakce po dalším hmyzím bodnutí. U těchto nemocných je možné bezprostředně po bodnutí nejprve podat, pokud je pacient zcela asymptomatický, doporučenou dávku orálního antihistaminika a kortikoidu. Nicméně pokud se jakýkoli příznak svědčící pro rozvoj celkové alergické reakce (obvykle jakýkoli příznak vyskytující se mimo místo vpichu, např. kašel, chraptot, dušnost, slabost apod.) objeví, musí být neprodleně užit autoinjektor s adrenalinem, a to bez ohledu na užitou p. o. medikaci (15, 18). Naštěstí

v klinické praxi většinou k projevům anafylaxe u pacientů léčených VIT po bodnutí nedochází, a tak většina pacientů autoinjektor aplikovat nemusí.

Závěr

Pacient s anafylaxií vyžaduje nejenom akutní lékařské ošetření, které je nutné ke zvládnutí tohoto urgentního stavu, ale vyžaduje i dlouho-

dobou lékařskou péči. Ta zahrnuje zejména alergologické vyšetření s identifikací spouštěče reakce, dále edukaci a trvalé vybavení medikací potřebnou ke zvládnutí případné recidivy reakce. Lékem volby anafylaxe je adrenalin. Z dlouhodobého pohledu je nejúčinnějším preventivním opatřením u pacientů s anafylaxií po hmyzím bodnutí zahájení alergenové imunoterapie (VIT).

LITERATURA

- Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014; 69(8): 1026–1045.
- Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(2): 335–348.
- Petrů V. Anafylaxe – život ohrožující reakce. *Postgrad Med* 2019; 21(4): 277–282.
- Muraro A, Lemanske Jr. RF, Castells et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy* 2017; 72: 1006–1021.
- Panesar SS, Javad S, de Silva D, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. 2013; 68: 1353–1361.
- Lee S, Hess EP, Lohse C, et al. Trends, characteristics, and incidence of anaphylaxis in 2001–2010: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139: 182–188.
- Ruiz Oropeza A, Bindslev-Jensen C, Broesby-Olsen S, et al. Patterns of anaphylaxis after diagnostic workup: A follow-up study of 226 patients with suspected anaphylaxis. *Allergy*. 2017; 72: 1944–1952.
- Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(4): 1128–1137.
- Simons FE, Arduoso LR, Bilò MB, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011; 4(2): 13–37.
- Ellis AK, Day JH. Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007; 98(1): 64–69.
- Akin C. Mast cell activation syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(2): 349–355.
- Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, et al. Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 160(2): 192–199.
- Petrů V. Doporučený postup léčby anafylaktické reakce – aktualizace 2019. *Alergie* 2019; 21(3): 216–219.
- Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2018; 73(6): 1322–1330.
- Vachová M. Alergie na blanokřídlý hmyz. *Postgrad Med* 2019; 21(4): 291–296.
- Doporučení výboru České společnosti alergologie a klinické imunologie k použití adrenalinového autoinjektoru. *Alergie* 2018; 20(4): 260.
- Ellis BC, Brown SG. Parenteral antihistamines cause hypotension in anaphylaxis. *Emerg Med Australas*. 2013; 25(1): 92–93.
- Bilò MB, Cichočka-Jarosz E, Pumphrey R, et al. Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings-an EAACI Task Force Consensus Statement. *Allergy*. 2016; 71(7): 931–943.
- Vachová M. Alergie na včelí a vosí jed. *Remedia* 2020; 30: 68–70.
- Vachová M, Panzner P, Malkusová I, et al. Utility of laboratory testing for the diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2016; 37(3): 248–255.
- Vachová M, Panzner P, Kopač P, et al. Routine clinical utility of honeybee venom allergen components. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(6): 2121–2123.
- Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018; 73(4): 744–764.
- Bělohávková S. Potravinová alergie v roce 2019. *Postgrad Med* 2019; 21(4): 283–289.

Vzdělávejte se on-line a získajte kredity

SOLEN MEDICAL EDUCATION

ON-LINE KURZ Závratě



Dovolujeme si Vás pozvat k on-line kurzu tematicky zaměřenému na závratě. Závratě a poruchy rovnováhy patří k nejčastějším příznakům vůbec a s věkem frekvence závrativých potíží narůstá. Proto je tato problematika velmi aktuální nejen pro neurology, ale také pro všeobecné praktické lékaře či internisty.

Kurz je ohodnocen 2 kredity v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu ČLK č. 16. Registrace je zdarma. Po zhlédnutí všech edukačních zdrojů a úspěšném absolvování závěrečného testu alespoň na 80 % vám bude certifikát zaslán na e-mail, pomocí kterého jste se registrovali.

PŘEDNÁŠKY

- Závrativé stavy**
doc. MUDr. Dr. Med. Aleš Hahn, CSC.,
ORL klinika FNKV a 3. LF UK, Praha
- Diferenciální diagnóza vertiga**
doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSC.,
Neuro-otologické centrum
1. a 2. LF UK v Praze FN Motol, Praha

TERMÍN: říjen 2020 – září 2021

dostupný na online.solen.cz

ODBORNÝ GARANT: doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSC.
Neuro-otologické centrum 1. a 2. LF UK v Praze FN Motol, Praha

DÉLKA KURZU: 90 min.

POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.

POČET KREDITŮ: 2

KONTAKTNÍ OSOBA:

Mgr. Kristýna Slouková
+420 773 779 632, sloukova@solen.cz
online.solen.cz

www.jaknavertigo.cz ↓



PARTNER
KURZU



Better Health
for a Better World



MEDIÁLNÍ PARTNEŘI



Potravinová alergie a intolerance

Ivana Šetinová

Immunia, s. r. o., Praha

Článek je repetitoriem současných poznatků o patogenetických mechanismech vzniku potravinové alergie, o diagnostice IgE i non-IgE mediované potravinové alergie, úskalích diagnostiky a o možnostech léčby. Dále popisuje nejčastější příčiny potravinové intolerance a dietní doporučení.

Klíčová slova: IgE a non-IgE mediovaná potravinová alergie, potravinová intolerance.

Food allergy and intolerance

The article provides general information about current knowledges of pathogenesis in development of food allergy, including diagnostic possibilities and pitfalls of IgE and non-IgE mediated food allergy and their treatment. Further, the most common cause of food intolerance is commented and the diet recommendation.

Key words: IgE and non-IgE mediated food allergy, food intolerance.

Potravinová alergie je definována jako nežádoucí specifická imunologická odpověď na potravinu. Neimunologicky podmíněnou reakci označujeme jako potravinovou nesnášenlivost, tj. intoleranci.

Potravinová alergie

Potravinová alergie (PA) je nežádoucí reakce na potravinu, zprostředkovaná specifickým imunologickým mechanismem, která se objevuje po požití opakovaně.

Prevalence PA v posledních desetiletích významně narůstá, např. v Evropě i USA jí trpí 3–6 % populace, v kojeneckém věku PA postihuje 6–8 % dětí (1).

Potravinovou alergii může vyvolat jakákoliv potravinová bílkovina. Většina potravinových reakcí je vyvolána tzv. velkou osmou (big 8) nejčastějších spouštěčů: kravské mléko, slepičí vejce, pšeničná mouka, sója, arašíd, stromové ořechy, ryby, mořské plody.

U dětí do 1 roku se nejčastěji setkáváme s PA na bílkovinu kravského mléka, na vejce a pšeničnou mouku.

U dospělých alergiků převažuje tzv. pyl asociovaný syndrom: zkřížená reakce pyl – rostlinná potravina, dále alergie na arašíd, stromové ořechy, ryby a mořské plody, semena (v Česku vzhledem ke stravovacím zvyklostem převažuje alergie na mák).

Výskyt PA a typy spouštěčů alergenů jsou v různých geografických oblastech do určité míry odlišné. Jsou ovlivněny mimo jiné stravovacími zvyklostmi, preferovanými způsoby úpravy potravin i odlišným

typem senzibilizace inhalačními alergeny (2). S rozšiřujícím se spektrem konzumovaných potravin, tedy se stoupající spotřebou potravin nepůvodních v daném regionu, se objevují i reakce na nové a neobvyklé alergeny (v Česku např. lupina, exotické ovoce).

V České republice probíhal mezi roky 2014 a 2017 sběr dat o téměř 1 700 pacientech s nově diagnostikovanou potravinovou alergií (tzv. registr DAFALL – Database of Food Allergies). Nejčastějšími spouštěcími potravinami byly např. u dětí do 1 roku věku kravské mléko, slepičí vejce a pšeničná mouka. U dětí školního věku bylo zaznamenáno maximum reakcí na stromové ořechy (nejčastěji lískové, vlašské a mandle), ovoce (jablko, broskev, kiwi), zeleninu (mrkev, rajče, brambor) a na arašíd a semena. Největší rozdíly pozorované mezi potravinovými alergiky v Česku proti zahraničí byl nízký výskyt alergie na sóju, ryby a mořské plody (korýši, měkkýši), a naopak vyšší výskyt alergie na semena, zejména mák (3).

Rizikové faktory vzniku PA

PA vzniká na podkladě kombinace genetických faktorů a reakce genů s vlivy zevního prostředí (tzv. vlivy epigenetické). PA je geneticky heterogenní, což je příčinou značné fenotypové variability klinických příznaků. Vlivem zevního prostředí může docházet ke strukturním i chemickým modifikacím proteinového chromatinu nebo k metylaci samotné DNA. Tyto epigenetické vlivy mohou zapnout spící (vypnuté) geny, které se pak klinicky projeví.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Ivana Šetinová, setinova@immunia.org
Immunia s.r.o., Thámová 11, 186 00 Praha 8

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(6): 340–344
Článek přijat redakcí: 15. 7. 2020
Článek přijat po recenzích k publikaci: 18. 8. 2020

Na epigenetických mechanismech PA se významnou měrou podílí výživa – hyperkalorická strava, snížená konzumace polynenasycených mastných kyselin a antioxidantů, nedostatek vitamínu D, konzumace průmyslově upravených potravin a aditiv. Negativně vznik PA ovlivňuje obezita. Zvyšuje zánětlivé procesy ve střevní sliznici a střevní propustnost.

Důležitou roli v regulaci imunitní tolerance u PA hraje střevní mikrobiom. V raném věku má významný vliv na dozrávání imunitního systému a navozování tolerance na potravinové antigeny. Střevní mikrobiom plodu je ovlivňován již v graviditě, dále způsobem porodu a stravou v prvních měsících života. Kojení do 6. měsíce věku dítěte má protektivní vliv na rozvoj PA a působí příznivě na správný vývoj střevního mikrobiomu. Dalším důležitým faktorem je čas expozice potravinovým antigenům, především správné načasování výživy v době tzv. okna imunologické tolerance (4.–6. měsíc věku dítěte) (4, 5). Pro vznik senzibilizace na potravinové antigeny je důležitá i role kožní bariéry. U dětí s atopickým ekzémem a poruchou kožní bariéry (defekt v genu pro filagrin) dochází k průniku alergenu do hlubších vrstev kůže. Malé dávky potravinového alergenu (arašídů, vejce, mléko) z kontaminovaných povrchů z vnějšího prostředí indukují tvorbu Th2 lymfocytů s tvorbou specifických IgE protilátek. Prevencí této senzibilizace je důsledné promašťování kůže emolencií v prvních měsících života u těchto dětí (4, 5).

Orální tolerance na potravinový antigen je aktivní děj. Za navození orální tolerance jsou zodpovědné dendritické buňky GIT a Langhersanovy buňky epidermis, které prezentují potravinový antigen T lymfocytům a indukují tvorbu T regulačních antigen specifických lymfocytů. Ty se nejprve tvoří v místních lymfatických uzlinách, migrují zpět do střevní sliznice, proliferují a přestupem do cirkulace je indukována systémová tolerance na daný potravinový alergen. U geneticky predisponovaných jedinců v důsledku negativních vlivů zevního prostředí dochází k tvorbě alergen-specifických Th2 lymfocytů s rozvojem imunopatologické reakce, tvorbou specifických IgE protilátek a vzniku alergického zánětu.

Ke vzniku zánětu dochází i u non-IgE mediovaných PA cestou buněčnou s tvorbou antigen-specifických T lymfocytů a produkcí zánětlivých cytokinů (IL-4, IL-5, IL-13). V některých případech se IgE a non-IgE mechanismy mohou kombinovat (2, 6).

Imunopatologie a projevy PA

Z imunopatologického hlediska lze potravinové alergie rozdělit na 3 typy:

1. Zprostředkované IgE protilátkami (IgE mediované), s nástupem reakce do 2 hodin po konzumaci potravy, typické časnými příznaky. Potravinová bílkovina stimuluje produkci specifických IgE protilátek a po opakované expozici se tyto protilátky váží na žírné buňky nebo bazofily s uvolněním mediátorů zánětu (především histaminu a serotoninu), které jsou zodpovědné za časné klinické příznaky (urtikárie, angioedém, rhinokonjunktivitida, bronchospasmus, GIT obtíže, hypotenze až poruchy vědomí s projevy anafylaktického šoku).

2. Nezprostředkované IgE protilátkami (non-IgE mediované), s nástupem reakce za více než 2 hodiny po konzumaci potravy. Ty jsou projevem buňkami zprostředkované hypersenzitivity za účasti zejména

antigen specifických T-lymfocytů a typicky se projevují subakutními až chronickými obtížemi.

3. Kombinací IgE a non-IgE mechanismů, typicky např. u projevu atopického ekzému.

Potravinové alergeny

Každý druh potravy je potenciálním zdrojem specifických alergenů. Z imunologického hlediska je každý alergen nejčastěji směsí 2–10 alergenních molekul. Jedná se o molekulární alergeny s přesně definovaným chemickým složením, které jsou zodpovědné za alergickou reakci.

Potravinové alergeny jsou děleny podle strukturální podobnosti do tzv. rodin. Znalost těchto rodin, jejich biologická aktivita, labilita nebo stabilita, pomůže odhalit riziko závažnosti klinických reakcí a možnosti zkřížené potravinové alergie. Pro každodenní praxi je důležité znát hlavní rodiny rostlinných a živočišných potravin. Mezi nejvýznamnější rostlinné rodiny patří rodina tzv. PR-10 proteinů (homologní s hlavním alergenem břízy Bet v 1), dále rodiny profilinů, lipid transfer proteinů a tzv. zásobních proteinů semen. Mezi živočišné rodiny patří rodina parvalbuminu ryb, tropomyosinu korýšů a kaseinů savčího mléka.

Pro potravinovou alergii je typická zkřížená reaktivita. Sekvence aminokyselin (epitop), obsažená v určitém potravinovém alergeně, nemusí být v přírodě jedinečná. Obdobnou skladbu mohou mít buď příbuzné, nebo zcela odlišné potraviny nebo součásti okolního prostředí, např. pylová zrna. Tyto společné epitopy jsou zodpovědné za projevy zkřížené potravinové alergie.

Fenotyp potravinové alergie ovlivňují fyzikální vlastnosti potravinové bílkoviny. Důležitým faktorem je odolnost vůči tepelné úpravě a enzymatickému trávení. Obecně labilní potravinové alergeny způsobují nejčastěji jen mírné lokální klinické projevy po kontaktu čerstvé potraviny s dutinou ústní. Denaturací teplem a trávením ztrácí alergenicitu. Jedná se většinou o bílkoviny rostlinného původu. Bílkoviny živočišného původu se vyznačují výraznou stabilitou a způsobují závažnější klinické reakce.

Dále fenotyp potravinové alergie ovlivňuje i vazba sIgE protilátky na epitopy glykoproteinů. Pokud se jedná o vazbu na lineární sekvenční epitopy (určitý úsek aminokyselin), projevy PA budou perzistující, celoživotní. Příkladem je alergie na ořechy, arašídů, ryby a mořské plody.

Vazba na konformační epitopy (prostorová struktura bílkoviny) je známkou tranzitní (přechodné) PA. Až 80 % dětí s alergií na mléko a vejce toleruje extenzivně vařené formy těchto potravin vlivem denaturace a vymizení právě těchto konformačních epitopů.

Přechodným typem PA je alergie na bílkoviny kravského mléka, vejce, pšeničnou mouku a sóju u malých dětí, která vyhasíná u přibližně 80 % dětí do 6 let věku (2).

Cesty senzibilizace

Potravinové alergeny mohou pronikat do organismu různými cestami.

Nejčastější cestou senzibilizace je gastrointestinální trakt. Ke specifické imunologické reakci dochází v důsledku narušení tvorby orální tolerance nebo její ztrátou. Potravinový alergen může způsobit reakci i v případě, kdy alergenní potravinová bílkovina je vdechována.

Příkladem je vdechování pšeničné mouky, které u senzibilizovaných pacientů vede ke vzniku tzv. pekařského astmatu.

Při potravinové senzibilizaci respirační cestou dochází k projevům orálního alergického syndromu (OAS) u pylových alergiků, kdy dochází ke vzniku IgE protilátek primárně proti inhalačnímu alergenu. Pacienti alergičtí na pyly stromů a trav reagují zkříženou alergií na potraviny, které obsahují podobné bílkoviny jako pylová zrna. Typickými projevy jsou pylově potravinový syndrom (PFS, pollen food syndrom) v podobě lokálních obtíží v oblasti dutiny ústní (pálení či otok rtů, pálení a svědění sliznice) bez přechodu do systémových příznaků. U alergiků na pyl břízy způsobují projevy OAS nejčastěji lískové ořechy, jablko a další peckoviny nebo kořenová zelenina, především mrkev. U alergiků na pyly trav jsou časté reakce na rajčata, meloun. U pylu pelyňku je nečastější zkřížená potravinová alergie na celer, heřmánek, koriandr, fenykl a hořčici.

Zvláštním typem potravinové alergie je tzv. alfa-gal syndrom. Jedná se o IgE mediovanou reakci na cukerné zbytky alfa-gal glykoproteinů červeného masa nepřimátních savců. K této senzibilizaci dochází po přísátí klíštěte, kdy dojde k tvorbě specifických IgE protilátek na alfa-gal, přítomný v jeho slinách. Senzibilizovaní pacienti reagují po konzumaci červeného masa opožděnou reakcí typicky za 3–6 hodin po požití s klinickými projevy časné přecitlivělosti (kopřivka, angioedém, pruritus, dyspnoe, nauzea, zvracení až anafylaxe). U oddálených a nejasných případů celkových alergických reakcí je doporučováno vyšetření sIgE protilátek na alfa-gal. Tito pacienti mohou reagovat i na terapii některými monoklonálními protilátkami (cetuximab), které obsahují alfa-gal (6, 7).

Non-IgE mediované potravinové alergie

Dělení a diagnostika non-IgE mediováných PA je v praxi na rozdíl od IgE mediováných reakcí velmi obtížná. Identifikace spouštěcí potraviny je obtížná a pro diagnostiku je nezbytné provedení expozičních testů. Bohužel neexistuje laboratorní marker pro tento typ PA.

Mezi oddálené PA patří atopická dermatitida a onemocnění GIT asociovaná s eozinofily – EGID (eosinophilic gastrointestinal diseases).

Společnou charakteristikou EGID je lokální eozinofilní zánět s infiltrací eozinofilů. Dělení těchto onemocnění je dle místa postižení od jícnu (eozinofilní ezofagitida – EoE) až po konečník (eozinofilní proktokolitida).

Eozinofilní ezofagitida je nejčastější příčinou dysfagie u dětí a mladých dospělých, postihuje častěji muže a má výraznou genetickou dispozici. U malých dětí se projevuje odmítáním stravy, neprospíváním, zvracením, pomalou konzumací. U dospělých je vždy přítomna dysfagie, v 1/3 pyróza a často dochází k uvíznutí sousta. Diagnóza je stanovena na základě klinických příznaků a biopsie s průkazem více než 15 eozinofilů na vysokorozlišovací okénko. Terapie spočívá v podávání inhibitorů protonové pumpy, viskózní suspenze kortikosteroidů per os a v eliminační dietě. Nejčastější empirickou dietou je tzv. six food diet, tedy dieta s vyloučením 6 nejčastějších spouštěcích potravin – mléko, pšeničná mouka, vejce, sója a luštěniny, ořechy a arašídů, ryby a mořské plody. Remise je při této dietě dosažena u 80 % pacientů, vyloučení jen 2 potravin (mléko a vejce) přinese efekt přibližně u 40 % pacientů.

Potravinou indukovaná enterokolitida (food protein-induced enterocolitis syndrom, FPIES) je závažnou formou non-IgE mediované PA

postihující převážně malé děti. Akutní forma se projevuje profúzním zvracením do 1–3 hodin po expozici alergenu, letargií, těžkým průjemem, hypotenzí a dehydratací až metabolickým rozvratem. U chronické formy jsou časté intermitentní průjmy se zvracením a neprospíváním. Nejčastějšími alergeny jsou kravské mléko, vejce, sója, rýže, obiloviny. Diagnóza se provádí na základě klinických příznaků a provedení expozičního testu, který je potřeba provádět za hospitalizace (8).

Diagnostika PA

Pro diagnostiku PA je důležitá především správná anamnéza, která nás nasměruje k diagnostice buď časně IgE mediované PA, nebo k oddálené non-IgE mediované PA.

Úlohou diagnostiky je identifikovat spouštěcí potraviny a odlišit skutečnou alergii od pouhé senzibilizace. Tvorbou sIgE protilátek proti konkrétním alergenům se označuje jako senzibilizace. Pouze v případě, že přítomnost sIgE protilátek proti konkrétnímu potravinovému alergenu je spojená s klinickými příznaky, se jedná o potravinovou alergii.

Při diagnostice IgE mediované PA využíváme detekci specifických IgE protilátek na podezřelý alergen v kůži (kožní prick testy) nebo v séru. Testovanou potraviny volíme dle anamnézy, dále na základě nejčastějších spouštěcích alergenů podle věku u každého jednotlivého pacienta. Kožní prick testy spočívají v nanesení kapky alergenu na kůži předloktí s penetrační svrchní vrstvy kůže testovací lancetou. Vzhledem k nedostatku komerčních testů s potravinovými extrakty využíváme k testování potraviny nativní. Pokud není potravina tekutá, upraví se před testováním do kašovitě formy. Reakce se odečítá za 15–20 minut, za pozitivní reakci je považován pupen velikosti 3 mm a více.

Vyšetření specifických protilátek proti potravinám ve třídě IgE (sIgE) tvoří spolu s anamézou a kožními testy základ diagnostiky PA. V současné době se rozlišuje diagnostika extraktová se stanovením protilátek proti jednotlivým extraktům potravin a diagnostika molekulární, kdy stanovujeme sIgE protilátky proti jednotlivým alergenním molekulám.

Každá potravina je mj. směsí bílkovin, tedy alergenů. Užití alergenních extraktů nemusí vždy podat zcela spolehlivou informaci. Pro řadu alergenů bylo prokázáno, že alergenový extrakt neobsahuje všechny hlavní alergeny, některé mohou být přítomny jen v suboptimálním množství. Alergenové extrakty také obsahují i další nealergenní příměsi, které mohou zhoršovat analýzu vazby IgE protilátek. Nevýhody alergenních extraktů lze obejít vyšetřením sIgE protilátek s molekulárními alergeny. Molekulární diagnostika (MD) umožňuje zjistit sIgE protilátky proti jednotlivým alergenním komponentám a tím odhaluje podrobnější profil IgE senzibilizace. Pomáhá určit senzibilizaci na alergeny primární, druhově specifické, klinicky relevantní a na alergeny vedlejší, zkříženě reagující, labilní a často bez klinického korelátu. Tím lze lépe určit potenciální klinické riziko dané senzibilizace i pravděpodobnost zkřížené alergie při znalosti molekulárních markerů pro jednotlivé potravinové rodiny. K dispozici jsou diagnostické soupravy ke stanovení jednotlivých molekulárních alergenů nebo multiplexové metody, které umožňují stanovení více než 100 molekulárních alergenů z jednoho vyšetření. Interpretaci výsledků molekulární diagnostiky by však měl vždy provádět lékař, zkušený v této diagnostice (9).

Stanovení diagnózy PA na základě pouhé positivity specifických IgE protilátek k potravinovému alergenu či positivity kožních testů je chybou. Pro potvrzení klinické diagnózy je zásadní korelace výsledku kožního testu a sIgE protilátek s anamnézou, optimálně i s výsledkem expozičního testu.

Kožní prick testy ani sIgE také nejsou přínosné v diagnostice nonIgE-mediované PA.

V případech, že výsledek sIgE protilátek a kožních testů nekoreluje s anamnézou, nebo se jedná o non-IgE mediovanou PA, je důležitým krokem diagnostiky provedení potravinového expozičního testu (OFC, oral food challenge). Pro klinickou praxi je nejnázve proveditelný otevřený expoziční test s potravinou upravenou tak, jak je běžně konzumována (kojenecké mléko, vařené vejce, chléb, mleté ořechy, mleté arašíd, sójové mléko nebo jogurt). Potravina je podávána pod lékařským dohledem ve vzestupných dávkách, zpravidla v 15 až 30minutových intervalech, přičemž celková dávka testované potraviny odpovídá její běžné porci. Doporučené postupy pro provádění expozičních testů s potravinami s podrobnými protokoly k jednotlivým testovaným potravinám byly publikovány pracovní skupinou pro potravinovou alergii při ČSAKI v roce 2018 v časopise *Alergie* (10).

U non-IgE mediovaných PA v indikovaných případech, zejména u eozinofilních onemocnění GIT, patří k diagnostice i biopsie jednotlivých etází GIT se zjištěním eozinofilní infiltrace.

Jako doplňkové diagnostické testy považujeme u IgE mediované PA test aktivace bazofilů, u non-IgE mediované kožní náplastové testy s potravinami.

Vyšetření specifických IgG a IgG4 protilátek v diagnostice PA není přínosné. Dle vyjádření odborné společnosti ČSAKI (v souladu s doporučením EAACI, Evropské akademie pro alergologii a imunologii) vyšetřování specifických protilátek izotypu IgG nebo IgG4 v diagnostice potravinové alergie nemá v současnosti odborné zdůvodnění, neexistuje jednoznačně doložitelný údaj na úrovni medicíny založené na důkazu pro indikaci k tomuto vyšetření. Vyšetření specifických IgG, Ig4 protilátek v diagnostice PA je v současné době považováno za obsolentní, jedná se o přirozeně se vykytující protilátky (2).

Terapie PA

Kauzální terapie PA dosud neexistuje. Jedinou léčbou je eliminační dieta, tedy vyloučení určeného potravinového alergenu z jídelníčku. Dietu by měl určit zkušený alergolog na základě anamnézy, výsledků alergologického vyšetření a v ideálním případě i po provedení eliminačně-expozičního testu. Doporučení eliminační diety jen na základě výsledků sIgE protilátek (senzibilizace) je chybou a může být i škodlivé. Rozsáhlé eliminační diety mají především u dětí zásadní vliv na růst a vývoj. U dětí i dospělých výrazně ovlivňují kvalitu života. Jakákoli eliminace by tedy měla být vždy opodstatněná.

Pacienti senzibilizovaní na rizikové proanafylaktické potravinové alergeny by měli být vybaveni pohotovostním balíčkem včetně adrenalinového pera s nácvikem použití.

V poslední dekádě jsou klinickými studiemi zkoumány možnosti orální imunoterapie PA, jejímž cílem je navození trvalé neodpovídavosti imunitního systému na potravinový alergen.

Je bohužel zatížena vysokým výskytem nežádoucích účinků a jen u malé části pacientů dochází k navození trvalé tolerance. V Česku nejsou s touto terapií dosud zkušenosti (7).

Potravinová intolerance

Při potravinové intoleranci dochází k nežádoucím účinkům po požití potraviny neimunologickými mechanismy. Nejčastější příčinou je malabsorpce cukrů postihující 20–30 % populace. Klinické příznaky vznikají poruchou vstřebávání cukrů v tenkém střevě, nejčastěji cukru mléčného. Tyto cukry jsou osmoticky aktivní, retinují vodu a v tlustém střevě jsou metabolizovány bakteriemi. Je produkován plyn a tekutá, kyselá stolice s klinickými příznaky meteorismu, postprandiální flatulence, bolestmi břicha a vodnatou stolicí. Obtíže začínají po 30 minutách po požití a mohou trvat 6–9 hodin. Diagnosticky je využíváno stanovení vodíku ve vydechovaném vzduchu po podání podezřelého cukru. Pokud cukr není vstřebán, vede k produkci vodíku bakteriemi tlustého střeva, vodík je absorbován a vylučován plícemi. Vydechovaný vzduch je analyzován ve 30 min intervalech do 150–180 min a za patologické hodnoty je považován vzestup o 20 ppm (2).

Laktózová intolerance (LI) v ČR postihuje 10–15 % populace. Míra poklesu enzymu laktázy je různá (míra tolerance mléčného cukru), z čehož plyne i různá míra klinické symptomatologie. Autozomálně recesivním stavem je adultní typ hypolaktázie, který je způsobem vývojovým snížením regulace enzymu laktázy. Jedná se o nejčastější genetické postižení, které se vyskytuje u většiny nebělošské populace.

Trvalá laktózová intolerance se může manifestovat vznikem osteoporózy, neboť kalcium je při LI špatně absorbováno. Diagnózu lze stanovit dechovým testem, adultní typ hypolaktázie genotypizací. Terapie spočívá v nízkolaktózové dietě, při restriktivní dietě dochází k významnému snížení příjvodu vápníku, proto je důležité najít hranici tolerance (11).

Další cukernou malabsorpcí může být intolerance fruktózy nebo sorbitolu, postihující 10–20 % populace.

Intolerance cukerných zbytků FODMAP se často vyskytuje u pacientů s dráždivým tračníkem. Jedná se o fermentabilní špatně absorbovatelné oligo-, di-, monosacharidy a polyoly, které jsou substrátem pro bakteriální fermentaci ve střevě. Zvýšení obsahu plynu s osmotickým efektem vede k funkčním obtížím charakteru dráždivého tračníku. Vyšší obsah FODMAP ve stravě negativně ovlivňuje i střevní mikrobiom a vede ke zvýšené produkci histaminu. Histamin je klíčový neuromodulátor. Ovlivňuje činnost enterických nervů, kontroluje permeabilitu a viscerální senzitivitu. Zdrojem cukerných zbytků je strava bohatá na fruktózu, laktózu, fruktany, galaktany. Jedná se především o lepkové obilniny, kravské mléko, luštěniny, sladidla, med, některé ovoce a zelenina. Nízkokarbohydrátová dieta ovlivňuje příznivě mikrobiální složení střevní sliznice a příznivě působí na endokrinní buňky střevní sliznice. Tyto buňky jsou v interakci s autonomním nervovým systémem a regulují funkci GIT (motilitu, sekreci, vstřebávání, senzitivitu).

Dieta s nízkým obsahem FODMAP vede ke zlepšení klinických obtíží obvykle za 1–6 týdnů. Doporučuje se krátká 2–8týdenní restriktivní dieta s nízkým FODMAP, následovaná postupným návratem jednotlivých potravin a zjišťování tolerance (12, 13).

Neceliakální glutenová (pšeničná) senzitivita (Non-Celiac Gluten (Wheat) Sensitivity, NCGS)

Jedná se o klinickou jednotku u jedinců, kteří mají klinické příznaky v oblasti trávicího traktu i mimo něj, po konzumaci potravy vyrobené z pšenice, ječmene a žita a u kterých byla vyloučena alergie na lepek a celiakie. Obilné zrno obsahuje kromě lepku i další imunogenně působící bílkovinné složky a obtížně vstřebatelné sacharidy, které mohou přispívat k rozvoji klinických příznaků. Konkrétní vyvolávající strukturální komponenta nebyla jednoznačně identifikována. Předpokládá se, že kromě lepku mohou být zodpovědné za projevy neceliakické citlivosti na lepek i alergeny ze skupiny alfa-amylasa/trypsin inhibitorů (ATIs). Uvažuje se i o možnosti vlivu cukerných, málo vstřebatelných zbytků (FODMAP), obsažených v pšeničné mouce.

NCGS se vyskytuje zejména u dospělých jedinců mladšího až středního věku, v dětství není častá. Je třikrát častější u žen než u mužů. Častěji se také vyskytuje u osob trpících i jinou potravinovou intolerancí, např. intolerancí mléčného cukru. Nebyla prokázána genetická vazba na rozdíl od celiakie, přesto se vyskytuje častěji v příbuzenstvu s výskytem celiakie. Zjistit skutečnou prevalenci NCGS je obtížné. Její výskyt je vyšší než výskyt celiakie, nalezená prevalence kolísá mezi 0,5–6 %.

Klinické příznaky se projevují širokým spektrem trávicích i mimo-trávicích příznaků, které vymizí po nasazení bezlepkové diety a znovu se objeví po jeho opětovném zavedení do stravy. Mezi trávicí příznaky patří: průjem, nadýmání, bolesti břicha, zácpa, nauzea, říhání, pálení žáhy, afty v dutině ústní. K příznakům mimo trávicí trakt řadíme únavu, změny nálady, poruchy spánku, mlhavá mysl, deprese, úzkost, bolesti hlavy, různé kožní vyrážky, svalové i kloubní bolesti.

V současnosti neexistuje žádné objektivní kritérium či laboratorní test specifický pro diagnostiku NCGS. Po rozboru anamnézy je nejprve nutné vyloučit celiakii a alergii na pšeničnou mouku v době, kdy pacient běžně lepek a pšeničnou stravu konzumuje. U zhruba 25–50 % pacientů byla nalezena pozitivita protilátek anti gliadinových ve třídě IgG, nejsou však považovány za specifický test, neboť bývají přítomny i u jiných chorob a také jejich negativita NCGS nevylučuje. Vzorek střevní sliznice u pacientů s NCGS vykazuje buď normální nález nebo jen mírné zmožnění intraepiteliálních lymfocytů na rozdíl od celiakie, kde je typický histologický obraz.

Diagnostika spočívá v průkazu vymizení klinických obtíží na bezlepkové dietě a zhoršení obtíží po znovuzavedení stravy obsa-

hující lepku. Bezlepkovou dietu je doporučeno dodržovat 6 týdnů se záznamem zlepšování klinických příznaků do protokolu. Jedná se o subjektivní zhodnocení příznaků. V případě, že dojde ke zlepšení obtíží na bezlepkové dietě alespoň o 50 %, je doporučováno přejít k expozičnímu testu a zavedení lepku opět do stravy. Expoziční test je vyžadován k definitivnímu potvrzení diagnózy a minimalizaci pravděpodobnosti placebo efektu bezlepkové diety. V klinické praxi spočívá nejčastěji v postupně se zvyšující denní konzumaci lepku (¼ krajíčku chleba nebo 1 sušenky s dvojnásobným zvyšováním každý 2. den do běžné denní dávky). Návrat klinických příznaků diagnózu potvrdí.

Léčba spočívá v bezlepkové dietě. U řady pacientů je vhodné omezit i potraviny obsahující FODMAP. Nemocní s NCGS mohou titrovat expozici lepku podle svých příznaků, není bezpodmínečně nutná přísná bezlepková dieta. Také tolerance ke stopovému množství lepku je u pacientů s NCGS dobrá. Hladina tolerance je však velmi individuální. Není zcela jasné, zda je NCGS přechodnou nebo trvalou poruchou, proto je doporučováno po 1–2 letech trvání bezlepkové diety ověřit možnou navozenou toleranci opětovným zaváděním lepku do stravy (14, 15).

Závěr

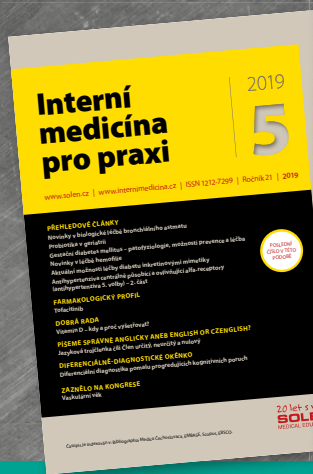
Úlohou lékaře je rozpoznat pacienty s potravinovou alergií a potravinovou intolerancí. Alergolog vyšetří podezřelou potraviny a určí patogenetické mechanismy, účastníci se v rozvoji onemocnění, navrhne léčebný plán, dietní a režimová opatření a upozorní na rizika možné zkřížené a skryté alergie. Pacienti s rizikem závažných celkových alergických reakcí po potravinách musí být vybaveni pohotovostní záchranou léčbou včetně adrenalinového autoinjektoru a zacvičení v jeho použití. Přesná diagnostika reakcí na potraviny sníží počet chybně indikovaných diet a zabrání rozvoji anafylaktické reakce a ohrožení na životě. Důležitá je spolupráce i s gastroenterology, kteří v případě izolovaných problémů na trávicí trakt pomohou vyloučit zánětlivá střevní onemocnění i další závažné procesy. Přes intenzivní studie dosud neexistuje rutinně dostupná možnost kauzální terapie potravinové alergie. Výzkumy poslední doby se proto intenzivně zabývají i možnostmi prevence PA, zejména na poli časného zavádění příkrmů, a tím časné indukce orální tolerance.

LITERATURA

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy. A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 41–58.
2. Fuchs M et al. Potravinová alergie a intolerance. *Mladá Fronta* 2016.
3. Bělohávková S, Kopelentová E, Šetinová I, et al. Registr potravinových alergií DAFALL – první výsledky. *Alergie* 2015; 2: 80–90.
4. Du Toit G, Sampson HA, Plaut M, et al. Food Allergy: Update on prevention and tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141: 30–40.
5. Sampson HA, O'Maloney L, Burks AW, et al. Mechanisms of food Allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2018;141: 11–19.
6. Eiwegger T, Hung L, San Diego KE, et al. Recent developments and highlights in food allergy. *Allergy* 2019;74: 2355–2367.
7. Bělohávková S. Potravinová alergie v roce 2019. *Postgraduální medicína* 2019; 4: 283–290.
8. Cianferoni A. Non-IgE mediated food Allergy. *Current Pediatric Reviews*. 2020;16: 1–11.
9. Šetinová I. Potenciální molekulární a buněčné biomarkery v diagnostice IgE mediované alergie. *Alergie* 2020; 1: 37–41.
10. Bělohávková S, Kopelentová E, Šetinová I, et al. Doporučené postupy pro provádění expozičních testů s potravinami. *Alergie* 2018; Suplementum 1: 1–43.
11. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K et al. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut* 2019; 68: 2080–2091.
12. Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P, et al. Food intolerances. *Nutrients* 2019;11(7): 1684.
13. Lee KH, Song Y, Weidong Wu, et al. The gut microbiota, environmental factors and links to the development of food allergy. *Clin Mol Allergy* 2020; 18: 5.
14. Hoffmanová I. Syndrom neceliakální glutenové (pšeničné) senzitivity. *Postgraduální gastroenterologie a hepatologie* 2016; 3: 196–203.
15. Šetinová I, Havranová M, Daňková E. Choroby způsobené lepem a dalšími moučnými bílkovinami. *Alergie* 2014; 3: 181–188.

Vnitřní lékařství

ve kterém se stále skrývá Interní medicína pro praxi



Od roku 2020 vychází 2 významné časopisy pro internisty pod jednou hlavičkou

ISSN 0042-773X (print) | ISSN 1801-7592 (online) www.casopisvnitrnilekarstvi.cz




Vnitřní lékařství

1

2021
ROČNÍK 67

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKÉJ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI

Indexováno v: EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS | MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovac | Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International | Chemical Abstracts | INIS Atomindex

HLAVNÍ TÉMA: METABOLICKÝ SYNDROM
 Léčba hypertenze u metabolického syndromu – update 2019
 Aterogenní dyslipidemie typické pro metabolický syndrom
 Diabetes mellitus 2. typu v praxi – balancování mezi rezistencí a sekrecí

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY
 Hepatotoxičita indukovaná bodybuilding suplementami
 Chronický stres, psychická nepohoda a deprese zvyšují četnost infekčních, autoimunitních, ale i maligních nemocí
 Sarkopenická obezita – aktuální přehled problematiky

KAZUISTIKA
 Infarkt myokardu u pacienta s metabolickým syndromem a prokázaným syndromem obstrukční spánkové apnoe

DIFERENCIÁLNĚ-DIAGNOSTICKÉ OKÉNKO ANEB NA CO SE VÁS MOHOU ZEPTAT U ATASTEACE
 K čemu lze využít výsledek vyšetření koncentrace celkového cholesterolu?

VE ZKRATCE
 Několik poznámek ze čtení posledních doporučených postupů pro léčbu DLP verze 2019

DOBRÁ RADA
 Jak motivovat pacienta ke změně životního stylu?

Spojujeme síly
 Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství nyní pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION



TIŠTĚNÝ ČASOPIS

8 čísel / rok
1040 Kč

Supplementa a odborné publikace
Aktuální informace
o připravovaných kongresech

Tradice od roku 1955

Nejnovější poznatky
zpracované renomovanými
autory a zacílené na
využitelnost pro praxi

Orientace na lékaře
v ambulancích nemocnic
i v terénu



MLADÍ LÉKAŘI

8 čísel / rok
520 Kč

Fandíme mladým lékařům,
a proto předplatitelé
do 35 let získají 50% slevu.
Stačí jen při objednávce
do poznámky uvést rok narození.



Elektronická verze časopisu s dalšími články jako doplněk každého čísla na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Nezapomeňte si včas zajistit předplatné na rok 2021

e-mailem predplatne@solen.cz | telefonem 585 204 335 | informace na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



Poruchy v komplementovém systému

Marta Sobotková

Ústav imunologie 2. LF UK a FN v Motole

Komplementový systém je klíčovou složkou vrozené imunity. Jeho poruchy se často projevují zvýšeným sklonem k infekčním onemocněním, zejména meningokokovým, hemofilovým či pneumokokovým, nebo sklonem k autoimunitním chorobám, nejčastěji charakteru systémového lupusu erythematoses. Vrozené komplementové deficity jsou velmi vzácné, ale jejich výskyt v populaci může být podhodnocen zejména z důvodu horší dostupnosti vhodných vyšetření. Získané deficity doprovází jiná základní onemocnění a nejčastěji jsou vyvolány zvýšenou konzumací složek komplementu. Oproti deficitům vrozeným však často bývají pouze parciální.

Klíčová slova: komplement, deficit komplementu, infekce, autoimunitní onemocnění.

Complement deficiencies

Complement system plays a crucial role in innate immunity. Complement deficiencies are often associated with severe infections, usually meningococcal, pneumococcal or caused by *Haemophilus influenzae*, or with autoimmune diseases, especially systemic lupus erythematoses. Inherited complement deficiencies are very rare although their prevalence in population may be underestimated due to lower availability of adequate laboratory testing. Acquired complement deficiencies accompany other underlying diseases and often are caused by increased consumption and only partial.

Key words: Complement, complement deficiency, infection, autoimmune disease.

Úvod

Systém komplementu představuje jednu z nejdůležitějších humorálních složek vrozené (nespecifické) imunity (1). Zahrnuje více než 30 solubilních a membránově vázaných proteinů, které kooperují nejen mezi sebou, ale také s dalšími komponentami imunitního systému (2, 3). Hlavními složkami je 9 sérových proteinů označených C1-C9, jejichž kaskádovitá aktivace vede k tvorbě tzv. komplexu atakujícího membránu (MAC), který vyvolává perforaci a následně lýzu napadené buňky. V průběhu aktivace dochází k tvorbě štěpů s dalšími funkcemi, jako je opsonizace (složka C3b), chemotaxe či modulace zánětlivé odpovědi (C3a, C5a) (1, 3). Komplement se podílí na odstraňování apoptotických buněk a imunitních komplexů, podporuje protilátkovou odpověď a hraje roli i v časném embryonálním vývoji a reparaci tkání. Je propojen se systémem koagulačním a fibrinolytickým, což vysvětluje rozvoj trombotických komplikací u poruch některých komplementových složek (2, 4). Aktivace komplementu probíhá třemi různými cestami – klasickou, alternativní nebo lektinovou (viz schéma 1) (3, 4, 5). Komplement rozpoznává jak signály mikrobiální invaze (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) tak i struktury sdružené s tkáňovým poškozením

(damage associated molecular patterns, DAMPs). Tím se uplatňuje pozitivně nejen v zánětlivé odpovědi namířené proti infekčním agens, ale také při hojení tkání. Jeho nadměrná a nedostatečně kontrolovaná aktivace ovšem také může přispívat k tkáňovému poškození u celé řady patologických stavů (6).

Podle toho, zda poruchy komplementu vznikají na dědičném podkladě nebo doprovází jiné základní choroby, je lze rozdělit na vrozené a získané. Vrozené poruchy komplementového systému patří mezi vzácná onemocnění, jejichž prevalence se odhaduje na 0,03 %. Na základě údajů z mezinárodních registrů představují asi 1–10 % ze všech primárních imunodeficitů (5,2 % podle Evropské společnosti pro imunodeficiency ESID). Tato čísla však mohou být podhodnocena z důvodu absence snadno dostupných laboratorních vyšetření. Vyšší prevalence se popisuje pouze u MBL deficience (5 %) a deficitů C4A (11–22 %) a C4B (30–45 %) (2, 5, 7). Získané poruchy zpravidla vznikají v důsledku zvýšené konzumce, nedostatečné syntézy, zvýšených ztrát nebo působením autoprotilátek inhibujících jejich funkci. Jsou častější než poruchy vrozené, ale zpravidla bývají pouze parciální. Na druhou stranu ovšem často postihují více složek zároveň (2, 8).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Marta Sobotková, Sobotkova@fnmotol.cz

Ústav imunologie 2. LF UK a FN v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(6): 346–352

Článek přijat redakcí: 19. 7. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 26. 8. 2020

U pacientů s poruchami v systému komplementu pozorujeme zvýšený sklon k závažným infekcím, vyvolaným převážně opouzdřenými bakteriemi, autoimunitní projevy, zejména charakteru systémového lupusu erythematodes (SLE), nebo se mohou rozvíjet specifická onemocnění vznikající v důsledku poruchy některých regulačních složek (2, 7). Klinický obraz závisí na konkrétní postižené složce, ale u vrozených poruch bývají tyto projevy zpravidla více vyjádřené nežli u poruch získaných. Ačkoli k manifestaci vrozených poruch komplementu obvykle dochází již v dětství, v řadě případů se na ně nemyslí, a proto je třeba tuto diagnózu zvažovat i u dospělých pacientů. Přehled vrozených poruch komplementu viz tabulka 1.

Vrozené poruchy komplementu spojené s vyšší vnímavostí k infekcím

Deficience naprosté většiny komponent komplementového systému je sdružena s vyšší vnímavostí k infekcím opouzdřenými bakteriemi. Oproti tomu infekce virové, mykotické či parazitární jsou u těchto pacientů méně časté, pravděpodobně v důsledku kompenzace komplementového deficitu jinými složkami imunity. Velmi častými patogeny jsou *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae* typu b (2, 7).

Nejvyšší incidence meningokokových infekcí pozorujeme u dětí mladších dvou let (pravděpodobně v souvislosti nedostatečnou protilátkovou odpovědí) a ve věku 15–25 let (pravděpodobně v asociaci s deficitem komplementovými) (2). K tomuto typu infekce disponují především deficitem terminálních složek (C5–C9), složky C3 a složek alternativní cesty, jako je properdin, faktor B, D, I a H (2).

Pacienti s poruchou terminálních složek komplementu mají 1 000–10 000× vyšší riziko neisseriové infekce než běžná populace, ale nepozorujeme u nich vyšší výskyt jiných invazivních bakteriálních onemocnění (2). Infekce mohou být rekurentní, ale zpravidla mají mírnější průběh a nižší mortalitu (2, 5). Obvykle se jedná o infekce meningokokové, ale popsána byla i diseminovaná onemocnění gonokoková (5). Dědičnost deficitů složek C5–C9 je autozomálně recesivní a jiné komplikace než infekční u nich nejsou běžné. Jedná se o onemocnění velmi vzácná, vyskytující se s vyšší frekvencí pouze v některých populacích (5, 7). Například deficit složky C9 je velmi často popisován v japonské populaci a může být i asymptomatický, protože i komplex C5b–C8 je schopen s nižší účinností lyzovat atakované buňky (5, 7).

Meningokokové infekce jsou také hlavním projevem deficiencie properdinu (2, 5). Properdin je pozitivním regulátorem alternativní cesty a má stabilizační účinek na alternativní C3 konvertázu (5). Jeho deficit lze klasifikovat do tří typů. Typ I je charakterizovaný úplnou absencí properdinu v séru v důsledku porušené tvorby či sekrece, typ II velmi nízkou hladinou (< 10 %) v důsledku zvýšené degradace při abnormální oligomerizaci a typ III vykazuje normální hladinou proteinu, který je ovšem dysfunkční (2, 5). Dědičnost deficitu je X-vázaná a postihuje tedy především jedince mužského pohlaví (5, 7). Kromě neisseriových infekcí mohou pacienti trpět i na otitidy a pneumonie vyvolané opouzdřenými mikroorganismy (7). Deficity faktoru B a D jsou velmi vzácné (jednotky případů) a také u nich byly popisovány především infekce *Neisseria meningitidis* (5, 7). U pacienta s deficitem faktoru D však byly popsány

i rekurentní infekce gonokokové a u některých pacientů s deficitem faktoru B infekce pneumokokové (2, 5). Deficity C3 složky komplementu, faktoru H a I kromě infekcí meningokokových disponují také k těžkým infekcím charakteru sepse, pneumonie či osteomyelitidy, které mohou být rekurentní a vznikají již v časném věku (2).

Infekční komplikace jsou méně časté u pacientů s deficitem klasické cesty (složky C1, C2 a C4). Obvykle se jedná o infekce pneumokokové, zatímco meningokokové jsou u nich vzácné (2, 5).

Poruchy lektinové cesty bývají asociovány nejen s častějšími infekcemi opouzdřenými bakteriemi, ale také virovými, protozoárními či mykotickými (2). Zvýšená náchylnost k pneumokokovým infekcím byla popsána u deficitu fikolinu-3 a MASP-2, ale tato vnímavost nebyla zjištěna u všech identifikovaných pacientů (2, 5). Některé polymorfismy v genech pro fikolin-3 a MASP-2 by však mohly být spojeny s vyšší vnímavostí k lepre, Chagasově chorobě či hepatitidě C (2).

V bělošské populaci se relativně často vyskytuje deficit MBL (asi 5–7 % populace), nicméně jeho klinický význam je velmi diskutovaný a tento deficit není zařazen do oficiální klasifikace vrozených poruch imunity navržené IUIS (International Union of Immunological Societies) (2,9). Deficit pravděpodobně nabývá na významu u velmi malých dětí, kde ještě nejsou plně vyvinuty mechanismy adaptivní imunity, a jedinců imunokompromitovaných (2). U některých pacientů s MBL deficitem byly popsány závažnější průběhy sepse, rekurentní respirační infekty či infekce HSV nebo těžší průběh malárie (5). Vliv MBL deficitu však může být i protektivní, například u tuberkulózy či CHOPN (2, 11).

Vrozené poruchy komplementu spojené s autoimunitními chorobami

Vyšší vnímavost k autoimunitám se popisuje především u pacientů s poruchou iniciálních komponent klasické cesty, tedy složek C1, C2 a C4. Nejčastěji se jedná o projevy charakteru SLE, ale také se může manifestovat jako Henochova-Schönleinova purpura, dermatomyositis, glomerulonefritidy či juvenilní revmatoidní artritida (2, 5, 7).

C1 složka komplementu je tvořena jednou molekulou C1q, dvěma molekulami C1r a dvěma molekulami C1s. Homozygotní deficit se vyskytuje nejčastěji u složky C1q, kde bylo popsáno asi 70 případů, nejčastěji u dětí konsanguinních párů. U postižených jedinců se až v 90 % případů rozvíjí SLE, ale kromě toho mohou trpět také na rekurentní bakteriální infekce. Deficience serinových proteáz C1r a C1s byly popsány asi u 10 pacientů. Také se projevují zvýšeným rizikem rozvoje SLE, zejména s renálním a kožním postižením (2, 5, 7, 11).

Deficit C2 patří mezi častější vrozené poruchy komplementu a jeho prevalence v evropské populaci je odhadována na 1:20 000. Autoimunitní projevy nacházíme však jen asi u 10–42 % pacientů, přičemž nejčastěji se jedná o onemocnění charakteru SLE postihující zejména ženy. Heterozygotní jedinci bývají asymptomatictí (4, 5, 7, 11).

Složka C4 má dva izotypy kódované dvěma vysoce polymorfními geny C4A a C4B lokalizovanými na 6. chromozomu v oblasti kódující MHC III. třídy. U 50–65 % populace jsou přítomny dva geny pro C4A a dva pro C4B. Ostatní jedinci mají 1 nebo více genů duplikovaných nebo chybí. Jedinec tak může mít 1–8 funkčních genů. Úplný deficit C4 složky komplementu je proto vzácný (popsáno asi 30 případů).

Zhruba u 75–80 % pacientů dochází k rozvoji onemocnění charakteru SLE. Průběh bývá často závažný a příznaky začínají již v dětství (5, 7). Oproti tomu deficity C4a a C4b jsou podstatně častější a také jsou dávány do souvislosti s rozvojem autoimunitních onemocnění (11). U postižených jedinců byla popsána predispozice zejména ke vzniku SLE, ale například také sklerodermie, celiakie, vaskulitid, IgA nefropatie či subakutní sklerózující panencefalitidy (5, 7).

Také deficiencie C3 složky, která se sekundárně rozvíjí i při deficitech faktorů H a I, může být asociována s autoimunitními projevy, zejména charakteru glomerulonefritidy či SLE (2, 5).

Vrozené poruchy komplementu sdružené s poruchami vývoje a malformacemi

Velmi vzácný 3MC (Malpuech, Michaels a Mingarelli-Carnevale) syndrom, charakterizovaný obličejovým dysmorfismem, rozštěpy rtů a patra, postnatální růstovou retardací, poruchou kognitivních funkcí a hluchotou, je způsoben homozygotní mutací v genu *MASP1* či v genech pro kolektiny (*COLEC10*, *COLEC11*). Zvýšený sklon k infekcím nebyl u pacientů s 3MC syndromem popsán (2,5). Některé heterozygotní missense mutace v genu pro C1r a C1s mohou být asociovány s periodontální formou Ehlersova-Danlosova syndromu (9, 12).

Tab. 1. Vrozené poruchy komplementového systému (2, 5, 8)

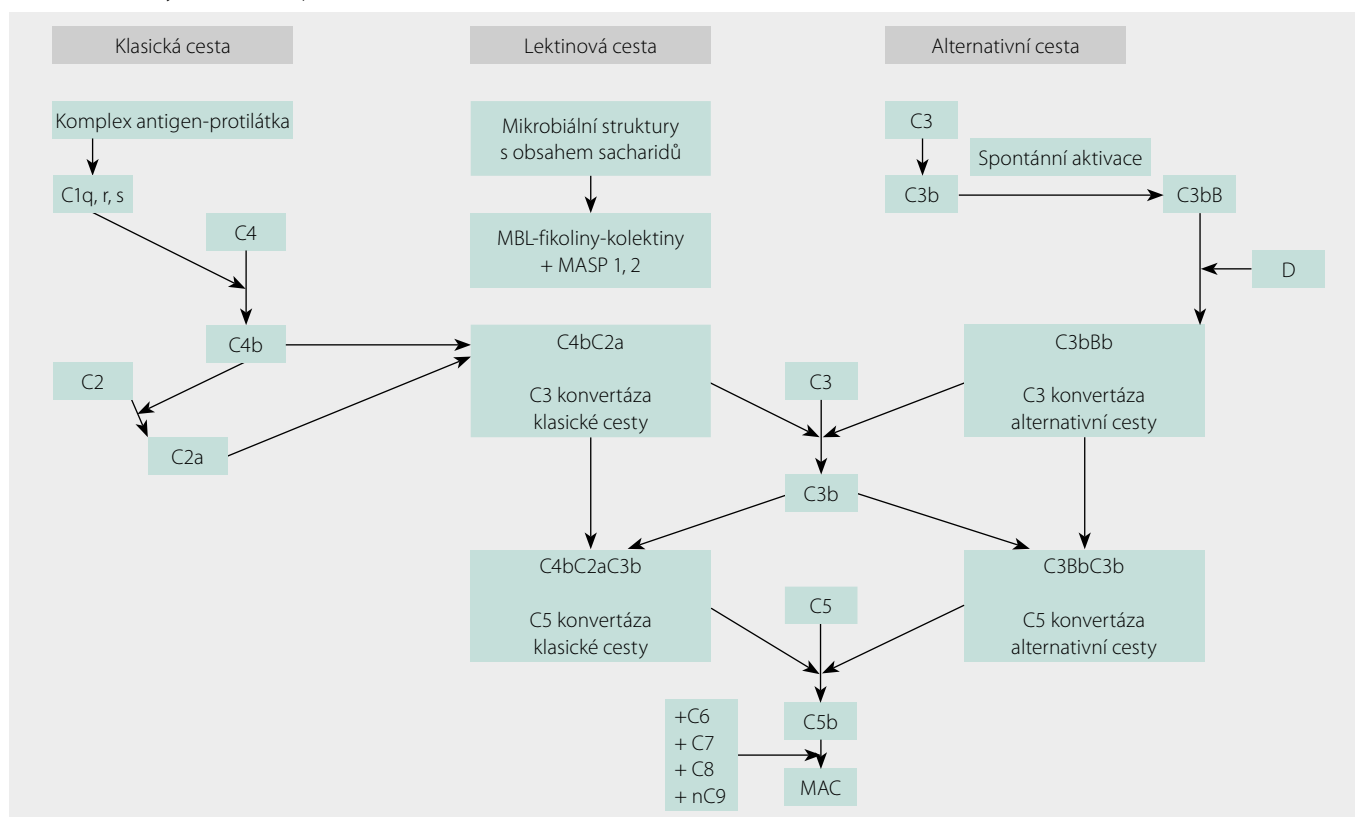
Deficience	dědičnost	publikovaný počet	projevy
C1q	AR	asi 70 případů	SLE, infekce
C1r/s	AR	asi 10 případů	SLE, infekce
C2	AR	1 : 20 000	SLE, infekce, často klinicky němý
C3	AR	asi 40 případů	infekce pyogenní a neisseriové, glomerulonefritidy
	AD (GOF)	2–8 % pacientů s aHUS	aHUS
C4	AR	kompletní deficit asi u 30 pacientů, deficit C4A nebo C4B 1 : 250	SLE, infekce, heterozygoti často asymptomatictí
C5–C8	AR	vzácné, C6 1 : 2000 u afroameričanů, C7 1 : 10 000 u marockých židů	neisseriové infekce
C9	AR	1 : 1000 v Japonsku	neisseriové infekce, často klinicky němý
Faktor B	AR	1 případ	neisseriové a pneumokokové infekce
	AD (GOF)	1–4 % pacientů s aHUS	a-HUS
Faktor D	AR	2 rodiny	bakteriální infekce
MBL	polymorfismy	5 %	klinický význam sporný, možný zvýšený sklon k infekcím a autoimunitám
MASP1	AR	vzácný	3MC syndrom
MASP2	polymorfismy	0,03 %	respirační infekce, často asymptomatický
Fikolin 3	polymorfismy	méně než 10 případů	různé fenotypy
C1 inhibitor	AD	1 : 50 000	angioedémy
Properdin	XR	vzácný	meningokokové meningitidy
MCP/CD46	AD	vzácný	a-HUS, syndrom HELLP
DAF/CD55	AR	1–2 : 1 000 000	Syndrom CHAPEL, PNH
CD59	AR	1–2 : 1 000 000	PNH
		méně než 20 případů	hemolýza, periferní demyelinizující neuropatie, mozkové příhody
CR3 (CD18/CD11b)	AR	1 : 1 000 000	LAD syndrom

Zkratky: 3MC – Malpuech, Michaels a Mingarelli-Carnevale, a-HUS – atypický hemolyticko-uremický syndrom, AD – autozomálně dominantní, AR – autozomálně recesivní, CD – cluster of differentiation, označení pro povrchovou antigení molekulu, CR – komplementový receptor, DAF – decay-accelerating factor, GOF – gain of function, mutace vedoucí ke zvýšené funkci, HELLP – hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets, LAD – leukocyte-adhesion deficiency, MASP – serinová proteáza asociovaná s MBL, MBL – lektin vázající manózu, MCP – membránový kofaktorový protein, PNH – paroxysmální noční hemoglobinurie, XR – X-vázaný

Onemocnění sdružená s vrozenými poruchami regulačních faktorů komplementového systému

Na regulaci komplementového systému se podílí řada solubilních i membránově vázaných proteinů, které zabraňují nadměrné aktivaci, amplifikaci a tvorbě MAC. Klinické projevy deficiencie jednotlivých regulačních faktorů mají většinou velmi specifický klinický obraz. Zatímco kompletní deficit zpravidla vede ke konzumpci více složek zapojených do příslušné dráhy, obvykle s projevy imunodeficitu, haploinsuficience způsobuje nadměrnou lokální zánětlivou odpověď v místě poranění či akumulace imunokomplexů (5). Mezi onemocněním asociovaná s vrozenými poruchami regulačních složek komplementu řadíme řadu chorob s pestrým klinickým obrazem (2, 5, 7).

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) je trombotická mikroangiopatie, charakterizovaná trombocytopenií, hemolytickou anémií a renální insuficiencí. Zhruba u 50 % pacientů je možné detekovat příčinnou mutaci v genech kódujících regulační komponenty komplementového systému. Zpravidla se jedná o haploinsuficience v genu pro faktor H (20–30 % případů), faktor I (5–10 %), nebo membránový kofaktorový protein (MCP)/CD46 (10–15 %) či gain of function (GOF) mutaci v genu pro C3 složku (2–10 %) nebo faktor B (1–4 %). Zhruba u 20 % pacientů je prokázáno

Schéma 1. Cesty aktivace komplementu (1, 3, 4, 5)

Komentář: Aktivace klasické cesty je zahájena interakcí mezi C1q a komplexem antigen-protilátka. Tím dojde k aktivaci serinových proteáz C1r a C1s, které s C1q tvoří komplex, a následnému štěpení C4 složky na fragmenty C4a a C4b. C4b pak štěpí C2 na C2a a C2b a s C2a tvoří komplex C4bC2a, který je označován jako C3 konvertáza klasické cesty. Ten štěpí složku C3 a fragmentem C3b tvoří komplex C4aC2aC3b (C5 konvertáza klasické cesty) štěpící složku C5. Složka C5b následně tvoří komplex se složkami C6, C7 a C8, který se zanoří do lipidové membrány atakované buňky a váže na sebe 13-18 molekul C9, čímž v membráně vzniknou póry, které mohou způsobit lýzu napadené buňky. Lektinová cesta je zahájena navázáním komplexu MBL, fikolinů či kolektinů na sacharidové struktury na povrchu mikroorganismů, což vede k aktivaci serinových proteáz asociovaných s MBL. Ty pak obdobně jako v předchozím případě štěpí složku C4 a je zahájena kaskáda shodná s předchozí. V aktivaci alternativní cesty hraje roli spontánní štěpení složky C3, jejíž fragment C3b se následně váže na vhodné povrchy a navazuje na sebe faktor B, který pak může být naštěpen faktorem D. Proces navázání složky C3b a faktoru B je podpořen působením properdinu, který také stabilizuje komplex C3bBb. Vzniklý komplex C3bBb, označován jako C3 konvertáza alternativní cesty, štěpí další složky C3 a vytváří komplex C3bBbC3b (C5 konvertáza klasické cesty), který štěpí složku C5. Kaskáda následně pokračuje tvorbou MAC jako v předchozích případech.

Zkratky: MAC – membránu atakující komplex, MASP – serinová proteáza asociovaná s MBL, MBL – lektin vázající manózu, mannose-binding lectine

současně více mutací a část pacientů také může tvořit protilátky proti regulačním faktorům (5, 7, 9).

Hereditární angioedém s deficitem C1 inhibitoru (HAE-C1-INH) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění podmíněné mutací v genu pro C1 inhibitor. Tato mutace vede k nedostatečné tvorbě a nízké koncentraci C1 inhibitoru (C1 INH) v séru (HAE-1) nebo je produkována bílkovina dysfunkční (HAE-2) (13). C1 inhibitor (C1 INH) je řazený mezi tzv. serpiny – inhibitory serinových proteáz. Inhibičně ovlivňuje nejen C1r a C1s složku komplementu a MASPs, ale například také kalikrein, plazmin, tkáňový aktivátor plazminogenu nebo faktor XIIa a XIa. Důsledkem jeho deficitu není jen nadměrná aktivace systému komplementového, ale také kalikrein-kininového systému, což vede k nadprodukci bradykininu. Ten je považovaný za hlavní mediátor vzniku angioedému u pacientů s deficitem C1-INH (2, 14). Onemocnění se projevuje rozvojem otoků v různých lokalitách, zejména v oblasti končetin, obličeje či sliznice trávicího systému. Nejzávažnější jsou otoky dýchacích cest, které mohou pacienty ohrožovat bezprostředně na životě. Jeho prevalence v populaci je odhadována na 1 : 50 000 bez ohledu na rasu či pohlaví (2, 13).

Věkem podmíněná makulární degenerace (AMD) je jednou z nejčastějších příčin ztráty zraku v rozvinutých zemích (2, 5). Její rozvoj je dáváný do souvislosti zejména s některými genovými polymorfismy

v genu pro faktor H. Například riziková alela 402H se vyskytuje asi u 30 % bělošské populace a 1,5–3x zvyšuje riziko AMD u heterozygotů a až 10x u homozygotů. U pacientů s AMD však byly popsány i další vzácné genové varianty v genech pro faktor H, I, C3 či B, které vedou k nadměrné aktivitě v alternativní cestě (5, 7).

C3 glomerulopatie představuje nově definovanou klinickou jednotku se závažnou prognózou, v jejíž patogenezi hraje roli nadměrná aktivace alternativní složky komplementu (15). Histologicky v ledvinách prokazujeme abnormální depozici C3 (7). Patogeneze choroby je heterogenní a uplatňují se v ní vlivy genetické a autoimunitní. Jako možný příčinný genetický faktor byly identifikovány některé varianty v genech pro C3 složku komplementu, faktor B, H a I (2).

Syndrom HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low-platelets) představuje závažnou komplikaci gravidity. U části pacientek byly detekovány heterozygotní mutace v genech pro faktor H, I a MCP. Přesná etiopatogeneze syndromu však zatím nebyla přesně objasněna (7).

Syndrom CHAPLE je onemocnění podmíněné deficitem molekuly CD55 (decay accelerating factor, DAF). DAF se nachází na povrchu hemopoetických, stromálních, endoteliálních a epitelálních buněk a chrání je před působením komplementů tím, že rozkládá C3 a C5 konvertázy (2,3). Jeho deficiencie je příčinou onemocnění charakterizovaného

nadměrnou aktivací komplementu, angiopatickými trombotickými komplikacemi a časně nastupující protein-loosing enteropatií, označovaným jako CHAPLE syndrom (2).

Deficience CD59 (protektinu) představuje velmi vzácnou vrozenou poruchu v systému komplementu, která se projevuje chronickou hemolýzou, opakovanými mozkovými příhodami a zánětlivou demyelinizující polyneuropatií (2, 16). Funkce molekuly CD59 je inhibiční, tlumí polymeraci molekul C9, a tím brání vytvoření lytického póru (3). Bylo popsáno více mutací v genu pro CD59, které mohou vést k tomuto onemocnění, dědičnost je však vždy autozomálně recesivní (2,5).

Molekuly CD59 a CD56 jsou do buněčné membrány ukotveny glykofosfatidylinozitolovou (GPI) kotvou. Získaná mutace v genu pro tuto kotvu (PIG-A) v hematopoetických buňkách kostní dřene vede k absenci obou výše zmiňovaných molekul na povrchu krevních elementů a tím k jejich zvýšené náchylnosti k lýze komplementem. Takto podmíněné onemocnění je označováno jako **paroxysmální noční hemoglobinurie** (PNH). Mezi jeho základní projevy patří intravaskulární hemolýza a trombotické komplikace (5, 7).

Také jednu z forem **LAD** (leukocyte-adhesion deficienci) **syndromu**, konkrétně typ 1, lze zařadit mezi poruchy komplementu. Je totiž podmíněna mutací v genu pro komplementový receptor 3 (CR3, CD11b/CD18). Onemocnění je velmi vzácné, autozomálně recesivně dědičné a projevuje se závažnými bakteriálními infekcemi kůže a sliznic, které začínají již krátce po narození. Chybějící protein je totiž důležitý pro adhezi, migraci a C3 dependentní fagocytózu (2, 7).

Získané poruchy komplementového systému

Sekundární (získané) poruchy v systému komplementu vznikají jako důsledek jiného základního onemocnění a jsou běžnější než deficience vrozené. Bývají obvykle pouze parciální, s méně vyjádřeným klinickým obrazem, ale na druhou stranu mohou postihovat současně více složek. K jejich rozvoji dochází nejčastěji v důsledku konzumpce při nadměrné tvorbě imunokomplexů nebo působením autoprotilátek, vzácněji potom při nedostatečné syntéze či zvýšených ztrátách (8).

Typickým příkladem onemocnění spojeným s **konzupcí složek komplementu** je SLE. Nízké hodnoty C3 a C4 složky detekujeme asi u 50 % pacientů s touto chorobou (8). Tyto nálezy jsou důsledkem nadměrné aktivity klasické cesty komplementu imunitními komplexy. Jen asi u 3–5 % pacientů dochází k přednostní aktivaci cesty alternativní. Za této situace kromě snížení C3 a C4 detekujeme i nízkou hladinu faktoru B. Nízké hladiny složek komplementu korelují se závažnějším průběhem choroby a jejich návrat do normálních hodnot po terapii je příznivým prognostickým ukazatelem. Do jaké míry však hypokomplementémie u pacientů s SLE přispívá k vyšší vnímavosti k bakteriálním infekcím, zatím není jasné. Předmětem výzkumu je možnost měřit depozita fragmentů složek komplementu (C3d a C4d) na povrchu hematopoetických buněk nebo produktů štěpení (C3a, C5a, Bb, solubilní C5b–C9) v periferní krvi za účelem hodnocení aktivity choroby (17). K hypokomplementémii může obdobnými mechanismy jako u SLE vést i antifosfolipidový syndrom, celá řada nefritid, kryoglobulinemie a další vaskulitidy, IgG4 asociovaná nemoc, autoimunitní hemolytická anemie a také některé chronické infekce, jako je hepatitida B a C, nebo infekce parvovirové a flavivirové s vysokou virovou náloží (8, 19).

Ke konzupci a funkčnímu deficitu složek komplementu mohou přispívat i **autoprotilátky**. Příkladem takového onemocnění může být získaný angioedém s deficitem C1 inhibitoru (AAE-C1-INH). Obdobně jako hereditární forma se manifestuje otoky v různých lokalitách v důsledku nadprodukce bradykininu (8, 19). AAE-C1-INH je ve většině případů asociován s lymfoproliferativními chorobami, jako jsou non-Hodgkinské lymfomy (zpravidla s nízkým stupněm malignity) a monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS). Asi u 70 % pacientů detekujeme protilátky proti C1-INH, které mohou být neutralizační. Další teorie vysvětluje patogenезi nadměrnou aktivací klasické komplementové kaskády nádorovou tkání nebo autoprotilátkami, což následně vede ke konzupci C1 INH (20). Autoprotilátky proti C3 složce komplementu (C3 nefritický faktor) nebo C4 složce (C4 nefritický faktor) způsobují nekontrolovanou aktivaci komplementového systému a konzupci C3 složky. Mechanismus účinku spočívá ve vazbě a prodloužení biologického poločasu C3 konvertáz. Pacienti zpravidla trpí membranoproliferativní glomerulonefritidou vznikající v dětství, lipodystrofií a zvýšenou náchylností k infekcím opouzdřenými bakteriemi (8, 11). Anti-C1q protilátky prokazujeme u 100 % pacientů s urtikariální hypokomplementemickou vaskulitidou a asi u 30 % pacientů s SLE, kde jejich výskyt koreluje s renálním postižením (11, 20).

Nízká produkce složek komplementu jaterními buňkami je podstatně méně častou příčinou deficitu komplementového systému. Pro vznik hypokomplementemie musí být jaterní onemocnění už hodně pokročilé, a proto je pro monitoraci syntetické funkce jater vhodné použít jiné ukazatele (8).

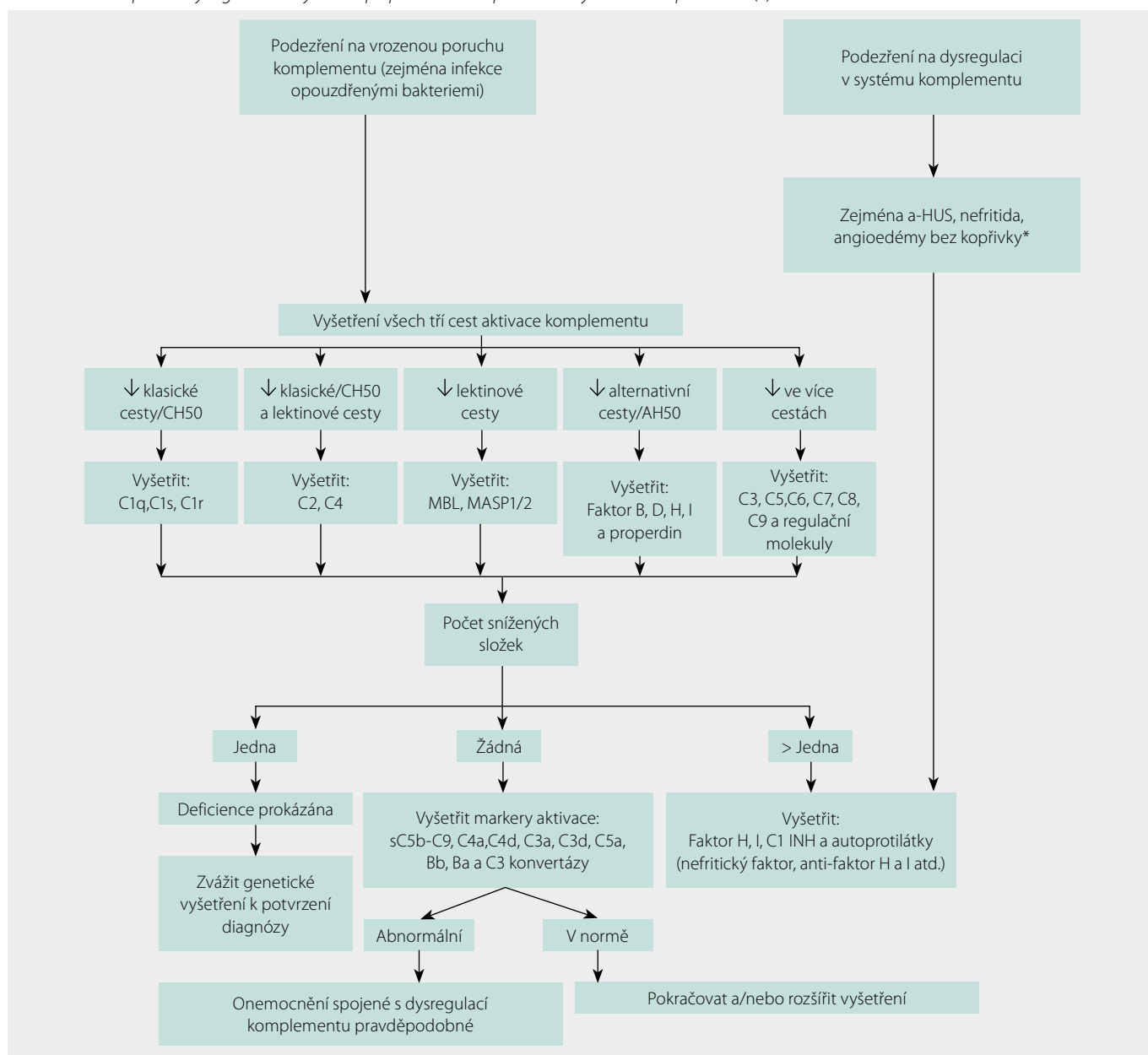
Hypokomplementémie v důsledku ztrát může doprovázet některé velmi těžké formy nefrotického syndromu. Významné jsou zejména ztráty faktoru D, protože se jedná o nejmenší komponentu s molekulovou hmotností 25 000. Klinický význam těchto ztrát však zatím nebyl prokázán (8).

Vyšetření při podezření na poruchu v systému komplementu

Na možnou poruchu v komplementovém systému je třeba pomyslet zejména při některých varovných znacích, mezi které patří meningokoková meningitida u jedinců starších 5 let, opakované a těžké infekce opouzdřenými mikroorganismy, autoimunitní choroby (zejména SLE), angioedémy bez kopřivky, zánětlivá onemocnění postihující ledviny nebo oko a neobvyklé infekce (např. epiglottitida navzdory vakcinaci proti *Haemophilus influenzae* typu b) (5, 21).

Základní laboratorní vyšetření zahrnuje vyšetření koncentrace jednotlivých složek a vyšetření funkční. V našich podmínkách lze stanovit koncentrace složek C1q, C2, C3, C4, C5, C1 INH a MBL, vyšetření ostatních komponent není v rutinních laboratořích běžně dostupné. Při hodnocení patologických nálezů je třeba mít na paměti, že snížená koncentrace složek komplementu, zvláště pokud se týká více komponent současně, bývá často sekundární, obvykle v souvislosti se zvýšenou konzupcí. V takových případech zpravidla prokazujeme i zvýšení cirkulujících imunokomplexů (CIK). Snížení více složek také může být zapříčiněno špatným nakládáním se vzorkem, deficitem regulačních faktorů či přítomností autoprotilátek (5, 7).

Pro vyšetření funkce jsou již mnoho let využívány testy založené na hemolýze vyšetřující aktivaci klasické cesty (CH50) nebo alterna-

Schéma 2. Doporučený algoritmus vyšetření při podezření na poruchu v systému komplementu (5)

Zkratky: AH50 hemolytická aktivita komplementu alternativní cestou, C1 INH – C1 inhibitor, CH50 – hemolytická aktivita komplementu klasickou cestou
 * doplnění funkčního vyšetření může pomoci k lepší lokalizaci dysfunkce

ktivní cesty (AH50). Velmi nízké hodnoty CH50 nacházíme při deficitu C1, C2 nebo C4. Nízké AH50 může poukazovat na deficit properdinu nebo faktoru B a D. Oba testy budou nízké při deficitu C3 nebo složek C5–C9. Nověji jsou aktivity všech tří cest testovány metodou ELISA (5, 7). Při podezření na hereditární angioedém vyšetřujeme koncentraci a funkci C1 inhibitoru, které při podezření na získanou formu doplňujeme o vyšetření koncentrace C1q složky, která bývá u získaného deficitu C1 INH také snižena (13). V našich podmínkách je dostupné i vyšetření protilátek proti C1q, jejichž přítomnost prokazujeme u urtikární hypokomplementemické vaskulitidy a/nebo proliferativní SLE nefritidy. Pro potvrzení podezření na vrozený deficit v systému komplementu je vhodné provést genetické vyšetření, které je v případě deficitu některých složek také jedinou možnou definitivní verifikací diagnózy (5). Recentně byla publikována mezinárodní doporučení, která navrhují postup při testování pacientů se suspektním deficitem v systému

komplementu (viz schéma 2). Jeho použití v naší praxi však naráží na nedostupnost některých doporučovaných vyšetření.

Terapie poruch komplementu

Pacienti s prokázanou poruchou komplementu by o své diagnóze měli být náležitě poučeni a vybaveni základními informacemi a doporučením v písemné podobě. Jelikož jsou především ohroženi vznikem závažné infekce, měli by znát možné příznaky (např. horečka, ztuhnutí šíje a petechiální výsev při meningokokové infekci) a v případech, že je rozpoznají, ihned vyhledat lékařskou pomoc. Rizikové mohou být pro tyto pacienty chirurgické zákroky, zejména z důvodu vyšší vnímavosti k infekci, a proto se doporučuje včasné zahájení antibiotické terapie při jejich příznacích. Gravidita u některých pacientek s komplementovými deficity zvyšuje riziko preeklampsie, a před cestováním je vždy třeba zvážit vhodnou vakcinaci a vybavení pohotovostní medicíny (např. antibiotiky). U pacientů s HAE je

kontraindikováno užívání inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin, estrogenů a dalších léků zasahujících do metabolismu bradykininu. Před chirurgickými zákroky se doporučuje podání koncentráту C1 INH. V neposlední řadě by mělo být provedeno i vyšetření rodinných příslušníků (5, 7, 13).

Substituční léčba se u poruch komplementu s výjimkou deficitu C1 inhibitoru příliš neuplatňuje a jednotlivé složky nejsou kromě C1 INH ve formě koncentráту běžně dostupné (7). Hypoteticky by bylo možné podání krevní plazmy, ale až na vzácné výjimky se nepoužívá z důvodu krátkého biologického poločasu jednotlivých složek, rizika aloenzibilizace a možného přenosu infekčního onemocnění (7). Příkladem jejího použití mohou být pacienti s aHUS na podkladě deficitu faktoru H, u kterých byla před zavedením ekulizumabu v některých případech krevní plazma úspěšně podána k dočasnému zmírnění symptomů a zvýšení hladiny C3 (22). U pacientů s hereditárním angioedémem lze koncentráty C1 inhibitoru (plazmatický nebo rekombinantní) použít k léčbě vzniklého angioedému a plazmatický koncentrát je indikován také k terapii preventivní. Lze ho podávat pravidelně u pacientů s častými nebo závažnými příznaky nebo jednorázově v situacích s rizikem rozvoje otoku (např. chirurgický nebo stomatologický zákrok) (13).

Základním opatřením u pacientů s komplementovými deficity je preventivní očkování. Vakcinace by měla zahrnovat nejen všechna běžná očkování doporučená pro zdravé jedince, ale měla by být doplněna i očkování proti pneumokoku, meningokoku a hemofilu konjugovanou vakcínou. Hladiny očkovacích protilátek je doporučeno kontrolovat a při nízkých hladinách má proběhnout přeočkování. U pacientů s hereditárním angioedémem, kteří jsou pravidelně léčeni krevními deriváty, je vhodné provést očkování proti virové hepatitidě B (5, 7).

U pacientů s opakovanými infekcemi se doporučuje antibiotická profylaxe, zpravidla s použitím antibiotik penicilinových či makrolidových. Profylaxi je vhodné zvážit i u pacientů s vysokými rizikem expozice bakteriálním agens (např. ti co jsou vyššímu riziku vystaveni profesně). Ostatní pacienti, u kterých profylaktická léčba není indikována, by měli být alespoň vhodným antibiotikem vybaveni pro případ potřeby (5).

Specifická terapie je u poruch komplementu dostupná jen v několika indikacích. Již výše bylo zmíněno použití koncentráту C1 inhibitoru u pacientů s HAE-C1-INH. U této diagnózy máme k dispozici i další preparáty. K dlouhodobé preventivní léčbě lze použít lanadelumab, monoklonální protilátka proti kalikreinu, nebo méně specifické látky, jako jsou atenuované androgeny, které pravděpodobně zvyšují syntézu

C1 INH, nebo antifibrinolytika, fungující jako inhibitory plazminu. Pro léčbu akutních otoků je určený ikatibant, antagonist B2 receptorů pro bradykinin, případně v USA registrovaný ecallantide, který funguje jako inhibitor kalikreinu (13). Pro léčbu PNH a aHUS máme k dispozici monoklonální protilátka proti C5 složce komplementu ekulizumab. Jelikož po jeho podání významně stoupá riziko infekce meningokoky, doporučuje se pacienty před zahájením léčby proti tomuto agens očkovat. Pro léčbu PNH je ještě k dispozici další monoklonální protilátka proti C5 složce ravulizumab (5, 7).

Transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT) byla úspěšně použita u několika pacientů s deficitem C1q a u dvou pacientů s HAE-C1-INH, kteří tento zákrok podstupovali z jiné indikace. Ačkoli za hlavní orgán syntetizující složky komplementu považujeme játra, tak výše uvedené případy efektivní terapie poruch složek komplementu pomocí HSCT, podtrhují význam jejich syntézy buňkami hematopoetického systému. Nadějí do budoucna by mohla být genová terapie, která je pro HAE-C1-INH již ve stádiu klinických studií (5).

Závěr

Vrozené poruchy komplementového systému patří mezi vzácná onemocnění, která však v řadě případů mohou mít závažné projevy a ohrožovat pacienty bezprostředně na životě. Získané deficity jsou častější, nicméně zpravidla bývají pouze parciální. Typickou manifestací jsou rekurentní a závažné infekce vyvolané především opouzdřenými bakteriemi nebo autoimunitní projevy, nejčastěji charakteru SLE. Poruchy regulačních složek zpravidla způsobují onemocnění s typickým klinickým obrazem. Na možnou poruchu komplementu je třeba myslet hlavně u pacientů s meningokokovými a rekurentními pyogenními infekcemi, autoimunitními chorobami ledvin a SLE nebo angioedémy bez kopřivky. Diagnostika je však často obtížná, mimo jiné i z důvodu horší dostupnosti vhodného laboratorního vyšetření. Specifická terapie pro většinu komplementových deficitů zatím není k dispozici, je doporučeno pacienty očkovat zejména proti pneumokoku, meningokoku a hemofilu a nutná je i důsledná antibiotická terapie případných infekcí nebo antibiotická profylaxe. Nově máme k dispozici monoklonální protilátka proti C5 složce, které brání nadměrné aktivaci komplementové kaskády a používají se v léčbě aHUS a PNH. Samostatnou kapitolou je potom léčba HAE-C1-INH, kde máme k dispozici konkrétní doporučení a specifické preparáty.

LITERATURA

1. Krejsek J, Andrýs C, Krčmová I. Imunologie člověka, Garamon: Hradec Králové, 2016. 495 stran. ISBN 978-80-86472-74-4
2. Schröder-Braunstein J, Kirschfink M, et al. Complement deficiencies and dysregulation: Pathophysiological consequences, modern analysis, and clinical management. *Mol Immunol.* 2019; 114: 299–311.
3. Hofeš J, Bartůňková J, Brdička T, et al. Základy imunologie. 6., aktualizované vydání, Triton: Praha 2017: 51–57. ISBN 979-80-7553-250-3
4. Mayilyan KR. Complement genetics, deficiencies, and disease associations. *Protein Cell.* 2012; 3(7):487–496.
5. Brodski N, Frazer-Abel A, Grumach AS, et al. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J Clin Immunol.* 2020; 40(4): 576–591.
6. Ricklin D, Lambris JD. Complement in immune and inflammatory disorders: pathophysiological mechanisms. *J Immunol.* 2013; 190(8): 3831–3838.

7. Liszewski MK, Atkinson JP. Inherited disorders of the complement system. Up-to-date [Cit. 2020-07-08]. dostupné z WWW: https://www.uptodate.com/contents/inherited-disorders-of-the-complement-system/print?search=complement%20deficiencies&source=search_result&selectedTitle=1~107&usage_type=default&display_rank=1
8. Liszewski MK, Atkinson JP. Acquired deficiencies of the complement system. Up-to-date [Cit. 2020-07-08]. dostupné z WWW: https://www.uptodate.com/contents/acquired-deficiencies-of-the-complement-system/print?search=complement%20deficiencies&source=search_result&selectedTitle=2~107&usage_type=default&display_rank=2
9. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020; 40(1): 24–64.

Další literatura u autorky
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Immunosenescence – západ slunce nad imunitním systémem

Zita Chovancová

Ústav klinické imunologie a alergologie, FN u sv. Anny v Brně
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

Immunosenescence představuje charakteristické procesy remodelace a dysregulace funkce imunitního systému, které souvisejí s přibývajícím věkem. Tyto změny postihují vrozený i adaptivní imunitní systém. Vzhledem ke komplexnosti fyziologických procesů, do kterých mechanismy imunitního systému zasahují, jsou těmito změnami ovlivněny také další systémy organismu. Mezi základní příčiny rozvoje immunosenescence patří involuce thymu a chronická antigenní stimulace, která vede k prozánětlivému nastavení organismu. Změny imunitního systému ve stáří se klinicky odrážejí kromě porušené imunitní reakce proti infekcím nebo reaktivace latentních infekcí, snížené odpovědovosti na vakcinaci nebo zhoršení protinádorového imunitního dohledu také v rozvoji chronických onemocnění typických pro vyšší věkové skupiny, jako jsou neurodegenerativní nebo metabolické choroby. Mechanismy immunosenescence můžeme alespoň částečně ovlivnit aktivním životním stylem a adekvátními dietními opatřeními.

Klíčová slova: dysregulace imunitního systému, immunosenescence, stárnutí.

Immunosenescence – the sunset over the immune system

Immunosenescence is characterized by remodeling and dysregulation of immune system due to aging process. These changes affect innate as well as adaptive immunity. Due to the complexity of the physiological processes, in which the mechanisms of the immune system interfere, also other systems of the organism are affected by these changes. Thymus involution as well as chronic antigenic stimulation are the main causes of immunosenescence and lead to a proinflammatory setting of the organism. In addition to impaired immune response against infections or reactivation of latent infections, reduced response to vaccination or decreased antitumor immune surveillance, changes of the immune system in elderly are clinically reflected in the development of chronic diseases typical for older age groups, such as neurodegenerative or metabolic diseases. The mechanisms of immunosenescence can be at least partially influenced by an active lifestyle and adequate dietary measures.

Key words: immune system dysregulation, immunosenescence, aging.

Úvod

Schopnost imunitního systému člověka reagovat na různé podněty se během života mění. Po narození se obranyschopnost člověka postupně rozvíjí ve snaze dosáhnout co nejlepší funkce v boji proti nežádoucím vlivům vnějšího i vnitřního prostředí, čehož je pak využíváno během produktivního života člověka. Nicméně ve vyšším věku dochází k postupné remodelaci funkce imunitního systému, která může být v jistých ohledech pro organismus výhodná, ale ve většině případů je tomu spíše naopak. Tento proces je označován jako immunosenescence.

Immunosenescence však není imunodeficience (1). Ve vyšším věku se sice v populaci setkáváme se sníženou schopností obranyschopnosti zejména proti dříve neprodělaným infekcím, postupným vymizením vakcinační odpovědi (2) a vyšším rizikem rozvoje nádorových onemocnění (3), ale změny funkce imunitního systému nejsou shodné s těmi, které jsou popisovány u pacientů s imunodeficientními onemocněními (1). V posledních dekádách se zvyšuje věkový průměr populace, a to s sebou přináší také zvyšující se počet různých chronických onemocnění, jako jsou degenerativní nebo kardiovaskulární onemocnění. Mnoho z těchto patologických stavů se dává do souvislosti také s dysregulací

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zita Chovancová, Ph.D., zita.chovancova@fnusa.cz

Ústav klinické imunologie a alergologie, FN u sv. Anny v Brně, Pekařská 664/53, 656 91 Brno

Cit. zkr. Vnitř Lék 2020; 66(6): 353–358

Článek přijat redakcí: 11. 7. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 29. 7. 2020

imunitního systému přicházející s věkem. Imunosenescence je totiž komplexní proces, který zasahuje víceméně všechny součásti imunitního systému. Neprojevuje se však jen poruchou mechanismů prosté obranyschopnosti proti infekcím, ale zasahuje i další systémy lidského organismu, se kterými imunitní systém úzce spolupracuje (např. systém neuroendokrinní) (4).

Imunosenescence jako důsledek involuce thymu a chronické antigenní stimulace

Imunosenescence nevzniká primárně v důsledku nedostatečného počtu buněk imunitního systému, ale v důsledku snížení diverzity imunitního repertoáru. Na tom se podílí nedostatečná tvorba naivních a oligoklonální expanze paměťových buněk imunitního systému (5). Imunosenescence proto odkazuje na funkci thymu, který během života obratlovců prochází procesy strukturálních a funkčních změn, které se označují jako involuce thymu.

Tento proces pozvolného zániku tkáně brzlíku vede ke snižování počtu z thymu uvolněných naivních T lymfocytů o zhruba 3 % ročně do 50 let věku, kdy objem tkáně thymu dosahuje asi 10 % objemu počátečního (6), a dále o 1 % ročně do věku 85 let (7). T lymfocyty se vyvíjejí podobně jako ostatní buňky v krvi z pluripotentních kmenových buněk kostní dřeně. Následně putují do thymu, kde prochází thymovou výchovou pomocí mechanismů tzv. centrální tolerance, kdy se učí rozpoznávat antigeny našemu tělu vlastní. Jejich rozpoznání má za fyziologických podmínek vést k utlumení aktivace T lymfocytů (8). Tento proces se skládá z negativní selekce (apoptotického odstranění většiny autoreaktivních T lymfocytů) a vývoje CD4⁺Foxp3⁺ regulačních T lymfocytů (Treg), které mají za úkol tlumit aktivitu autoreaktivních T lymfocytů, které unikly mechanismům centrální tolerance a dostaly se do periferie (5). Involuce thymu vede k sníženému uvolňování naivních T lymfocytů do periferie, a tím ke snížení diverzity T-buněčných receptorů a repertoáru T lymfocytů v periferních lymfatických orgánech (5). Na druhou stranu se však ve stáří zvyšuje počet paměťových a dlouze žijících naivních T lymfocytů. Tyto změny v zastoupení T-lymfocytárních

subpopulací vedou k poruše T-buněčné homeostázy, a tím jejich funkcí (7). Jedním ze základních faktorů, které ovlivňují involuci thymu, jsou pravděpodobně pohlavní hormony. Snížení koncentrace testosteronu v pokusech na myších vedlo k rekonstrukci thymu a počtů T lymfocytů v periferních lymfatických uzlinách a slezině na úroveň odpovídající mladým jedincům. Podobné změny byly pozorovány i u pacientů starších 60 let léčených pro karcinom prostaty agonisty hormonů uvolňujících luteinizační hormony (LHRH), kdy dochází k zvýšení počtu lymfocytů, a to především pomocných CD3⁺CD4⁺ T lymfocytů, a NK buněk (9).

Dalším důležitým charakteristickým rysem procesu imunosenescence je prozánětlivé nastavení vnitřního prostředí jedinců vyššího věku i bez přítomnosti akutní infekce (tzv. prozánětlivost) (10). K tomu přispívá právě i dříve zmíněný pokles efektivity mechanismů centrální tolerance a s tím spojené větší množství autoreaktivních T lymfocytů, které unikají do periferního oběhu (11). Dalším faktorem, který může být zodpovědný za prozánětlivé nastavení organismu, je chronická antigenní stimulace pomocí bakteriálních nebo zejména virových latentních infekcí. V poslední době se tedy výzkum kromě klasického mikrobiomu zaměřuje na tzv. viriom, tedy přítomnosti komenzálních virů v lidském organismu. Bylo zjištěno, že lidský viriom obsahuje velké množství různých virů se známou nebo neznámou klinickou nebo biologickou signifikancí a že lidský genom obsahuje mobilní genetické virové elementy (retrotranspozony nebo endogenní retroviry), z nichž některé mohou být stále aktivní a ovlivňovat imunitní systém (12). Bylo prokázáno, že bakteriofágy jsou schopné vyvolat tvorbu prozánětlivých cytokinů in vitro. Předpokládá se, že u starších jedinců, kdy dochází k vyšší propustnosti střeva, by se takto do vnitřního prostředí vniklé bakteriofágy nebo jiné viry mohly podílet na rozvoji prozánětlivého nastavení organismu (12). Předpokládá se, že prozánětlivé nastavení organismu by mohlo být způsobeno také chronickou aktivací vrozeného imunitního systému díky dlouhodobým latentním nebo perzistujícím virovým infekcím. Mnoho těchto perzistujících latentních virů patří do herpesvirové rodiny, z nichž nejčastěji se jedná o herpes simplex virus 1 a 2 (HSV-1, HSV-2), virus Epstein-Barrové

Tab. 1. Imunosenescence adaptivního imunitního systému

T lymfocyty	↓ počtu naivních periferních T lymfocytů a jejich dysfunkce: pravděpodobně související se sníženou proliferací a tvorbou IL-2 (prostaglandin E2, který ↓ produkci IL-2, je vysoce exprimován na periferních mononukleárních buňkách starších osob)
	↑ počtu Th17 lymfocytů (zvýšení poměru Th17/Treg): navození prozánětlivého prostředí a může souviset se zvýšením výskytu autoimunitních fenoménů
	↑ počtu specifických podtypů T lymfocytů (efektorových a paměťových buněk); ↓ rozličnost jejich repertoáru: především u CD3 ⁺ CD8 ⁺ T lymfocytů; CD3 ⁺ CD4 ⁺ T lymfocyty jsou k těmto změnám méně náchylné
	porušená proliferační odpověď na antigeny: souvisí to s porušenou odpovědí na vakcinaci ve vyšším věku
	změny počtu Treg lymfocytů nejsou zcela jasné: některé studie prokazují ↑, ale jiné ↓ jejich počtu
	↓ kostimulačních signálů a náchylnosti k indukci apoptózy
B lymfocyty	↓ počtu prekurzorů B lymfocytů pocházejících z kostní dřeně: počet vyzrálých B lymfocytů však zůstává nezměněn a schopnost tvořit protilátky zachována
	↓ protilátková odpověď na antigenní podnět: porušená interakce mezi B lymfocyty a CD3 ⁺ CD4 ⁺ T lymfocyty díky nižší expresi CD40 ligandu na T lymfocytech
	změna zastoupení B lymfocytárních subpopulací s věkem: ↓ počtu buněk zodpovědných za T-independentní imunitní odpověď ve prospěch paměťových B lymfocytů; i tak jsou však B lymfocyty zodpovědné za T-independentní imunitní odpověď schopny produkce protilátek, a tím vyvažovat porušenou T-dependentní tvorbu protilátek
	B lymfocyty produkují více IgM imunoglobulinů s nižší specificitou: dochází k posunu tvorby protilátek proti cizorodým antigenům směrem k antigenům tělu vlastním

(EBV), virus varicely a zosteru (VZV) a cytomegalovirus (CMV) (13). Do souvislosti s procesem imunosenescence bývá dáván nejvíce právě CMV. Předpokládá se totiž, že přítomnost CMV infekce by mohla vést k replikativní imunosenescenci tímto antigenem chronicky stimulovaných T lymfocytů, snížení diverzity TCR receptorů nebo imunitní odpovědi na jiné antigeny. Nicméně dosud neexistují klinické studie, které by tyto hypotézy jasně potvrdily.

Senescence a imunosenescence

Obecná senescence (proces stárnutí organismu) a imunosenescence (dysregulace funkcí imunitního systému podmíněná věkem) jsou sice dva odlišné procesy, nicméně v nedávné době byly mezi nimi popsány jisté souvislosti. Senescentní somatické buňky (SSC) vznikají ze somatických buněk organismu po průměrném počtu asi padesáti dělení. Telomery se při každém buněčném dělení zkracují o několik nukleotidů až do okamžiku, kdy nadále buňka dalšího dělení není schopna. Buňka tím přechází do určitého klidovějšího stádia, ve kterém sice dále probíhají jednotlivé metabolické děje, ale buňka se již nedělí. Z fylogenetického hlediska se jedná o určitou formu ochrany integrity organismu, protože při procesu dělení buněk vzniká celá řada chyb, které se mohou podílet na rozvoji maligního bujení. Na druhou stranu však SSC odolávají apoptóze, takže se postupem času v těle hromadí, což je dáváno do souvislosti s procesem stárnutí (14). Při přechodu buněk do senescentního stavu začnou tyto buňky produkovat ve vyšší míře prozánětlivé cytokiny, chemokiny a faktory remodelace extracelulární matrix nebo růstové faktory. Takto parakrinně vytvořené látky zasahují do fyziologických funkcí tkáňového mikroprostředí, kde se mohou podílet na pozitivním i negativním ovlivňování okolních buněk. Tento stav je označován jako „sekreční fenotyp asociovaný se senescencí“ (SASP) (15). Jednotlivé SASP proteiny mají různé funkce, z nichž některé jsou spíše pozitivní, jiné naopak negativní. Určité SASP proteiny vedou například k zastavení buněčného cyklu dělení u senescentních buněk a podporují eliminaci těchto buněk, a tím se podílí na prevenci malignizace, pozitivně ovlivňují strukturu placenty a její funkci během těhotenství, podílí se na procesech embryonálního vývoje nebo snižují fibrotizaci tkání jako následek jejich poškození a hrají důležitou roli v urychlení hojení ran (16, 17). Na druhou stranu jiné SASP proteiny se v závislosti na biologickém kontextu mohou podílet na rozvoji chronického zánětu a/nebo tumorogenezi (18).

Ačkoli by se na první pohled mohlo zdát, že imunosenescence a prozánětlivost jsou protichůdné jevy, představují vlastně dvě strany jedné mince (10). Právě imunosenescence je zodpovědná za porušené odstraňování senescentních buněk, což vede k akumulaci těchto buněk v organismu. Je to dáno sníženou chemotaxí NK buněk, makrofágů, T lymfocytů a porušenou fagocytózou neutrofilů a makrofágů (19). To může mít za následek zvýšenou tvorbu prozánětlivých cytokinů a nastavení organismu do prozánětlivého stavu, který se zásadně podílí na rozvoji chronických onemocnění, jako jsou metabolické poruchy (diabetes mellitus II. typu), neurodegenerativní onemocnění (Alzheimerova choroba), kardiovaskulární onemocnění (ateroskleróza), osteoartritida, plicní fibróza nebo nádorová onemocnění (20).

Imunosenescence postihuje vrozený i adaptivní imunitní systém

Mezi základní znaky imunosenescence patří porušená imunitní odpověď proti bakteriálním a virovým infekcím (a to zejména dříve neprodělaným), ale také reaktivace latentních infekcí (například viru varicely a zosteru vyvolávajícího pásový opar), snížená odpověď po vakcinaci, zhoršování protinádorového imunitního dohledu a pozměněný fenotyp imunitní odpovědi (21, 22). Tyto změny jsou způsobeny dysregulací vrozené i adaptivní imunity (tabulka 1 a 2).

Procesy imunosenescence jsou v rámci adaptivní imunity velmi dobře definované, přičemž ze všech mechanismů postihují zejména T lymfocyty (tabulka 1). Během života dochází ke změně zastoupení T lymfocytárních subpopulací, což přispívá k nastavení organismu do prozánětlivého stavu. Klesá počet naivních T lymfocytů a stoupá počet T lymfocytů paměťových. Depleci naivních T lymfocytů lze považovat za marker relativního rizika úmrtí (23). Během života se také mění počet regulačních T lymfocytů (Treg), i když tendence změny jejich počtu není zcela jasná. Některé studie prokazují snížení jejich počtu, jiné zase jejich zvýšení (7). S věkem souvisí také zvyšování počtu prozánětlivých Th17 lymfocytů, přičemž zvyšování poměru Th17/Treg lymfocytů také přispívá k prozánětlivému nastavení organismu. Opakovaná antigenní stimulace a klonální proliferace paměťových buněk může vést během stárnutí organismu k akumulaci buněk, které se tak dostávají ke svému replikativnímu maximu. Postupem času dochází v organismu k akumulaci senescentních T lymfocytů, které představují populaci CD3⁺CD28⁻CD57⁺ T lymfocytů se znaky paměťových buněk. Jejich akumulace je výsledkem chronické antigenní stimulace během života. Proto by snížená expozice chronickým nákazám, kterou zažíváme v dnešní době díky zvýšené hygieně a očkování, mohla mít vliv na pozvolnější vyčerpání naivních T lymfocytů a přispět k neustálému prodloužení průměrné délky života v civilizovaných zemích (1).

Změny v důsledku imunosenescence se týkají také B lymfocytů, které tvoří protilátky (tabulka 1). Během života se snižuje počet prekurzorů B lymfocytů pocházejících z kostní dřeně, která také podobně jako jiné orgány prochází procesem senescence. Na druhou stranu počet vyzrálých B lymfocytů se zdá být stabilní. Starší lidé vykazují sníženou humorální odpověď po prodělaných infekcích nebo po vakcinaci. S přibývajícím věkem na druhou stranu dochází ke zvýšení koncentrace orgánově specifických i orgánově nespecifických autoprotilátek v periferní krvi. Přítomnost autoprotilátek v nízkém titru bez doprovodných klinických příznaků typických pro dané autoimunitní onemocnění je však ve vyšším věku fyziologickým jevem. Zvýšená tvorba autoprotilátek může souviset se zvýšením množství B lymfocytů a plazmatických buněk v samotných orgánech, jejich prodlouženou délkou života v zárodečných centrech či zvýšenou produkcí imunoglobulinů jednotlivými buňkami (1).

Ačkoli imunosenescence postihuje zejména adaptivní imunitní odpověď, změny související se stářím se týkají také mechanismů vrozeného imunitního systému (tabulka 2) (4). Neutrofilů, které se do místa zánětu z krevního oběhu dostávají obvykle jako první, fagocytují patogeny a odstraňují je prostřednictvím uvolňování proteolytických enzymů z cytoplazmatických granúl a tvorby reaktivních metabolitů kyslíku. Za určitých okolností jsou

schopni procesu aktivní buněčné smrti za tvorby tzv. neutrofilních extracelulárních pastí (NETs), které jsou tvořeny rozvolněným chromatinem asociovaným s jadernými a granulárními proteiny neutrofilů. Tyto sítě slouží primárně k zachycení a imobilizaci bakterií (24). Tento proces (tzv. netóza) je považován za unikátní typ aktivní buněčné smrti, která se liší od apoptózy nebo nekrózy. Není zatím jasné, jak se mechanismus netózy mění s věkem, ale zvažuje se také jeho role v prozánětlivém nastavení organismu (4). Během procesu stárnutí dochází ke snížení počtu plasmocytoidních dendritických buněk, přičemž počet myeloidních dendritických buněk zůstává zachován. Dendritické buňky vykazují také porušené fagocytární funkce, schopnost prezentace antigenů a vytvářejí větší množství prozánětlivých cytokinů. U monocytů a makrofágů byla také popsána snížená schopnost jejich antimikrobiální funkce, a to například snížená exprese Toll-like receptorů, porucha prezentace antigenů na MHC glykoproteinech II. třídy nebo poškození mechanismů respiračního vzplanutí. U NK buněk dochází ke změně zastoupení od méně vyvážených CD14⁺CD56^{dim} do vyvážených CD14⁺CD56^{bright} subpopulace. Nicméně oba tyto typy NK buněk vykazují sníženou cytokinovou sekreci a porušení mechanismů cytotoxicity, ale také porušenou schopnost migrace a diverzity aktivačních a inhibičních receptorů (tabulka 2) (2).

Role imunosenescence v rozvoji chronických onemocnění

Postupné vyhasínání a dysregulace imunitního systému a zároveň prozánětlivé nastavení organismu charakteristické pro starší populaci se pravděpodobně podílí také na rozvoji onemocnění pro tuto věkovou kategorii typických.

Neurodegenerativní onemocnění, jako je například Alzheimerova choroba (AD), se u starších osob vyskytují s vyšší prevalencí, která stoupá s věkem. Bylo prokázáno, že neurodegenerativní proces mozkové tkáně je provázen zánětem zprostředkovaným mikroglie. Ty produkují prozánětlivé cytokiny, přičemž fagocytóza amyloidu beta (A β), jehož agregace je v mozkové tkáni pro pacienty s AD příznačná, je významně snížena. Kumulace agregátů vede též k aktivaci dalších mechanismů vrozené imunity, které se podílejí na udržování zánětu mozkové tkáně. I když role zánětu v patogenezi AD musí být ještě blíže prozkoumána, už dnes je jasné, že se v mozku pacientů s AD vyskytují také vysoce diferencované CD3⁺CD4⁺ a CD3⁺CD8⁺ T lymfocyty, kterým chybí kostimulační receptor CD28 (tzv. CD3⁺CD28⁻ T lymfocyty). Výskyt CD3⁺CD28⁻ T lymfocytů u stárnoucích organismů je spojen s replikativní senescencí po opakované antigenní stimulaci a souvisí s jejich odolností vůči apoptóze (20).

Také diabetes mellitus II. typu je onemocnění, na jehož patogenезi se podílí chronické zánětlivé prostředí. Vyskytuje se s vzrůstající tendencí ve vyšším věku a většinou je spojen s nadváhou pacientů. Tuková tkáň se podílí na rozvoji inzulinové rezistence a snížení produkce inzulínu beta buňkami pankreatu. U pacientů s diabetem mellitem II. typu se vyskytuje vyšší koncentrace prozánětlivých cytokinů, jako je CRP, IL-6 nebo TNF, což je asociováno se zvýšeným oxidativním stresem (20).

Ateroskleróza je typické zánětem mediované onemocnění tvořící patogenetický podklad kardiovaskulárních onemocnění, jejichž incidence opět stoupá s věkem. Podkladem rozvoje zánětu může být reakce na autoantigeny nebo exoantigeny, které stimulují infiltraci intimy stěny arterií buňkami imunitního systému. Jedná se zejména o CD3⁺CD4⁺ T lymfocyty, které produkují INF- γ , čímž je následně stimulována také vrozená imunitní

Tab. 2. Imunosenescence vrozeného imunitního systému

NK buňky	↑ počtu vyvážených oproti nevyváženým NK buňkám: populace NK buněk směřuje k diferencovaným stadiím se sníženou proliferací
	↓ funkce NK buněk: NKT buňky jsou schopny kompenzovat porušenou funkci této buněčné populace v boji proti virovým infekcím
dendritické buňky	↓ migrace, fagocytózy, pinocytózy a vychytávání antigenů u myeloidních dendritických buněk: to souvisí s porušeným odstraňováním pozměněných, infikovaných nebo apoptotických buněk
	↓ odpověď na viry a vakcinaci proti nim se snížením uvolňování IFN- α : tím je daná například vyšší náchylnost na infekci chřipkou
	↓ počtu plasmocytoidních dendritických buněk při normálním počtu myeloidních dendritických buněk
	↑ tvorba prozánětlivých cytokinů (IL-6 a TNF- α): přispívá to podobně jako porucha vychytávání antigenů k rozvoji prozánětlivého nastavení organismu
	kvalita schopnosti migrace dendritických buněk zůstává nejasná
monocyty	↓ tvorba IFN α , IFN γ , IL-1 β , CCL20 a CCL8 a ↑ exprese CX3CR1 u stimulovaných monocytů: poškození mechanismů respiračního vzplanutí vzniká v důsledku mitochondriální dysfunkce
	klidové monocyty nevykazují ve stáří změny oproti produktivnímu věku
makrofágy	↓ počtu a funkce makrofágů se zvyšujícím se věkem: ↓ schopnost zabít nádorové buňky a reagovat na opsonizované částice a ↓ exprese TLR
	↑ počtu M2 oproti M1 typu makrofágů: M2 makrofágy jsou tvořeny po stimulaci z nevyvážených makrofágů, účastní se pozdní fáze zánětu, odstraňují zbytky buněk, kontrolují hojení ran a jsou asociovány s Th2 typem buněčné odpovědi
	↓ schopnosti předkládat antigen na MHC glykoproteinech II. třídy: podílí se na tom ↓ syntéza mRNA, ale také ↑ tvorba prostaglandinu E2, který inhibuje INF- γ signální dráhu
neutrofilly	změny počtu neutrofilů nejsou zcela jasné: některé studie prokazují ↑, ale jiné ↓ jejich počtu
	↓ chemotaxe neutrofilů při zachování jejich adhezivních a migračních schopností: porucha chemotaxe bude zřejmě v důsledku poruchy fMLP signální dráhy
	↓ fagocytární schopnosti neutrofilů: pravděpodobně v důsledku poruchy funkce Fc nebo komplementových receptorů
	↓ tvorby reaktivních metabolitů kyslíku: podílí se na poruše odstraňování patogenů, ale může mít i protektivní roli; reaktivní metabolity kyslíku poškozují buňky těla vlastní a mohou se podílet na stárnutí organismu; ↑ NAD ⁺ a ↓ ATP a hypotaurinu (antioxidant, který brání poškození vlastních buněk)

odpověď, a patologický kruh se uzavírá (25). Ukázalo se, že přítomnost senescentních paměťových CD3⁺CD4⁺ T lymfocytů je asociována se subklinickou aterosklerózou charakterizovanou kalcifikací koronárních arterií a ztluštěním jejich intima media. U pacientů s kardiovaskulárními onemocněními byl prokázán vyšší výskyt senescentních T lymfocytů. Například senescentní CD3⁺CD4⁺ T lymfocyty byly nakumulovány především v aterosklerotických koronárních placích, jejich signifikantně vyšší počet byl popsán u pacientů s nestabilní anginou pectoris nebo u pacientů s opakovanými akutními koronárními příhodami. Zvýšený počet senescentních CD3⁺CD8⁺ T lymfocytů se vyskytuje v periferní krvi pacientů s akutním koronárním syndromem nebo anginou pectoris a jejich vyšší počet je asociován s horší rekonvalescencí po proděláním akutního infarktu myokardu. Nicméně není zcela jasné, zda přítomnost těchto buněk je příčinou nebo následkem proběhlých patologických procesů. Předpokládá se však, že svou produkcí cytokinů a uvolňováním vysokých koncentrací perforinů a granzymů se na patogenezi aterosklerózy podílejí. Zajímavé také je, že statiny nejen zlepšují profil lipidového spektra, ale snižují i počty senescentních cirkulujících CD3⁺CD4⁺ T lymfocytů tím, že navozují jejich apoptózu, což může být další z léčebných efektů těchto medikamentů u pacientů s aterosklerózou (25).

Také výskyt osteoartrózy je významně vázán na vyšší věk. Systémový zánět může být podporován s věkem asociovanými změnami v tukové tkáni, která produkuje více prozánětlivých cytokinů, jako je IL-6 nebo TNF- α . Vyšší hladiny IL-6 byly dávány do souvislosti s progresí osteoartrózy kolenních kloubů. Nicméně v pokusech na myších se zablokovanou produkcí IL-6 byly osteoartrótické změny související s věkem ještě vyšší než s přítomností jeho produkce. Na tvorbě prozánětlivých cytokinů se bude pravděpodobně podílet taky vnitřní kolenní tkáň (26).

Imunosenescence a vakcinace

Je známo, že pacienti vyššího věku odpovídají hůře na očkování. Vzhledem ke komplikovanějšímu průběhu infekcí je u této generace doporučováno očkování proti chřipce, pneumokokovým infekcím, tetanu, pertusi a vhodná je i vakcinace k zabránění reaktivace viru varicely a zosteru. Nicméně tyto očkovací látky jsou vyráběny se zaměřením na mladší populaci, což může být jeden z důvodů, proč některé z nich jsou méně účinné u starší generace. Poměrně dobrá imunitní odpověď bývá po vakcinaci kombinovanou vakcínou proti tetanickému, difterickému toxoidu a pertusi, i když ve srovnání s mladými dospělými je protilátková odpověď u starší generace přeci jen snižená. Účinná bývá i vakcinace živou vakcínou proti viru varicely a zosteru, která brání reaktivaci tohoto viru, tedy vzniku pásového oparu a s tím spojených neuralgických komplikací. Na druhou stranu vakcinace proti chřipce nebo pneumokokovým onemocněním nebývají u významné části pacientů starší generace účinné (27). Nicméně *Streptococcus pneumoniae* je jedním z nejčastějších původců komunitních pneumonií spojených s hospitalizací seniorů. Bylo také prokázáno, že v období po proděláném pneumokokovém onemocnění jsou pacienti náchylnější k rozvoji akutního koronárního syndromu, srdečního selhání nebo srdečních arytmií. Starší pacienti jsou také náchylnější k rozvoji invazivních pneumokokových onemocnění. Také hospitalizace a úmrtí spojená s chřipkovou infekcí se týkají nejčastěji osob starších 65 let. Proto i když vakcinace proti pneumokokovým

infekcím nebo chřipce může přinášet nižší úroveň protekce u seniorů v porovnání s mladší generací, stále přetrvává dostatečný klinický účinek na prevenci rozvoje onemocnění a jejich komplikací, proto je seniory vhodné očkovat, a to konjugovanou pneumokokovou vakcínou každých 5 let a inaktivovanou tetravalentní vakcínou proti chřipce každý rok (28).

Můžeme se pokusit o „facelifting“ imunitního systému?

Cvičení a ovlivnění imunitního systému

Aktivní životní styl je jedním ze základních faktorů determinujících zdravé stárnutí. Je totiž spojen se snížením prozánětlivého nastavení organismu a rizika aktivace latentních virových infekcí, zlepšuje kognitivní funkce a snižuje výskyt pro vyšší věk typických nádorů, jako jsou karcinomy prsu, střev a prostaty (29–31). Předpokládá se, že cvičení by mohlo působit proti imunosenescenci, a to zpomalením těchto procesů, nebo dokonce jistým „omlazením“ imunitního systému. Některé formy cvičení působí protizánětlivě, a pokud jsou během života opakovaně a dlouhodobě provozovány, mohou mít vliv na snížení morbidity a mortality na onemocnění způsobená na imunologickém nebo prozánětlivém podkladě (29).

Celá řada studií prokázala, že cvičení zlepšuje imunologický profil, a to především pozitivním ovlivněním funkce T lymfocytů. Například u starších osob provozujících pravidelnou fyzickou aktivitu (jako je jízda na kole) bylo prokázáno zlepšení funkce thymu s počtem tzv. thymus nedávno opustivších buněk (z anglického „recent thymic emigrants“) podobným jako u mladých lidí, snížení prozánětlivých Th17 lymfocytů a nebyly pozorovány takové změny regulačních T a B lymfocytů jako u kontrolních starších osob bez pravidelné fyzické aktivity (21). Nicméně počet senescentních CD3⁺CD28⁻CD57⁺ T lymfocytů byl srovnatelný u aktivních i neaktivních lidí vyššího věku, což znamená, že fyzická aktivita zpomaluje nebo zlepšuje procesy imunosenescence, ale neumí je zcela zastavit. Pravidelné cvičení též zlepšuje parametry vrozeného imunitního systému. Jedná se o udržení funkce NK buněk, baktericidní i migrační funkce neutrofilů (mechanismy respiračního vzplanutí a fagocytózy) a snižuje se počet prozánětlivých CD16⁺ monocytů. Fyzická aktivita vede také ke snížení tukových zásob, což vede ke změně zastoupení prozánětlivých M1 makrofágů směrem k protizánětlivým M2 makrofágům v tukové tkáni, což se následně podílí na snižování prozánětlivého nastavení organismu (31). Ve studii koncentrace cytokinů v periferní krvi v závislosti na fyzické aktivitě u atletů tří věkových skupin se ukázalo, že celoživotní cvičení napomáhá udržovat rovnováhu prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů, kdy hladiny protizánětlivého cytokinu IL-10 se u atletů vyššího věku blížilo hodnotám těch mladých (32).

Aktivní životní styl s sebou přináší snížení absolutního i relativního počtu paměťových T lymfocytů a zvýšení počtu naivních T lymfocytů (29). Názory na neefektivnější způsoby fyzické aktivity ve vztahu k posilování imunitního systému se však různí. I když studii vyšla celá řada, chybí randomizované placebem kontrolované nebo longitudinální studie. Nicméně v pokusech na myších se ukázalo, že dobrovolné cvičení může napomáhat ke zvrácení změn typických

pro immunosenescenci, která je prohlubována oxidačním stresem (33). Obecně středně intenzivní aerobní fyzická aktivita (jako je chůze nebo plavání) nejméně 150 minut týdně poskytuje ochranu proti celé řadě imunitně podmíněných a zánětlivých onemocnění (31). Ale také 2–3× týdně nejméně po dobu 6 týdnů prováděný silový vytrvalostní trénink vedl u žen starších 65 let věku k poklesu koncentrace senescentních T lymfocytů (34). Dlouhodobě aktivní atleti měli také v porovnání s kontrolní skupinou snížené procentuální zastoupení senescentních naivních, centrálních paměťových a efektorových paměťových CD3⁺CD8⁺ T lymfocytů a senescentních naivních a efektorových paměťových CD⁺CD4⁺ T lymfocytů (35).

Jedním z možných vysvětlení je to, že cvičení může pozitivně ovlivňovat procesy autofagie (36). Jedná se o evolučně velmi starý proces udržení buněčné homeostázy, který slouží k odstraňování nefunkčních proteinů, poškozených buněčných organel nebo intracelulárních patogenů. Během stárnutí organismu dochází k porušení tohoto procesu. Bylo prokázáno, že intenzivní intervalový trénink, stejně jako středně intenzivní udržovací trénink, byly schopny obnovit porušenou autofagii u senescentních CD3⁺CD4⁺ T lymfocytů, vedou k mobilizaci T lymfocytů a směřují je k apoptóze (intenzivní intervalový trénink vede k apoptóze vysoce diferencovaných T lymfocytů, zatímco středně intenzivní udržovací trénink k apoptóze regulačních T lymfocytů) (21). Tyto změny T lymfocytů navozené pravidelným cvičením mohou pomoci nahradit senescentní buňky naivními T lymfocyty, což vede ke zlepšení imunitní odpovědi proti patogenům (37).

LITERATURA

- Rychlíková J, Šterzl I. Immunosenescence – vymezení pojmu a možné souvislosti. *Alergie* 2004; 6(4): 240–247.
- Nikolich-Zugich J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nat Immunol* 2018; 19(1): 10–19.
- Zinger A, Cho WC, Ben-Yehuda A. Cancer and Aging – the Inflammatory Connection. *Aging Dis* 2017; 8(5): 611–627.
- Solana R, Tarazona R, Gayoso I, Lesur O, Dupuis G, Fulop T. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Semin Immunol* 2012; 24(5): 331–341.
- Thomas R, Wang W, Su DM. Contributions of Age-Related Thymic Involution to Immunosenescence and Inflammation. *Immun Ageing* 2020; 17: 2.
- Romanyukha AA, Yashin AI. Age related changes in population of peripheral T cells: towards a model of immunosenescence. *Mech Ageing Dev* 2003; 124(4): 433–443.
- Bischof J, Gärtner F, Zeiser K, Kunz R, Schreiner C, Hoffer E, Burster T, Knippschild U, Zimecki M. Immune Cells and Immunosenescence. *Folia Biol (Praha)* 2019; 65(2): 53–63.
- Kurd N, Robey EA. T-cell selection in the thymus: a spatial and temporal perspective. *Immunol Rev* 2016; 271(1): 114–126.
- Sutherland JS, Goldberg GL, Hammett MV, Uldrich AP, Berzins SP, Heng TS, Blazar BR, Millar JL, Malin MA, Chidgey AP, et al. Activation of thymic regeneration in mice and humans following androgen blockade. *J Immunol* 2005; 175(4): 2741–2753.
- Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, Witkowski JM, Franceschi C. Immunosenescence and Inflammation: Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? *Front Immunol* 2017; 8: 1960.
- Rezzani R, Nardo L, Favero G, Peroni M, Rodella LF. Thymus and aging: morphological, radiological, and functional overview. *Age (Dordr)* 2014; 36(1): 313–351.
- Hurme M. Viruses and immunosenescence – more players in the game. *Immun Ageing* 2019; 16: 13.
- Nikolich-Zugich J, Goodrum F, Knox K, Smithey MJ. Known unknowns: how might the persistent herpesvirome shape immunity and aging? *Curr Opin Immunol* 2017; 48: 23–30.
- Grimes A, Chandra SB. Significance of cellular senescence in aging and cancer. *Cancer Res Treat* 2009; 41(4): 187–195.
- Coppé JP, Patil CK, Rodier F, Sun Y, Muñoz DP, Goldstein J, Nelson PS, Desprez PY, Campisi J. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol* 2008; 6(12): 2853–2868.

Dieta a ovlivnění imunitního systému

Kromě cvičení se také vyvážená strava podílí na ovlivnění správné funkce imunitního systému a umožňuje pozitivně ovlivnit proces immunosenescence. Jednoduchou strategií, jak toho dosáhnout, je kalorická restrikce, která snižuje T-buněčnou senescenci, většinou podmíněnou involucí thymu. Dalším důležitým je dostatečný přísun vitaminů. Například vitamin C je důležitým antioxidantem, který ve vysokých dávkách zpomaluje involuci thymu, což se projevuje zvýšeným počtem naivních a paměťových T lymfocytů. Jako antioxidant působí také vitamin E, který navíc napomáhá regulovat funkci dendritických buněk (7).

Závěr

Immunosenescence zahrnuje procesy remodelace a dysregulace funkce imunitního systému související s přibývajícím věkem. Tyto změny postihují vrozený i adaptivní imunitní systém. Jsou způsobeny zejména involucí thymu a chronickou antigenní stimulací, které vedou k prozářnému nastavení organismu. Immunosenescence jednak predisponuje osoby vyššího věku ke zvýšené náchylnosti k infekcím, ale významně se také podílí na vyšším riziku rozvoje řady chronických onemocnění. S přítomností immunosenescence je třeba počítat i při rozhodování o správné vakcinační strategii pacientů ve vyšším věku. Jednou z možných prevencí procesů immunosenescence je fyzická aktivita, protože u aktivních jedinců je přítomno zpomalení s věkem souvisejícího poklesu počtu naivních T lymfocytů a akumulace paměťových T lymfocytů. Dalším opatřením je pak střídavá dieta s dostatkem vitaminů a minerálů.

- Gal H, Lysenko M, Stroganov S, Vadai E, Youssef SA, Tzadikivitch-Geffen K, Rotkopf R, Biron-Shental T, de Bruin A, Neeman M et al. Molecular pathways of senescence regulate placental structure and function. *EMBO J* 2019; 38(18): e100849.
- Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, Rodier F, Toussaint W, Mitchell JR, Laberge RM, Vijg J, Van Steeg H, Dollé ME et al. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Dev Cell* 2014; 31(6): 722–733.
- Watanabe S, Kawamoto S, Ohtani N, Hara E. Impact of senescence-associated secretory phenotype and its potential as a therapeutic target for senescence-associated diseases. *Cancer Sci* 2017; 108(4): 563–569.
- Prata LGPL, Ovsyannikova IG, Tchkonja T, Kirkland JL. Senescent cell clearance by the immune system: Emerging therapeutic opportunities. *Semin Immunol* 2018; 40: 101275.
- Fülöp T, Dupuis G, Witkowski JM, Larbi A. The Role of Immunosenescence in the Development of Age-Related Diseases. *Rev Invest Clin* 2016; 68(2): 84–91.
- Fukushima Y, Minato N, Hattori M. The impact of senescence-associated T cells on immunosenescence and age-related disorders. *Inflamm Regen* 2018; 38: 24.
- Výška O, Matějovská Kubešová H. Immunosenescence a infekční komplikace vyššího věku. *Kardiol Rev Int Med* 2018; 20(1): 41–43.
- Dennett NS, Barcia RN, McLeod JD. Age associated decline in CD25 and CD28 expression correlate with an increased susceptibility to CD95 mediated apoptosis in T cells. *Exp Gerontol* 2002; 37(2–3): 271–283.
- Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, Hurwitz R, Schulze I, Wahn V, Weinrauch Y, Brinkmann V, Zychlinsky A. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol* 2007; 176(2): 231–241.
- Yu HT, Park S, Shin EC, Lee WW. T cell senescence and cardiovascular diseases. *Clin Exp Med* 2016; 16(3): 257–263.
- Greene MA, Loeser RF. Aging-related inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2015; 23(11): 1966–1971.
- Pera A, Campos C, López N, Hassouneh F, Alonso C, Tarazona R, Solana R. Immunosenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people. *Maturnitas* 2015; 82(1): 50–55.
- Chlíbek R. Doporučená očkování seniorů. *Remedia* 2019; 29: 43–51.
- Turner JE. Is immunosenescence influenced by our lifetime „dose“ of exercise? *Biogerontology* 2016; 17(3): 581–602.

Další literatura u autorky
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



Tradice Pascoe od roku 1895

Vitamin C-Injektapas 7,5 g

Registrovaný lék

Důvěřujte originálu!

- ✓ Infuzní roztok
- ✓ Okamžitá biologická dostupnost^[1]
- ✓ Vysoká efektivita díky dosaženým terapeutickým koncentracím^[2]
- ✓ Přímá neutralizace oxidačního stresu při nedostatku vitamínu C^[2]
- ✓ Bez stabilizátorů a konzervačních látek



[1] Levine, M., S. J. Padayatty and M. G. Espey (2011). „Vitamin C: a concentration-function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries.“ *Adv Nutr* 2(2): 78-88.

[2] Frei, B., L. England and B. N. Ames (1989). „Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma.“ *Proc Natl Acad Sci U S A* 86(16): 6377-6381.

[3] IH Galaxy NPI Feb. 2015

ZKRÁCENÝ SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU Vitamin C-Injektapas 7,5 g, 150 mg/ml, koncentrát pro infuzní roztok. 1 ml koncentrátu obsahuje acidum ascorbicum 150 mg, 50 ml (skleněná lahvička) obsahuje 42,3 mmol (972 mg) sodíku, hydrogenuhličitan sodný, vodu na injekci. Roztok je čirý světle žlutý. **KLINICKÉ ÚDAJE:** Terapeutické indikace: Prevence a terapie stavů klinického nedostatku vitamínu C, který nemůže být odstraněn výživou ani perorálním podáváním. Methemoglobinemie v dětském věku podává se denně 5-50 ml naředěného koncentrátu pro přípravu infuze. 50 ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku je třeba zředit 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného a infuzi pomalu podávat. Substituční vitamín C: Dospělí nitrožilně 100-500 mg kyseliny askorbové denně (odpovídá 0,7-3,3 ml koncentrátu pro infuzní roztok); děti do 12 let nitrožilně 5-7 mg kyseliny askorbové/kg tělesné hmotnosti denně. Methemoglobinemie v dětském věku: Nitrožilně 3,3 až 6,6 ml koncentrátu pro přípravu infuze. Neměla by být překročena dávka 100 mg kyseliny askorbové/kg tělesné hmotnosti denně. Způsob podání: Intravenózní podání. Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz. výše uvedené složení přípravku). Přípravek nesmí být aplikován u pacientů s oxalátovou urolitiázou a onemocněními spojenými s patologií metabolismu železa a jeho ukládáním v organismu (talasemie, hemochromatóza, sideroblastická anemie). Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Nitrožilní podání vysoké dávky přípravku může v důsledku tvorby krystalů oxalátu vápenatého v ledvinách a následného vzniku urolitiázy vést k akutnímu selhání ledvin. Další údaje viz. SPC. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce: Přípravek Vitamin C-Injektapas 7,5 g může chemicky změnit jiné léky (na základě vysokého redoxního potenciálu). Kompatibilita při kombinaci s jinými léky musí být proto při každém podání vždy kontrolována. Kyselina askorbová může ovlivňovat účinek antikoagulancií. Současné podání kyseliny askorbové a flufenazinu vede ke snížení koncentrace flufenazinu v plazmě, současná aplikace kyseliny askorbové a kyseliny acetylsalicylové vede ke sníženému vylučování kyseliny acetylsalicylové a ke zvýšenému vylučování kyseliny askorbové v moči. Další informace viz. SPC. Fertilita, těhotenství a kojení: Během těhotenství a kojení nemá být překročeno množství 100-500 mg kyseliny askorbové denně. Kyselina askorbová je vylučována do mateřského mléka a prochází placentou. Nežádoucí účinky: Velmi vzácně: respirační a kožní projevy. V jednotlivých případech může krátkodobě dojít k projevům poruchy krevního oběhu, ojediněle pozorovány reakce jako zimnice nebo zvýšená teplota. Předávkování: Pro nebezpečí hemolýzy a ledvinových kamenů viz. „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“. Doba použitelnosti je 2 roky. Zvláštní opatření pro uchování: Uchovávejte při teplotě do 25 °C, uchovávejte láhev v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Tento přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. Aplikace se musí uskutečnit bezprostředně po otevření lahvičky s koncentrátem pro infuzní roztok. Nepoužité zbytky je třeba zlikvidovat. Držitel rozhodnutí o registraci: PASCOE pharmazeutische Präparate gmbh, Schiffenberger Weg 55, D-35394 Giessen, Německo Registrační číslo: 86/107/13-c Datum první registrace/prodloužení registrace: 27.2.2013 Datum revize textu: 8.7.2015 Podrobnější informace viz. SPC přípravku.

Chřipka a její komplikace

Adam Vitouš, František Stejskal

Infekční oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Technická univerzita Liberec

Klinika infekčních nemocí, 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Chřipka je akutní virová respirační infekce. V oblastech mírného pásma způsobuje v chladném období sezónní epidemie různého rozsahu. V populaci při nich dochází nejen k významnému nárůstu nemocnosti a pracovních neschopností, ale nemalá část nemocných na infekci nebo její komplikace každoročně umírá, i přes existující terapii a efektivní vakcinaci.

Klíčová slova: chřipka, infekce, komplikace, vakcína.

Influenza and its complications

Influenza is viral acute respiratory illness. During winter season flu occurs in local epidemics of various magnitude. Influenza causes substantial loss of workdays, human suffering, and significant mortality rate in population, despite the existing treatment and effective vaccination.

Key words: flu, influenza, infection, vaccine, complications.

Historie a etiologie

Původcem chřipky (influenza) jsou obalené RNA viry patřící do čeledi Orthomyxoviridae, které se řadí do tří samostatných rodů: influenza A, influenza B a influenza C. Charakteristickým rysem chřipkových virů je segmentovaný genom, který tvoří jednořetězcová ribonukleová kyselina negativní polaritativity (ssRNA). Virus chřipky typu A a B obsahuje osm segmentů RNA uložených ve formě ribonukleoproteinu, virus chřipky typu C nese pouze sedm segmentů. Na povrchu virionů u chřipky typu A a B jsou dva glykoproteiny, hemagglutinin (HA) a neuraminidáza (NA).

Viry chřipky typu A se na základě struktury povrchového hemagglutininu (H1-16) a neuraminidázy (N1-9) dále dělí na subtypy (tabulka 1). Tyto povrchové glykoproteiny jsou odpovědné za vazbu na povrch hostitelské buňky a HA indukují tvorbu protilátek. Protilátky proti neuraminidáze mohou blokovat uvolňování viru z hostitelské buňky.

Virus chřipky A je geneticky labilní. Četnost mutací jeho genomu je přibližně 300x vyšší než u jiných mikroorganismů (1). Antigenní drift je způsoben bodovými mutacemi povrchových antigenů viru. Změna ovlivňuje virulenci jednotlivých subtypů a obchází imunitní obranné mechanismy

Tab. 1. Typy virů chřipky

	Influenza A	Influenza B	Influenza C
Genom	8 segmentů	8 segmentů	7 segmentů
Subtypy	16 hemagglutininů (HA)	1 subtyp (1 HA a 1 NA)	1 subtyp
Genetická variabilita	Antigenní shift a drift	Pouze drift může cirkulovat více variant	Pouze drift může cirkulovat více variant
Pandemický potenciál	Ano	Ne	Ne
Hostitelská specifita	Člověk, prase, koně, ptáci, mořští živočichové	Pouze člověk	Člověk, prase, tuleni
Zvířecí rezervoár	Ano	Ne	Ne
Onemocnění	Může vyvolat pandemii se závažným průběhem u mladých osob	Těžký průběh u starších, oslabených osob	Mírné onemocnění
Sezonní výskyt	Ano	Ne	Ne

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Adam Vitouš, adam.vitous@nemlib.cz

Infekční oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Technická univerzita Liberec, Husova 10, 460 01 Liberec

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): 360–362

Článek přijat redakcí: 28. 7. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 1. 9. 2020

(např. drift typu A/H2N2 Singapore 225/99 na A/H2N2 New Delhi 033/01). Druhou, větší, ale méně frekventní genetickou změnou u influenzy je antigenní shift. Při shiftu dochází k výměně celého segmentu genů pro jednotlivé antigeny. Vzniká pravděpodobně při současné infekci různými typy chřipky u prasat, která jsou vnímavá jak k humánní, tak aviární influenze. Drift při zachování základní antigenní struktury nepůsobí významné změny v morbiditě. Naproti tomu shift s objevením se nového (či dlouho necirkulujícího kmene) má potenciál způsobit pandemii, protože populace nemá proti novému typu chřipky protilátky.

Nejdramatičtější dokumentovaná lidská pandemie vyvolaná novým kmenem chřipky byla chřipka španělská. V letech 1918–1920 typ A/H1N1 usmrtil mezi 20–40 miliony lidí, což představovalo 1–2 % tehdejší populace. Asijská chřipka v roce 1957 (typ A/H2N2) usmrtila 2–4 miliony lidí, chřipka Hongkong 1968 (A/H3N2) měla také kolem 2 milionů obětí. Sezónně se odhaduje, že na chřipku a její komplikace zemře kolem 0,5 milionu lidí. Vysoká mortalita na španělskou chřipku se vysvětluje meziválečnou chudobou a neznalostí antiinfekční léčby (2), další pandemie již naštěstí takto vysokých čísel nedosáhly.

Patofyziologie a epidemiologie

Influenza A působí nejvíce infekcí u lidí i zvířat. Typ B je u lidí druhý nejčastější a typ C se vyskytuje minoritně a nezpůsobuje epidemie. Inkubační doba chřipky je 1–4 dny. Vylučování viru začíná zhruba den před nástupem příznaků, trvá obvykle 2–5 dnů a zhruba koreluje s febrilní fází onemocnění. U imunosuprimovaných osob a u dětí může být vylučování viru prodlouženo, na 2–3 týdny (3). K mezilidskému přenosu dochází kapénkovou cestou. Infikovaný člověk vykašlává kapénky o velikosti 2–10 mikrometrů do svého okolí, arbitrárně se uvádí až do vzdálenosti 2 metrů (4). Virus se v aerosolu z dýchacích cest dostává do okolí i na větší vzdálenost, ale v menší míře, i při hlasitém mluvení, křiku nebo například zpěvu. Proto může být pro své okolí infekční i člověk, který nekašle (4). Avšak oproti přímému kontaktu tváří v tvář s kašlajícím člověkem je tento způsob přenosu méně rizikový a zpravidla vyžaduje delší kontaktní dobu s nemocným. Virus je poměrně rezistentní vůči zevnímu prostředí, a proto dochází k přenosu infekce též kontaminovanými předměty. Při pokojové teplotě si zachovává infekčnost na tvrdých neporézních předmětech (ocel, plast) 24–48 hodin, na porézních suchých materiálech (papír, plátno) 8–12 hodin, na porézních vlhkých materiálech až 72 hodin, na bavlněných tkaninách několik týdnů a na suchých rukou 15 minut až 3 hodiny. Virus je citlivý vůči všem běžně používaným dezinfekčním činidlům a lze jej poměrně snadno a účinně zlikvidovat jakýmkoli detergentem (mýdlo, prostředky na umývání nádobí, prací prášky apod.). Ptačí chřipka se může na člověka přenést přímým kontaktem s infikovaným zvířetem nebo jeho trusem a sporadicky vyvolat i těžká onemocnění (5).

Po vdechnutí infekčního aerosolu se virus naváže prostřednictvím hemaglutininu na receptory epitelu respiračního traktu a endocytózou vstupuje do buněk. Uvnitř buňky se replikují nové viriony, dochází k buněčné dysfunkci s následnou apoptózou. Z odumírajících buněk jsou pomocí neuraminidázy uvolňovány viriony, které infikují další epiteliální buňky. Vyplavením zánětlivých cytokinů se spouští systémové projevy infekce.

Klinické příznaky

Chřipku obvykle charakterizuje náhlý (během 24 hodin) rozvoj příznaků: horečka, kašel, bolest v hrdle, myalgie, bolesti hlavy, slabost a únava, tachykardie. Hyperémie spojivek dokresluje obraz virové respirační infekce. Kašel je zpravidla suchý, objevuje se s latencí za iniciální horečkou a může být provázen pleurálními bolestmi. Infekce některými subtypy chřipky jsou první hodiny až dny charakterizovány kromě respiračních příznaků i průjmem a zvracením, které bývají častější u dětí. Horečka a další celkové příznaky obvykle do 3 dnů ustoupí, k úplné úpravě stavu dochází do týdne. Klinický průběh může být mitigován předchozí vakcinací nebo dřívější infekcí, rovněž může být provázen i rýmou a vytvářet tak obraz nezávažné respirační virózy. Pacienti s mírnými průběhy většinou v klinické praxi lékaře nevyhledávají, ale mají epidemiologický význam v šíření viru. Typicky se však chřipka projevuje jako akutní horečnaté onemocnění s celkovým obrazem těžší systémové infekce, častěji u rizikových skupin pacientů (tabulka 2).

Diagnostika

Ribonukleová kyselina chřipky je detekována polymerázovou řetězcovou reakcí (real-time, RT-PCR). Materiál je získán nasofaryngeálním stěrem, může být vyšetřeno i sputum nebo bronchoalveolární aspirát u ventilovaných pacientů. Sérologické a další nepřímé metody jsou v akutním stavu nepřínosné. Rychlotesty na bázi imunoenzymatických reakcí detekujících antigeny chřipky mají i přes poměrně vysokou specifitu nízkou senzitivitu, proto se v klinické praxi upřednostňuje metoda RT-PCR. K vyšetření jsou v chřipkové sezóně indikováni všichni pacienti hospitalizovaní pro akutní respirační infekci a v ambulantní praxi všichni pacienti s vysokým rizikem těžšího průběhu (stejná skupina pacientů, která je indikována k vakcinaci, tabulka 2). U lehkých a středně těžce probíhajících infekcí nevykazují výsledky běžných laboratorních vyšetření významné odchylky, u těžších průběhů včetně primární virové pneumonie bývají laboratorní změny již zřetelné, včetně elevace zánětlivých parametrů imitující bakteriální infekci. U virové pneumonie jsou však antibiotika neúčinná a je třeba rychlé diagnostiky a terapie virostatiky.

Terapie

Aktuálně se v léčbě influenzy doporučují inhibitory neuraminidázy – perorální oseltamivir v dávce 75 mg à 12 h, inhalační zanamivir 10 mg à 12 h a intravenózní peramivir v jednorázové dávce 600 mg u dospělých. Inhalační virostatikum může být upřednostněno v graviditě pro omezené systémové působení. Standardní délka terapie je 5 dní. Vyšší dávkování a prodloužená doba terapie u kriticky nemocných či obězních pacientů je široce akceptována, ale nemá jednoznačně prokázaný efekt oproti dávkování standardnímu (7). V posledních letech jsou uváděny do praxe nové protivirové léky jako favipiravir (inhibitor RNA polymerázy) nebo baloxavir marboxil (inhibitor

Tab. 2. Rizikové skupiny pacientů

Osoby starší 65 let a děti mladší 2 let
Pacienti s léčeným onemocněním plic (astma, CHOPN, plicní fibróza apod.)
Pacienti s kardiovaskulární nemocí a rizikem (IČHS, prodělaný IM nebo CMP)
Pacienti s chronickou renální insuficiencí zejména, dialyzovaní
Těhotné ženy
Pacienti s imunosupresí (stavy po transplantacích, onkologická léčba, autoimunitní nemoci, HIV)

endonukleázy), se slibnými výsledky (8). Léčba chřipky je neefektivnější, pokud se zahájí včas (do 48 h), a je plně indikována u pacientů s rizikem komplikovaného průběhu (tabulka 2).

Komplikace

Nejvážnější komplikací influenzy je pneumonie. Primární virová pneumonie se manifestuje obvykle mezi 5.–7. dnem nemoci progresivní dušností, hypoxemií a oboustrannými plicními infiltráty v RTG či CT obraze. Riziko rozvoje této obávané primární komplikace je vyšší v graviditě (3. trimestr), u pacientů s kardiovaskulárním rizikem a v pokročilém věku. Během pandemií byla však intersticiální pneumonie pozorována i u mladých nemocných bez známých rizikových faktorů.

Sekundární bakteriální infekce (sinusitida, pneumonie) v terénu poškozeného respiračního epitelu vyvolává nejčastěji *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pneumoniae*, méně frekventně *Streptococcus pyogenes*, *Hemophilus influenzae* a další gramnegativní bakterie. Komplikující bakteriální pneumonie se objevují po přechodném zlepšení stavu při probíhající chřipce s novým vzestupem teploty, vykašláváním sputa s příměsí krve, leukocytózou nad 15 tisíc/μl, elevací prokalcitoninu a CRP, hypoxemií a změnou RTG nálezu. Obávané mohou být stafylokokové pneumonie, zejména v lokalitách s výskytem MRSA (meticilin rezistentní *S. aureus*) pro opožděný či minimální efekt běžně používaných antibiotik (6).

Myositida se prezentuje trvajícím myalgiami s elevací svalových enzymů z probíhající rhabdomyolýzy s myoglobinurií, která může vzácně vést až renálnímu selhání. Rovněž myokarditida a perikarditida je občasnou komplikací chřipky.

Pacienti s kardiovaskulárním onemocněním mají prokazatelně vyšší riziko komplikací při chřipce než ostatní populace (9, 10). Relativní riziko rozvoje akutního infarktu myokardu (IM) v horizontu týdne od diagnostiky respirační infekce bylo v několika studiích u chřipky B 10,1 (95% CI 4,37–23,38), u chřipky A 5,17 (95% CI 3,02–9,84), RS viru 3,51 (95% CI 1,11–11,12) a 2,77 pro ostatní virové respirační infekce (9). Rozvoj myokardiálního poškození nelze vysvětlit jen klimatickými jevy, hypoxemií, tachykardií či zánětem indukovaným prokoagulačním stavem a nestabilitou aterosklerotického plátu, ale i vlastním působením viru influenzy, neboť vakcinace proti chřipce snižuje i riziko akutního IM (11, 12, 13, 14).

Komplikace centrální nervové soustavy pod obrazem encefalidity, myelitidy nebo syndromu Guillain-Barré jsou naštěstí vzácné.

LITERATURA

1. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1993; 90(9): 4171–4175.
2. Kilbourne ED. Influenza pandemics of 20th century. *Emerg Infect, DiS.* 2006 Jan. 12(1): 9–14.
3. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), www.cdc.gov/flu/about/disease/spread.htm
4. Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin Infect, DiS.* 2003; 37: 1094–1101 10.1086/378292.
5. Avian influenza: fact sheet. World Health Organization. www.who.int/mediacentre/factsheet/avian_influenza/en/print.html
6. Tasher D, Stein M, Simoea EA, et al. Invasive bacterial infections in relation to influenza outbreaks, 2006–2010. *Clin Inf, DiS.* 2011 Dec. 53(12): 1199–207.
7. Won Suk Choi, Ji Hyeon Baek, Yu Bin Seo, et al. Severe influenza treatment guidelines. Transgovernmental Enterprise for Pandemic Influenza in Korea *Korean J Intern Med* 2014; 29: 132–147. 2014 pISSN 1226-3303 eISSN 2005–6648 <http://www.kjim.org>.
8. Kotey E, Lukosaityte D, et al. Current and Novel Approaches in Influenza Management. *Vaccines (Basel)*. 2019 Jun; 7(2): 53.
9. 9. Kwong JC, Schwartz KL, Cempitelli MA, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 2018; 378: 345.
10. 10. Waren-Gash C, Bhaskaran K, Hayward A, et al. Circulating influenza virus, climatic factors and acute myocardial infarction: a time series study in England and Wales and Hong Kong. *J Infect Dis* 2011. 203: 1710.
11. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000;102:3039–45.
12. Puig-Barbera J, Diez-Domingo J, Varea A, et al. Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine* 2007; 25: 7313–7321.
13. Siriwardena AN, Gwini SM, Coupland CA. Influenza vaccination, pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction: matched case-control study. *CMAJ* 2010; 182: 1617–1623.
14. Warren-Gash C, Blackburn R, et al. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *European Respiratory Journal* 2018 51: 1701794.

Prevence

Nejvýznamnější prevencí chřipky je vakcinace. Světová zdravotnická organizace (WHO) každoročně vydává doporučení k vakcinaci nebo úpravě stávajících vakcín podle aktuálního výskytu cirkulujících typů chřipky. Pro sezónu 2019/20 tak byly doporučeny vakcíny obsahující 2 kmeny chřipky A (H1N1 a H3N2) a dva různé kmeny chřipky B. Pro sezónu 2020/21 bude opět doporučena kvadruvalentní vakcína s mírnými úpravami jednotlivých komponent. Celosvětově existuje více typů vakcín, parenterální inaktivované, rekombinantní, vysokodávkované a intradermální nebo živé oslabené intranazální. Řada z nich není v ČR registrována, v našich podmínkách zůstávají standardem intramuskulární inaktivované vakcíny. U dospělých se aplikuje jedna dávka, ideálně těsně před začátkem chřipkové sezóny. Dle zkušeností z posledních let je optimální vakcinovat od října do začátku prosince. Účinnost vakcíny je sezónní a nastupuje nejdříve po 7 dnech od vakcinace.

Mimovakcinační formy prevence jsou založeny na omezení vylučování viru u nemocných: distanční omezení, nošení roušky a dodržování hygienických návyků ve smyslu správné etikety kaše a mytí rukou. V nemocnicích i sociálních zařízeních se v prevenci šíření chřipky doporučuje očkování zaměstnanců a principy kapénkových a kontaktních izolačních režimů.

Závěr

Influenza patří mezi časté respirační infekce. Vyskytuje se celosvětově v sezónních epidemiích. Rozsah lokálního výskytu s potenciálem vzniku pandemie při vzniku nového kmene po genetické mutaci nelze spolehlivě předvídat. I přes existující antivirovou léčbu a bezpečné efektivní vakcíny jsou stále v souvislosti s touto nemocí nebo jejími komplikacemi hospitalizovány miliony lidí a statisíce jich na tuto nemoc každý rok umírá. Očkování je významným preventivním opatřením, které zabrání vážnému průběhu, a tudíž i komplikacím chřipky, ale bohužel je proočkovanosť proti chřipce v České republice ve srovnání se západními zeměmi Evropy na nízké úrovni. Je tedy potřeba soustavnou osvětou vyvracet vědou nepodložené argumenty odmítačů očkování a tuto situaci změnit. Zejména u rizikových pacientů je žádoucí, aby doporučení k vakcinaci bylo aktivně podpořeno i jejich ošetřujícími specialisty (kardiolog, pneumolog ad.).

Chraňte své rizikové pacienty.

Pomozte jim prožít nadcházející sezónu s rodinou, ne s chřipkou.

V kontextu COVID-19 nabývá očkování proti chřipce ještě většího významu než kdy předtím.¹

Reference: 1. Frequently Asked Influenza (Flu) Questions: 2020-2021 Season [online] [cit.13-07-2020]: <https://www.cdc.gov/flu/season/faq-flu-season-2020-2021.htm>
Použitá fotografie je pouze ilustrační, nejedná se o reálné pacienty.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. **Název přípravku:** Vaxigrip Tetra, injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Tetralentní vakcína proti chřipce (štěpený virion, inaktivovaný). **Léčivá látka:** Virus chřipky (inaktivovaný, štěpený) obsahující následující kmene (přípravky na oplodněných slepičích vejcích ze zdravých drůbežích chovů): ** A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09 – varianta kmene (A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019, CNIC-1909) – 15 mikrogramů HA*; A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) – varianta kmene (A/Hong Kong/2671/2019, IVR-208) – 15 mikrogramů HA*; B/Washington/02/2019 – varianta kmene (B/Washington/02/2019, divoký typ) – 15 mikrogramů HA*; B/Phuket/3073/2013 – varianta kmene (B/Phuket/3073/2013, divoký typ) – 15 mikrogramů HA* v dávce 0,5 ml.

*hemaglutinin

Tato vakcína splňuje doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO) (pro severní polokouli) a doporučení EU pro sezónu 2020/2021. **Terapeutické indikace:** Vakcína Vaxigrip Tetra je určena k prevenci chřipkového onemocnění způsobeného dvěma podtypy chřipkového viru A a dvěma typy chřipkového viru B obsaženými ve vakcíně z důvodu:

– aktivní imunizace dospělých, včetně těhotných žen, a dětí od 6 měsíců věku,

– pasivní ochrany kojence(ů) od narození do méně než 6 měsíců věku po očkování těhotných žen.

Vaxigrip Tetra se používá v souladu s oficiálními doporučeními. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí: 1 dávka 0,5 ml. Děti od 6 měsíců do 17 let věku: 1 dávka 0,5 ml. Dětem do 9 let věku, které nebyly v minulosti očkovány, má být podána 2. dávka 0,5 ml v intervalu nejméně 4 týdnů. Kojenci do 6 měsíců věku: bezpečnost a účinnost vakcíny Vaxigrip Tetra (aktivní imunizace) nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje. Pokud jde o pasivní ochranu: 1 dávka 0,5 ml podaná těhotným ženám může chránit kojence od narození do 6 měsíců věku; avšak ne všichni tito kojenci budou chráněni. Vakcína má být podána intramuskulárně nebo subkutánně injekcí. Preferovaným místem podání je anterolaterální oblast stehna (nebo deltový sval, pokud je svalová hmota dostatečná) u dětí od 6 měsíců do 35 měsíců věku nebo deltový sval u dospělých. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, na kteroukoli pomocnou látku nebo složku přípravku, která může být přítomna ve stopovém množství, jako např. vaječné bílkoviny (ovalbumin, kuřecí bílkoviny), neomycin, formaldehyd a oktoxinol 9. Očkování je třeba odložit u pacientů se středně závažným nebo závažným horečnatým onemocněním nebo s akutním onemocněním. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** ** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. Pro případ anafylaktické reakce po podání vakcíny musí být okamžitě k dispozici odpovídající léčba a zajištěn lékařský dohled. Vakcína nesmí být za žádných okolností aplikována intravaskulárně. Tato vakcína musí být podávána s opatrností osobám s trombocytopenií nebo poruchami koagulace, protože u těchto osob se po intramuskulárním podání mohou objevit krvácivé příhody. Vakcína je určena jako ochrana proti těm kmenům chřipkového viru, ze kterých je připravena. Vakcína nemusí chránit všechny očkované. Pokud jde o pasivní ochranu, ne všichni kojenci mladší 6 měsíců věku narození ženám očkovaným během těhotenství budou chráněni. Protilátková odpověď může být nedostatečná u pacientů s endogenní nebo iatrogení imunosupresí. ** Vakcína obsahuje draslík (méně než 1 mmol draslíku (39 mg)) a sodík (méně než 1 mmol sodíku (23 mg)) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez draslíku“ a „bez sodíku“.

Interakce: Na základě klinických zkušeností s vakcínou Vaxigrip může být vakcína Vaxigrip Tetra aplikována současně s jinými vakcínami. Musí se použít samostatné injekční stříkačky a různá místa vpichu injekce. Imunitní odpověď může být snížena u pacientů s probíhající imunopresivní terapií. Po očkování proti chřipce byly pozorovány falešně pozitivní výsledky sérologických testů používajících metodu ELISA k detekci protilátek proti HIV1, hepatitidě C a zvláště proti HTLV1. Falešně pozitivní výsledky testů ELISA lze vyvrátit pomocí techniky Western Blot. Přechodná falešně pozitivní reakce může být zapříčiněna odpovědí IgM na vakcínu. **Těhotenství a kojení:** Těhotné ženy jsou vystaveny vysokému riziku komplikací chřipky, včetně předčasného porodu, hospitalizace a smrti: těhotné ženy mají dostat vakcínu proti chřipce. Vakcínu Vaxigrip Tetra lze podávat ve všech stadiích těhotenství. ** Pro 2 a 3. trimestru jsou k dispozici větší soubory údajů o bezpečnosti inaktivovaných vakcín proti chřipce než pro první trimestr. Celosvětové údaje o podávání inaktivovaných vakcín proti chřipce, včetně vakcíny Vaxigrip Tetra a Vaxigrip, nenaznačují žádné nežádoucí účinky na plod a matku související s vakcínou. To je v souladu s výsledky pozorovanými v klinické studii, ve které byly vakcíny Vaxigrip Tetra a Vaxigrip podány těhotným ženám během 2. nebo 3. trimestru (230 exponovaných těhotenství a 231 živě narozených u vakcíny Vaxigrip Tetra a 116 exponovaných těhotenství a 119 živě narozených u vakcíny Vaxigrip).

Údaje ze 4 klinických studií s trivalentní inaktivovanou vakcínou proti chřipce (Vaxigrip) podávanou těhotným ženám během 2. nebo 3. trimestru (více než 5 000 těhotných žen a více než 5 000 narozených dětí sledovaných až přibližně do 6 měsíců po porodu) nenaznačují žádné nežádoucí účinky na plod, novorozence, kojence a matku související s vakcínou. Vaxigrip Tetra může být použit v průběhu kojení. **Nežádoucí účinky:** Bezpečnost vakcíny Vaxigrip Tetra byla hodnocena v 6 klinických studiích, ve kterých 3 040 dospělých ve věku 18 až 60 let, 1 392 starších 60 let a 429 dětí od 9 do 17 let obdrželo jednu dávku vakcíny a 884 děti od 3 do 8 let obdrželo jednu nebo dvě dávky vakcíny v závislosti na předchozí vakcinaci proti chřipce a 1614 dětí od 6 měsíců do 35 měsíců obdrželo dvě dávky (0,5 ml) vakcíny. K většině reakcí většinou došlo během prvních 3 dnů po vakcinaci a spontánně odezněly během 1 až 3 dnů po objevení. Intenzita těchto reakcí byla mírná. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky po očkování vakcínou Vaxigrip Tetra byly: bolest hlavy, myalgie, bolest/citlivost v místě injekce, třes, horečka, erytém v místě injekce, otok a indurace v místě injekce, ekchymóza v místě injekce, lymfadenopatie, závrať, naveny horka, průjem, nauzea, únava, pruritus a teplo v místě injekce, trombocytopenie, plachtivost, neklid, průjem, zvracení, bolest horní poloviny břicha, artralgie. ** V klinické studii provedené s vakcínou Vaxigrip Tetra u těhotných žen ve Finsku byly frekvence lokálních a systémových očekávaných reakcí hlášených do 7 dnů po podání vakcíny Vaxigrip Tetra shodné s frekvencemi hlášenými u negravidní dospělé populace ve studii provedené s vakcínou Vaxigrip Tetra, ačkoli u některých nežádoucích účinků (bolest v místě vpichu, malátnost, třes, bolest hlavy, myalgie) byla frekvence vyšší. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** SANOFI PASTEUR, 14 Espace Henry Vallée, 69007 Lyon, Francie. **Registrační číslo:** 59/370/16-C **Datum revize textu:** 5. 8. 2020.

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Před použitím si, prosím, pečlivě přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je hrazen indikovaným pacientům do výše schválené úhrady.

**Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

Sanofi Pasteur, odd. vakcín sanofi-aventis, s.r.o.

Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6

tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222

www.vakciny.sanofipasteur.cz

MAT-CZ-2000374-1.0-08/2020

Dovolujeme si Vás pozvat ke sledování on-line projektu

INTERNA TV

odborný garant:
prof. MUDr. Richard Češka, CSc.
předseda ČIS ČLS JEP



Sonografie v interně

prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MBA a MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.



Léčba srdečního selhání - pár poznámek

doc. MUDr. Jan Bělohávek, Ph.D.



Antitrombotická léčba ICHS 2020 update

prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc.



Moderní léčba diabetu 2. typu

MUDr. Jan Škrha, Ph.D.



Prediabetes a metabolický syndrom v prevenci ASKVO

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.



Pacient po akutním koronárním syndromu (AKS)

doc. MUDr. Petr Ošťádal, CSc., Ph.D., FESC



Léčba hypertenze v roce 2020

prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc.



Kompliance, adherence, inercie. Jak ovlivní výsledky léčby?

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

8 video-přednášek naleznete na stránkách České internistické společnosti ČLS JEP

<https://www.cisweb.cz/cis-tv#interna-tv>

Vzdělávací akce je pořádaná dle Stavovského předpisu ČLK č. 16 a je hodnocena 2 kreditními body.

Registrace pro získání kreditních bodů:

www.internaTV.cz

Generální partner



Zlatí partneři



Partneři

BAYER s.r.o.

Novartis s.r.o.

MYLAN HEALTHCARE CZ s.r.o.

Familiární plicní fibróza – doporučení pro diagnostiku a léčbu

Martina Šterclová^{1,2}, Michael Doubek^{3,4}, Martina Doubková⁵

¹Pneumologická klinika 2. LF a FN Motol, Praha

²Interní oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

³Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a LF Brno

⁴Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

⁵Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno a LF Masarykovy univerzity Brno

Za familiární plicní fibrózu (FPF) je považován výskyt intersticiálního plicního procesu u dvou a více osob s intersticiálním plicním procesem, které jsou přímými příbuznými. Patogeneze onemocnění je pravděpodobně vícestupňový proces, na jehož počátku stojí patologie v germinálním genomu. Projevy FPF se neliší od projevů intersticiálních plicních procesů obecně. U části pacientů se můžeme setkat s izolovaným postižením v oblasti plicního parenchymu, možné je ale i postižení mimoplicní, zejména u komplexních syndromů a telomeropatií. Dosud nejčastěji popsání mutace se týkají genů uplatňujících se udržení homeostázy telomer (TERT, TERC, RTEL1, PARN, DKC1, TINF2, NAF1), surfaktantu (SFTPC, ABCA3, NFKX2-1) nebo asociovaných s komplexními syndromy (COPA, TMEM173, HPS-1-8, NF1, FAM111B, NDUFAF6, GATA 2). Genetické vyšetření indikuje genetik nejlépe po konzultaci s pneumologem věnujícím se intersticiálním plicním procesům. Specifická léčba FPF není známa. U pacientů s multiorgánovým postižením se nezdá setkáváme s postupnou manifestací obtíží, která může vést k selhání funkce postiženého orgánu před rozvojem intersticiálního plicního procesu.

Klíčová slova: familiární plicní fibróza, genetika, telomera, surfaktant, léčba.

Familial pulmonary fibrosis – guidelines for diagnostics and treatment

Familial pulmonary fibrosis (FPF) is defined as interstitial lung involvement in at least two members of the same biological family. Pathogenesis of FPF involves background of genetic risk factors further modified by environmental exposures and aging. Manifestation of FPF mirrors manifestation of interstitial lung diseases generally. Patients may present also with involvement of other organs, as seen usually in those affected by complex syndromes or telomeropathies. Described mutations concern telomeres homeostasis genes (TERT, TERC, RTEL1, PARN, DKC1, TINF, NAF1), surfactant genes (SFTPC, ABCA3, NFKX2-1) or genes associated with complex syndromes (COPA, TMEM173, HPS-1-8, NF1, FAM111B, NDUFAF6, GATA 2). Genetic tests are indicated by specialist in clinical genetics, optimally after consultation with respiratory specialist involved in interstitial lung diseases. Treatment of FPF is currently unknown. In patients with multiorgan involvement growing number of organs may be affected in time and sometimes dysfunction of mostly severe affected organ may manifest before interstitial lung involvement.

Key words: familial pulmonary fibrosis, genetics, telomer, surfaktant, treatment.

Úvod

Za familiární plicní fibrózu (FPF) je považován výskyt intersticiálního plicního procesu u dvou a více osob s intersticiálním plicním procesem, které jsou přímými příbuznými. FPF není jednotným plicním onemocněním, ale skupinou nemocí, které jsou podmíněny

patologiemi v germinálním genomu a vedou k postižení plicního intersticia. Typ dědičnosti bývá různý, penetrance obvykle neúplná (1).

Původně byly FPF považovány za vzácné entity, postupem času se ale ukazuje, že minimálně u 10 % „sporadických“ idiopatických plicních fibróz (IPF) se jedná o hereditární stavy. FPF tak mohou tvořit 10–19,5 %

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martina Šterclová, Ph.D., martina.sterclova@ftn.cz

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, Praha 5, 150 06

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(6): 365–370

Článek přijat redakcí: 14. 3. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 29. 7. 2020

všech případech intersticiálních plicních procesů. Nejčastější formou FPF je takzvaný syndrom krátkých telomer (definováno jako délka telomery < 10 percentil), který je nalézán až u 15 % případů FPF.

Patogeneze FPF

Patogeneze FPF je několikastupňový proces, který shrnuje obrázek 1. Mutace konkrétních genů se pak mohou podílet na rozvoji fibrotického plicního postižení na podkladě různých mechanismů.

Některé mutace genů pro surfaktantové proteiny (genů SFTBA1, SFTPA2 a SFTPC) vedou k nahromadění špatně sbalených proteinů v endoplazmatickém retikulu. Spouští se tzv. „unfolded protein response“, reakce buňky na

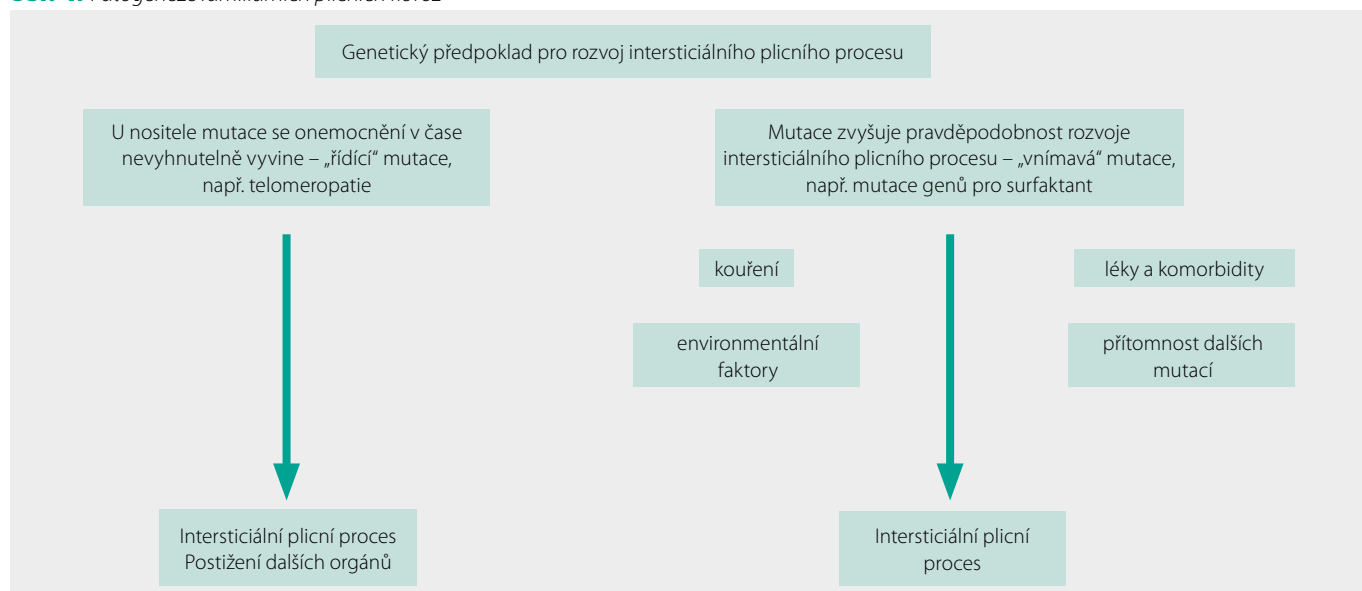
stres endoplazmatického retikula, jejímž výsledkem může být v některých případech i apoptóza, nebo jsou aktivovány kaskády buněčné diferenciaci a postižená buňka získá fenotypové znaky buňky mezenchymální. Dojde k epitelu-mezenchymové tranzici se všemi jejími známými důsledky.

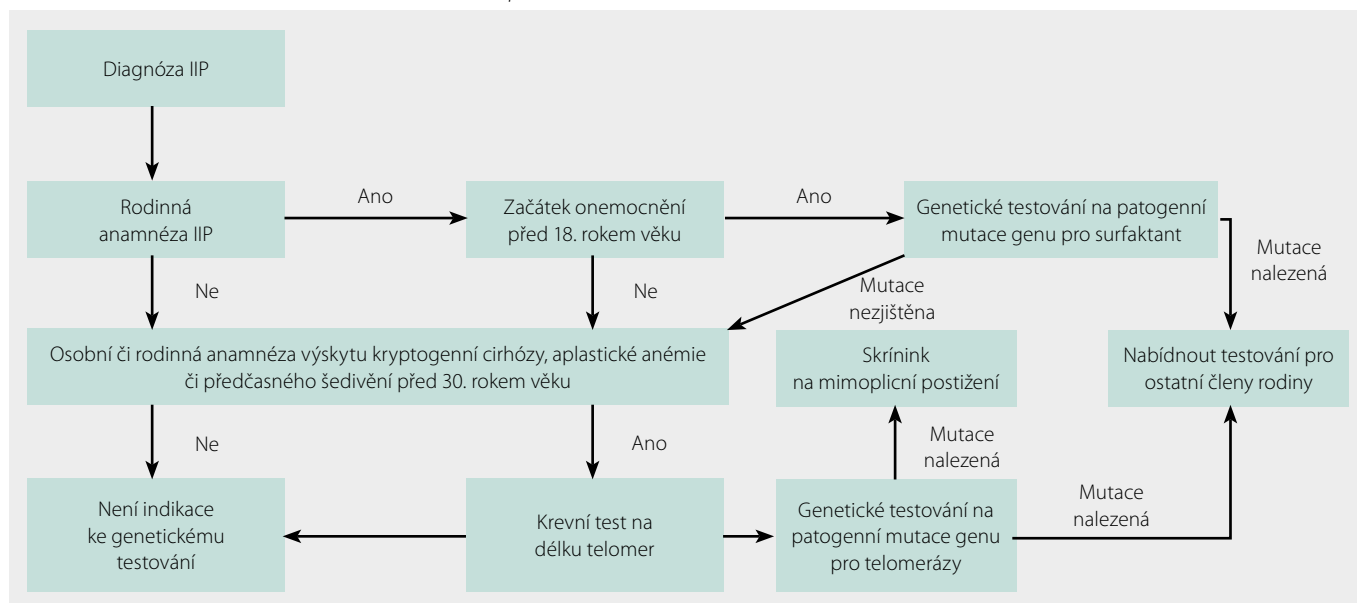
Telomeropatie jsou spojeny úzce s předčasným stárnutím a snížením schopnosti buněk vyrovnat se s opakovaným poškozením. Podobné mechanismy se mohou uplatňovat i u pacientů s mukociliární dysfunkcí v důsledku vysoké exprese genu pro mucin (MUC5B) nebo při poruše integrity epitelu v dýchacích cestách při aberantní expresi desmoplakinu. Aktivace remodelace plicní tkáně může vyústit až v její fibrotickou přestavbu (2).

Tab. 1. Familiární plicní fibróza (FPF) s rozvojem v dětském věku (14)

Onemocnění	Možná příčina	Projevy
Dyskeratosis congenita	Porucha stability telomer, defekt dyskerinu; X-vázaná nemoc (<i>DKC1</i>)	Mukokutánní triáda: ■ orální leukoplakie ■ dysplazie nehtů ■ nepravidelné retikulární pigmentace kůže ■ v druhé dekádě selhání kostní dřeně, plicní postižení často až po případné transplantaci kostní dřeně
Hoyeraad-Hreidarsonův syndrom	Výrazné zkrácení telomer (defekt <i>PARN</i> genu); X-vázaná nemoc	Intrauterinní retardace, mikrocefalus, opožděný vývoj, imunodeficit, selhání kostní dřeně
	Poruchy surfaktantu (<i>SFTPA1</i> , <i>SFTPA2</i> , <i>SFTPC</i>); autozomálně dominantní (13)	Syndrom dechové tísně (RDS) v dětství, rozvoj FPF před 45. rokem věku, v rodinné anamnéze bronchogenní karcinom
Syndrom mozek-plíce-štítná žláza	Mutace genu <i>NFKX2-1</i>	Syndrom dechové tísně novorozence, benigní chorea, hypotyreóza
Hereditární plicní alveolární proteinóza	Mutace methionyl-tRNA syntetázy (<i>MARS</i>) Deficit transkripčního faktoru <i>GATA2</i> Autozomálně dominantní	Plicní alveolární proteinóza v dětství, jaterní steatóza, jaterní cirhóza Plicní alveolární proteinóza v dětství, cytopenie, zvýšené riziko leukemií, imunologické defekty a plicní mykobakterií (monoMAC syndrom)
Syndrom kombinované fibrózy a emfyzému (CPFE syndrom)	Genetická predispozice způsobená patogenními variantami genů <i>SFTPC</i> či <i>ABCA3</i> , telomeropatie	Kombinace plicní fibrózy a emfyzému
Acadianská varianta Fanconioho syndromu	Porucha genu <i>NDUFAF6</i> kódujícího proteiny komplexu dýchacího řetězce mitochondrie; autozomálně recesivní (15)	Proximální renální tubulární acidóza, poruchy růstu, intersticiální plicní proces
STING (stimulator of interferon genes) asociovaná vaskulopatie	Porucha stimulatoru regulujícího syntézu interferonů (<i>TMEM173</i>); autozomálně dominantní	Autoinflamatorní syndrom s intersticiálním plicním postižením, horečky, alopecie, kožní vyrážka, vaskulitida
COPA (coatamer protein complex subunit alpha) syndrom	Porucha genů pro proteinový komplex řídící transport proteinů z Golgiho komplexu do endoplazmatického retikula; autozomálně dominantní	Autoinflamatorní a autoimunitní postižení, artritida, pozitivita autoprotilátek, nefritida, intersticiální plicní postižení, difúzní alveolární hemoragie

Obr. 1. Patogeneze familiálních plicních fibróz



Obr. 2. Genetické testování v rodinách s FPF. Podle Kropski a kol. (11)**Tab. 2.** Klinické manifestace familiární plicní fibrózy s projevy v dospělosti

	Plicní projevy (100 %) Radiologické fenotypy dle HRCT	Jaterní projevy (32 %)	Hematologické projevy (20 %)
Manifestace	Obvyklá intersticiální pneumonie (UIP) Pravděpodobná UIP Neurčená fibróza Pleuro-parenchymální fibroelastóza Deskvamativní intersticiální pneumonie Nespecifická intersticiální pneumonie Hypersenzitivní pneumonie Rozsáhlé opacity mléčného skla Cysty Bronchiolitida	Jaterní cirhóza Venookluzivní choroba Steatóza	Myelodysplazie včetně excessu blastů Aplazie kostní dřeně Akutní myeloidní leukemie Izolovaná makrocytóza

HRCT – high resolution počítačová tomografie

Klinické projevy FPF

Projevy FPF se neliší od projevů intersticiálních plicních procesů obecně. U části pacientů se můžeme setkat s izolovaným postižením v oblasti plicního parenchymu, možné je ale i postižení mimoplicní (viz tabulky 1 a 2). Mimoplicní postižení je typické především pro patogenní varianty genů, které vedou k rozvoji plicního postižení již v dětství, pro komplexní syndromy, jako je syndrom Heřmanského-Pudlákova, neurofibromatózu typu I nebo pro telomeropatie (3).

Fenotyp plicního postižení může být jakýkoliv a nemusí být u všech postižených v rámci jedné rodiny stejný. U dospělých se ale nejčastěji se setkáváme s fenotypem odpovídajícím neklasifikovatelné plicní fibróze (12–50 %) a obvyklé intersticiální pneumonii (80–22 %). Kombinace intersticiálního plicního postižení a bronchogenního karcinomu v mladším věku (32–50 let) budí podezření na patogenní variantu některého z genů pro surfaktant. U telomeropatií jsou častěji popisovány hematologické abnormality, a to včetně anémie (17–27 %), makrocytózy (24–41 %) a trombocytopenie (8–54 %), nebo jaterní onemocnění (4, 5).

Jak vyšetřit pacienta s podezřením na FPF?

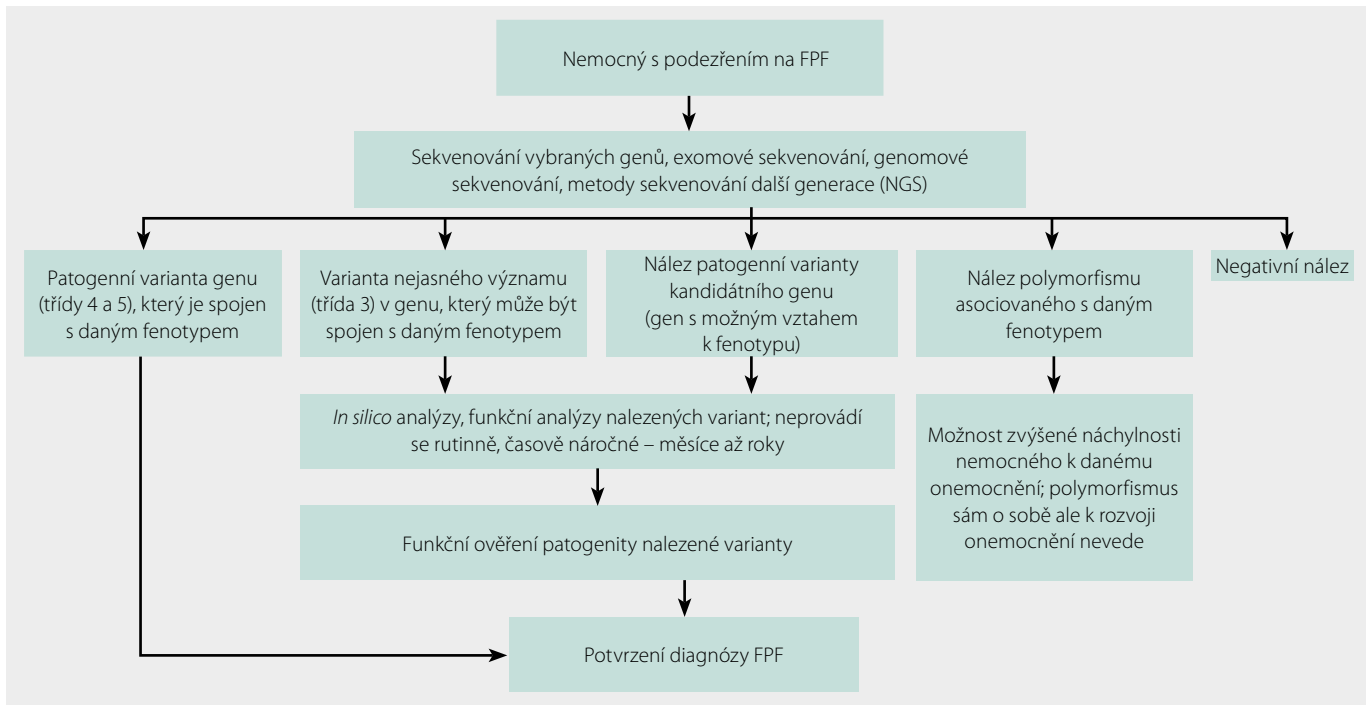
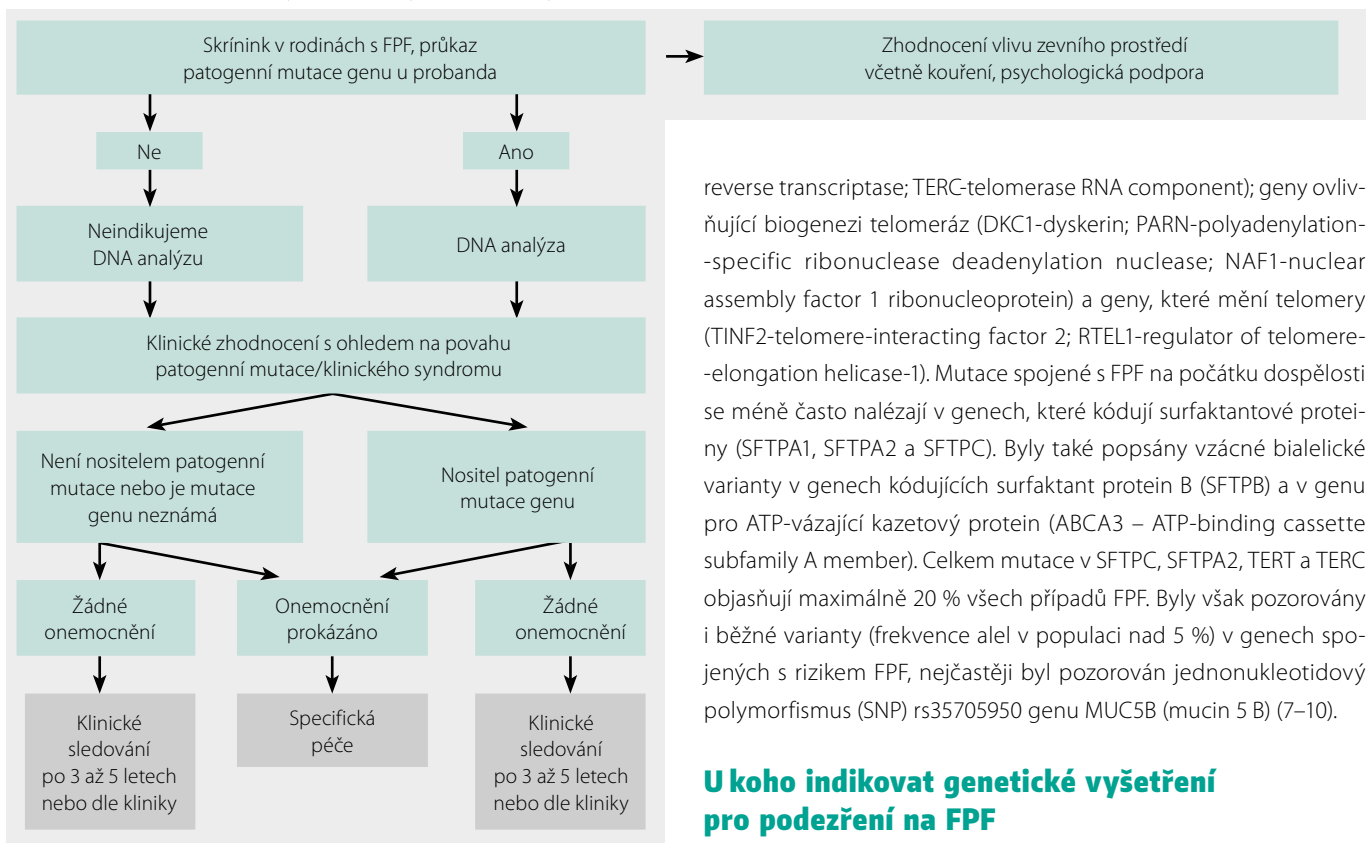
Jak definice naznačuje, klíčovou pro vyslovení suspekce na FPF je kvalitně odebraná rodinná anamnéza. U většiny FPF se setkáváme s tzv. anticipačním fenoménem, tedy s narůstající tíží choroby a/nebo

častější manifestací choroby s každou další postiženou generací. Protože projevy některých FPF nezahrnují jen plicní tkáň, je doporučeno ptát se při odběru rodinné anamnézy nejen na přítomnost plicního onemocnění, ale i na výskyt jaterní cirhózy, aplastické anémie, předčasného šedivění vlasů, neurologických abnormalit a onemocnění štítné žlázy (6).

Při určení fenotypu postižení postupujeme stejně jako u jiných intersticiálních plicních procesů (anamnéza, fyzikální vyšetření, screening autoprotilátek, počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností (HRCT) hrudníku, vyšetření plicních funkcí, bronchoskopie s bronchoalveolární laváží, transbronchiální biopsie případně kryobiopsie či chirurgická plicní biopsie). Důležité je identifikovat faktory, které mohou průběh onemocnění modifikovat nebo zhoršovat (kouření, environmentální a pracovní expozice, medikace, komorbidity). Vzhledem k tomu, že ne u všech nositelů genové mutace dojde k manifestaci onemocnění, hrají tyto zevní faktory v patogenezi též důležitou úlohu.

Genetické dispozice

V souvislosti s FPF byly popsány patogenní varianty řady genů. U FPF nalézáme varianty genů, které jsou v populaci vzácné (alelické frekvence alel < 0,1 % u tzv. genů velkého dopadu – major). Dědičnost FPF se řídí Mendelovými zákony (především autozomálně dominant-

Obr. 3. Postup genetického testování při podezření na familiární plicní fibrózu (FPF)**Obr. 4.** Skrínink a sledování asymptomatických členů rodiny s FPF. Podle Borie a kol. (14)

ni). Jak už ale bylo uvedeno výše, penetrance onemocnění je velice variabilní. Na rozdíl od vzácných variant genů s velkým dopadem mají běžné varianty menší účinek, ale jsou přítomny v populaci s vyšší frekvencí a celkově mohou přispět k většímu riziku rozvoje onemocnění – tyto varianty lze nalézt především u sporadických forem nemoci.

Genetické analýzy pacientů s FPF odhalily, že nemoc může být způsobena geny telomerázové katalytické aktivity (TERT-telomerase

reverse transcriptase; TERC-telomerase RNA component); geny ovlivňující biogenezi telomeráz (DKC1-dyskerin; PARN-polyadenylation-specific ribonuclease deadenylation nuclease; NAF1-nuclear assembly factor 1 ribonucleoprotein) a geny, které mění telomery (TINF2-telomere-interacting factor 2; RTEL1-regulator of telomere-elongation helicase-1). Mutace spojené s FPF na počátku dospělosti se méně často nalézají v genech, které kódují surfaktantové proteiny (SFTPA1, SFTPA2 a SFTPC). Byly také popsány vzácné bíalelické varianty v genech kódujících surfaktant protein B (SFTPB) a v genu pro ATP-vázající kazetový protein (ABCA3 – ATP-binding cassette subfamily A member). Celkem mutace v SFTPC, SFTPA2, TERT a TERC objasňují maximálně 20 % všech případů FPF. Byly však pozorovány i běžné varianty (frekvence alel v populaci nad 5 %) v genech spojených s rizikem FPF, nejčastěji byl pozorován jednonukleotidový polymorfismus (SNP) rs35705950 genu MUC5B (mucin 5 B) (7–10).

U koho indikovat genetické vyšetření pro podezření na FPF

- intersticiální plicní proces u dvou a více příbuzných prvního nebo druhého stupně
 - intersticiální plicní postižení před 40. rokem věku, pokud se u příbuzných prvního nebo druhého stupně vyskytuje krevní onemocnění, jaterní onemocnění, neurologické symptomy nebo poruchy funkce štítné žlázy (tabulka 2), případně malignity v mladším věku
- Indikace a postup genetického testování u pacientů s podezřením na FPF shrnuje obrázek 2.

Vyhledávání a sledování rodin s FPF

Bohužel jednotná doporučení k provedení genetického testování neexistují. Odrazit se ale lze od bodů uvedených v předchozím odstavci. Genetické vyšetření indikuje genetik nejlépe po konzultaci s pneumologem věnujícím se intersticiálním plicním procesům. Na webu Společnosti lékařské genetiky a genomiky (<http://www.slg.cz>) lze nalézt seznam genetických ambulancí a databázi laboratoří molekulární genetiky (12). Příslušnou laboratoř pro analýzu konkrétního případu lze filtrovat podle genu, který bychom chtěli testovat. V případě nejasných nálezů a dosud neanotovaných variant genů je možné kontaktovat autory tohoto sdělení.

Je-li genetikem indikováno vyšetření patogenních variant genů spojených s FPF, lze se nejdříve zaměřit na vyšetření variant genů, které již byly s FPF asociovány dle literatury. Pokud nejsme úspěšní, pak lze použít metody exomového sekvenování a hledání variant genů, které dosud nebyly popsány. V tomto případě je nutné sekvenovat nejen probanda, ale rovněž jeho příbuzné, kteří dané onemocnění mají, i ty, kteří ho nemají. Srovnáním nalezených variant s fenotypem lze vytipovat geny, které hrají v rozvoji nemoci roli. Tyto nálezy je ale dále nutné ověřit analýzami in silico a případně i funkčním testováním. Postup takového vyšetření je uveden například v práci Doubková a kol. (13).

Uvedený postup schematicky shrnuje obrázek 3.

Skrínink a sledování asymptomatických členů rodiny probanda s FPF shrnuje obrázek 4.

Léčba FPF

Specifická léčba FPF není známa. U pacientů s multiorgánovým postižením se nezdá setkáváme s postupnou manifestací obtíží, která může vést k selhání funkce postiženého orgánu před rozvojem intersticiálního plicního procesu. Např. u pacientů s defektem GATA2 se může jednat o myelodysplastický syndrom nebo akutní leukemii, jejímž řešením může být transplantace krvetvorných buněk; u pacientů s Acadianskou variantou Fanconioho syndromu může jít selhání ledvin s nutností jejich transplantace (15, 16). V těchto případech dochází k rozvoji intersticiálního plicního postižení po transplantaci, a to pak může být příčinou smrti postiženého jedince.

LITERATURA

- Borie R, Crestani B. Familial pulmonary fibrosis: a world without frontiers. *J Bras Pneumol* 2019; 45: e20190303.
- Kaur A, Mathai S, Schwartz DA. Genetics in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis, prognosis and treatment. *Front Med* 2017; 4: 154.
- Doubková M, Trizuljak J, Vzralová Z, et al. Novel genetic variant of HPS1 gene in Hermansky-Pudlak syndrome with fulminant progression of pulmonary fibrosis: a case report. *BMC Pulm Med* 2019; 19: 178.
- Krauss E, Gehrken G, Drakopanagiotakis F, et al. Clinical characteristics of patients with familial idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine* 2019; 19: 130.
- Hortense AB, Santos MK, Wada D, et al. Familial pulmonary fibrosis: a heterogeneous spectrum of presentations. *J Bras Pneumol* 2019; 45: e20180079.
- Borie R, Kannengiesser C, Fontbrune FS, et al. Management of suspected monogenic lung fibrosis in a specialised center. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160122.
- Armanious MY, Chen JJ-L, Cogan JD, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1317–1326.
- Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, et al. Adult-onset pulmonary fibrosis cause by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 7552–7557.
- Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet* 2013; 45: 613–620.
- Roy MG, Livraghi-Buttrico A, Fletcher AA, et al. Muc5b is required for airway defence. *Nature* 2014; 505: 412–416.
- Kropski JA, Young LR, Cogan JD, et al. Genetic Evaluation and Testing of Patients and Families with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195: 1423–1428.
- Společnost lékařské genetiky a genomiky. <http://www.slg.cz>. Navštíveno dne 27. 2. 2020.
- Doubková M, Staňo Kozubík K, Radová L, et al. A novel germline mutation of the SFT-PA1 gene in familial interstitial pneumonia. *Hum Genome Var* 2019; 6: 12.
- Borie R, Kannengiesser C, Gouya L, et al. Pilot experience of multidisciplinary team discussion dedicated to inherited pulmonary fibrosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2019; 14: 280.
- Hartmannová H, Piherová L, Tauchmannová K, et al. Acadian variant of Fanconi syndrome is caused by mitochondrial respiratory chain complex I deficiency due to a non-coding mutation in complex I assembly factor NDUF6. *Hum Mol Genet* 2016; 25: 4062–4079.
- Donadieu J, Lamant M, Fieschi C, et al. Natural history of GATA2 deficiency in a survey of 79 French and Belgian patients. *Haematologica* 2018; 103: 1278–1287.
- Kazzi B, Lederer D, Arteaga-Solis E, et al. Recurrent diffuse lung disease due to surfactant protein C deficiency. *Respir Med Case Rep* 2018; 25: 91–95.
- Silhan LL, Shah PD, Chambers DC, et al. Lung transplantation in telomerase mutation carriers with pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2014; 44: 178–187.
- Bennett D, Refini RM, Valentini ML, et al. Pirfenidone Therapy for Familial Pulmonary Fibrosis: A Real-Life Study. *Lung* 2019; 197: 147–153.
- Mangaonkar AA, Ferrer A, Pinto E Vairo F, et al. Clinical Correlates and Treatment Outcomes for Patients With Short Telomere Syndromes. *Mayo Clin Proc* 2018; 93: 834–839.



ORGANIZUJEME vzdělávací akce pro lékaře a další zdravotníky

KONGRESY | KONFERENCE | WORKSHOPY | VZDĚLÁVACÍ CYKLY | E-LEARNING



20 akcí/rok
pod hlavičkou
SOLEN



ZORGANIZUJEME I VAŠI AKCI

20letá zkušenost s organizací
spolehlivé technické zázemí
web akce na míru
včetně on-line registrace
zajištění všech tiskovin
a propagace ...



40 akcí/rok
pořádaných
na klíč



Ing. Jana Tajovská
jednatelka a ředitelka firmy
tajovska@solen.cz / 777 577 423



Ing. Aleš Darebník
vedoucí kongresového oddělení
darebnik@solen.cz / 777 714 671

KONTAKTY

www.solen.cz

Nové dělení krystalopatií z pohledu nefrologa

Petra Bachroňová, Ivan Rychlík

I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha

Krystal je pevná látka s geometrickým tvarem, jejíž atomy, ionty nebo molekuly jsou uspořádány v pravidelné struktuře. Při náhodném uspořádání částic mluvíme o látkách amorfních, které mohou také vytvářet krystalu podobné částice. Krystalopatie je onemocnění, u kterého v patogenezi poškození tkáně hrají roli krystaly a krystalu podobné částice. Na vzniku krystalopatií se obecně podílí několik predominantních patofyziologických mechanismů: nekroinflamace, chronická remodelace tkání, která vede k jejich atrofii a jizvení, a obstrukce vývodů, dutin nebo cév většími krystalovými masami či konkrementy. Základní rozdělení krystalopatií v nefrologii je následující: renovaskulární krystalopatie (typ 1), tubulární krystalopatie (typ 2) a nakonec urolitiáza (typ 3) (Tab. 1). Problematika krystalopatií je v dnešní medicíně opomíjena nejen v kruzích široké odborné veřejnosti v oblasti vnitřního lékařství, ale také v okruhu specialistů – nefrologů, urologů a jiných. Jedním z možných důvodů může být i komplikovanost a obtížná uchopitelnost při studiu daného obsáhlého tématu, proto je cílem tohoto článku poskytnout přehled nejnovějších poznatků a možných přístupů k této problematice.

Klíčová slova: hyperurikemie, cholesterolová embolie, krystalopatie, oxalát, tubulointerstiální nefritida, urolitiáza.

Crystallopathy – underestimated entity in nephrology

Crystal is a solid particle with a geometric shape because its atoms, ions, or molecules are arranged in a regular ordered structure. However, in case of accidental order of the particles, we are talking about the amorphous substances which can also form crystal-like particles. Crystallopathy is a disease that involves crystals of crystal-like particulate matter in the pathogenesis of tissue injury. Generally, several predominant pathophysiological mechanisms are involved in the formation of crystallopathies: necroinflammation, chronic remodeling of tissues leading to their atrophy and scarring, and obstruction of ducts, cavities or vessels by larger crystalline masses or stones. The basic distribution of crystallopathies in nephrology is as follows: renovascular crystallopathy (type 1), tubular crystallopathy (type 2), and finally urolithiasis (type 3) (tab. 1). Nowadays, the issue of crystallopathies in general medicine is omitted frequently not only among a wide range of professionals in the field of internal medicine but also in the field of specialists – nephrologists, urologist etc. One of the possible reasons may be the complexity and difficulty of grasping a wide-ranging topic, so it is our intention to provide an overview of the latest findings and possible approaches to this problem.

Key words: hyperuricemia, cholesterol embolism, crystallopathy, oxalate, tubulointerstitial nephritis, urolithiasis.

Úvod

Krystal je pevná látka s geometrickým tvarem, jejíž atomy, ionty nebo molekuly jsou uspořádány v pravidelné struktuře. Při náhodném uspořádání částic mluvíme o látkách amorfních, které mohou také vytvářet krystalu podobné částice. V přírodě mohou organismy katalyzovat agregaci atomů a iontů do amorfních krystalů, ze kterých pak vytvářejí komplexní struktury, jakými jsou např. korály, kosti nebo zuby. Na nesprávném místě může být tento proces poškozující, klasickým příkladem jsou kalcifikace cévní stěny.

Krystalopatie je onemocnění, u kterého v patogenezi poškození tkáně hrají roli krystaly a krystalu podobné částice. Depozice krystalů, proteinů nebo jiných částic přenášených v vzduchu může způsobit rozličné chorobné stavy, které se mohou manifestovat jako akutní nebo chronické orgánové postižení. Pokud jde o krystaly, v ledvinách mohou indukovat značně široký rozsah poškození, a to v závislosti na lokalizaci a dynamice jejich depozice. Na vzniku krystalopatií se obecně podílí několik predominantních patofyziologických mechanismů:

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Petra Bachroňová, petra.bachronova@fnkv.cz

I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(6): 371–377

Článek přijat redakcí: 29. 1. 2019

Článek přijat po recenzích k publikaci: 15. 11. 2019

Tab. 1. Přehled krystalopatií v nefrologii; upraveno podle (1, 19)

Krystalopatie v nefrologii	
Onemocnění	Krystal; forma renálního poškození
Renovaskulární krystalopatie (typ 1)	
Cholesterolová krystalová embolie	cholesterol; AKI
Ateroskleróza a nefroangioskleróza	cholesterol, apatit, kalciumfosfát; CKD
Tubulární krystalopatie (typ 2)	
Paraproteinem indukované krystalové nefropatie	
■ myelomová ledvina	monoklonální lehké řetězce; AKI/CKD
■ proximální tubulopatie s/nebo bez Fanconioho syndromu	monoklonální lehké řetězce; CKD
Dietou/léky indukovaná krystalová nefropatie	
■ tumor lysis syndrom	kyselina močová; AKI
■ nadměrný dietní příjem oxalátů	kalciumoxalát monohydrát (whewellit), kalciumoxalát dihydrát (weddellit); AKI
■ nadměrný dietní příjem kyseliny močové/dna	kyselina močová; CKD
■ lékově indukovaná krystalurie	lékové krystaly; AKI
■ akutní fosfátová nefropatie	kalciumfosfát; AKI
Cholemická krystalová nefropatie	žlučové pigmenty, AKI
Enterální krystalové nefropatie	
■ celiakie, idiopatické střevní záněty	kalciumoxalát monohydrát (whewellit), kalciumoxalát dihydrát (weddellit); AKI
■ bariatrické chirurgické zákroky	kalciumoxalát monohydrát (whewellit), kalciumoxalát dihydrát (weddellit); AKI
■ syndrom krátkého střeva	kalciumoxalát dihydrát (weddellit); AKI
Myogenní krystalová nefropatie (rabdomyolýza)	
Genetická onemocnění	
■ genetické formy RTA	kalciumhydrogenfosfát dihydrát (brushit), kalciumkarbonát, kalciumoxalát, kalciumfosfát, magneziumamoniumfosfát hexahydrát (struvit); CKD
■ genetické formy hyperurikozurie	kyselina močová; CKD
■ primární hyperoxalurie	kalciumoxalát monohydrát (whewellit), kalciumoxalát dihydrát (weddellit); CKD
■ cystinóza	cystin, CKD
■ genetická onemocnění způsobující nefrokalcinózu	kalciumfosfát, kalciumpyrofosfát; CKD
(Dentova nemoc, idiopatická infantilní hyperkalcemie a hyperkalciurie a další)	
Urolitiáza (krystalopatie močového traktu) (typ 3)	
Genetická onemocnění	
■ genetické formy RTA	kalciumhydrogenfosfát dihydrát (brushit), kalciumkarbonát, kalciumoxalát, kalciumfosfát, magneziumamoniumfosfát hexahydrát (struvit); kolika
■ genetické formy hyperurikozurie	kyselina močová; kolika
■ primární hyperoxalurie	kalciumoxalát monohydrát (whewellit), kalciumoxalát dihydrát (weddellit); kolika
■ cystinóza	cystin, kolika
■ genetická onemocnění způsobující nefrokalcinózu	kalciumfosfát, kalciumpyrofosfát; kolika
(Dentova nemoc, idiopatická infantilní hyperkalcemie a hyperkalciurie a další)	
Dietou/léky indukovaná urolitiáza	lékové krystaly, kalciumoxalát, kalciumfosfát; kolika
Hyperurikozurické syndromy	kyselina močová; kolika
Enterální urolitiáza	
■ celiakie, idiopatické střevní záněty	kalciumoxalát monohydrát (whewellit), kalciumoxalát dihydrát (weddellit); kolika
■ bariatrické chirurgické zákroky	kalciumoxalát monohydrát (whewellit), kalciumoxalát dihydrát (weddellit); kolika
■ syndrom krátkého střeva	kalciumoxalát dihydrát (weddellit); kolika
Urolitiáza asociovaná s infekcí	magneziumamoniumfosfát, karbonátapatit, amoniumurát; kolika

AKI – akutní renální poškození, CKD – chronické onemocnění ledvin, RTA – renální tubulární acidóza

nekroinfamace, chronická remodelace tkání, která vede k jejich atrofii a jizvení, a obstrukce vývodů, dutin nebo cév většími krystalovými masami či konkrementy. Na základě dosavadních znalostí o těchto patofyziologických mechanismech vedoucích k různým typům krystalů indukovaného renálního poškození, můžeme krystalové nefropatie rozdělit na 3 základní typy:

- renovaskulární krystalopatie (typ 1),
- tubulární krystalopatie (typ 2),
- urolitiáza (typ 3) (Tab. 1).

Klinicky se mohou manifestovat pod obrazem akutního renálního poškození, progresivního chronického onemocnění ledvin a formou renální koliky (1, 2).

Renovaskulární krystalopatie (typ 1)

Renovaskulární poškození u tohoto typu krystalopatie je způsobené krystaly cholesterolu. Nejedná se však o typickou depozici krystalů v pravém slova smyslu, ale spíše o významnou roli cholesterolových krystalů v patogenezi dané entity.

Cholesterolová krystalová embolie

Také známá jako ateroembolická nemoc, je multisystémové onemocnění, které je charakterizované okluzí malých arterií embolií cholesterolových krystalů, pocházejících z erodovaných aterosklerotických plátů z aorty. Jedná se tedy o mikroembolizaci krystalů cholesterolu. Postižení malých arterií (150–200 µm v průměru) se může manifestovat poškozením ledvin, gastrointestinálního traktu, kůže, nervového systému a dalších orgánových soustav, ale anatomická poloha ledvin v blízkosti abdominální aorty je činí nejčastěji postiženým orgánovým systémem. Formace komplikované aterosklerotické léze je základem pro vznik cholesterolové embolie. Pláty s velkým jádrem bohatým na lipidy a tenkou fibrózní čepičkou jsou nejvíce ohroženy rupturou, ke které může dojít v důsledku různých mechanických a hemodynamických vlivů (např. vaskulární chirurgické intervence, katetrizační zákroky, rovněž i antikoagulační terapie či spontánní ruptura). Výsledkem je uvolnění základní matrix bohaté na extracelulární cholesterol. Klinické důsledky cholesterolové embolie mohou být různorodé, od asymptomatického průběhu, kdy je diagnóza stanovena na základě provedené renální biopsie, až po akutní renální poškození, které se rozvine s odstupem několika dnů v návaznosti na vyvolávající moment. Často je přítomna embolizace i do jiných částí orgánů, především do periferie řečiště končetin, např. akutní ischemie prstu („blue toe syndrome“) (3).

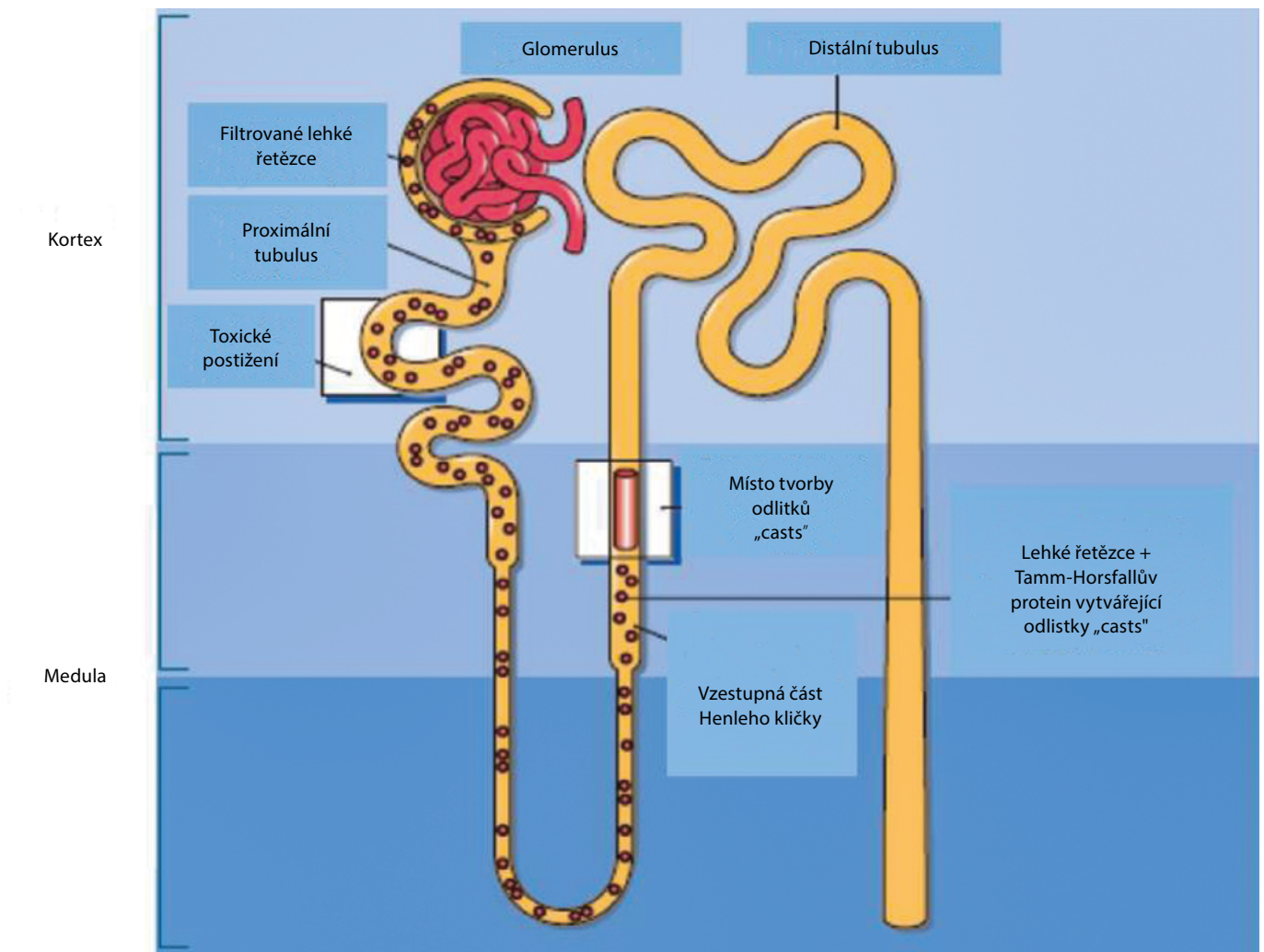
Ateroskleróza a nefroangioskleróza

Klinickou jednotkou typickou pro tento typ renovaskulárního poškození, kterého podkladem jsou v principu cholesterolové a jiné typy krystalů (apatit, kalciumfosfát), je stenóza renální arterie. Arteriální hypertenze je jedním z nejčastějších klinických příznaků ischemického renálního poškození v důsledku stenózy renálních arterií, kdy renální hypoperfuze indukuje perzistentní aktivaci renin-angiotenzinového systému a hypertenzi. Následně perzistentní renální ischemie vede k renální atrofii a chronickému onemocnění ledvin, které je charakterizované glomerulosklerózou, ztrátou nefronů a intersticiální fibrózou (1).

Tubulární krystalopatie (typ 2)

Tubulární krystalopatie jsou výsledkem precipitace minerálů, proteinů nebo léků uvnitř tubulárního lumen (4). V závislosti na rychlosti depozice krystalů a dalších faktorů, jakými může být zejména stupeň hydratace, může dojít buď k akutnímu renálnímu poškození, nebo chronickému renálnímu onemocnění. Při akutním renálním poškození dochází k poškození renálních funkcí v důsledku akutní supersaturace glomerulárního ultrafiltrátu, která indukuje náhlý začátek formace krystalů, vedoucí k akutnímu krystalu indukovanému poškození tubulárních buněk a zánětu intersticia. Základními patofyziologickými mechanismy podílejícími se na tomto druhu renálního poškození jsou přímá a nepřímá krystalová

Obr. 1. Místa renálního poškození filtrovanými volnými lehkými řetězci v průběhu tubulu; upraveno podle (23)



cytotoxicita, krystaly indukovaný zánět a zánětem zprostředkovaná nekróza buněk, nekroinflamace.

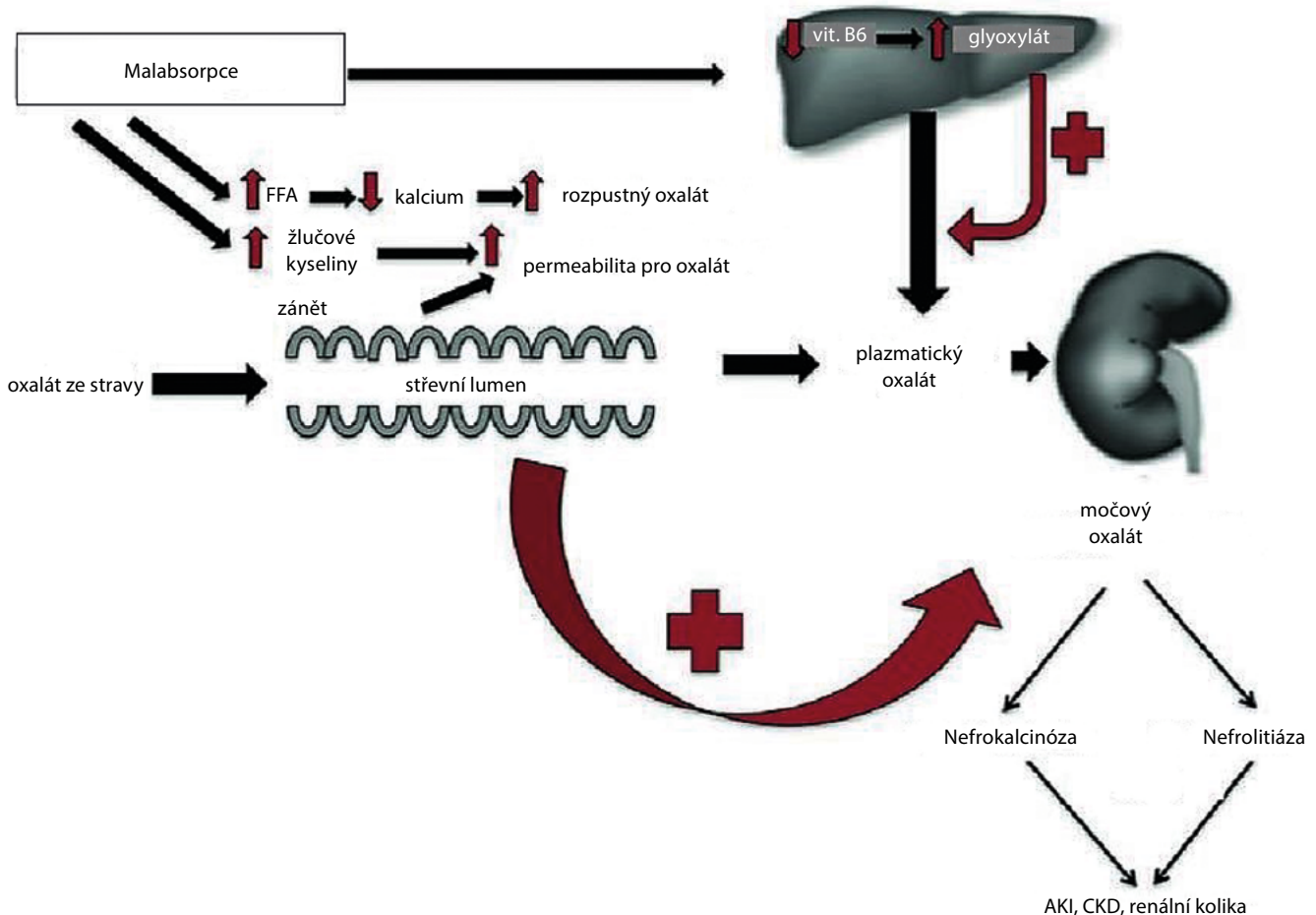
Zejména u některých hematologických onemocnění či u pacientů podstupujících onkologickou léčbu pomocí chemoterapie (monoklonální gamapatie, léčba leukemie či lymfomů), je nutné pomýšlet v rámci diferenciální diagnostiky renálního poškození na přítomnost tubulárního postižení, tubulární krystalopatie. Nemoci plazmatických a B buněk vedoucí k **paraproteinemii** mohou způsobit různé druhy renálního poškození. Nemoci tubulů u pacientů s myelomem souvisí se zacházením s volnými lehkými řetězci (FLCs – free light chains) v průběhu tubulární části nefronu. FLCs jsou volně filtrovány glomerulem a posléze reabsorbovány a hydrolyzovány proximálními tubuly. Jejich nadprodukce vede k překročení kapacity proximálních tubulárních buněk k jejich zpracování, a ty jsou pak vyloučeny močí. Místo a konkrétní patologické renální postižení jsou specifické pro fyzikálně-chemické vlastnosti FLCs, a důležitou roli hrají zejména pH tubulární tekutiny a koncentrace chloridu sodného. Ke vzniku tubulární krystalopatie dochází typicky při poškození distálního tubulu volnými lehkými řetězci, které je asociované s mnohočetným myelomem. Označujeme ho jako myelomovou ledvinu (myeloma cast nephropathy, light chain cast nephropathy, odlitková nefropatie). V důsledku interakce filtrovaných FLCs s Tamm-Horsfallovým proteinem je formace tzv. odlitků (casts) v distálním tubulu s jeho následnou obstrukcí, rupturou a sekundárním zánětem (Obr. 1). Z nejnovějších poznatků vyplývá, že ke krystaly indukovanému poškození dochází i v proximální části tubulu. Může být

značně široké, od jemného narušení transportních mechanismů až po buněčnou apoptózu či nekrózu, akutní renální poškození či tubulointerstiální nefritidu. Nejčastějším onemocněním proximálního tubulu asociovaným s přítomností volných lehkých řetězců je proximální tubulární acidóza, s klinickými projevy jedné nebo jako kombinace abnormalit na sodíku závislého transportu, např. bikarbonaturie, glykosurie, aminoacidurie, ztráty draslíku, fosfaturie a hyperurikosurie (částečný či kompletní Fanconiho syndrom). Hlavním patofyziologickým mechanismem je blokáda těchto transportních mechanismů FLCs přímou vazbou na membránové proteiny, ale i cytoplazmatická depozice krystalických nebo nekrystalických FLCs. Fanconiho syndrom se může vyskytovat s/bez krystalického usazování

Tab. 2. Rozdělení močových kamenů dle etiopatogeneze; upraveno podle (19)

Neinfekční kameny
kalciumoxalát
kalciumfosfát
kyselina močová
Kameny asociované s infekcí
magneziumamoniumfosfát
karbonátapatit
amoniumurát
Genetické příčiny
cystin
xantin
2,8-dihydroxyadenin
Lékové kameny

Obr. 2. Schematické znázornění patofyziologie enterální hyperoxalurie; upraveno podle (8)



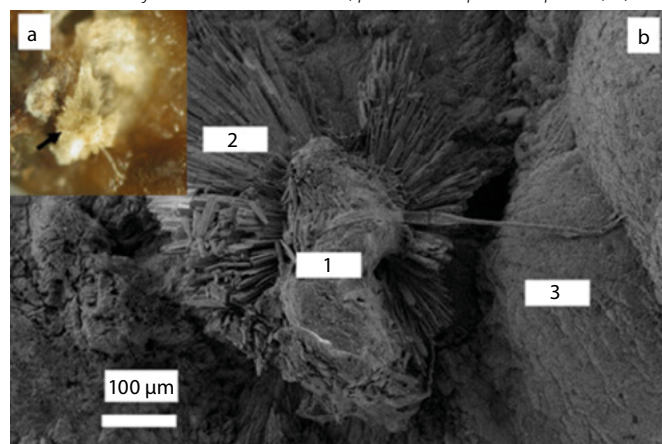
lehkého řetězce v buňkách proximálního tubulu, a naopak, ne všichni pacienti, kteří vykazují krystaly FLCs, mají vždy FS (5).

U pacientů podstupujících onkologickou léčbu chemoterapií může rovněž dojít ke vzniku tubulární krystalopatie, a to v důsledku rozvoje **tumor lysis syndromu**, který nastane, když nádorové buňky uvolní svůj obsah do krevního řečiště, buď spontánně, nebo v reakci na léčbu, což vede k charakteristickým nálezům – hyperurikémii, hyperkalemii, hyperfosfatemii a hypokalciemii (6). V důsledku markantního uvolňování kyseliny močové může docházet k precipitaci urátových krystalů uvnitř nefronu, zejména v podmínkách sníženého stavu hydratace, hypotenze, preexistujícího renálního poškození, snížené diurézy, což následně může vést k obstrukci distálních tubulů a sběrných kanálků.

Další skupinou pacientů, u kterých může dojít ke vzniku tubulární krystalopatie, jsou pacienti s onemocněním jater a střev. Onemocnění gastrointestinálního systému (GIT), jakými jsou celiakie, idiopatické střevní záněty, či předchozí operace GIT (bariatrická chirurgie, střevní bypass) mohou být asociovány s **oxalátovou nefropatií** (7). Oxalát je iont tvořící sůl kyseliny šťavelové, která může vytvářet tyto soli s různými kationty, jako je sodík, draslík, hořčík a vápník. Ačkoli oxalát sodný, šťavelan draselný a oxalát hořečnatý jsou ve vodě rozpustné, oxalát vápenatý je téměř nerozpustný. Oxalát je produkován endogenní cestou v játrech jako konečný produkt metabolismu některých aminokyselin, nebo je přijímán exogenně a absorbován žaludkem, tenkým střevem a tračníkem. Oxalát může být vylučován, buď rozpuštěn v moči, vysrážen vápníkem ve stolici nebo metabolizován střevní mikroflórou. Obecně v závislosti na dietním příjmu, denní močová exkrece oxalátů se u zdravých jedinců pohybuje mezi 10–40 mg/24 h (0,1–0,45 mmol/24 h). Koncentrace nad 40–45 mg/24 h (0,45–0,5 mmol/24 h) je považována za klinickou **hyperoxalurii**. Můžeme ji rozdělit do dvou skupin, primární a sekundární hyperoxalurie. Primární hyperoxalurie je důsledkem ve většině případů dědičné deficiencie hepatálních enzymů, vedoucí k zvýšené endogenní syntéze oxalátů. Ostatní příčiny hyperoxalurie označujeme jako sekundární. Výše zmiňovaná onemocnění GIT jsou spojena se zvýšenou intestinální absorpcí oxalátu v důsledku malabsorpčních syndromů, vedoucí k hyperoxalemii a následně tedy k sekundární hyperoxalurii. U těchto onemocnění dochází ke zvýšení rozpustnosti oxalátu ve střevním lumen a souběžnému vzrůstu propustnosti střev pro oxalát v důsledku přítomných žlučových solí a zánětu střevní sliznice. Za normálních podmínek se vápník ze stravy váže na oxalát ve střevě a vytváří nerozpustný kalciumoxalát, který se vylučuje do stolice. V těchto případech ale neabsorbované mastné kyseliny místo toho váží vápník v tenkém střevě a činí ho tak nedostupným pro vznik kalciumoxalátu, následkem je přítomnost velkého množství rozpustných forem oxalátu ve střevním lumen, které se pasivně resorbuje do krve, a následně do ledvin. Ke krystalizaci oxalátu dochází v distálním tubulu, který je místem tubulární sekrece kalcia. Následná formace mikrokystalů kalciumoxalátu, jejich adheze a následně růst krystalů mohou vést k difúzní renální kalcifikaci (nefrokalcinóza), nebo méně často k obstrukční nefropatii (nefrolitiáza) (Obr. 2) (1, 7, 8).

K tubulárnímu poškození dochází také u pacientů s pokročilým onemocněním jater s vysokou hladinou bilirubinu a žlučových kyselin, s klinickými projevy těžkého ikteru, a to v důsledku přímé **toxicity bilirubinu** či

Obr. 4. a) Mikroskopický aspekt Randallova plaku (RP), který se sestává z kombinace urátu sodného a apatitu (černá šipka)
b) RP (oblasti 1 a 2) připojené ke konkrementu z whewellitu (oblast 3). Krystalky urátu sodného jsou viditelné v oblasti 2; převzato a upraveno podle (22)



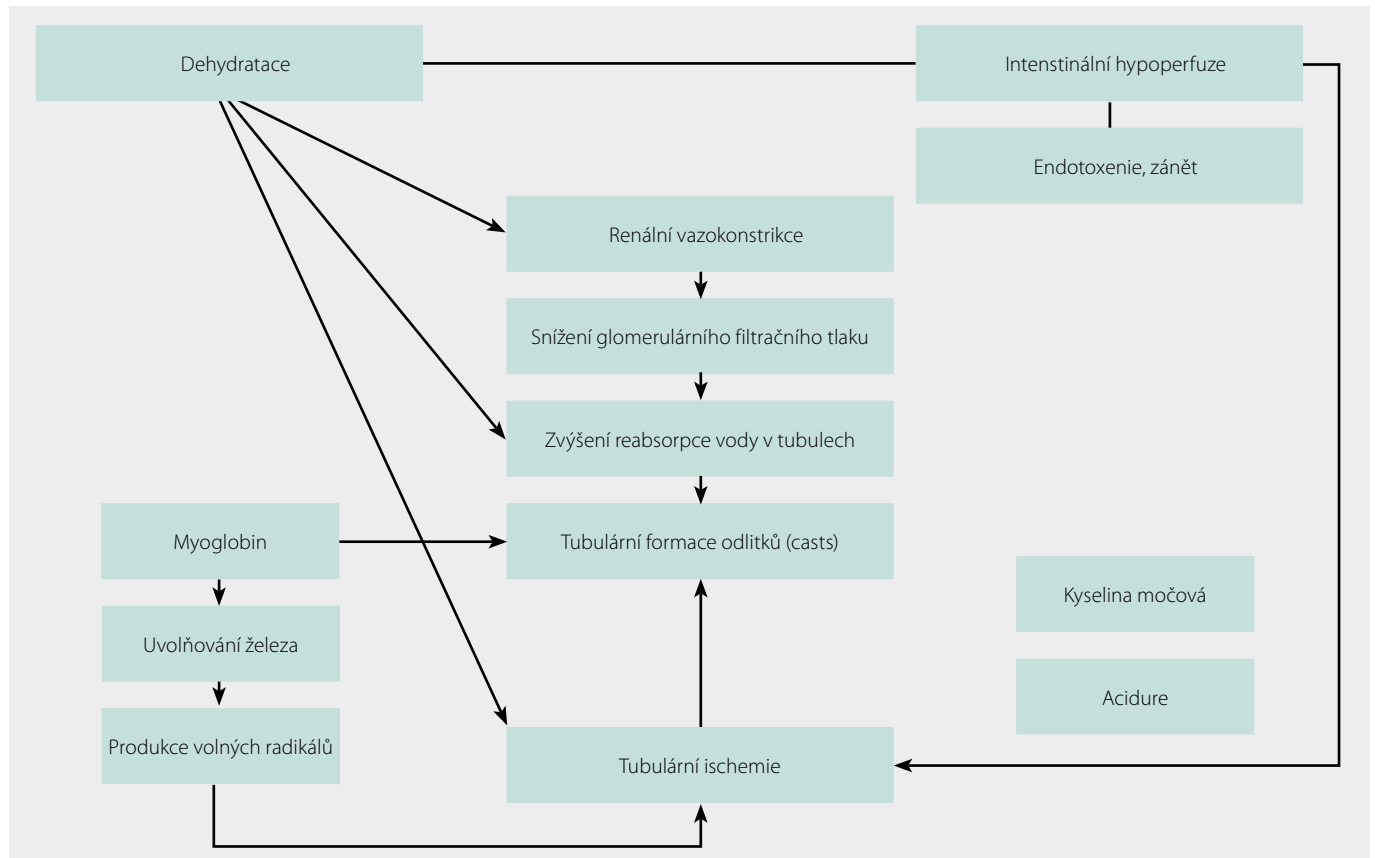
žlučových kyselin na tubulární buňky, nebo jako následek jejich precipitace a tvorby tzv. odlitků (casts), které obturují nefrony, což je mechanismus analogický k poškození u pacientů s mnohočetným myelomem a rabdomyolýzou (1, 9).

Rabdomyolýza

Představuje další patologický stav, u kterého dochází k formaci intratubulárních krystalů, jejich precipitaci a obstrukci tubulů, s následným rozvojem akutního renálního poškození. Při rabdomyolýze dochází k rozpadu příčné pruhované svalstva z mnoha různých příčin. Narušení integrity svalových buněk vede k uvolnění nitrobuněčných svalových komponent do extracelulární tekutiny a cirkulace (myoglobin, elektrolyty a ostatní proteiny a enzymy). Hlavními patofyziologickými mechanismy vzniku akutního renálního poškození v důsledku rabdomyolýzy jsou renální

Tab. 3. Hlavní složky močových kamenů; upraveno podle (19)

Chemický název	Mineralogický název
Kalciumoxalát monohydrát	Whewellit
Kalciumoxalát dihydrát	Weddellit
Kalciumfosfát	Apatit
Kalciumhydroxyfosfát	Karbonatapatit
b-trikalciumfosfát	Whitlockit
Karbonátapatit	Dahllit
Kalciumkarbonát	Aragonit
Oktakalciumfosfát	
Kalciumhydrogenfosfát dihydrát	Brushit
Kyselina močová	Uricit
Amoniumurát	
Magneziamoniumfosfát hexahydrát	Struvit
Cystin	
Xantin	
2,8-dihydroxyadenin	
Cholesterol	
Protein	
Kalcit	
Kaliumurát	
Lékové kameny	
Konkrementy z cizích těles	

Obr. 3. Patofyziologie vzniku akutního renálního poškození u rhabdomyolýzy; upraveno podle (12)

vazokonstrikce, intraluminální formace precipitátů a přímá cytotoxicita hemu. Myoglobin je volně vázán na plazmatické globuliny a pouze malé množství se dostává do moči. Když se uvolní masivní množství myoglobinu, dojde k překročení vazební kapacity plazmatických proteinů. Myoglobin je přitom snadno filtrován glomerulární bazální membránou. V tubulech dochází k postupné reabsorbci vody a koncentrace myoglobinu při tom proporcionálně stoupá, dokud nedojde k jeho precipitaci a následně k formaci odlitků (casts). Dehydratace a renální vazokonstrikce, které snižují tubulární tok a zvyšují reabsorbci vody, podporují tento proces. Vysoká míra generace a močová exkrece kyseliny močové (z dezintegrováných buněčných jader) dále přispívá k tubulární obstrukci tvorbou odlitků kyseliny močové. Dalším faktorem, který podporuje precipitaci myoglobinu a kyseliny močové, je nízké pH tubulární moče, což je časté kvůli přítomné acidóze v důsledku uvolňování organických kyselin z umírajících svalových buněk. Degradace intratubulárního myoglobinu vede k uvolnění volného železa, který katalyzuje produkci volných radikálů a dále zvyšuje ischemické poškození (Obr. 3) (10–13).

Dalším faktorem, který podporuje rozvoj tubulární krystalopatie, je akutní či chronická **léková expozice**, dále expozice toxinům nebo výživovým elementům, které mají tendenci ke krystalizaci v moči. Velmi častým příkladem jsou dietní zdroje oxalátů, které mohou způsobovat **sekundární hyperoxalurii**, zejména pokud jsou přijímány v nadměrném množství. Jedná se o potraviny s vysokým obsahem oxalátů, např. špenát, červené řepy, fazolí, částečně i mrkve, hroznů, borůvek, pomerančů a grepů. Také obyčejný čaj, zejména silný černý čaj, rovněž kakao a čokoláda jsou vydatnými zdroji šťavelanů. Také v případě nadměrného příjmu suplementů vitamínu C se v těle vytvářejí oxaláty, které mohou vést ke vzniku krysta-

lopatie. Ke vzniku akutní oxalátové nefropatie může dojít i v případě akutní intoxikace etylenglykolem, kdy jeho metabolizace v játrech vede k tvorbě toxických produktů s následným rozvojem těžké metabolické acidózy. Mimo jiné metabolity dochází k produkci velkého množství oxalátů, který akumuluje v krvi a ostatních orgánech, s následnou precipitací s kalciumem za vzniku kalciumoxalátu. Dochází k jeho depozici v mozku, srdci, ledvinách a plicích. Následkem je mimo jiné akutní renální selhání, riziková je rovněž možná těžká hypokalcemie (14). Pozornost rovněž zasluhují běžně používaná projímadla sloužící k očistě střev před plánovanými diagnostickými či terapeutickými zákroky na střevě, či při těžké zácpě, natrium-fosfátová projímadla. Existují četné kazuistiky s popsáním rozvojem akutní fosfátové nefropatie s tvorbou intratubulárních kalciumfosfátových precipitátů v těsné návaznosti na použití výše zmiňovaného prostředku k očistě střev (15, 16). Krystalurie se může rovněž vyskytovat v návaznosti na užití některých léků, např. indinavir (antiretroviróvá terapie), acyclovir (antivirová terapie), dále běžně používaný sulfametoxazol (antibiotická terapie), zejména v podmínkách sníženého stavu hydratace a podávání vysokých dávek, kdy dochází k precipitaci těchto léčebných substancí v tubulech (17, 18).

Poslední velkou skupinou onemocnění s možným rozvojem tubulárních krystalopatií jsou nemocní s genetickým metabolickým či renálním onemocněním (genetické formy renální tubulární acidózy, hyperurikosurie, dále primární hyperoxalurie, cystinóza a mnoho dalších onemocnění) (1). Jedná se o skupinu onemocnění s nízkou prevalencí, manifestací zejména v dětském věku a s obtížnější diagnostikou. Při podezření na jedno z výše uvedených onemocnění je potřebná souhra jednotlivých lékařů poskytujících zdravotní péči, pediatr, nefrolog či urolog, a posléze molekulárně genetická analýza se stanovením definitivní diagnózy.

Urolitiáza (krystalopatie močového traktu) (typ 3)

Pod pojmem urolitiáza rozumíme výskyt kamene kdekoliv v močovém systému, v ledvinách (nefrolitiáza), ureteru (ureterolitiáza) nebo močovém měchýři (cystolitiáza) (1). Incidence urolitiázy závisí na zeměpisných, klimatických, etnických, dietních a genetických faktorech. Riziko rekurence je v podstatě determinováno samotným onemocněním nebo poruchou způsobující tvorbu kamenů. Proto se míra prevalence pohybuje od 1 % do 20 %.

Močové kameny lze rozdělit dle jejich etiopatogeneze vzniku do 4 skupin:

- ty, které jsou asociované s infekcí,
- neinfekčními příčinami,
- v důsledku genetických onemocnění,
- jako nežádoucí účinek léčiv (19).

Podrobněji je toto dělení rozvedeno v Tab. 2. Chemické složení kamenů je základem pro další diagnostická a léčebná rozhodnutí. Kameny jsou často tvořeny směsí více látek. Tab. 3 uvádí klinicky nejdůležitější látky a jejich minerální složky.

Mnoho různých faktorů přispívá k tvorbě urolitiázy, ale zejména některé genetické choroby asociované s nadprodukcí cystinu, kyseliny močové či oxalátů představují typický příklad krystalurie vedoucí k formaci močových kamenů (viz Tab. 1). Z nejnovějších výzkumů vyplývá, že existují nemoci, které jsou asociovány s genovými variantami kódujícími transport solutů v průběhu nefronu, s důsledkem jejich abnormálně zvýšené koncentrace v moči, supersaturace a následné tvorbě urolitiázy (1, 20). V neposlední řadě, strava bohatá na fruktózu či oxaláty společně s nízkým příjmem tekutin či jejich nadměrnou ztrátou pocením nebo průjmy, působí společně na tvorbu mikrokrystalů a formaci kamenů. Dalšími rizikovými faktory predisponující k tvorbě urolitiázy mohou být infekce s následnou tvorbou kamenů asociovaných s infekcí (např. struvit, karbonatapatit), zejména u infekčních agens produkujících ureázu, dále anatomické abnormality močového traktu, metabolický syndrom obecně, polycystické onemocnění ledvin, hyperparatyroidismus a mnoho dalších.

Nejčastějším klinickým projevem urolitiázy je renální kolika, bolest proměnlivé intenzity, šířící se obvykle z beder do podbřišku či genitálu, je způsobena obstrukcí vývodných cest močových. Často je doprovázena psychomotorickým neklidem a silným vegetativním doprovodem (pocení, nauzea, zvracení, možný je i rozvoj paralytického ileu). Průchod konkrementu nebo jeho odstranění zmírňuje tlak a bolest. Nejčastěji se kameny náhle mobilizují z kalichů ledvinové pánvičky, ale spouštějí me-

chanismus zůstává do značné míry neznámý. Při průchodu konkrementu může hrubý povrch kalkulu spolu s mechanickými silami peristaltiky ureteru způsobit poškození sliznice, krvácení a otok v místě obstrukce. Renální kolika je obvykle asociována s mírnou hydronefrózou, jejíž stupeň se odvíjí od velikosti daného konkrementu. Snížení diurézy není obvyklé, dokud nedojde k obstrukci odtoku moči z obou ledvin. Pacienti s chronickou urolitiázou mohou mít různorodou symptomatologii, od asymptomatického průběhu, přes tupou bolest v obdobné lokalizaci jako u renální koliky, dále hematurii, dysurické potíže, často v spojení s infekcí močových cest. Navzdory až alarmujícímu klinickému obrazu nemusí renální kolika nutně souviset s dlouhodobým poškozením funkce močových cest, pokud chronická obstrukce nevede k obstrukční nefropatii a nevratné ztrátě nefronů (1, 21). Tvorba močových konkrementů se často iniciuje na Randallových placích uvnitř ledvinové pánvičky. Představují bílé intersticiální apatitové plaky (kalciumfosfátové), které se vytvářejí podél tenkých částí Henleovy kličky. Randallovy plaky jsou hlavním místem tvorby konkrementů oxalátu vápenatého. Rozhraní mezi konkrementem a plakem představuje vícevrstvý lem sestávající z matrixových molekul jako je Tamm-Horsfallův protein (uromodulin) a krystalů oxalátu vápníku. Apatit ale není jedinou složkou, v chemické kompozici kamene je možné stanovit i přítomnost urátu sodného či jiných krystalů (Obr. 4). Ačkoliv uromodulin může inhibovat tvorbu krystalů v lumen distálního tubulu, je pravidelnou součástí krystalových plaků. Tubulární plaky ve sběrných kanálcích jsou rovněž místem tvorby konkrementů (brushitové a hydroxyapatitové kameny), protože v tomto segmentu renálních tubulů dosahuje koncentrace moči svého maxima. Tyto plaky se vyskytují u pacientů s močovými konkrementy v důsledku bariatrických operací, střevních resekcí, po ileostomii, nebo v důsledku onemocnění, jakými jsou primární hyperparatyreóza, primární hyperoxalurie nebo cystinurie (1,21).

Závěr

Tento stručný přehled značně různorodé problematiky krystalopatií v nefrologii dokládá široké spektrum možností poškození ledvin krystaly, a to v závislosti na jejich velikosti, renálním kompartmentu ve kterém působí a časovém vývoji onemocnění. Klasifikace krystalových nefropatií vychází klasického konceptu prerennálního, renálního a postrenálního poškození, a to z důvodu rozličné klinické symptomatologie jednotlivých patologických stavů. Další studium problematiky krystalopatií nám může přinést lepší porozumění patofyziologických mechanismů vedoucích k jednotlivým druhům poškození, a povede též k rozvoji nových diagnostických a následně i terapeutických postupů, s cílem zlepšení péče o pacienty s krystalovými nefropatiemi.

LITERATURA

1. Mulay SR, Anders HJ. Crystal nephropathies: mechanisms of crystal-induced kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 226–240.
2. Mulay SR, Anders HJ. Crystallopathies. *N Engl J Med* 2016; 374: 2465–2476.
3. Venturilli Ch, Jeannin G, Sottini L, et al. Cholesterol crystal embolism (atheroembolism). *Heart Int* 2006; 2: 155.
4. Herlitz LC, D'Agati VD, Markowitz GS. Crystalline nephropathies. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 713–720.
5. Doshi M, Lahoti A, Danesh FR, et al. Paraprotein-Related Kidney Disease: Kidney Injury from Paraproteins-What Determines the Site of Injury? *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 2288–2294.
6. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The Tumor Lysis Syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1844–1854.

7. Robijn S, Hoppe B, Vervaeet BA, et al. Hyperoxaluria: a gut-kidney axis? *Kidney Int* 2011; 80: 1146–1158.
8. Nazzari L, Puri S, Goldfarb DS. Enteric hyperoxaluria: an important cause of end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 31: 375–382.
9. van Slambrouck CM, Salem F, Meehan MM, et al. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int* 2013; 84: 192–197.
10. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009; 361: 62–72.

Další literatura u autorky
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Infarkt myokardu nebo syndrom zlomeného srdce?

**Vojtěch Brázdil, Martin Hudec, Martin Poloczek, Jan Kaňovský,
Roman Štípal, Petr Jeřábek, Otakar Boček, Petr Kala**

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Takotsubo kardiomyopatie, nazývaná také syndrom zlomeného srdce, představuje vzácný typ onemocnění často imitující akutní infarkt myokardu. Jedná se o náhle vzniklou poruchu kinetiky nejčastěji hrotu levé srdeční komory typicky se zachovalou hybností bazálních segmentů srdce. Ta je však na rozdíl od akutního infarktu myokardu ve většině případů plně reverzibilní. V kazuistice popisujeme případ 78leté ženy vstupně vyšetřené pro typické známky akutního infarktu myokardu. Koronarografické vyšetření odhalilo významnou stenózu jedné z hlavních koronárních tepen, ramus interventricularis anterior, nicméně obraz apikální dysfunkce dle ventrikulografie a následný klinický průběh onemocnění vedl k diagnostice Takotsubo kardiomyopatie. V minulosti představoval neobstruktivní až hladkostěnný nález koronárních tepen na koronární angiografii jeden z hlavních diagnostických znaků Takotsubo kardiomyopatie. V minulém roce byla představena nová diagnostická kritéria, která upravují dnešní pohled na diagnózu Takotsubo a výskyt koronární léze již není vylučujícím kritériem pro tento syndrom.

Klíčová slova: akutní infarkt myokardu, InterTAK diagnostická kritéria, Takotsubo kardiomyopatie.

Myocardial infarction or broken heart syndrome?

Takotsubo or broken heart syndrome represents a rare type of cardiomyopathy, often imitating acute myocardial infarction. It is a sudden transient cardiac syndrome that typically involves left ventricular apical akinesis with preserved motility of basal heart segments. In contrast to acute myocardial infarction, the pathology is fully reversible in the majority of patients. In the present case-report, we discuss 78-years-old female referred to our department for typical symptomatology of acute myocardial infarction. Coronary angiography revealed significant stenosis on the left anterior descending coronary artery, but ventriculography disclosed apical dysfunction and clinical course of the disease result in the diagnosis of Takotsubo cardiomyopathy. Until recently, normal or non-obstructive coronary angiography represented one of the mean diagnostic features of Takotsubo cardiomyopathy. In 2018, new diagnostic criteria were introduced, importantly modifying our approach to the Takotsubo diagnostics with omitting a coronary lesion as an exclusion criterium of the Takotsubo cardiomyopathy.

Key words: acute myocardial infarction, InterTAK Diagnostic criteria, Takotsubo cardiomyopathy.

Úvod

Takotsubo syndrom, neboli stresová kardiomyopatie (TTC) představuje závažný stav v kardiologii s postupně narůstající incidencí. První zmínka o tomto onemocnění sahá až do roku 1990, kdy byla tato jednotka popsána japonským autorem Satem (1). Onemocnění často imituje akutní infarkt myokardu (AIM). Společnými znaky pro obě onemocnění jsou typické torakalgie, dušnost a porucha kinetiky myokardu levé komory (2). Ta však u TTC regionálně v naprosté většině případů neodpovídá krevnímu zásobení a bývá plně reverzibilní. I přesto je TTC

relativně často komplikováno srdeční zástavou (až 5 % pacientů s TTC), a je tudíž spojeno s vyšší mortalitou (3). Diferenciální diagnostika TTC a AIM je často obtížná. Takotsubo syndrom postihuje převážně ženy v postmenopauzálním věku, typicky s přímou vazbou na emoční či fyzický stresový faktor. Prevalence tohoto syndromu ve skupině pacientů s podezřením na akutní koronární syndrom je 0,7–2,5 % (4). Záchyt TTC postupně narůstá (15–30 případů na 100 000 ročně) a zatím není jasné, zda se jedná skutečně o nárůst incidence nebo o lepší detekci onemocnění (5).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Vojtěch Brázdil, brazdil.vojtech@fnbrno.cz

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(6): 378–380

Článek přijat redakcí: 6. 11. 2019

Článek přijat po recenzích k publikaci: 18. 1. 2020

Kazuistika

78letá pacientka s dlouhodobou anamnézou dušnosti, bez náma-hové anginy pectoris, s hypertenzí, diabetes mellitus 2. typu, dyslipidemií a fibrilací síní po katetrizačním uzávěru ouška levé síně, byla referována na koronární jednotku našeho pracoviště pro náhlý vznik typických torakalgií, progresi dušnosti a nově vzniklý kompletní blok levého Tawarova raménka dle EKG (BLRTw) (Obr. 1). V laboratorních odběrech jsme zjistili elevaci troponinu T 394 ng/l (norma 14 ng/l) a NTproBNP 1 070 ng/l (norma 125 ng/l). Během transportu vozem Zdravotnické záchranné služby byla pacientka zaléčena jako akutní koronární syndrom (AKS) s následným odezněním potíží. Vzhledem k typickým příznakům a změnám na EKG byla pacientka pro podezření na AIM indikována k emergentnímu koronarografickému vyšetření v rámci „intention-to-treat“ strategie. Provedená ventrikulografie prokázala obraz typické apikální poruchy kinetiky s ejekční frakcí levé komory 40 % (EF LK) (Obr. 2). Současně byla přítomna významná stenóza střední RIA 75 % (Obr. 3), která byla následně řešena primární angioplastikou (PCI) s implantací lékového stentu (DES) (Obr. 4). S týdenním odstupem byla provedena kontrolní transtorakální echokardiografie, která prokázala dobrou funkci myokardu s EF LK 61 % a významnou hypokinézou středního segmentu přední stěny LK při kompletním BLRTw. Další průběh hospitalizace byl bez komplikací a pacientka byla po týdnu propuštěna do domácího ošetřování se standardní terapií ischemické choroby srdeční řešené pomocí PCI + DES. I přes výskyt významné stenózy koronární tepny ošetřené intervenčně byl tento případ nakonec uzavřen jako TTC.

Diskuze

Určení diagnózy TTC může být náročné vzhledem ke klinické podobě s AIM, dále k časté pozitivitě kardijspecifických biomarkerů či změnám na EKG. Rozlišení obou jednotek je zcela zásadní vzhledem k výrazně příznivějšímu průběhu a prognóze pacientů s TTC. V dnešní době stále chybí běžně rozšířený neinvazivní typ vyšetření umožňující rychlou diagnostiku tohoto onemocnění. Koronarografické vyšetření spolu s ventrikulografií stále patří ke zlatému standardu diagnostiky TTC (6).

Během uplynulých let došlo k vícero úpravám diagnostických kritérií TTC. V minulosti byla pro diagnostiku zásadní přechodná dysfunkce LK, nově vzniklé změny na EKG, elevace kardiomarkerů, a současný nález hladkostěnných koronárních tepen při koronární angiografii (7). S prohloubením znalostí o tomto syndromu, a současně objevem nových subtypů TTS, byla v minulém roce definována nová mezinárodní diagnostická kritéria – InterTAK diagnostická kritéria (8).

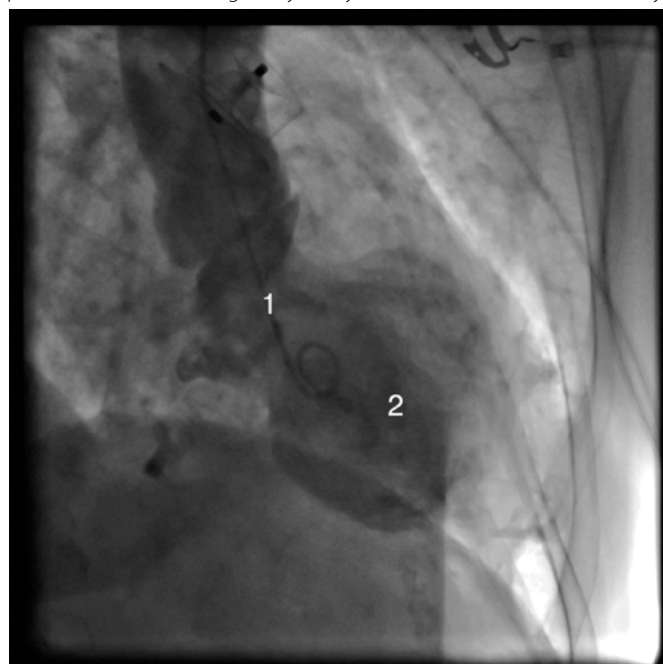
InterTAK diagnostická kritéria

- Přechodná dysfunkce LK (hypokinéza, dyskineza, akinéza) – regionální porucha kinetiky obvykle přesahuje jednu epikardiální tepnu; vzácně však může porucha kinetiky odpovídat zásobením jediné koronární tepny (fokální TTC)
- Emoční či fyzický stresový faktor může, ale nemusí být přítomen
- Neurologické poruchy (subarachnoidální krvácení, iktus) a feochromocytom mohou spouštět TTC
- Nově vzniklé změny EKG ve většině případů, vzácně beze změn
- Mírná elevace kardioenzymů ve většině případů, NTproBNP zvýšeno signifikantně

Obr. 1. Vstupní EKG s blokem levého Tawarova raménka



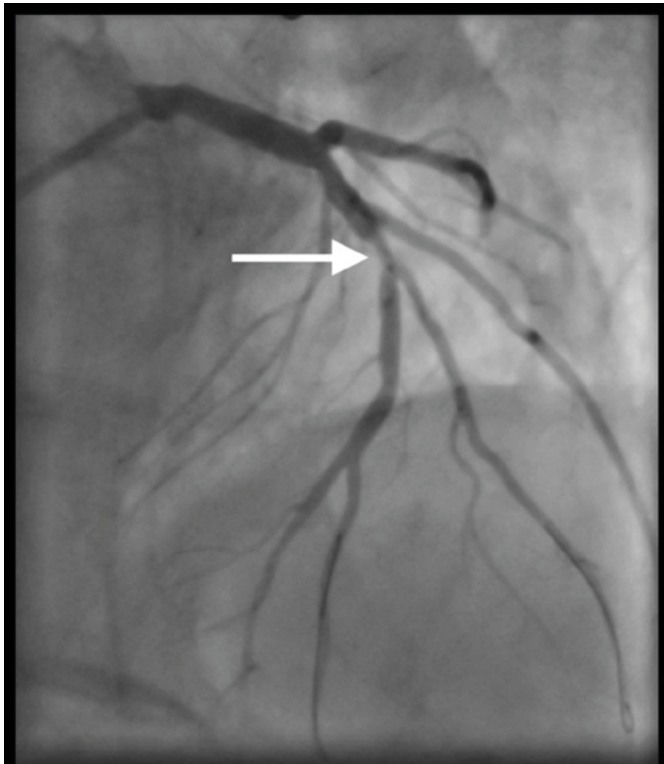
Obr. 2. Ventrikulografie s obrazem typické apikální poruchy kinetiky (1 – hyperkontraktilní bazální segmenty, 2 – dyskinetická oblast hrotu levé komory)



- Významné postižení koronárních tepen není u TTC vyloučeno
- Nejsou známky infekční myokarditidy
- Převážně postižení žen v postmenopauze

Zcela zásadní změnu v pohledu na TTC představuje možnost současného významného postižení koronárních tepen. Koincidence onemocnění koronárních tepen a TTC se vyskytuje s prevalencí 10–29 % (9). V tomto ohledu jsou často pacienti s TTC a současným onemocněním koronárních tepen nesprávně diagnostikováni jako klasický AKS (10). Významné postižení koronárních tepen by tedy nemělo vést, dle nových diagnostických kritérií, k vyloučení diagnózy TTC.

Pacientka v naší kazuistice představuje názorný příklad, kdy typické klinické příznaky s elevací kardioenzymů a změnami na EKG mohou snadno svést k diagnóze AIM. Následně katetrizační vyšetření však od-

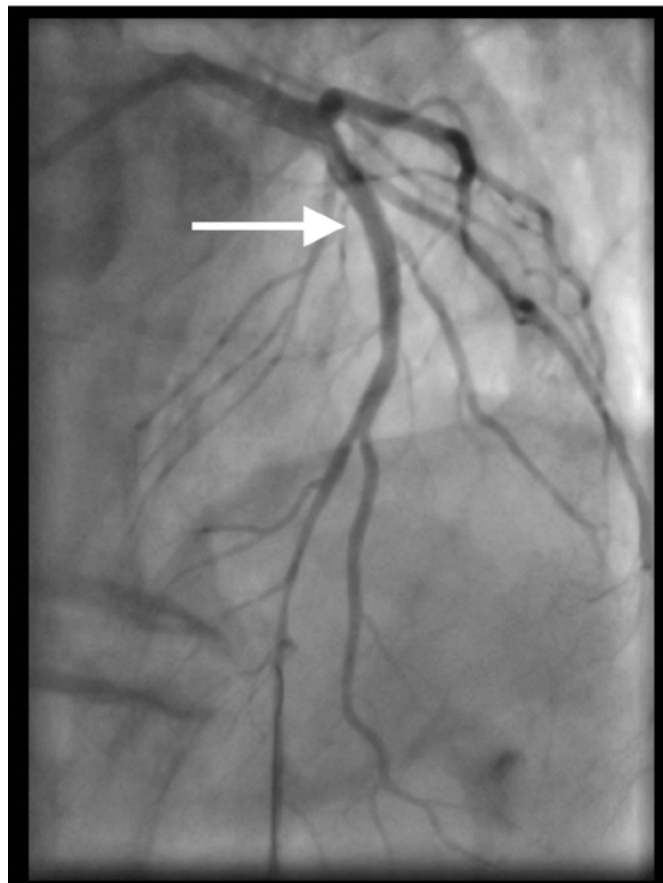
Obr. 3. Koronarografický nále z významnou stenózou střední RIA 75 %

halilo významnou koronární patologii, nicméně lokalizace regionálních poruch kinetiky levé komory v tomto případě nekorelovala s poruchou cévního zásobení myokardu (Obr. 3). Konkrétně nále z významného postižení RIA běžně odpovídá poruše kinetiky přední stěny LK, nicméně nále z z ventrikulografie a echokardiografie odhalily apikální poruchu kinetiky, která odpovídá stresové kardiomyopatii. Dle nové klasifikace TTC můžeme tedy i přes přítomnost významného postižení jedné z hlavních koronárních tepen uzavřít tento případ jako TTC. A to i přesto, že jsme u naší pacientky anamnesticky nezjistili jednoznačný emoční či fyzický stresový faktor (viz InterTAK diagnostická kritéria shora) (8). Vzhledem k tomu, že v případě pacientů s emergentní indikací ke koronarografii/PCI je zobrazení LK prováděno většinou až po intervenci, je nutné na možnou diagnózu TTC pomýšlet i po jejím provedení.

Do nedávna patřila Takotsubo kardiomyopatie mezi jednu z forem infarktu myokardu bez obstrukčního koronárního postižení (MINOCA). Recentně publikované guidelines pro akutní infarkt myokardu bez elevace ST úseku nově vyčleňují toto onemocnění jako samostatnou jednotku. V diferenciálně diagnostickém algoritmu hraje klíčovou roli

LITERATURA

1. Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. 1990.
2. Bybee KA, Prasad A. Stress-Related Cardiomyopathy Syndromes. *Circulation* 2008; 118: 397–409.
3. Gili S, et al. Cardiac arrest in takotsubo syndrome: results from the InterTAK Registry. *Eur Heart J* 2019; 40: 2142–2151.
4. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, et al. Takotsubo Cardiomyopathy: A New Form of Acute, Reversible Heart Failure. *Circulation* 2008; 118: 2754–2762.
5. Hassan SY, Tornvall P. Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome. *Clin Auton Res* 2018; 28: 53–65.
6. Ghadri JR et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J* 2018; 39: 2047–2062.
7. Bybee KA, et al. Systematic Review: Transient Left Ventricular Apical Ballooning: A Syndrome That Mimics ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 858–865.

Obr. 4. Koronarografický obraz po primární angioplastice s implantací lékového stentu

magnetická rezonance srdce, která může vést k odhalení příčiny onemocnění. Nezjištění této příčiny může u pacientů vést k nedostatečné a nevhodné terapii (11).

Závěr

Počet pacientů s diagnózou Takotsubo kardiomyopatie neustále narůstá. Jednou z příčin tohoto trendu může být vyšší dostupnost katetizačních vyšetření. V rámci diferenciální diagnostiky příznaků AKS je tedy nutné vždy zvážit i TTC. Nová mezinárodní diagnostická kritéria, vycházející z dat největšího registru pacientů s Takotsubo kardiomyopatií, mohou ve správné diagnostice výrazně napomoci (12). Lze předpokládat jejich superioritu v rychlejší identifikaci a stratifikaci stresové kardiomyopatie. Zda tomu tak skutečně bude, rozhodne až jejich definitivní přijetí klinickou praxí.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

8. Ghadri JR, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J* 2018; 39: 2032–2046.
9. Kurisu S, et al. Prevalence of incidental coronary artery disease in tako-tsubo cardiomyopathy. *Coron Artery Dis* 2009; 20: 155–158.
10. Zeb M, Sambu N, Scott P, et al. Takotsubo cardiomyopathy: a diagnostic challenge. *Postgrad Med J* 2001; 87: 51.
11. Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: 79.
12. Ghadri JR, Cammann VL, Templin C. The International Takotsubo Registry. *Heart Fail Clin* 2016; 12: 597–603.

Dieulafoy lézia jejuna ako zdroj život ohrozujúceho krvácania

Lenka Dvorská¹, Jiří Janoušek¹, Ilja Tachecí², Tomáš Rozkoš³

¹Interní oddělení Oblastní nemocnice Trutnov, a. s.

²II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

³Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN Hradec Králové

Dieulafoy lézia je vzácna príčina krvácania do tráviaceho traktu z minimálneho defektu erodovanej submukózneho artérie. Najčastejšie býva lokalizovaná v žalúdku u starších polymorbídnych mužov, môže sa však vyskytovať v celom tráviacom trakte, u oboch pohlaví a v každom veku. Malo by sa na ňu myslieť, ako na jednu z možných príčin krvácania z neurčeného zdroja. Krvácanie je často masívne, vyžadujúce rýchlu diagnostiku, liečbu a multidisciplinárny prístup. Kazuistika popisuje prípad pacienta s recidivujúcim hemodynamicky významným krvácaním z jejuna. Poukazuje na kombinovaný diagnostický postup s využitím endoskopie a vazografie. Po neúspešných angiografických a endoskopických pokusoch sa pre hemodynamickú instabilitu pacienta pristúpilo ku chirurgickej resekcii. Definitívna diagnóza Dieulafoy lézie jejuna sa stanovila až histologicky. Voľba diagnostickej a terapeutickej metódy by mala byť individuálna s prihliadnutím na pacientov stav a možnosti daného pracoviska. Chirurgická intervencia zostáva metódou voľby pri hemodynamickej instabilite pacienta alebo po zlyhaní endoskopických a angiografických metód.

Kľúčové slová: akútne krvácanie do tráviaceho traktu, Dieulafoy lézia, jejunum, krvácanie z neurčeného zdroja.

Dieulafoy's jejunal lesion as a source of lifethreatening bleeding

Dieulafoy's lesion is a rare condition characterized by bleeding into gastrointestinal tract from minimally eroded submucous artery. Mostly is localized in stomach in elderly polymorbid men, but can occur in entire gastrointestinal tract, in both sexes, in every age. It should be thought of as one of possible causes of obscure bleeding. It is often massive, requiring fast diagnostics, treatment and multidisciplinary approach. The case report discusses patient with recurrent hemodynamically significant bleeding into jejunum. It pointed to combined diagnostic approach using both endoscopy and angiography. After failing endoscopically and angiographically due to hemodynamic instability, surgical intervention took place. Precise Dieulafoy's lesion diagnosis has been determined eventually on histologic section. Diagnostic and therapeutic approach should be individual taking patient's condition and capabilities of department into consideration. Surgical intervention remains golden standard when hemodynamic instability occurs or when endoscopy and angiography fail.

Key words: acute gastrointestinal bleeding, Dieulafoy's lesion, jejunum, obscure bleeding.

Úvod

Dieulafoy lézia (DL) je relatívne vzácna, ale potenciálne život ohrozujúca príčina krvácania do tráviaceho traktu (GIT), ktoré často recidivuje. Pre jej malý rozmer, intermitentné, ale často masívne krvácanie predstavuje výzvu vzhľadom k obtiažnej diagnostike a liečbe. Je nazvaná po francúzskom chirurgovi G. Dieulafoy, ktorý ju vo svojej práci z roku 1898 označil ako „exulceratio simplex“ (1, 2). Predstavuje 1–2 % akútnych krvácaní do GIT (2). Podkladom lézie je abnormálne dilatovaná veľkokalibrová artéria

v submukóze, ktorá pravdepodobne svojou pulzáciou eroduje priliehajúcu sliznicu (1). Presná patogenéza však nie je jasná. Približne 70 % lézií sa vyskytuje v žalúdku pozdĺž malej kurvatury, ďalšie častejšie lokality zahŕňujú duodenum (15 %), ezofagus (8 %), menej často hrubé črevo (2 %), apendix, rektum (2 %), jejunum – ileum (1 %), a análny kanál (2, 3). Môžu sa však vyskytovať aj mimo tráviaceho traktu ako napr. v bronchu prezentujúce sa hemoptýzou (4). V oblasti žalúdku sú muži postihnutí 2x častejšie ako ženy, v ostatných lokalitách GIT je zastúpenie pohlaví vyrovnané (5).

KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

Lenka Dvorská, zelenak.lenka@gmail.com

Interní oddělení Oblastní nemocnice Trutnov, a.s., M. Gorkého 77, 541 21 Trutnov

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): 381–385

Článek přijat redakcí: 20. 8. 2019

Článek přijat po recenzích k publikaci: 10. 12. 2019

Najčastejšie sa DL prezentuje v priemernom veku asi 65 rokov, avšak výskyt DL je popisovaný v celom vekovom spektre vrátane detí a novorodencov (1–3, 6, 7). Frekvencované komorbidity, popisované spolu s DL, sú najmä kardiopulmonálne a renálne ochorenia. Z liekov je to užívanie nesteroidných antireumatik, kyseliny acetylsalicylovej, warfarínu alebo inej antikoagulačnej či antitrombotickej terapie (1–3, 5, 8). Pacienti s DL sú typicky asymptomatickí, než sa lézia manifestuje. Najčastejším prejavom je akútne krvácanie do GIT formou hematemézy (28–30 %), melény (18–44 %) a enterorágie (6 %) (2, 3, 5). Približne v polovici prípadov sa hemateméza a meléna vyskytujú súčasne (3). Len v 1 % sa DL prezentuje sideropenickou anémiou (2). Charakteristické pre DL je absencia bolesti a iných dyspeptických symptómov. Rozvoj známok hemodynamickej instability ako hypotenzia, tachykardia, ortostáza závisia na závažnosti krvácania do GIT. Diagnostické metódy pre DL zahŕňujú endoskopiю, angiografiю a scintigrafiю. Vzhľadom k relatívne raritnému výskytu ochorenia zatiaľ pre DL neexistuje univerzálny odporúčaný liečebný postup. Medzi terapeutické možnosti patria endoskopické metódy (s termálnym, mechanickým a regionálneinjekčným hemostatickým pôsobením), selektívna angiografia s embolizáciou a v neposlednom rade chirurgická revízia. S rozvojom endoskopických techník klesla mortalita z 80 % na terajších 9–13 % (3) a nutnosť chirurgickej intervencie zo 100 % na 3–5 % (2, 5).

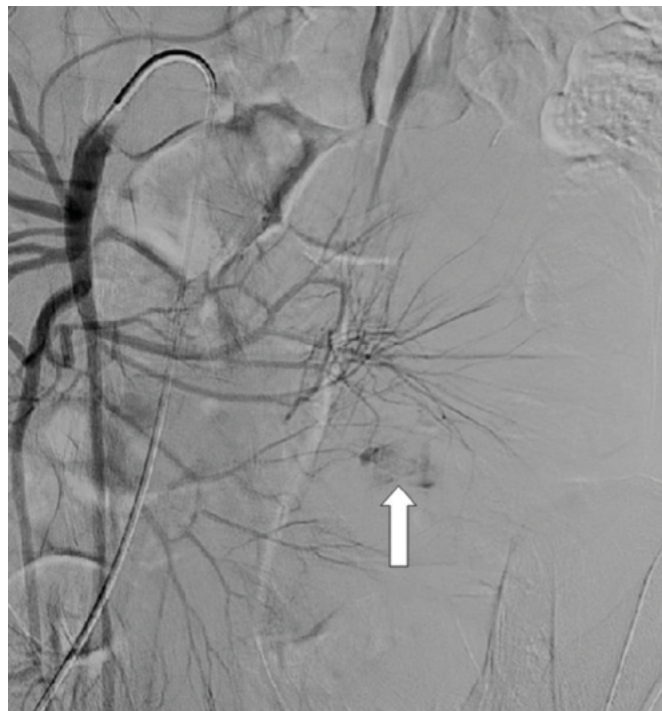
Naša kazuistika popisuje prípad pacienta s recidivujúcim, hemodynamicky významným krvácaním do GIT z neurčeného zdroja, u ktorého zlyhala endoskopická i vazografická terapia. Diagnóza DL jejuna sa potvrdila až histologicky z chirurgického resekátu.

Cieľom tejto práce je zvýšiť povedomie o DL ako o mozgnej príčine krvácania do GIT z neurčeného zdroja a poukázať na nutnosť individuálneho prístupu pri voľbe diagnostického i terapeutického postupu.

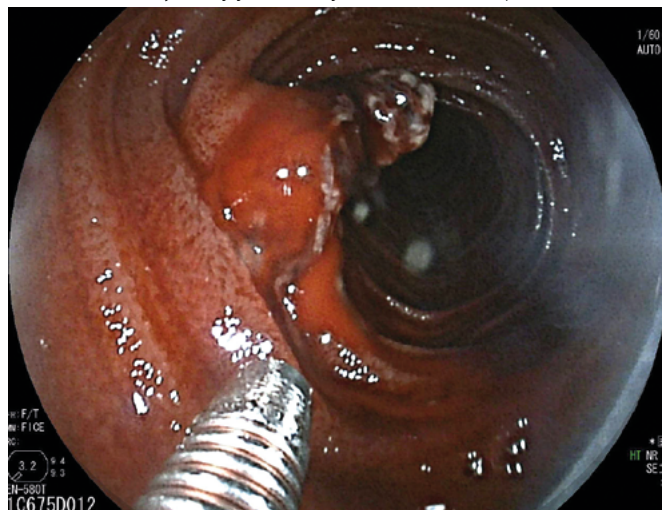
Popis prípadu

41-ročný pacient, nefajčiar, s astma bronchiale v detstve v osobnej anamnéze, inak zdravý, bol v máji roku 2018 privezený na naše oddelenie pre recidivujúce synkopy a melénu. Pri prevzatí bol pacient pri vedomí, okrem pretrvávajúcej slabosti po vertikalizácii sa na nič konkrétne nestožoval. Neudával tráviace problémy ani bolesti brucha. Akékoľvek krvácajúce prejavy negoval. Okrem symptomatickej hypotenzie (tlak krvi – TK 80/50 mm Hg) a melénoznej stolice v rekte bol fyzikálny nález normálny. Pacienta sme prijali na jednotku intenzívnej starostlivosti (JIS) nášho oddelenia a začali intenzívnu parenterálnu liečbu krvácania do tráviaceho traktu, ktorá zahrňovala i.v. somatostatín, inhibítory protónovej pumpy (PPI) a infúziu terapiю. Vstupný krvný obraz (KO) bol s miernou normocytárnou normochrómnou anémiou 122 g/l hemoglobínu, s leukocytózou $11,1 \times 10^9/l$, $3,95 \times 10^{12}/l$ červených krviniek, $187 \times 10^9/l$ krvných doštičiek, orientačné koagulačné parametre protrombínový a aktivovaný parciálny tromboplastínový čas neboli predĺžené, biochemické vyšetrenie (urea, kreatinín, minerály, glykémia, bilirubín, ALT, AST, GMT, CRP) taktiež v norme. Po stabilizácii pacienta sme doplnili gastroskopiю s nálezom erytematóznej antrálnej gastropatie, bez známok krvácania. Helicobacter pylori bol negatívny. Za hospitalizácie pacient absolvoval skiagram hrudníku, ultrazvuk brucha a totálnu kolonoskopiю až po terminálne ileum, všetko bez patologického nálezu. Behom hospitalizácie sa pacient na nič nestožoval, krvácanie sa neopakovalo i po zaťažení stravou. Po 6 dňoch

Obr. 1. CT angiografia: leak kontrastnej látky do oblasti proximálneho jejuna



Obr. 2. Dieulafoy lézia jejuna – dvojbalónová endoskopia



sme pacienta dimitovali na perorálnej terapii PPI. Vzhľadom k tomu, že sa nenašiel zdroj krvácania, objednali sme pacientovi ambulantne kapslovú endoskopiю vo FN Hradec Králové (FNHK) na jún roku 2018.

Za 5 dní bol však pacient znovu privezený pre recidívu synkopy so symptomatickou posturálnou hypotenziou a opätovne prijatý na JIS. Pri prijatí vo fyzikálnom náleze dominoval anemický kolorit pacienta a hypotenzia. KO bol s významnou normocytárnou anémiou s hemoglobínom 85 g/l, bez leukocytózy, rýchlo sa rozvinula meléna. Následovala intenzívna liečba krvácania do zažívacieho traktu (i.v. somatostatín, PPI), infúzna terapia kryštallickými roztokmi, transfúzie erymasami (celkovo 4x). Akútna gastroskopiя nepreukázala zdroj krvácania. Pacient ďalej absolvoval počítačová tomografiю (CT) brucha s enterografiou, ktorá bola bez detekovateľného zdroja krvácania, bez známok Meckelova divertiklu, karcinoidu či inej príčiny krvácania. Vzhľadom k vyčerpaniu našich diagnostických možností sa pacient

po stabilizácii stavu ešte v deň prijatia preložil k dovyšetreniu na JIS III. internej gerontometabolickej kliniky FNHK.

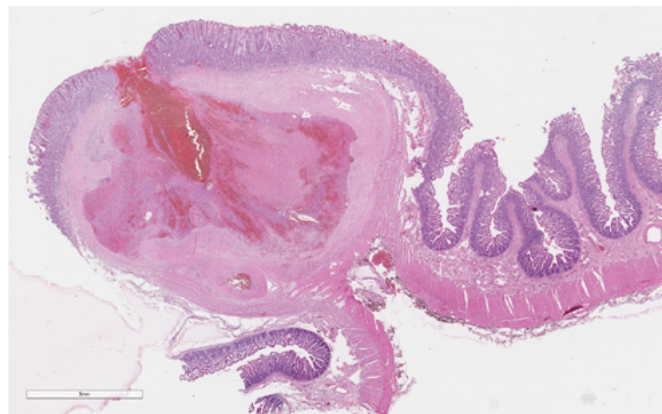
Tu sa doplnila plánovaná kapslová endoskopia s nálezom krvácajúceho submukózneho tumoru jejunu o veľkosti asi 10 mm. V diferenciálnej rozvahe sa zvažoval gastrointersticiálny stromálny tumor (GIST) alebo cievna malformácia. Stav pacienta bol následne komplikovaný recidívou krvácania s rozvojom hemoragického šoku. Akútna CT angiografia brucha odhalila významný arteriálny extravazát kontrastnej látky v lumen orálneho jejunu, riešený vazograficky embolizáciou pomocou histoacrylu (Obr. 1). Efekt bol však len prechodný. V ďalšom priebehu pacient absolvoval dvojbalónovú enteroskopiю. Popisovaný malý submukózný tumor jejunu z kapslovej endoskopie bol s koagulom a viditeľným aktívnym krvácaním (Obr. 2). Snaha o zastavenie krvácania opichom adrenalínu nebola úspešná. Vzhľadom k charakteru lézie a hemodynamickej instabilite pacienta sa endoskopisti o ďalšiu intervenciu nepokúšali a pacient bol indikovaný k urgentnému chirurgickému riešeniu. Miesto krvácania označili Spotom, vďaka ktorému sa krvácajúce ložisko našlo asi 200 cm za Treitzovým väzom. Laparotomicky sa zresekovalo asi 10 cm proximálneho jejunu s malým krvácajúcim tumorom a zároveň bol odstránený i náhodne nájdený nekrvácajúci Meckelov divertikel. Podľa výsledku histologického vyšetrenia (ktoré sme mali k dispozícii až po dimisii pacienta) bola príčinou krvácania Dieulafoy lézia. Makroskopicky sa v resekáte popisovalo prekrvácané ložisko o priemere 15 mm s 2 mm ulceráciou, v lumen čreva sa nachádzalo krvné koagulum. Mikroskopický popis ložiska obsahoval povrchovo exulcerovanú sliznicu tenkého čreva, v submukóze bola zastihnutá tepna muskulárneho typu (priemer 8 mm) s ruptúrou, výpadky elastiky, s trombom a akútnym krvácaním (Obr. 3 a 4). Meckelov divertikel bol s heterotopickou sliznicou tela žalúdka bez pozoruhodností.

Pooperačný priebeh a rekonvalescencia sa obišli bez komplikácií. Po 8 dňoch hospitalizácie sa pacient preložil k doliečeniu a rehabilitácii na naše štandardné oddelenie. I po zatažení stravou bol naďalej bez ťažkostí, bez recidívy krvácania a po 3 dňovej hospitalizácii sa následne prepustil do domáceho ošetrovania. V januári roka 2019 na plánovanej kontrole bol naďalej bez problémov a recidívy krvácania.

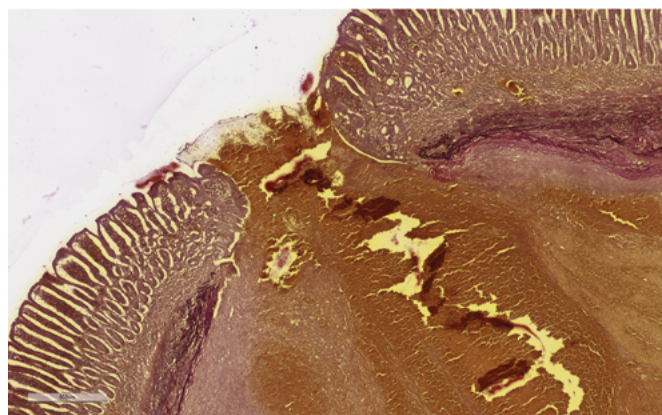
Diskusia

Krvácaním do GIT z neurčeného zdroja (v anglickej literatúre „obscure bleeding“) sa označuje recidivujúce či pretrvávajúce, nápadné alebo okultné krvácanie, pokiaľ sú vstupné štandardné endoskopické vyšetrenia (gastroskopia a kolonoskopia) negatívne (9). 75 % krvácaní z nejasného zdroja je lokalizovaných na tenkom čreve, zvyšok tvoria lézie prehliadnuté v dosahu štandardných endoskopických metód (9–11). Najčastejším zdrojom krvácania z neurčeného zdroja sú cievne malformácie (40 %), ďalej nádory tenkého čreva, vredy tenkého čreva, Crohnova choroba, ulcerácie ektopickej žalúdočnej sliznice v Meckelovom divertikli, varixy tenkého čreva, postradiačná enteropatia a iné (9). Dieulafoy lézia je jedna z možných príčin krvácania do GIT z nejasného zdroja. Krvácanie je často intermitentné, lokalita môže byť relatívne nedostupná pre konvekčnú endoskopiю hlavne v prípade jejunu a ilea a lézie sú malé, nenápadné a veľakrát nepostrehnuté i v prí-

Obr. 3. Dieulafoy lézia jejunu, hematoxylin-eozin, 10x



Obr. 4. Dieulafoy lézia jejunu, farbenie na elastiku (čierne vlákna) 35x



pade opakovania diagnostických metód (3). DL by sa mala endoskopicky odlišiť od iných patológií s podobným klinickým prejavom a endoskopickým vzhľadom ako sú arteriovenózne malformácie, hereditárna hemoragická teleangiektázia alebo vaskulárne tumory. Predovšetkým gastrointestinálne stromálne tumory (GIST), ktoré stáli na prvom mieste v diferenciálnej diagnostike u nášho pacienta, môžu imitovať DL (12). Na rozdiel od hereditárnej hemoragickej teleangiektázie, žiadne genetické mutácie neboli asociované s DL. Angiodyspláziu možno odlišiť od DL jej charakteristickým angiografickým obrazom ako je skoré venózne plnenie. Je veľmi dôležité rozlíšiť DL od adenomatózneho polypu, aby sa predišlo masívnemu krvácaniu z „polypektómie“ DL (3). Scitigraficky 99mTc značeným pertechnetátom po podaní pentagastrínu a H2-blokátorov môžeme potvrdiť ektopickú žalúdočnú sliznicu v Meckelovom divertikli hlavne u mladších pacientov (9).

V minulosti sa diagnostika DL opierala skoro výlučne o histologické vyšetrenie po chirurgickej intervencii. V dnešnej dobe je DL diagnostikovaná skôr endoskopicky než histologicky. Endoskopické diagnostické kritériá pre DL zahrňujú niekoľko parametrov:

- aktívne arteriálne striekanie alebo mikropulzatívne krvácanie z minimálneho slizničného defektu (< 3 mm) alebo z normálnej okolitej sliznice;
- viditeľná protrudujúca cievka s alebo bez aktívneho krvácania z minimálneho slizničného defektu alebo z normálnej okolitej sliznice;
- čerstvé, hutné priliehajúce koagulum s úzkym bodom prichytenia k minimálnemu slizničnému defektu alebo k normálne vyzerajúcej sliznici (2, 5).

Histologicky sa jedná o normálnu muskulárnu arteriolu bez výdutí, aterosklerotických zmien a bez známok vaskulitídy. Má abnormálne široký priemer, zachovávajúc si konštantnú šírku 1–3 mm. Prebieha vinuto pozdĺž submukózy a typicky protruduje cez drobný 2–5 mm slizničný defekt s fibrinoidnou nekrózou na jeho bázi (2, 5). Okolité sliznica je normálna (5).

Jejunálna DL zahŕňa len 3,5 % všetkých krvácaní z tenkého čreva. V literatúre je popisovaných menej ako 50 prípadov jejunálnej DL (5). Pri negativite vstupných štandardných endoskopických vyšetrovaní krvácaní z nejasného zdroja a po vylúčení významnej striktúry čreva, je diagnostickou metódou voľby kapslová endoskopia (9–11). Výhodou je nízka invazivita, vysoká diagnostická výťažnosť (61 %) hlavne v intrahemoragickej fáze (do 48 hod) a vysoká pravdepodobnosť vyšetrenia celého tenkého čreva (84 %) (9). Nevýhodou je absencia terapeutického potenciálu (2, 3). Pri hemodynamickej nestabilite pacienta volíme diagnostické metódy s terapeutickým potenciálom ako angiografia alebo hlboká enteroskopia (jednobalónová alebo dvojbaloňová). Lipka et al stanovil prevládajúcu lokalitu DL v proximálnom jejunu (13) a Dulic-Lakovic et al ukázal, že priemerná vzdialenosť jejunálnej DL od pyloru bola 132 ± 115 cm (14), čo splňoval i náš pacient. Angiografické vyšetrenie je prínosné predovšetkým u pokračujúceho krvácania s intenzitou minimálne 0,5–1 ml/min (9, 15). Neexistuje špecifický radiologický obraz pre DL, ale nález extravazácie kontrastu z normálne vyzerajúcej veľkokalibrovej vinutej erodovanej artérie môže túto diagnózu naznačovať (3, 5). Tiež sa v literatúre popisuje prípad pacienta, u ktorého sa DL jejunu prezentovala krátkou striktúrou na CT a enteroklyze (16). CT angiografia bola prínosná v diagnostike miesta krvácania v 79,2 % (19/24) (17). Jednobalónová alebo dvojbaloňová enteroskopia je podľa recentných štúdií preferovanou metódou liečby krvácania v strednej časti GIT (medzi Vaterovou papilou a Bauhinovou chlopňou), a teda aj jejunálnej DL (5). Poskytuje diagnostickú výťažnosť porovnateľnú s kapslovou enteroskopiou (57 %), ale aj možnosť odberu vzoriek k histologickému vyšetreniu a terapeutické možnosti u 43–84 % pacientov. Hlavnou nevýhodou je vyššia invazivita, nižšia dostupnosť, riziko komplikácií a relatívne nízka pravdepodobnosť vyšetrenia celého tenkého čreva v jednom sedení (29 %) (9). Malá veľkosť DL, masívne krvácanie alebo tvorba koagul v lumen tenkého čreva môže výrazne zťažiť diagnostiku, preto je často nutné endoskopiu opakovať (8). Scintigrafia s technéciom 99 značenými erytrocytmi môže byť nápomocná pri diagnostike krvácania z DL po nediagnostických endoskopiách. Je vysoko senzitivná (zachytí krvácanie až 0,1 ml/min), ale málo špecifická. Lokalizácia nie je presná, určí len orientačnú časť brušnej dutiny, kde sa zdroj krvácania nachádza, preto sa indikuje len výnimočne (3, 15). Podporné metódy ako endoskopický ultrazvuk a vyprovokovanie krvácania pomocou intravenózneho podania heparínu môže pomôcť zlepšiť diagnostickú úspešnosť DL (3).

Pacienti s DL sa obvyčajne prezentujú masívnym krvácaním do GIT, preto stojí na prvom mieste v terapii všeobecný prístup pri krvácaní do GIT, ktorý zahŕňa tekutinovú resuscitáciu, krvné transfúzie a podrobnú monitoráciu vitálnych funkcií. Hlavný faktor určujúci, ktorá liečebná metóda je pre pacienta vhodná, je pacientov hemodynamický status

(5). I keď neexistujú konkrétne odporúčané postupy pre terapiu DL, v posledných rokoch sú výrazne uprednostňované endoskopické a angiografické terapeutické postupy pred chirurgiou (3). Endoskopické terapeutické metódy sú liečbou voľby u ľahko dostupných lézií s úspešnosťou cez 90 % a nízkym rizikom recidívy krvácania pod 10 % (2, 3). Niektoré štúdie naznačujú, že mechanické hemostatické metódy sú v porovnaní s injekčnými a termokoagulačnými účinnejšie. Taktiež kombinácia endoskopických metód má nižší výskyt recidív krvácania než monoterapie (2, 3). Dulic-Lakovic et al popisoval recidívu krvácania u 3 z 10 pacientov po ošetrení DL balón-asistovanou enteroskopiou (BAE), z toho 2 z 10 pacientov finálne vyžadovalo chirurgickú intervenciu (13, 14). Lipka et al zas preukázal 87,5 % (7 z 8) úspešnosť iniciálnej hemostázy pomocou jednobalónovej enteroskopie. Ani jeden pacient následne nevyžadoval chirurgickú intervenciu (13). V oboch štúdiách kombinovali hlavne termokoaguláciu, argonplazmakoaguláciu, adrenalínové injekcie a klipovanie. Selektívna angiografia s embolizáciou môže byť liečba voľby pre pacientov:

- u ktorých zlyhala endoskopická terapia,
- akútne krvácajú z dolného GIT alebo krvácanie je mimo dosah terapeutickéj endoskopie,
- nie sú vhodnými kandidátmi pre chirurgické riešenie (8, 17).

Embolizácia nesie riziko ischémie čreva zásobovaného postihnutou artériou (2, 3). V literatúre popisované výsledky terapeutickéj angiografie DL sú nekonštantné (17). Yilmaz et al. popisoval v zhrnutí 6 prípadov s jejunálnou DL, u ktorých terapeutická angiografia zlyhala podobne ako v našom prípade (5). Chirurgická revízia je nutná u pacientov, u ktorých zlyhala endoskopická alebo angiografická terapia alebo s hemodynamickou nestabilitou, ako to bolo i v našom prípade. Laparoskopická minimálne invazívna intervencia je atraktívna varianta, vyžaduje ale preoperatívnu lokalizáciu miesta krvácania, na čo slúži intraoperatívna endoskopia (5, 8). Segmentálna resekcia a anastomóza je preferovaný chirurgický postup pri jejunálnej DL. Po chirurgickom ošetrení DL sa v literatúre nepopisuje žiadna recidíva krvácania (5). Kozan et al referoval podobný prípad končiaci urgentnou chirurgickou intervenciou ako v našej kazuistike, s rozdielom využitia intraoperatívnej enterotomie a endoskopie (8).

Záver

Naša kazuistika potvrdzuje fakt, že DL jejunu patrí medzi významné príčiny krvácania do GIT a nemalo by sa na ňu zabúdať v diferenciálnej diagnostike krvácania z neurčeného zdroja. Jej diagnostika a liečba vyžaduje multidisciplinárny prístup, môže spôsobiť značné problémy, časové prestoje a patrí na pracoviská vyššieho typu s dostupným personálnym a technickým vybavením. I keď sú v dnešnej dobe preferované endoskopické a minimálne invazívne terapeutické postupy pri liečbe DL, chirurgická intervencia s preoperatívnu alebo perioperatívnu lokalizáciou zdroja krvácania je stále metódou voľby hlavne pri hemodynamickej nestabilite pacienta alebo po zlyhaní terapeutických endoskopických a angiografických metód. Pri voľbe diagnostickej a liečebnej metódy je potrebné pristupovať individuálne a podľa možností daného pracoviska.

LITERATÚRA

1. Lukáš K, Hoch J, et al. Nemoci střev. Praha: Grada 2018, 292 s.
2. Baxter M, Aly EH. Dieulafoy's lesion: Current trends in diagnosis and management. Ann R Coll Surg Engl 2010; 92: 548–554.
3. Nojkov B, Cappel MS. Gastrointestinal bleeding from Dieulafoy's lesion: Clinical presentation, endoscopic findings, and endoscopic therapy. World J Gastrointest Endosc 2015; 7: 295–307.
4. Parrot A, Antoine M, Khalil A, et al. Approach to diagnosis and pathological examination in bronchial Dieulafoy disease: a case series. Resp Res 2008; 9: 58.
5. Yilmaz T, Kozan R. Duodenal and jejunal Dieulafoy's lesions: optimal management. Clinical and Experimental Gastroenterology 2017; 10: 275–283.
6. Zavras N, et al. Successful diagnosis and treatment of Dieulafoy's lesion with endoscopy and thermocoagulation in full-term neonate: Report of a case and literature review. J Ped Surg Case Reports 2014; 2: 250–253.
7. Chao H, et al. Jejunal Dieulafoy lesion detected by intraoperative endoscopy in a child. Iran J Pediatr 2016; 26: e7727.
8. Kozan R, Gulen M, Yilmaz TU, et al. Massive lower gastrointestinal bleeding from a jejunal Dieulafoy lesion. Ulus Cerrahi Derg 2014; 30: 225–227.
9. <http://www.endoskopiste.cz/wp-content/uploads/2016/06/komentar-ke-guidelines-asge-krvaceni-z-neurceneho-zdroje.pdf>
10. Tacheci I, Devière J, Kopacova M, et al. The importance of upper gastrointestinal lesions detected with capsule endoscopy in patients with obscure digestive bleeding. Acta Gastroenterol Belg 2011; 74: 395–399.
11. Pennazio M, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline 2015; 47: 352–376.
12. Aomatsu N, et al. A case of emergency resection of a giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach associated with hemorrhagic shock. Gan To Kagaku Ryoho 2013; 40: 2185–2187.
13. Lipka S, Rabbanifard R, Kumar A, et al. A single-center United States experience with bleeding Dieulafoy lesions of the small bowel: diagnosis and treatment with single-balloon enteroscopy. Endosc Int Open 2015; 3: 339–345.
14. Dulic-Lakovic E, et al. Bleeding Dieulafoy lesions of the small bowel: a systematic study on the epidemiology and efficacy of enteroscopic treatment. Gastrointest Endosc 2011; 74: 573–580.
15. Adamová Z, Slovák R. Diagnostika a léčba krvácaní do dolní části zažívacího traktu. Med praxi 2013; 10: 380–382.
16. Kim JK, Jo BJ, Lee KM, et al. Dieulafoy's lesion of jejunum: presenting small bowel mass and stricture. Yonsei Med J 2005; 46: 445–447.
17. Alshumrani G, Almuaikeel M. Angiographic findings and endovascular embolization in Dieulafoy disease: a case report and literature review. Diagn Interv Radiol 2006; 12: 151–154.

Vzdělávejte se on-line a získejte kredity

ON-LINE KURZ Medicína pro praxi

Připravili jsme pro vás první on-line vzdělávací kurz určený především pro všeobecné praktické lékaře pro dospělé a internisty. Kurz je výbornou alternativou postgraduální edukace vedle klasických kongresů a časopisů, na které navazujete. Připraveno je 6 videí přednášek s mezioborovým pojetím.

SOLEN MEDICAL EDUCATION



Kurz je ohodnocen 2 kredity v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu ČLK č. 16. Registrace je zdarma. Po zhlédnutí všech edukačních zdrojů a úspěšném absolvování závěrečného testu alespoň na 80 % vám bude certifikát zaslán na e-mail, pomocí kterého jste se registrovali.

PŘEDNÁŠKY

- **Zánětlivá bolest zad jako časný příznak spondylartritidy** – MUDr. Jan Voříšek, Oddělení klinické farmakologie, FN Plzeň
- **Desatero pro správnou diagnostiku a léčbu chronických žilních onemocnění** – MUDr. Petra Zimolová, Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
- **Whiplash syndrom** – MUDr. Martina Kóváří, Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství, 2. LF UK Motol, Praha
- **Blokátory protonové pumpy: indikace, kontraindikace, interakce, vedlejší účinky** – MUDr. Radek Kroupa, Ph.D., Interní gastroenterologická klinika, FN Brno
- **Trazodon jako lék 1. volby v léčbě deprese** – MUDr. Jan Hubeňák, Ph.D., Psychiatrická klinika, FN Hradec Králové
- **Omega-3 nenasycené mastné kyseliny a deprese** – MUDr. Jan Hubeňák, Ph.D., Psychiatrická klinika, FN Hradec Králové

TERMÍN: září 2020 – srpen 2021
dostupný na online.solen.cz

ODBORNÝ GARANT:
doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
Ústav farmakologie, LF UP a FN Olomouc

DÉLKA KURZU: 100 min.

POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.

POČET KREDITŮ: 2

Kontaktní osoba:

Mgr. Kristýna Slouková
+420 773 779 632, sloukova@solen.cz

online.solen.cz →



ZLATÝ
PARTNER



STŘÍBRNÍ
PARTNERI



MEDIÁLNÍ PARTNERI



Co nového internistům přináší doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu plicní embolie z roku 2019?

Zdeněk Monhart

Interní oddělení nemocnice Znojmo

Na kongresu Evropské kardiologické společnosti na podzim roku 2019 byly představeny nové doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu plicní embolie, které byly zpracovány ve spolupráci s Evropskou respirační společností. Doporučené postupy jsou dílem kardiologické společnosti, byly představeny na kardiologickém kongresu – v čem jsou tedy důležité pro internisty? Pacienti s plicní embolií jsou běžně léčeni na spádových interních odděleních, protože diagnostika a léčba akutní plicní embolie je méně „kardiocentrum-dependentní“ než léčba akutního koronárního syndromu. Navíc diferenciální diagnostika akutní dušnosti a/nebo bolestí na hrudi je denním chlebem internisty na příjmové ambulanci. Co je tedy pro nás internisty nového? Novinky jsou v diagnostických postupech i v léčebné strategii hemodynamicky stabilních pacientů. Máme k dispozici další alternativní cut-off hodnotu D dimerů, která nám u pacientů s nízkou klinickou pravděpodobností může snížit potřebu zobrazovacích metod. Algoritmus péče o pacienty s plicní embolií nově zahrnuje ambulantní léčbu jako alternativa hospitalizace ve vybraných situacích s nízkým rizikem. Podstatnou změnou v antikoagulační léčbě u pacientů se středním a nízkým rizikem je doporučení týkající se NOAC – již nejsou uváděny jako alternativa ke „klasické“ léčbě warfarinem, ale jako preferovaná strategie. Nově máme též možnost využít NOAC i v léčbě plicní embolie u pacientů s malignitou a nízkým rizikem krvácení. A zcela přepracovaný je v těchto guidelines postoj ke stanovení doporučené délky antikoagulační léčby v sekundární prevenci, kromě změněné stratifikace rizika recidivy TEN je také patrna tendence k prodlužování doby antikoagulační terapie. Na závěr je nutné zmínit aktualizované doporučení pro další sledování pacientů po plicní embolii se zřetelem na včasnou diagnostiku chronické tromboembolické hypertenze.

Klíčová slova: guidelines, plicní embolie, antikoagulační léčba, sekundární prevence.

What is new for internists in the updated guidelines on the diagnosis and management of pulmonary embolism 2019?

The new guidelines on the diagnosis and management of pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society were presented on the congress of European society of cardiology in 2019. Are internists concerned, when these guidelines were presented at the congress of cardiology society? Management of acute pulmonary embolism is less „cathlab dependent“ than management of acute coronary syndromes – and pulmonary embolism patients are often treated by internists. Moreover, differential diagnosis of dyspnoea is a everyday problem solved by internists. What is new in the updated guidelines? Refinements in interpretation of D-dimer testing will help us to avoid unnecessary pulmonary angiograms. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) are now the preferred agents for treating the majority of patients with PE, both in the acute phase and over the long term, including selected patients with malignancy. Further important updates include recurrence scores and guidance on extended anticoagulation after PE. A new comprehensive algorithm is proposed for patient follow-up after acute PE to prevent, detect and treat late sequelae of venous thromboembolism.

Key words: guidelines, pulmonary embolism, anticoagulation therapy, secondary prevention.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D., zdenek.monhart@nemzu.cz

Interní oddělení nemocnice Znojmo, MUDr. Jana Janského 11, 669 02 Znojmo

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(6): 386–390

Článek přijat redakcí: 31. 3. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 4. 8. 2020

MOŽNOST POUŽITÍ ALTERNATIVNÍ CUT-OFF HODNOTY D DIMERŮ

Stanovení hladiny D dimerů je standardně doporučováno k vyloučení plicní embolie u ambulantních pacientů s nízkou nebo střední klinickou pravděpodobností TEN. Jako alternativu k fixní cut-off hodnotě 500 µg/l můžeme nyní u pacientů ve věku nad 50 let použít na věk adjustovanou cut-off hodnotu vypočtenou jako věk × 10 (µg/l) – tedy pro pacienta ve věku 75 let bude cut-off hodnota 750 µg/l (1). Nová doporučení přinášejí možnost využít i další alternativní cut-off hodnotu D dimerů (1 000 µg/l) v závislosti na klinické pravděpodobnosti PE (v tomto případě u pacientů, kteří vykazují následující známky nízké klinické pravděpodobnosti – není přítomna hemoptýza ani známky hluboké žilní trombózy, a jiná diagnóza se jeví pravděpodobnější než PE) (2). Nadále samozřejmě platí, že D dimery nejsou nástrojem k vyloučení plicní embolie u pacientů s její vysokou klinickou pravděpodobností, v těchto situacích se na ně spolehnout nemůžeme a k vyloučení PE musíme použít zobrazovací vyšetření – CT angiografii nebo perfuzní scintigrafii (3).

ALGORITMUS PRO LÉČBU HEMODYNAMICKY STABILNÍCH PACIENTŮ

Nový algoritmus pro léčbu hemodynamicky stabilních pacientů již zahrnuje eventualitu ambulantní léčby u pacientů s nízkým rizikem. Posouzení rizika konkrétního pacienta zahrnuje stanovení klinického rizika – zde můžeme použít skórovací index PESI (jeho plnou či zjednodušenou formu), případně také HESTIA kritéria (4). Neměli bychom se však spolehnout pouze na stanovení klinického rizika, ale posoudit též funkci pravé komory srdeční pomocí některé zobrazovací metody – echokardiografie nebo CT angiografie. Rozlišit pacienty s vyšším a nižším středním rizikem nám umožní stanovení troponinu jako markeru poškození myokardu. A při rozhodování o možnosti ambulantní léčby pacienta s akutní plicní embolií bychom měli též hodnotit jeho sociální zázemí a dostupnost péče.

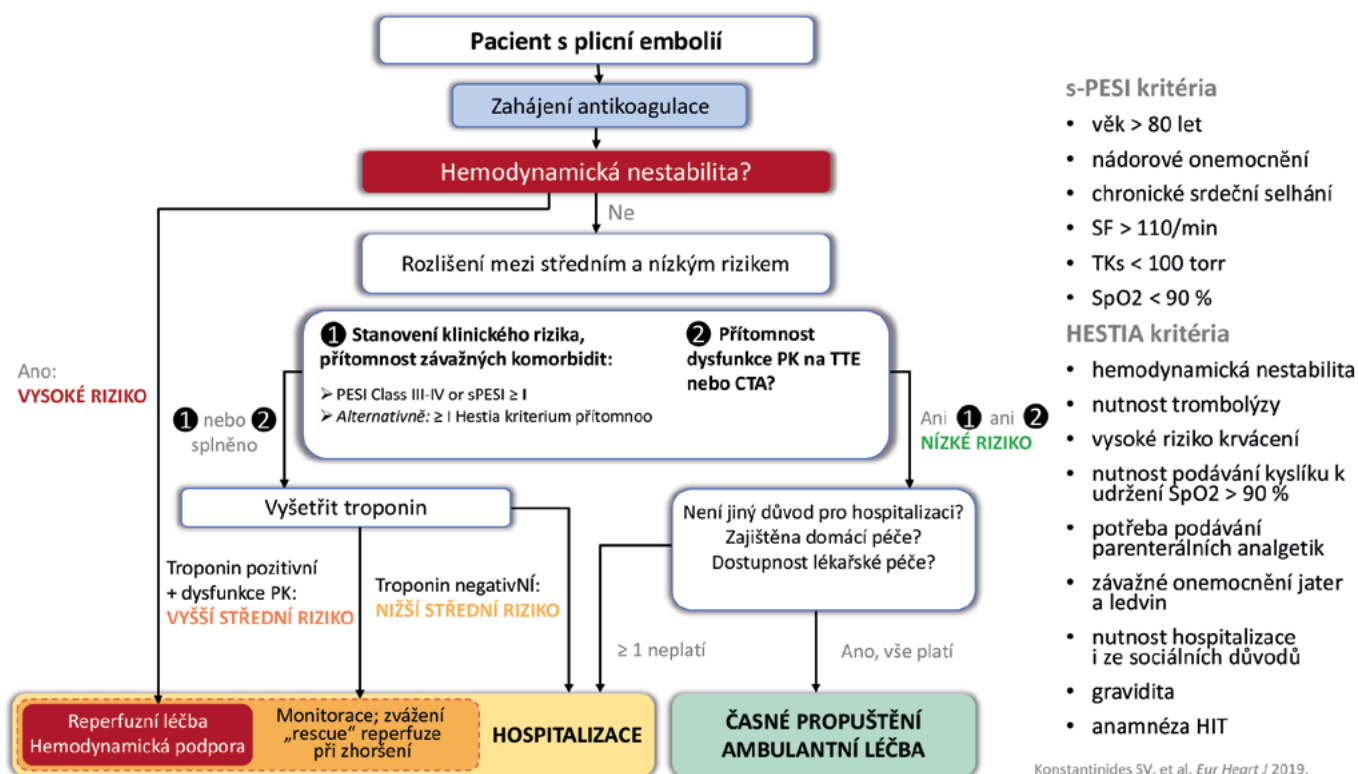
ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA U PACIENTŮ SE STŘEDNÍM NEBO NÍZKÝM RIZIKEM

U pacientů se střední a vysokou klinickou pravděpodobností plicní embolie zahajujeme antikoagulační léčbu neodkladně – již během diagnostického procesu první dávkou antikoagulancia.

Když zahajujeme antikoagulační léčbu parenterálně, preferujeme nízkomolekulární heparin nebo fondaparinux před nefrakcionovaným heparinem. NOAC jsou nově preferovanou formou antikoagulační perorální léčby, upřednostněnou před léčbou warfarinem (pokud je pacient vhodný kandidát pro léčbu NOAC).

I nadále jsou skupiny pacientů, kteří by NOAC léčení být neměli (pacienti se selháním ledvin s GFR pod 15 ml/min, těhotné a kojící ženy, a pacienti s antifosfolipidovým syndromem).

Obr. 1. Algoritmus léčebného postupu s plicní embolií



PK – pravá komora, TTE – transthorakální echokardiografie, CTA – CT angiografie plicnice, HIT – heparinem indikovaná trombocytopenie

ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBA U PACIENTŮ S MALIGNITOU

Léčba LMWH je preferována před terapií warfarinem. Jako alternativa k LMWH u pacientů, kteří nemají malignitu GIT, může být nově zváženo použití edoxabanu nebo rivaroxabanu (5, 6). U pacientů s malignitou je doporučována dlouhodobá antikoagulační terapie – bez omezení doby trvání (nebo do té doby, kdy je maligní onemocnění vyléčeno). K léčbě incidentálních, náhodně zjištěných asymptomatických plicních embolizací bychom měli u pacientů s malignitou přistupovat stejně jako u symptomatických PE – indikována je dlouhodobá antikoagulace. Pokud se ale v tomto případě jedná pouze o nález embolizace v izolované subsegmentální větvi plicnice, měli bychom léčbu zahájit jen tehdy, je-li současně prokázána přítomnost žilní trombózy.

RIZIKOVÉ FAKTORY PRO VÝVOJ CTEPH

Opakované epizody TEN, velké tromby na CTA, echokardiografické známky PH/dysfunkce PK, nález na CTA svědčící pro předchozí chronickou tromboembolickou nemoc, trombofilní stavy (především antifosfolipidový syndrom a zvýšená hladina f. VIII), infikované chronické žilní vstupy nebo stimulační systém, anamnéza maligního onemocnění, substituovaná hypotyreóza, IBD, myeloproliferativní onemocnění, anamnéza splenektomie, chronická osteomyelitida.

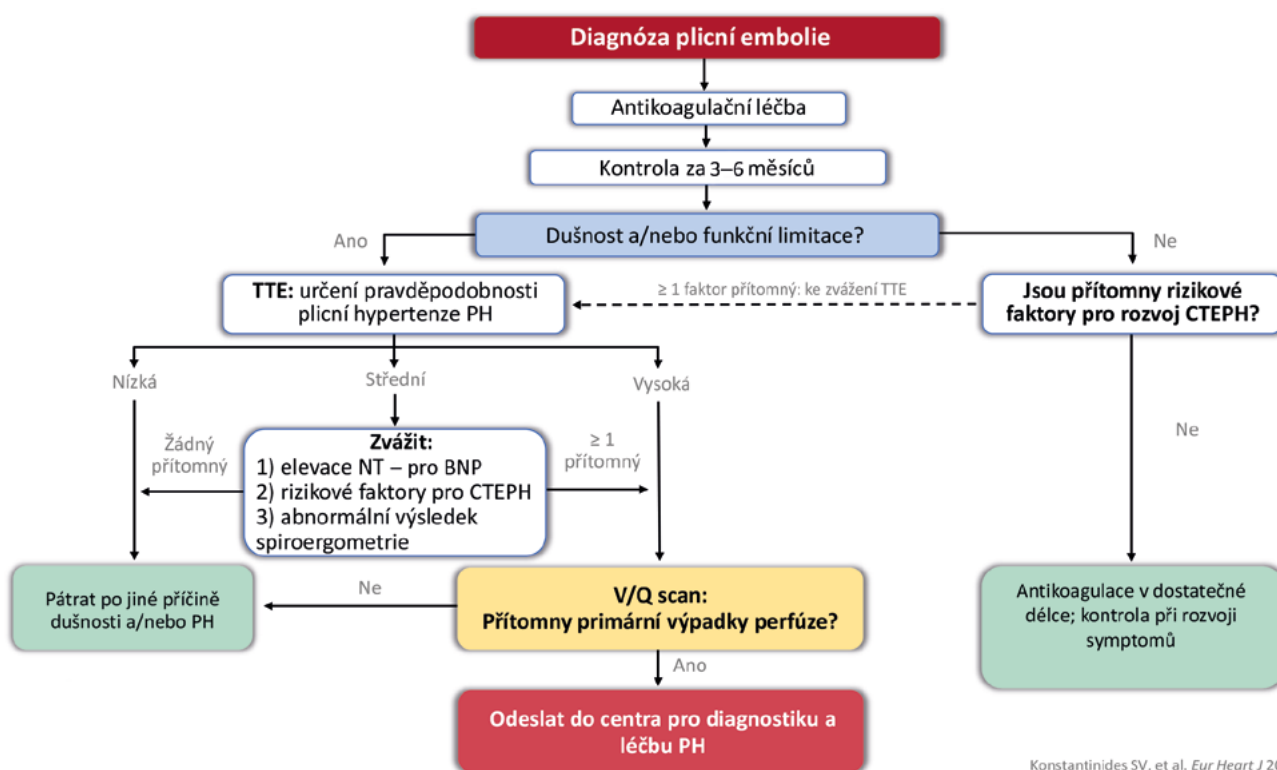
Tab. 1. Riziko recurence TEN na základě přítomnosti rizikových faktorů tromboembolismu

Nízké riziko (< 3 %/rok)	Přechodně trvající (nebo odstranitelný) významný rizikový faktor (spojený se s > 10násobným zvýšením rizika TEN)	Operace v celkové anestezii trvající > 30 minut Upoutání na lůžko v nemocnici ≥ 3 dny z důvodu akutního onemocnění (nebo akutní exacerbace chronického onemocnění) Úraz se zlomeninami
Střední riziko (3–8 %/rok)	Přechodně trvající (nebo odstranitelný) rizikový faktor (spojený se s ≤ 10násobným zvýšením rizika TEN)	Kratší operační výkony (celková anestezie < 30 minut) Hospitalizace < 3 dny z důvodu akutního onemocnění Terapie estrogeny (včetně antikoncepce) Těhotenství nebo šestinedělí Pobyt na lůžku mimo nemocnici ≥ 3 dny z důvodu akutního onemocnění Poranění dolní končetiny (bez zlomeniny) se sníženou pohyblivostí ≥ 3 dny Dálkový let
	Perzistující rizikový faktor jiný než nádorové onemocnění	Nespecifický střevní zánět Aktivní autoimunitní onemocnění
	Bez zjištěného rizikového faktoru	
Vysoké riziko (> 8 %/rok)		Aktivní nádorové onemocnění Recidivující TEN (předchozí epizoda bez přítomnosti přechodně trvajícího (nebo odstranitelného) významného rizikového faktoru) Antifosfolipidový syndrom

Tab. 2. Délka antikoagulační léčby

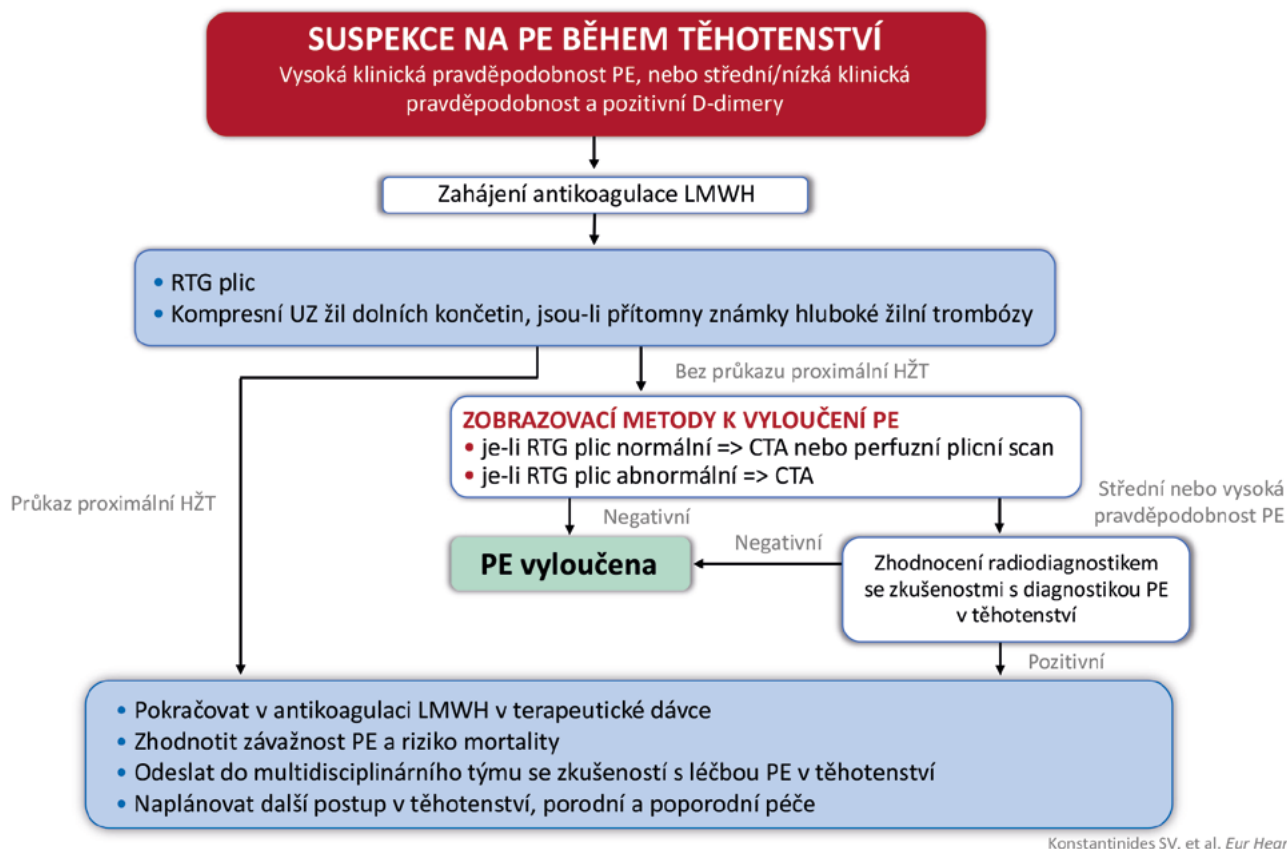
Pro všechny pacienty s plicní embolií je antikoagulační léčba doporučena minimálně po dobu 3 měsíců.
Kdy je doporučeno ukončení antikoagulační léčby po 3 měsících: ■ pacienti s první epizodou TEN spojenou s přechodně trvajícím (nebo odstranitelným) významným rizikovým faktorem
Kdy by mělo být zváženo prodloužení antikoagulační léčby déle než 3 měsíce (bez jasného omezení doby trvání léčby): ■ pacienti s první epizodou TEN bez přítomnosti rizikového faktoru ■ pacienti s první epizodou TEN a přítomností perzistujícího rizikového faktoru (jiného než antifosfolipidový syndrom) ■ pacienti s první epizodou TEN spojenou s přítomností přechodně trvajícího (nebo odstranitelného) rizikového faktoru
Kdy je doporučeno časově neomezené trvání antikoagulační léčby: ■ pacienti s opakovanými epizodami TEN, které nejsou spojené spojenou s žádným přechodně trvajícím (nebo odstranitelným) významným rizikovým faktorem ■ pacienti s antifosfolipidovým syndromem
Jak dlouho by měla trvat antikoagulace u pacienta s PE a nádorovým onemocněním: ■ dlouhodobě (časově neomezeno) nebo do vyléčené onemocnění
Při prodloužené antikoagulační léčbě je nutné kontrolovat funkci jater a ledvin, a pravidelně hodnotit riziko krvácení.
U pacientů, kteří odmítají nebo netolerují žádnou formu antikoagulace, je možno zvážit prolongovanou profylaxi acetylsalicylovou kyselinou nebo sulodexidem.

Obr. 2. Sledování pacientů po plicní embolii



PH – plicní hypertenze, TTE – transthorakální echokardiografie, CTEPH – chronická tromboembolická plicní hypertenze, V/Q scan – ventilačně/perfuzní scan

Obr. 3. Diagnostika plicní embolie v těhotenství

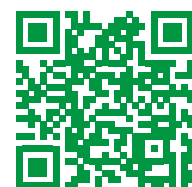


PE – plicní embolie, LMWH – nízkomolekulární heparin, TTE – transthorakální echokardiografie, CTA – CT angiografie plicnice

LITERATURA

1. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted Ddimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014; 311: 1117–1124.
2. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al. Years Study Group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multi-centre, cohort study. *Lancet* 2017; 390: 289–297.
3. Konstantinides SV, Meyer G, et al. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J*. 2019 Nov 1; 40(42): 3453–3455.
4. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1500–1507.
5. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, et al; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378: 615–624.
6. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36: 2017–2023.

Víte, že listovačky časopisu **Klinická farmakologie a farmacie** jsou volně dostupné on-line?

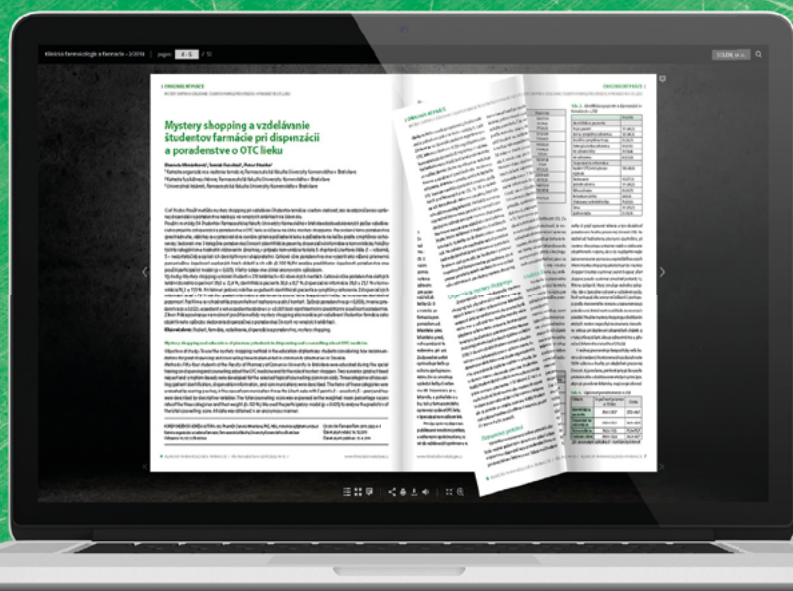


V posledních číslech
najdete tato
hlavní témata:

- Farmakoterapie v zubním lékařství (1/2020)
- Farmakoterapie v těhotenství a při kojení (4/2019)
- Nežádoucí účinky léčiv (3/2019)

... a mnoho článků z jiných oblastí medicíny a farmacie

www.klinickafarmakologie.cz



Mohou být přínosné i pro vás...

Vnitřní lékařství

Ročník 66, 2020, číslo 6

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

Užší redakční rada:

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.,
MUDr. Hana Šarapatková, Ph.D., MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.,
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.,
prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Širší redakční rada:

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD.,
MPH, doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.,
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.,
MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,
prof. MUDr. Marián Mokáč, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,
MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.



Vydavatel:

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o. s.
Sokolská 490.31, 120 26 Praha, IČ 00444359

Adresa redakce:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297.51, 779 00 Olomouc
tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz
tel: +420 725 003 510

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Kristýna Javůrková

Obchodní oddělení:

Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6
tel: +420 734 567 855

**Vydavatel nese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

**Reprodukce obsahu je povolena pouze
s přímým souhlasem redakce.**

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit
či stylisticky upravovat.**

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2020
je 1040 Kč.
Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: +420 734 254 064

Předplatné v SR:

Cena předplatného (vč. poštovného a balného) na rok 2020 je 9,50 €.
Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja
Stará Vajnorská 9, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3
Infolinka: 0800 188 826,
e-mail: predplatne@abompkapa.sk, www.ipredplatne.sk

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (on-line)

Citační zkratka: Vnitř Léč.

Časopis je indexován v:

EMBASE, Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,
Bibliographia medica Českoslovacica, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



NO vazodilatace (L - nebivolol) a **BETA 1** selektivita v jedné **tabletě**

novinka



NOLIBETA®
nebulolololol



Betablokátor
3. generace¹

Duální mechanismus
účinku²

Pro široké spektrum pacientů

(pro léčbu pacientů s hypertenzí a jinými přidruženými komplikacemi - např. diabetes, metabolický syndrom erektilní dysfunkce ...) **1, 3, 4, 5, 6**



NOLIBETA 5 MG
Základní informace pro předpis léčivých přípravků:
(připraveno podle schválených Souhrnných údajů o přípravcích)

Název přípravku: Nolibeta 5 mg, tablety. **Složení:** Nebivolololol 5 mg ve formě nebivolololol hydrochloridolol 5,45 mg. **Indikace:** Léčba esenciální hypertenze u dospělých. Léčba stabilizovaného mírného a středně závažného chronického srdečního selhání v kombinaci se standardní terapií u starších pacientů. **Dávkování a způsob podání:** Doporučuje se užívat nebivolololol 1x denně, nejlépe vždy ve stejnou dobu. Hypertenze: Dávka je 5 mg (1 tableta) denně, nejlépe vždy ve stejnou denní dobu. Antihypertenzivní účinek je nejvýše po 1–2 týdnech léčby. Nebólolol se optimální účinek dostává až po 4 týdnech. U pacientů s poruchou funkce ledvin je doporučená počáteční dávka 2,5 mg denně. Je-li to nutné, lze denní dávku zvýšit na 5 mg. U pacientů starších 65 let je doporučená počáteční dávka 2,5 mg denně. Je-li to nutné, lze denní dávku zvýšit na 5 mg. S ohledem na omezenou zkušenost s léčbou pacientů starších 75 let je však třeba postupovat opatrně a tyto pacienty pečlivě sledovat. Chronické srdeční selhání (CHSS): Léčba stabilizovaného chronického srdečního selhání musí být zahájena postupným zvyšováním dávkování, dokud není dosaženo optimální účinné dávky pro konkrétního pacienta. Počáteční zvyšovací dávky má být prováděno v následujících krocích, a to v 1–2 týdenních intervalech, podle snášenlivosti přípravku pacientem: dávka 1,25 mg nebivolololol 1x denně, poté na 5 mg 1x denně následně na 10 mg 1x denně. Maximální doporučená dávka je 10 mg nebivolololol (2 tablety) 1x denně. Zkušenosti s podáváním přípravku pacientům s CHSS a s těžkou poruchou funkce ledvin (včetně v séru $\geq 250 \mu\text{mol/l}$) nejsou, a proto se podávání nebivololololol těmto pacientům nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na nebivolololol nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Porucha funkce jater nebo jaterní nedostatečnost. Akutní srdeční selhání, kardiogenní šok nebo případy dekompenzace srdečního selhání vyžadující i.v. inotropní terapii. Sick sinus syndrom, včetně sinoatriální blokády. AV blok druhého a třetího stupně (bez kardiostimulátoru). Bronchospasmus a astma bronchiale v anamnéze. Nelečený feochromocytom. Metabolická acidóza. Bradykardie (srdeční frekvence < 60 tepů/min před zahájením léčby). Hypotenze (systolický tlak < 90 mmHg). **Závažné poruchy periferního oběhu:** Závažné poruchy periferního oběhu (včetně vaskulitidy). **Zvláštní upozornění:** Může-li být léčba beta-blokátory v rámci přípravy na operaci přerušena, má se tak stát nejméně 24 hodin před plánovaným zákrokem. Kardiovaskulární poruchy Beta-blokátory nemají být obecně podávány pacientům s nelyčeným srdečním selháním, pokud nebyl jejich stav stabilizován. U pacientů s ischemickou chorobou srdeční má být léčba beta-blokátory vysazována postupně, v během 1–2 týdnů. Je-li to nutné, lze ve stejném období zahájit léčbu za účelem prevence exacerbace anginy pectoris. Beta-blokátory mohou vyvolávat bradykardii. Beta-blokátory mají být používány opatrně u pacientů s poruchami periferního oběhu (Raynaudova nemoc nebo syndrom, intermitentní klaudikace), u pacientů s AV blokem prvního stupně, u pacientů s Prinzmetalova anginou pectoris, s obdou bezdoprově vazokonstrikce koronárních artérií způsoběné alopecie. Kombinace nebivololololol s blokátory kalciových kanálů typu verapamilu a diltiazemu, antiarytmiky I. třídy a centrálně působícími antihypertenzivy se nedoporučuje. Nebivolololol může u diabetiků maskovat určité symptomy hypoglykémie (tachykardie, palpitace). Beta-blokátory mohou maskovat symptomy tachykardie při hypertenze. U pacientů s chronickým obstrukčním plicním onemocněním se beta-blokátory mají používat opatrně, jelikož by mohlo dojít ke zesílení konstrikce dýchacích cest. Pacientům s sponiázou v anamnéze lze podávat beta-blokátory pouze po pečlivém uvážení. Beta-blokátory mohou zvyšovat citlivost na alergie a závažnost analytických reakcí. Zahajování léčby chronického srdečního selhání nebivololololol vyžaduje pravidelné sledování. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tableti, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Antiarytmika I. třídy, blokátory kalciových kanálů typu verapamilu, diltiazem, centrálně působící antihypertenziva, antiarytmika III. třídy (amiodaron), anestetika – éterová halogenová, inzulín a perorální antidiabetika, baklofen, amlozín, srdeční glykosidy, blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu, antipsychotika, antidepressiva, NSAID, sympatomimetika. **Těhotenství a kojení:** Nebivolololol nemá být užíván v těhotenství, pokud to není zjevně nutné. Pokud je léčba nebivololololol považována za nutnou, má být sledováno těhotenství projevující se v růst plodu. Novorozence je třeba pečlivě sledovat. Kojení se při užívání nebivolololololol nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Mezi časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebivololololol patří bolesti hlavy, závrat, poruchy vidění, únava, nauzea, příjem, únava, edém. **Balení:** 28 a 90 tablete po 5 mg. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchování:** Tento léčivý přípravek nevychází žádné zvláštní podmínky uchování.

Dříve než přípravek předepíše, seznáme se, prosím, s úplným zněním Souhrnných údajů o přípravku (SPC).

Datum poslední revize textu SPC: Nolibeta 5mg, 30.10.2019

Držitel rozhodnutí o registraci: KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko.

Registrční číslo Nolibeta 5 mg: 77406/18-C

Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis.

Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Neplátěná veřejná informační služba: tel./zář./fax: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz/cz/leva-a-jine-produkty

Krka ČR, s.r.o.
Sibillovská 192/79
180 00 Praha 8 - Karlín
Tel. +420 221 115 115
Fax +420 221 115 116
www.krka.cz

Literatura: 1. <https://www.e-corevasa.cz/pdfs/cor/2014/06/07.pdf> (9.6.2020); 2. SPC Nolibeta; 3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18020542/> (3.6.2020); 4. Farmakoterapie C2/2006, Nebivololol, Prof. MUDc. Lenka Špinarová, CSC; 5. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756287216685027> (27.5.2020); 6. <https://kardioblog.cz/erekek/> (2.6.2020)



Invence a znalosti pro účinné a bezpečné léky nejvyšší kvality.

Vnitřní lékařství

E-6

2020
ROČNÍK 66



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Perkutánní okluze ouška levé síně

Současné postavení dietních opatření u pacientů s pokročilým stupněm chronického onemocnění ledvin

Dysfunkční dialyzační cievny prístup a jeho endovaskulárna liečba

Histiocytózy a neoplazie odvozené od makrofágů a dendritických buněk.

Srovnání WHO klasifikace z roku 2017 a klasifikace Histiocyte society z roku 2016

PŮVODNÍ PRÁCE / CASE REPORT

Glykovaný hemoglobín ako marker zvýšenia LDL a TAG – kohortná štúdia

Deriváty sulfonylurey a riziko hypoglykemie u diabetiků 2. typu

Endoskopická diagnostika a terapie pankreatobiliárních onemocnění u osob po resekci žaludku podle Billrotha I

KAZUISTIKA / CASE REPORT

Nozokomiální methemoglobinemie

Postihnutie tráviaceho traktu pri zmiešanej chorobe spojivového tkaniva (Sharpovom syndróme)

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

Indexováno v: EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS |
MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovača |
Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International |
Chemical Abstracts | INIS Atomindex



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



Obsah

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Perkutánní okluze ouška levé síně

Percutaneous left atrial appendage closure

Marek Hozman, Pavel Osmančík - - - - - E3

Současné postavení dietních opatření u pacientů s pokročilým stupněm chronického onemocnění ledvin

Current status of dietary measures in patients with advanced-stage chronic renal failure

Anna Maršáková, Karolína Krátká, Petra Bachroňová, Ivan Rychlík - - - - - E10

Dysfunkční dialyzační cievny prístup a jeho endovaskulárna liečba

Hemodialysis vascular access dysfunction and its endovascular treatment

Martin Vorčák, Kamil Zelenák, Ján Sýkora, Alena Ježíková, Marián Mokáň - - - - - E14

Histiocytózy a neoplazie odvozené od makrofágů a dendritických buněk.

Srovnání WHO klasifikace z roku 2017 a klasifikace Histiocyte society z roku 2016

Histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages.

Comparison of recent WHO classification published 2017 and classification of Histiocyte Society published 2016

Zdeněk Král, Zdeněk Adam, Marta Ježová, Luděk Pour, Marta Krejčí - - - - - E19

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Glykovaný hemoglobín ako marker zvýšenia LDL a TAG – kohortná štúdia

Glycated haemoglobin as a marker of elevated LDL and TAG: a cohort study

Linda Buková, Peter Galajda, Martin Javorský, Marián Mokáň - - - - - E28

Deriváty sulfonylurey a riziko hypoglykémie u diabetiků 2. typu

Sulfonylurea derivatives and risk of hypoglycaemia in type 2 diabetic patients

Jakub Svěcený, Jana Jirušková, Karel Hrach, Lucie Radovnická, Jiří Laštůvka - - - - - E35

Endoskopická diagnostika a terapie pankreatobiliárních onemocnění u osob po resekcii žaludku podle Billrotha I

Endoscopic diagnostics and therapy of pancreatobiliary diseases in persons after gastric resection according to Billroth I.

Bohuslav Kianička, Lumír Kunovský, Martin Blaho, Vladimír Kojecký, Alena Ondřejková, Hana Nechutová, Miroslav Souček, Filip Šustr, Markéta Musilová, Jan Novák, Petr Piskač, Petr Dítě - - - - - E43

KAZUISTIKA / CASE REPORT

Nozokomiální methemoglobinemie

Hospital-acquired methemoglobinemia

Jan Táborský, Martin Střelka, Marcela Káňová, Zdeněk Kořístek, Šárka Blahutová,

Roman Černohorský, Tomáš Mičkal - - - - - E46

Postihnutie tráviaceho traktu pri zmiešanej chorobe spojivového tkaniva (Sharpovom syndróme)

Gastrointestinal tract involvement in mixed connective tissue disease (Sharp syndrome)

Lenka Nosáková, Martin Schnierer, Peter Bánovčin, Katarína Stašková, Martin Ďuríček, Rudolf Hyrdel - - - - - E53

Perkutánní okluze ouška levé síně

Marek Hozman¹, Pavel Osmančík²

¹Kardiocentrum Karlovarské krajské nemocnice, a. s., Karlovy Vary

²III. interní – kardiologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Cévní mozková příhoda (CMP) je potencionální závažnou komplikací fibrilace síní. Systémová antikoagulační terapie je první volbou v prevenci kardioembolizačních příhod. Především u pacientů s anamnézou závažného krvácení může být antikoagulační terapie kontraindikována. Perkutánní okluze ouška levé síně je alternativou v profylaxi kardioembolizace. Tento přehledový článek popisuje fyziologii a patofyziologii ouška levé síně, nejpoužívanější okludéry, indikace a racionále jejich použití.

Klíčová slova: fibrilace síní, cévní mozková příhoda, ouško levé síně, okludér.

Percutaneous left atrial appendage closure

Stroke is one of the most severe complications of atrial fibrillation. Oral anticoagulation is the first choice therapy in prevention of cardiac embolic events. Particularly in patients with the history of serious bleeding, oral anticoagulation may be contraindicated. Percutaneous left atrial appendage closure represents an alternative in prophylaxis of cardiac embolic events. This review article describes physiology and pathophysiology of the left auricle, the most frequently used devices and their indications and scientific rationale.

Key words: atrial fibrillation, left auricle, occlusion, stroke.

Úvod

Fibrilace síní (FS) je nejčastěji se vyskytující srdeční arytmie. Celoživotní riziko rozvoje FS činí dle Framinghamské studie přibližně 25 % pro muže i ženy. Pro populaci bez strukturálního onemocnění srdce je výše tohoto rizika 16 %, pro pacienty se strukturálním onemocněním srdce je toto riziko přibližně dvojnásobné (kolem 35 %) (1, 2). FS je spojena s rizikem kardioembolizační příhody, nejčastěji ve formě cévní mozkové příhody (CMP) (3). Roční riziko ischemického iktu je u neantikoagulovaných pacientů starších 65 let minimálně 4 % v závislosti na přidružených onemocněních (4). Dle starších autoptických studií a studií s prováděným jícnovým echokardiografickým vyšetřením (TEE) časně po rozvoji CMP je u nevalvulární FS místem vzniku trombu v 91 % ouško levé síně (5).

Orální antikoagulační terapie antagonisty vitamínu K je efektivní prevencí CMP a redukuje riziko jejího vzniku přibližně o dvě třetiny (6). Velké randomizované studie porovnávající warfarin a nová (direktní) antikoagulantia (NOAK nebo DOAK: dabigatran, apixaban, rivaroxaban a edoxaban) prokázaly noninferioritu těchto

preparátů v prevenci CMP a systémové embolizace v porovnání s antagonisty vitamínu K (7).

Antikoagulační terapie představuje riziko krvácivých komplikací. Roční riziko veškerých klinicky relevantních krvácení při dlouhodobé terapii antagonisty vitamínu K se pohybuje v rozmezí 10–17 % (8), při léčbě DOAK přibližně kolem 12 % (9). Roční riziko závažných krvácivých komplikací (krvácení do CNS, smrtelné krvácení či krvácení do kritických orgánů) se dle výše zmíněných randomizovaných studií porovnávajících warfarin s DOAK pohybuje při terapii antagonisty vitamínu K od 3,09 % do 3,61 %, při terapii dabigatranem činilo 3,4 % (2,92 % pro redukovanou dávku), při terapii rivaroxabanem 3,6 %, při léčbě apixabanem 2,13 % a při léčbě edoxabanem 2,75 % (1,61 % pro redukovanou dávku) (7). Dle metaanalýzy těchto studií je četnost především těch nejzávažnějších krvácení při terapii DOAK nižší než při terapii warfarinem, jak je ale z výše uvedeného patrné, nejde o zanedbatelné riziko (10).

Neoptimální adherence k farmakoterapii je dalším důležitým problémem u pacientů užívajících chronicky antikoagulační léčbu. Dle práce Kimmela a spolupracovníků 36 % pacientů užívajících warfarin neužije

20% svých dávek (11). Pfeilschifter se spolupracovníky neprokázal signifikantní rozdíl v adhezenci mezi warfarinem a direktními antikoagulanty (12). Nonadherence k DOAK přitom (pro jejich krátký biologický poločas) je potencionálně zatížena horšími následky.

Rizikovitost antikoagulační terapie a problematika adherence vedla k rozvoji technik okluze ouška levé síně (nejprve chirurgických, posléze perkutánních) coby nefarmakologického přístupu k prevenci CMP. Chirurgická okluze ouška levé síně se vyvíjí již 7 desetiletí. Během této doby byla vyvinuta řada technik: resekce ouška s jeho sešitím, ligace ouška (endokardiálními či epikardiálními stehy), epikardiální uzávěr pomocí stapleru a epikardiální „zaklípování“ ouška u jeho baze pomocí AtriClipu. Právě velká různorodost těchto technik a jen několik málo provedených randomizovaných studií neumožňují dodnes jednoznačný závěr stran chirurgické okluze ouška. Některé techniky (především ligace ouška) jsou jednoznačně neefektivní v prevenci CMP (některá observační data dokonce poukazují na horší prognózu pacientů po ligaci ouška ve srovnání s ponecháním ouška in situ) (13). Na druhou stranu dle několika menších randomizovaných studií a řady observačních studií je chirurgická okluze vhodnějšími technikami (resekce či uzávěr AtriClipem) spojena s nižším rizikem výskytu kardioembolizační příhody (14).

Ouško levé síně (anatomie, patofyziologie)

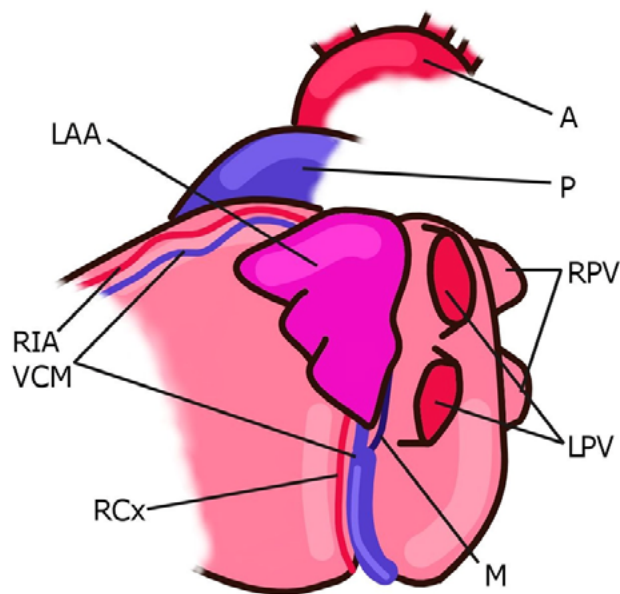
Ouško levé síně je komplexní struktura lišící se od zbytku levé síně svým embryologickým vývojem, anatomickými i patofyziologickými vlastnostmi. Z embryologického hlediska je ouško levé síně derivátem primitivního levého atria, zatímco zbytek levé síně se vyvíjí z embryonální plicní žíly (15, 16).

Ouško levé síně je za normálních okolností menší než ouško síně pravé. U pacientů s FS dosahuje dle post mortem analýz až třikrát většího objemu než u ostatní populace (17). U většiny pacientů ouško levé síně směřuje anterosuperiorním směrem a překrývá ramus interventricularis anterior, ramus circumflexus, v. cordis magna a částečně výtokový trakt pravé komory (Obr. 1). Méně často levé ouško směřuje laterálním nebo dorzálním směrem (18).

Na riziku vzniku trombu v oušku se podílí pravděpodobně již jeho anatomie. Di Biase se spolupracovníky rozdělili morfologii ouška do základních tvarů (chicken wing, cactus, windsock, cauliflower). Tito autoři publikovali v roce 2012 výsledky multicentrické studie sledující prevalenci jednotlivých morfologických typů ouška levé síně a jejich asociaci s anamnézou ischemické CMP. Tato práce analyzující nálezy magnetické rezonance (MRI) nebo výpočetní tomografie (CT) u 932 pacientů ukázala nerovnoměrnou distribuci jednotlivých morfologických typů ouška levé síně s následujícími relativními četnostmi: „chicken wing“ 48%, „cactus“ 30%, „windsock“ 19% a „cauliflower“ 3%. Morfologický typ „chicken wing“ byl asociován se signifikantně nižším rizikem ischemické CMP v porovnání s ostatními typy. Již tedy morfologická klasifikace by mohla být použita ke stratifikaci rizika kardioembolizační příhody. Bohužel, posouzení morfologie ouška je zatíženo výraznou interindividuální variabilitou ze strany vyšetřujícího, což tuto klasifikaci činí obtížně použitelnou v běžné klinické praxi (19).

Role ouška levé síně v hemodynamice srdeční revoluce sestává z pasivní a aktivní komponenty. Ouško zvyšuje compliance síně, což bylo

Obr. 1. Topografie ouška levé síně



A – aorta, P – truncus pulmonalis, LAA – ouško, RIA – ramus interventricularis anterior, RCx – ramus circumflexus, VCM – v. cordis magna, M – Marshallovo ligamentum, LPV – levé plicní žíly, RPV – pravé plicní žíly

prokázáno v animálním experimentu (20), a představuje rezervoár během systoly levé komory. Na konci enddiastoly levé komory srdeční ouško levé síně augmentuje její plnění aktivní kontrakcí (15). Při sinusovém rytmu lze pomocí jícnové echokardiografie identifikovat bifazickou ejekci (na počátku diastoly komor a při systole síní), plnění ouška (po systole síní) a vlny o nižších rychlostech během systoly komor (21). U zdravých jedinců dosahuje výtoková rychlost ouška hodnot přes 50 cm/s. Při FS je typicky patrný „pilovitý“ charakter průtoku ouškem, rychlost plnění i vyprazdňování ouška je výrazně snížena (plnění a vyprazdňování ouška při fibrilaci síní je dáno nasávacím efektem komory a ne aktivní kontrakcí svaloviny ouška). U pacientů s pokročilou remodelací levé síně a vysokým rizikem kardioembolické příhody je plnění a ejekční rychlost průtoku výrazně snížena (22). Echokardiografická subanalýza studie SPAF III (Stroke prevention in atrial fibrillation III) prokázala, že ejekční rychlosti ouška levé síně pod 20 cm/s jsou nezávislým prediktorem tromboembolického rizika (23).

Ouško levé síně hraje roli v neurohumorální regulaci cirkulace. Napětí stěny ouška vede prostřednictvím mechanoreceptorů k sekreci natriuretických peptidů. Kardiomyocyty se sekrečními granuly jsou lokalizovány v obou srdečních síních, jejich největší koncentrace je právě v oušku (24).

Ouško levé síně může mít u některých pacientů také proarytmogenní efekt. Může být jedním ze spouštěčů FS (tzv. non-PV trigger – struktura s arytmogenním potenciálem se schopností iniciovat a udržovat FS síní, která není plicní žilou) a je možným cílem selektivní ablace u pacientů s neparoxysmální FS. Lze provést jak ablaci jednotlivých fokusů v oušku, tak kompletní elektrickou izolaci (podobně jako se provádí izolace plicní žíly). Některé mechanické systémy okluze (Lariat či AtriClip) dokáží ouško nejen mechanicky uzavřít, ale zároveň elektricky odizolovat (25). Metaanalýza 7 studií publikovaná v roce 2016 prokázala signifikantní redukci rekurence FS nebo síňové tachykardie u pacientů, u kterých byla součástí ablační

procedury elektrická izolace ouška levé síně (26). Bohužel v témže roce Rillig se spolupracovníky publikovali práci, která dokumentuje zvýšené riziko iktu na podkladě trombózy ouška právě u pacientů po elektrické izolaci ouška levé síně (27). U těchto pacientů dochází k úplné absenci elektrické aktivity v oušku. Navzdory antikoagulační léčbě byl u nich ve 21 % identifikován echokardiograficky trombus v nekontrahujícím se oušku během průměrného 6,5měsíčního sledování. Nebyla pozorována asociace mezi četností rekurence FS síní nebo síňové tachykardie a rozvojem trombózy ouška, vznik trombu byl tedy pravděpodobně zapříčiněn pouze a jen absencí elektrické (a tedy mechanické) aktivity ouška. Ve světle výsledků této práce by po elektrické izolaci ouška levé síně měla být zvážena implantace okludéru.

Perkutánní okluze ouška levé síně

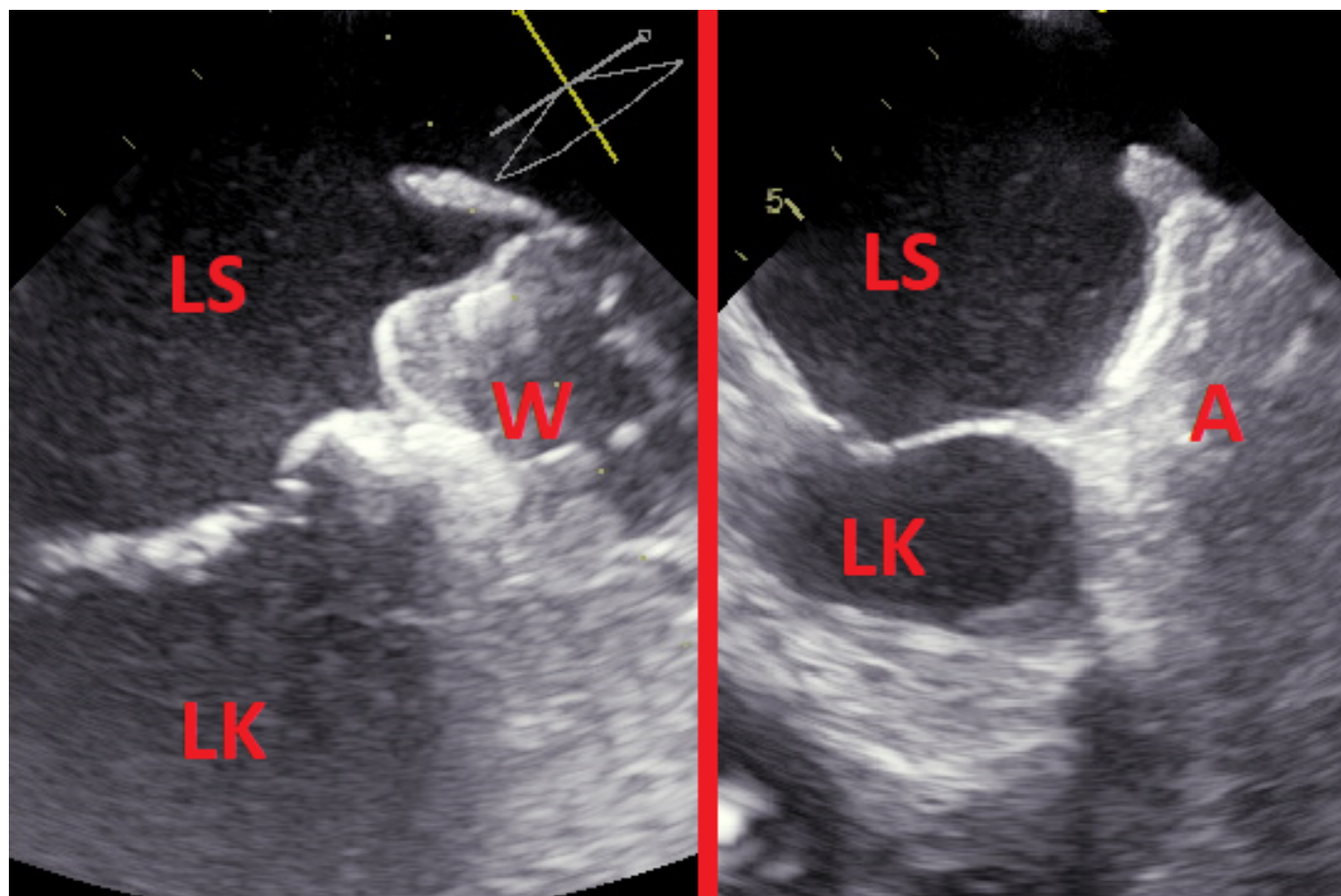
Jelikož, jak je výše uvedeno, představuje ouško levé síně predilekční místo vzniku trombu, je již od 50. let 20. století věnována pozornost technikám jeho uzavření. Tyto první techniky byly prováděny kardiochirurgickou cestou, od 90. let se následně objevují techniky katetrizační.

Evropská doporučení pro FS z roku 2016 umožňují zvážit perkutánní okluzi ouška levé síně u pacientů s kontraindikací chronické antikoagulační terapie (třída doporučení IIb, úroveň důkazů B) (7). Aktualizovaná doporučení ACC/AHA/HRS pro management FS z roku 2019 též doporučují (ve stejné třídě doporučení a při stejné úrovni

důkazů) zvážit implantaci okludérů u pacientů se zvýšeným rizikem ischemické CMP a s kontraindikací chronické antikoagulační terapie. Je zde též komentováno, že takto riziková pacientů nebyli zahrnuti v randomizovaných studiích, nicméně přibývá důkazů o bezpečnosti kratších a méně intenzivních režimů antitrombotické terapie po implantaci (28). Dle AHA/ASA doporučení z roku 2014 pro CMP a jejich prevenci je role perkutánní okluze ouška levé síně v prevenci CMP nejistá a vystupuje zde ve třídě doporučení IIb při úrovni důkazů B (29). Relativně nízká třída doporučení implantace okludéru je dána absencí velkých randomizovaných studií srovnávající antikoagulační léčbu s uzavěrem ouška. Na toto téma byly provedeny jen 2 středně velké studie a několik prospektivních observačních.

Katetrizační uzavěr se provádí v celkové anestezii, hlubší či jen mělké analgosedaci. O typu sedace většinou rozhoduje použití ultrazvukové zobrazovací metody, zákrok lze provést jak pomocí TEE (Obr. 2), tak pomocí intrakardiální echokardiografie (ICE). Zatímco použití TEE vyžaduje celkovou anestezii (nebo alespoň hlubší analgosedaci), při navigaci ICE stačí jen velmi mělká analgosedace. Pacienti podstupující zákrok užívají bezprostředně před výkonem antitrombotickou terapii v různorodých režimech. Zatímco někteří užívají standardní perorální antikoagulaci, někteří užívají pouze antiagregaci a část pacientů je před procedurou zcela bez antitrombotické terapie. Standardní antikoagulace je před zákrokem zpravidla vysazena a přemostěna pomocí nízkomolekulárního heparinu.

Obr. 2. Nález z transezofageální echokardiografie 3 měsíce po úspěšném uzavěru ouška (vlevo okludérem Watchman, vpravo okludérem Amulet)



LS – levá síň, LK – levá komora, W – Watchman, A – Amulet

Samotná procedura je zahájena punkcí femorální žíly. Navigace je kromě výše uvedené ultrazvukové taktéž skiaskopická s možností angiografie. Řada pracovišť kromě toho ještě provádí většinu pacientů CT srdce se zaměřením na ouško. Pomocí transseptální punkce (obvykle v inferoposteriorní nebo alespoň inferiorní části interatriálního septa, aby byla zajištěna optimální posteroanteriorní trajektorie sheathu (30)) je zajištěn přístup do levé síně. Přes vodič je do levé síně zaveden sheath pro implantaci okludéru (10–14 F dle typu a velikosti). Je provedena angiografie ouška levé síně obvykle s použitím pigtail katétru. Po posouzení morfologie ouška a především jeho šíře v místě předpokládaného umístění (tzv. landing zone) je pomocí angiografie a periprocedurální echokardiografie implantován okludér. Je zhodnocena jeho fixace v oušku (tzv. tug test) a echokardiograficky zkontrolována přítomnost leaku. V případě uspokojivé pozice okludéru je tento následně uvolněn od zaváděcího instrumentaria.

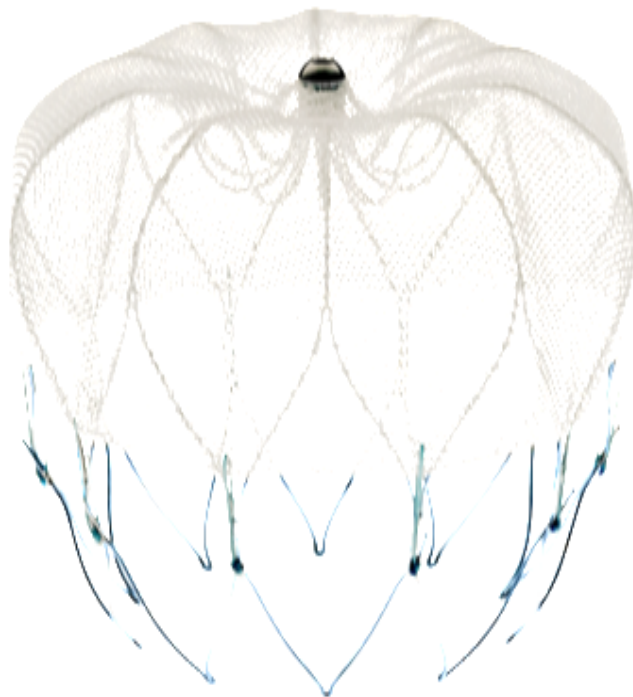
Výčet možných komplikací výkonu zahrnuje spektrum stavů od benigních hematomů v třísele po tamponující hemoperikard. Punkce femorální žíly může být komplikována rozvojem hematomu, při punkci tepny je možný rozvoj pseudoaneuryzmatu nebo arteriovenózní píštěle. Další možnou komplikací cévního přístupu je retroperitoneální krvácení. Transseptální punkce a manipulace s instrumentariem v levé síni nese riziko perforace s následným hemoperikardem, embolizací vzduchu nebo tromboembolů především do centrálního nervového systému (s rozvojem periprocedurálního iktu) nebo do koronárního řečiště (nejčastěji pravá koronární tepna s následujícím rozvojem STEMI). Samotná implantace okludéru může vést k perforaci ouška s následným hemoperikardem, poranění ramus circumflexus a existuje také riziko embolizace okludéru při jeho uvolnění. Vzácně se vyskytují odložené tamponující hemoperikardy, které jsou dle některých zdrojů častěji přítomny u pacientů se sinusovým rytmem v důsledku vyšší kontraktility ouška (31).

Mezi nepoužívanější okludéry ouška levé síně v současné době patří systém Watchman™ (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA), Amplatzer™ Cardiac Plug a Amplatzer Amulet (St. Jude Medical-Abbot, St. Paul, MN, USA) a Lariat® (SentreHEART, Palo Alto, CA, USA), blíže se těmto systémům bude věnovat následující text.

Watchman

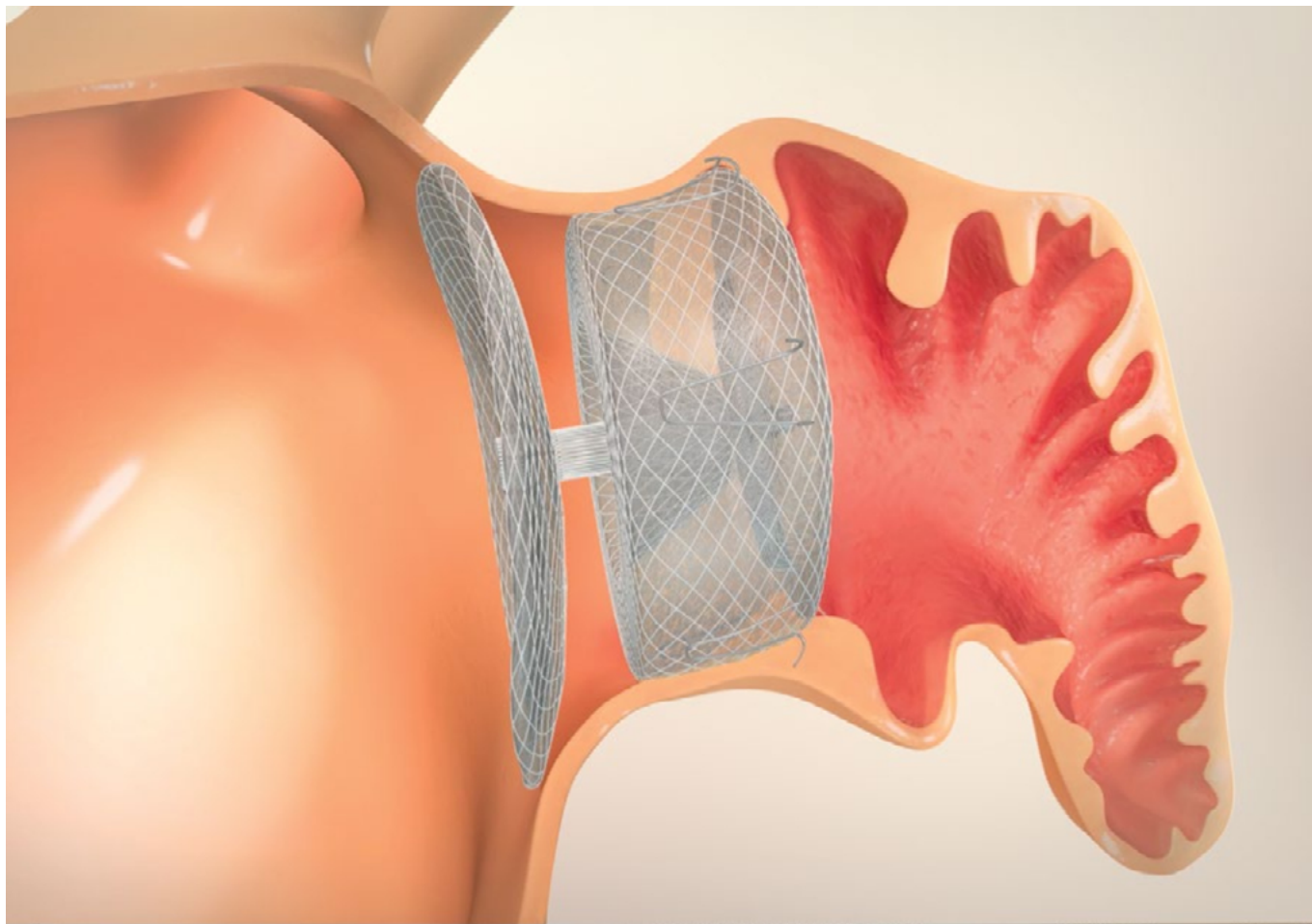
Systém Watchman byl vyvinut v roce 2002, jde o samoexpandivní nitinolovou strukturu opatřenou stabilizačními kotvičkami na povrchu (Obr. 3). Pilotní studie systému Watchman PROTECT AF (Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) byla historicky první randomizovaná studie okludéru ouška levé síně (32). Zahrnula 707 pacientů, kteří byli 2:1 randomizováni k implantaci okludéru nebo ke konvenční terapii antagonistou vitamínu K. Necelá polovina pacientů byla starší 75 let, přibližně čtvrtina pacientů měla anamnézu srdečního selhání a, co se týká rizika kardioembolizace, šlo spíše o méně rizikovou populaci (přibližně u dvou třetin pacientů v obou ramenech bylo CHA₂DS₂-VASc skóre 1 nebo 2). Průměrná doba sledování činila 18 měsíců. Primární cíl účinnosti byl definován jako iktus, systémová embolizace nebo kardiovaskulární či neobjasněné úmrtí. Stran efektivity terapie studie prokázala noninferioritu okluze ouška systémem Watchman oproti terapii antagonistou vitamínu K. Studie též

Obr. 3. Okludér Watchman a schéma jeho implantace do ouška levé síně (publikováno se souhlasem společnosti Boston Scientific)



prokázala trend ke zlepšení kardiovaskulární i celkové mortality v intervenčním rameni. Nicméně byl také pozorován vyšší výskyt primárních bezpečnostních cílů (závažné krvácení nebo komplikace procedury) v intervenčním rameni studie oproti kontrolní skupině (7,4%, resp. 4,4%). Z jednotlivých složek primárního kompozitního bezpečnostního cíle byl nejčastější rozvoj hemoperikardu (4,8% pacientů).

Další prospektivní randomizovaná studie PREVAIL (Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device in Patients with Atrial Fibrillation vs Long-Term Warfarin Therapy) obsahovala 407 pacientů (33). Design studie byl obdobný jako v případě PROTECT AF. Z hlediska efektivity nebyla prokázána noninferiorita intervenční terapie pro primární kompozitní cíl (iktus, systémová embolizace nebo kardiovaskulární či neobjasněné úmrtí), pro sekundární cíl (iktus nebo systémová embolizace) bylo noninferiority dosaženo. Hlavním důvodem, proč nebyla noninferiorita pro primární cíl dosažena, nebyla vysoká frekvence endpointů v intervenční větvi, ale praktická absence endpointů v kontrolní větvi pacientů léčených warfarinem. Důležitá data poskytla tato práce především z hlediska bezpečnosti intervenční terapie. Výskyt bezpečnost-

Obr. 4. Okludér Amulet a schéma jeho implantace do ouška levé síně (publikováno se souhlasem společnosti St. Jude Medical-Abbot)

ních cílů ve skupině pacientů podstoupivších implantaci okludéru činil 4,5%. Pokles četnosti komplikací ve srovnání se studií PROTECT AF bývá nejčastěji vysvětlován vyšší zkušeností operátorů a lepšími zobrazovacími metodami v době zařazování pacientů do studie PREVAIL.

Schéma antitrombotické terapie po implantaci okludéru bylo v obou výše zmíněných studiích stejné: 45 dnů po implantaci warfarinu, dále do 6. měsíce duální antiagregace acetylsalicylovou kyselinou a clopidogrelem; po 6. měsíci pacienti užívali pouze acetylsalicylát. V roce 2013 byla publikována studie ASAP (ASA Plavix Feasibility Study with Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology), která testovala použití okludéru Watchman u pacientů s FS a kontraindikací systémové antikoagulace (pacienti s kontraindikací k warfarinu byli z ROCKET a PREVAIL vyloučeni) (34). V této prospektivní nerandomizované studii pacienti po implantaci okludéru užívali 6 měsíců duální antiagregaci acetylsalicylátem a clopidogrelem, následně dlouhodobě pouze kyselinu acetylsalicylovou. Očekávaná roční incidence ischemického iktu pro danou studijní populaci činila 7,3 % (průměrné CHA_2DS_2-VASc skóre 2,8), pozorovaná četnost ischemického iktu ve studii ASAP byla nicméně pouze 1,7% (77% relativní redukce rizika). Výsledky prokazují efektivitu antitrombotického režimu bez použití warfarinu bezprostředně po implantaci okludéru.

V metaanalýze studie PREVAIL a PROTECT AF nebyl stran efektivity pozorován během dalšího 5letého sledování signifikantní rozdíl ve výskytu primárního kompozitního cíle, byl ale pozorován signifikantní rozdíl ve prospěch intervenční terapie v četnosti hemoragických iktů,

úmrtí z jakékoliv příčiny, iktů se závažným neurologickým reziduem nebo závažných krvácení bez asociace s intervenční procedurou (35).

Jinou velkou studií s tímto typem okludéru byla studie EWOLUTION. Ta se zaměřovala především na akutní úspěch implantace a na akutní bezpečnost. Úspěšnost implantace v této studii byla nejvyšší z doposud zmíněných (98%), navíc byla pozorována též nejnižší četnost komplikací v prvních 7 dnech po implantaci (2,7%). Výsledky stran efektu uzavěru ouška na výskyt kardioembolizační příhody nebyly autory publikovány (36).

Amplatzer Cardiac Plug a Amulet

Amplatzer Cardiac Plug a Amulet (jeho modernější 2. generace) jsou samoexpanzní systémy z nitinolu, sestávají z proximální diskovité části a distální části. Distální část je opatřena stabilizačními háčky (Obr. 4).

Efektivita a bezpečnost systému Cardiac Plug respektive Amulet byla testována několika nonrandomizovanými observačními studiemi. Asi nejcitovanější je práce, kterou publikoval Tzikas se spolupracovníky v roce 2015. Jde o nonrandomizovanou retrospektivní observační multicentrickou studii zahrnující 1 047 konsekutivních pacientů s FS (37). Roční výskyt iktů nebo systémových embolizací byl u studijní populace 2,3 % (59% relativní redukce rizika oproti predikovaným 5,62% na základě CHA_2DS_2-VASc) a roční výskyt krvácivých komplikací studijní populace činil 2,08 % (61% relativní redukce rizika oproti 5,34% predikovaným na základě HAS-BLED).

Výskyt komplikací byl pozorován u 4,97 % pacientů. Antitrombotická strategie po implantaci tohoto systému je poměrně odlišná od antitrombotické léčby po implantaci okludéru Watchman. Spočívá dle doporučení výrobce v duální antiagregační terapii 1–6 měsíců od výkonu (v průměru 3 měsíce) a dále antiagregační monoterapii nebo žádné antitrombotické léčbě (38). Tento režim antitrombotické terapie po implantaci okludéru Amulet je používán ve většině center. Existují důkazy o absenci vyššího rizika kardioembolizace při redukce duální antiagregační terapie po implantaci na 6 týdnů či dokonce pouze při monoterapii kyselinou acetylsalicylovou (39, 40).

Aktuálně probíhá randomizovaná studie s názvem Amulet IDE s cílem prokázat noninferioritu Amplatzerova okludéru oproti systému Watchman.

Lariat

Systém Lariat umožňuje ligaci ouška levé síně s využitím kombinovaného endokardiálního i epikardiálního přístupu. Po zajištění transseptálního a perikardiálního přístupu je endovazálně do ouška zaveden vodič na konci opatřený balónem a magnetem. Ostium ouška je okludováno balónem, pomocí magnetu je endovazální systém připojen k vodiči v perikardiálním vaku. Následně je na ostium ouška levé síně naložena epikardiální cestou sutura (pouze ta je ponechána in situ, ostatní instrumentarium je extrahováno).

Efektivita a bezpečnost systému byla sledována v několika observačních studiích s relativně malými populacemi pacientů. Srivastava se spolupracovníky v roce 2015 analyzoval do té doby publikované práce se soubory nad 10 pacientů (41). Úspěšnost procedury dosahovala 94 %, dobrý efekt (leak do 5 mm) přetrvával během sledování u 98 % pacientů, četnost akutních komplikací dosahovala 14,7 % (7,5 % hemoperikard) a četnost komplikací během dlouhodobého sledování činila 9,9 %. Antitrombotické režimy po proceduře jsou napříč analyzovanými pracemi individualizovány, zde nepanuje jasný konsenzus.

Naložení sutury a její dotažení vede ve většině případů k akutní redukci elektrických signálů registrovaných uvnitř levého ouška a k eliminaci propagace elektrického vzruchu na zbytek levé síně při stimulaci z ouška (42). Existují důkazy o redukci zátěže fibrilace síní u pacientů po ligaci ouška systémem Lariat (43).

Další v současné době dostupné perkutánní okludéry

Kromě okludérů Watchman a Amulet bylo v poslední vyvinuto několik dalších systémů určených k uzavěru ouška levé síně. Patří k nim WaveCrest Left Atrial Appendage Occlusion System (Coherex Medical, Salt Lake City, UT, USA), dále LAmbre LAA Closure system (Lifetech Scientific, Shenzhen, Čína) a Occlutech LAA occluder (Occlutech, Helsingborg, Švédsko). Všechny 3 již taktéž obdržely CE-mark k možnému klinickému použití v EU. Reálné klinické zkušenosti s těmito novými typy okludérů jsou ovšem velmi omezené, zejména ve srovnání s dominantně používanými okludéry Watchman a Amulet.

Současné probíhající studie

V posledních 2 letech bylo zahájeno několik randomizovaných multicentrických prospektivních studií a observačních prospektivních registrů. Níže uvádíme nejdůležitější z nich.

Recentně byl dokončen náběr pacientů v prospektivní randomizované multicentrické studii PRAGUE-17 probíhající v České republice. Studie randomizuje pacienty s fibrilací síní rizikové stran kardioembolizace nebo s anamnézou závažného krvácení k perkutánní okluzi ouška levé síně nebo k terapii DOAK. Další důležitou práci patří švédská randomizovaná studie „Prevention of Stroke by Left Atrial Appendage Closure in Atrial Fibrillation Patients After Intracerebral Hemorrhage: A Multicenter Randomized Clinical Trial“ zahájená v roce 2017. Cílovou populací jsou pacienti s fibrilací síní a anamnézou intrakraniálního krvácení, kteří jsou randomizováni ke katetrizačnímu uzavěru ouška či „best medical care“. Další podstatnou studií je dánská studie OCCLUSION-AF zahájená v roce 2018. Pacienti s fibrilací síní a anamnézou ischemické CMP či tranzitorní ischemické ataky jsou v této studii randomizováni ke katetrizačnímu uzavěru ouška či léčbě DOAK. Velmi důležitou studií je americká studie ASAP-TOO; pacienti s fibrilací síní kontraindikováni či nevhodní k antikoagulační terapii jsou randomizováni ke katetrizačnímu uzavěru nebo k antiagregační léčbě jedním lékem či žádné antitrombotické léčbě. Poslední z vybraných důležitých studií je multicentrická německá studie CLOSURE-AF. Je určena pro pacienty s FS s indikací k antikoagulaci, kteří jsou následně randomizováni k LAAO či léčbě antikoagulací (DOAK či Warfarin).

Praktická doporučení – koho referovat ke katetrizační okluzi ouška

V souladu s aktuálními doporučeními ESC a HRS je implantace okludéru ouška levé síně určena pro pacienty se zvýšeným rizikem ischemické CMP (např. pacienti již po prodělaném ischemickém iktu), u kterých je kontraindikována chronická antikoagulační terapie (nejčastěji pro anamnézu závažného krvácení). Pacient indikovaný k této léčebné modalitě by měl tolerovat krátkodobou antikoagulaci nebo duální antiagregační terapii následující po implantaci okludéru. Indikace okluze ouška levé síně coby prostá alternativa antikoagulační terapie u pacientů bez kontraindikace této léčby není v současné době ve většině center uznávána, i když právě pro tuto indikaci máme ze studií PROTECT a PREVAIL nejvíce důkazů, a v této indikaci je taktéž uznávána americkou FDA.

Závěr

Perkutánní okluze ouška levé síně představuje alternativu systémové antikoagulace v prevenci CMP nebo systémové embolizace především u pacientů s fibrilací síní netolerujících chronickou antikoagulační terapii. Několik otázek zůstává nicméně stále nezodpovězeno. Randomizované studie byly provedeny pouze u systému Watchman, a nebyli v nich zahrnuti pacienti s absolutní kontraindikací antikoagulační terapie, což je ze současného klinického pohledu významná populace nemocných indikovaných k implantaci okludéru. Tento fakt vede k jisté zdrženlivosti aktuálních doporučení stran perkutánní okluze ouška levé síně. Nepanuje též zcela jednoznačný konsenzus stran optimálního antitrombotického režimu po implantaci okludéru. Kontrolní ramena studií dosud představovali pacienti užívající antagonisty vitamínu K, proto v současné době probíhají randomizované studie porovnávající účinnost okludérů ouška levé síně s DOAK.

Podpořeno výzkumným grantem Agentury pro zdravotnický výzkum (AZV) číslo 15-29565A ministerstva zdravotnictví České republiky.

LITERATURA

- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation. *Circulation* 2004; 110: 1042–1046.
- Staerk L, Wang B, Preis SR, et al. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ* 2018; k1453. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1453>
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
- Libby P, Braunwald E. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine (8th ed.). Philadelphia, Pa 2008, Edinburgh: Saunders Elsevier
- Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *The Annals of Thoracic Surgery* 1996; 61: 755–759.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Annals of Internal Medicine* 2007; 146: 857.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016; 37: 2893–2962.
- Rubboli A. Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy. *World Journal of Cardiology* 2011; 3: 351.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011; 365: 883–891.
- Hicks T, Stewart F, Eisinga A. NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2016; 3: e000279.
- Kimmel SE. The Influence of Patient Adherence on Anticoagulation Control With Warfarin. *Archives of Internal Medicine* 2007; 167: 229.
- Pfeilschifter LS, Hohmann C, Niemann D, et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in secondary stroke prevention dash; impact of the novel oral anticoagulants. *Patient Preference and Adherence* 2015; 1695. <https://doi.org/10.2147/ppa.s88994>
- Katz ES, Tsiamtsiouris T, Applebaum RM, et al. Surgical left atrial appendage ligation is frequently incomplete: a transesophageal echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 36: 468–471.
- Friedman DJ, Piccini JP, Wang T, et al. Association Between Left Atrial Appendage Occlusion and Readmission for Thromboembolism Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Concomitant Cardiac Surgery. *JAMA* 2018; 319: 365.
- Regazzoli D, Ancona F, Trevisi N, et al. Left Atrial Appendage: Physiology, Pathology, and Role as a Therapeutic Target. *BioMed Research International* 2015; 2015: 1–13.
- Sadler TW, Langman J. Langman's medical embryology (12th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins 2012.
- Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Left Atrial Anatomy Revisited. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2012; 5: 220–228.
- Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, et al. The Left Atrial Appendage: Anatomy, Function, and Noninvasive Evaluation. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2014; 7: 1251–1265.
- Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, et al. Does the Left Atrial Appendage Morphology Correlate With the Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation? *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60: 531–538.
- Hoit BD, Shao Y, Tsai LM, et al. Altered left atrial compliance after atrial appendectomy. Influence on left atrial and ventricular filling. *Circ Res* 1993; 72: 167–175.
- Bansal M, Kasliwal RR. Echocardiography for left atrial appendage structure and function. *Indian Heart Journal* 2012; 64: 469–475.
- García-fernández MA, Torrecilla EG, San román D et al. Left atrial appendage Doppler flow patterns: implications on thrombus formation. *Am Heart J* 1992; 124: 955–961.
- Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. *Ann Intern Med* 1998; 128: 639–647.
- Chapeau C, Gutkowska J, Schiller PW, et al. Localization of immunoreactive synthetic atrial natriuretic factor (ANF) in the heart of various animal species. *J Histochem Cytochem* 1985; 33: 541–550.
- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14: e275–e444.
- Friedman DJ, Black-Maier EW, Barnett AS, et al. Left Atrial Appendage Electrical Isolation for Treatment of Recurrent Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology* 2018; 4: 112–120.
- Rillig A, Titz RR, Lin T, et al. Unexpectedly High Incidence of Stroke and Left Atrial Appendage Thrombus Formation After Electrical Isolation of the Left Atrial Appendage for the Treatment of Atrial Tachyarrhythmias. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2016; 9: <https://doi.org/10.1161/circep.115.003461>
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2019; <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000665>
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2014; 45: 2160–2236.
- Alkhouli M, Rihal CS, Holmes Jr. DR. Transseptal Techniques for Emerging Structural Heart Interventions. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2016; 9: 2465–2480.
- Perrotta L, Bordignon S, Dugo D, et al. Complications From Left Atrial Appendage Exclusion Devices. *Journal of atrial fibrillation* 2014; 7: 1034.
- Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet* 2009; 374: 534–542.
- Holmes Jr. DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64: 1–12.
- Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, et al. Left Atrial Appendage Closure With the Watchman Device in Patients With a Contraindication for Oral Anticoagulation. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 61: 2551–2556.
- Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70: 2964–2975.
- Boersma LVA, Schmidt B, Betts TR, et al. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. *European Heart Journal* 2016; 37: 2465–2474.
- Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention* 2016; 11: 1170–1179.
- Tzikas A. Left Atrial Appendage Occlusion with Amplatzer Cardiac Plug and Amplatzer Amulet: a Clinical Trials Update. *Journal of Atrial Fibrillation* 2017; 10: <https://doi.org/10.4022/jafb.1651>
- Korsholm K, Nielsen K, Jensen J, et al. Transcatheter left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation and a high bleeding risk using aspirin alone for post-implant antithrombotic therapy. *EuroIntervention* 2017; 12: 2075–2082.
- Weise FK, Bordignon S, Perrotta L, et al. Short-term dual antiplatelet therapy after interventional left atrial appendage closure with different devices. *EuroIntervention* 2018; 13: 2138–2146.
- Srivastava MC, See VY, Dawood MY, et al. A review of the LARIAT device: insights from the cumulative clinical experience. *SpringerPlus* 2015; 4: <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1289-8>
- Han FT, Bartus K, Lakkireddy D, et al. The effects of LAA ligation on LAA electrical activity. *Heart Rhythm* 2014; 11: 864–870.
- Afzal MR, Kanmanthareddy A, Earnest M, et al. Impact of left atrial appendage exclusion using an epicardial ligation system (LARIAT) on atrial fibrillation burden in patients with cardiac implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2015; 12: 52–59.

Současné postavení dietních opatření u pacientů s pokročilým stupněm chronického onemocnění ledvin

Anna Maršáková, Karolína Krátká, Petra Bachroňová, Ivan Rychlík

I. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha

U pacientů s pokročilým stupněm chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease – CKD) mohou vhodně zvolená a včasné zahájená dietní opatření, jako doplněk k medikamentózní terapii, zpomalit progresi onemocnění a oddálit tak nutnost dialyzační léčby. Podle dosavadních výsledků má svůj velký význam především nízkobílkovinná dieta, o jejímž efektu rozhoduje zejména včasné zahájení a spolupráce pacientů. Samotnou nízkobílkovinnou dietu je vhodné doplňovat o ketoanaloga esenciálních aminokyselin, která přispívají k zachování dobrého nutričního stavu pacientů a mají rovněž svůj význam i v problematice kalciumfosfátového metabolismu. Dle stupně pokročilosti CKD se ale nesmí zapomínat ani na tekutinovou bilanci a omezení příjmu soli a fosforu v potravě, které mohou mít rovněž negativní vliv na průběh onemocnění.

Klíčová slova: chronické onemocnění ledvin, ketoanaloga, nízkobílkovinná dieta, tekutinová a minerálová bilance.

Current status of dietary measures in patients with advanced-stage chronic renal failure

For patients with advanced chronic kidney disease (CKD) appropriately chosen and timely initiated dietary measures, as a complement to drug therapy, may slow the progression of the disease and delay the need for dialysis treatment. According to the results, dietary protein restriction may play a very important in management of such a patient. The effect of low protein diet is given by the early initiation and well cooperation of patients. The low protein diet with supplementation of ketoanalogues of amino acids is an attractive intervention to help maintain good nutritional status of patients and also have a positive role in calcium phosphate metabolism. Depending on the level of CKD's progression it should not be forgotten either the fluid balance and the limitation of the intake of salt and phosphorus in the diet which may also have an unfortunate effect on the course of the disease.

Key words: fluid and mineral balance, chronic kidney disease, ketoanalogue, low protein diet.

Úvod

Dietní opatření u pacientů s onemocněním ledvin hrají významnou roli, neboť mohou zpomalit progresi onemocnění, a tím oddálit zahájení dialyzační léčby a současně u již dialyzovaných pacientů mají pozitivní vliv na celkový stav organismu.

Dietní režim u pacientů se sníženou renální funkcí se řídí dle toho, zda se jedná o pacienty v predialyzační péči, pacienty v programu peritoneální dialýzy či již chronicky hemodialyzované pacienty a následující text se soustředí na problematiku u pacientů s pokročilým stupněm CKD v predialyzační péči.

U veškerých dietních opatření se musí postupovat vždy přísně individuálně, tedy s ohledem na stupeň poškození renální funkce a na další

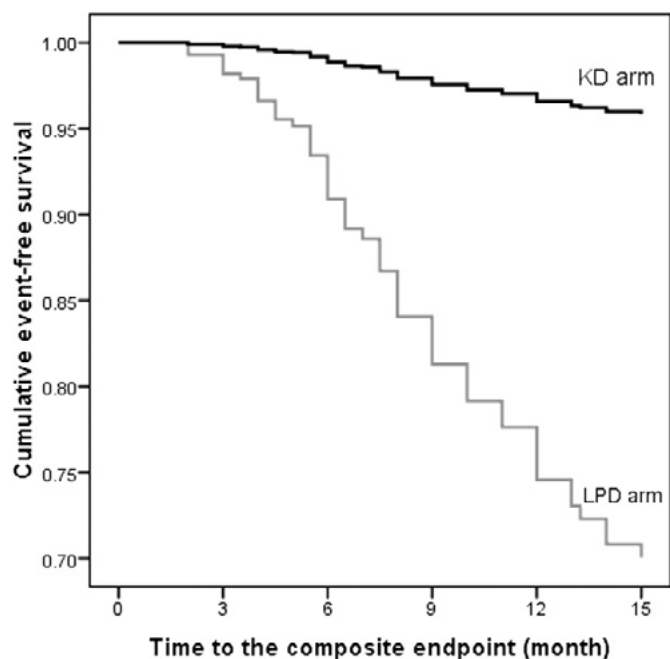
komorbidity pacienta, protože průběh onemocnění se může vyvíjet a je tedy následně potřeba dietní opatření upravovat.

V následujícím textu podáváme souhrnný pohled na dietologickou problematiku u pacientů s pokročilým stupněm CKD z pohledu jednotlivých položek diety.

Bílkoviny v dietě

U pacientů v predialyzační péči hraje významnou roli na zpomalení progresu poškození ledvin nízkobílkovinná dieta (low protein diet – LPD). Efekt odloženého nástupu dialyzační léčby díky omezenému příjmu proteinů byl potvrzen metaanalýzou 10 studií, kdy redukce příjmu proteinů u pacientů s chronickým onemocněním ledvin snížila výskyt

Obř. 1. Upravená míra přežití bez příhod u pacientů KD nebo LPD. Pravděpodobnost dosažení koncového bodu byla ve skupině KD ještě nižší, když byl upraven pro další významné prediktory výsledku v Cox modelu proporcionálních rizik (upraveno dle (9))



KD – ketoanalogue-supplemented vegetarian very low-protein diet, LPD – conventional low-protein diet

renální smrti o 32% ve srovnání s vyšším nebo nerestrihovaným příjmem proteinů. Hlavním cílem je poskytnutí tzv. „funkčního odpočinku“ zbývajícím nefronům (1).

Při nadměrném přívodu bílkovin potravou totiž u pacientů s poškozením renální funkce dochází vlivem zvýšené hladiny dusíkatých katabolitů ke zvýšení glomerulární filtrace a tím k následné hyperfiltraci, resp. přetížení zbývajících nefronů. Patofyziologické mechanismy glomerulární hyperfiltrace, které se mohou v závislosti na základním onemocnění lišit, nejsou zatím dobře prozkoumány. Glomerulární hyperfiltrace může být způsobena buď vazodilatací aferentní arterioly – toto je vidět např. u pacientů s diabetem a za fyziologických podmínek

např. v těhotenství, nebo po jídle s vysokým obsahem bílkovin. Nebo může být tento fenomén zapříčiněn vazokonstrikcí eferentní arterioly v důsledku aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron, což vede ke glomerulární hypertenzi. Glomerulární hypertrofie a zvýšený glomerulární tlak mohou být jak příčinou, tak následkem poškození ledvin (2).

Díky nízkému přísunu bílkovin ve stravě tudíž následně dochází k lepšímu využití dusíkatých sloučenin, kde je menší část vylučována a větší je naopak využita v resyntéze proteinů, a tím je tedy i snížen poměr mezi syntézou a katabolismem. Je potřeba zdůraznit, že při těžké restrikci proteinů naopak dochází po určité době k narušení koncentrační schopnosti ledvin a současně pacientům hrozí proteinoenergetická malnutrice se všemi negativními důsledky.

Bílkoviny patří společně s tuky a sacharidy k hlavním živinám. Jejich tvorba je závislá výhradně na jejich příjmu potravou a v dobře sestavené stravě u zdravého člověka tvoří asi 10–15% energie, kdy doporučený denní příjem se pohybuje kolem 0,8–0,9 g bílkovin/kg tělesné váhy (body weight – BW)/den (3).

Bílkoviny můžeme rozdělit na živočišné a rostlinné, kdy **živočišné bílkoviny** představují vysokou biologickou hodnotu se zastoupením vysokého procenta esenciálních aminokyselin a v závislosti na celkovém denním příjmu proteinů by měli u zdravého člověka tvořit asi 50–70% z celkového zastoupení bílkovin – v takovém případě se jedná o diety selektivní. Oproti tomu diety s obsahem **rostlinných bílkovin**, tzv. neselektivní diety, jsou ve formě méně kvalitního proteinu s nízkým zastoupením esenciálních aminokyselin a s poměrně vysokým zastoupením neesenciálních aminokyselin. Udává se, že jsou lépe tolerovány, jsou pestřejší, ale příjem bílkovin celkově musí být vyšší (asi 0,8 g/kg BW/den) a nebo při příjmu 0,5 g/kg BW/den je vhodné tyto doplňovat ketoanalogy esenciálních aminokyselin, protože i za fyziologických podmínek probíhá v organismu určitý stupeň metabolické degradace bílkovin (0,6–0,8 g/kg BW/den). Nelze opominout, že nároky na přívod bílkovin ovlivňuje i řada faktorů v podobě stravitelnosti potravin, metabolického a klinického stavu pacienta, věku či farmakoterapie apod. (3–7).

Nízkobílkovinná dieta má dále ještě svá dělení, kdy rozlišujeme samotnou nízkobílkovinnou dietu (LPD – low protein diet) s doporučeným

Tab. 1. Složení diet u nemocných s CKD doplněné ketoanalogy esenciálních aminokyselin (upraveno podle (16))

Složky	Dieta při sérovém kreatininu		
	150–250 μmol/l	250–400 μmol/l	400–600 μmol/l
Příjem bílkovin*	0,8 g bílkoviny/kg/den (50% bílkoviny s vysokou biologickou hodnotou)	0,6 g bílkoviny/kg/den (70% vysoce kvalitního proteinu)	0,6 g bílkoviny/kg/den (70% vysoce kvalitního proteinu)
Energie	140–150 kJ/kg/den	150 kJ/kg/den	150–160 kJ/kg/den
Příjem fosfátů	1–1,2 g/den (33–40 mmol)	do 0,8 g/den (do 27 mmol)	do 0,8 g/den (do 27 mmol)
Příjem Ca	s ohledem na aktuální hladiny	0,5–1 g Ca/den, dle aktuálních kalcemií	1–1,5 g Ca/den (včetně Ca v ketoanalozích), dle aktuální kalcemie
Příjem Na	volný, omezujeme pouze při otocích a hypertenzi	80–100 mmol Na/den	80–100 mmol Na/den; v závislosti na natriové bilanci
Příjem K	< 80 mmol K/den	55–65 mmol K/den	40–50 mmol K/den; dle aktuální kalcemie a hodnot exkrece K
Příjem tekutin	volný dle diurézy	dle vodní a elektrolytové bilance	volně dle bilance
Ketoanaloga esenciálních aminokyselin		v dávce kolem 0,1 g/kg/den (event. nízkobílkovinné nízkofosfátové energetické suplementy)	v dávce kolem 0,1 g/kg/den (event. nízkobílkovinné nízkofosfátové energetické suplementy)

Ca – kalcium; K – kalium; Na – natrium

*Množství přijímaného proteinu se zvyšuje o hodnotu přítomné proteinurie

denním příjmem bílkovin 0,6 g bílkoviny/kg/den a tzv. dietu s velmi nízkým obsahem bílkovin (VLPD – very low protein diet), tj. 0,3–0,4 g bílkovin/kg BW/den (3).

Při závažných metabolických poruchách výživy, nebo pokud nelze dosáhnout deklarovaného energetického množství, lze dietu suplementovat ketoanalogy či hydroxyanalogy esenciálních aminokyselin.

Ketoanaloga obsahují kromě esenciálních aminokyselin lysinu, treoninu, histidinu, tyrosinu, tryptofanu i α -ketoanaloga, resp. α -hydroxyanaloga esenciálních aminokyselin: ketoleucin, ketofenylalanin, ketovalin a hydroxymetionin ve formě kalciových solí. Tyto sloučeniny jsou v organismu enzymaticky transaminovány na odpovídající L-aminokyseliny za současného odbourávání dusíku močovinou. Ketoanaloga umožňují společně s nízkobílkovinnou dietou přívod esenciálních aminokyselin bez přívodu dusíku, reutilizaci dusíkových katabolitů, proteinoanabolismus při současném poklesu sérové močovinou, zlepšení dusíkové bilance, pokles sérového kaloria, magnezia a fosforu (3).

Kontraindikovány jsou především u hyperkalcemie, v případě těžké jaterní léze, při uremické gastrointestinální symptomatologii a pro nedostatek informací není doporučeno podávání v těhotenství (6, 7).

Léčba LPD nebo VLPD s doplněním ketoanalog je možná až do predialyzační fáze CKD, nicméně kontraindikací pro terapii s nízkobílkovinnou dietou je rozvoj uremických komplikací, dále stavy s pokročilou retencí tekutin a elektrolytů a nedostatečná compliance k léčbě. Efekt léčby je dán hlavně aktivní spoluprací pacientů, kteří jsou k léčbě motivováni především zlepšením metabolického stavu a oddálením terminálního stadia selhání ledvin (3–7).

Nízkoproteinová dieta doplněná o ketoanaloga může zpomalit pokles renálních funkcí s oddálením dialyzační léčby bez negativního dopadu na nutriční stav pacientů. Výsledky randomizované kontrolní studie zaměřené na rychlost progresu CKD odhalily o 57 % pomalejší pokles renálních funkcí u LPD suplementované ketoanalogy v porovnání s konvenční stravou s nízkým obsahem bílkovin a oddálení zahájení dialyzační léčby bylo téměř 1 rok, což mělo zásadní vliv na kvalitu života pacienta a na výdaje na zdravotní péči (8, 9).

Tuky v dietě

U pacientů s poklesem glomerulární filtrace (GFR) pod 0,9 ml/s je pozorována tzv. uremická dyslipidemie – nejčastěji se jedná o hypertriglyceridemii, ale současně může být zvýšena i koncentrace VLDL, IDL i LDL částic (10).

Při zahájení nízkobílkovinné diety se ale paradoxně kvůli pokrytí spotřeby kompenzatorně zvyšuje příjem sacharidů a tuků, a jak je známo, hyperlipidemie zvyšuje riziko kardiovaskulárních komplikací (11).

I zde by léčba měla být korigována v první řadě změnou životního stylu se zvýšením tělesné aktivity a dosažením optimální hmotnosti s BMI 20–25 kg/m², dále dietním omezením ve smyslu omezení především živočišných tuků s nasycenými mastnými kyselinami o dlouhém řetězci. Denní dávka tuků by neměla překročit 1,0 g/kg/den. I v tomto případě je vhodné doplnění diety o ketoanaloga, neboť dle studií nízkobílkovinná dieta s doplněním o ketoanaloga vedla ke snížení hladiny triacylglycerolů a cholesterolu (3, 10).

Sacharidy

Kontrola glykemie je především u pacientů s diabetem stěžejní, neboť nedostatečně kompenzované onemocnění vede k rozvoji mikrovaskulárních komplikací s následnou progresí mikroalbuminurie (3, 12).

Tekutinová bilance

Pacienti s chronickým postižením ledvin mohou být na jedné straně ohroženi jak retencí tekutin, tak na straně druhé naopak dehydratací. Hypervolemie se může projevit jak akcelerací krevního tlaku, tak i srdečním selháním. Naopak dehydratace vede k dalšímu snížení reziduální glomerulární filtrace a projevuje se vzestupem sérového kreatininu a urey. Důležitá je tedy monitorace bilance natria a při vyrovnaném sodíkovém obratu a stabilní hmotnosti je doporučený denní příjem 5,8–8,2 g kuchyňské soli. V případě retence tekutin je již nutné zahájit terapii diuretikem (3).

Minerály a acidobazická rovnováha

V případě renálního postižení jsou pacienti ohroženi především rozvojem hyperkalemie, která může být zapříčiněna jak chronickou medikací, tak i zvýšeným přísunem potravin s obsahem draslíku (sušené ovoce, peckoviny, banány atd.). Naopak při zvýšených extrarenálních ztrátách nebo v polyurické fázi dochází k rozvoji hypokalemie. Pokud je zahájena nízkobílkovinná dieta, příjem kaloria se pohybuje okolo 40–60 mmol/den (3).

I při ovlivnění metabolismu draslíku je třeba dbát na úpravu vnitřního prostředí, především se vyvarovat metabolické acidózy, která je dalším možným faktorem způsobující hyperkalemii (3).

V důsledku metabolické acidózy je zvýšená aktivita proteolytických enzymů a následně tedy závažný katabolismus, kdy vlivem nadměrné degradace proteinů dochází k další zátěži zbývajících nefronů. V důsledku toho jsou pacienti s chronickým postižením ledvin ohroženi mimo jiné i renální osteopatií s narušením kalciofosfátového metabolismu. V těchto případech je nutná suplementace kaloria a v těžších případech i vitamínu D. I zde hrají pozitivní roli ketoanaloga esenciálních aminokyselin. Současně se snažíme o snížení příjmu fosfátů v potravě, který je ve zvýšeném množství obsažen především v tavených sýrech, mléčných výrobcích, oříškách atd. V případě nedostatečné kompenzace dietou je nutné zahájení terapie vazači fosfátů (3, 13–15).

Vitaminy

V případech deficitu či zvýšené metabolické potřeby k dietám přidáváme především vitamin C v množství 50–100 mg, dále 50 mg pyridoxinu a 10 mg kyseliny listové. Výjimečně mohou být podávány vitaminy A a E, ale jejich hladiny bývají při chronické renální insuficienci zvýšené. Vitamin D je indikován v těžších případech poruch kalciofosfátového metabolismu, jako prevence rozvoje renální osteopatie (3, 14, 15).

Závěr

Mezi obecné charakteristiky nutriční terapie u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin patří restrikce proteinů, snížení fosforu a soli, avšak současně přiměřený příjem energie. Je nutné ale zdůraz-

nit, že na progresi onemocnění má vliv dlouhodobá konzervativní léčba zahájená již v časných stádiích renální insuficience, tedy již

u pacientů s hodnotami sérového kreatininu kolem 140–150 $\mu\text{mol/l}$ a v neposlední řadě nelze opomenout také spolupráci pacientů.

LITERATURA

1. Fouque D, Laville M, Boissel JP, et al. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *Br Med J* 1992; 304: 216–220.
2. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, et al. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol*. 2012; 8: 293–300.
3. Teplan V, Mengerová O. Dieta a nutriční opatření u chorob ledvin a močových cest. Praha: Mladá fronta 2010: 35–115.
4. Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: CD001892.
5. Barril G, Nogueira A, Ruperto López M, et al. Influence of dietary protein intake on body composition in chronic kidney disease patients in stages 3-5: A cross-sectional study. *Nefrologia* 2018; pii: S0211-6995(18)30116-4.
6. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P, et al. Protein restricted diet plus keto/amino acids – a valid therapeutic approach for chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2012; 22(Suppl. 2): S1–S24.
7. Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P, et al. Do ketoanalogues still have a role in delaying dialysis initiation in CKD predialysis patients? *Sem Dial* 2013; 26: 714–719.
8. Garneata L, Mircescu G. Effect of low-protein diet supplemented with keto acids on progression of chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2013; 23: 210–213.
9. Garneata L, Stancu A, et al. Ketoanalogue-supplemented vegetarian very low-protein diet and CKD progression. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 2164–2176.
10. Vachek J, Zakyanov O, Tesař V. Sekundární dyslipidemie při onemocnění ledvin. *AtheroRev* 2016; 1: 80–88.
11. Reiss AB, Miyawaki N, Moon J, et al. CKD, arterial calcification, atherosclerosis and bone health: Inter-relationships and controversies. *Atherosclerosis* 2018; 278: 49–59.
12. Notaras S, Conti J. A qualitative analysis of eating behaviour change for patients with diabetes and non-dialysis dependent chronic kidney disease stages 4–5. *J Ren Care* 2018; 44: 219–228.
13. Vachek J, Tesař V. Hyperfosfatémie. *Remedia* 2017; 27: 278–280.
14. Dusilová Sulková S. Renální osteopatie a možnosti léčby. *Remedia* 2009; 19: 183–189.
15. Sotorník I, Bubeníček P. Léčba renální osteopatie. In: Teplan V et al. *Praktická nefrologie*. Praha: Grada Publishing 2006: 103–105.
16. Teplan V. Pharmacological features of a keto amino acids. *Am J Nephrol* 2005; 25(Suppl. 1): 13–14.

Vzdělávejte se on-line a získejte kredity



Připravili jsme pro vás nový on-line modul, v rámci kterého se můžete vzdělávat z pohodlí domova

- Najdete jej na www.solen.cz v záložce **E-learning**
- Všechny kurzy jsou pořádány dle Stavovského předpisu ČLK č. 16 a jsou ohodnoceny v rámci postgraduálního vzdělávání **kredity pro lékaře**
- Přístup na všechny kurzy je **zdarma**

E-learning je zatím zaměřen především na odbornosti neurologie, psychiatrie, urologie... ale postupně **budeme doplňovat** další. Aktuální informace získáte na webu www.online.solen.cz, ale také na **Twitteru** či **Facebooku**.



UROLOGIE

Co mělo zaznít na XXII. Moravském urologickém sympoziu 2020?

Memorávkové urologické sympozium

ODBOBNÁ GARANTKA:
prof. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.
POČET KREDITŮ: 4
AKTIVNÍ DO: červen 2021

NEUROLOGIE

WEBINÁŘ: Monoklonální protilátky v léčbě migrény a neuroimunologické aspekty koronaviru

ODBOBNÁ GARANTKA:
MUDr. Jana Marková, FEAN
POČET KREDITŮ: 2
AKTIVNÍ DO: červen 2021

NEUROLOGIE

WEBINÁŘ: Standardy léčby roztroušené sklerózy a NMOs

ODBOBNÁ GARANTKA:
prof. MUDr. Eva Kubalová Havrdová, CSc.
POČET KREDITŮ: 2
AKTIVNÍ DO: červen 2021

NEUROLOGIE

On-line kurz pro praktické neurologie

ODBOBNÁ GARANTKA:
MUDr. Marta Vachová
POČET KREDITŮ: 2
AKTIVNÍ DO: srpen 2021

NEUROLOGIE

On-line kurz pro praktické neurologie

ODBOBNÁ GARANTKA:
MUDr. Marie Vachová
POČET KREDITŮ: 2
AKTIVNÍ DO: červenec 2021

PSYCHIATRIE

On-line kurz Psychiatrie za času koronaviru

ODBOBNÁ GARANTKA:
prof. MUDr. Jan Práško Pavlov, CSc.
POČET KREDITŮ: 2
AKTIVNÍ DO: srpen 2021

Dysfunkčný dialyzačný cievny prístup a jeho endovaskulárna liečba

Martin Vorčák¹, Kamil Zeleňák¹, Ján Sýkora¹, Alena Ježíková², Marián Mokáň²

¹Rádiologická klinika JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

²I. interná klinika JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

Hemodialyzovaní pacienti so zlyhanými obličkami sú odkázaní na fungujúci cievny prístup – najčastejšie arterio-venóznou fistulu (AVF). Jej životnosť je ohrozená vznikom stenóz, ktoré je potrebné riešiť pred vznikom trombózy. Primárnou liečbou väčšiny stenóz je angioplastika, ktorá predlžuje jej životnosť. Vysoký technický úspech je dosiahnutý pomocou vysokotlačných balónikov a balónikov s čepielkami. Z hľadiska dlhodobej priechodnosti je potrebné angioplastiku často opakovať. Primárnu priechodnosť zvyšujú balóniky uvoľňujúce cytostatikum. Stenty a stentgrafty sa v oblasti AVF používajú zriedka u inoperabilných pacientov a vo vybraných lokalitách. Rozvoj techník umožnil endovaskulárnu liečbu trombózy fistuly, po ktorej zároveň nasleduje angioplastika príčinnej stenotickej lézie. Endovaskulárne oklúzne techniky AVF sú alternatívou chirurgie u inoperabilných pacientov. U pacientov so zachovanou funkciou obličiek alebo s alergiou je možné intervenciu navigovať bez použitia jódovej kontrastnej látky, a to pod ultrazvukovou kontrolou prípadne použitím oxidu uhličitého.

Kľúčové slová: angioplastika, centrálna venózna stenóza, dialýza, endovaskulárna liečba, stenóza arterio-venóznej fistuly.

Hemodialysis vascular access dysfunction and its endovascular treatment

Hemodialysed patients with end stage renal disease are reliant to proper function of vascular access – mostly arterio-venous fistula (AVF). AVF patency is jeopardized by stenosis formation, which needs to be treated before thrombosis. Angioplasty is primarily indicated and prolongs vascular access patency. High pressure balloons and cutting balloons aid to high technical success rate. Angioplasty needs to be repeated in order to maintain long term patency. Drug-eluting balloons prolong long term patency. Stents and stentgrafts are seldom used in inoperable patients and in selected locations. Technical advances allowed endovascular treatment in AVF thrombosis followed by angioplasty of culprit lesion. Vascular access endovascular occlusion is alternative for surgery in inoperable patients. In patients with residual renal function or iodine allergy, intervention could be ultrasound guided or carbon dioxide could be used without the need of iodine contrast.

Key words: angioplasty, arterio-venous fistula stenosis, central venous stenosis, endovascular treatment, hemodialysis.

Úvod

Chronické obličkové ochorenie vo svojom poslednom (5.) štádiu končí náhradou funkcie obličiek. Metódy náhrady funkcie obličiek predstavujú: hemodialýza, transplantácia obličiek a peritoneálna dialýza. V roku 2018 bolo v Českej republike dialyzovaných 659 pacientov na milión obyvateľov (1). Na zabezpečenie dostatočnej hemodialýzy je potrebný funkčný cievny prístup, podľa možnosti natívna artério-venózna fistula (AVF), artério-venózný grafit (AVG), centrálny venózný katéter alebo dialyzačný port. Nevýhodou dialyzačného prístupu je

jeho životnosť, ktorá je nízka. Na predĺženie životnosti AVF alebo AVG volíme primárne endovaskulárne techniky, najmä angioplastiku. Napriek vysokému technickému úspechu je dlhodobá priechodnosť po angioplastike nízka a na jej udržanie sú potrebné opakované intervencie. Na prevenciu nefrotoxicity a alergických reakcií jódovej kontrastnej látky je možné intervenciu navigovať pomocou ultrasonografickej kontroly prípadne ako kontrastnú látku využiť oxid uhličitý. V článku je poskytnutý prehľad endovaskulárnych techník, ich indikácií a výsledkov v liečbe dysfunkčnej dialyzačnej fistuly.

Hemodialyzačný prístup

Typ prístupu na hemodialýzu volíme podľa predpokladaného priebehu obličkového ochorenia u konkrétneho pacienta a adekvátnosti jeho arteriálneho a venózneho systému. Použitie AVF je výrazne vyššie v Európe v porovnaní so Spojenými štátmi (83 % vs 21 %), oproti tomu zastúpenie AVG je v týchto krajinách opačné (2 % vs 24 %) (2). Po vytvorení skratu dochádza k maturácii AVF. Do 4–8 týždňov od vytvorenia by mala byť fistula ľahko palpovateľná a kanylovateľná pomocou dvoch 17 G ihliel. Primárne zlyhanie charakterizujeme ako nepoužiteľnosť AVF na dialýzu po jej chirurgickom vytvorení a dostatočnom čase na maturáciu. Podľa literárnych údajov sa jedná o značnú časť AVF (28–53 %) (3). Patogeneticky sa v tomto prípade uplatňuje najmä neointimálna hyperplázia v juxtaanastomotickej oblasti. Medián zlyhania natívnej AVF je 4,5 roka (4). V prípade neskorého zlyhania sa jedná najčastejšie o vznik stenózy na odvodnej žile, ktorá je spôsobená výrazným napätím na tenkostennú žilu a následnou fibromuskulárnou hyperpláziou, alebo opakovanými vpichmi pri kanylácii a prítomnosťou venózných chlopní (5). Centrálné venózne stenózy vznikajú najčastejšie po zavedených hemodialyzačných katédroch. V prípade zavedenia centrálného katétra cestou v. subclavia je výskyt významného zúženia evidentne vyšší – 42–50 % v porovnaní s 0–10 % pri zavedení cestou VJI (6). Zlyhanie fistuly na podklade arteriálnej stenózy je vzácné a zodpovedá približne 5 % pacientov (7).

Primárne zlyhanie AVG je v porovnaní s AVF nízke a vyskytuje sa približne v 20 %. Technologický pokrok materiálov používaných na vytvorenie AVG v dnešnej dobe umožňuje skorú punkciu graftu (do 48–72 hod) a zároveň znižuje komplikácie prítomné pri štandardných typoch ako sú hematómy, serómy a infekcie graftu (8). Tieto výhody sú však znevýhodnené nižšou primárnou ročnou priechodnosťou, ktorá dosahuje 30–50 % (9) a 3–7-krát vyššou mierou intervencií na udržanie priechodnosti v porovnaní s natívnou AVF (10).

Dialyzačné katétre a port katétre využívame pri akútnej či krátkodobej dialýze na preklopenie obdobia do vytvorenia definitívneho prístupu alebo v prípade nemožnosti iného cievneho prístupu pri chronickej dialyzačnej liečbe.

Monitoring cievneho prístupu

Zlyhávanie dialyzačného prístupu sa klinicky prejaví miznutím šelestu nad anastomózou, ťažkosťami pri punkcii, aspiráciou trombotického materiálu, opuchom končatiny alebo aj predĺženou dobou krvácania po dialýze. K zmenám dochádza aj v parametroch dialýzy – zmeny venózneho tlaku, recirkulácie, klesanie prietoku (11). Odporúčané je pravidelné klinické hodnotenie funkcie AVF raz týždenne, pomocou parametrov dialýzy raz mesačne. Klinické vyšetrenie napomáha pri lokalizácii stenózy v oblasti AVF, avšak môže byť aj normálne a to najmä na venóznej strane graftu – v jednej štúdii bola nameraná senzitivita takéhoto vyšetrenia 57 % (12). Známky zlyhávania funkcie AVF sú indikáciou na ultrazvukové vyšetrenie (7). Dodržiavanie prísneho monitoringu cievneho prístupu je veľmi dôležité, pretože dokáže odhaliť zlyhávajúci prístup pred jeho trombózou. Je dokázané, že životnosť AVF po rekanalizácii trombózy je nižšia ako po angioplastike, a že liečba významných stenóz pomocou PTA predlžuje použiteľnosť dialyzačného prístupu (8).

Endovaskulárna liečba dysfunkčnej dialyzačnej fistuly

Na ošetrovanie sú indikované stenózy významnejšie ako 50 % (13). Medzi výhody endovaskulárneho ošetrovania stenóz dialyzačných AVF patrí vysoká technická úspešnosť procedúry s nízkou mierou komplikácií, zachovaním hlavnej odvodnej vény a v prípade technického neúspechu alebo skorého zlyhania stále zostáva dostupná možnosť sekundárneho chirurgického ošetrovania (14). Výhodou endovaskulárneho ošetrovania v porovnaní s chirurgickými technikami je aj okamžitá možnosť použitia fistuly na dialýzu, bez nutnosti zavedenia dočasného centrálného dialyzačného katétra. Jednoduchá angioplastika s použitím balónika (plain old balloon angioplasty – POBA) má približne 90% technickú úspešnosť (15). V prípade lézie rezistentnej na liečbu pomocou POBA je vhodné použiť vysokotlakové alebo ultravysokotlakové balónikové katétre (30 ATM), alebo vykonať angioplastiku s použitím balónikového katétra s čepiečkami – cutting balloon (Obr. 1). Tieto metódy zvyšujú technickú úspešnosť blížiacu sa až 100 % (16). Primárna priechodnosť endovaskulárneho ošetrovania stenóz je u AVF 67 % po roku (15). Vysoká miera reintervencií nás núti hľadať možnosti na predĺženie intervalu medzi intervenciami. Použitie drug eluting balónikových katédrov (DEB), ktoré uvoľňujú cytostatikum (napr. paclitaxel) zabraňujúce proliferácii, sa už na tento účel osvedčilo v koronárnej a periférnej arteriálnej intervencii. Metaanalýza Kennedy et al porovnávajúca použitie POBA a DEB v oblasti AVF dokázala signifikantne vyššiu priechodnosť AVF po 3, 6, 12 a 24 mesiacoch v prípade použitia DEB (17).

Použitie stentu je pri intervenciách na AVF vzácné a podľa štúdií výrazne nezmení priechodnosť AVF. Do úvahy prichádza ako záchranná technika u rezistentnej lézie prípadne opakovanej intervencii za obdobia kratšie ako 3 mesiace a to u pacientov, u ktorých je z rôznych príčin vyčerpaná chirurgická intervencia. Nové práce s použitím pleteného stentu Supera naznačujú jeho výhody z hľadiska primárnej priechodnosti a nízkej miery opakovaných intervencií (18).

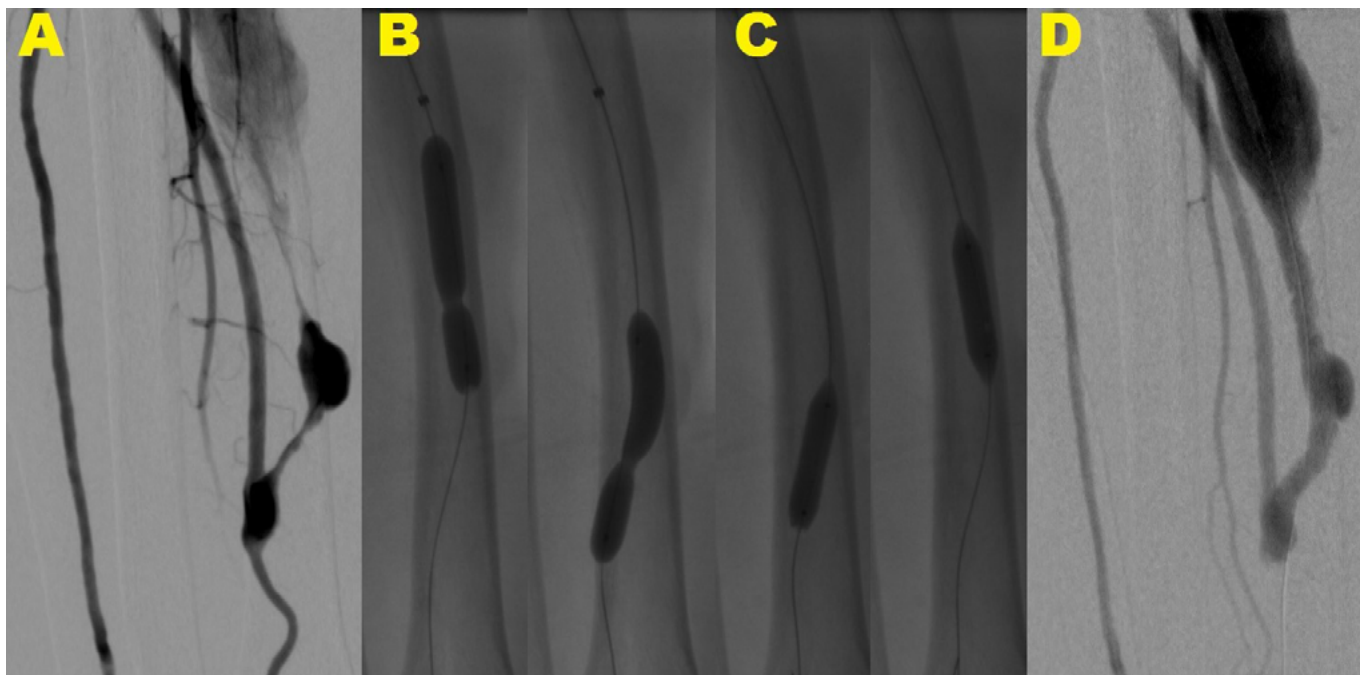
Použitie stentgraftu je limitované, avšak novšie práce naznačujú ich využitie vo viacerých oblastiach dialyzačného okruhu. Z hľadiska priechodnosti je odporúčané ich využitie u stenóz venózneho konca graftu (19) a tiež v oblasti tzv. „cephalic arch“ stenózy v oblasti sútoku v. cephalica s v. axillaris a „swing stenózy“ v oblasti tzv. brachiálno-bazilického uhla transpozície a transponovanej brachio-bazilickej fistuly (20, 21). Samozrejme je použitie stentgraftov v prípade ruptúry vény. V poslednej dobe sa ich použitie osvedčilo aj v prípade centrálnej venózne stenózy (22, 23).

Centrálna venózna stenóza a uzáver

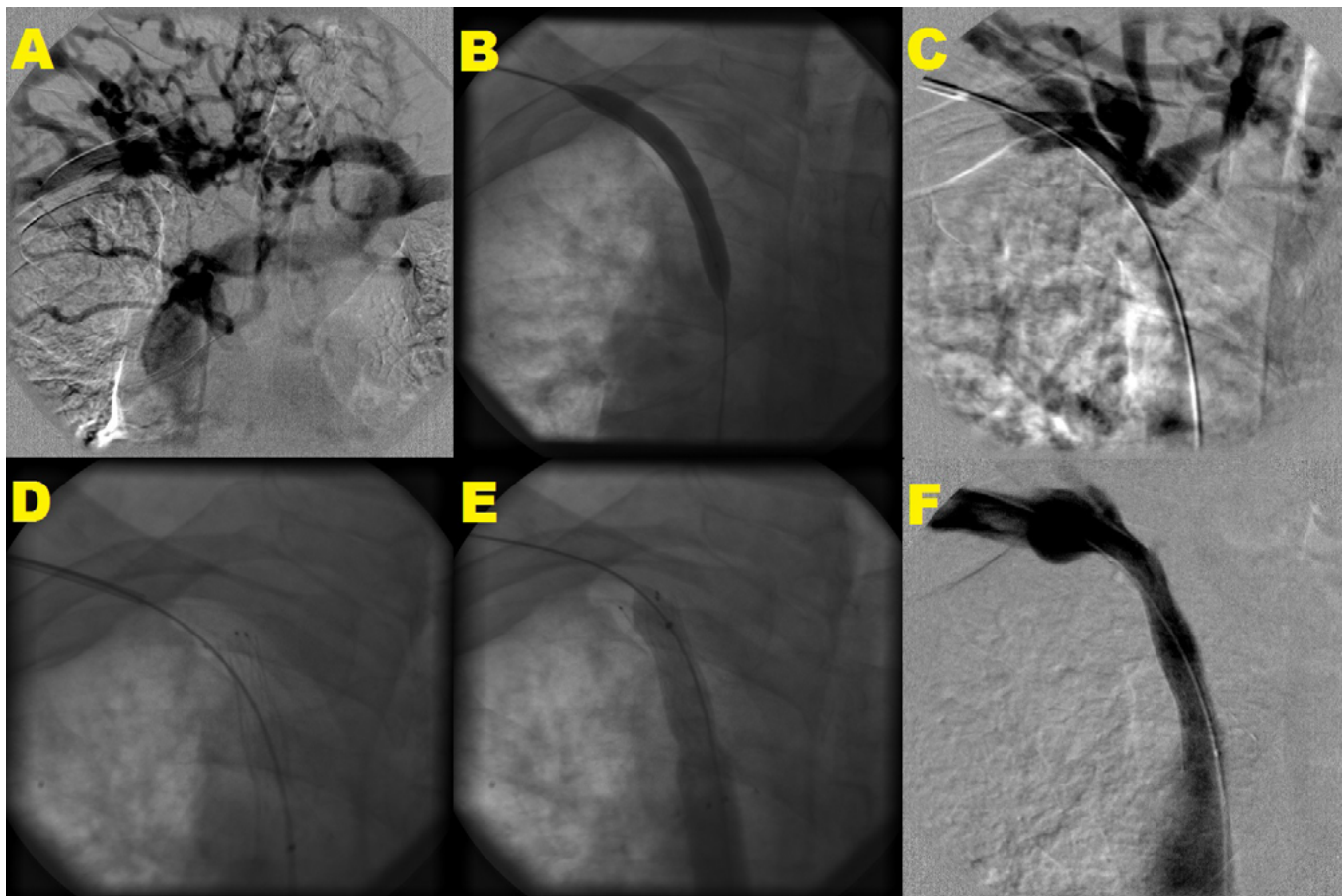
Centrálna venózna stenóza sa prejaví zvýšeným tlakom vo venóznom systéme končatiny, opuchom, zmenami koloritu končatiny, dilatáciou kolaterálnych vén na ramene a hrudníku. U dialyzovaných pacientov vznikajú stenózy v tomto segmente ako následok poranenia žily po zavedení dočasného dialyzačného katétra, ktorý je často používaný ako iniciálny cievny prístup pre dialýzu. Tieto anatomické oblasti sú veľmi zle dostupné pre chirurga, preto je angioplastika liečebnou metódou prvej voľby symptomatickej centrálnej venózne stenózy, i keď na dosiahnutie dlhodobej priechodnosti sú často potrebné opakované

Obr. 1. Angioplastika rezistentnej lézie pomocou balónika s čepielkami

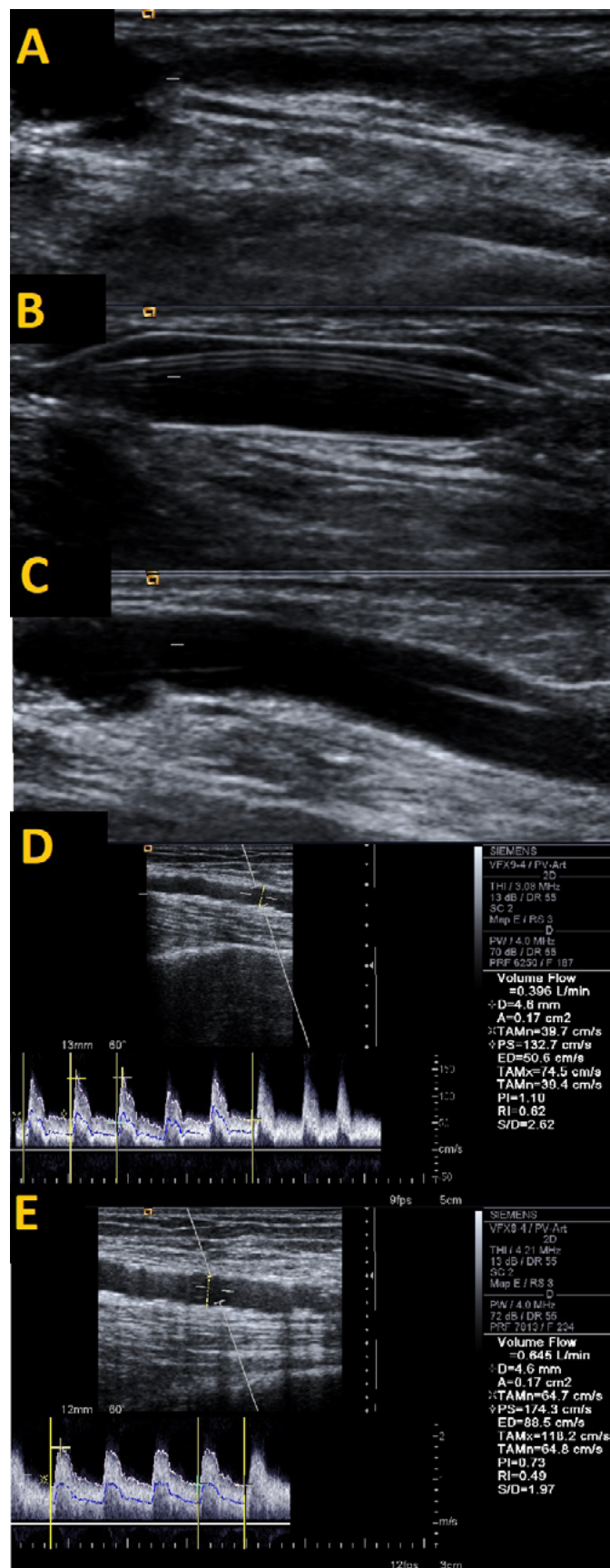
Angiografia predlaktia s rádio-cefalickou AVF s dvoma tesnými stenózami na odvodnej véne tesne za anastomózou a v jej ďalšom priebehu (A). Balónik nekompletne rozvinutý v oblasti rezistentnej lézie (B), Následná dilatácia rezistentných lézií pomocou balónika s čepielkami s jeho kompletným rozvinutím (C) s konečným výsledkom bez reziduálnej stenózy (D)

**Obr. 2.** Angioplastika a stenting v. brachiocephalica vpravo

Angiografia centrálnych žíl s tesnou stenózou v. brachiocephalica vpravo, kolaterálne plnenie cestou v. brachiocephalica vľavo a v. cava superior. Angioplastika s 10 mm balónikom s nedostatočným efektom (B, C) s následnou implantáciou samoexpandovateľného stentu 14 × 40 mm s jeho dodilatáciou pomocou 12 mm balónika (D, E). Kontrolná angiografia s konečným výsledkom bez reziduálnej stenózy, bez plnenia kolaterál (F)



Obr. 3. Angioplastika odvodnej vény navigovaná pomocou ultrazvuku. Zúženie odvodnej vény (A) s následnou angioplastikou tejto oblasti (B) a rozvinutím lumen vény po dilatácii (C). Úprava toku v a. brachialis – po dilatácii došlo k zvýšeniu prietoku z 396 ml/min na 645 ml/min a poklesu odporového indexu (RI) z 0,62 na 0,49



intervencie (24). Primárna priechodnosť po PTA dosahuje medzi 23–63 % po 6 mesiacoch a 12–50 % po roku (25). Dilatácia asymptomatickej stenózy môže urýchliť jej progresiu a objavenie symptómov v porovnaní s konzervatívnym postupom. Asymptomatické lézie nevyžadujú liečbu a mali by byť sledované. Stentingu v oblasti centrálnych vén, najmä v oblasti v. subclavia sa snažíme vyhýbať, implantácia stentov je rezervovaná pre lézie s výrazným recoil fenoménom a pre lézie, ktoré sa objavia opakovane do 3 mesiacov od liečby (Obr. 2). Primárna priechodnosť lézií po implantácii stentov sa výrazne nelíši od priechodnosti po PTA. V liečbe symptomatických rezistentných stenóz, skorého zlyhania intervencie a restenóz po predošlej implantácii stentu boli aj v lokalite centrálnych vén odskúšané stentgrafty (22, 23). Pri uzávere centrálnych vén sa výrazne znižuje technický úspech procedúry (26).

Trombóza

Endovaskulárne techniky liečby trombózy v dnešnej dobe výrazne pokročili a uplatňujú sa aj pri trombotickom uzávere venózneho prístupu. Samotná trombektómia sa vykonáva aplikáciou viacerých endovaskulárnych techník – ako pulzná spejová trombolýza, tzv. „lyse-and-wait“ technika, doplnková balóniková trombektómia pomocou Fogartyho balónika alebo techniky mechanickej a farmako-mechanickej trombektómie ako systémy Arrow-Tretrrola, AngioJet™, Argon Cleaner XT™. Technická úspešnosť endovaskulárnej rekanalizácie trombotizovaného cievneho prístupu je nad 90 %, problémom však ostáva nízka dlhodobá priechodnosť (27). V prípade, že je trombektómia realizovaná chirurgicky, je následne odporúčaná fistulografia s angioplastikou pričinnej lézie. Odporúčaný čas do záchran prístupu od vzniku ťažkostí je u AVF do 48 hod, u pacientov s graftom do týždňa, avšak pre vyhnutie sa zavedenia dialyzačného katétra sa odporúča vykonať trombektómiu do 48 hod. Kontraindikáciou liečby trombotizovanej AVF je fistula so známkami aktívneho zápalu, veľké aneurizmy odvodnej vény s veľkým množstvom trombotických hmôt, zlá kardiopulmonálna rezerva, pravo-ľavý skrat a tiež skorá trombóza nedávno konštruovaného AV prístupu (28).

Endovaskulárna oklúzia v oblasti dialyzačného prístupu

Oklúzia dialyzačného prístupu je v niektorých klinických situáciách, ako sú závažný steal fenomén, kardiálna dekompenzácia, výrazný opuch končatiny pri neriešiteľnej venózne lézii či hyperfunkčnej fistule nutná. Najčastejšie sa realizuje chirurgicky, avšak aj chirurgické postupy majú svoje limity, najmä pri zložitej anatómii a výraznom opuchu, ktorý zneumožňuje hojenie rany. Oklúziu výrazných kolaterálnych a akcesórnych vén vykonávame na presmerovanie toku krvi do hlavnej drenážnej vény pri nedostatočnej funkcii fistuly, bez nálezu zúženia v jej priebehu. Alternatívou k chirurgickým technikám je u týchto pacientov endovaskulárna oklúzia celého prístupu alebo vén pomocou cievnej zátky Amplatzer (Amplazer vascular plug). Implantácia Amplatzera je jednoduchá procedúra, ktorá zabezpečí rýchly uzáver okludovanej cievy. V prípade jeho využitia pri uzávere AVF alebo kolaterálnych odvodných vén je po dôslednom multidisciplinárnom zvážení doplnkovou metódou u pacientov nevhodných k chirurgickému zákroku (29).

Endovaskulárna liečba u pacientov so zachovanou funkciou obličiek a alergiou

Endovaskulárne výkony sú štandardne realizované s použitím jódo- vých kontrastných látok. Ich použitie je u pacientov s cievny- m prístupom limitované štádiom CDK a alergickými reakciami. Kritickú skupinu pacientov predstavujú pacienti s našitou fistulou s reziduálnou funkciou obličiek, prípadne transplantovanou obličkou a pacienti s alergiou na jódo- vých kontrastnú látku. V tomto prípade je možné využiť na zobrazenie stenózy a realizáciu intervencie navigáciu pomocou ultrazvuku (Obr. 3) prípadne angiografiu realizovať pomocou oxidu uhličitého (CO₂), ktorá je u týchto pacientov nápomocná najmä v prípade podozrenia na centrálnu venózne stenózy. Technický úspech výkonov je aj v prípade využitia zobrazovacích alternatív vysoký (30).

Záver

Endovaskulárne možnosti liečby dysfunkčného dialyzačného prístupu, jednak v prípade udržiavania funkcie ako aj záchrany prístupu, postupne nahradili chirurgické techniky. Ich nespornou výhodou je zachovanie lieče- ného venózneho segmentu vzhľadom na limitované možnosti konštrukcie AVF. Angioplastika predlžuje životnosť fistuly. Či už na periférnych, alebo na centrálnych vénach sú však na zabezpečenie dlhodobej priechodnosti potrebné opakované intervencie. Primárnou technikou liečby stenóz na AVF je angioplastika s prípadným použitím vysokotlakových balónikových katétrov, alebo balónikových katétrov s čepičkami v prípade rezistentných

lézií. Na základe pribúdajúcich dát sa pri liečbe stenóz AVF čoraz viac vy- užívajú DEB a to vďaka dlhšej primárnej priechodnosti lézie a nižšej miere reintervencií pri rovnakej technickej úspešnosti. Implantácii stentov sa snažíme vyhýbať, v oblasti centrálnych vén je v niektorých rezistentných prípadoch ich použitie neodkladné. Použitie stentgraftov je rezervované pre prípadnú periprocedurálnu ruptúru žily, v oblasti venózne stenózy graftu a s menšou váhou dôkazov aj v oblasti proximálnej v. cephalica, v. basilica a centrálnych vén. Vzhľadom na lepšiu životnosť fistuly po angioplastike ako po rekanalizácii trombózy je na optimálnu funkciu AVF nutný jej prísny monitoring. V prípade trombózy sa v dnešnej dobe uplatňujú mnohé rekanalizačné endovaskulárne techniky s vysokou technickou a klinickou úspešnosťou. Výhodou endovaskulárnych techník je možnosť dialýzy po zákroku, čo ochráni pacienta pred zavedením dočasného dialyzačného katétra. Oklúzne endovaskulárne techniky by mali byť použité až po- zornom zvážení pri nemožnosti chirurgickej intervencie. Na zabránenie kontrastom indukovanvej nefropatie u pacientov so zostatkovou funkciou obličiek a u pacientov s alergiou na jódo- vých kontrastnú látku je možné intervenciu navigovať pomocou ultrazvuku prípadne ako kontrastnú látku použiť oxid uhličitý. Endovaskulárna liečba výrazne ovplyvnila manaž- ment pacienta s dialyzačnou AVF. Jej miniinvazívny charakter umožňuje ambulantné riešenie väčšiny procedúr. Pre správnu a včasnú indikáciu je potrebné klinické a sonografické sledovanie. Úzka spolupráca nefrológa, chirurga a rádiológa prispieva k zabezpečeniu dlhodobej funkcie dialy- začného prístupu.

LITERATÚRA

- Rychlík I, Lopot F. Statistická ročenka dialyzačnej liečby v České republice, 2018. Česká nefrologická spoločnosť. (cit. 2019-10-17). Dostupné z WWW: <http://www.nefrol.cz/odbornici/dialyzačni-statistika>
- Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, et al. Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int* 2002; 61: 305–316.
- Pajek J, Malovrh M. Preoperative ultrasound still valuable for radio-cephalic arteriovenous fistula creation. *J Vasc Access* 2017; 18: 5–9.
- Medkouri G, Aghai R, Anabi A, et al. Analysis of vascular access in hemodialysis patients: a report from a dialysis unit in Casablanca. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006; 17: 516–520.
- Nikolic B. Hemodialysis Fistula Interventions: Diagnostic and Treatment Challenges and Technical Considerations. *Tech Vasc Interv Radiol* 2008; 11: 167–174.
- Roček M. Obnovení funkce hemodialyzačního cévního přístupu. In: Krajina A, Peregrin J et al. *Intervenční radiologie: miniinvazivní terapie*. Olga Čermeková: Hradec Králové 2005: 258–268.
- Lockhart ME, Robbin ML, Needleman L, et al. ACR-AIUM-SRU Practice Parameter for the Performance of Vascular Ultrasound for Postoperative Assessment of Dialysis Access. *J Ultrasound Med* 2014; 33: 1321–1332.
- Al Shakarchi J, Inston N. Early cannulation grafts for haemodialysis: An updated systematic review. *J Vasc Access* 2019; 20: 123–127.
- Vazquez-Padron RI, Allon M. New Insights into Dialysis Vascular Access: Impact of Pree-existing Arterial and enous Pathology on AVF and AVG Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1495–1503.
- Vascular Access 2006 Work Group. NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 176–306.
- Bent CL, Sahn VA, Matson MB. The radiological management of the thrombosed arteriovenous dialysis fistula. *Clinical Radiology (online)* 2011; 66: 1–12.
- Leon C, Orozco-Vargas LC, Krishnamurthy G, et al. Accuracy of physical examination in the detection of arteriovenous graft stenosis. *Semin Dial* 2008; 21: 85–88.
- Tordoir J, Canaud B, Haage P, et al. EBPG on Vascular Access. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 88–117.
- Argyriou C, Schoretsanitis N, Georgakarakos EI, et al. Preemptive open surgical vs. endovascular repair for juxta-anastomotic stenoses of autogenous AV fistulae: a meta-analysis. *J Vasc Access* 2015; 16: 454–458.
- Macrae JM, Dipchand C, Oliver M, et al. Arteriovenous Access Failure, Stenosis, and Thrombosis. *Can J Kidney Health and Dis* 2016; 3.
- Trerotola SO, Stavropoulos SW, Shlansky-Goldberg R, et al. Hemodialysis-related venous stenosis: treatment with ultrahigh-pressure angioplasty balloons. *Radiology* 2004; 231: 259–262.
- Kennedy SA, Mafeld S, Baerlocher MO, et al. Drug-Coated Balloon Angioplasty in Hemodialysis Circuits: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30: 483–494.
- Thomas SD, Peden S, Crowe P, et al. Interwoven Nitinol Stents to Treat Radiocephalic Anastomotic Arteriovenous Fistula Stenosis. *J Endovasc Ther* 2019; 26: 394–401.
- Bachleda P, Janeckova J, Xinopoulos P, et al. New hybrid procedures in treating occluded arteriovenous hemodialysis grafts. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016; 160: 149–152.
- Nassar GM, Beathard G, Rhee E, et al. Management of transposed arteriovenous fistula swing point stenosis at the basilic vein angle of transposition by stent grafts. *J Vasc Access* 2017; 18: 482–487.
- Miller GA, Preddie DC, Savransky Y, et al. Use of the Viabahn stent graft for the treatment of recurrent cephalic arch stenosis in hemodialysis accesses. *J Vasc Surg* 2018; 67: 522–528.
- Jones RG, Willis AP, Jones C, et al. Long-term results of stent-graft placement to treat central venous stenosis and occlusion in hemodialysis patients with arteriovenous fistulas. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 1240–1245.
- Verstandig AG, Berelowitz D, Zagal I, et al. Stent grafts for central venous occlusive disease in patients with ipsilateral hemodialysis access. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 1280–1287.
- Surowiec SM, Fegley AJ, Tanski WJ, et al. Endovascular management of central venous stenoses in the hemodialysis patient: results of percutaneous therapy. *Vasc Endovascular Surg* 2004; 38: 349–354.
- Agarawal A. Endovascular interventions for central vein stenosis. *Kidney Res Clin Pract* 2015; 34: 228–232.
- Buriánková E, Köcher M, Bachleda P, et al. Endovascular treatment of central venous stenoses in patients with dialysis shunts. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2003; 147: 203–206.
- Nassar GM, Rhee E, Khan AJ, et al. Percutaneous thrombectomy of AVF: immediate success and long-term patency rates. *Semin Dial* 2015; 28: 15–22.
- Quencer KB, Oklu R. Hemodialysis access thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; 7: 299–308.
- Powell S, Narlawar R, Odetoynbo T. Early experience with the Amplatzer Vascular Plug II for occlusive purposes in arteriovenous hemodialysis access. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 150–156.
- Schmidli J, Widmer MK, Basile C, et al. Editor's Choice - Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 55: 757–818.

Histiocytózy a neoplazie odvozené od makrofágů a dendritických buněk. Srovnání WHO klasifikace z roku 2017 a klasifikace Histiocyte society z roku 2016

Zdeněk Král¹, Zdeněk Adam¹, Marta Ježová², Luděk Pour¹, Marta Krejčí¹

¹Interní hematologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

²Ústav patologie LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Neoplazie z histiocytárních a dendritických buněk jsou velmi raritní, a tedy obtížně diagnostikovatelné nemoci. Nejčastější z nich je histiocytóza z Langerhansových buněk, incidence ostatních nemocí je ještě menší. V následujícím přehledu je shrnuta jejich charakteristika a uvedeny recentní klasifikace, standardně používaná WHO klasifikace (poslední verze publikovaná v roce 2017) a paralelně s ní existující klasifikace, vytvořená společností Histiocyte Society (poslední verze publikovaná v roce 2016).

Klíčová slova: neoplazie odvozené od histiocytárních a dendritických buněk.

Histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. Comparison of recent WHO classification published 2017 and classification of Histiocyte Society published 2016

The histiocytoses are rare disorders characterized by the accumulation of cells thought to be derived from dendritic cells or macrophages. Their clinical behaviour ranges from mild to disseminated and, sometimes, life-threatening forms. The incidence of these diseases is much smaller, than the incidence of diseases derived from lymphocytic or myeloid lineage. Langerhans cell histiocytosis is most frequent disease from this group. The last version of WHO classification from 2017 and last version of classification published by Histiocyte Society is summarised in this paper.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, Erdheim Chester disease, sarcomas from dendritic cells, Rosai-Dorfman disease, haemophagocytic histiocytosis.

Úvod

Histiocytózy, neboli nemoci odvozené od histiocytárních a dendritických buněk, se vyskytují velmi vzácně, podstatně vzácněji než nemoci odvozené od buněk linie myeloidní nebo linie lymfocytární, či nemoci odvozené od buněk plazmocytárních. Jejich výskyt je natolik vzácný, že hematolog se za svůj pracovní život ani se všemi neseťká. Nejčastější nemocí z této skupiny je histiocytóza z Langerhansových buněk. V rámci tohoto textu uvedeme přehled všech nemocí, které jsou řazeny poslední WHO klasifikací krevních chorob z roku 2017 (1) a klasifikací Histiocyte Society z roku 2016 (2) do této kategorie nemocí.

Dendritické buňky, monocyty a makrofágy jsou součástí mononukleárního fagocytujícího systému.

Historickým termínem histiocyt označujeme makrofágy usazené ve tkáních. Monocyty vznikají v kostní dřeni z myeloidní kmenové buňky. Po průniku do tkání vyžívají v makrofágy nadané schopností fagocytózy – odstraňují apoptotické buňky, cizorodý materiál a patogeny. Jsou to velké oválné buňky s excentrickým oválným nebo ledvinovitým jádrem. Mohou strážat lipidy (xantomové buňky) a splývat v buňky mnohojaderné. Při imunohistochemickém vyšetření jsou cytoplazmaticky pozitivní s CD68 a lysozymem, cytoplazmaticky nebo membránově s CD163.

Dendritické buňky nemají jednotný původ. Většina je stejně jako monocyty odvozena z myeloidní kmenové buňky kostní dřeni. Úlohou dendritických buněk je prezentovat antigen a komplex histokompatibilních molekul a aktivovat naivní T buňky. Dendritické buňky se dělí na

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zdeněk Král, CSc., kral.zdenek@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(6): e19–e27

Článek přijat redakcí: 12. 6. 2019

Článek přijat po recenzích: 3. 8. 2019

myeloidní a plazmocytoidní. Plazmocytoidní dendritické buňky cirkulují v periferní krvi, tvoří speciální kategorii, a budou proto z dalšího pojednání vyjmuty. V lidském organismu jsou hlavními typy dendritických buněk Langerhansovy buňky a dermální dendritické buňky (synonymum intersticiální dendritické buňky). Langerhansovy buňky nacházíme v kůži a na sliznicích. Charakterizuje je exprese antigenu CD1a, langerinu (CD 207), S100 a ultrastrukturálně zvláštní Birbeckova granula ve tvaru tenisových raket. Při aktivaci migrují do drénujících lymfatických uzlin, kde se pravděpodobně mění na interdigitující dendritické buňky. Ty ztrácejí většinu antigenů s výjimkou S100. Indeterminované buňky jsou považovány za prekurzory Langerhansových buněk, alternativně za zralé buňky ve stadiu migrace. Nemají Birbeckova granula, a proto nereagují s langerinem, exprese CD1a je zachována. Dermální dendritické buňky se nalézají v kožní škáře, hlubokých měkkých tkáních i vnitřních orgánech.

Imunohistochemický profil je relativně nespecifický, pozitivní bývá faktor XIIIa, CD68; CD1a je negativní a S100 variabilní, spíše negativní.

Kromě toho jsou známy nejméně 2 další skupiny dendritických buněk, které nepocházejí z krvetvorné linie, ale z nediferencované mezenchymové buňky (stromální kmenové buňky). Mají vřetenitý tvar a podobu fibroblastů či myofibroblastů. Folikulární dendritické buňky jsou v lymfatických uzlinách. Nemigrují, tvoří stabilní síť v zárodečných centrech lymfatických folikulů, osídlenou B-lymfocyty. Exprimují unikátní znaky CD21 a CD23. Fibroblastické retikulární buňky jsou přítomny v uzlinách podél postkapilárních venul. Ve slezině a kostní dřeni tvoří opěrnou kostru. Reagují pozitivně s protilátkou proti hladkosvalovému aktinu (1, 2).

Z tohoto morfologického podkladu se odvíjejí klasifikace. Poslední 3 desetiletí jsme svědky existence 2 klasifikačních systémů vedle se-

Tab. 1. WHO klasifikace chorob ze skupiny histiocytárních a dendritických neoplazií. Tam kde není zaužívaný český termín, ponecháváme raději originální anglický termín

WHO klasifikace neoplazií z histiocytárních a dendritických buněk z roku 2017 (1)	Histiocyte Society klasifikace histiocytóz a neoplazií odvozených od makrofágových a dendritických buněčných linií z roku 2016 (2)
Tumory z Langerhansových buněk: Langerhans cell histiocytosis (LCH) a Langerhans cell sarcoma Histiocytóza z Langerhansových buněk má u dětí častěji agresivní průběh s multisystémovým postižením, u dospělých pak méně agresivní průběh a častější je jednolozisková forma. Sarkom z Langerhansových buněk se liší vyšším stupněm cytologické atypie a agresivnějším průběhem.	1. skupina: Langerhans cell histiocytosis (LCH) LCH postihující jeden systém (orgán) LCH postihující plíce LCH postihující více systémů (orgánů) vyjma rizikových, kterými je kostní dřev slezina a játra LCH postihující více systému (orgánů) včetně postižení rizikových
Indeterminate cell tumor Nemoc je odvozená od indeterminovaných buněk, které jsou považovány za prekurzory Langerhansových buněk. Nejčastěji je postižena kůže morfami typu papulí, nodulů a plaků. Méně často nemoc postihuje lymfatické uzliny či slezinu.	1. skupina: Erdheimova-Chesterova choroba a její formy ECD klasická forma ECD bez postižení kostí ECD asociovaná s jiným myeloproliferativním/myelodysplastickým syndromem Extrakutánní nebo diseminovaná forma juvenilního xathogranulomu s mutací aktivující MAPK dráhu nebo ALK translokací Smíšená forma ECD a LCH
Erdheimova Chesterova choroba (Erdheim-Chester disease – ECD) Dominuje skleróza diafýz a metafýz dlouhých kostní a je možné i multisystémové postižení. Diagnostické jsou pěníte histiocyty.	
Diseminovaný juvenilní xantogranulom Kožní ložiska tvoří papuly. Může postihnout kterékoliv měkké tkáně a orgány, a podobně jako LCH hypofýzu. Může být provázen syndromem aktivace makrofágů a způsobovat cytopenii.	2. skupina: Non-LCH histiocytoses of skin and mucosa Skupina xantogranulomu Non-xantogranulomové morfy Kožní non-LCH histiocytózy s výraznou systémovou komponentou (Tab. 2)
Interdigitating dendritic cell sarcoma Obvykle se prezentuje jako asymptomatická masa, ale mohou být přítomny i systémové zánětlivé projevy.	3. skupina: Maligní histiocytózy Primární - Indetermined dedritic cell tumor - Indeterminate cell sarcoma - Langerhans cell sarcoma - Histiocytic sarcoma - Malignant histiocytosis Sekundární maligní histiocytózy provázející maligní lymfoidní či myeloidní neoplázie.
Folicular dendritic cell sarcoma Prezentuje se jako pomalu rostoucí nebolestivá masa, zpočátku obvykle jako jedno ložisko. Pokud je ložisko lokalizované v břišní dutině, tak se objeví odpovídající symptomy.	
Inflammatory pseudotumor-like follicular/ fibroblastic dendritic cell sarcoma Tumor postihuje často dutinu břišní, játra, je spíše indolentní, ale po resekci často recidivuje, velmi vzácný. Je asociovaný s infekcí EBV.	
Fibroblastic reticular cell tumor Postihuje lymfatické uzliny, slezinu a měkké tkáně	
Histiocytární sarkom Někdy solitární masa, často systémové symptomy, někdy kožní morfy od raše po četné kožní tumory, hepatosplenomegalie pancytopenie. V případě diseminace se mluví o maligní histiocytóze, která je často rezistentní na podávanou léčbu.	4. skupina: Rosai-Dorfman Disease bez nebo s IgG4 related disease a její formy
	5. skupina: Hemophagocytující lymphohistiocytóza a syndrom aktivace makrofágů

be. V roce 2017 vyšla v pořadí již 4. WHO klasifikace krevních chorob a v této světově platné klasifikaci je také kapitola nazvaná Histiocytic and dendritic cell neoplasms. A paralelně s touto klasifikací vychází klasifikace tvořená skupinou Working Group of the Histiocyte Society. Klasifikace tvořená Histiocyte Society obsahuje více klinických pohledů a zaměřuje se na ty četnější, ale méně agresivní nemoci a obsahuje definice některých jednotek, které ve WHO klasifikaci nejsou, neboť jsou spíše reaktivní než neoplastické etiologie, např. hemofagocytující lymfohistiocytóza, Rosaiova-Dorfmanova choroba a skupina mukokutánních histiocytárních proliferací. Jednotlivá onemocnění se nyní odvozují od koncových zralých buněk a mají tomu odpovídající imunofenotyp. Nejnovější revize zohledňuje i molekulárně genetické poznatky. Obě klasifikace nejsou v zájemném rozporu, pouze se liší členěním na některé podjednotky (1, 2).

První klasifikace histiocytóz, zveřejněná v roce 1987 skupinou Working Group of the Histiocyte Society, definovala 3 zásadní kategorie:

- Langerhans cell histiocytosis,
- non-Langerhans cell histiocytoses,
- maligní histiocytózy.

V roce 2016 navrhla Working Group of the Histiocyte Society novou klasifikaci. Tato nová klasifikace dělí histiocytární choroby do celkem 5 velkých skupin. Do 1. skupiny řadí histiocytózu z Langerhansových buněk. 2. skupinu pak tvoří kožní a mukokutánní histiocytózy, 3. skupinu maligní histiocytózy, 4. skupinu Rosaiova-Dorfmanova nemoc a 5. pak hemofagocytující lymfohistiocytóza a syndrom aktivace makrofágů (2).

Překvapivé je, že autoři klasifikace Histiocyte Society do první skupiny k histiocytózám z Langerhansových buněk přiřadili i Erdheimovu-Chesterovu nemoc, kterou poslední WHO klasifikace krevních chorob řadí jako samostatnou jednotku, zatímco předposlední WHO klasifikaci ji řadila pod kapitolu juvenilní xantogranulom. Autoři Histiocyte Society uvádějí, že v histologických vzorcích se často podařilo identifikovat současně obě nemoci a že obě nemoci mají některé společné vlastnosti: postihují stopku hypofýzy a způsobují diabetes insipidus. Při dlouhém trvání obou těchto nemocí se jako pozdní komplikace vyskytuje neurodegenerativní onemocnění mozku (2). Tyto přesuny jen ilustrují, jak málo o této skupině nemocí víme.

Obě klasifikace v přehledu uvádíme v Tab. 1 a v dalším textu pak stručně budeme charakterizovat tyto nemoci.

Stručná charakteristika jednotlivých jednotek

Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH)

Diagnózu histiocytózy z Langerhansových buněk lze stanovit pouze histologickým vyšetřením.

Mikroskopicky vidíme infiltráty z velkých oválných buněk se světle eozinofilní cytoplazmou a ledvinovitými nebo zprohýbanými jádry se zářezy. Počet mitóz je různý, jsou divergentní názory na prognostickou hodnotu proliferativního indexu Ki67. V pozadí je nenádorová příměs, v níž převládají eozinofily. Diagnostické buňky dávají difuzně pozitivní reakci s CD1a a S100. Náročná detekce Birbeckových granul, pro což je

nutná elektronová mikroskopie, byla nahrazena průkazem znaku CD207 (langerinu), což je proveditelné i na fixovaných vzorcích (1, 2).

Nemoc zvaná histiocytóza z indeterminovaných buněk (ICH) nemá přítomný znak CD207 a tím ji lze odlišit. V případě Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci jsou S100+ histiocyty často vícejaderné a mají prokazatelný jev zvaný emperipolesis a neexprimují ani CD1a a ani CD207 (1, 2).

Uvádí se, že histiocytóza z Langerhasových buněk může provázet jiné krevní nemoci, ale tento jev jsme u našich pacientů zatím nepozorovali. Autoři z Histiocyte Society a další uvádějí, že klasické dělení histiocytóz na Langerhansovu histiocytózu a non Langerhansovy histiocytózy, kam patří Erdheimova-Chesterova nemoc mírně ztrácí na své důležitosti, protože 20 % pacientů s Erdheimovou-Chesterovou nemocí má také ložiska LCH (2, 3).

Proto Working Group of Histiocyte Society doporučuje zahrnout histiocytózu z Langerhansových buněk, Erdheimovu-Chesterovu nemoc a extrakutánní juvenilní xantogranulom do jedné skupiny nemocí. Obě nemoci mají klonální mutace, postihující geny MAPK signální cesty a to více než v 80 % případů. Monocyty z periferní krve přitom mívají tu samou mutaci, jaká se popisuje v patologických buňkách (2–5).

Přelom v léčbě této nemoci přinesla detekce mutace genu BRAFV600E. Tato mutace má za následek konstitutivní aktivaci MAPK signální cesty, které způsobuje malignizaci u více typů tumorů. Přítomna je přibližně u poloviny případů LCH. Průkaz BRAF mutace u CD34+ buněk kostní dřeně u některých pacientů s vysoce rizikovou formou nemoci signalizuje, že LCH může být odvozena od hemopoetických progenitorových buněk. Dále asi u 19 % případů byly detekovány mutace MAP2K1 nebo MEK1 kinázy, která také souvisí s MAPK signální cestou. V posledních letech byly popsány mutace i v dalších signálních cestách. Molekulárně biologickou charakteristiku podrobně rozebírá recentní publikace zveřejněná v časopise Klinická onkologie v roce 2018 (4, 6).

Po stanovení diagnózy je vždy třeba stanovit rozsah nemoci a dle toho pak zvolit vhodnou léčbu. V rámci vyšetřování rozsahu nemoci je třeba vždy vyšetřit nejet PET/CT, ale pátrat i po kožních projevech, plicních projevech a endokrinních důsledcích (nejčastěji diabetes insipidus).

Pro dětské i dospělé pacienty byla publikována mezinárodní doporučení jak pro vyšetření rozsahu nemoci, tak pro léčbu (7, 8). Pro pacienty s pro-

Tab. 2. Non-LCH histiocytózy kůže a sliznic dle Histiocyte Society klasifikace (2)

Rodina xantogranulomových onemocnění	Juvenilní xantogranulom (JXG)
	Xantogranulom dospělých (AXG)
	Solitární retikulohistiocytom (SRH)
	Benigní cefalická histiocytóza (BCH)
	Generalizovaná erupzivní histiocytóza (GEH)
Nexantogranulomová skupina	Progresivní nodulární histiocytóza (PNH)
	Kožní Rosaiova-Dorfmanova choroba (RDD)
	Nekrobiotický xantogranulom (NXG)
Kožní non-Langerhans cell histiocytózy se systémovým postižením	Kožní histiocytóza nespecifikovaná
	Xantogranulom
	Multicentrická retikulohistiocytóza (MRH)

kázanou mutací BRAF lze po domluvě s pojišťovnou použít Vemurafenib, excelentní výsledky podání Vemurafebu popsali i slovenští autoři (9).

Vzácnější než LCH je sarkom z Langerhansových buněk. Je tvořen a Langerhansovými buňkami s cytologickými znaky malignity a nezvykle vysokou mitotickou aktivitou včetně mitóz atypických. Eozinofily na pozadí mizí. Imunofenotyp je shodný. Nádor se chová zhoubně (10).

Indeterminate cell tumor

Indeterminate cell tumor (histiocytóza z indeterminovaných buněk) je choroba morfoloogicky podobná LCH, odlišit ji lze na základě imunofenotypu. Je podstatně vzácnější než LCH a postihuje dominantně kůži ve formě makul a papul (11, 12). Pro léčbu této nemoci lze použít kladribin podobně jako pro léčbě histiocytózy z Langerhansových buněk.

Erdheimova-Chesterova choroba

Erdheimova-Chesterova choroba (Erheim-Chester disease) je histiocytární onemocnění, patřící do skupiny juvenilního xantogranulomu. Choroba se projevuje symetrickou osteosklerózou, postihující diafýzu i metafýzu dlouhých kostí, šetřící epifýzy. Radiologický náález je pro tuto nemoc patognomický. Nicméně 5–8 % pacientů může mít také postiženy ploché kosti. Erdheimova-Chesterova choroba představuje vlastně systémovou formu xantogranulomatózního onemocnění.

Patologické infiltráty tvoří pěníte histiocyty, histiocyty s eozinofilní cytoplazmou a příměs malých reaktivních lymfocytů, plazmocytů a neutrofilů. Jsou i případy, kdy dominuje neurčitá fibróza. Náález připomíná zánět nebo reparativní změny. Diagnosticky cenné jsou vícejaderné buňky Toutonova typu s věnečkem jader kolem eozinofilního středu a lemem pěníte cytoplazmy na periférii. Histiocyty jsou pozitivní s markery CD68, CD163 a faktorem XIIIa, negativní s S100, CD1a a langerinem. Diferenciální diagnostika je široká a zahrnuje histiocytózu z Langerhansových buněk, obrovskobuněčné kostní léze, chronické sklerotizující a hnisavé záněty, xantomy a specifické záněty (lepru, mykobakteriózu). Malá biopsie může být nevytěžná. Patolog musí být klinikem podrobně informován o podezření na toto vzácné onemocnění včetně radiologického nálezu. Nemoc je považována za blízkou juvenilnímu xantogranulomu, histologicky jsou obě jednotky identické. Proto v předcházející WHO klasifikaci byla zařazena do kapitoly juvenilní xantogranulom (13).

Mimokostní postižení je u této nemoci popisováno v 50 % případů. Byly popsány následující komplikace: postižení hypotalamu s následným diabetes insipidus a hypopituitarismem, retroperitonální infiltrace s postižením ledvin s perirenální fibrózou, případy s ložisky na očních víčkách vzhledu xantomů, exoftalmus, a také postižení plic a velkých cév se zesílením cévní stěny. Plicní fibróza s dušností a srdeční selhání jsou nejčastější příčiny úmrtí. Neurologické postižení může způsobovat ataxii či parézy. Xantogranulomatózní proces při Erdheimově-Chesterově nemoci může mimo viscerální orgány či kosti postihovat také kůži, dutinu orbity či paranazální dutiny.

Klinicky se nemoc projevuje bolestmi končetin a může způsobit klasické zánětlivé projevy zvané v tomto případě „B symptomy“, úbytek hmotnosti, subfebrilie či febrilie, noční pocení, patologickou únavu. Laboratorně tomu odpovídají vysoké hodnoty CRP obvykle s normální hodnotou prokalcitoninu.

Tab. 3. *Formy Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci (Rosai-Dorfman Disease – RDD) dle klasifikace Histiocyte Society (2)*

Familiární RDD	Celkem 3 familiární formy
Nodální (klasická) RDD	Bez IgG4 related disease
	S IgG4 related disease
Extranodální RDD	Kostní forma RDD
	CNS forma RDD bez IgG4 related disease
	CNS forma s IgG4 related disease
	Postižení jednoho orgánu vyjma lymfatických uzlin, kůže a CNS, s nebo bez IgG4 related disease
RDD asociovaná s neoplazií	Asociace s leukemií, nebo lymfomy či LCH nebo ECD
RDD asociovaná s poruchou imunity	RDD asociovaná se systémovým lupusem RDD asociovaná s idiopatickou juvenilní artritidou RDD asociovaná s autoimunitní anémií RDD asociovaná s infekcí HIV

Průběh nemoci je velmi individuální a odpovídá stupni poškození organismu, nezřídka byl popsán fatální konec (14).

Někteří autoři popisují současný výskyt Erdheimovy-Chesterovy nemoci s myeloidními neoplazmi (2, 15).

Léčba

Díky vzácnosti této nemoci neproběhly žádné registrační studie, a tak o léky, u nichž byla prokázána účinnost je nutno vždy mít schvální úhrady revizním lékařem.

V léčbě této nemoci byly testovány všechny dostupné léky. Za lék volby se zatím stále považuje interferon α (16), i když má četne nežádoucí účinky.

V případně prokázané mutace BRAF je doporučován Vemurafenib (17–19).

V některých případech byla popsána účinná léčba kladribinem (20, 21), která má potenciál navodit dlouhodobější kompletní remisii.

Systémové zánětlivé příznaky lze redukovat pomocí anakinry (22). Tato léčba má potenciál zastavit vývoj retroperitoneální fibrózy, která může způsobit oboustrannou hydronefrózu (22). Novými léky, u nichž byla popsána účinnost u této nemoci, jsou dabrafenib a trametinib (23, 24).

Kožní a mukokutání histiocytózy

Working Party of Histiocytose Society dále definuje kožní a mukokutání formy a vytváří označení kožní formy xantogranulomových chorob. U dětí tyto formy spontánně mizí. Pro jednotlivé klinické formy byla vyvinuta speciální označení, které uvádíme v přehledu v Tab. 2. Při výjimečnosti těchto chorob je těžké se v nich orientovat a zřejmě častěji než hematologové s nimi přicházejí do kontaktu kožní specialisté a v případě periorbitální lokalizace oční lékaři.

Juvenilní xantogranulom (synonymum névoxantoendotelium) je častý kožní tumor u malých dětí. Vypadá jako solitární červenožlutý nebo žlutý uzel na kůži hlavy, krku a trupu. Histologicky je pod epidermis neostře ohraničené ložisko smíšené stavby, z jed-

nojaderných okrouhlých histiocytů s eozinofilní, vakuolizovanou i pěnitou cytoplazmou, větvenitých histiocytů a vícejaderných Toutonových buněk. Na pozadí jsou malé lymfocyty a neutrofilové. Mnohočetné, gigantické, hluboké, viscerální a diseminované formy jsou mikroskopicky podobné, ale mnohem vzácnější. Podtypem je pak nekrobiotický xantogranulom, který je velmi často spojen s přítomností monoklonálního imunoglobulinu.

Nemoc probíhá indolentně, ale setkali jsme se s pacientkou, u níž postižení víček a snaha o operační řešení způsobily lagoftalmus a oboustrannou slepotu. Někdy se pro ploché morfy užívá termínu xanthoma planum, pro indurované morfy pak xanthogranuloma (25–36).

Léčba xantogranulomů se odvozuje z popisů jednotlivých zkušeností, neexistuje žádná studie či doporučení pro léčbu v této oblasti. V popsáných léčebných postupech byly použity tyto léky: topické a systémové podání glukokortikoidů, thalidomid, lenalidomid, farmakologické dávky intravenózních imunoglobulinů, chlorambucil, cyklofosfamid, fludarabin, rituximab, melfalan, infliximab, interferon α , kladribin, hydroxychlorochin, azathioprin, methotrexát, laserová léčba, operační léčba, plazmaferéza a extrakorporální fotoforéza (25–36).

Rosaiova-Dorfmanova nemoc

Rosaiova-Dorfmanova nemoc (synonymum sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií) se vyznačuje postižením uzlin, v nichž jsou dilatované dřeňové sinusy přeplněné velkými bledými makrofágy. Ty fagocytují lymfocyty, které zůstávají po pohlcení v cytoplazmě neporušené (tzv. emperipoleza). Velké buňky jsou pozitivní s protilátkou proti S100 a histiocytárními markery (CD68, CD163). Rosaiova-Dorfmanova nemoc typicky postihuje krční uzliny. Emperipoleza je základním z morfologických znaků této nemoci.

Rosaiova-Dorfmanova nemoc typicky postihuje krční uzliny a často tvoří masivní lymfadenopatii. Nicméně může mít i mimouzlinové projevy, které se popisují u 43 % nemocných. Nejčastěji je postižena kůže, paranazální dutiny, kosti a retroorbitální prostor. Nemoc je popisována i intrakraniálně, postihuje tvrdou plenu. Na zobrazovacím vyšetření nemoc může vypadat jako meningiom, ale vyšetření likvoru může pomoci v odlišení těchto nemocí. Zcela výjimečně může nemoc způsobit pachymeningitidu. Uvádí se, že v případě Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci obsahují ložiska vyšší počet IgG4+ plazmocytů, a proto je odlišení od IgG4 related disease velmi obtížné, ne-li nemožné. Laboratorní abnormality jsou nespecifické, zvýšená sedimentace erytrocytů, leukocytóza, zvýšený ferritin, polyklonální hypergamaglobulinemie a někdy i autoimunitní hemolytická anémie (37–42). Histiocyte Society uvádí několik forem Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci (RDD) – Tab. 3.

Maligní histiocytární choroby

Do skupiny maligních chorob, odvozených od histiocytů dle WHO patří:

- histiocytární sarkom,
- sarkom z folikulárních dendritických buněk,
- sarkom z interdigitujících dendritických buněk,
- fibroblastický retikulární tumor,

Tab. 4. Diagnostická kritéria fagocytární lymfocytózy publikovaná 2007 (61)

Diagnostické znaky hemofagocytární lymfocytózy	Nález, které mohou souviset s hemofagocytární lymfocytózou
Klinické	Klinické
horečka splenomegalie	žloutenka edémy lymfadenopatie zvýšení krvácivosti vyrážka meningeální příznaky, poruchy vědomí, křeče akutní selhání jater
Laboratorní	Laboratorní
cytopenie 2–3 linií v periferní krvi, které nemají vysvětlení v hypocelulární či dysplastické kostní dřeni, hemoglobin < 90 g/l, trombocyty < 100 × 10 ⁹ /l, neutropenie < 1 × 10 ⁹ /l hypertriglyceridemie nebo hypofibrinogenemie, triglyceridy na lačno > 2–3 mmol/l, fibrinogen < 1,5 g/l, ferritin > 500 µg/l, solubilní CD25 (sCD25) > 2 400 U/ml Silně zmenšená či chybějící NK buněčná aktivita	zvýšená koncentrace cirkulujícího receptoru IL2 zvýšený ferritin pleiocytóza v mozkomíšním moku abnormality jaterních enzymů zvýšený bilirubin zvýšené hodnoty LD VLDL lipoprotein zvýšen HDL lipoprotein snížen aktivita NK buněk snížena
Histopatologická kritéria	
Hemofagocytóza v kostní dřeni, slezině či lymfatických uzlinách, není průkaz jiné malignity.	

- inflamatorní pseudotumor-like sarkom z folikulárních/fibroblastových buněk.

Před zavedením imunofenotypizace byla diagnóza maligní histiocytózy stanovena mnohem častěji, protože četné B i T buněčné lymfoproliferace byly považovány za histiocytární malignity. V současné době jsou pathology diagnostikovány velice zřídka.

Přibližně třetina histiocytárních sarkomů se manifestuje lokalizovanou lymfadenopatií, třetina se manifestuje kožními ložisky (solitární či mnohočetná) a poslední třetina vzniká extranodálně, často v oblasti zažívacího traktu.

Některí nemocní mají systémové postižení s mnohočetnými ložisky, jehož popis se může shodovat s dřívějšími popisy maligní histiocytózy. WHO klasifikace by nyní pro tento stav použila termínu generalizovaná či diseminovaná forma histiocytárního sarkomu.

Lokalizovaný histiocytární sarkom

Tato jednotka je odvozena od fagocytujících mononukleárních buněk ve stadiu tkáňové fixace a diferenciaci, tj. zralých makrofágů. Může vzniknout jak v kůži, tak zažívacím traktu či v kostech. Pokud se nepodaří totální odstranění s lemem zdravé tkáně, je tento tumor poměrně rezistentní k následné chemoterapii případně radioterapii.

Diseminovaný histiocytární sarkom, synonymem maligní histiocytóza

Některí pacienti s histiocytárním sarkomem mají mnohočetné postižení včetně hepatomegalie a splenomegalie, což odpovídá staršímu popisu maligní histiocytózy. Tento termín se dnes již nepoužívá a místo něj se používá termín diseminovaný histiocytární sarkom (43–45).

Tato diseminovaná forma histiocytárního sarkomu je velmi agresivně probíhající nemoc. Klinické příznaky se podobají projevům lymfoblastické leukemie s generalizovaným postižením orgánů. Maligní histiocytózu velmi často provází vysoké horečky nad 39 °C, splenomegalie (100 %), lymfadenopatie (92 %), hepatomegalie (67 %). Mohou však být infiltrovány i jiné orgány, např. plíce, mozek, kůže, což k výše uvedeným příznakům může přidat dušnost či bolesti hlavy. Někdy způsobuje osteolýzu a s ní spojené bolesti kostí. Kožní manifestace může nabývat různých podob, od benigně vyhlížejícího exantému až po četné kožní tumory trupu a končetin. Postižení střeva se často projeví obstrukčními příznaky.

Nemoc charakterizují následující laboratorní změny: trombocytopenie (92 %), anémie (92 %), leukocytopenie (67 %). V biochemickém vyšetření se u těchto pacientů velmi často detekují vysoké hodnoty LDH a bilirubinu, přičemž jaterní enzymy a renální funkce bývají jen nepatrně zhoršené. Nepravidelně se vyskytuje zvýšení ACE-inhibitoru (Angiotensin Converting Enzym Inhibitor) a TNF (Tumor Necrosis Factor).

Při postižení CNS lze často nalézt v mozkomíšním moku patologické fagocytující neoplastické histiocyty.

Vyšetření kostní dřeně metodou trepanobiopsie je nejpřístupnější cestou ke zjištění diagnózy. Je však nutno upozornit na skutečnost, že první vzorky mohou být hodnoceny jako negativní a teprve při výraznější infiltraci se podaří identifikovat proliferující anaplastické histiocyty.

Nádorovou populaci tvoří velké atypické buňky rostoucí v plochách. V uzlinách se mohou šířit sinusy. Buňky jsou oválné, nepravidelné nebo vřetenité s velkými hyperchromními jádry. Cytoplazma je eozinofilní i slabě vakuolizovaná, hemofagocytóza není typická. Některé buňky jsou vícejaderné nebo vyložene bizarní. Nenádorovou příměs reprezentují malé lymfocyty, neutrofilové, eozinofily a blandní histiocyty. V některých případech převládají a vlastní nádorové buňky překryjí. Histologická diagnostika je velmi obtížná. Nádor se totiž v základním barvení podobá jak velkobuněčným lymfómům (ALCL, DLBCL aj.), tak nediferencovanému karcinomu, melanomu, vřetenobuněčnému nebo pleomorfnímu sarkomu. Jedině široký panel protilátek dokáže tyto jednotky vyloučit. Musí být pozitivní alespoň některé histiocytární znaky (CD68, CD163, lysozym). Znak CD4 bývá v histiocytárních sarkomech atypicky cytoplazmaticky pozitivní, ale není původním histiocytárním markerem. Komplikované je také odlišení myelosarkomu, v čemž může pomoci klinická anamnéza. Klinicky se tyto histiocytární sarkomy chovají velmi agresivně, asi v 70 % je nemoc rozpoznána v generalizovaném stadiu (III a IV), a proto asi 60 % nemocných zemře v průběhu léčby na progresi nemoci. Medián přežití je pořád velmi krátký, jen 6 měsíců (45, 46).

Pro léčbu diseminované formy histiocytárního sarkomu (po staru maligní histiocytózy) se používají stejná cytostatická schémata jako pro léčbu agresivních lymfómů.

Také u maligní histiocytózy či histiocytárního lymfomu lze použít k léčbě kladribin nebo 2-chlorodeoxyadenosin. Pokud se prokáže mutace signální cesty BRAF, lze použít vemurafenib a v jedné zprávě pozitivní hodnotí trametinib (47–49).

Sarkom z folikulárních dendritických buněk

Sarkom z folikulárních dendritických buněk (folicular dendritic cell sarcoma) často (asi ve 2/3 případů) tvoří lokalizovanou lymfadenopatii,

kteřá má tendenci k lokálním recidivám po léčbě. Méně často vzniká primárně extranodálně, a to v jakékoliv lokalizaci, např. v tonzile. Tendence k diseminaci není velká.

Někteří autoři uvádějí, že v 10–20 % je tento typ tumoru asociován s hyalinně-vaskulárním typem Castlemanovy nemoci. Pro sarkom z folikulárních dendritických buněk je typická pomalu rostoucí nádorová masa bez přítomnosti systémových příznaků. Sarkom z folikulárních dendritických buněk se chová indolentně, jako low grade sarkom (50–52).

Nádor je tvořen protáhlými nebo ovoidními buňkami, které rostou ve svazcích, vírech nebo se rohožovitě proplétají. Jádra jsou oválná a chromatin bledý. Buňky nemusí být výrazně atypické, počet mitóz je také variabilní. Mezi vřetenitými buňkami jsou roztroušeny malé lymfocyty. Buňky sarkomu lze při imunohistochemickém vyšetření potvrdit podle markerů folikulárních dendritických buněk (CD21, CD23 a CD35).

Léčba je podobná jako u většiny sarkomů. Zásadní je možnost a realizace kompletní chirurgické resekce s nebo bez adjuvantní chemoterapie a radioterapie. Lokální recidivy se vyskytují asi v 50 % případů a metastázy asi u 25 % případů. Nemoc je poměrně chemorezistentní, takže pokud není možná operační léčba, samotná protinádorová chemoterapie nevede k vyléčení (53, 54).

Sarkom z interdigitujících dendritických buněk

Sarkom z interdigitujících dendritických buněk (Interdigitating dendritic cell sarcoma) je velmi vzácné onemocnění. Může vzniknout primárně v uzlině, ale i kůži a v měkkých tkáních. Byly také popsány různé formy viscerálního postižení. Nemoc se většinou projevuje symptomatickou nádorovou masou, klasické B symptomy jsou popisovány spíše výjimečně (55).

Nádorové buňky jsou vřetenité, s popraškem malých T-lymfocytů a plazmocytů. Bez imunohistochemie jej nelze rozpoznat od sarkomu z folikulárních dendritických buněk, CD21 i CD23 jsou však negativní. Pozitivní bývá vimentin, S100 a slabě CD68.

Zásadní pro léčbu je možnost provedení totální resekce. Pokud to není možné, používají se stejné chemoterapeutické režimy jako pro léčbu nehodgkinských lymfómů. Uvádí se, že efekt samotné chemoterapie není tak dobrý, jako je u maligních lymfómů. Transplantace kostní dřeně je proto vždy ke zvážení, pokud není možná radikální operace a odstranění patologické masy. Prognóza této nemoci je v případě nemožnosti radikální operace nepříznivá (55, 56), o něco příznivější je snad při průkazu mutace BRAF a podání cílené léčby (57).

Hemofagocytující lymfohistiocytóza a syndrom aktivace makrofágů

Hemofagocytární lymfohistiocytóza představuje reaktivní zmnožení lymfocytů a histiocytů s probíhající hemofagocytózou.

Existuje familiární forma této nemoci s prokázanou mutací více než dvou genů, z nichž každý narušuje cytotoxickou funkci NK a T buněk. Defekt NK a T buněk má klíčovou roli pro uvedenou poruchu. A dále byla definována podobná jednotka – syndrom aktivace makrofágů, včetně diferencially diagnostických postupů (58–60).

Získané formy se mohou vyskytnout u osoby s vrozenou nebo získanou poruchou imunity. Vyvolávajícím stimulem pak může být infekce.

Podmínkou, aby tato získaná forma mohla vzniknout, je však výrazný defekt NK a T buněčné imunity.

Hereditární i získané formy se klinicky velmi podobají, a proto se pro ně používá společný termín hemofagocytární lymfohistiocytóza. Společným jmenovatelem je narušená cytotoxická funkce lymfocytů, vedoucí k přetrvávající aktivitě imunitního systému, tedy k proliferaci a akumulaci lymfocytů a histiocytů v postižených orgánech.

Familiární hemofagocytující lymfohistiocytóza je jednotka, u níž byla prokázána mutace různých genů, které jsou důležité pro cytotoxickou funkci T a NK buněk.

První byla popsána mutace genu pro perforin, další pak byla mutace genu Munc 13–4, která způsobuje defektní fúzi cytoplazmatických granulí. Následovalo odhalení dalších genů, unc13d, syntaxin 11. Také vrozené defekty imunity predisponují pro tuto nemoc (Chédiak-Higashi syndrom, Griscelli syndrom 2 a na X chromozom vázaný lymfoproliferativní syndrom) (60, 61).

V případě získaného hemofagocytárního syndromu byla prokázána excesivní tvorba cytokinů normálními nebo maligními T-lymfocyty. Kontinuálně zvýšená produkce určitých cytokinů pak indukuje hemofagocytární syndrom. Důkazem excesivní imunitní stimulace je zvýšená hladina solubilního receptoru IL2 u pacientů s aktivní nemocí.

Charakteristickým nálezem v biopsii lymfatických uzlin je deplece lymfocytů a široké, jakoby prázdné sinusy s velkými makrofágy. Ty při podrobném cytologickém hodnocení vykazují známky aktivace, je zvýšeno množství cytoplazmy a je zřetelná fagocytóza erytrocytů, leukocytů, krevních destiček a jejich fragmentů. V postižených orgánech je vždy smíšená lymfo-histiocytární infiltrace. Výrazná histiocytární proliferace je zřetelná v celém retikuloendoteliálním systému, nejvíce je postižena kostní dřeň, červená pulpa sleziny, jaterní sinusy a lymfatické uzliny. Infiltrace kostní dřeně je vždy zřetelná u hemofagocytující lymfohistiocytózy spojené s infekcí, ale může být opožděná v případě familiární formy, kdy iniciální histologie kostní dřeně může prokázat hyperplazii červené krvetvorby bez hemofagocytózy. Proto je vhodné biopsovat i jiné tkáně a orgány.

Musíme upozornit, že hemofagocytóza není nálezní zcela specifický pro HLH. Může doprovázet i jiné stavy s aktivací retikuloendoteliálního systému, tj. sepsi, hemolytické anémie, podání krevní transfuze a GvHD. Diagnóza HLH se musí zakládat na korelaci projevů klinických, biochemických, imunologických a morfologických. V guidelines je požadováno splnění 5 z 8 vymezených diagnostických kritérií (Tab. 4), hemofagocytóza je pouze jedním z nich.

Dle souvislosti lze hemofagocytární lymfohistiocytózu dělit do 3–4 skupin:

- familiární hemofagocytární lymfohistiocytóza,
- hemofagocytární lymfohistiocytóza asociovaná s infekcí,
- hemofagocytární lymfohistiocytóza asociovaná s maligní neoplazií,
- hemofagocytární lymfohistiocytóza asociovaná s neznámým vyvolávajícím činitelem.

Familiární erytrofagocytární lymfohistiocytóza (FEL)

FEL je vzácné, často fatální multiorganové onemocnění, postihující játra, slezinu, lymfatické uzliny a centrální nervový systém. Rodinná anamnéza může být pozitivní, choroba má autozomálně recesivní způsob dědičnosti. Choroba se manifestuje u kojenců a batolat. Projevuje se horečkou nejasné-

ho původu, úbytkem na váze, cytopenií a hepatosplenomegalií. Někdy lze detekovat makulopapulární exantém červeno-fialového zbarvení (eflorescence u LCH bývají žluto-hnědé). FEL se obtížně diagnostikuje, neboť první bioptické vyšetření kostní dřeně nezachytí hemofagocytózu. Ta je přítomna až po delším průběhu nemoci, kdy se objevuje také pancytopenie a žloutenka. Diagnóza nemoci je podpořena průkazem lymfohistiocytárních infiltrátů a přítomnosti erytrocytofagocytózy ve vzorcích z lymfatických uzlin, sleziny, jater, kostní dřeně, nebo plic a průkazem familiární formy pak na molekulárně genetickém vyšetření (63, 64). Diagnostická kritéria uvádí Tab. 4.

Porucha se projevuje náhle vzniklými horečkami a postižením výše uvedených orgánů. Možné je i postižení CNS, dezorientace, křeče, porucha vědomí, kóma. Laboratorní vyšetření mohou odhalit hyperlipidemii, hypofibrinogenemii a poruchu buněčné imunity (snížení aktivity cytotoxicity). Onemocnění je autozomálně recesivně vázané. Průkaz pozitivní rodinné anamnézy může při stanovení diagnózy napomoci. Průběh nemoci je rychlý a velmi často fatální.

Klasickým lékem je etoposid, dále kortikosteroidy, vinblastin a další formy imunosuprese. Při postižení CNS se intratekálně aplikují steroidy a methotrexát. Novým a velmi účinným preparátem, podobně jako u Langerhansovy histiocytózy, je kladribin. S terapeutickým cílem byla u těchto dětí dělána také splenektomie

Klasickým léčebným protokolem pro hemofagocytující lymfohistiocytózu, který se používá jak u familiární, tak u nefamiliární formy, je trojkombinace složená z etoposidu, dexametazonu a cyklosporinu (64–66). Léčebný protokol uvádí www.histio.org/society/protocols se všem podrobnostmi. U méně rozvinuté dětské formy je možné použít jen kortikoidy a imunoglobuliny. Léčba druhé linie při insuficienci první není přesně definována. Formou kazuistik byly popsány případy, kdy pomohl daclizumab nebo alemtuzumab či etanercept.

Uvedená cytostatická léčba má potenciál dosáhnout u dětí zpomalení průběhu, nicméně zastavení procesu a vyléčení se uvedenou chemoterapií nepodaří vždy dosáhnout. Jediným zásadním léčebným postupem je alogenní transplantace. Ta je považována za léčbu volby, pokud je vhodný dárce.

Sekundární hemofagocytující lymfohistiocytóza

Sekundární hemofagocytující lymfohistiocytóza, asociovaná s infekcí, byla poprvé popsána při virové infekci u imunokompromitovaného pacienta, později i u řady jiných virových, bakteriálních, mykotických a parazitárních onemocnění, ale i maligních onemocnění (66).

Podmínkou vzniku byl stav imunodeficiency, a to buď vrozeného, získaného či iatrogenního původu. Sekundární hemofagocytující lymfohistiocytózu lze rovněž pozorovat v souvislosti s některými T-lymfoidními malignitami. Klinická symptomatologie je obdobná jako u familiární erytrofagocytující lymfohistiocytóze. Dominuje horečka, hepatopatie, anémie a koagulopatie. Příčina koagulopatie je zřejmě v infilraci jater.

Základem pro stanovení diagnózy je biopsie kostní dřeně, v níž jsou benigně vyhlížející histiocytární buňky obsahující fagocytované erytrocyty a další krvinky. Fenotyp a cytochemická charakteristika je shodná s fyziologickými histiocyty a odlišná od maligních histiocytů. Podobný obraz lze nalézt i v uzlinách. V kostní dřeni může být přítom zřetelné zmnožení tvorby jak erytrocytů, tak trombocytů, přičemž

v periferní krvi je jich nedostatek a nejsou přítomny specifické protilátky, které by způsobily jejich zánět na autoimunitním podkladě (62, 66).

Léčba se zaměřuje na zvládnutí souběžně probíhající infekce, imunodeficitního stavu, případně vyvolávajícího maligního onemocnění. Pokud nemoc vznikne u pacientů na imunosupresi, je to indikací k přerušení imunosuprese.

V případech asociovaných s maligní nemocí je třeba paralelně s intenzivní symptomatickou léčbou HLH léčit i základní maligní onemocnění (6, 63, 66). V poslední době se objevily publikace popisující účinek ruxolitibu u sekundární hemofagocytující lymfohistiocytózy (67).

Kikuchi-Fujimoto histiocytární nekrotizující lymfadenitis

Tato nemoc není uvedena ve výčtu histiocytárních onemocnění ani v WHO klasifikaci ani v klasifikaci Histiocyte Society. Jde o reaktivní změny. Tato nemoc do kapitoly histiocytárních onemocnění nepatří, ale protože ve svém názvu nese přídatné jméno „histiocytární“, tak ji stručně zmíníme.

Kikuchi-Fujimoto histiocytární nekrotizující lymfadenitis je termín pro self limiting cervikální lymfadenopatii nejasného původu.

LITERATURA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of the tumours of Haematopoietic and lymphoid diseases. Revised 4th edition, Lyon 2017, 585 s.
2. Emile JF, Abal O, Fraitag S, et al. Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016; 127: 2672–2681.
3. Chen M, Ding C, Lu T, et al. Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease overlap syndrome with bone marrow involvement and type 2 diabetes mellitus. *Ann Hematol* 2018; 97: 189–192.
4. Novosad O, Skrypets T, Pastushenko Y, et al. MAPK/ERK signal pathway alterations in patients with Langerhans Cell Histiocytosis. *Klinická onkol* 2018; v tisku.
5. Tzankov A, Kremer M, Leguit R, et al. Histiocytic cell neoplasms involving the bone marrow: summary of the workshop cases submitted to the 18th Meeting of the European Association for Haematopathology (EAHP) organized by the European Bone Marrow Working Group, Basel 2016. *Ann Hematol* 2018; 97: 2117–2128.
6. Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, et al. Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis: Analysis of Data From the Histology-Independent, Phase 2, Open-label VE-BASKET Study. *JAMA Oncol* 2018; 4: 384–388.
7. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 72.
8. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Euro Histio Network. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 175–184.
9. Kolenová A, Bubanská E, Špotová A, et al. Cílená léčba závažné multisystémové histiocytózy z Langerhansových buněk. *Pediatr Prax* 2018; 19: 27–31.
10. Nakamine H, Yamakawa M, Yoshino T, et al. Langerhans Cell Histiocytosis and Langerhans Cell Sarcoma: Current Understanding and Differential Diagnosis. *J Clin Exp Hematop* 2016; 56: 109–118.
11. Xu XL, Bu WB, Zong WK, et al. Indeterminate cell histiocytosis: a case series and review of the literature. *Eur J Dermatol* 2017; 27: 559–561.
12. Rezk SA, Spagnolo DV, Brynes RK, et al. Indeterminate cell tumor: a rare dendritic neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1868–1876.
13. Cohen-Aubart F, Emile JF, Carrat F, et al. Phenotypes and survival in Erdheim-Chester disease: Results from a 165-patient cohort. *Am J Hematol* 2018; doi: 10.1002/ajh.25055.
14. Suzuki H, Wanibuchi M, Komatsu K, et al. Erdheim-Chester Disease Involving the Central Nervous System with the Unique Appearance of a Coated Vertebral Artery. *NMC Case Rep J* 2016; 3: 125–128.
15. Papo M, Diamond EL, Cohen-Aubart F, et al. High prevalence of myeloid neoplasms in adults with non-Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2017; 130: 1007–1013.
16. Cao XX, Niu N, Sun J, et al. Clinical and positron emission tomography responses to long-term high-dose interferon- α treatment among patients with Erdheim-Chester disease. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 11.

Předpokládá se, že se jedná o postvirální hyperimunní reakci. Je zde možné spojení s lupus erythematoses a s nespecifickými hyperimunitními reakcemi na různé vyvolávající příčiny. Klinicky se projevuje jako zvětšené uzliny, nejčastěji v oblasti krku, případně spojené s horečkou nejasného původu.

Diagnózu lze stanovit pouze histologicky z extirpované uzliny. V uzlině jsou přítomna ložiska nekrózy, která mohou splývat, agregáty histiocytů a aktivované lymfocyty.

Léčba této nemoci se odvíjí od tíže příznaků. Lehčí příznaky by měla zvládnout nesteroidní antiflogistika, závažnější průběh s horečkami pak léčba glukokortikoidy. Vzhledem k tomu, že podobný obraz může mít i lupusová lymfadenitida, doporučuje vždy vyšetření cílené na průkaz systémových chorob pojiva (68).

Závěr

Stručně jsme charakterizovali jednotlivé choroby, které současná WHO klasifikace krevních chorob a klasifikace Histiocyte Society řadí do skupiny histiocytárních chorob. Popis jednotlivých z nich je uveden v citované literatuře.

17. Goyal G, Shah MV, Call TG, et al. Efficacy of biological agents in the treatment of Erdheim-Chester disease. *Br J Haematol* 2017; doi:10.1111/bjh.14997.
18. Oneal PA, Kwitkowski V, Luo L, et al. FDA Approval Summary: Vemurafenib for the Treatment of Patients with Erdheim-Chester Disease with the BRAFV600 Mutation. *Oncologist* 2018; 23: 1520–1524.
19. Cohen Aubart F, Emile JF, et al. Targeted therapies in 54 patients with Erdheim-Chester disease, including follow-up after interruption (the LOVE study). *Blood* 2017; 130: 1377–1380.
20. Tamura S, Kawamoto K, Miyoshi H, et al. Cladribine treatment for Erdheim-Chester disease involving the central nervous system and concomitant polycythemia vera: A case report. *J Clin Exp Hematop* 2018; 58: 161–165.
21. Adam Z, Szturcz P, Pour L, et al. Kladrinib je vysoce účinný v léčbě histiocytózy z Langerhansových buněk a vzácných chorob ze skupiny juvenilního xantogranulomu. *Vnitř Lék* 2012; 58: 455–465.
22. Franconieri F, Deshayes S, de Boysson H et al. Superior efficacy and similar safety of double dose anakinra in Erdheim-Chester disease after single dose treatment. *Oncoimmunology* 2018; 7: e1450712.
23. Hao X, Feng R, Bi Y, et al. Dramatic efficacy of dabrafenib in Erdheim-Chester disease (ECD): a pediatric patient with multiple large intracranial ECD lesions hidden by refractory Langerhans cell histiocytosis. *J Neurosurg Pediatr* 2018; 23: 48–53.
24. Al Bayati A, Plate T, Al Bayati M, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment for Erdheim-Chester Disease With Brain Stem Involvement. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2018; 2: 303–308.
25. Luder CM, Nordmann TM, et al. Histiocytosis - cutaneous manifestations of hematoepoietic neoplasm and non-neoplastic histiocytic proliferations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; doi: 10.1111/jdv.14794.
26. Mahendran P, Wee J, Chong H, et al. Necrobiotic xanthogranuloma treated with lenalidomide. *Clin Exp Dermatol* 2018; 43: 345–347.
27. Sagiv O, Thakar SD, Morrell G, et al. Rituximab Monotherapy Is Effective in Treating Orbital Necrobiotic Xanthogranuloma. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2018; 34: e24–e27.
28. Techavichit P, Soothikul D, Chaichana T, et al. BRAF V600E mutation in pediatric cranial and cranial juvenile xanthogranuloma. *Hum Pathol* 2017; 69: 118–122.
29. Fölster-Holst R. Severe systemic juvenile xanthogranuloma is an indication for systemic therapy. *Br J Dermatol* 2017; 176: 302–304.
30. Klingner M, Hansel G, Schönlebe J, et al. Disseminated necrobiotic xanthogranuloma. *Hautarzt* 2016; 67: 902–906.
31. Honda Y, Nakamizo S, Dainichi T, et al. Adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma associated with IgG4-related disease with infiltration of regulatory T cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: e124–e125.
32. Miguel D, Lukacs J, Illing T, et al. Treatment of necrobiotic xanthogranuloma - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 221–235.
33. Maintz L, Wenzel J, Irnich M, et al. Successful treatment of systemic juvenile xanthogranulomatosis with cytarabine and 2-chlorodeoxyadenosine: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2017; 176: 481–487.

34. Higgins LS, Go RS, Dingli D, et al. Clinical Features and Treatment Outcomes of Patients With Necrobiotic Xanthogranuloma Associated With Monoclonal Gammopathies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16: 447–452.
35. Hilal T, DiCaudo DJ, Connolly SM et al. Necrobiotic xanthogranuloma: a 30-year single-center experience. *Ann Hematol* 2018; 97: 1471–1479.
36. Sagiv O, Thakar SD, Morrell G, et al. Rituximab Monotherapy Is Effective in Treating Orbital Necrobiotic Xanthogranuloma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018; 34: e24–e27.
37. Jacobsen E, Shanmugam V, Jagannathan J. Rosai-Dorfman Disease with Activating KRAS Mutation - Response to Cobimetinib. *N Engl J Med* 2017; 377: 2398–2399.
38. Matter MS, Bihl M, Juskevicius D. Is Rosai-Dorfman disease a reactive process? Detection of a MAP2K1 L115V mutation in a case of Rosai-Dorfman disease. *Virchows Arch* 2017; 471: 545–547.
39. Hasegawa M, Sakai F, Okabayashi A, et al. Rosai-Dorfman Disease of the Lung Overlapping with IgG4-related Disease: The Difficulty in Its Differential Diagnosis. *Intern Med* 2017; 56: 937–941.
40. Ghawas MS, Ng T, Chen LYC. Confirmed Efficacy of Lenalidomide and Dexamethasone in Unresectable Cutaneous Facial Rosai-Dorfman-Destombes Disease *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019; 3: 94–96.
41. Geller S, Busam K, Hamlin PA et al. Treatment of Rosai-Dorfman disease with oral bexarotene: a case series. *J Dermatolog Treat* 2018; doi: 10.1080/09546634.2018.1528001.
42. Averitt AW, Heym K, Akers L, et al. Sinus Histiocytosis With Massive Lymphadenopathy (Rosai Dorfman Disease): Diagnostic and Treatment Modalities for this Rare Entity Revisited. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018; 40: e198–e202.
43. Huhn D. Therapy of malignant histiocytosis. *Haematol Blood Transfus* 1981; 27: 211–216.
44. Kommalapati A, Tella SH, Durkin M, et al. Histiocytic sarcoma: a population-based analysis of incidence, demographic disparities, and long-term outcomes. *Blood* 2018; 131: 265–268.
45. Kommalapati A, Tella SH, Durkin M, et al. Histiocytic sarcoma: a population-based analysis of incidence, demographic disparities, and long-term outcomes. *Blood* 2018; 131: 265–268.
46. Broadwater DR, Conant JL, Czuchlewski DR, et al. Clinicopathologic Features and Clinical Outcome Differences in De Novo Versus Secondary Histiocytic Sarcomas: A Multi-institutional Experience and Review of the Literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 18: e427–e435.
47. Voruz S, Cairoli A, Naveiras O, et al. Response to MEK inhibition with trametinib and tyrosine kinase inhibition with imatinib in multifocal histiocytic sarcoma. *Haematologica* 2018; 103: e39–e41.
48. Iwabuchi H, Kawashima H, Umezu H, et al. Successful treatment of histiocytic sarcoma with cladribine and high-dose cytosine arabinoside in a child. *Int J Hematol* 2017; 106: 299–303.
49. Gounder MM, Solit DB, Tap WD. Trametinib in Histiocytic Sarcoma with an Activating MAP2K1 (MEK1) Mutation. *N Engl J Med* 2018; 378: 1945–1947.
50. Chen T, Gopal P. Follicular Dendritic Cell Sarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141: 596–599.
51. Facchetti F, Lorenzi L. Follicular dendritic cells and related sarcoma. *Semin Diagn Pathol* 2016; 33: 262–276.
52. Jain P, Milgrom SA, Patel KP, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with follicular dendritic cell sarcoma. *Br J Haematol* 2017; 178: 403–412.
53. Sasaki M, Izumi H, Yokoyama T, et al. Follicular dendritic cell sarcoma treated with a variety of chemotherapy. *Hematol Oncol* 2017; 35: 905–908.
54. Purkait S, Mallick S, Joshi PP, et al. Retroperitoneal and mediastinal follicular dendritic cell sarcoma: report of 3 cases with review of literature. *Hematol Oncol* 2017; 35: 374–379.
55. Ninkovic S, Cole-Sinclair MF. Interdigitating dendritic cell sarcoma: diagnostic pitfalls, treatment challenges and role of transdifferentiation in pathogenesis. *Pathology* 2017; 49: 643–646.
56. Nguyen CM, Cassarino D. Primary Cutaneous Interdigitating Dendritic Cell Sarcoma: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Dermatopathol* 2016; 38: 628–631.
57. Di Liso E, Pennelli N, Lodovichetti G, et al. Braf mutation in interdigitating dendritic cell sarcoma: a case report and review of the literature. *Cancer Biol Ther* 2015; 16: 1128–1135.
58. Minoia F, Bovis F, Davi S, et al. Development and Initial Validation of the Macrophage Activation Syndrome/Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Score, a Diagnostic Tool that Differentiates Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis from Macrophage Activation Syndrome. *J Pediatr* 2017; 189: 72–78.e3.
59. Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol* 2018; 10: 117–128.
60. Otrock ZK, Daver N, Kantarjian HM, et al. Diagnostic Challenges of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17: S105–S110.
61. Henter JL, Horne A, Aricó M et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124–131.
62. Šrámek J, Karvunidis T, Lysák D, et al. Hemofagocytární lymfohistiocytóza u dospělých - review a kazuistika. *Vnitř Lék* 2018; 64: 300–307
63. La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019; doi: 10.1182/blood.2018894618.
64. Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood* 2017; 130: 2728–2738.
65. Risma KA, Marsh RA. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Clinical Presentations and Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 824–832.
66. Daver N, McClain K, Allen CE, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer* 2017; 123: 3229–3240.
67. Zandvakili I, Conboy CB, Ayed AO, et al. Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A second experience. *Am J Hematol* 2018; doi: 10.1002/ajh.25063.
68. Cuglievan B, Miranda RN. Kikuchi-Fujimoto disease. *Blood* 2017; 129: 917–918.

Glykovaný hemoglobín ako marker zvýšenia LDL a TAG – kohortná štúdia

Linda Buková¹, Peter Galajda², Martin Javorský³, Marián Mokáč²

¹Diabetologická ambulancia Internej kliniky FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovenská republika

²I. interná klinika JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

³IV. interná klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura Košice, Slovenská republika

U pacientov s menej prísnyimi cieľmi glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) môže byť obtiažne dosiahnuť cieľové hodnoty liečby lipidových parametrov pri vysokom kardiovaskulárnom riziku. Sledovali sme koreláciu medzi hodnotami triacylglycerolov (TAG), lipoproteínu s vysokou hustotou (HDL) a lipoproteínu s nízkou hustotou (LDL) s hodnotami HbA_{1c} , ako aj s body mass indexom (BMI) v čase diagnózy ochorenia, ktorá by mohla pomôcť identifikovať pacientov so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych chorôb. V kohortnej štúdii sme vyšetrovali ambulancných pacientov s novo diagnostikovaným a doteraz neliečeným diabetes mellitus 2. typu v priebehu 5 rokov. U pacientov (117 mužov a 83 žien, s vekom 30–92 rokov) odoslaných na diabetologickú ambulanciu sa realizovali odbery venóznej krvi nalačno na vyšetrenie HbA_{1c} metódou podľa Medzinárodnej federácie klinickej chémie a laboratórnej medicíny (IFCC), resp. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), HDL, LDL, TAG. Realizovali sme aj antropometrické vyšetrenia, zahŕňajúce výšku, telesnú hmotnosť s výpočtom BMI, obvod pásu, zmeraný v horizontálnej rovine v prostriedku vzdialenosti medzi hornou hranou lopaty bedrovej kosti a spodnou hranou posledného rebra vo výdychu a krvný tlak. Z našej štúdie neboli vylúčení pacienti, ktorí užívali liečbu statínom alebo fibrátom. Podľa výsledkov našej štúdie vysoký HbA_{1c} zvyšoval riziko zvýšenia LDL-cholesterolu a TAG v celom súbore pacientov ($p = 0,012$) a ($p = 0,017$) a vysoké BMI zvyšovalo riziko zníženia HDL-cholesterolu v súbore žien ($p = 0,010$), z čoho vyplýva zvýšené riziko aterogenecity. HbA_{1c} možno hodnotiť ako priamy marker zvýšenia LDL a TAG a ako nepriamy marker hodnotenia rizika ochorenia koronárnych artérií.

Kľúčové slová: body mass index, diabetes mellitus 2. typu, glykovaný hemoglobín, lipoproteíny.

Glycated haemoglobin as a marker of elevated LDL and TAG: a cohort study

Patients with less severe glycated haemoglobin (HbA_{1c}) targets may find it difficult to achieve the target values of lipid parameters treatment at high cardiovascular risk. We have been monitoring the correlation between levels of triglycerides (TG), high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein (LDL) with glycosylated haemoglobin (HbA_{1c}) by IFCC method (method of testing according to the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) and by DCCT method (Diabetes Control and Complication Trial) as well as body mass index (BMI) at the time of diagnosis of the disease, that could help identify patients with an increased risk of cardiovascular disease. In the cohort study we were monitoring outpatients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus during a 5 year period. Patients (117 men, 83 women), aged from 30 to 92 years were conducted sampling blood glucose, HbA_{1c} (IFCC/DCCT), HDL, LDL, TG. At baseline, the patients' height, weight, waist circumference, calculated BMI and blood pressure were measured. Waist circumference was measured in the horizontal plane in the middle of the distance between the upper edge of the iliac crest and the lower edge of the last rib in the breath. Our study did not exclude patients taking statin or fibrate. The high HbA_{1c} values increased the risk of elevating LDL-cholesterol levels and TAG levels in the whole group ($p = 0.012$) and ($p = 0.017$), and the high BMI values increased the risk of lowering HDL-cholesterol levels in the female population ($p = 0.010$). The results of our study stratify the increased risk of atherogenicity in these groups. HbA_{1c} is a direct marker of elevated LDL and TAG, and indirect marker for coronary artery disease risk assessment.

Key words: body mass index, glycated haemoglobin, lipoproteins, type 2 diabetes mellitus.

Úvod

Poruchy metabolizmu plazmatických lipidov a lipoproteínov sú jedným z najdôležitejších rizikových faktorov aterosklerózy. Pacienti s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) majú zvýšenú prevalenciu dyslipidémie, čo prispieva k ich vysokému kardiovaskulárnemu (KV) riziku. Zvýšený HbA_{1c} je nezávislý rizikový faktor pre KV choroby. Odhaduje sa, že existuje 18% zvýšenie rizika KV chorôb pre každý 1% nárast absolútnych hladín HbA_{1c} u diabetickej populácie (1, 2). Úprava hladiny lipoproteínov znižuje riziko vzniku a progresie aterosklerózy, čo by mali vedieť aj naši pacienti (3). Pacienti s metabolickým syndrómom (MS) a DM2T patria do obrazu typ IV. dyslipidémie, pre ktorú je typická hypertricylglycerolémia, nižšia hladina HDL-cholesterolu a malé denzné LDL častice (4, 5). Malé denzné LDL častice sú náchylnejšie k oxidácii a glykácii, ľahšie prenikajú do makrofágov v cievnej stene a podieľajú sa na výstavbe aterosklerotických plátov. Aj HDL-cholesterol je kvalitatívne zmenený (väčší podiel malých HDL častíc). Táto kombinácia je výrazne aterogénna, zvyšuje 2–4-násobne výskyt KV chorôb. Pri interpretácii aktuálneho lipidogramu vždy zohľadňujeme aj aktuálnu kompenzáciu DM. Prínos zo zníženia KV príhod môže byť podľa výsledkov niektorých štúdií (JUPITER, IMPROVE-IT, FOURIER) neutralizovaný skorším nástupom DM2T, preto je dôležitý pravidelný skrining diabetes mellitus u jedincov s prediabetickými dysglykémiami a je potrebná určitá opatrnosť pri aplikácii liečby znižujúcej LDL-cholesterol pod hranicu súčasných terapeutických odporúčaní, t. j. 1,8 mmol/l (6). Mendelovské randomizačné štúdie ukázali, že nositelia loss-of-function variant génu pre proprotein konvertázu subtilizín/kexín typ 9 (PCSK9) majú okrem nižších hladín LDL-cholesterolu aj zvýšené riziko rozvoja DM2T, avšak podľa doteraz realizovaných štúdií PCSK9 znižujúca liečba pomocou monoklonálnych protilátok pôsobí len na cirkulujúci proteín a môže mať len limitovaný efekt na expresiu LDL receptora v pankreatických bunkách (7). Cieľom našej práce bolo sledovanie korelácie medzi hodnotami TAG, HDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu s hodnotami HbA_{1c}, ako aj s BMI v čase diagnózy ochorenia, ktorá by mohla pomôcť identifikovať pacientov so zvýšeným rizikom KV chorôb.

Súbor pacientov a metodika

V kohortnej štúdii sme sledovali 200 ambulantných pacientov s náhodne novodiagnostikovaným DM2T (117 mužov a 83 žien, s vekom 30–92 rokov) počas 5-ročného obdobia, ktorí boli odoslaní na diabetologickú ambulanciu praktickými lekármi alebo internistami. Diagnóza DM2T bola stanovená štandardne na základe glykémie nalačno (nad 7 mmol/l) a/alebo 2 hod glykémie počas orálne-glukózového testu (oGTT) (nad 11,1 mmol/l). Zo sledovania boli vyradení pacienti s už liečeným DM2T. Rizikovní pacienti (47 mužov, 33 žien) absolvovali oGTT (75 g glukózy), v ktorom bola rozhodujúcou diagnostickou hodnotou glukóza v 2. hodinovom teste. Hodnoty nad 11,1 mmol/l boli diagnostické pre DM, ako odporúča Svetová zdravotnícka organizácia (WHO). Na základe fotometrickej analýzy bola stanovená glykémia nalačno, celkový cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, TAG, hepatálne enzýmy – alaníntransamináza (ALT), gamaglutamyltransferáza (GMT) a chromatografickou analýzou HbA_{1c}. U všetkých pacientov sa realizovali odbery venóznej krvi nalačno na vyšetrenie HbA_{1c} IFCC/DCCT, celko-

vého cholesterolu, TAG, LDL, HDL ako aj antropometrické vyšetrenia, zahŕňajúce výšku, telesnú hmotnosť s výpočtom BMI, obvod pásu, zmeraný v horizontálnej rovine v prostriedku vzdialenosti medzi hornou hranou lopaty bedrovej kosti a spodnou hranou posledného rebra vo výdychu a krvný tlak.

Štatistické metódy

Štatistické spracovanie sa vykonalo v databázovom programe EXCEL. Kvantitatívne parametre charakterizujúce jednotlivé súbory boli vyjadrené ako medián so zhodnotením interkvartilového rozptylu (R_Q). Medián rozdeľuje súbor hodnôt na 2 rovnako veľké časti pričom platí, že najmenej 50% hodnôt je nižších alebo sa rovná mediánu a najmenej 50% hodnôt je vyšších alebo sa rovná mediánu. Interkvartilový rozptyl predstavuje rozdiel medzi tretím a prvým kvartilom (t. j. medzi 75 a 25 percentilom). Reprezentuje oblasť hodnôt, ktorá má 50% stredných hodnôt premennej. Korelácia bola vypočítaná a vyjadrená pomocou neparametrického Spearmanovho korelačného koeficientu rho, pretože viaceré sledované parametre nemali normálne rozdelenie. Podobné výsledky boli získané pri použití parametrického Pearsonovho korelačného koeficientu po logaritmickom transformácii relevantných premenných (výsledky neuvedené). Korelačné koeficienty boli vypočítané pre celý súbor a podľa pohlavia. Negatívna hodnota Rho označuje inverznú t. j. negatívnu koreláciu. Z našej štúdie neboli vylúčení pacienti, ktorí užívali liečbu statínom alebo fibrátom.

Výsledky

Výsledky priemerných hodnôt LDL, HDL cholesterolu a TAG v závislosti od pohlavia a veku sú uvedené v tab. 1–3. Hodnotu LDL > 2,50 mmol/l sme zaznamenali u 75 mužov z celkového počtu 97, t. j. 77% a u 51 žien z celkového počtu 69, čo je 74%. U 20 mužov a 14 žien sme nemali vstupne vyšetrený LDL-cholesterol k dispozícii od praktického lekára ani iného špecialistu, hoci pacienti udávali, že ho mali v krátkej dobe pred návštevou na našej ambulancii vyšetrený, preto sme vyšetrenie neopakovali, ale dodatočne sme sa už nedostali k výsledkom (Tab. 1). Hodnotu HDL < 0,90 mmol/l sme zaznamenali u 26 mužov z celkového počtu 107, t. j. 24% a u 7 žien z celkového počtu 76, t. j. 9% (Tab. 2). Hodnotu TAG > 1,70 mmol/l sme zaznamenali u 63 mužov z celkového počtu 112, t. j. 56% a u 41 žien z celkového počtu 79, t. j. 52% (Tab. 3).

V súbore 200 novodiagnostikovaných diabetikov 2. typu sme analyzovali spektrum rizikových faktorov aterosklerózy. Hodnoty lipidemických parametrov boli: LDL u mužov $3,11 \pm 1,29$ mmol/l, u žien $3,22 \pm 1,48$ mmol/l, TAG u mužov $2,17 \pm 2,06$ mmol/l, u žien $2,01 \pm 0,97$ mmol/l, HDL u mužov $1,00 \pm 0,28$ mmol/l, u žien $1,20 \pm 0,36$ mmol/l (Tab. 1, 2 a 3). V čase diagnózy DM2T malo liečenú dyslipidémiu statínom alebo fibrátom 64 mužov z celkového počtu 117, t. j. 55% a 42 žien z celkového počtu 83, t. j. 51% (Tab. 4).

V sledovanom súbore 200 pacientov sme zaznamenali v mediáne 18 mesiacov po vstupnej edukácii pokles HbA_{1c} IFCC/DCCT u mužov 20%/15% a u žien 16%/15% (Tab. 5). Pokles BMI kg/m² bol 3% u žien a 2% u mužov (Tab. 6). Hodnota LDL-cholesterolu, TAG a HDL-cholesterolu v mediáne 18 mesiacov po vstupnej edukácii nebola

Tab. 1. Priemerná hodnota LDL v čase diagnózy DM2T medzi mužmi a ženami vyjadrená mediánom a interkvartilovým rozptylom

LDL (mmol/l)				
Veková skupina	Ženy		Muži	
	Med(x)	R ₀	Med(x)	R ₀
30–39	NA	NA	3,95	1,00
40–49	3,10	0,48	3,08	1,69
50–59	3,66	1,11	3,65	1,26
60–69	3,39	1,66	3,16	0,94
70–79	3,26	1,16	3,01	0,96
80–89	2,41	2,03	2,21	1,11
90–99	NA	NA	2,52	0,17
Všetci	3,22	1,48	3,11	1,29

NA – neboli v súbore

Tab. 2. Priemerná hodnota HDL v čase diagnózy DM2T medzi mužmi a ženami vyjadrená mediánom a interkvartilovým rozptylom

HDL (mmol/l)				
Veková skupina	Ženy		muži	
	Med(x)	R ₀	Med(x)	R ₀
30–39	NA	NA	0,93	0,59
40–49	1,11	0,69	0,98	0,19
50–59	1,16	0,39	0,99	0,21
60–69	1,17	0,35	0,99	0,30
70–79	1,25	0,19	1,10	0,27
80–89	1,26	0,35	0,99	0,24
90–99	NA	NA	1,29	0,01
všetci	1,20	0,36	1,00	0,28

NA – neboli v súbore

Tab. 3. Priemerná hodnota TAG v čase diagnózy DM2T medzi mužmi a ženami vyjadrená mediánom a interkvartilovým rozptylom

TAG (mmol/l)				
Veková skupina	Ženy		muži	
	Med(x)	R ₀	Med(x)	R ₀
30–39	NA	NA	1,15	1,31
40–49	1,84	0,90	3,79	1,93
50–59	1,83	0,98	2,89	1,78
60–69	2,02	1,05	2,17	1,36
70–79	1,94	0,88	1,55	0,94
80–89	2,09	1,00	1,47	0,59
90–99	NA	NA	0,98	0,08
všetci	2,01	0,97	2,17	2,06

NA – neboli v súbore

Tab. 4. Počet pacientov s liečenou DLP statínom alebo fibrátom

Počet pacientov s DLP		
Veková skupina	ženy	muži
30–39	NA	1
40–49	2	7
50–59	10	16
60–69	16	26
70–79	9	8
80–89	5	6
90–99	NA	NA

NA – neboli v súbore

cieľom sledovania. Korelácia, vyjadrená pomocou neparametrického Spearmanovho korelačného koeficientu rho, medzi hodnotami TAG, HDL a LDL-cholesterolu s hodnotami HbA_{1c} ako aj s BMI v čase diagnózy ochorenia je uvedená v tab. 7. Hodnota BMI inverzne korelovala s koncentráciou HDL-cholesterolu v podskupine žien (Tab. 7). Hodnota HbA_{1c} signifikantne pozitívne korelovala s koncentráciou LDL-cholesterolu v celom súbore a v podskupine mužov, avšak nie v skupine žien (Tab. 8).

V našej štúdií v súbore 200 pacientov priemerné hodnoty HbA_{1c} pri stanovení diagnózy DM2T boli u mužov 7,55 ± 15 %, u žien 7,37 ± 11 % metódou DCCT. Priemerné hladiny LDL-cholesterolu boli u mužov 3,22 ± 1,48 mmol/l a u žien 3,11 ± 1,29 mmol/l a priemerné hodnoty krvného tlaku boli u mužov 120 ± 15/80 ± 1,25 a u žien 130 ± 20/80 ± 10 mm Hg. V čase stanovenia diagnózy DM2T malo 37,50 % diabetikov hladinu HbA_{1c} (DCCT) > 7,5 %, 75 % diabetikov malo hladinu LDL-cholesterolu > 2,50 mmol/l a 32 % diabetikov malo hodnoty systolického tlaku krvi (STK) > 130 mm Hg. V našom súbore pacientov (Tab. 9) s novodiagnostikovaným DM2T sme zaznamenali vysokú prevalenciu artériovej hypertenzie (82 mužov z celkového počtu 117, t.j. prevalencia 72 %, 66 žien z celkového počtu 83, t.j. prevalencia 80 %), avšak prevažná väčšina pacientov bola adekvátne liečená praktickým lekárom alebo internistom s využitím inhibítora enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) alebo sartanu ako lieku prvej voľby. ACE inhibítorm alebo sartánom bolo liečených 69 mužov z celkového počtu 82, t.j. 84 %, 43 žien z celkového počtu 66, t.j. 65 %.

Diskusia

Pacienti s DM2T majú zvýšené riziko rozvoja KV chorôb už v čase stanovenia diagnózy ochorenia. V našej práci sme potvrdili, že HbA_{1c} je parametrom nielen metabolickej kompenzácie diabetes mellitus, ale aj prediktorom aterogénnej dyslipidémie ako významného rizikového faktora KV chorôb. Pri interpretácii aktuálneho lipidogramu vždy zohľadňujeme aj aktuálnu kompenzáciu DM, ktorú vyhodnocujeme pomocou HbA_{1c}, selfmonitoringu aj postprandiálnych glykémii a v indikovaných prípadoch za pomoci glukózového senzoru. HbA_{1c} sleduje cestu neenzymatickej glykácie hemoglobínu v spojitosti s hladinou plazmatickej glukózy a slúži ako marker sledovania priemernej hladiny glukózy počas posledných 6–8 týždňov (8).

V publikovanej štúdií 509 pacientov (41,9 % mužov a 57,9 % žien) s DM2T pri hraničnej hodnote HbA_{1c} 7 % metódou DCCT malo 74 % pacientov vysoké TAG. Podľa výsledkov tejto štúdie zvýšil HbA_{1c} riziko hypertriacylglycerolémie o 2,69 (OR = 1,71–4,23, p < 0,001). To naznačuje zvýšené riziko aterogénnosti v dôsledku dyslipidémie spojennej s neuspokojivou kompenzáciou DM2T. U 67,8 % jedincov bol HbA_{1c} DCCT vyšší ako 7 %. Prevalencia vysokých TAG (> 3,885 mmol/l) bola 58,2 %. Vysoké hladiny LDL (> 2,59 mmol/l) boli zistené u 66 % pacientov. 81,7 % pacientov malo sedavý životný štýl. Podľa výsledkov tejto štúdie HbA_{1c} môže byť indikátorom hladiny TAG a môže byť jedným z prediktorov KV rizikových faktorov pri DM2T (9). Hypertriacylglycerolémia bola tiež podľa iných prác spojená s vysokou hladinou glukózy a zvýšeným rizikom DM2T (10, 11). V našom súbore pacientov vysoký HbA_{1c} zvyšoval riziko zvýšenia TAG v celom súbore pacientov s hraničnou významnosťou v podskupine mužov.

Tab. 5. Zmena HbA_{1c} IFCC/DCCT v % po 18 mesiacoch medzi mužmi a ženami vyjadrená mediánom (Med) a interkvartilovým rozptylom (RQ) v pôvodnom súbore 200 pacientov

Zmena HbA _{1c} (IFCC) po 18 mesiacoch							Zmena HbA _{1c} (DCCT) po 18 mesiacoch						
ženy			skupina	muži			ženy			skupina	muži		
Vstup	výstup	%	Vek	vstup	Výstup	%	vstup	výstup	%	vek	vstup	výstup	%
NA	NA	NA	30–39	7,50	9,80	31	NA	NA	NA	30–39	9,01	11,12	23
7,40	4,20	-43	40–49	5,80	5,10	-12	8,92	5,99	-33	40–49	7,46	6,82	-9
5,85	4,85	-17	50–59	6,75	4,90	-27	7,50	6,59	-12	50–59	8,33	6,63	-20
5,30	4,70	-11	60–69	5,75	4,60	-20	7,00	6,45	-8	60–69	7,41	6,36	-14
5,60	4,80	-14	70–79	6,40	4,70	-27	7,27	6,54	-10	70–79	8,01	6,45	-19
5,70	5,00	-12	80–89	5,40	4,60	-15	7,37	6,73	-9	80–89	7,09	6,36	-10
NA	NA	NA	90–99	7,40	4,10	-45	NA	NA	NA	90–99	8,92	5,90	-34
5,70	4,80	-16	všetci	5,90	4,70	-20	7,37	6,54	-11	Všetci	7,55	6,45	-15

NA – neboli v súbore

Tab. 6. Zmena BMI kg/m² po 18 mesiacoch medzi mužmi a ženami vyjadrená mediánom a interkvartilovým rozptylom v pôvodnom súbore 200 pacientov

Zmena BMI kg/m ² po 18 mesiacoch						
ženy			skupina	Muži		
vstup	výstup	%	vek	Vstup	výstup	%
NA	NA	NA	30–39	34,74	41,80	20
32,90	29,40	-11	40–49	32,15	28,36	-12
34,70	30,65	-12	50–59	31,90	31,64	-1
30,75	31,35	2	60–69	30,40	29,50	-3
29,75	28,72	-3	70–79	29,80	27,95	-6
32,90	31,89	-3	80–89	28,70	24,70	-14
NA	NA	NA	90–99	25,55	22,50	-12
31,20	30,11	-3	Všetci	30,10	29,50	-2

NA – neboli v súbore

Hladina HbA_{1c} nekorelovala s TAG v súbore žien, čo by bolo možné vysvetliť vplyvom pohlavných hormónov v závislosti od fertillného a nefertillného postmenopauzálného veku, ktoré majú vplyv na distribúciu telesného tuku.

V inej štúdií bolo hodnotených 401 pacientov s DM2T (175 mužov, 226 žien, priemerný vek 51,3 rokov). Bola zistená pozitívna korelácia medzi HbA_{1c} a TAG a LDL-cholesterolom, ako aj pomerom LDL/HDL. Korelácia medzi HbA_{1c} a HDL-cholesterolom bola negatívna a bola štatisticky nevýznamná, rovnako ako v našej štúdií. Pacienti s hodnotou HbA_{1c} IFCC/DCCT > 5,3/7,0 % mali významne vyššiu hodnotu celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, ako aj pomeru LDL/HDL v porovnaní s pacientmi s hodnotou HbA_{1c} IFCC/DCCT pod 5,3/7,0 %

(2). Ako referenčná hladina lipidov v sére bola uvedená smernica pre Národný cholesterolový program pre dospelých (NCEP ATP III). Podľa týchto usmernení za vysokú hladinu LDL-cholesterolu je považovaná hodnota > 100 mg/dl, t.j. > 2,59 mmol/l, za vysokú hladinu TAG považovaná hodnota > 150 mg/dl, t.j. > 3,89 mmol/l a za nízku hladinu HDL sa považuje hodnota < 40 mg/dl, t.j. < 1 mmol/l.

V súbore 1 471 novodiagnostikovaných diabetikov 2. typu v slovenskej štúdií analyzovali spektrum rizikových faktorov aterosklerózy. Priemerné hodnoty HbA_{1c} pri stanovení diagnózy diabetu boli 8,4 % DCCT, priemerné hladiny LDL-cholesterolu boli 3,4 mmol/l a priemerné hodnoty krvného tlaku boli 140/84 mm Hg. V čase stanovenia diagnózy DM2T malo 74 % diabetikov hladinu HbA_{1c} (DCCT) > 7,5 % (čo je o 36,5 % viac ako v našej štúdií), 87 % diabetikov malo hladinu LDL-cholesterolu > 2,5 mmol/l a 64 % diabetikov malo hodnoty systolického tlaku krvi (STK) > 130 mm Hg (čo je o 32 % viac ako v našom súbore). Uvedené rozdiely môžu súvisieť aj rozdielnou veľkosťou súboru pacientov.

Vplyv na hodnotu krvného tlaku na ambulancii má napr. aj syndróm bieleho pláštá, čo však nebolo predmetom sledovania v našej ani v porovnávací štúdií. Za použitia kalkulátora rizika UKPDS Risk Engine bolo vypočítané v tejto štúdií absolútne 10-ročné riziko rozvoja ischemickej choroby srdca (ICHs) u mužov s novozisteným diabetom 23,1 %, zatiaľ čo u žien bolo toto riziko 14,4 %. Ak by boli u pacientov dosiahnuté cieľové hladiny HbA_{1c}, LDL-cholesterolu a STK, potom by sa vypočítané riziko rozvoja ICHs u oboch pohlaví znížilo o vyše 40 % a riziko KV mortality by sa znížilo až na polovicu. Uvedené fakty svedčia a vysokej rizikovosti pacientov s novodiagnostikovaným

Tab. 7. Spearmanov korelačný koeficient rho medzi BMI (kg/m²) a sledovanými parametrami

	Celý súbor			Muži			Ženy		
	Rho	P-hodnota	N	Rho	P-hodnota	N	Rho	P-hodnota	N
HbA _{1c} (% DCCT)	0,110	0,203	136	0,057	0,610	82	0,192	0,164	54
LDL-cholesterol (mmol/l)	-0,002	0,981	140	0,099	0,371	83	-0,161	0,231	57
HDL-cholesterol (mmol/l)	-0,120	0,138	155	-0,017	0,872	93	-0,323	0,010*	62
TAG (mmol/l)	0,148	0,064**	158	0,201	0,052**	94	0,109	0,391	64
Glykémia nalačno (mmol/l)	-0,013	0,868	164	0,024	0,817	98	-0,004	0,974	66
ALT	0,148	0,065**	156	0,138	0,183	95	0,169	0,192	61
GMT	0,042	0,606	155	0,058	0,580	93	0,106	0,413	62
Vek (roky)	-0,200	0,010*	166	-0,213	0,034*	99	-0,202	0,101	67
Obvod pásu (cm)	0,780	<0,001*	143	0,817	<0,001*	84	0,811	<0,001*	59

*štatistická významnosť p < 0,05

**hraničná štatistická významnosť

Tab. 8. Spearmanov korelačný koeficient rho medzi HbA_{1c} (%) a sledovanými parametrami

	Celý súbor			Muži			Ženy		
	Rho	P-hodnota	N	Rho	P-hodnota	N	Rho	P-hodnota	N
LDL-cholesterol (mmol/l)	0,208	0,012*	144	0,373	<0,001*	86	-0,036	0,786	58
HDL-cholesterol (mmol/l)	-0,035	0,665	152	0,049	0,646	90	-0,063	0,626	62
TAG (mmol/l)	0,188	0,017*	160	0,176	0,090**	94	0,204	0,100	66
Glykémia nalačno (mmol/l)	0,671	<0,001*	163	0,672	<0,001*	97	0,641	<0,001*	66
ALT	0,088	0,264	162	0,096	0,350	97	0,076	0,548	65
GMT	0,153	0,052**	162	0,135	0,188	97	0,130	0,301	65
Vek (roky)	-0,160	0,040*	165	-0,171	0,093**	98	-0,119	0,337	67
Obvod pása (cm)	0,110	0,215	130	0,032	0,785	74	0,210	0,120	56
BMI (kg/m ²)	0,110	0,203	136	0,057	0,610	82	0,192	0,164	54

*statistická významnosť $p < 0,05$

**hraničná štatistická významnosť

Tab. 9. Hodnota krvného tlaku (TK) v mm Hg v čase diagnózy DM2T medzi mužmi a ženami vyjadrená mediánom (Med) a interkvartilovým rozptylom (RQ)

Veková skupina	TK _s (mm Hg)				TK _d (mm Hg)				
	ženy		muži		Veková skupina	ženy		muži	
	Med(x)	R _Q	Med(x)	R _Q		Med(x)	R _Q	Med(x)	R _Q
30–39	NA	NA	140,00	10,00	30–39	NA	NA	80,00	0,00
40–49	120,00	0,00	130,00	12,50	40–49	80,00	0,00	80,00	12,50
50–59	120,00	20,00	120,00	8,75	50–59	80,00	20,00	80,00	10,00
60–69	140,00	25,00	122,50	20,00	60–69	85,00	25,00	80,00	0,00
70–79	135,00	20,00	120,00	17,50	70–79	80,00	20,00	80,00	0,00
80–89	135,00	20,00	130,00	20,00	80–89	80,00	20,00	80,00	0,00
90–99	NA	NA	135,00	5,00	90–99	NA	NA	80,00	0,00
Všetci	130,00	20,00	120,00	15,00	všetci	80,00	10,00	80,00	1,25

NA – neboli v súbore

DM2T a o vysokom preventívnom potenciáli intervencií zameraných na liečbu hyperglykémie, hypercholesterolémie a artériovej hypertenzie (12). V publikovanej štúdií 275 pacientov realizovanej v rokoch 2012–2013 celkový cholesterol, triacylglyceroly a LDL-cholesterol boli nezávislé prediktory vyššieho HbA_{1c} a pri ich zvýšení o 1 mmol/l sa zvýšila pravdepodobnosť vyššieho HbA_{1c} o 30%, 34% a 42%. V tejto štúdií na rozdiel od našej aj nízka hladina HDL-cholesterolu bola nezávislý prediktor vyššieho HbA_{1c} a zvýšenie HDL o 1 mmol/l znížila pravdepodobnosť vyššieho HbA_{1c} o 56% (13).

Pacienti s DM2T majú zvýšenú endogénnu syntézu cholesterolu a zníženú absorpciu rastlinných sterolov a k čiastočnej úprave dochádza až pri redukcii telesnej hmotnosti, ktorá znižuje endogénnu syntézu cholesterolu a zvyšuje absorpciu rastlinných sterolov (5). U pacientov s DM2T je dôležité farmakologické ovplyvnenie malých denzných LDL častíc s cieľom znížiť ich oxidáciu nakoľko diétne obmedzenia bývajú napriek snahe pacientov málo efektívne. V anamnéze vždy pátrame po konzume alkoholu ako aj iných sekundárnych príčinách hypertriacylglycerolémie, ako napr. hypotyreóza, Addisonova choroba, Cushingov syndróm, nefrotický syndróm alebo iné chronické obličkové ochorenie, sepsa, lieky, dysgamaglobulinénia. U pacientov s inzulinovou rezistenciou sa z primárnych dyslipidémii vyskytuje familiárna kombinovaná hyperlipidémia, familiárna hypertriacylglycerolémia a chylomikronémia. O familiárnej dyslipidémii orientačne uvažujeme pri LDL ≥ 6 mmol/l a celkovom cholesterole > 8 mmol/l (5). Pri návšteve u praktického lekára, internistu a diabetológa je dôležité, aby sa pacient aktívne zaujímal o svoje cieľové hodnoty liečby a naučil

sa rozumieť svojim výsledkom z laboratória. Pacient by mal vedieť, že vždy sú tam uvedené aj fyziologické hodnoty, ktoré však nemusia byť vždy pre pacienta cieľové, ale ktoré by mal aktívne porovnávať so svojimi výsledkami, aby bol motivovaný zmeniť svoj životný štýl. Ideálna by bola pre každého pacienta kartička individuálnych cieľových hodnôt liečby, ktoré by mohol porovnávať so svojimi výsledkami z laboratória. Ciele liečby by mali byť podľa odporúčaní Európskej spoločnosti pre aterosklerózu z roku 2016 hladina triacylglycerolov (TAG) pod 1,7 mmol/l, HDL u mužov nad 1 mmol/l a u žien nad 1,2 mmol/l a LDL menej ako 2,6 mmol/l (alebo zníženie hodnoty aspoň o 50% oproti východiskovej hodnote 2,6–5,2 mmol/l), resp. 1,8 mmol/l pri vysokom riziku KV chorôb (alebo aspoň zníženie hodnoty aspoň o 50% oproti východiskovej hodnote 1,8–3,5 mmol/l) (14). Primárnym cieľom liečby je koncentrácia LDL-cholesterolu. Koncentráciu LDL-cholesterolu ako primárny cieľ liečby možno nahradiť koncentráciou apolipoproteínu B (apoB), ktorého cieľová hodnota pre osoby s vysokým KV rizikom je menej ako 1 g/l a pre osoby s veľmi vysokým rizikom je menej ako 0,8 g/l (15). Ciele liečby boli podľa odporúčaní Európskej spoločnosti pre aterosklerózu z roku 2019 na základe výsledkov štúdií IMPROVE-IT, FOURIER a ODYSSEY OUT-COMES pre pacientov s vysokým rizikom zmenené: LDL menej ako 1,8 mmol/l (alebo zníženie hodnoty aspoň o 50% oproti východiskovej hodnote), resp. 1,4 mmol/l pri vysokom riziku KV chorôb (alebo aspoň zníženie hodnoty o 50% oproti východiskovej hodnote). Novinkou v odporúčaní je aj zavedenie kategórie super rizika. V prípade, že ak sa u pacienta po akútnom koronárnom syndróme vyskytne do 2 rokov druhá vaskulárna príhoda pri

maximálne tolerovanej liečbe statínmi sa môže zväziť cieľová hodnota LDL menej ako 1 mmol/l. Pri vyšetrení apoB pacient nemusí byť nalačno. Budúcnosť možno priniesie aj odlišenie antiaterogénnych veľkých HDL 2b častíc od malých aterogénnych HDL 3b a 3c častíc v rámci štandardného vyšetrenia. Metabolizmus TAG v postprandiálnom stave je odlišný od stavu nalačno a podľa niektorých prác je lepší prognostický ukazovateľ ako hladina TAG nalačno. Budúcnosť preto možno priniesie aj vyšetrenie lipidogramu po jedle.

Odber lipidogramu podľa aktuálnych štandardov by mal byť robený nalačno po 12 hod (najskôr 3 týždne po ľahkom ochorení a najskôr 3 mesiace po závažnom ochorení). Pacient by nemal 2–3 dni pred odberom konzumovať alkohol. V rámci rutinného sledovania pacienta realizujeme kontroly hladín lipidov a pečenej testov 1-krát za 3–4 mesiace (5). Význam hypolipidemie liečby v prevencii a liečbe KV chorôb preukázalo množstvo významných klinických štúdií. Hypolipidemická liečba tiež znižuje riziko vzniku pankreatitídy.

Podľa výsledkov viacerých štúdií HbA_{1c} sa môže použiť ako potenciálny biomarker na predvídanie dyslipidémie u pacientov s DM2T okrem kontroly glykémie, pričom pri HbA_{1c} IFCC/DCCT > 5/7 % sa zvyšuje jeho predikcia (1).

Pacient s DM2T by mal ovládať svoju cieľovú hodnotu HbA_{1c} za použitia metódy podľa IFCC/resp. DCCT. Nakoľko stúpa prevalencia DM2T aj v mladšom veku u pacientov s relatívne krátkou anamnézou ochorenia, práve títo pacienti v produktívnom veku bez sprievodných KV komplikácií by mali byť cieľom intenzívnej edukácie a tiež liečby za účelom dosiahnutia cieľových hodnôt HbA_{1c} DCCT 6–6,5 %, resp. HbA_{1c} IFCC 4,7–5,3 %, ak sa tieto ciele dajú dosiahnuť bez významnej hypoglykémie a iných nežiaducich účinkov liečby. Menej prísne ciele HbA_{1c} IFCC/DCCT 5,8–6,4/7,5–8 % a dokonca o niečo vyššie sú vhodné u pacientov s anamnézou ťažkej hypoglykémie so zníženou očakávanou dĺžkou života, s pokročilými komplikáciami, so závažnými komorbiditami, u ktorých je ťažké dosiahnuť cieľové hodnoty napriek intenzívnej edukácii v rámci selfmanažmentu, opakovaným konzultáciami a účinným dávkami hypoglykemizujúcich liekov, vrátane inzulínu (16). Z výsledkov našej práce ako aj iných štúdií vyplýva, že u pacientov s menej prísnyimi cieľmi HbA_{1c} môže byť obtiažne dosiahnuť cieľové hodnoty liečby lipidových parametrov pri vysokom KV riziku.

Limitáciou našej štúdie je, že koreláciu HbA_{1c} s LDL a TAG sme hodnotili v čase diagnózy DM2T, kedy len približne polovica mužov aj žien bola liečená statínom alebo fibrátom, výhodnejšie by bolo vyhodnotenie korelácie v mediáne napr. 18 mesiacov po vstupnej edukácii a zahájení komplexnej liečby metabolického syndrómu u všetkých pacientov s novodiagnostikovaným DM2T. V niektorých iných prácach zohľadňovali napr. aj vplyv fajčenia a aktívneho užívania alkoholu, abnormalít štítnej žľazy a prítomnosti familiárnej dyslipidémie na hodnoty

dyslipidémie. V našej práci sme hodnotili koreláciu u všetkých pacientov – neboli vylúčení fajčiari, ani pacienti s frekventnejším konzumom alkoholu, tiež prípadný skrining ochorení štítnej žľazy sme nerealizovali. Nevyhodnocovali sme ani vek nástupu menopauzy. 78 žien v súbore z celkového počtu 83 malo však vek nad 50 rokov. Tiež sme nesledovali užívanie hormonálnej substitučnej liečby. Zaznamenali sme relatívne nízku prevalenciu známej ischemickej choroby srdca u mužov 34 % a u žien 19 %. Prevalencia prekonanej náhlej cievnnej mozgovej príhody (NCPM) u mužov bola 12 % a u žien 7 %.

Na dosiahnutie individuálnych cieľových hodnôt liečby okrem plne vyťaženej komplexnej farmakologickej liečby metabolického syndrómu sa ako sľubná zdá aj nefarmakologická prechodná vegánska NFI (Natural Food Interaction) diéta autorov Plevová, Hickman na princípoch vyváženej interakcie (poradie a kombinácie pre daný deň aj čas) medzi prírodnými druhmi potravín. Strava pozostáva prevažne zo strukovín, orechov, semien, ovocia, zeleniny a húb. NFI diéta je predmetom aktuálne prebiehajúcich štúdií v Slovenskej republike (Národný diabetologický a endokrinologický ústav Ľubochňa a Dr. Lejavová – Liptovský Mikuláš), tiež v Nemecku a Veľkej Británii (17).

Záver

Pri interpretácii aktuálneho lipidogramu vždy zohľadňujeme aj aktuálnu kompenzáciu DM2T. Podľa výsledkov našej štúdie vysoký HbA_{1c} zvyšoval riziko zvýšenia LDL-cholesterolu a TAG v celom súbore pacientov ($p = 0,012$) a ($p = 0,017$) a vysoké BMI zvyšovalo riziko zníženia HDL-cholesterolu v súbore žien ($p = 0,010$), z čoho vyplýva zvýšené riziko aterogenecity, a preto sú dôležité frekventnejšie kontroly lipidogramu u neuspokojivo kompenzovaných pacientov s DM2T a vysokým BMI a dôsledná edukácia ohľadom komplexnej farmakologickej, ako aj nefarmakologickej liečby všetkých zložiek metabolického syndrómu s cieľom zníženia KV rizika. Podľa výsledkov našej štúdie HbA_{1c} môže byť indikátorom hladiny LDL ako aj TAG a môže byť jedným z prediktorov KV rizikových faktorov pri DM2T. Podľa výsledkov našej štúdie BMI môže byť indikátorom hladiny HDL u žien a môže byť jedným z prediktorov KV rizikových faktorov pri DM2T. V našej štúdií korelácia HbA_{1c} s LDL a TAG môže predstavovať HbA_{1c} ako priamy marker zvýšenia LDL a TAG a nepriamy marker hodnotenia rizika ochorenia koronárnej artérie. Z výsledkov našej práce ako aj ostatných štúdií vyplýva, že u pacientov s menej prísnyimi cieľmi HbA_{1c} môže byť obtiažne dosiahnuť cieľové hodnoty liečby lipidových parametrov pri vysokom KV riziku. Nepriaznivý profil lipidov by mohol predpovedať hladinu HbA_{1c} u pacientov s DM2T.

Projekt bol schválený regionálnou etickou komisiou FNsP F. D.

Roosevelta Banská Bystrica.

LITERATÚRA

1. Vinod Mahato R, Gyawali P, Raut PP, et al. Association between glycaemic control and serum lipid profile in type 2 diabetic patients: glycated haemoglobin as a dual biomarker. *Biomed Res* 2011; 22: 375–380.
2. Hussain A, Ali I, Ijaz M, et al. Correlation between hemoglobin A1c and serum lipid profile in Afghani patients with type 2 diabetes: hemoglobin A1c prognosticates dyslipidemia. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2017; 8: 51–57.
3. Buková L, Galajda P, Mokáň M. Ako dlhšie žiť a pomalšie starnúť. Martin: Vydavateľstvo Quick Print 2018, 150 s.
4. Svačina Š, Müllerová D, Bretšnajdrová A. Dietologie pro lékaře, farmaceuty, zdravotní sestry a nutriční terapeutky. Praha: Vydavatelství Triton 2013, 341 s.
5. Pelikánová T. Dyslipidémie. In: Pelikánová T, Bartoš V. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf 2018, 310–329.

6. Tkáč I. Je diabetes 2. typu cenou za nízke hladiny LDL cholesterolu? Euni dia special.
7. Vohnout B, Lisičanová J, Havranová A. Inhibitory PCSK9 a diabetes mellitus. *Vnitř Lék* 2018; 64: 1186–1189.
8. Mokáň jr. M, Galajda P, Mokáň M. Význam glykovaného hemoglobínu ako diagnostického kritéria pri prediabetických stavoch. *Diabetes a obezita* 2012; 24: 63–68.
9. Naqvi S, Naveed S, Ali Z, et al. Correlation between Glycated Hemoglobin and Triglyceride Level in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus* 2017; 9: e1347.
10. Quispe R, Martin SS, Jones SR. Triglycerides to high-density-lipoprotein-cholesterol ratio, glycemic control and cardiovascular risk in obese patients with type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016; 23: 150–156.
11. Ren Y, Luo X, Wang C, et al. Prevalence of hypertriglyceridemic waist and association with risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32: 405–412.
12. Tkáč I, Baldaufová L. Rizikový profil a očakávaný prínos farmakologickej liečby u novo-diagnostikovaných diabetikov 2. typu. *Interná medicína* 2005; 9: 473–477.
13. Klisic A, Kavaric N, Jovanovic M, et al. Association between unfavorable lipid profil and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Res Med Sci* 2017; 22: 122.
14. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias 2016. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Authors/Task Force Members: Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. *Atherosclerosis* 2016; 253: 281–344.
15. Žďárská Janíčková D, Kvapil M. Diabetická dyslipidémie In: *Moderní diabetologie. Teorie v kasuistikách léčby diabetes mellitus 2. typu*. Praha: Current Media 2017, 97–105.
16. Martinka E, Uličiansky V, Mokáň M, et al. Konsenzuálny terapeutický algoritmus pre diabetes mellitus 2. typu (v súlade s SPC, aktuálnym znením indikačných obmedzení a odporúčaní ADA/EASD) Stav k 31. 8. 2016. *Interná med* 2016; 16: 301–310.
17. <https://www.plantbasednews.org/post/national-institute-plant-based-diet-treat-t-2-diabetes>

Deriváty sulfonylurey a riziko hypoglykemie u diabetiků 2. typu

Jakub Svěcený¹, Jana Jirušková¹, Karel Hrach², Lucie Radovnická¹, Jiří Laštůvka¹

¹Interní oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, Krajská zdravotní a. s.

²Katedra zdravotnických studií, Univerzita J. E. Purkyně

Hypoglykemie spojená s léčbou pacientů s diabetem mellitem 2. typu stále představuje zásadní problém. Je spojena se zvýšenou mortalitou a významně snižuje i samotnou kvalitu života, což se nejvíce projevuje u starších nemocných. Proto je nutné neustále revidovat antidiabetickou terapii a pátrat po rizicích s ní spojených. Právě starší pacienti s diabetem jsou však často ponecháni na nevhodné léčbě deriváty sulfonylurey (DSU), které jsou po inzulinu nejrizikovější hypoglykemizující medikací. V naší retrospektivní studii jsme porovnávali výskyt těžké hypoglykemie z jakýchkoliv příčin u diabetiků 2. typu vedoucí k hospitalizaci na Interní oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem v závislosti na užívání různé antidiabetické terapie. Předpokládali jsme negativní vliv hypoglykemizující terapie (především DSU) u starších pacientů. Celkem bylo přijato 32 pacientů s diabetem mellitem 2. typu (prům. věk 76,5 ± 8,2 let), z nichž užívalo DSU 18 pacientů a jejich průměrný věk byl 77,4 let s poměrně širokým rozpětím 65 až alarmujících 93 let. Průměrná hodnota odhadované glomerulární filtrace (eGFR) činila 0,745 (±0,293) ml/s/1,73m² a navíc se jednalo o relativně polymorbidní pacienty, průměrný počet komorbidit byl 3,125, u pacientů užívajících DSU dokonce 3,5. Epizody hypoglykemie jsou zejména pro starší pacienty s diabetem mellitem 2. typu z výše popsaných důvodů velmi nebezpečné a z tohoto pohledu se jeví deriváty SU jako preparáty nevhodné.

Klíčová slova: deriváty sulfonylurey, hypoglykemie, diabetes mellitus, stáří, antidiabetická terapie.

Sulphonylurea derivatives and risk of hypoglycaemia in type 2 diabetic patients

Hypoglycemia related to treatment of type 2 diabetes mellitus patients constantly represents a substantial problem. It is connected with higher mortality and lower quality of life, mostly displayed with elder patients. Therefore it is vital to revise the antidiabetic therapy regularly and to inquire for the associated risks.

Nevertheless, elder patients are often following the inadvisable treatment by sulphonylureas derivatives, which represent the second most risky medication causing hypoglycemia after insulin. In our retrospective study we analysed the occurrence of serious hypoglycemia, caused by any factor, with severe diabetics urgently hospitalised at The Department of Internal Medicine of Masaryk Hospital in Ústí nad Labem, in relation to the applied antidiabetic therapy. We suspected a negative influence of hypoglycemizing therapy (above all sulphonylureas) with the elderly patients.

In sum, we hospitalised 32 patients with type 2 diabetes mellitus (average age 76,5 ± 8,2 years), 18 of these using sulphonylureas (average age 77,4, with a relatively wide range from 65 to alarming 93 years). The average figure of estimated glomerular filtration rate (eGFR) was 0,745 (±0,293) ml/s/1,73m². Moreover, the patients manifested polymorbidity – the average of comorbidities was 3,125, and even 3,5 with patients on sulphonylureas.

Following the arguments summarised above, we believe that hypoglycemic episodes are extremely dangerous especially for elder patients with T2DM, and from this point of view, the medication using sulphonylureas derivatives seems to be inappropriate.

Key words: sulphonylureas, hypoglycaemia, diabetes mellitus, elderly, antidiabetic therapy.

Úvod

Hlavním cílem léčby diabetu mellitu 2. typu je prevence chronických komplikací a zajištění kvality života. Těžká hypoglykemie, definovaná poruchou metnálních funkcí a fyzického stavu vyžadující pomoc druhé osoby (laboratorně spojená s glykemií $< 3,0$ mmol/l), stále patří i v dnešní době mezi nejobávanější komplikace léčby pacienta s diabetem, a to i u pacientů s diabetem mellitem 2. typu (T2DM) (1). Kromě samotné mortality hypoglykemie významně snižuje i samotnou kvalitu života, což je obzvláště patrné zejména u starších nemocných. Frekvence výskytu hypoglykemie je tedy u léčby obou typů diabetu mellitu klíčovým měřítkem adekvátnosti léčby (outcome measure). Největší riziko hypoglykemie je u léčby inzulinem (3–4 \times), z perorálních antidiabetik (PAD) pak představují po inzulinu druhé nejvyšší riziko hypoglykemie preparáty ze skupiny tzv. inzulinových sekretagog (2–3 \times), kam řadíme deriváty sulfonylurey (DSU) a glinidy a to ve srovnání s ostatní terapií. Ostatní PAD samy o sobě obvykle hypoglykemií nezpůsobují, v kombinaci s inzulinem či inzulinovými sekretagogy však riziko hypoglykemie zvyšují (2).

Riziko hypoglykemie dále stoupá s věkem (> 75 let), délkou léčby inzulinem (3) a dále kombinovanou antidiabetickou terapií, což dokládá řada observačních studií (4, 5, 6).

Hypoglykemie může ohrozit pacienta buď akutně (úraz při poruše vědomí, smrt zejména arytmogenním účinkem) nebo vede z dlouhodobého hlediska k poruchám mozkové funkce (diabetická encefalopatie), což má za následek akceleraci kognitivní dysfunkce zejména u starších pacientů (7, 8, 9).

Proto u diabetiků 2. typu používáme při hodnocení míry kompenzace glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}), a to i přes všechna známá úskalí tohoto parametru (interindividuální variabilita glykace, anémie, atd.). Cílové hodnoty HbA_{1c} volíme vždy individuálně na základě komplexního posouzení přínosů a rizik léčby, což je výrazně akcentováno právě u starších pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a častější kognitivní dysfunkcí, které případná hypoglykemie ohrožuje ještě více než komplikace hyperglykemie. Léčba je u těchto rizikových pacientů kompromisem mezi těmito riziky (10).

Léčebný efekt DSU na snížení HbA_{1c} je dán stimulací sekrece inzulinu z beta buněk pankreatu, což vede ke snížením hladiny glukózy v séru. Ve srovnání s jinými PAD však u nich chybí váhová neutralita a nebylo prokázáno zlepšení kompenzace diabetu mellitu (snížením HbA_{1c}) při navyšování dávky, které je naopak spojeno s vyšším výskytem hypoglykemie. Za účelem vyhnout se vysokým dávkám DSU je tedy někdy paradoxně k malé dávce přidán do kombinace inzulin, což opětovně zvyšuje riziko hypoglykemie (11).

Ačkoliv jsou nežádoucí účinky a rizika spojená s užíváním DSU známá již delší dobu, dřívější guidelines (ADA 2011, 2015) k nim byla celkem benevolentní (12, 13). Teprve poměrně nedávno byla vydána nová doporučení na základě společného konsenzu ADA/EASD 2018 (následnou aktualizaci 2019 záměrně neuvádíme, jelikož v těchto doporučených postupech ADA/EASD pro rok 2019 (14) nebyla učiněna změna ohledně terapie DSU v porovnání s doporučením z roku 2018 a změny v aktuálně platných doporučeních se týkaly skupin moderních antidiabetik (agonisté receptoru pro GLP-1) v reakci na výsledky dokončených

kardiovaskulárních studií), zohledňující kardiovaskulární bezpečnost, kardiorespirační protektivitu se snížením morbidity i mortality a nízkou míru rizika hypoglykemie u „nových“ antidiabetik (agonisté receptoru pro GLP-1, SGLT2-inhibitory). Ve snaze minimalizovat riziko hypoglykemie jsou DSU udávány až jako minimálně 4. volba z PAD a preferovány jsou preparáty z vyšší generace DSU s menším rizikem hypoglykemie (15).

Dle epidemiologických dat bylo k 31. 12. 2017 na území České republiky léčeno celkem 863 404 diabetiků a to jak pacientů s T1DM, T2DM, sekundárním diabetem, tak i pacientů s poruchou glukózové tolerance. Z tohoto počtu bylo 427 215 mužů a 436 189 žen. Jenom v Ústeckém kraji bylo registrováno 70 631 diabetiků (34 340 mužů a 36 291 žen). V léčbě převažuje u pacientů s T2DM léčba perorálními antidiabetiky a to celkem u 799 569 pacientů, z toho je DSU léčeno 157 079 pacientů, metformin užívá 487 371 pacientů, DPP4-inhibitory 106 118 pacientů a inzulinem 164 549 pacientů, z čehož intenzifikovaný inzulinový režim má 92 962 pacientů a konvenční režim 70 588 pacientů. Jeden pacient může být přitom léčen kombinací více antidiabetik, data zde uvedená udávají každou naordinovanou léčbu, která byla předepsána k pravidelnému užívání alespoň na dobu 1 měsíce (16).

Cíl

Cílem naší observační retrospektivní analýzy bylo porovnání výskytu těžké hypoglykemie z jakýchkoliv příčin u diabetiků 2. typu vedoucí k hospitalizaci na Interním oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem v závislosti na užívání různé antidiabetické terapie.

Metodika

Data byla sebrána retrospektivně. K získání dat byl použit nemocniční informační systém FONS Enterprise, verze 1.137. Postupně byli screenováni všichni pacienti s uvedenou diagnózou hypoglykemie a to bez ohledu na komorbidity. Vlastní hodnota glykemie (v tabulce 1 uvedena jako „Hodnota vstupní glykemie“) byla 1. měřená hodnota ať cestou záchranné služby či na Emergency. Sledované období bylo 3,5 roku (konkrétně leden 2016 – srpen 2019). Zvažováni byli všichni pacienti přijatí pro těžkou hypoglykemií s nutností hospitalizace na našem pracovišti, a to jak s 1. epizodou, tak pro opakovanou hypoglykemií. K následnému posouzení byli zařazeni pouze pacienti s diagnózou diabetes mellitus 2. typu. Pacienti s diabetem mellitem 1. typu a pacienti s hypoglykemií spojenou s jinou příčinou než přítomností T2DM byli vyřazeni.

U výsledné skupiny byly určovány deskriptivní charakteristiky standardním způsobem, to znamená u číselných veličin průměr \pm SD, u kategoriálních veličin četnosti.

Výsledky

Celkově bylo s hypoglykemií na naše pracoviště za sledované období přijato celkem 44 pacientů. Z toho sedm pacientů (15,9%) s diabetem mellitem 1. typu, pět pacientů (11,4%) mělo nediabetickou etiologii hypoglykemie a u 32 pacientů (72,7%; resp. 82,1% ze všech diabetiků, $n = 39$) se jednalo o pacienty s diabetem mellitem 2. typu.

Detailní charakteristika skupiny pacientů (T2DM, $n = 32$) je uvedena v Tabulce 1. Skupina se skládala z 16 mužů (50%) a 16 žen. Průměrný

Tab. 1. Charakteristika pacientů s T2DM (n = počet zjistitelných údajů, uvedeno pouze tam, kde n ≠ 32)

	Průměr (resp. % zastoupení)	Směrodatná odchylka	Minimum	Maximum
Věk (roky)	76,500	±8,234	55	93
Pohlaví, muži (%)	16 (50%)			
Body Mass Index (kg/m ²)	29,383	±6,016	19,49	40,79
eGFR dle CKD-EPI 2012 (ml/s/1,73m ²)	0,745	±0,293	0,15	1,26
HbA1c (mmol/mol)	57,080 (n = 25)	±13,850	40	92
Doba trvání diabetu (roky)	12,304 (n = 23)	±6,385	2	33
Hodnota vstupní glykemie (mmol/l)	2,159	±0,762	1,0	3,8
Těžká hypoglykemie v minulosti	7 (22%)			
Antidiabetická medikace	–			
monoterapie PAD	7 (22%)			
▪ z toho monoterapie DSU	7 (22%)			
kombinovaná PAD terapie	8 (25%)			
▪ z toho DSU + další PAD	7 (22%)			
kombinace terapie PAD + inzulin	4 (12,5%)			
▪ z toho DSU + inzulin	3 (9,5%)			
pouze inzulinoterapie	13 (41%)			
Komorbidity v anamnéze	–			
CMP	3 (9%)			
ICHS	12 (38%)			
ICHDK	5 (16%)			
Demence	7 (22%)			
Srdeční selhání	9 (28%)			
Rakovina	4 (13%)			
Hyperlipidemie	22 (69%)			
Arteriální hypertenze	25 (78%)			
Autonomní neuropatie	4 (13%)			
Ostatní neuropatie	12 (38%)			

věk byl 76,5 (±8,2) let a průměrná zjistitelná doba trvání diabetu činila 12,3 (±6,39) let (n = 23). Průměrná hodnota odhadované glomerulární filtrace (eGFR) činila 0,745 (±0,293) ml/s/1,73m² (rozložení dle kategorií viz Tabulka 2), s čímž koreluje i nízký výskyt užívání metforminu (pouze 8 pacientů). Naproti tomu 18 z nich (59,4%) užívalo v chronické medikaci DSU. Hodnota naměřené glykemie vstupně byla 2,159 (±0,762) mmol/l. Podrobný výčet ostatních kategoriálních veličin viz Tabulka 1.

Průměrný věk diabetiků užívajících DSU byl v našem souboru 77,4 let s poměrně širokým rozpětím 65 až 93 let. Věkové rozložení pacientů užívajících, resp. neužívajících DSU viz Graf 1. Dvouvýběrovým t-testem nebyl však shledán statisticky významný rozdíl ve středním věku mezi oběma skupinami (p = 0,498). Dále se jednalo o relativně polymorbidní pacienty, kdy průměrný počet komorbidit všech pacientů (n = 32) byl 3,125, pacientů užívajících DSU (n = 18) dokonce 3,5 (detailní výčet komorbidit opět viz Tabulka 1).

Dále jsme ověřovali hypotézu rozdílu v počtu komorbidit mezi skupinou s a bez akutní infekce, a to pomocí neparametrického dvou-výběrového testu Mann-Whitney. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ani v případě celé skupiny (n = 32, p = 0,065), ani v případě podskupiny pacientů užívajících DSU (n = 18, p = 0,587).

Akutní infekci při příjmu vykazovalo 11 pacientů (34,4%) ze všech uvažovaných (n = 32). Z pacientů užívajících DSU (n = 18) vykazovalo akutní infekci 7 pacientů (38,9%). Testem typu chí-kvadrát nebyl prokázán významný rozdíl v zastoupení akutního infektu mezi pacienty s a bez DSU (p = 0,542).

Tab. 2. Kategoriální rozložení renální funkce dle hodnot eGFR

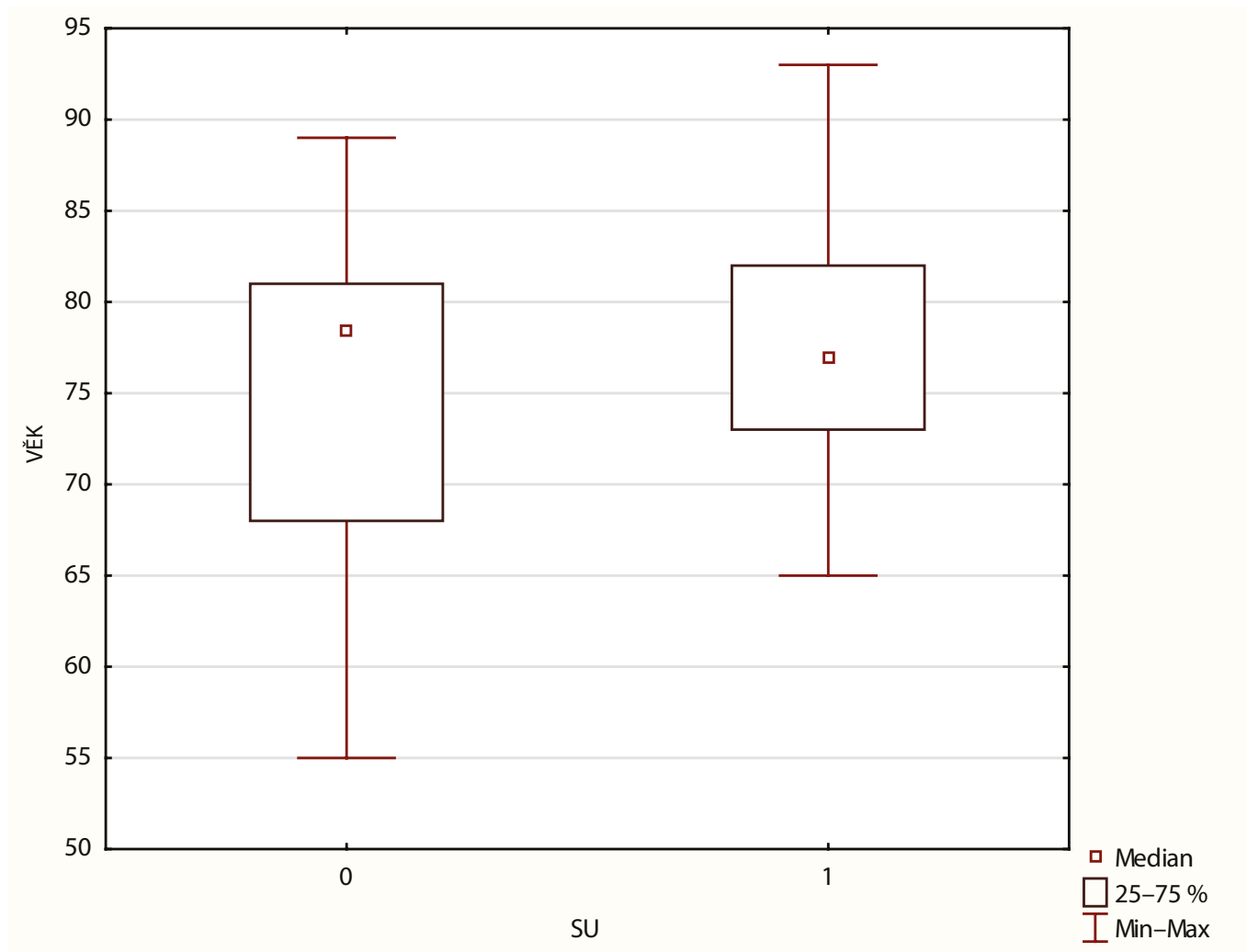
GFR	počet	%
< 0,25	3	9,4
0,25–0,50	4	12,5
0,50–0,75	7	21,9
0,75–1,00	13	40,6
> 1,00	5	15,6
celkem	32	100,0

Dále byla zjišťována korelovanost mezi renální funkcí (vyjádřeno pomocí eGFR) a tíží hypoglykemie, ta se ovšem v našem souboru neprokázala (korelační koeficient = -0,104)

Diskuze

Stále je nutno mít na paměti, že hlavním cílem léčby pacienta s diabetem mellitem 2. typu je prevence chronických komplikací a zajištění kvality života. Při výběru léčby se snažíme minimalizovat riziko hypoglykemie a to zejména u starších pacientů s ohledem na komorbidity a „komedikaci“.

Dle doporučení (konsenzus ADA/EASD 2018) je akcentována volba antidiabetické medikace právě s ohledem na komorbidity a terapeutický cíl. Ačkoliv je užívání DSU nepříliš bezpečné (až 10% pacientů užívajících DSU je každoročně v riziku výskytu závažné hypoglykemie (17)), tak podle doporučení konsenzu ADA/ EASD 2018 patří tyto preparáty mezi široce rozšířené a cenově dostupné (11). Pokud je už zvolena díky výše uvedeným důvodům tato léčba, pak jsou preferovány glipizid,

Graf 1. Věkové rozložení pacientů neužívajících (SU = 0), resp. užívajících (SU = 1) deriváty SU – boxplot

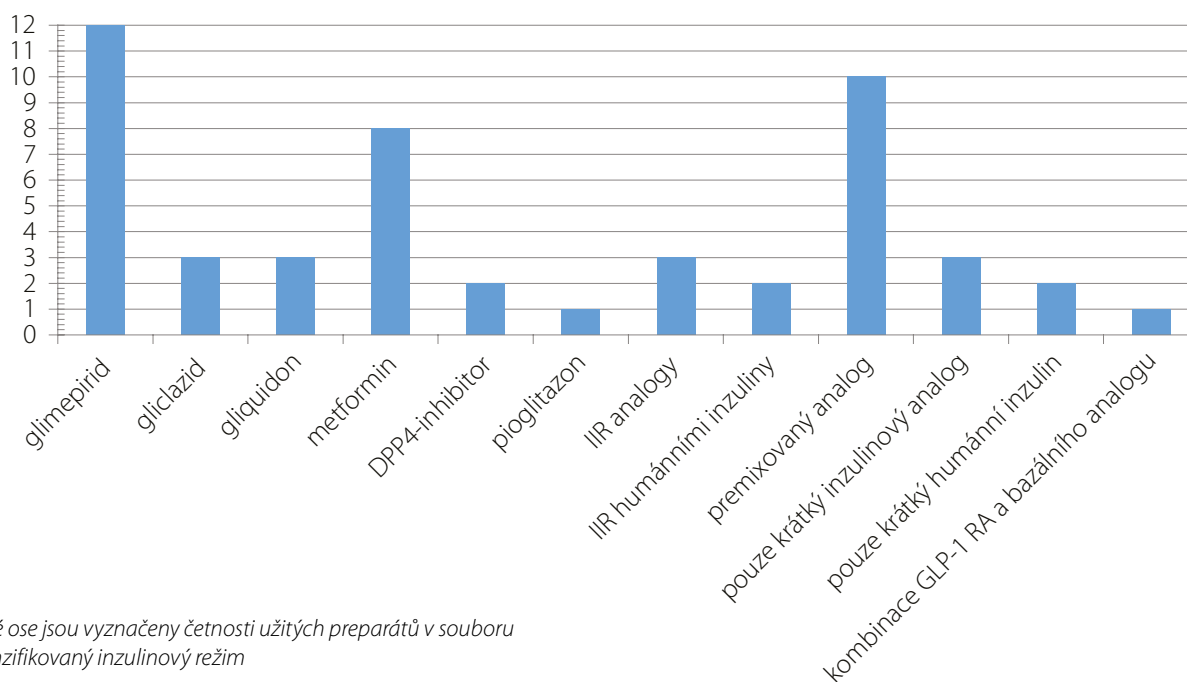
glimepirid a gliklazid se svým nižším rizikem hypoglykemie ve srovnání s ostatními DSU (18, 19).

V našem souboru jsme pozorovali, že 11 pacientů z 18 užívajících DSU mělo prokázáno některou z forem neuropatie, a tedy sníženou schopnost rozpoznat blížící se hypoglykémii, která je tak zejména u starších pacientů s diabetem mellitem často nerozpoznána, a tedy vysoce prevalentní, což je ještě zhoršováno právě volbou terapie ze skupiny DSU či inzulinem (zejména humánním a premixovaným). Naproti tomu u 14 pacientů na jiné formě medikace byla známá neuropatie pouze u 5 z nich. Pokud se přistupuje k inzulinoterapii u starších, pak je dnes s ohledem na riziko hypoglykemie jednoznačně preferován inzulin ze skupiny tzv. dlouhých analog druhé generace, kam řadíme glargin 300 a degludec.

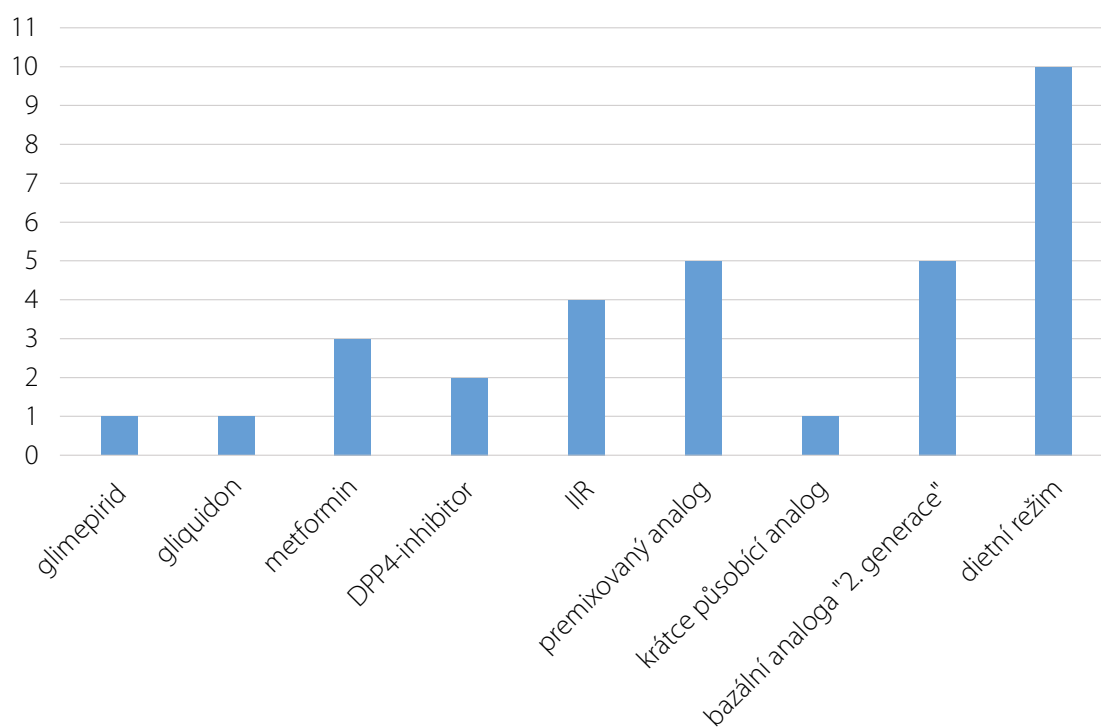
Naopak pokud volíme PAD medikaci s cílem minimalizovat riziko hypoglykemie, pak je vhodnou volbou např. léčba pomocí DPP4-inhibitorů jako regulátorů glukózové homeostázy závislých na výši glykemie, což dokládá řada již relativně starších publikovaných studií. Například již v roce 2011 Ahren et al. (20) prokázal, že DPP4-inhibitory jsou asociovány s nižším rizikem hypoglykemie ve srovnání s deriváty SU a exogenně podaným inzulinem. Nižší výskyt závažné hypoglykemie u DPP4-inhibitorů ve srovnání DSU u starších pacientů byl potvrzen i v dalších observačních studiích (21). Curkendall et al. v roce 2014

publikoval výsledky studie prokazující snížení rizika hypoglykemie u kombinované terapie saxagliptin + metformin oproti kombinaci glipizid + metformin (22), což odpovídá výsledkům příslušných klinických studií se saxagliptinem. Podobné výsledky byly publikovány i s vildagliptinem (Detournay et al., 2015), kde analýza velké skupiny pojištěnců francouzského zdravotního systému ukázala signifikantní redukcí frekvence závažné hypoglykemie s nutností hospitalizace u pacientů léčených DPP4-inhibitory oproti DSU (23). Výsledky těchto dat se odrazily i v diabetologických doporučeních (konsenzus ADA/EASD 2018), kde DPP4-inhibitory jsou z tohoto pohledu vedle agonistů receptoru pro GLP-1, SGLT2-inhibitorů a thiazolidindionů preferovanou skupinou antidiabetik. DPP4-inhibitory jsou dobře tolerovány, váhově neutrální a s minimálním rizikem hypoglykemie. V kombinaci s DSU však roste riziko hypoglykemie až o 50% (24,25). Konkrétní preparát je nutno volit s ohledem na renální funkce (15).

Jedním ze zásadních problémů hypoglykemie u starší populace je, že zejména při opakování vede ke zhoršování kognitivních funkcí a tyto epizody hypoglykemie zvyšují riziko rozvoje demence u starších pacientů s T2DM (26). Např. němečtí autoři (Bramlage et al., 2012) analyzovali 3810 diabetiků s cílem dobré kompenzace diabetu 2. typu a z 10,7% výskytu hypoglykemie za 12 měsíců ve své studii pozorovali častější výskyt hypoglykemie u pacientů nad 70 let oproti mladším

Graf 2. Zastoupení jednotlivých antidiabetických přípravků mezi pacienty s T2DM

Na svislé ose jsou vyznačeny četnosti užitých preparátů v souboru
IIIR: intenzifikovaný inzulinový režim

Graf 3. Typ následné terapie a kategoričké zastoupení jednotlivých antidiabetických preparátů při dimisi

pacientům < 60 let, což dává jistotu asociace s přítomností dalších komorbidit jako srdečního selhání, deprese a užívání derivátů SU. Problémem těchto hypoglykemií bylo navíc to, že byly převážně asymptomatické (27). Výše uvedené komorbidity byly prevalentní i v našem souboru. Snížení pocitu vnímání hypoglykemie ve stáří popisuje i jiná německá práce (Bremen et al., 2012) (28). S ohledem na kognitivní funkce starších diabetiků si např. američtí autoři (Vimalananda et al., 2017) dali za cíl odhadnout potenciálně „přeléčené“ pacienty na inzulinu či právě derivátech SU. Vstupními kritérii byl věk > 74 let, HbA1c < 7% dle DCCT (<

53 mmol/mol), dg. demence či kognitivní dysfunkce. Pomocí klinického dotazníku bylo vybráno 2830 pacientů z řad amerických veteránů. Tento dotazník měl pomoci lékařům identifikovat pacienty, u nichž je potenciálně riziko opakované hypoglykemie z důvodu jejich hypoglykemizující medicíny, kterou následně ponížili nebo vysadili. Touto intervencí došlo k významnému poklesu počtu „rizikových“ pacientů po 6 a po 18 měsících a nabízí využití těchto dotazníků v běžné klinické praxi (29). V našem souboru bylo celkem 6 pacientů z různých důvodů odkázaných na celodenní pomoc druhé osoby, z toho 5 z nich užívalo

DSU. Diagnóza demence byla známá u 7 pacientů ($n = 32$), 3 z těchto užívali DSU.

Také průzkum sledující výskyt hypoglykemie na emergentních odděleních řeckých zdravotnických zařízení u pacientů s diabetem mellitem 2. typu ukázal jako nejsilnější nezávislý prediktor těchto epizod užívání DSU (30). Obdobné výsledky vykazovala i studie německých autorů (Breuer et al., 2012), kde největší asociace hypoglykemie byla opět s DSU či inzulinem. V rámci terapie DSU však poukázala na spojitost častějšího výskytu pokročilé renální insuficience u starších pacientů (31). Nutno konstatovat, že sledované období bylo 8/2003 – 9/2007, a tedy před příchodem DPP4-inhibitorů do běžné klinické praxe.

Dále bylo opakovaně prokázáno, že hypoglykemie je u starších diabetiků spojena i se zvýšeným rizikem pádů a zlomenin (32), čímž výrazně ovlivňuje nejen kvalitu života.

Kromě těžkých hypoglykemií vedoucích k výše popsaným závažným komplikacím hrají roli v kvalitě života i lehké hypoglykemie, které u pacienta mohou vyvolávat pocity úzkosti a strachu z hypoglykemie a vedou ke zhoršení compliance, a to u pacientů s diabetem mellitem 1. i 2. typu (33).

Další významnou kapitolou zejména u starších pacientů s diabetem mellitem jsou časté akutní infekce. Pacienti jsou ohroženi nejen dekompenzací diabetu, ale i interakcí PAD s podávanou antibiotickou terapií (ATB). V roce 2016 byla publikována práce (Parekh, 2014) týkající se interakce derivátů SU a ATB u starších pacientů vedoucí ke zvýšenému riziku hypoglykemie. Nejvíce bylo zvýšené riziko hypoglykemie asociováno s clarithromycinem, levofloxacinem, sulfomethoxazole-trimethoprimem, metronidazolem a ciprofloxacinem (34). Tedy běžně užívanými antibiotiky. Z těchto výsledků rezultuje úvaha nad dočasným vysazením DSU při probíhajícím infekčním onemocnění s nechutenstvím. Akutní infekci při příjmu byla diagnostikována u našeho souboru ($n = 32$) u 11 pacientů (34 %), ATB před hospitalizací sice neužíval žádný z nich a až by měla přítomnost infektu vést spíše k dekompenzaci diabetu mellitu ve smyslu hyperglykemie, přítomnost hypoglykemie zde přičítáme spíše podílu snížené nutrice u starších pacientů. Průměrný počet komorbidit byl v našem souboru 3,125 ($n = 32$), pro pacienty bez akutního infektu vycházelo v průměru 2,714 komorbidit, zatímco pro ty s akutní infekcí ($n = 11$) vychází průměrný počet komorbidit 3,909, průměrný věk těchto pacientů byl 75,5 ($\pm 6,4$) let. Hypotéza o rozdílu v počtu komorbidit mezi skupinou bez akutní infekce a s infekcí, která byla ověřena pomocí neparametrického dvou-výběrového testu typu Mann-Whitney, se však neprokázala ($p = 0,065$).

Deriváty SU dále pro jejich úzký terapeutický index významně zvyšují riziko zejména těžké a prolongované hypoglykemie, což vede kromě neurologického poškození k arytmiím a akutnímu koronárnímu syndromu s rizikem smrti a to aktivací sympatického nervového systému. Vše je umocněno ještě terémem minerálové dysbalance a komorbiditami (35, 36), je mimo jiné spojeno s častější nutností hospitalizace a zvyšuje náklady na léčbu (37, 38). Negativní vliv hypoglykemie na myokard u pacientů s diabetem a preexistujícím srdečním onemocněním dokládá i zvýšené riziko komorové tachykardie a fibrilace komor během epizody hypoglykemie (39). V našem souboru mělo v anamnéze ischemickou

chorobu srdeční 8 pacientů z 18 užívajících DSU oproti 4 pacientům ze 14 užívajících ostatní medikaci.

Dále je vhodné uvést, že v našem souboru nebyla dostatečnou velikost souboru dat k otestování případné asociace závislosti velikosti denní dávky jednotlivých DSU a tíže hypoglykemie, ale např. opět němečtí autoři (Holstein et al., 2010) ve své analýze na stotisícovém souboru starších pacientů s diabetem mellitem 2. typu (průměrný věk 77,5, $\pm 9,4$ let) dokládají, že se hypoglykemie spojená s užíváním DSU objevovala bez ohledu na dávku a to v širokém rozmezí dávky (40).

Nejuživnější parametrem k posouzení kompenzace diabetu je u pacientů s diabetem mellitem 2. typu stále hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA1c), která však spíše zprůměruje v běžné rutině obtížně dosažitelné, ale prognosticky důležité ukazatele (time in range, time under a above range, variabilitu glykemií) a neodráží tedy ani benefit, ani příp. rizika intenzivní léčby diabetu, což dokládají např. dnes již notoricky známé výsledky studií ACCORD (41) a ADVANCE (42), kde došlo k signifikantnímu nárůstu těžkých hypoglykemií v intenzivně léčených větvích (cílový HbA1c < 6%, resp. 6,5 % dle DCCT, což odpovídá < 42,1, resp. 47,8 mmol/mol), spojených s vyšší kardiovaskulární mortalitou i celkovou mortalitou. Průměrná hodnota HbA1c u naší skupiny byla sice 57,1 mmol/mol, avšak nejnižší dokumentovaná hodnota byla 40 mmol/mol a to zrovna u 91 letého pacienta na terapii gliclazid 90 mg/den! Přitom dle doporučení u starší polymorbidní populace volíme individuálně cílový HbA1c okolo 60 mmol/mol a glykemie kolem 10 mmol/l. Toto dokládá i práce amerických autorů ((Duckworth et al., 2009), ve které ani intenzivní léčba u špatně kontrolovaných amerických veteránů (vstupní HbA1c > 7,5 %, resp. 58,5 mmol/mol) s již proběhlou kardiovaskulární příhodou nevedla signifikantně ke snížení počtu nových kardiovaskulárních příhod, smrti či mikrovaskulárních komplikací a to ani za cenu vyššího výskytu hypoglykemií oproti kontrolní skupině (43). V neposlední řadě je nutno vzít v úvahu i vliv ostatní medikace. Například betablokátory v rámci léčby srdečního selhání (a to jak se systolickou, tak diastolickou dysfunkcí se zachovalou ejekční frakcí levé komory), které se u pacientů s diabetem často vyskytuje, tlumí svým účinkem důležité projevy provázející hypoglykemií a pacient si ji ani nemusí uvědomovat (44).

Jedním z nejdůležitějších aspektů u DSU je zvýšené riziko hypoglykemie při přítomnosti chronické renální insuficience. Ta je celosvětově nejčastěji způsobena právě diabetem mellitem a je považována za významný rizikový faktor hypoglykemie obecně (tedy i u nediabetiků), avšak přítomnost diabetu mellitu (a tedy i volba medikace) signifikantně zvyšuje toto riziko se všemi důsledky (45). V našem souboru ($n = 32$) mělo renální insuficienci stadia 3 a horší 27 pacientů. Mezi pacienty užívající DSU to bylo 16 z 18, což považujeme za jeden z nejdůležitějších faktorů výskytu hypoglykemie u těchto pacientů.

Dle SPC by měla být u glimepiridu redukována dávka při zhoršení renálních funkcí, při závažné poruše renálních funkcí, za což považujeme renální selhání 4. a 5. stupně, by měl být vysazen. Toto bylo u našeho souboru ($n = 12$) splněno. Ani dávka gliclazidu ($n = 3$) a gliquidonu ($n = 3$) nebyla podána mimo doporučení SPC s ohledem na renální funkce. Přesto se tyto preparáty dle našeho předpokladu na hypoglykemií podílely.

S ohledem na výše uvedené je až s podivem, že ačkoliv u nás potřeba derivátů SU každoročně klesá i přes nárůst počtu diabetiků (dle Ústavu zdravotnických informací a statistiky užívalo deriváty SU v ČR v roce 2011 196 681 pacientů, v roce 2015 177 845 pacientů a v roce 2017 157 079 pacientů (16, 46, 47)), stále užívá v České republice téměř 20 % (19,64 %) pacientů s diabetem mellitem 2. typu tuto rizikovou medikaci.

Pro úplnost zmiňme ještě jeden aspekt DSU. Průměrná hodnota BMI byla v rámci celkého souboru 29,4 ($\pm 6,02$) kg/m² a to i u pacientů užívajících DSU (n = 18) 29,4 ($\pm 6,17$) kg/m², při čemž je známo, že DSU nejen, že nejsou hmotnostně neutrální, ale dokonce váhu ještě zvyšují.

Mezi nevýhody studie patří zejména malý rozsah sledované skupiny. Malý soubor pacientů může být důvodem statisticky nesignifikantních výsledků provedených testů při ověřování jednotlivých hypotéz. Další možné úskalí spatřujeme metodologicky v tom, že část pacientů byla možná vyřešena v rámci pracoviště Emergency a k hospitalizaci nedošlo, dále pak v nedůslednosti při vykazování DRG kódu E16.x., dále pak, že nebyly dostupné podrobnější údaje z ambulantního sledování. Nebylo naší snahou podat vyčerpávající výčet prací na toto téma charakteru přehledových článků. S ohledem na rozsah článku jsme se rozsáhleji

nevyjadřovali k dostupným možnostem terapie v uvedeném období (nové léky ze skupiny GLP-1 RA, SGLT2i, degludec).

Závěr

Epizody hypoglykemie, i opakované, jsou zejména pro starší pacienty s T2DM z výše popsaných důvodů velmi nebezpečné. Pacienty jednak ohrožují akutně na životě (málo substrátu pro mozek, srdeční arytmie), dále vedou k rozvoji diabetické encefalopatie se zhoršováním kognitivních funkcí a rozvojem demence. Z pohledu pacienta pak vyvolává jejich riziko anxiety, nonadherenci k terapii a paradoxně tedy akceleraci chronických komplikací diabetu při nedostatečné kompenzaci. Zejména u starších a polymorbidních pacientů (srdeční selhání, porucha vnímání hypoglykemie, neuropatie, porucha kognitivních funkcí) s častou současnou přítomností chronické renální insuficience však musíme mít při volbě antidiabetické medikace stále na mysli nejen potenciální přínos, ale i možná rizika zvolené terapie. Z tohoto pohledu se jeví deriváty SU jako preparáty nevhodné. Komplexním mechanismem snižují kvalitu života a o tu by mělo jít u starých křehkých seniorů především.

LITERATURA

1. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, Blonde L, Gourgari E, Harriman KN, Kowalski AJ, Madden P, McAuliffe-Fogarty AH, McElwee-Malloy M, Peters A, Raman S, Reifschneider K, Rubin K, Weinzimer SA. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care*. 2017 Dec;40(12):1622-1630. doi: 10.2337/dc17-1624. Review. PubMed PMID: 29162582; PubMed Central PMCID: PMC5864122.
2. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(8): 1583–1591. doi: 10.2337/dc15-0279.
3. Wright AD, Cull CA, Macleod KM, Holman RR. Hypoglycemia in Type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabetes Complications*. 2006; 20(6): 395–401. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.08.010.
4. Quilliam BJ, Simeone JC, Ozbay AB. Risk factors for hypoglycemia-related hospitalization in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. *Clin Ther*. 2011; 33(11): 1781–1791. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.09.020.
5. Misra-Hebert AD, Pantalone KM, Ji X, Milinovich A, Dey T, Chagin KM, Bauman JM, Kattan MW, Zimmerman RS. Patient Characteristics Associated With Severe Hypoglycemia in a Type 2 Diabetes Cohort in a Large, Integrated Health Care System From 2006 to 2015. *Diabetes Care*. 2018; 41(6): 1164–1171. doi: 10.2337/dc17-1834.
6. Davis TM, Brown SG, Jacobs IG, Bulsara M, Bruce DG, Davis WA. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(5): 2240–2247. doi: 10.1210/jc.2009-2828.
7. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2012; 35(9): 1897–1901. doi: 10.2337/dc11-2054.
8. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2011; 343: d6898. doi: 10.1136/bmj.d6898.
9. Bolek T, Samoš M, Mokáň M, et al. Akutne příčiny náhlých úmrtí u pacientů s závažnou hypoglykemiou. *Vnitř Lék* 2016; 62(6): 462–466. <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2016-6/akutne-priciny-nahlych-umrti-u-pacientov-so-zavaznou-hypoglykemiou-58811>
10. Svačina Š, Jurašková B, Karen I, et al. Doporučené postupy v léčbě starších pacientů s diabetem mellitus v ČR. *DMEV* 2013; 2: 82–92.
11. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2013; 56(5): 973–984. doi: 10.1007/s00125-013-2856-6.
12. Standards of medical Care in Diabetes—Introduction. *Diabetes Care*. 2011, 34. (Suppl 1): S1–2., doi: 10.2337/dc11-S001.
13. Standards of medical care in diabetes—2015. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38 Suppl:S1–2. doi: 10.2337/dc15-S001.
14. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020; 43(2): 487–493. doi: 10.2337/dci19-0066.
15. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018 Dec;61(12):2461-2498. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5.
16. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. (2019). Zdravotnická ročenka České republiky 2017. Retrieved November 5, 2019, from <http://www.uzis.cz/katalog/rocenky/zdravotnicka-rocenka-ceske-republiky-1961-az-2013>.
17. Kitten AK, Kamath M, Ryan L, Reveles KR. National ambulatory care non-insulin anti-diabetic medication prescribing trends in the United States from 2009 to 2015. *PLoS One*. 2019; 14(8): e0221174. doi: 10.1371/journal.pone.0221174.
18. Khunti K, Chatterjee S, Gerstein HC, Zoungas S, Davies MJ. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Oct;6(10):821-832. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30025-1.
19. Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015; 110(1): 75–81. doi: 10.1016/j.diabres.2015.07.002.
20. Ahrén B. Are sulfonylureas less desirable than DPP-4 inhibitors as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes? *Curr Diab Rep*. 2011; 11(2): 83–90. doi: 10.1007/s11892-011-0179-x.
21. Penfornis A, Bourdel-Marchasson I, Quere S, Dejager S. Real-life comparison of DPP-4-inhibitors with conventional oral antidiabetics as add-on therapy to metformin in elderly patients with type 2 diabetes: the HYPOCRAS study. *Diabetes Metab*. 2012; 38(6): 550–557. doi: 10.1016/j.diabet.2012.08.003.
22. Curkendall SM, Zhang B, Lenhart G, Thomson E, Bell KF. Rate of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes receiving metformin plus saxagliptin versus metformin plus sulfonylurea: a retrospective observational cohort study using administrative claims data. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2014; 9(2): 183–191. doi: 10.1586/17446651.2014.870471.
23. Detournay B, Halimi S, Robert J, Deschaseaux C, Dejager S. Hypoglycemia hospitalization frequency in patients with type 2 diabetes mellitus: a comparison of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and insulin secretagogues using the French health insurance database. *Vasc Health Risk Manag*. 2015; 11: 417–425. doi: 10.2147/VHRM.S84507.
24. Wu S, Chai S, Yang J, Cai T, Xu Y, Yang Z, Zhang Y, Ji L, Sun F, Zhan S. Gastrointestinal Adverse Events of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2017 Sep;39(9):1780-1789.e33. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.07.036.

25. Salvo F, Moore N, Arnaud M, Robinson P, Raschi E, De Ponti F, Bégaud B, Pariente A. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to sulphonylureas and risk of hypoglycaemia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 353: i2231. doi: 10.1136/bmj.i2231.
26. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009; 301(15): 1565–1572. doi: 10.1001/jama.2009.460.
27. Bramlage P, Gitt AK, Binz C, Krekler M, Deeg E, Tschöpe D. Oral antidiabetic treatment in type-2 diabetes in the elderly: balancing the need for glucose control and the risk of hypoglycemia. *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 11: 122. doi: 10.1186/1475-2840-11-122.
28. Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(8): 1513–1517. doi: 10.2337/dc09-0114.
29. Vimalananda VG, DeSotto K, Chen T, Mullakary J, Schlosser J, Archambeault C, Peck J, Cassidy H, Conlin PR, Evans S, McConnell M, Shirley E. A Quality Improvement Program to Reduce Potential Overtreatment of Diabetes Among Veterans at High Risk of Hypoglycemia. *Diabetes Spectr*. 2017; 30(3): 211–216. doi: 10.2337/ds16-0006.
30. Liatis S, Mylona M, Kalopita S, Papazafropoulou A, Karamagkiolis S, Melidonis A, Xilomenos A, Ioannidis I, Katsas G, Lanaras L, Papas S, Basagiannis C, Kokkinos A. Hypoglycaemia requiring medical assistance in patients with diabetes: a prospective multi-centre survey in tertiary hospitals. *Diabetes Metab*. 2015; 41(2): 126–131. doi: 10.1016/j.diabet.2014.10.006.
31. Breuer HW, Ptak P. (Hypoglycemia – frequency, causes, induced costs). *Dtsch Med Wochenschr*. 2012; 137(19): 988–992. doi: 10.1055/s-0031-1299014.
32. Nelson JM, Dufraux K, Cook PF. The relationship between glycemic control and falls in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55(12): 2041–2044. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01430.x.
33. Fulcher G, Singer J, Castañeda R, Fraige Filho F, Maffei L, Snyman J, Brod M. The psychosocial and financial impact of non-severe hypoglycemic events on people with diabetes: two international surveys. *J Med Econ*. 2014; 17(10): 751–761. doi: 10.3111/13696998.2014.946992.
34. Parekh TM, Raji M, Lin YL, Tan A, Kuo YF, Goodwin JS. Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonylureas. *JAMA Intern Med*. 2014; 174(10): 1605–1612. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.3293.
35. Clayton D, Woo V, Yale JF. Hypoglycemia. *Can J Diabetes*. 2013; 37 Suppl 1: S69–71. doi: 10.1016/j.jcjd.2013.01.022.
36. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, Teige M, Koehler C, Bornstein S, Hanefeld M. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemia and silent arrhythmias. *Diabetes Care*. 2014; 37(2): 516–520. doi: 10.2337/dc13-0600.
37. Bron M, Marynchenko M, Yang H, Yu AP, Wu EQ. Hypoglycemia, treatment discontinuation, and costs in patients with type 2 diabetes mellitus on oral antidiabetic drugs. *Postgrad Med*. 2012; 124(1): 124–132. doi: 10.3810/pgm.2012.01.2525.
38. Majumdar SR, Hemmelgarn BR, Lin M, McBrien K, Manns BJ, Tonelli M. Hypoglycemia associated with hospitalization and adverse events in older people: population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2013; 36(11): 3585–3590. doi: 10.2337/dc13-0523.
39. Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia*. 2010; 53(8): 1552–1561. doi: 10.1007/s00125-010-1752-6.
40. Holstein A, Hammer C, Hahn M, Kulamadayil NS, Kovacs P. Severe sulfonylurea-induced hypoglycemia: a problem of uncritical prescription and deficiencies of diabetes care in geriatric patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2010; 9(5): 675–681. doi: 10.1517/14740338.2010.492777.
41. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(24): 2545–2559. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
42. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(24): 2560–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
43. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360(2): 129–139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
44. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007; 369(9557): 201–207. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60108-1.
45. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, Fink JC. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(6): 1121–1127. doi: 10.2215/CJN.00800209.
46. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. (2019). Zdravotnická ročenka České republiky 2011. Retrieved November 5, 2019, from <http://www.uzis.cz/katalog/rocenky/zdravotnicka-rocenka-ceske-republiky-1961-az-2013>.
47. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. (2019). Zdravotnická ročenka České republiky 2015. Retrieved November 5, 2019, from <http://www.uzis.cz/katalog/rocenky/zdravotnicka-rocenka-ceske-republiky-1961-az-2013>.

Endoskopická diagnostika a terapie pankreatobiliárních onemocnění u osob po resekcii žaludku podle Billrotha I

Bohuslav Kianička¹, Lumír Kunovský^{2,3}, Martin Blaho⁴, Vladimír Kojecký⁵, Alena Ondřejková¹, Hana Nechutová¹, Miroslav Souček¹, Filip Šustr¹, Markéta Musilová¹, Jan Novák¹, Petr Piskač⁶, Petr Dítě⁷

¹II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

²Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

³Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

⁴Gastroenterologické oddělení Interní kliniky LF OU a FN Ostrava

⁵Interní klinika Krajské nemocnice T. Bati, a. s., Zlín

⁶I. chirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

⁷Akademické centrum gastroenterologie, Interní klinika LF OU a FN Ostrava

Resekce žaludku podle Billrotha I (B I) se provádí velice zřídka. Cílem této retrospektivní studie je zhodnotit naše zkušenosti s diagnostickou a terapeutickou endoskopickou retrográdní cholangiopankreatikografií (ERCP) u pacientů po resekcii žaludku podle Billrotha I. U pacientů se stavem po resekcii žaludku podle B I trvalo studium souboru 20 let (listopad roku 1994 – prosinec roku 2014). V práci byli retrospektivně hodnoceni 3 pacienti po resekcii žaludku podle B I, kteří měli projevy biliární obstrukce. K provedení ERCP byl ve všech případech použit standardní (tedy jako za normální anatomické situace) terapeutický videolateroskop Olympus. Kanylačního úspěchu při diagnostické ERCP bylo dosaženo u 3 pacientů ze 3 – tedy jednalo se o 100% úspěšnost diagnostické ERC. U všech těchto 3 pacientů byla při ERCP nalezena CDL. Dále pak u všech těchto 3 pacientů s patologickým nálezem CDL na ERCP byla bezprostředně po diagnostické ERCP realizována endoskopická léčba, jejímž úvodním krokem byla vždy standardním způsobem (tedy jako u normální anatomie) provedená suficientní endoskopická papilotomie (EPT). Následně byla provedena endoskopická extrakce veškeré CDL z hepatocholedochu do duodena. Celkem byla tedy terapeutická ERCP kompletně úspěšná u všech 3 pacientů ze 3 (100% ze 3), u kterých byla původně endoskopická léčba zahájena. V našem souboru 3 pacientů se nevyskytly žádné komplikace. Při ERCP u pacientů po resekcii žaludku podle B I jsme měli u všech těchto našich nemocných (3 pacienti s CDL) 100% úspěšnost diagnostické i terapeutické ERCP.

Klíčová slova: endoskopická diagnostika, endoskopická léčba, endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie, resekce žaludku podle Billrotha I.

Endoscopic diagnostics and therapy of pancreatobiliary diseases in persons after gastric resection according to Billroth I.

The stomach resection according to Billroth I (B I) is very rarely done. The aim of this retrospective study is to evaluate our experience with diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in patients after stomach resection according to Billroth I. In patients with a condition after stomach resection according to B I, a study of the group of 20 years (November 1994 – December 2014) took place. Three patients were evaluated retrospectively after B I stomach resection with biliary obstruction. For the ERCP was used the Olympus therapeutic videotheroscop in all cases with the standard (as in normal anatomical situation). Cannulation success in diagnostic ERCP was achieved in 3 out of 3 patients – 100% success rate of ERC diagnosis. For all these 3 patients CDL was found in the ERCP. In addition, endoscopic treatment was performed

immediately after ERCP diagnosis in all 3 patients with a CDL pathologic ERCP diagnosis, the initial endoscopic papillotomy (EPT) performed in the standard procedure (as in normal anatomy). Subsequently, endoscopic extraction of all CDL from hepatocholedocus to duodenum was performed. Overall the ERCP was completely successful in all 3 of the 3 (100% of 3) patients who initially started endoscopic therapy. There were no complications in our group of 3 patients. For ERCP in patients with BI stomach resection, we had 100% success rate of diagnostic and therapeutic ERCP in all of these patients (3 CDL patients).

Key words: endoscopic diagnostics, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, endoscopic treatment, stomach resection according to Billroth I.

Úvod

Resekce žaludku podle Billrotha I (B I) se provádí velice zřídka. Při této operaci se odstraní pouze antrum žaludku a pylorus, a žaludek je k duodenu napojen podél velké křivky, což znázorňuje Obr. 1.

Soubor nemocných a metodika

U pacientů se stavem po resekcí žaludku podle B I trvalo studium souboru 20 let (listopad roku 1994 – prosinec roku 2014). V práci byli retrospektivně hodnoceni 3 pacienti po resekcí žaludku podle B I, kdy indikací k této operaci byla ve všech 3 případech nehojící se ulcerace prepylorické oblasti žaludku.

Při ERCP jsme používali standardní endoskopy i endoskopická instrumentária jako u normální anatomické situace.

Z endoskopů jsme tedy používali videoduodenoskopy – videolateroskopy (tedy endoskopy s laterální optikou) Olympus, TJF 140, TJF 160, nebo TJF 180 – kdy se vždy jednalo o terapeutický videolateroskop, s širokým terapeutickým kanálem (o průměru 4,2 mm).

Základní technika ERCP a následných terapeutických endoskopických výkonů byla v našem i zahraničním písemnictví opakovaně popsána (1–7).

K premedikaci jsme používali midazolam 2,5–5 mg a butylscopolamin 20–40 mg frakcionovaně intravenózně periferní kanylou, a při bolestivé reakci pak fentanyl 0,1 mg intravenózně.

K RTG zobrazení pankreatobiliárního systému při ERCP jsme používali neionizovanou jodovou kontrastní látku Omnipaque 300.

Endoskopickou papilotomii (EPT) jsme prováděli vždy standardním způsobem, tedy jako u normální anatomie.

Konkrementy byly z hepatocholedochu extrahovány Dormia košíky nebo extrakčními balonky. V případě výskytu příliš objemného konkrementu jsme nejprve provedli jeho mechanickou litotrypsi.

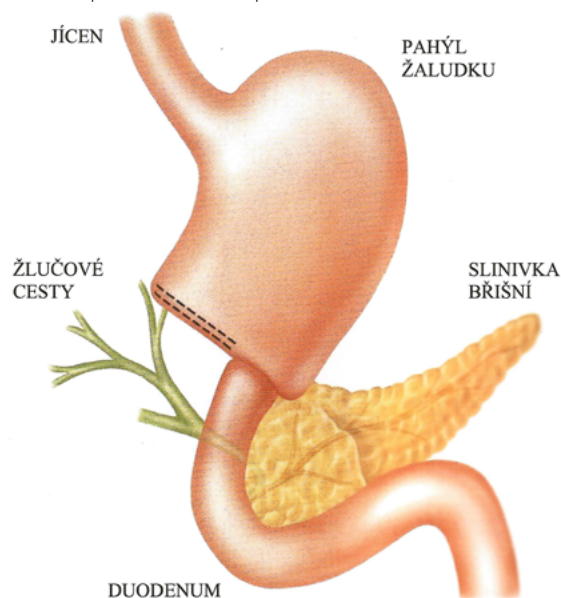
Charakteristiku našeho souboru 3 pacientů po resekcí žaludku podle B I uvádí Tab. 1.

Výsledky

V našem souboru 3 pacientů byla indikací k provedení ERCP u všech těchto 3 nemocných cholestáza. Konkrétně se vždy jednalo o bolesti charakteru biliární koliky, které byly následovány vznikem obstrukčního ikteru. Na sonografii byla vždy přítomna dilatace extrahepatálních žlučovodů se suspektní choledocholitiazou (CDL).

U těchto 3 nemocných po resekcí žaludku podle B I jsme tedy při ERCP dosáhli 100% kanylační úspěšnosti – tedy u 3 pacientů ze 3 (tedy 100% úspěšnost diagnostické ERCP). U všech těchto 3 pacientů byla při ERCP nalezena CDL.

Obr. 1. Stav po resekcí žaludku podle Billrotha I



Tab. 1. Pacienti po resekcí žaludku podle Billrotha I

CHARAKTERISTIKA SOUBORU 3 pacientů po resekcí žaludku dle B I			
	Počet	%	Průměrný věk
Muži	2	67	74
Ženy	1	33	70
Celkem	3	100	72

Dále pak u všech těchto 3 pacientů s patologickým nálezem CDL na ERCP byla bezprostředně po diagnostické ERCP realizována endoskopická léčba, jejímž úvodním krokem byla vždy standardním způsobem (tedy jako u normální anatomie) provedená suficientní endoskopická papilotomie (EPT). Následně byla provedena endoskopická extrakce veškeré CDL z hepatocholedochu do duodena.

Celkem byla tedy terapeutická ERCP kompletně úspěšná u všech 3 pacientů ze 3 (100% ze 3), u kterých byla původně endoskopická léčba zahájena.

V našem souboru 3 pacientů se nevyskytly žádné komplikace, a to ani perprocedurální, ani postprocedurální.

Diskuze

U pacientů po resekcí žaludku podle B I je posun endoskopu do duodena typicky snazší než u normální anatomie gastrointestinálního traktu, ale vizualizace Vaterovy papily (VP) je obtížnější. Jak papila minor, tak VP jsou z pochopitelných důvodů umístěny více proximálně než u normální anatomie. Při zkrácení endoskopu je možné vidět VP po razantní rotaci endoskopu ve směru hodinových ručiček. Při chybění pyloru je

však ukotvení endoskopu obtížné a dosažení stabilní pozice endoskopu k následné kanylaci ústí VP může být také poměrně složité. V takovéto situaci je žádoucí pracovat v pozici zavedení větší délky endoskopu, poněvadž ústí VP je lépe zobrazitelné a endoskop je umístěn stabilněji (8).

V dostupné literatuře jsme nenalezli údaje z jiných pracovišť o výsledcích terapeutické ERCP u pacientů po resekci žaludku podle B I.

LITERATURA

1. Vavrečka A, et al. Diagnostická a léčebná endoskopie žlčových cest a pankreasu. Bratislava: Osveta 1988.
2. Keil R, Lochmanová J, Námešný I, et al. Řešení benigních stenóz žlučových cest. Miniinvasivní terapie 1998; 3: 33–35.
3. Keil R. Akutní biliární pankreatitida – endoskopická terapie ano nebo ne? Vnitř Lék 2002; 48: 847–850.
4. Zbořil V, Cigánková E, Studeník P, et al. ERCP v diagnostice a terapii komplikací jaterních transplantací. Čes Slov Gastroent 1999; 53: 47–50.
5. Procházková V, Konečný M, Král V, et al. ERCP v diagnostice a léčbě biliárních komplikací laparoskopické cholecystektomie. Čes Slov Gastroent 1999; 53: 140–144.
6. Jurgoš L, Kužela L, Hrušovský Š, et al. Gastroenterologie. 1. vyd. Bratislava: Veda 2006.
7. Novotný I. Pankreatobiliární terapeutická endoskopie u pacientů geriatrického věku. Čes Ger Rev 2007; 5: 78–84.
8. Lo SK. ERCP in surgically altered anatomy. In: Baron T, Kozarek R, Carr-Locke D. ERCP. 1st ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier 2008.

Závěr

I navzdory těmto nezanedbatelným úskalím při ERCP u pacientů po resekci žaludku podle B I (kdy obtížnější je zejména vizualizace VP, ukotvení endoskopu a dosažení jeho stabilní pozice k následné kanylaci ústí VP) jsme měli u všech těchto našich nemocných (3 pacienti s CDL) 100% úspěšnost diagnostické i terapeutické ERCP.

Vzdělávejte se on-line a získáte kredity

ON-LINE Medicína KURZ pro praxi

Připravili jsme pro vás první on-line vzdělávací kurz určený především pro všeobecné praktické lékaře pro dospělé a internisty. Kurz je výbornou alternativou postgraduální edukace vedle klasických kongresů a časopisů, na které navazujete. Připraveno je 6 videí přednášek s mezioborovým pojetím.

SOLEN MEDICAL EDUCATION



1

Kurz je ohodnocen 2 kredity v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu ČLK č. 16. Registrace je zdarma. Po zhlédnutí všech edukačních zdrojů a úspěšném absolvování závěrečného testu alespoň na 80 % vám bude certifikát zaslán na e-mail, pomocí kterého jste se registrovali.

PŘEDNÁŠKY

- **Zánětlivá bolest zad jako časný příznak spondyloartritid** – MUDr. Jan Voříšek, Oddělení klinické farmakologie, FN Plzeň
- **Desatero pro správnou diagnostiku a léčbu chronických žilních onemocnění** – MUDr. Petra Zimolová, Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
- **Whiplash syndrom** – MUDr. Martina Kováří, Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství, 2. LF UK Motol, Praha
- **Blokátory protonové pumpy: indikace, kontraindikace, interakce, vedlejší účinky** – MUDr. Radek Kroupa, Ph.D., Interní gastroenterologická klinika, FN Brno
- **Trazodon jako lék 1. volby v léčbě deprese** – MUDr. Jan Hubeňák, Ph.D., Psychiatrická klinika, FN Hradec Králové
- **Omega-3 nenasycené mastné kyseliny a deprese** – MUDr. Jan Hubeňák, Ph.D., Psychiatrická klinika, FN Hradec Králové

TERMÍN: září 2020 – srpen 2021
dostupný na online.solen.cz

ODBORNÝ GARANT:
doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
Ústav farmakologie, LF UP a FN Olomouc

DĚLKA KURZU: 100 min.

POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.

POČET KREDITŮ: 2

Kontaktní osoba:

Mgr. Kristýna Slouková

+420 773 779 632, sloukova@solen.cz

online.solen.cz →



ZLATÝ PARTNER



STŘÍBRNÍ PARTNERI



MEDIÁLNÍ PARTNERI



Nozokomiální methemoglobinemie

Jan Táborský¹, Martin Střelka¹, Marcela Káňová², Zdeněk Kořístek³, Šárka Blahutová³,
Roman Černohorský¹, Tomáš Mičkal¹

¹Interní oddělení Nemocnice Nový Jičín, a. s.

²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF OU a FN Ostrava

³Klinika hematonekologie LF OU a FN Ostrava

Methemoglobinemie je vzácná porucha hemového železa, při které jsou atomy dvojmocného železa oxidovány na železo trojmocné. Trojmocné železo váže kyslík s daleko vyšší afinitou (posun disociační křivky doleva) a hemoglobin ztrácí svoji schopnost transportovat kyslík do tkání. V článku je prezentována kazuistika pacientky s methemoglobinemií nejasné příčiny, která se rozvinula za hospitalizace na JIP. Dále jsou v textu prezentovány možné příčiny methemoglobinemie a terapeutické možnosti tohoto život ohrožujícího stavu.

Klíčová slova: kyselina askorbová, lokální anestetika, methemoglobinemie, metylenová modř.

Hospital-acquired methemoglobinemia

Methemoglobinemia is rare condition of hem iron. Ferrous form iron (Fe^{2+}) is oxidised to Ferric form (Fe^{3+}). Methemoglobin has reduced ability to release oxygen to tissues and thereby leads to tissue hypoxia. We present case of patient with methemoglobinemia of unknown etiology. Methemoglobinemia developed during hospitalization. Different causes of methemoglobinemia and also a treatment possibilities are discussed.

Key words: ascorbic acid, local anesthetic, methemoglobinemia, methylene blue.

Úvod

Methemoglobinemie je vrozená či získaná porucha, při které je kation železa zvýšeně oxidován z železnatého (Fe^{2+}) na železitý (Fe^{3+}). Tím se hemoglobin mění na methemoglobin, který má výrazně vyšší afinitu ke kyslíku. Dochází k posunu disociační křivky kyslíku doleva s následnou tkáňovou hypoxií. Strukturní změna také snižuje schopnost vázat kyslík, což snižuje jeho vazebnou kapacitu. Většina autorů uvádí jako patologickou koncentraci vyšší než 1 % methemoglobinu v žilní krvi. V literatuře lze však dohledat i cut off 2 % (1).

Kazuistika

Na urologické oddělení okresní nemocnice byla přijata 60letá žena s uroinfektem. Pacientka byla do té doby sledována pouze v nefrologické ambulanci pro membranózní glomerulonefritidu s nefrotickým syndromem (diagnóza stanovena biopsií ledviny v únoru roku 2017). V minulosti byla na terapii kortikosteroidy a cyklosporinem s dobrým efektem, ale sama si léčbu opakovaně ukončila. Nyní medikovala pouze

rosuvastatin, kyselinu acetylsalicylovou a fixní kombinaci perindopril/indapamid/amlodipin. Kouřila do 3 cigaret denně, alergická anamnéza byla negativní, stejně tak i v rodinné anamnéze jsme nenašli žádné pozoruhodnosti. Při příjmu byla pacientka hypotenzní (TK 85/60 mm Hg, puls 92/min) a febrilní – teplota v axile byla 38,2 °C. Kromě bilaterálně pozitivního tapottement byl fyzikální nález chudý. Laboratorní nález kromě známek zánětu a počínajícího renálního postižení nevykazoval výrazné patologie: CRP (C-reaktivní protein) 407 mg/l, leukocyty $13,5 \times 10^9/l$, urea 26 mmol/l, kreatinin 106 $\mu\text{mol/l}$ (na poslední ambulantní kontrole urea 8,29 mmol/l, kreatinin 51 $\mu\text{mol/l}$). Hemoglobin 99 g/l odpovídal jejím chronickým hodnotám. V močovém sedimentu mimo vysoce pozitivní leukocyty i erytrocyty byly přítomny i bakterie (gramnegativní tyčky). Nitrity byly negativní. Ultrazvukem byla vyloučena obstrukce urotraktu a byla zahájena terapie cefotaximem 1 g à 8 hod a balancovanými krystaloidy. Navzdory uvedenému léčbě se stav pacientky zhoršil, došlo k progresi hypotenze a anurii. Proto byla pacientka následující den přeložena na interní JIP k další péči.

Při příjmu na JIP pacientka tlakově hraniční (TK 105/60 mm Hg, puls 78/min), subfebrilní (37,1 °C) a kromě nově zjištěného šelestu nad aortální chlopní je i fyzikální nález shodný s příjmem z urologie. Laboratorně je lehký pokles CRP (328 mg/l), prokalcitonin je vysoký (25,8 µg/l), laktát jen lehce elevovaný (3,2 mmol/l). Pacientka byla nadále hydratována a pro prohloubení hypotenze bez reakce na volumovou výzvu byly nasazeny vazopresory. Navzdory obnovení perfuzního tlaku nedošlo k restartování diurézy, proto byla 4. den zahájena kontinuální dialýza (continual renal replacement therapy – CRRT) v režimu CVVHD (kontinuální veno-venózní hemodialýza) s regionální citrátkaalciovou koagulací. Při této terapii se stav pacientky stabilizoval, vazopresory jsme vysadili a 7. den byla ukončena CRRT s obnovením diurézy. Desátý den hospitalizace došlo ke skokovému zhoršení stavu. Pacientka byla apatická, lehce cyanotická, v laboratorních nálezech dominovala nově hemolytická anémie (Hb 67 g/l, bilirubin 92 µmol/l, z toho konjugovaný 61 µmol/l, LD (laktátdehydrogenáza) 36 µkat/l, trombocyty 100 × 10⁹/l – pokles z 220 × 10⁹/l, INR (mezinárodní normalizovaný poměr, international normalized ratio) 1,3, aPTT ratio (aktivovaný parciální tromboplastinový čas, activated partial thromboplastine time) 1,2, antitrombin 124%). Ostatní laboratorní markery hemolýzy, např. haptoglobin, hemopexin či volný hemoglobin, nebylo možno „ve službě“ vyšetřit. Jako příčina deteriorace bylo zvažováno onemocnění ze skupiny mikroangiopatických hemolytických anémií (MAHA), postupně jsme však vyloučili diseminovanou intravaskulární koagulaci, trombotickou trombocytopenickou purpuru, hemolyticko-uremický syndrom i heparinem indukovanou trombocytopenii. V odpoledních hodinách progredovala cyanóza až hnědé zbarvení kůže navzdory oběhové stabilitě a jinak normálnímu nálezu při fyzikálním vyšetření. Proto jsme pojalí podezření na methemoglobinemii, která byla následně potvrzena laboratorně (MetHb 30%). V první fázi bylo podáno 5 g kyseliny askorbové (bez efektu na hladinu MetHb) a následně opakovaně transfuze. Pro postupné zhoršování stavu vědomí byla pacientka zaintubována a napojena na umělou plicní ventilaci (režim BiPAP, PEEP 4 cm H₂O, FiO₂ 0,40, dechový objem kolem 400 ml). S další deteriorací stavu byla později FiO₂ zvyšována až na 1,0 ve snaze o využití hypersaturované plazmy jako nosiče kyslíku. Jako antidotum jsme podali metylenovou modř (methylthionin chloridum, Provelue) v dávce 100 mg, kterou jsme s odstupem 2 h zopakovali. Ani přes opakované podání antidota však nedocházelo k poklesu MetHb, proto jsme od dalšího podávání metylenové modři ustoupili. Kromě čistě logistických potíží (omezené zásoby antidota a nutnost jeho dovozu z centrálního skladu antidot) nás k změně terapeutického postupu vedla i progredující hemolýza, která mohla být jak příčinou selhání metylenové modři, tak i jejím nežádoucím účinkem.

Po vyčerpání konvenčních terapeutických postupů (podání metylenové modři a kyseliny askorbové) jsme opakovali podání transfúzí a pro riziko hypervolemie a hyperviskózního syndromu jej doplnili venepunkcemi (výsledné zbarvení kůže a sklér Obr. 1 a 2).

Jedenáctý den hospitalizace byla pacientka přeložena na KARIM spádové fakultní nemocnice. Při příjmu je stav pacientky kritický. Pacientka má hnědočerně zbarvenou kůži, je mírně prosáklá, s krvácivými projevy z dutiny ústní, nosní, krvácí ze vstupů. Bulby jsou ve středním postavení, bělmo je také zbarveno dohněda, zornice se jeví

izokorické, miotické. Oběhově je nestabilní, noradrenalin v dávce 2 mg/hod (vstupní laboratoř: pH 7,01, laktát 9,1 mmol/l, kalemie 6 mmol/l, MetHb 35 %, trombocyty 39 × 10⁹/l, současně i vysoké parametry zánetu leukocytóza 56 × 10⁹/l, PCT 5,86 µg/l, IL6 160 ng/l). Antibiotickou terapii eskalujeme na linezolid, meropenem. Ihned zahajujeme ve spolupráci s Klinikou hematooonkologie a Krevním centrem terapeutickou výměnnou erythrocytaferézou, při které bylo podáno 14 ERD, což odpovídalo 1,5násobku celkového objemu erythrocytů v krevním oběhu. Hladiny methemoglobinu však dostatečně neklesají ze vstupních 35 % na 10 %. Opakovaně je nutná korekce vnitřního prostředí. Vzhledem k hemolytickému stavu po ukončení erythrocytaferézy jsme navázali s plazmaferézou (8 × FFP, došlo tedy k výměně celého objemu plazmy) a dále pro anurii v šokovém stavu kontinuální dialýzou. Přes provedenou erythrocytaferézu kritický stav pacientky progreduje a následně zmirá během dalších 24 h pod obrazem refrakterního šoku.

Přes veškerou snahu o identifikaci příčiny methemoglobinemie jsme v tomto směru nebyli úspěšní. Z níže uváděných léků, které mohou methemoglobinemii způsobit (Tab. 1), dostala pacientka 30 ml 1% roztoku trimecainu (Mesocain) s.c. při zavádění cévních vstupů. Proti lokálním anestetikům (LA) jako spouštěčům methemoglobinemie u naší pacientky svědčí delší časový odstup od aplikace léků. K příznakům methemoglobinemie by mělo dojít během několika desítek minut, nikoliv v odstupu 5 dní od podání. Další příčinou by mohla být kontaminace dialyzačního roztoku. Avšak na téže šarži roztoků byla paralelně dialyzovaná druhá pacientka v kritickém stavu, u které se methemoglobinemie nerozvinula (methemoglobin byl opakovaně vyšetřen na bed-side analyzátoru v rámci odběrů při CRRT s regionální citrátkaalciovou antikoagulací, je součástí panelu na ABR z tepny). Teoreticky mohla vést k rozvoji methemoglobinemie i nastupující sepsis s nadprodukcí oxidu dusnatého jako výrazného oxidačního činidla pro hemoglobin.

Stejně jako spouštěč, zůstává nejasná i velmi špatná terapeutická odezva. Selhání terapií kyselinou askorbovou lze vysvětlit její nízkou dávkou. Jako možná příčina selhání terapie metylenovou modří připadá v úvahu nepoznaný enzymatický deficit pentozafosfátové dráhy (ovšem u deficitu glukóza 6-fosfát dehydrogenázy (G6PD), který je vázaný na X chromozom, je existence homozygotky v české populaci extrémně nepravděpodobná, nicméně jej vyloučit zcela nelze. Deficit G6PD nebyl za časových důvodů vyšetřen). Účinek metylenové modři je závislý na in-taktních erythrocytech, u hemolýzy selhává (1). Důsledkem těžké methemoglobinemie může být právě probíhající intravaskulární hemolýza, tzv. methemoglobinem-indukovaná hemolýza. V uveřejněných kazuistikách je nejčastěji vyvolána aromatickými aminosloučeninami (nitrobenzen, anilin), čínská review uvádí 1 146 případů, kdy intravaskulární hemolýza vedla k renálnímu i jaternímu selhání, ale v 98 % byla kurabilní (2). Avšak příčina perzistující methemoglobinemie po provedené erythrocytaferéze je málo častá. Podobnou kazuistiku získané methemoglobinemie s hladinou metHb 82,3%, nicméně u mladého muže, kde byla stejně jako v našem případě léčba metylenovou modří, kyselinou askorbovou, hyperbaroxií a erythrocytaferézou neúspěšná, vyprovokovala expozice aminofenolu. Podobnost je i v rozvoji intravaskulární hemolýzy. V důsledku chronickému vystavování se sloučenině podobné anilinu došlo k rozvoji trombotické mikroangiopatie (mikroangiopatická hemolýza,

Obr. 1. Barva kůže pacientky při MethHb 44,6%



Obr. 2. Barva sklér pacientky při MethHb 44,6%



elevace LDH, trombocytopenie, oligurie). V případě popisovaném danou kazuistikou však pacient přežil. Ke zlepšování stavu došlo až po nasazení výměnné plazmaferézy (methemoglobin pozvolna klesal, bylo nutno opakování plazmaferézy v 6 následujících dnech). Plazmaferéza přerušila „začarovaný kruh“ mezi methemoglobinem-indukovanou hemolýzou, endoteliální dysfunkcí a další hemolýzou. Volný hemoglobin vyvazuje oxid dusný z endotelu, následuje vazoparalýza, zvýšená agregace trombocytů (3).

Methemoglobinemie

Hemoglobin je metaloprotein vyskytující se v červených krvinkách v průměrném množství 28–32 pg na jeden erytrocyt. Jeho hlavním úkolem je transport kyslíku z plic do tkání. Pro plnění transportní funkce je nezbytné, aby železo v hemu bylo dvojmocné (Fe^{2+}). Pouze dvojmocné železo může vázat a následně uvolňovat kyslík dle aktuálního pO_2 . V důsledku neustálého působení oxidačních činidel dochází v těle k permanentní přeměně Fe^{2+} na Fe^{3+} (a tím k vzniku methemoglobinu). Hladina methemoglobinu je však v důsledku redukční kapacity organismu neustále udržována velmi nízká (do 1–3%). Pokud hladina methemoglobinu překročí 1 %, je stav označován jako methemoglobinemie.

U člověka je hemové železo chráněno před oxidací NADH-methemoglobinreduktázou (někdy označovanou jako cytochrom b5 reduktáza) a NADPH-methemoglobinreduktázou. Pro jejich správnou činnost jsou nezbytné kofaktory NAHD a NADPH, na jejichž produkci se podílí enzymy pyruvátkináza a G6PD (Obr. 4). I jejich deficit se tedy může projevit methemoglobinemií. Methemoglobinemie vzniká, pokud jsou enzymy deficitní či defektní (vrozená methemoglobinemie) nebo pokud je jejich redukční kapacita překročena v důsledku působení toxinu (získaná methemoglobinemie).

Hereditární methemoglobinemie

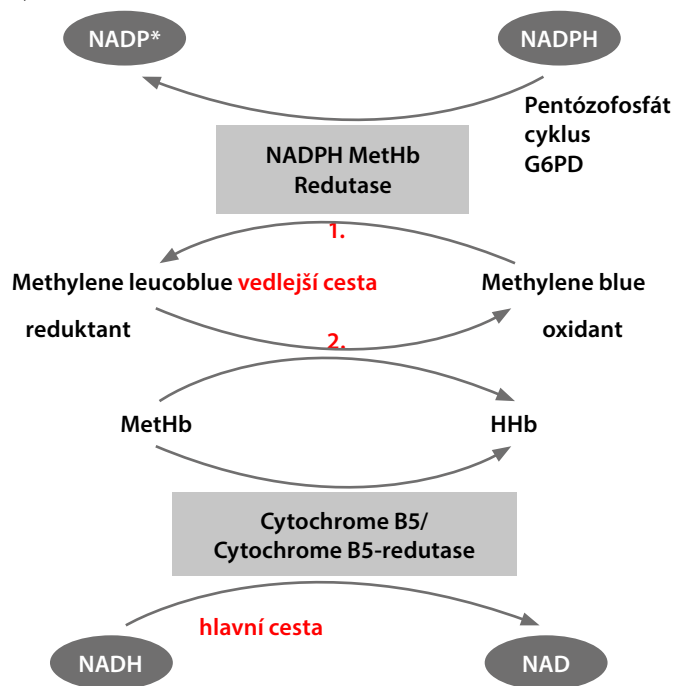
Hereditární methemoglobinemie (recessive congenital methemoglobinemia – RCM) je vzácné autozomálně recesivně dědičné onemocnění způsobené deficitním enzymem NADH cytochrome b5 reduktázou. Jeho prevalence v běžné populaci je velmi nízká, nicméně přesná data nejsou dostupná. Jsou známy uzavřené populace, kde v důsledku příbuzenského křížení je prevalence vyšší. Příkladem mohou být Yakutové ze Sibíře, Athabaskové a indiáni z kmene Navajo.

RCM se vyskytuje v minimálně 4 typech, které se odlišují klinickými projevy a genetickým pokladem. Typ I je podmíněn mutací v genu *CYB5R3*, a kromě typického zbarvení kůže, které je patrné již od narození, nemá závažnější klinické projevy. U některých pacientů se mohou objevovat bolesti hlavy, únava a námahová dušnost. Typ II je asociován s mutací v *Cb5R* genu, projevuje se typickým kožním koloritem a závažnými neurologickými poruchami (mikrocefalie, mentální retardace, růstová retardace, strabismus). Typ III má stejný genetický defekt jako typ II, ale chybí neurologické projevy. Typ IV je velmi vzácný, projevuje se pouze kožními projevy.

Další příčinou vrozené methemoglobinemie je výskyt abnormálního hemoglobinu, nejčastěji jde o hemoglobin M, v jehož molekule byl tyrosin zaměněn za histidin, což snižuje redukcí železitého na železnatý

Schéma 1. Patofyziologické cesty redukce methemoglobinu.

Upraveno dle (4)



iont. V těchto případech je dědičnost autozomálně dominantní. Cyanóza je přítomná brzy po porodu.

Získaná methemoglobinemie

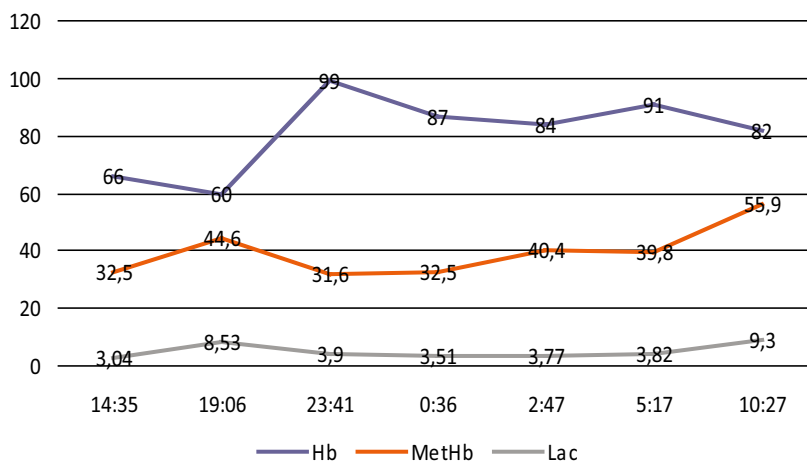
Získaná methemoglobinemie vzniká v důsledku přetížení redukční kapacity výše uváděných enzymů. Příčinou mohou být některé léky (Tab. 1) či toxiny. Z toxinů se jedná nejčastěji o dusitany (či dusičnany – ty jsou ve střevě redukovány působením bakterií na dusitany) pocházející z hnojiv, chemických postřiků a odpadních vod, či anilínová barviva. K methemoglobinemii jsou nejnáchylnější děti do 6 měsíců v důsledku snížené jaterní syntézy methemoglobin-reduktázy (5). K prevenci nadměrné expozici dusitany a dusičnany jsou v ČR nastaveny přísné limity pro pitnou vodu (dusitany 0,5 mg/l a dusičnany 50 mg/l).

Lokální anestetika jako příčina methemoglobinemie

V literatuře jsou opakovaně popsány kazuistiky a série případů závažných methemoglobinemií po aplikaci lokálních/topických anestetik (LA). Velké soubory ukazují incidenci methemoglobinemie 0,035–0,15 % pacientů podstupujících zákrok s lokální anestézií (6, 7). Z dostupné literatury jednoznačně plyne, že riziko methemoglobinemie se mezi jednotlivými preparáty liší. Nejvyšší riziko je spojeno s esterovým LA benzokainem. Námí použité LA Mesocain (trimecain) patří do modernější skupiny amidových lokálních anestetik, která mají výskyt NÚ nižší. Nicméně i amidové LA prilokain a v menší míře i subkutánně podávaný trimecainu chemicky velmi podobný lidokainu jsou s methemoglobinemií spojovány (8, 9). Data pro trimecain nejsou ve světové literatuře k dispozici.

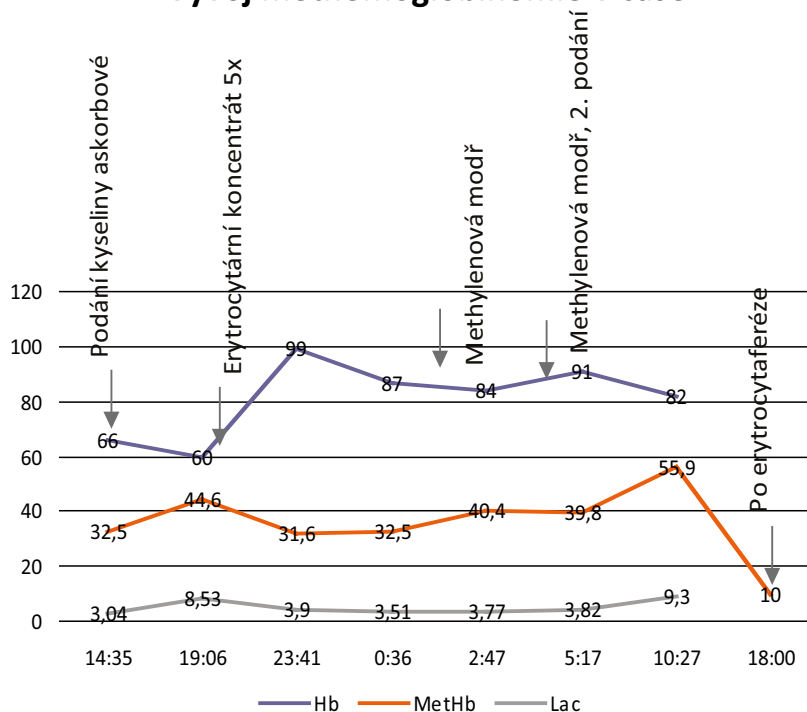
Rizikovými faktory rozvoje methemoglobinemie jsou hospitalizace v době výkonu a systémová infekce, které obě zvyšují riziko methemoglobinemie až 10krát (6, 8), anémie zvyšují riziko 1,9krát (6). Sepse výrazně zvyšuje uvolňování oxidu dusného. NO vede k produkci methemoglobinu.

Vývoj methemoglobinémie v čase



		23.4.			24.4.				
		14:35	19:06	23:41	0:36	2:47	5:17	10:27	18:00
pO ₂	kPa	11,4	9,49	26,1	23,92	26,22	20,59	?	
sat O ₂	%	99,5	99,5	100	99,5	99,5	99,5	99,3	
Hb	g/l	66	60	99	87	84	91	82	
MetHb	%	32,5	44,6	31,6	32,5	40,4	39,8	55,9	
Lac	mmol/l	3,04	8,53	3,9	3,51	3,77	3,82	9,3	

Vývoj methemoglobinémie v čase



	14:35	19:06	23:41	0:36	2:47	5:17	10:27	18:00
Hb	66	60	99	87	84	91	82	
MetHb	32,5	44,6	31,6	32,5	40,4	39,8	55,9	10
Lac	3,04	8,53	3,9	3,51	3,77	3,82	9,3	

Tab. 1. Léky vyvolávající methemoglobinemii (volně dle (29))

Analgetika a antipyretika	fenacetin, acetaminofen (paracetamol), fentanyl, celecoxib
Antikonvulziva	fenobarbital, fenitoin, valproát
Antiinfektiva	sulfonamidy, dapson, clofazimin, nitrofurantoin, chlorochine, primaquine, rifampicin
Psychofarmaka	trazodon
Vazodilatačně působící léky	nitroglycerin, izosorbid-dinitrát, nitroprusid sodný, oxid dusný
Vitaminy	vitamin K3
Topická anestetika	benzokain, lidocain, prilocain
Ostatní	metylenová modř (ve velkých dávkách nebo u jedinců u deficitem G6PD), metoslopramid, rasburikáza, plody bobu obecného (Vicia Faba)

Tab. 2. Příznaky methemoglobinemie (volně dle (30))

koncentrace methemoglobinu v %	symptomy
pod 10%	bez příznaků
10–20%	cyanóza, hnědé zbarvení kůže
20–30%	úzkost, únava, bolesti hlavy, světlolachost, tachykardie
30–50%	únava, zmatenost, nevolnost, tachypnoe
50–70%	koma, křeče, maligní arytmie, acidóza
70% a více	smrt

moglobinu (10). Vliv kardiálních a plicních komorbidit je ještě menší (6). Dopad renální insuficience se v jednotlivých studiích liší (6, 7). U naší pacientky byly splněny obě nejrizikovější podmínky.

Hemodialýza a methemoglobinemie

Ve světové literatuře je uváděno několik případů, kdy se u pacientů na hemodialýze (HD) vyvinula methemoglobinemie. U ambulantních pacientů na domácí dialýze byla příčinou kontaminace vody v domácím zdroji, nejčastěji ve studni (11). U hospitalizovaných pacientů na kontinuální náhradě funkce ledvin byla jako příčina identifikována neadekvátní clearance chloraminu z vodovodního řadu (12, 13). Řešením byla v obou případech výměna filtru. U nás na JIP filtr měněn nebyl a ani u nikoho s předchozích či následujících pacientů se klinické známky methemoglobinemie nerozvinuly.

Projevy methemoglobinemie

Klinické projevy methemoglobinemie jsou závislé na hladině methemoglobinu. Prvním projevem je modré či modrohnědé zbarvení kůže. Methemoglobin, na rozdíl od jasně červeného hemu, je totiž tmavý, což dává krvi, v závislosti na koncentraci, namodralou až čokoládově hnědou barvu. U lehkých, především vrozených, poruch se jedná o jedinou klinickou známku. Pokud je porucha vrozená, může být toto zbarvení kůže trvalé. Z oblastí s vysokou prevalencí RCM jsou známy celé „modré rodiny“.

S narůstající koncentrací methemoglobinu se začínají projevovat i symptomy z tkáňové hypoxie (Tab. 2).

Terapie

Základem léčby methemoglobinemie je ukončení účinku vyvolávajícího agens, nejčastěji se totiž setkáme se získanou methemoglobinemii. Léčbou první volby je podání metylenové modři (methylthionium chloride) a donorů elektronů (kyselina askorbová, riboflavin),

kteří mohou pomoci cestou NADPH methemoglobinreduktázy zbavit se organismu nadbytku methemoglobinu. Terapie má být zahájena u symptomatických pacientů s hladinou > 20% MetHb, u asymptomatických > 30% MetHb (14).

Kyselina askorbová

Kyselina askorbová je silné redukční činidlo a účastní se celé řady enzymových reakcí. Nabízí se proto jako ideální terapeutická možnost methemoglobinemie. Není překvapivé, že se v této indikaci používá již od poloviny minulého století (15). Dávkování u methemoglobinemie není ustálené a jednotlivé studie nabízí různá dávkovací schémata (300 mg/kg i.v. bolus, 300 mg i.v. během 24 hod, a 10 g i.v. IV během 6 hod) (16).

Stejně jako dávkování, není zcela jasná ani pozice kyseliny askorbové v terapeutickém algoritmu. Lékem první volby je u RCM I. typu, kdy veškerý požadovaný efekt je „kosmetické“ odstranění cyanózy. V literatuře existuje vesměs shoda, že může být lékem volby pro získanou methemoglobinemii v regionech či subpopulacích, kde je vysoká prevalence deficitu G6PD, pro riziko hemolytické anemie po podání metylenové modři těmto pacientům (viz dále) či u pacientů s renální insuficiencí a těhotných (17). Ve kterých situacích by již kyselina askorbová neměla být použita jako lék volby, není přesně známo. Dle některých autorů by to mělo být určeno klinickým stavem pacienta (18), jiné zdroje udávají cut off limity 20% methemoglobinu + přítomnost symptomů (19) či 30% methemoglobinu bez ohledu na symptomy (20).

Metylenová modř

Metylenová modř je obecně akceptována jako terapie volby pro většinu pacientů. Pomocí NADPH-methemoglobin reduktázy je redukována na leukomethylenovou modř. Ta dále vystupuje jako donor elektronů, což vede k redukci methemoglobinu na hemoglobin.

K přeměně methylenové modři na leukomethylenovou modř je třeba koenzym NADPH vznikající při metabolismu glukózy pentózofosfátovou drahou (ve které je G6PD prvním a rychlost limitujícím enzymem). To je důvodem, proč metylenová modř u pacientů s deficitem G6PD nejen nefunguje, ale může sama vést k hemolýze či methemoglobinemii (de novo vznikající či prohloubení preexistující methemoglobinemie). Methemoglobinemie indukovaná metylenovou modří dle dostupných literárních údajů reaguje na podání kyseliny askorbové (21).

Doporučené dávkování je 1–2 mg/kg tělesné hmotnosti podávané krátkou 5minutovou infuzí. Dávku je možné po hodině opakovat při případě rekurentních či perzistujících symptomů, nebo pokud methemoglobin zůstává výrazně zvýšený (22).

Hyperbarická terapie

Je dle mnoha autorů řazena mezi alternativní metody terapie methemoglobinémie, nicméně přesvědčivá data o její účinnosti stále chybí (23, 24). HBO redukuje koncentraci methemoglobinu, dle některých údajů, o 8% za h (25).

Výměnná erythrocytaferéza

Výměnná erythrocytaferéza je rescue postupem v případech, kdy je terapie MM kontraindikována, není dostupná či selhala. V literatuře jsou na toto téma dostupná pouze kazuistická sdělení vesměs s příznivým výsledkem. Po nahrazení pacientových erythrocytů dárcovskými klesá MetHb na hodnoty blízké 0, a pokud nedojde k opakovanému působení oxidačního činidla, je stav vyřešen (26–28).

LITERATURA

1. Bradberry SM. Occupational methaemoglobinaemia mechanisms of production, features, diagnosis and management including the use of methylene blue. *Toxicol Rev* 2003; 22: 13–17.
2. Song P, Li X, Yan Y. Analysis of the literature on acute aromatic amino or nitro-compounds poisoning. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2014; 32: 366–369.
3. Shatila W, Verma A, Adam S. Plasmapheresis in severe methemoglobinemia following occupational exposure. *Transfusion and Apheresis Science* 2017; 56: 341–344.
4. Souza do Nascimento T, Otávio Lami Pereira R, Luiz Dias de Mello H, et al. Methemoglobinemia: from diagnosis to treatment. *Rev Bras Anesthesiol* 2008; 58: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942008000600011>
5. Richard Alyce M, Diaz James H, Kaye AD. Reexamining the Risks of Drinking-Water Nitrites on Public Health. *The Ochsner Journal* 2015; 14: 392–398.
6. Gian M, Novaro MD, Herbert D, et al. Benzocaine-induced methemoglobinemia: Experience from a high-volume transesophageal echocardiography laboratory. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 170–175.
7. Kane GC, Hoehn SM, Behrenbeck TR, et al. Benzocaine-Induced Methemoglobinemia Based on the Mayo Clinic Experience From 28 478 Transesophageal Echocardiograms: Incidence, Outcomes, and Predisposing Factors. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1977–1982.
8. Mutlu M, Erduran E, Aslan Y. Acquired methemoglobinemia in infants. *Turk J Haematol* 2011; 28: 131–134.
9. Barash M, Reich KA, Rademaker D. Lidocaine-induced methemoglobinemia: a clinical reminder. *J Am Osteopath Assoc* 2015; 115: 94–98.
10. Ohashi K, Yukioka H, Hayashi M, et al. Elevated methemoglobin in patients with sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 713–716.
11. Carlson DJ, Shapiro FL. Methemoglobinemia from Well Water Nitrites: A Complication of Home Dialysis. *Ann Intern Med* 1970; 73: 757–759.
12. de Torres JP, Strom JA, Jaber BL, et al. Hemodialysis-associated methemoglobinemia in acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1307–1309.
13. Medarof BI, Pahwa S, Reed S, et al. Methemoglobinemia Caused by Portable Dialysis in the Critically. *Crit Care Med* 2017; 45: e232–e235.
14. Skold A, Cosco DL, Klein R. Methemoglobinemia: pathogenesis, diagnosis, and management. *South Med J* 2011; 104: 757–761.
15. Sievers RF, Ryon JB. Congenital idiopathic methemoglobinemia: favourable response to ascorbic acid therapy. *Arch Intern Med (Chic)* 1945; 76: 299–307. doi:10.1001/archinte.1945.00210350045007
16. Cortazzo JA, Lichtman AD. Methemoglobinemia: a review and recommendations for management. *J Cardiothorac Vas Anesth* 2014; 28: 1043–1047.
17. Faust AC, Guy E, Baby N. Local Anesthetic-Induced Methemoglobinemia During Pregnancy: A Case Report and Evaluation of Treatment Options. *J Emerg Med* 2018; 54: 681–684.
18. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med* 1999; 34: 646–656.
19. Toker I, Yesilaras M, Tur FC, et al. Methemoglobinemia caused by dapsone overdose: Which treatment is best? *Turk J Emerg Med* 2016; 15: 182–184.
20. Waller HD, Benöhr HC, Tigges FJ. On the mechanism of ascorbic acid induced methemoglobin reduction of human erythrocytes. *Klin Wochenschr* 1977; 55: 955–964.
21. Balwani MR, Bawankule CP, Ramteke V, et al. Methylene Blue Induced Methemoglobinemia with Acute Kidney Injury in a Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase-deficient Patient. *Indian J Nephrol* 2017; 27: 465–467.
22. Methylthionium chloride Proveblue 5 mg/ml solution for injection, SPC, dostupné z <https://www.ema.europa.eu>
23. Prchal JT. Clinical Features, Diagnosis, and Treatment of Methemoglobinemia. UpToDate Web site <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-treatment-of-methemoglobinemia>; Accessed 12.02.14
24. Hoffman RS, Nelson LS, Howland MA (eds.). Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2007: 977–985.
25. Hunter L, Gordge Ldargan PI, Wood DM. Methaemoglobinaemia associated with the use of cocaine and volatile nitrites as recreational drugs: A review. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 18–26.
26. Patnaik S, Natarajan MM, James EJ, et al. Methylene blue unresponsive methemoglobinemia. *Indian J Crit Care Med* 2014; 18: 253–255.
27. Lockhart V, Ong M. 367 Red Blood Cell Exchange for Treatment of Acquired Methemoglobinemia in a Hospitalized Patient: A Case Report. *American Journal of Clinical Pathology* 2018; 149: S159–S160.
28. Khetarpal A, Kotwal U. Role of Automated Therapeutic Red Cell Exchange in the Setting of Acute Methemoglobinemia: Our Experience. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2018; 34: 143–145.
29. Alanazi M. Drugs may be Induced Methemoglobinemia. *Journal of Hematology & Thromboembolic Diseases* 2017; 10.4172/2329-8790.1000270.
30. Mark Barash DO, Keith AR, Rademaker D. Lidocaine-Induced Methemoglobinemia: A Clinical Reminder. *The Journal of the American Osteopathic Association* 2015; 115: 94–98.

Plazmaferéza

Ačkoli v současné době chybí indikace plazmaferézy v terapii methemoglobinémie, může být rescue postupem v odstranění oxidačního činidla, odstranění volného hemoglobinu a tím umožní přerušit intravaskulární hemolýzy

Závěr

Cílem článku je upozornit na vzácný, avšak potenciálně fatální nežádoucí účinek běžně užívaných léků. Pokud je methemoglobinémie zavčas rozeznána a je dostatečně energeticky postupováno, je většinou rychle a efektivně léčitelná metylenovou modří. Ve vzácných případech však pacienti na iniciální léčbu nereagují a je třeba použít některé z rescue postupů. S jejich aplikací je však v českých podmínkách minimum zkušeností.

Postihnutie tráviaceho traktu pri zmiešanej chorobe spojivového tkaniva (Sharpovom syndróme)

Lenka Nosáková, Martin Schnierer, Peter Bánovčin, Katarína Stašková, Martin Ďuríček, Rudolf Hyrdel

Interná klinika – gastroenterologická JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

Sharpov syndróm (mixed connective tissue diseases – MCTD) je veľmi zriedkavé autoimunitné ochorenie spájajúce klinické príznaky systémového lupusu, systémovej sklerózy, polymyozitídy a reumatoidnej artritídy. Klinické prejavy sú veľmi rôznorodé. U niektorých pacientov býva postihnutý tráviaci trakt v rôznom rozsahu. Najčastejšie býva postihnutý pažerák a pacienti sa sťažujú na dysfágiu. Morfológicky je toto postihnutie podobné postihnutiu pažeráka pri systémovej sklerodermii. V tejto kazuistike popisujeme jedinečný prípad ťažkého tráviaceho traktu manifestujúceho sa poruchami motility pažeráka, kachektizáciou, ascitom a opakovanými ileóznymi stavmi.

Kľúčové slová: ascites, kachexia, poruchy motility pažeráka, Sharpov syndróm.

Gastrointestinal tract involvement in mixed connective tissue disease (Sharp syndrome)

Mixed connective tissue diseases (MCTD) is a very rare autoimmune disease connecting clinical signs of systemic lupus, systemic sclerosis, polymyositis and rheumatoid arthritis. Clinical manifestations are very diverse. In some patients, the digestive tract is affected in varying degrees. The esophagus is affected most often, and patients are complaining of dysphagia. Morphologically, this disorder is similar to the injury in systemic scleroderma. In this case, we describe a unique case of a severe damage of digestive tract manifested by esophageal motility disorders, cachectization, ascites, and repeated ileus conditions.

Key words: ascites, cachexia, esophageal motility disorders, mixed connective tissue disease.

Úvod

Sharpov syndróm (mixed connective tissue diseases – MCTD) je veľmi zriedkavé autoimunitné ochorenie spájajúce klinické príznaky systémového lupusu, systémovej sklerózy, polymyozitídy a reumatoidnej artritídy. Prvýkrát bol tento syndróm popísaný pred zhruba 40 rokmi, napriek tomu dodnes neexistuje jednoznačný konsenzus v zmysle definície, klasifikácie a liečby tohto ochorenia (1–4). Prevalencia sa udáva zhruba 1–9 prípadov na 100 000 obyvateľov. Obyčajne postihuje mladších ľudí vo veku od 15–35 rokov, častejšie sú postihnuté ženy. Klinické prejavy sú veľmi rôznorodé, od nespecifických symptómov, ako je únava a subfebrilita po vysoko špecifické symptómy pre autoimunitné choroby, ako sú Raynaudov fenomén, artralgie, artritídy, myozitídy, periunguálne hemorágie a sklerodaktýlia. U niektorých pacientov sú prítomné poruchy motility pažeráka, pleuritída, perikarditída, pľúcna hypertenzia. Etiológia MCTD je nejasná. Diagnostika je zložitá, väčšina pacientov máva vysoké titre

anti-U1-ribonukleoproteínu (RNP) a anti-U1-70 protilátok. Liečba je podobná ako u iných autoimunitných chorôb, zahŕňa podávanie NSAID, imunosupresív alebo nízkych dávok kortikoidov. V prípadoch ťažkého systémového postihnutia viscerálnych orgánov sa v liečbe využívajú imunosupresíva. Prognóza je zvyčajne dobrá, až 80 % pacientov preživa 10 rokov. Vo všeobecnosti však prognóza závisí od viscerálneho postihnutia. Pacienti s klinickými prejavmi systémovej sklerodermie, s prítomnou pľúcnou hypertenziou mávajú horšiu prognózu.

Postihnutie tráviaceho systému pri tomto ochorení je relatívne časté a býva prítomné v rozmedzí od 66–74% (5). Z gastrointestinálneho traktu býva najčastejšie postihnutý pažerák. Pacienti sa sťažujú na dysfágiu, manometrické vyšetrenie pažeráku odhalí prítomnosť ťažkej poruchy motility, podobne ako pri systémovej sklerodermii (6–8). Z iných príznakov môže byť prítomná tzv. protein-losing enteropathia, akútna pankreatitída, perforácia čreva a. i.

Kazuistika

Náš pacient bol 53-ročný muž bez závažnejšieho interného predchorobia, bez chronickej medikácie. V apríli roku 2017 navštívil spádového gastroenterológa pre dyspeptický syndróm s vomitom, pyrózou a hnačkami. Podstúpil EGD, bioptické vzorky z duodena preukázali prítomnosť intraepiteliálnych lymfocytov, bez atrofie klkov. Ďalším nálezom bola infekcia *Helicobacter pylori* (HP). Bola započatá eradikačná terapia. Ťažkosti pacienta však neustupovali, následne v tom istom mesiaci bol hospitalizovaný na internom oddelení pre úporný vomitus, GERD a nemožnosť per os príjmu. Počas hospitalizácie bola realizovaná RTG pasáž ezofágu s nálezom stagnácie kontrastnej látky nad kardiou. Po stabilizovaní klinického stavu a preliečení HP infekcie bol prepustený. Následne sa u neho objavili opuchy nôh, rozvoj ascitu a progresívne chudnutie. V júli roku 2017 bol pacient hospitalizovaný pre mechanický ileus tenkého čreva. Ako príčina bola stanovená obštrukcia tuhú stolicou, s nutnosťou operačného riešenia. Nasledovalo obdobie opakovaných hospitalizácií pre subileózne stavy, ktoré nevyžadovali operačné riešenie, boli zvládnuté konzervatívne. Pre opuchy dolných končatín bolo doplnené vyšetrenie nefrológom, ktorý stav zhodnotil ako nefrotický syndróm nejasnej etiológie. Pacient absolvoval aj reumatologické vyšetrenie, kde bolo vyslovené podozrenie na MCTD a bolo doporučené doplniť vyšetrenie špecifických protilátok. V decembri roku 2017 bol opäť hospitalizovaný pre subileus, ascites, edémy a hypoproteinémiu. Za účelom diferenciálnej diagnostiky ascitu, hnačiek, kachexie a progresívneho úbytku hmotnosti (celkovo

Tab. 1. Prehľad niektorých výsledkov laboratorných vyšetrení u pacienta

Glukóza	3,7 mmol/l
Urea	12,9 mmol/l
Kreatinín	44 μmol/l
CRP	78,2 mg/l
Celkové bielkoviny	44,9 g/l
Albumín	20,8 g/l
Reumatický faktor	5,4 kU/l
Železo	8,6 μmol/l
Celková bielkovina v moči	1,760 g/l
Hemoglobín	81 g/l
p-ANCA	negatívni
ANA	negatívni
anti Ro – 52	+++
anti RNP	+++

42 kg za 9 mesiacov) bol pacient preložený na naše oddelenie Internej kliniky gastroenterologickej. Pri príjme na naše oddelenie bol pacient kachektický, boli prítomné edémy dolných končatín, ascites, výrazná hypotrofia svalstva, Raynaudov fenomén na prstoch horných a dolných končatín (Obr. 1 a 2). Pri výške 185 cm bola pacientova hmotnosť 50 kg. Laboratórne bola prítomná ťažká hypoproteinémiu, sideropénia a elevácia CRP (výsledky niektorých laboratorných vyšetrení uvádza tab. 1). V prvom kroku realizujeme diagnostickú punkciu ascitu. Získaná vzorka bola biochemicky a mikrobiologicky vyšetrená, ascites vykazoval charakter transudátu, cytologické vyšetrenie preukázalo prítomnosť lymfocytárno-histiocytárneho infiltrátu bez prejavov akútneho zápalu

Obr. 1. Pacient pri príjme na oddelenie Internej kliniky gastroenterologickej UN Martin



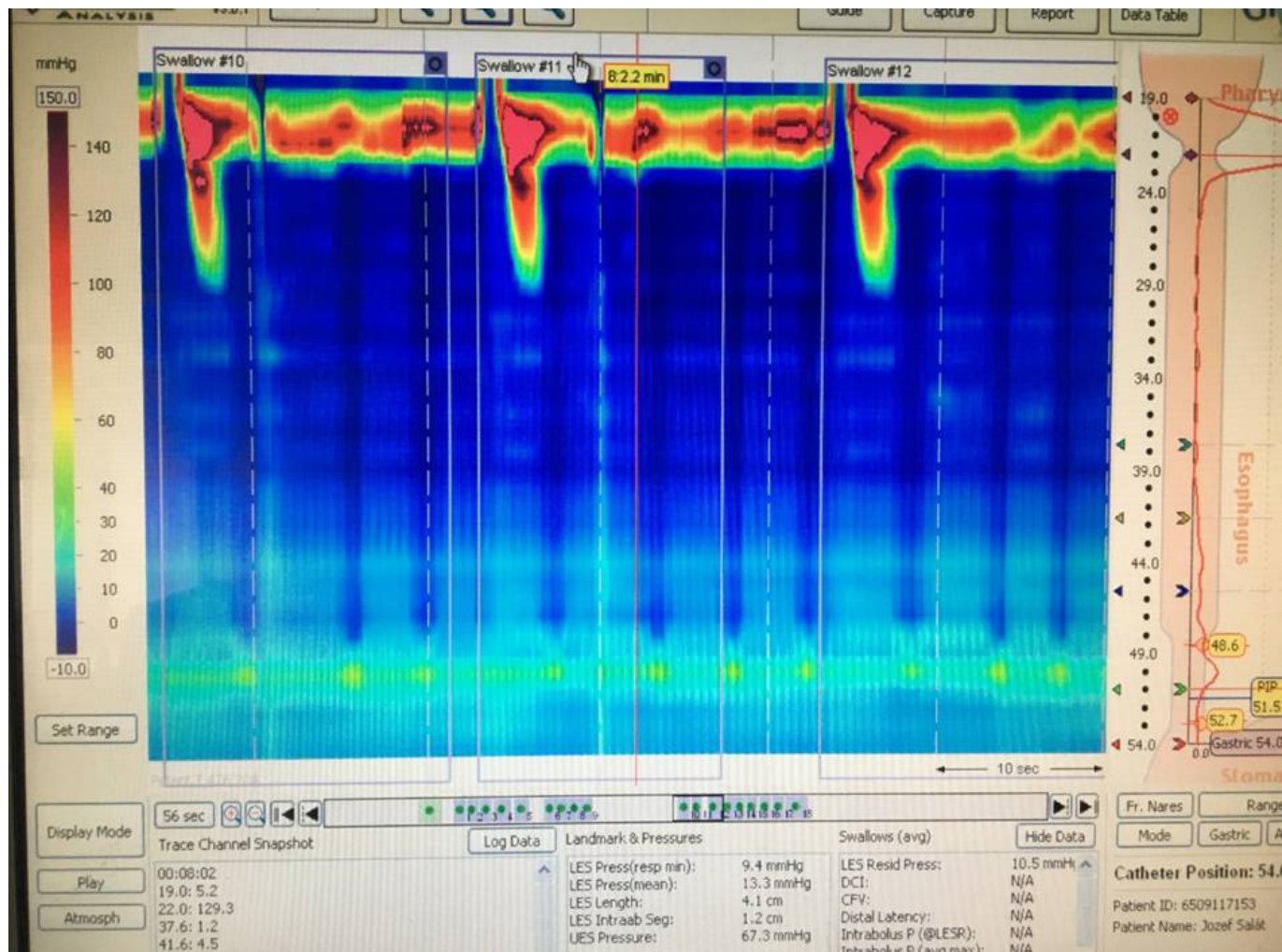
Obr. 2. Raynaudov syndróm a periunguálne hemorágie**Obr. 3.** RTG pasáž tráviacim traktom – vpravo pozápalové zmeny hrubého čreva, vľavo obraz dilatácie pažeráka so zúžením v oblasti kardie a stagnáciou kontrastnej látky

alebo malígnej proliferácie. Doplníme odporúčané vyšetrenie auto-protiľátok, ktoré poukazuje na pozitívitu anti-Ro-52 a anti-RNP. V rámci pátrania po príčine tráviacich ťažkostí pacienta doplníme sériu špecifických vyšetrení. EGD zobrazuje dilatáciu pažeráku, bez prítomnej peristaltiky a peptické zápalové zmeny. Kolonoskopické vyšetrenie okrem hemoroidov a mierne dilatovaného pľotického čreva nepreukázalo vážnejšiu patológiu. Realizujeme kontrastné vyšetrenie pasáže celým tráviacim traktom s nálezom suspektnej achalázie kardie. Prítomné

sú zápalové resp. pozápalové zmeny od céka po colon sigmoideum. Bolo vyslovené podozrenia na entero-enterálnu fistulu v oblasti jejuna (Obr. 3). Doplníme scintigrafické vyšetrenie gastrointestinálneho traktu s nálezom normálnej evakuácie žalúdka, prítomný je však výrazne rozšírený pažerák so spomalenou pasážou a aberantný obraz tenkého čreva v laterálnej časti brušnej dutiny vľavo so záverom, že sa môže sa jednať o atypicky rozšírenú kľučku pred parciálne obštruovanou distálnejšou časťou tenkého čreva, event. o funkčný slepý pahýľ. Realizovaná

Postihnutie tráviaceho traktu pri zmiešanej chorobe spojivového tkaniva (Sharpovom syndróme)

Obr. 4. HR manometria pažeráka – obraz ťažkej poruchy motility, bez prítomnosti propulzívnej peristaltiky, oblasť dolného ezofageálneho zvierča relaxuje dostatočne



Obr. 5. Obraz pacienta pri demitácii z oddelenia



MR enterografia nález entero-enterálnej fistuly nepotvrďuje. V rámci diferenciálnej diagnostiky dysfágie a achalázie realizujeme HR manometriu pažeráka. Táto poukazuje na prítomnosť ťažkej poruchy motility pažeráka v zmysle aperistaltiky dľa Chicagskej klasifikácie (Obr. 4), bez prítomnosti propulzívnej peristaltiky, nie sú však prítomné panezofageálne presurizácie a oblasť dolného pažerákového zvierača relaxuje dostatočne. Kontrolné reumatologické vyšetrenie sponuje diagnózu MCTD s ťažkým difúznym postihnutím tráviaceho traktu, prítomnosťou Raynaudovho syndrómu, prítomnosťou periunguálnych hemorágií s pozitívnym kapilaroskopickým nálezom, serozitídou a nefrotickým syndrómom. Realizujeme PET CT vyšetrenie, ktoré vylučuje malignitu. Bola zahájená vysoko nutričná parenterálna terapia, liečba hypoproteínémie a liečba kortikosteroidmi. Vzhľadom k závažnosti stavu je zvažovaná aj liečba imunosupresívami. Na tejto liečbe však dochádza k zlepšeniu klinického stavu, prírastku na váhe (Obr. 5), preto od liečby imunosupresívami upúšťame. Ako príčina pacientových gastrointestinálnych ťažkostí bola stanovená základná diagnóza Sharpov syndróm s postihnutím tráviaceho traktu.

Diskusia

Sharpov syndróm je veľmi zriedkavé autoimunitné ochorenie spojiva. Čo sa diagnostiky autoimunitných ochorení týka, najdôležitejšie je na ne myslieť. Ťažké postihnutie viscerálnych orgánov je zriedkavé, vo všeobecnosti má toto ochorenie dobrú prognózu. Klinický obraz tohto ochorenia je veľmi variabilný a zahŕňa široké spektrum symptómov v závislosti od toho, ktorý konkrétny systém je postihnutý. Postihnutie tráviaceho systému býva časté a prítomné je až u 70% pacientov s MCTD (5). Najčastejšie býva postihnutý pažerák, ako tomu bolo aj u nášho pacienta. V literatúre sú popisované ako najčastejšie klinické prejavy pálenie záhy a dysfágia. Až 1/3 pacientov však môže byť úplne asymptomatických (9, 10). Vyšetrenie pažeráka HR manometriou odhalí vo väčšine prípadov ťažkú poruchu motility v zmysle aperistaltiky (11, 12). Obraz je nápadne podobný postihnutiu pažeráka pri systémovej sklerodermii, väčšinou však nemá taký závažný charakter (7, 9). U nášho pacienta však bola prítomná závažná porucha motility

celého tráviaceho traktu. Poruchy motility sa však môžu objaviť v ktorejkoľvek časti gastrointestinálneho traktu, aj keď je to zriedkavé. Čo sa týka patofyziologického mechanizmu spôsobujúceho tieto poruchy, ten nie je presne známy. Niektorí autori zastávajú názor, že poškodenie spôsobujú autoprotílátky napádajúce hladkú svalovinu tráviaceho traktu, gangliónové bunky Auerbachového plexu, stenu ciev a svalových vlákien, čo vedie k dysfágií (13). Z jednej štúdie realizovanej postmortem u pacientov s MCTD boli prítomné histopatologické zmeny vnútornej cirkulárnej vrstvy svaloviny, predominantne v dolných 2/3 pažeráku (14).

Čo sa týka postihnutie obličiek, vo všeobecnosti sa považovalo za zriedkavé. Podľa dostupných zdrojov je renálne poškodenie prítomné u 10–50% pacientov s MCTD (15–17). Poškodenie obličiek ma zvyčajne histopatologický charakter membranózneho glomerulonefritídy, nefrotický syndróm býva prítomný až u 75% týchto pacientov s poškodením obličiek (16).

Pri závažnom poškodení orgánov je štandardne doporučovaná liečba kortikosteroidmi, niekedy v kombinácii s imunosupresívami (18). Z literatúry je zaujímavý fakt, že títo pacienti väčšinou dobre reagujú na liečbu kortikosteroidmi, s postupnou úpravou klinického stavu, napriek tomu, že morfológické zmeny na postihnutých orgánoch pretrvávajú (16–18).

Záver

Sharpov syndróm je zriedkavé autoimunitné ochorenie náročné na diagnostiku pre svoj rozmanitý obraz. V tejto kazuistike popisujeme jedinečný prípad ťažkého postihnutia tráviaceho traktu a obličiek pri tomto syndróme s progresívnou kachektizáciou, poruchou motility pažeráka a rozvojom ascitu. Pre správny manažment takéhoto pacienta je potrebná intenzívna terapia, prechodne parenterálna nutričná podpora a mutlidisciplinárny prístup. Základom liečby je podávanie kortikosteroidov. V prípade nedostatočného efektu a ťažkého orgánového postihnutia je možné do liečby pridať imunosupresíva.

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci operačného programu Výskum a vývoj pre projekt: Meranie kinetiky cilií respiračného traktu, ITMS kód projektu: 26220220019, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

LITERATÚRA

- Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, et al. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30: 95–111.
- Aringer M, Steiner G, Smolen JS. Does mixed connective tissue disease exist? *Yes. Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 411–420.
- Swanton J, Isenberg D. Mixed connective tissue disease: still crazy after all these years. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 421–436.
- Sharp GC. MCTD: a concept which stood the test of time. *Lupus* 2002; 11: 333–339.
- Marshall JB, Kretschmar JM, Gerhardt DC, et al. Gastrointestinal manifestations of mixed connective tissue disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 1232–1238.
- Gutierrez F, Valenzuela JE, Ehresmann GR, et al. Esophageal dysfunction in patients with mixed connective tissue diseases and systemic lupus erythematosus. *Digestive Diseases and Sciences* 1982; 27: 592–597.
- Doria A, Bonavina L, Anselmino M, et al. Esophageal involvement in mixed connective tissue disease. *Journal of Rheumatology* 1991; 18: 685–690.
- Fagundes MN, Caleiro MT, Navarro-Rodriguez T, et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. *Respiratory Medicine* 2009; 103: 854–860.
- Schneider HA, Yonker RA, Longley S, et al. Scleroderma esophagus: a nonspecific entity. *Ann Intern Med* 1984; 100: 848–850.
- Nica AE, Alexa LM, Ionescu AO, et al. Esophageal disorders in mixed connective tissue diseases. *J Med Life* 2016; 9: 141–143.
- Hyrdel R, Bánovčin P, Ďuriček M. Poruchy motility pažeráka – Chicagska klasifikácia, v 3.0. *Gastroent Hepatol* 2015; 69: 130–138.
- Kroupa R, Dolina J, Hep A, et al. pH-metrie a manometrie jícnu. Současné postavení diagnostických metod. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2006; 60: 149–156.
- Reichlin M. Problem in differentiating SLE and mixed connective-tissue disease. *N Engl J Med* 1976; 295: 1194–1195.
- Kamataki A, Uzuki M, Sawai T. Histopathological Change of Esophagus related to Dysphagia in Mixed Connective Tissue Disease, *Seminars in Dysphagia Renne Speyer and Hans Bogaardt, IntechOpen*, DOI: 10.5772/60509. Available from: <https://www.intechopen.com/books/seminars-in-dysphagia/histopathological-change-of-esophagus-related-to-dysphagia-in-mixed-connective-tissue-disease>.
- Bennett RM, Spargo BH. Immune complex nephropathy in mixed connective tissue disease. *Am J Med* 1977; 63: 534–541.
- Kitridou RC, Akmal M, Turkel SB, et al. Renal involvement in MCTD: a longitudinal clinicopathologic study. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 16: 135–145.
- Kobayashi S, Nagase M, Kimura M, et al. Renal involvement in mixed connective tissue disease. *Am J Nephrol* 1985; 5: 282–289.
- Prakash MD, Luthra HS, Divertie MB. Intrathoracic manifestations in MCTD. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 813–821.

Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2020

abbvie



AMGEN®

Cardiovascular



Vnitřní lékařství Ročník 66, 2020, číslo E-6**Předseda redakční rady:**

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

Užší redakční rada:

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.,
 MUDr. Hana Šarapátková, Ph.D., MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.,
 prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.,
 prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Širší redakční rada:

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,
 prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD.,
 MPH, doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.,
 prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc., prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA,
 prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,
 prof. MUDr. Marián Mokáč, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,
 MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,
 prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,
 prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
 doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

**Vydavatel:**

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o. s.
 Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359

Adresa redakce:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
 tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz
 tel: +420 725 003 510

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN

Obchodní oddělení:

Mgr. Martin Jiša, jisa@solen.cz
 tel.: +420 734 567 855

**Vydavatel nenese odpovědnost za údaje
 a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

**Reprodukce obsahu je povolena pouze
 s přímým souhlasem redakce.**

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit
 či stylisticky upravovat.**

Na otisknutí rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2020
 je 1040 Kč.

Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
 e-mailem: predplatne@solen.cz,
 telefonem: +420 734 254 064

Předplatné v SR:

Cena předplatného (vč. poštovného a balného) na rok 2020 je 9,50 €.

Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja
 Stará Vajnorská 9, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3

Infolinka: 0800 188 826,

e-mail: predplatne@abompkapa.sk, www.ipredplatne.sk

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (on-line)

Citační zkratka: Vnitř Lék.**Časopis je indexován v:**

EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,
 Bibliographia medica Českoslovacica, Bibliographia medica Slovaca,
 Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



Zvolte účinný přípravek
v lékopisné čistotě^{1,2},
zvolte Diozen®



ZENTIVA

Vnitřní lékařství

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz