

Pediatric pro praxi

2023

3

www.solen.cz | www.pediatricpropraxi.cz | ISSN 1213-0494 | Ročník 24 | 2023

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Tonutí – základní postupy a možnosti prevence

Úžeh a úpal v dětském věku

Autoimunitní onemocnění jater v dětském věku

Slunce a dětská kůže

Imunodysregulačné aspekty detí s Downovým syndrómom

SDĚLENÍ Z PRAXE

Prader-Willi syndrom v kazuistikách

Diferenciální diagnostika artralgií a artritid – diagnostické možnosti v ambulanci praktického lékaře pro děti a dorost – kazuistiky a shrnutí pro praxi

Syndrom louskáčku u chlapce s makroskopickou hematurií, často opomíjená diagnóza

Subglotická cysta jako příčina dušnosti u kojence

Kraniofaciální synostóza – Crouzonův syndrom

KLINICKORADIOLOGICKÁ DIAGNÓZA

Vrozená kožní melanocytóza u vietnamského novorozence s lymfangiomem

PRO SESTRY

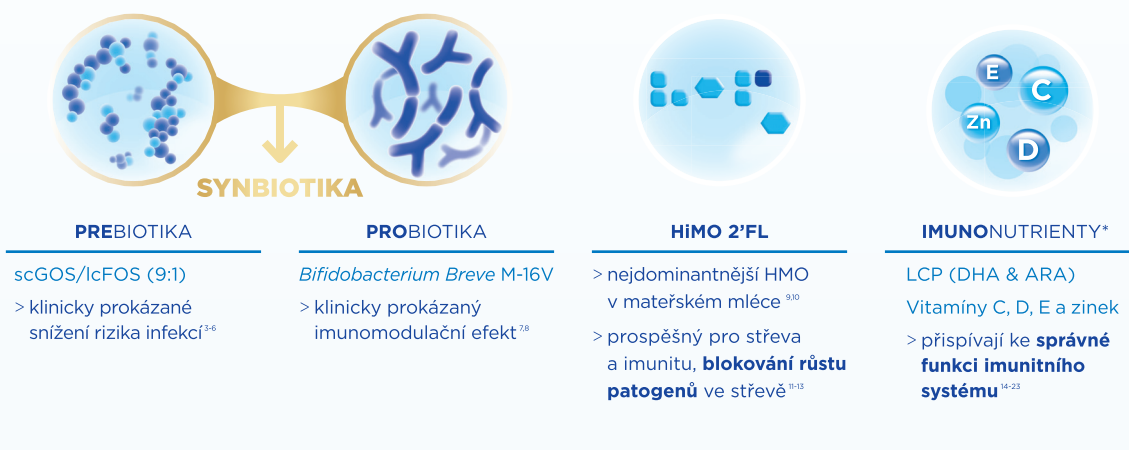
Podpora kojení nezralého novorozence



NUTRILON® PROfutura CESARBIOTIK™

Speciálně vyvinutá **receptura se synbiotiky^{1,2} pro děti narozené císařským řezem, které nemohou být kojeny**

ROZVOJ STŘEVNÍ MIKROBIOTY A PODPORA IMUNITNÍHO SYSTÉMU³⁻²³



HMO = oligosacharid mateřského mléka. HIMO 2'FL = Human-identical Milk Oligosaccharide = oligosacharid identický s oligosacharidem v mateřském mléce, 2' fukosyllaktóza.

*podle požadavků legislativy všechna počáteční mléka obsahují vitamíny C, D, E, zinek a kyselinu dokosahexaenovou (DHA)

REFERENCE: 1. Chua M, et al. JPGN, 2017;65:102-106. 2. Lay C, et al. BMC microbiology. 2021. 21(1):191. 3. Bruzzese E, et al. Clin Nutr. 2009;28(2):156-161. 4. Arslanoglu S, et al. J Nutr. 2007;137:2420-2424. 5. Chatchatee P, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;58(4):428-437. 6. Arslanoglu S, et al. J Nutr. 2008;138:1091-1095. 7. Van der Aa LB, et al. Clin Exp Allergy. 2010;40:795-804. 8. Wong CB, et al. Nutrients. 2019;11(6). 9. Thurl S, et al. Nutr Rev. 2017;75:920-933. 10. Erney RM, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;30(2):181-192. 11. Reverri EJ, et al. Nutrients. 2018;10(10):1346. 12. Weichert S, et al. Nutr Res. 2013;33:831-838. 13. Yu ZT, et al. J Nutr. 2016;146:1980-1990. 14. Costantini L, et al. Int J Mol Sci. 2017;18:2645. 15. Hageman, et al. Curr Allergy Asthma Rep. 2012;2:564-573. 16. Lassi ZS, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2020;4(4). 17. EFSA Journal, 2009;7(9):1229,34pp. 18. EFSA Journal, 2014;12(5):3653,9pp. 19. EFSA Journal, 2015;13(7):4182,9pp. 20. EFSA Journal, 2015;13(11):4298,9pp. 21. Carr AC, Maggini S. Nutrients. 2017;9(11):1211. 22. Lewis ED, et al. IUBMB Life. 2019;71(4):487-494. 23. Lee GY, Nim Han S. Nutrients. 2018;10(11):1614.

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ: Kojení je pro dítě to nejlepší a zdravá a vyvážená strava matky je při kojení velmi důležitá. Rozhodnutí nekojit či přestat kojit může být nevratné. Počáteční kojená výživa je určena dětem od narození, pokud nemohou být kojeny. Kojenecká výživa by měla být používána na základě doporučení lékaře nebo osoby kvalifikované v oblasti výživy lidí, farmacie nebo péče o matku a dítě a měla by být zvažena i její finanční dopady. Pro zdraví kojenice je důležité důsledně dodržovat doporučený postup přípravy a dávkování a použití kojené výživy uvedený na obale. Způsob použití a další informace na obalech. Potravinová pro zvláštní výživu. **MATERIÁL JE URČENÝ POUZE PRO ODBORNOU VEŘEJNOST - NENÍ URČEN PRO PACIENTY ANI ŠIROKOU VEŘEJNOST.** 02/2023. BF312735

Krize dětské psychiatrie

To, že je dětská psychiatrie ve své největší krizi, zaznamenal asi každý. Má to několik důvodů. Psychiatrie byla vždy trochu opomíjený obor, léčebny se stavěly na okrajích a za vysokými zdmi a dětská psychiatrie byla takový okrajový přívěšek psychiatrie. Byla vždy ta problematická, neekonomická a musela o své vlastní přežití bojovat. Do většího povědomí se dětská psychiatrie začíná dostávat až v posledních deseti letech. Podařilo se ji znovu prosadit jako atestační obor, zájemců z řad studentů pomalu přibývá, ale abychom uhradili obrovský dluh, který za roky opomíjení vznikl, bude potřeba další usilovné práce a také významných investic.

Mnozí jste určitě zaregistrovali zprávu úřadu veřejného ochránce práv o situaci na lůžkových odděleních dětské psychiatrie. My všichni víme, že podmínky jsou mnohde minimálně nevhovující, spíše katastrofální, ale není fér za to mediálně lynčovat současné zaměstnance či ředitele, jelikož oddělení v takovém stavu již zdědili. Ze všeho nejvíce bychom si přáli, ať se mohou děti léčit v důstojných podmínkách, ale to by vyžadovalo obrovské finanční investice a navýšení personální kapacity.

Vím, že současná situace také významně postihuje pediatriy jak v ambulancích, tak na lůžkových odděleních. Kromě nedostatku dětských psychiatrů a psychologů totiž přibývá dětských pacientů s duševními potížemi a také přibývá vážných duševních

poruch, jakými jsou suicidální chování, psychotické poruchy, poruchy příjmu potravy. Pediatrii jsou na jedinou postaveni před úkoly řešit stavy, se kterými se doposud nesetkali, nebo zcela výjimečně. Jako problematické také vnímám, že z předatestační přípravy pediatrie dětská psychiatrie úplně vypadla. Různé formy sebepoškození se, které se běžně odesílaly akutně k dětským psychiatrům ještě před 5 lety, dnes není dětská psychiatrie kapacitně schopna pojmout. Je důležité odlišit sebepoškození se jako cílené působení si bolesti, které je vlastně v adolescentním věku přirozené, jelikož naše tělo je z evolučního hlediska připraveno na to zažívat v době dospívání bolest, od jednání sebevražedného. Ženy běžně v tomto věku rodily, muži museli podstupovat souboje, aby uživilí a ochránili své společenství. Cílené působení si bolesti je hluboce zakořeněné v různých kulturách včetně té naší. Dříve to bylo tetování, piercingy, postupně se to zjednodušilo na prosté řezání se.

Lůžková oddělení jsou zase vystavena výzám práci s intoxikovanými pacienty, organickým došetřováním psychotických pacientů či vyživování pacientů s poruchou příjmu potravy. Takoví pacienti často na pediatriích čekají na volná lůžka na psychiatrickém oddělení. Víme, že to není nejšťastnější řešení, ale jiné momentálně bohužel není. Ideální by byl vznik akutních psychiatrických lůžek, ale tady se opět dostáváme na začátek, nemáme personál, který by u takových

lůžek pracoval. Spolupráce mezi pediatriy a dětskými psychiatry proto bude muset pokračovat a obávám se, že tlak na pediatrická oddělení bude ještě větší. Počet hospitalizovaných psychiatrických pacientů na pediatriích, kteří čekají na volné lůžko na psychiatrii, bude narůstat a nelze je na pediatrickém oddělení odmítat, protože nic jiného pro ně prostě aktuálně není. Z druhé strany vzniká tlak na lůžková oddělení psychiatrie pro dospělé, ať hospitalizují již adolescenty od 15 let, což se postupně také daří prosazovat. Celkově jde o to, že každý musí přiložit ruku k dílu, ať společnými silami situaci zvládneme.

Ale abych přinesl také trochu optimismu do současné situace, daří se prosazovat také kroky, které by měly vést ke stabilizaci situace. Bude více plně hrazených rezidenčních míst, podařilo se vzkřísit z popela Dětskou psychiatrickou nemocnici v Opařanech, podařilo se otevřít první denní psychiatrický stacionář pro děti 5–11 let v České republice, vznikly první multidisciplinární týmy pro léčbu dětí a adolescentů s duševními poruchami. Všechny nové projekty mají za cíl ulehčit přetížené dětské psychiatrii. Doufáme, že se i v roce 2023 bude dařit realizovat další projekty, které postupně pomohou zlepšit současný stav.

MUDr. Jan Uhlíř

Oddělení psychiatrické,
Fakultní nemocnice Ostrava

TIRÁŽ

Pediatrie pro praxi

Ročník 24, 2023, číslo 3

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Vladimír Mihal, CSc.

Místopředseda redakční rady:

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.

Redakční rada:

MUDr. Jan Boženský, prof. MUDr. Svezozár Dluholucký, CSc., doc. MUDr. Jiří Dort, Ph.D., Mgr. Jaroslava Fendrychová, Ph.D., MUDr. Pavel Frühauf, CSc., MUDr. Michal Goetz, Ph.D., MUDr. Martin Gregora, MUDr. Josef Gut, MUDr. Nora Hradská, MUDr. Alena Machovcová, MBA, MUDr. Jan Pajerek, doc. MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D. MUDr. Ivan Peychl, prof. MUDr. Ludmila Podracká, CSc., MUDr. Luděk Ryba, doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc., MUDr. Jarmila Seifertová, Ph.D. Lucie Sikorová, Ph.D., doc. MUDr. Sylva Skálová, prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D., MUDr. Pavol Šimurka, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc., doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, Ph.D.

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
IČ 25553933

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Eva Kultánová, kultanova@solen.cz,
mob.: 774 712 162

Grafická úprava a sazba: Aneta Děrešová,
deresova@solen.cz

Obchodní oddělení:

Ing. Martina Osecká, osecka@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6
tel.: 233 340 201, mob.: 724 984 450

Předplatné v ČR:

Cena předplatného za 6 čísel + supplementa
na rok 2023 je 1 500 Kč.

Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
e-mailem: předplatne@solen.cz,
telefonem: 585 204 335

Cena elektronického předplatného na rok 2023 je 900 Kč,
lze jej objednat v e-shopu na www.solen.cz.

Všechny publikované články procházejí recenzí.

Registrace MK ČR pod číslem E 10014.

ISSN 1213-0494 (print), ISSN 1803-5264 (on-line)

Citační zkratka: **Pediatr. praxi.**

Časopis je indexován v:

EMBASE, EBSCO, Scopus.

**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 otištění rukopisu
není právní nárok.**

SLOVO ÚVODEM

- 147** MUDr. Jan Uhlíř
Krize dětské psychiatrie

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 151** MUDr. Jakub Jonáš, Ph.D.
Tonutí – základní postupy a možnosti prevence
- 155** MUDr. Sandra Gruberová, MUDr. Beáta Krejčířová, doc. MUDr. Petr Jabandžiev, Ph.D.
Úžeh a úpal v dětském věku
- 158** MUDr. Lucie Gonsorčíková, Ph.D., MUDr. David Bauer, doc. MUDr. Eva Sticová, Ph.D., MUDr. Radim Vyhnánek
Autoimunitní onemocnění jater v dětském věku
- 164** doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.
Slunce a dětská kůže
- 169** MUDr. Peter Kunč, PhD., MUDr. Jaroslav Fábry, PhD., MUDr. Peter Ferenc, PhD., MUDr. Tomáš Strachan, PhD.,
MUDr. Michaela Matiščáková
Imunodysregulačné aspekty detí s Downovým syndrómom

AIDIAN Váš spolehlivý partner v oblasti diagnostiky již 30 let.

Váš **pomocník**
při rozhodování o léčbě.

QuikRead go[®]

Rychlý multifunkční plně automatizovaný
POCT analyzátor

Výsledky jako z laboratoře
(metoda imunoturbidimetrie)

CRP
CRP+Hb
Strep A
iFOBT
HbA1c

nejrychlejší
POCT na
trhu!



www.quikread.cz



Uricult[®] – diagnostika infekcí
močových cest

Uricult[®] Trio / Plus

Identifikace *E. coli* / enterokoků

- Přes **50 let** používán po celém světě
- Snadná kultivace v ordinaci
- Výsledky **rychleji** než z laboratoře
- Cenově výhodné, **úhrada ZP**

Snadné použití!

1. Ponořit / polít
2. Inkubovat
3. Vyhodnotit



Kód
02222



www.uricult.cz

**Podpořte boj proti
mikrobiální rezistenci
na ATB testováním**

- CRP a Strep A na přístroji
QuikRead go[®]
- moči pomocí testů
Uricult[®]



www.tackleamr.com



NATUREVIA®



2 × VÍCE EPA A DHA* OMEGA 3 než běžný rybí olej



EPA a DHA přispívají ke **správné činnosti srdce**
DHA přispívá k udržení **správné činnosti mozku**
a **normálního zraku***

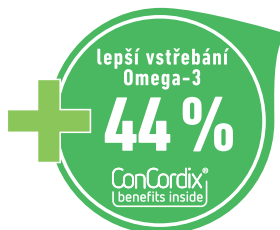
OMEGA 3 SMART KIDS

- 1 želé denně, vhodné pro děti i dospělé
- 100% bez cukru a přírodní příchut
- žádná rybí chuť ani reflux

*DHA 250 mg denně

1 želé obsahuje:

500 mg koncentrovaného rybiho oleje s obsahem min. 360 mg Omega 3,
BEZ cukru, umělých barviv a konzervantů, lepku, laktózy.



NOVINKA

30 ŽELÉ
balení na měsíc

DOPORUČENÁ CENA
233 Kč

OMEGA 3 One-a-Day

- **koncentrovaný** rybí tuk obsahující **75 % omega-3**
- ultra čistý olej z ančoviček z oblasti Peru
- žádná rybí pachut
- farmaceutická čistota bez těžkých kovů a toxinů
- 1 kapsle denně

1 kapsle obsahuje:

1000 mg koncentrovaného rybiho tuku, z toho: EPA 360 mg, DHA 270 mg,
celkem Omega-3 nenasycených mastných kyselin min. 700 mg



60 KAPSLÍ
balení na 2 měsíce

DOPORUČENÁ CENA
340 Kč

Doplňky stravy

www.naturevia.cz

NATUREVIA – vaše cesta ke zdraví

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 175** MUDr. Olga Magnová
Prader-Willi syndrom v kazuistikách
- 179** doc. MUDr. Kateřina Bouchalová, Ph.D., MUDr. Hana Flögelová, Ph.D., MUDr. Zuzana Pytelová, MUDr. Lucie Sulovská, Ph.D., prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MUDr. Jakub Čivrný
Diferenciální diagnostika artralgií a artritid – diagnostické možnosti v ambulanci praktického lékaře pro děti a dorost – kazuistiky a shrnutí pro praxi
- 187** MUDr. Patrik Konopásek, MUDr. Shenali Amaratunga, doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.
Syndrom louskáčku u chlapce s makroskopickou hematurií, často opomíjená diagnóza
- 191** MUDr. Monika Debnárová, MUDr. Veronika Mohylová, doc. MUDr. Karol Zeleník, Ph.D., MBA, doc. MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D., MUDr. Ondřej Jor, Ph.D., prof. MUDr. Pavel Komínek, Ph.D., MBA
Subglotická cysta jako příčina dušnosti u kojence
- 194** MUDr. Miriam El Hussein
Kraniofaciální synostóza – Crouzonův syndrom

KLINICKORADIOLOGICKÁ DIAGNÓZA

- 197** prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., MUDr. Veronika Moškořová, MUDr. Markéta Kalivodová
Vrozená kožní melanocytóza u vietnamského novorozence s lymfangiomem

PRO SESTRY

- 200** Mgr. Jana Kučová, Ph.D.
Podpora kojení nezralého novorozence

ZAZNĚLO NA KONGRESE

- 205** MUDr. Josef Mališ
Infantilní hemangiomy u dětí v klinické praxi

FIREMNÍ INFORMACE

- 209** MUDr. Pavel Kostiuk, CSc., PharmDr. Lucie Kotlářová, PharmDr. Zdeněk Procházka
Střevní dysmikrobie a alergie u dětí: role probiotik a vitaminů v léčbě a prevenci

INFORMACE

- 217** MUDr. Pavel Frühauf, CSc.
Poškození jater vyvolané léky

Tonutí – základní postupy a možnosti prevence

MUDr. Jakub Jonáš, Ph.D.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny,
2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Tonutí patří mezi preventabilní úrazy, jež mají zásadní vliv na morbiditu i mortalitu. Důsledkem tonutí může být, kromě smrti jedince, těžké neurologické postižení. Jeho míra závisí na mnoha faktorech, především je ale závislá na dodávce kyslíku do organismu. Pro kvalitu života je tedy stěžejní co nejčasnější zahájení správně prováděné kardiopulmonální resuscitace s cílem obnovit adekvátní dodávku kyslíku.

Klíčová slova: hypoxie, pediatrie, prevence, resuscitace, tonutí, zástava oběhu.

Drowning – basic procedures and ways of prevention

Drowning is among preventable injuries, having a major impact on morbidity as well as mortality. Fatal drowning results in an individual's death; non-fatal drowning may result in severe neurological impairment. Its degree depends on multiple factors, but is particularly dependent on the oxygen supply to the body. In terms of quality of life, it is thus crucial to initiate properly performed cardiopulmonary resuscitation as early as possible in order to restore adequate oxygen supply.

Key words: hypoxia, paediatrics, prevention, resuscitation, drowning, circulatory arrest.

Úvod

Tonutí je úraz, který vzniká ponořením do kapaliny. Dochází při něm k asfyxii a následně k zástavě oběhu. Pokud dojde k úmrtí do 24 hodin od úrazu, hovoříme o utonutí. Jedná se o preventabilní úraz, který je jednou z nejčastějších traumatických příčin úmrtí. Incidence se liší s věkem. Nejvyšší incidence je u dětí mladších čtyř let, u kterých dochází k tonutí v důsledku nedostatečného dozoru dospělých osob. Druhý vrchol incidence je ve věkové skupině patnáct až devatenáct let, kde je tonutí spojeno s vyšší mírou rizikového chování, vč. užívání alkoholu či drog. Ve většině případů se jedná o jedince mužského pohlaví (1–5).

V případech přežití je determinantou kvality života míra neurologického postižení. To je určeno hypoxicko-ischemickými změnami mozkové tkáně a po obnovení srdeční činnosti i mírou ischemicko-reperfučního poškození (1, 2).

Důležitou roli v minimalizaci následků tonutí hraje včasně zahájená a správně prováděná kardiopulmonální resuscitace a následně pak kvalitní neurointenzivní péče. Esenciální je však prevence samotného tonutí, která zahrnuje např. zabránění přístupu k vodě, nutnost trvalého dozoru, či výuku plaveckých dovedností (4, 5).

Prognóza tonutí je obecně dobrá u těch, kteří jsou po tonutí při vědomí. Podobně tomu tak je u tonoucích s poruchou vědomí, či po proběhlé resuscitaci, pokud tonutí trvalo méně než šest minut. Nepříznivý neurologický výsledek lze očekávat u pacientů, kteří tonuli více než 25 minut. Fatální důsledek tonutí lze předpokládat tam, kde byla pozdně zahájena základní resuscitace, nebo pokud nedojde k obnově spontánní srdeční činnosti do 30 minut adekvátně prováděné rozšířené resuscitace (4, 5).

Stručná patofyziologie tonutí

Ponoření do vody vyvolává tzv. potápěčský (či potápěcí) reflex. Jedná se o fyziologickou obrannou reakci, jejímž cílem je zabránit průniku vody do dýchacích cest a snížit spotřebu kyslíku během ponoření těla ve vodě. Dochází při něm k apnoei, bradykardii a periferní vazokonstrikci. Reflex je nejvýraznější u dětí do věku šesti měsíců. U větších dětí a dospělých dochází ke vzniku bradykardie a periferní vazokonstrikce při vědomém zadržetí dechu a ponoření do vody. Reflex je zprostředkován oftalmickou porcí *nervus trigeminus*, senzitivní oblast zahrnuje okolí nosu a paranazálních dutin. Aferentace vede do mozkového kmene, efekt je zprostředkován aktivací sympatiku pomocí alfa 1 receptorů (vazokonstrikce) a parasimpatiku pomocí M2 receptorů (bradykardie). Efekt reflexu, resp. míra bradykardie, je zesilován chladem, který

dále přispívá k rozvoji periferní vazokonstrikce. Ta má za cíl redistribuci krve k životně důležitým orgánům.

Při pokusu o nádech dojde ke kontaktu vody s laryngem, dochází k podráždění senzorických nervových zakončení (*nervus vagus*) a vzniká laryngospasmus (kontrakce svalů laryngu zprostředkovaná cestou *nervus laryngeus recurrens*). Během něj může dojít k napolykání velkého množství vody do žaludku. Dále trvá apnoe, prohlubuje se hypoxie a hyperkapnie, postupně dochází k poruše vědomí. Ve většině případů dojde při progresi hypoxie k uvolnění laryngospazmu, následují hluboké terminální dechy, při nichž dochází k aspiraci vody, včetně aspirace vody napolykané společně s pevnými částicemi jak z vody, tak ze žaludečního obsahu. Aspirace vyvolá bronchospazmy, naruší vrstvu surfaktantu a způsobí tak vznik atelektáz. Zhoršuje se ventilačně-perfuzní nepoměr, snižuje se plicní compliance a zvyšuje se plicní rezistance. Tím dochází k poruše výměny plynů na alveokapilární membráně, rozvíjí se plicní edém a akutní syndrom dechové tísně (ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome*). Výsledkem je hypoxie, která může zakrátko vyústit v hypoxickou zástavu srdeční činnosti. K poškození surfaktantu a alveokapilární membrány dochází nezávisle na salinitě vody. Rozdíl mezi tonutím ve sladké a slané vodě je spíše teoretický, může se snad projevit až při aspiraci enormního množství vody. Sladké vodě, hypotonické vůči krevní plazmě, je připisován hemodiluční efekt s rozvojem hyponatremie a hemolýzy. Slané vodě naopak efekt hemokoncentrační s rozvojem hypernatremie a hyperkalemie. Avšak pro klinický výsledek neexistují spolehlivá data a navíc je postup při tonutí ve sladké i slané vodě totožný (1–4, 6).

Rozsah hypoxických, ischemických a perfuzních změn, vznikajících po obnovení srdeční činnosti, je určující pro závažnost poškození mozkové tkáně a tedy i míru výsledného neurologického deficitu. Nejen hypoxie, ale i teplota tělesného jádra a rychlost jeho ochlazení určuje závažnost poškození centrální nervové soustavy (CNS). Hypotermii je připisován neuroprotektivní účinek, kdy při rychlém ochlazení tělesného jádra v ledové vodě dochází ke zpomalení metabolismu mozkové tkáně, která tak dokáže odolávat

déle trvající hypoxii, pokud tato ovšem nepředcházela vzniku hypotermie (3, 6).

Nejzávažnějším důsledkem hypoxie CNS je vznik difuzního mozkového edému, který je podkladem nitrolební hypertenze, jež může vyústit až ve smrt mozku. Nejen CNS, ale i ostatní orgánové systémy jsou vystaveny hypoxii. Výsledkem je pak různá míra multiorgánového poškození až selhání. Příkladem je vznik akutní tubulární nekrózy s projevy renální insuficience. Dále dochází k závažným stavům, které se významně podílí na zhoršení morbidity i mortality tonoucích. Patří sem vznik diseminované intravaskulární koagulopatie, která dále prohlubuje míru orgánového postižení. Rovněž se rozvíjí hemolýza a rhabdomyolýza s následnou hemoglobin- a myoglobinurií, jež přispívají k renálnímu selhání. Na zhoršení klinického výsledku má vliv i rozvoj infekce, například při aspiraci kontaminovaného obsahu (1, 2).

Prevence tonutí

Nejlepším způsobem, jak minimalizovat, respektive eliminovat následky tonutí, je tonutí předejít. Dlouhodobý klinický výsledek u pacientů po tonutí je tím horší, čím déle tonuli, s čím delším odkladem byla zahájena neodkladná resuscitace, nebo čím déle trvalo vlastní resuscitační úsilí. Zároveň se na konečném výsledku podílí i předchozí onemocnění tonoucích. Prevence je tedy zaměřená na zabránění kontaktu s vodou (resp. s místem, kde může k tonutí dojít), trvalý dohled nad malými dětmi a neplavci v okolí vodního prostředí, plavecký výcvik, znalost rizik vodního prostředí, trénink v poskytování první pomoci, znalost rizik souběžných onemocnění při pobytu ve vodě, ale i na technické vybavení bazénů či používání záchranných pomůcek.

U nejmenších dětí dochází k tonutí v koupacích vaničkách či vanách. Důvodem bývá nepřítomnost rodiče. Byť výrobci vaniček udávají bezpečnost konstrukce ve vztahu k tonutí, je v tomto případě nejlepší prevencí vůbec dítě neopouštět.

U batolat a předškolních dětí hraje roli při tonutí jejich přirozená zvědavost a neznalost rizik. Nejčastěji tak dochází k tonutí po pádu do domácích bazénů nebo jezírek. V prevenci je důležité zabránit přístupu k nim – používat oplocení, pevná krytí, zamezit přístupu

k žebříku u vyšších nadzemních bazénů, ale třeba i odstranit z bazénu hračky, které přitahují pozornost dítěte, nebo menší bazénky a brouzdaliště vypouštět.

K tonutí ve skupině adolescentů dochází nejčastěji při tzv. rizikovém chování. Zde svou roli sehrává i abúzus alkoholu či drog. Ty se podílí na snížení úsudku, ale i změně fyzické výkonnosti – ztráta rovnováhy, orientace apod. Často je k tonutí přidruženo i jiné poranění např. po skocích do neznámé vody.

Trvalý dozor je vyžadován nad nejmenšími dětmi, neplavci, nebo u dětí s onemocněním, které riziko tonutí zvyšuje. K těmto onemocněním náleží např. epilepsie, obzvláště obtížně farmakologicky kompenzovaná. Riziko tonutí zvyšují i autismus, porucha soustředění s hyperaktivitou (ADHD), nervosvalová onemocnění s různou mírou neurologického či motorického deficitu, nebo onemocnění kardiovaskulárního systému (arytmie, syndrom dlouhého QT intervalu, Brugada syndrom apod.). Při vyšší míře rizika tonutí není důležitá jen nepřetržitá pozornost dozorující osoby, ale i její dostatečná blízkost, na dosah ruky.

K tonutí může dojít i kvůli technickým aspektům bazénů. Například nasátí vlasů či končetiny do nedostatečně chráněného odtoku může způsobit uvíznutí pod hladinou s obtížným vyproštěním. Větší bazény by tak měly obsahovat více menších odtoků, ty by měly být dostatečně kryté, bazén by měl být vybaven systémem přerušujícím vakuum v odtokové soustavě.

Součástí prevence je i přítomnost vyškolených záchránců na veřejných koupalištích, dostupnost pomůcek k vyproštění z vody a k poskytnutí první pomoci, či používání záchranných vest při plavbě apod. (3–5, 6, 8).

První pomoc a přednemocniční péče u tonutí

Cílem první pomoci a přednemocniční péče je co nejrychleji obnovit a dále zachovat adekvátní dodávku kyslíku do organismu. Po bezpečném vyproštění tonoucích z vody je nutné bezprostřední zahájení a správné provádění kardiopulmonální resuscitace (KPR). Tu je možné zahájit iniciálními vdechy ještě ve vodě, pokud to situace dovolí (např. při dosažení mělčiny). Samotná KPR by se měla řídit aktuálně platnými doporučeními. V rámci

odborné přednemocniční péče je třeba pátrat i po sdružených poraněních, zvážit intoxikaci či rozpoznat známky cizího zavinění (4).

Pokud je tonoucí při vědomí, oběhově stabilní a dýchá spontánně bez známek dušnosti, je postačující zahájení oxygenoterapie pomocí vhodné obličejové masky, ideálně s kyslíkovým rezervoárem. Následně má být pacient transportován do nejbližšího zdravotnického zařízení s možností intenzivní péče.

Pakliže u tonoucího probíhá KPR, či je v bezvědomí (*Glasgow Coma Scale* – GCS < 8 bodů), oběhově nestabilní, jeví známky respirační insuficience, je těžce hypotermní (tělesná teplota < 30 °C), je indikována endotracheální intubace a zahájení umělé plicní ventilace (UPV) s adekvátní inspirační frakcí kyslíku (FiO₂) a pozitivním přetlakem na konci expirace (PEEP). Takový pacient má být transportován do zařízení poskytující dětskou resuscitační péči. Při oběhové nestabilitě je indikována adekvátní volumoterapie, použití inotropní či vazopresorické podpory. Vstup do cévního řečiště by měl být zajištěn u všech pacientů pomocí periferního žilního katétru. Při neúspěšném pokusu o jeho zavedení je třeba zavést vstup intraoseální. Během transportu je nutné předcházet tepelným ztrátám a v případě podezření na úraz zabezpečit imobilizaci krční páteře (4).

Nemocniční péče po tonutí

Stabilní pacient, který nejeví známky poruchy vědomí, oběhové či respirační nedostatečnosti, může být po čtyř až šestihodinové observaci propuštěn do domácí péče. V ostatních případech musí být pacient hospitalizován – dle stavu na standardním lůžku, či na jednotce intenzivní nebo resuscitační péče.

Kromě fyzikálního vyšetření je třeba zvážit vhodnou monitoraci vitálních funkcí, provedení laboratorních vyšetření a zobrazovacích metod. Obecně je doporučováno použití kontinuálního záznamu elektrokardiografie (EKG), kontinuálního měření pulzní oxymetrie (SpO₂) a neinvazivního intermitentního měření krevního tlaku. V případě rozvoje oběhové nestability, nebo u pacientů po KPR, je doporučováno zavést arteriální katétr a krevní tlak monitorovat invazivně. K prováděným laboratorním vyšetřením náleží krevní plyny a acidobazická rovnováha, vyšetření krevního

séra – mineralogram, osmolalita, glykemie, laktát, jaterní testy, renální parametry, myoglobin, troponin I, dále toxikologické vyšetření, krevní obraz, koagulační vyšetření, vyšetření moče – chemicky, sediment, myoglobin a hemoglobin. Ke zhodnocení tíže plicního postižení je nutné provést rentgenový snímek hrudníku. Pro vyloučení či potvrzení traumatických změn poslouží zobrazení počítačovou tomografií (CT); k posouzení ischemických změn a vývoje edému mozku je nutné CT opakovat s odstupem několika hodin. K rychlému posouzení traumatických změn, obzvláště v případě podezření na poranění orgánů hrudníku a břicha, či pánve, je možné využít ultrazvukový protokol FAST (*Focused Assessment With Sonography in Trauma*). Při známkách oběhové nestability je vhodné doplnit ultrazvukové vyšetření srdce (1).

Při známkách dechové nedostatečnosti je indikována adekvátní oxygenoterapie, eventuálně umělá plicní ventilace. U mírnějších forem respirační insuficience je možné využít tzv. nízkoprůtokové systémy – kyslíkové brýle, maska otevřená či s rezervoárem, kyslíkový stan. Při progresi respiračního selhání je možné využít tzv. vysokoprůtokové systémy – HFNC (*High-Flow Nasal Cannula*, nosní kanyla s vysokým průtokem). V případě progresu hypoxemie (SpO₂ < 90 %, PaO₂ < 8 kPa) anebo hyperkapnie (PaCO₂ > 6 kPa), poruchy vědomí (GCS < 8 bodů) či oběhové nestability, je nutné zajistit dýchací cesty endotracheální intubací a zahájit UPV v protektivním režimu. Ve farmakoterapii respirační insuficience se uplatňují bronchodilatancia, v případě plicního edému diuretika. Pro rutinní použití antibiotik, kortikosteroidů či surfaktantu není dostatek evidence. Profylaktické podání antibiotik je však na místě při aspiraci kontaminované vody, či při tonutí např. v septiku. Dále se antibiotická terapie řídí mikrobiologickými nálezy (3, 4, 7).

V případě oběhové nestability je nutné zhodnotit náplň cévního řečiště a srdeční funkci. Dle toho je pak třeba přistoupit k volumoterapii, restrikci tekutin, podání diuretik, vazopresorů anebo inotropik. Při vzniku arytmií je důležité zhodnotit kvalitu oxygenace, vyloučit iontovou dysbalanci či poruchu acidobazické rovnováhy a vyloučit závažnou hypotermii. Ta má sice určitý neuroprotektivní účinek na mozek poškozený hypoxií, ale má

negativní účinek na kardiovaskulární systém – vyvolává bradypnoi až apnoi, bradykardii i poruchy srdečního rytmu např. fibrilaci komor. Fibrilace komor může být u hypotermních pacientů refrakterní na elektrickou defibrilaci. Při resuscitaci hypotermního pacienta má tedy být v KPR pokračováno do dosažení tělesné teploty > 30–32 °C. Dále má být tělesná teplota u pacientů po tonutí pozvolně navyšována (maximálně o 0,5 °C/h) do dosažení normotermie. K tomu lze využít ohřáté infuzní roztoky, vyhřívané pokrývky, konvektivní ohřivače, láváže močového měchýře či žaludku, inhalace zahřátého zvlhčeného kyslíku. Při nemožnosti dosáhnout dostatečné oxygenace anebo normokapnie přes adekvátní UPV, ev. s využitím tzv. *rescue* postupů (např. pronační poloha), při refrakterní oběhové nestabilitě, či přetrvávající hypotermii, je indikováno zahájení extrakorporální membránové oxygenace (ECMO). Důležitá je rovněž prevence hypertermie, která má negativní vliv na vývoj posthypoxických změn mozku (1, 3, 4, 6, 8).

K dalším prováděným opatřením náleží péče o dýchací cesty (zvlhčení a ohřátí vdechované směsi, pravidelné odsávání, ev. cílené bronchoskopické odsátí z dýchacích cest), zavedení nazogastrické sondy k dekompresi žaludku a dále k časné enterální výživě, v indikovaných případech zavedení arteriálního a centrálního žilního katétru, zavedení čidla k monitoraci nitrolebního tlaku u pacientů s kraniotraumatem. K farmakoterapii náleží antiedémová léčba s využitím hyperosmolárních roztoků (mannitol, koncentrovaný roztok NaCl), antikonvulziva v případě manifestních křečí či při detekci epileptické aktivity na elektroencefalogramu (EEG), tromboprolaxe, profylaxe stresového vředu apod.

Závěr

Tonutí představuje v dětském věku závažný úraz zatížený vysokou morbiditou i mortalitou. Na prvním místě je důležitá prevence vzniku tohoto úrazu – dostatečný dozor nad dítětem, zabránění přístupu k místu, kde může k tonutí dojít, trénink plaveckých dovedností, znalost rizik a vyhýbání se rizikovému chování včetně konzumace návykových látek při pohybu okolo vodního prostředí, používání záchranných pomůcek a trénink postupů první pomoci. Při poskytování první pomoci

a neodkladné péče tonoucímu je základem včasné obnovy a udržení adekvátní dodávky kyslíku do organismu. Míra hypoxie je totiž určující pro přežití a následnou kvalitu života. Resuscitační péče o pacienta po tonutí se

pak dále soustředí na minimalizaci následků proběhlé hypoxie (hlavně prevence rozvoje nebo terapie edému mozku) a na stabilizaci funkce oběhu, respirace i vnitřního prostředí. Důležité je při resuscitaci tonoucího pacienta

pamatovat na nutnost pokračování KPR do doby zahřátí tělesného jádra alespoň na 30 °C, eventuálně na nutnost napojení pacienta na mimotělní oběh, či ECMO v případě refrakterního kardiopulmonálního selhání.

LITERATURA

1. Ševčík P, et al. Intenzivní medicína. 3. vyd. Praha: Galén; 2014.
2. Rogers MC, Helfaer MA. Handbook of pediatric intensive care. Baltimore: Williams; 1999.
3. Salomez F, Vincent JL. Drowning: a review of epidemiology, pathophysiology, treatment and prevention. Resuscitation. 2004;63(3):261-268.
4. Evans J, Javaid AA, Scarrott E, et al. Fifteen-minute consultation: Drowning in children. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2021;106:88-93.
5. Denny SA, Quan L, Gilchrist J, et al. Prevention of Drowning. Pediatrics. 2021;148(2):e2021052227.
6. Macintosh I, Austin S. Management of drowning in children. Paediatr Child Health. 2017;27(9):415-419.
7. David J, Jonáš J, Koucký V. Oxygenoterapie u akutních stavů v praxi. Čes slov Pediatr. 2022;77(2):9193.
8. Mtaweh H, Kochanek PM, Carcillo JA, et al. Patterns of multiorgan dysfunction after pediatric drowning: a review of epidemiology, pathophysiology, treatment and prevention. Resuscitation. 2015;90(3):91-96.

Připravujeme do Pediatrie pro praxi

2023
4

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- Management diagnostiky bolestí hlavy u dětí
- Příznaky parazitárního vývoje v dětství a dospívání
- Povstání pyogenních streptokoků
- Prevence, diagnostika a terapie pooperační nevolnosti a zvracení u dětí
- Postcovidové obtíže u dětí a mladistvých
- Diagnostika a léčba steroid senzitivního nefrotického syndromu u dětí

SDĚLENÍ Z PRAXE

- Renální vaskulární trombóza u novorozence
- Osteomyelitida u novorozence

PRO SESTRY

- Bariéry při poskytování paliativní péče v neonatologii pohledem sester

INFORMACE

- Výživa batolat podle doporučení Americké akademie praktických lékařů
- Indikace probiotik v dětské gastroenterologii

Informace o připravovaných kongresech, našich publikacích a mnoho dalšího...

▼
VYCHÁZÍ
V
ZÁŘÍ

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Úžeh a úpal v dětském věku

MUDr. Sandra Gruberová¹, MUDr. Beáta Krejčířová¹, doc. MUDr. Petr Jabandžiev, Ph.D.^{1, 2}

¹Pediatrická klinika Fakultní nemocnice Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně

²Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

Přehřátí organismu v dětském věku může vyústit až do velmi závažného stavu. Děti nemají dostatečně vyvinutý systém termoregulace, a proto jsou více náchylné na změny vnějších teplot. V krajních případech se může jednat až o život ohrožující stav. Mezi tyto patří ponechání osamoceneného dítěte v zamčeném autě v letních horkých dnech, kdy uvnitř automobilu může teplota vystoupat až nad 70 °C a stačí necelá hodina k tomu, aby došlo k šokovému stavu potenciálně vedoucímu až k úmrtí. Rovněž je nutná obezřetnost při sportovních aktivitách, kdy se často zapomíná na pravidelnou hydrataci a ochranu před sluncem. Cílem tohoto sdělení je zvýšit povědomí o této problematice a zlepšit edukaci rodičů nejen v primární zdravotní péči.

Klíčová slova: přehřátí organismu, úžeh, úpal, dehydratace.

Heatstroke and heat exhaustion in childhood

Body overheating in children can rapidly lead to a life threatening situation. Children are more susceptible to external temperature changes as their thermoregulation mechanisms are not yet perfectly developed. In extreme cases overheating can lead to a child's death. A lot of these cases are caused by leaving or forgetting a child in a locked car during hot summer days. The temperature inside the car can rise over 70 degrees centigrade and in under an hour the child can go into a severe shock. It is also necessary to make appropriate precautions such as sufficient hydration or sun protection during summer sport activities. In this article we aim to raise an awareness about this issue and improve the education of both medical and non-medical caregivers.

Key words: overheating, heatstroke, heat exhaustion, dehydration.

Úvod

S úžehem a úpalem se setkáváme ve většině případů v létě, kdy teplota vzduchu dosahuje vysokých hodnot. Jejich příznaky jsou navíc podobné a mohou se prolínat, viz Tab. 1 (1, 2). Děti jsou náchylné k tepelnému poškození mnohem více než dospělí. Je to hlavně proto, že mají vyšší poměr mezi tělesným povrchem a hmotností, mají menší počet potních žláz a k pocení dochází až při vyšších teplotách. Dále u nich dochází k vyšší produkci endogenního tepla, zejména při fyzické zátěži (1, 2).

Úžeh neboli insolace je poškození organismu vlivem slunečního záření dopadajícího přímo na oblast hlavy a šíje. Dochází k němu při dlouhém pobytu na slunci bez použití po-

krývky hlavy. Příznaky se mohou objevit až s odstupem několika hodin po slunění, většinou k večeru nebo v noci. Patří k nim bolest hlavy, horečka, suchá, horká, opálená až spálená kůže, nevolnost, zvracení a ztuhnutí šíje.

Při úpalu dochází k přehřátí organismu vlivem tepla i bez účinků slunečního záření a příznaky se objevují již během působení vy-

soké teploty. K úpalu dochází kdykoliv, kdy tělo produkuje nebo přijímá více tepla, než je schopné samo odevzdat okolí. Pokud tělo není schopno pomocí termoregulace vyloučit dostatečné množství tepla (zejména při současné dehydrataci, vysoké vlhkosti okolního vzduchu, nebo při nadměrném ošacení), tak dochází k vzestupu tělesné teploty nad 41 °C a více.

Tab. 1. Porovnání klinických symptomů u úžehu a úpalu (1, 2)

Úžeh	Úpal
Opálená až spálená kůže	Suchá horká kůže, bez potu
Suchá opocená horká kůže	Horečka nad 40 °C
Žízeň	Nevolnost, zvracení
Nadměrné pocení	Bolest hlavy, zmatenost, delirium
Nevolnost, zvracení	Svalové křeče
Bolest hlavy, ztuhnutí šíje	Alterace vědomí až bezvědomí
Závrať, mdloba	Šokový stav

Závažný je vzestup teploty v mozku, který je dlouho chráněn pocením v oblasti hlavy. Tento vede k rozvratu fungování termoregulačních center v diencefalu. Dochází k cirkulačním obtížím (tachykardie, hypotenze, vertigo až kolaps), dehydrataci a hyperosmolaritě. Závažné je poškození samotného nervového systému vedoucí až k edému mozku. Mezi příznaky úpalu patří suchá kůže bez potu, horečka, bolest hlavy, zvracení, zmatenost, svalové křeče, zrychlené dýchání, ztráta vědomí, šokový stav (2, 3).

Přehřátí organismu v automobilu

K přehřátí organismu dítěte může dojít často i v uzavřeném automobilu, kdy během prvních 30 minut může dojít k vzestupu teploty interiéru až o 80% – podrobněji viz Tab. 3 (4). Rodiče je nutno o tomto edukovat a důrazně je varovat před ponecháním spícího dítěte v autosedačce automobilu pro nebezpečí jeho úmrtí z přehřátí organismu (3, 5). Dle dostupných dat je pro ponechání dítěte samotného v zamčeném autě rizikový vyšší věk rodičů (medián 38 let), z toho třikrát častěji rodič mužského pohlaví, větší počet dětí v jedné domácnosti (medián 4 děti) a nižší úroveň vzdělání rodiče (6). Úpal dítěte v automobilu je považován za jednu z preventabilních příčin úmrtí dětí v souvislosti s využíváním dopravních prostředků. Snížením rizika ponechání dítěte samotného v automobilu může být pravidelné kontrolování zadních sedadel před opuštěním auta a edukace řidičů o možném nebezpečí již v autoškolách.

Dle statistických údajů bylo v USA evidováno 908 případů úmrtí v dětském věku z důvodu přehřátí organismu v automobilu v letech (1998–2022, z toho 23 v roce 2021), podobně v Izraeli došlo k 800 případům přehřátí (2008–2019), z toho 30 skončilo úmrtím (7). V České a Slovenské republice se podobně setkáváme s těmito případy, jedním z nich byla tříletá dívka ponechána rodiči v zamčeném autě na přímém slunci na parkovišti před obchodním centrem v Brně v květnu roku 2018. Dívka ztěžka dýchala a nereagovala ani na hlasité podněty svědků. Přivolaní strážníci a záchranáři dívku z auta vysvobodili a poskytli jí první pomoc podáním tekutin a lokálním chlazením. Odhadem byla dívka v uzamčeném vozidle asi 20 minut, její stav ale nevyžadoval hospitali-

Tab. 2. První pomoc u úžehu a úpalu (1, 2)

První pomoc	
Úžeh	Úpal
Chladné místo bez slunce, klimatizované prostory	Okamžité účinné chlazení
Mechanické ochlazení, studené obklady na hlavu, studená sprcha	Při přetrvávání teploty nad 40°C volat 155 a vyhledat lékařskou pomoc
Dostatečné množství tekutin	

Tab. 3. Teplota ve vozidle v závislosti na času (4)

Teplota ve vozidle v závislosti na času				
Venkovní teplota	5 minut	10 minut	30 minut	60 minut
20°C	24°C	27°C	36°C	46°C
22°C	26°C	29°C	38°C	48°C
24°C	28°C	31°C	40°C	50°C
26°C	30°C	33°C	42°C	52°C
28°C	32°C	35°C	44°C	54°C
30°C	34°C	37°C	46°C	56°C
31°C	36°C	39°C	48°C	58°C
34°C	38°C	41°C	50°C	60°C
36°C	40°C	43°C	52°C	62°C
38°C	42°C	45°C	54°C	64°C
40°C	44°C	47°C	56°C	68°C

zaci a byla předána do péče rodičů. Podobný případ se stal i na Slovensku, kdy 2,5leté dítě zapomenuté matkou v autě, následkem úpalu zemřelo. Jeho tělesná teplota byla 46 stupňů. Tyto případy byly publikovány médii.

Přehřátí organismu u sportovní aktivity

S narůstajícím počtem dětí a adolescentů provozujících sport na profesionální úrovni je nutno pomýšlet na nebezpečí hrozící z přehřátí organismu i během tréninků. Hlavním mechanismem ztráty tepla z organismu je odpařování vody pocením, které je posilováno vazodilatací cév v periférii. Sekundárně dochází ke zvýšenému srdečnímu výdeji, který může vzrůst i o 3 l/min. při vzestupu teploty jádra těla o 1°C. Při nadměrném pocení dochází ke ztrátám elektrolytů a vody. Obezřetnosti je potřeba rovněž při užívání diuretik a nápojů s obsahem kofeinu či alkoholu, které zvyšují odpady vody. Ke snížení pocení může dojít např. při užívání antihistaminik, ale i při spálení pokožky sluncem. Účinnou prevencí může být dostatečná doba aklimatizace k teplotním podmínkám, častější přestávky mezi fyzickou aktivitou, poučení dětí o vhodnosti lehkého sportovního oblečení z prodyšného materiálu pro efektivnější odpařování a pravidelná hydratace i u absence pocitu žízně, kdy optimální je příjem 150–250 ml tekutin každých 20 minut

aktivity (3). Děti by během dne měly vypít přiměřené množství tekutin dle věku a tělesné hmotnosti, podrobněji viz Tab. 4. (volně podle citace 8, 9). Zdravým kojencům v období prvních 6 měsíců odpovídající množství tekutin plně zabezpečuje dostatečné kojení, případně mléčná formule umělé výživy.

Tab. 4. Potřeba vody u dětí (8, 9)

Věk dítěte	Potřeba vody (ml/kg tělesné hmotnosti)
1. den	50–70
2. den	70–90
3. den	80–100
4. den	100–120
5.–9. den	100–130
10. den – 7. měsíc	150–160
8.–12. měsíc	100–140
2. rok	80–120
3.–5. rok	80–100
6.–10. rok	60–80
11.–14. rok	50–70

První pomoc a prognóza

V rámci první pomoci je nutné odstranit příčinu přehřátí a odvést dítě z teplého do chladnějšího prostředí a ponechat ho odpocívat. Venku je vhodné přesunout ho do stínu nebo do vnitřních klimatizovaných prostor. Dále je třeba snižovat tělesnou teplotu – uvolnit oblečení, potírat pokožku vodou a podávat vlažné tekutiny. Ideální je neslazená neperlivá voda nebo perorální rehydratační roztoky. Pokud pacient ztrácí vědomí, nedokáže přijí-

mat tekutiny, je zmatený, případně se jeho stav nelepší, je nutná okamžitá lékařská intervence.

Prognóza pacienta je přímo závislá na stupni hypertermie a její délce, proto hlavním terapeutickým zásahem mimo účinnou prevenci je okamžitě rychlé a účinné chlazení pacienta. Způsoby chlazení se celosvětově liší. Je možné jak ponoření pacienta do vlažné vody, tak sprejování těla rozprašovačem s chladnou vodou, nebo foukání studeného vzduchu ventilátorem. Cílové je ochlazení tělesného jádra na teplotu 39°C (měřeno rektálně nebo intravenózním katétrem). Ve vážnějších případech je důležité zajištění průchodnosti dýchacích cest, dostatečná oxygenoterapie při zvýšené spotřebě kyslíku a infuzní terapie (bolusově 20 ml/kg během 30–60 minut, dále udržovací dávka). Jako prevenci nebo terapii křečových

projevů je možno podat benzodiazepiny (první volbou zůstává Diazepam). Pacient by měl být předán k další péči na monitorované lůžko JIP nebo ARO k terapii možných iontových dysbalancí a metabolického rozvratu (7, 10). Účinným preventivním opatřením by byl praktický simulovaný kurz s cílem efektivněji reagovat na danou akutní situaci (7).

Závěr

Úžehu a úpalu se dá účinně předcházet. V letních parných dnech je vhodné se během poledne držet ve stínu. Sluneční záření je nejsilnější právě mezi 11.–15. hodinou. Malým kojencům se pobyt na přímém slunci nedoporučuje vůbec. Rizikem může být i rada dávaná rodičům dětí se slabou novorozeneckou žloutenkou, aby dítě vystavovali dennímu

světlu. Ani v tomto případě by nikdy nemělo dojít k vystavování novorozence přímému slunečnímu záření. Vždy je nutné používat lehkou pokrývku hlavy, volné a dobře prodyšné oblečení a chránit kůži před spálením opalovacími krémy s vysokým ochranným faktorem, případně používat plavky s UV faktorem. Velmi důležitý je pitný režim. Zásadní je také snižování okolní teploty v uzavřených místnostech nebo dopravních prostředcích. Ideální ale je, pokud rozdíl mezi vnitřní a venkovní teplotou nepřesáhne 7°C.

Závěrem bychom chtěli zdůraznit, že kromě dostatečného a pravidelného příjmu tekutin je důležité myslet na tuto problematiku a nikdy neponechat samotné dítě v zaparkovaném autě ani na krátkou dobu.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

LITERATURA

1. Knochel JP. Heat stroke and related heat stress disorders. *Dis Mon.* 1989;35(5):301-377. PMID: 2653754.
2. Leon LR, Bouchama A. Heat stroke. *Compr Physiol.* 2015;5(2):611-647. doi: 10.1002/cphy.c140017. PMID: 25880507.
3. Kliegman R, St. Geme J. *Nelson textbook of pediatrics.* Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:3704-3705.
4. Surpure JS. Heat-related illness and the automobile. *Ann Emerg Med.* 1982;11(5):263-265. doi: 10.1016/s0196-0644(82)80097-8. PMID: 7073050.
5. Bhatia PK, Biyani G, Mohammed S. Hyperthermia and Heat-stroke. *Chronic Illness.* 2020;10:11.
6. Alowirdi FS, Al-Harbi SA, Abid O, et al. Assessing parental awareness and attitudes toward leaving children unattended inside locked cars and the risk of vehicular heat strokes. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2020;7(2):93-97.
7. Cohen-Ronen N, Rimon A, Cohen N, et al. Heat stroke: knowledge and practices of medical professionals in pediatric emergency medicine departments – a survey study. *Isr J Health Policy Res.* 2021;10(1):35.
8. Doležel Z. Pitný režim u dětí. *Pediatr. praxi.* 2007;3:136-138.
9. Bělohávková S, et al. *Jídlo a pití našich dětí.* Praha: EEZY Publishing; 2022.
10. Douma MJ, Aves T, Allan KS, et al. First aid cooling techniques for heat stroke and exertional hyperthermia: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2020;148:173-190.

Novinka s nejlepší chutí na trhu!

Kulíšek

Tradiční rehydratační kúra pro zavodnění a doplnění iontů v organismu.

www.kulisek-ors.cz, www.dehydratace.cz, www.dehydratacia.sk

Potravina pro zvláštní lékařské účely. K dostání v každé lékárně.

Autoimunitní onemocnění jater v dětském věku

MUDr. Lucie Gonsorčíková, Ph.D.¹, MUDr. David Bauer¹, doc. MUDr. Eva Sticová, Ph.D.²,
MUDr. Radim Vyhnánek¹

¹Pediatriká klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

²Pracoviště klinické a transplantační patologie IKEM, Praha

U dětí a adolescentů rozeznáváme tři jaterní poruchy, které jsou asociované s autoimunitní patogenezi: autoimunitní hepatitidu (AIH), autoimunitní sklerotizující cholangitidu (ASC) a *de novo* AIH vzniklou po transplantaci jater, která se nově označuje termínem na plazmocyty bohatá rejekce. Jedná se o progresivní onemocnění, které bez léčby vede ve většině případů k jaternímu selhání. Všechny tyto poruchy jsou charakterizovány histologicky zánětlivými změnami a sérologicky přítomností cirkulujících autoprotilátek a hypergamaglobulinemií IgG. Juvenilní AIH se dělí na dva typy podle přítomnosti jednotlivých protilátek: typ 1 a typ 2. Klinické projevy se mohou lišit, od akutních, chronických až po bezpříznakový průběh. Základem léčby je imunosupresivní terapie, kterou je třeba zahájit co nejdříve po stanovení diagnózy.

Klíčová slova: autoimunitní hepatitida, sklerotizující cholangitida, imunosupresivní léčba.

Autoimmune liver disease in childhood

Autoimmune liver disease in children can be classified as: autoimmune hepatitis (AIH), autoimmune sclerosing cholangitis (ASC) and *de novo* AIH after liver transplantation (plasma cell rich rejection). When left untreated, these disorders are progressive in nature and can result in cirrhosis and terminal liver failure. They are characterised by presence of circulating autoantibodies, high levels of IgG class immunoglobulins and inflammatory changes on liver histology. There are two main subtypes of AIH depending on the type of specific autoantibodies detected: type 1 and type 2. AIH has a very wide spectrum of symptoms ranging from being asymptomatic to an acute severe fulminant disease. These liver disorders respond well to immunosuppressive therapy which must be started as early as possible.

Key words: autoimmune hepatitis, sclerosing cholangitis, immunosuppressive therapy.

Úvod

V pediatrii existují tři formy autoimunitního onemocnění jater: autoimunitní hepatitida (AIH), autoimunitní sklerotizující cholangitida (ASC) a *de novo* vzniklá AIH u pacientů po transplantaci jater. Vyskytují se jak u dětí, tak u dospělých, nicméně u dětí mívají zpravidla závažnější a progresivnější průběh. Přesná prevalence těchto onemocnění není známa. Oproti minulosti případů přibývá a to nejen díky stoupajícímu výskytu, ale i díky zlepšujícím se diagnostickým metodám a osvětě (1).

Autoimunitní hepatitida

Poprvé byla popsána v 50. letech 20. století (2). Jedná se o progresivní zánětlivé onemocnění jater, které bez léčby může progredovat do jaterního selhání. Charakteristická je pro ni predominance ženského pohlaví, hypergamaglobulinemie, pozitivní cirkulující protilátky a asociace s HLA-DR3 a HLA-DR4.

Etiologie

Přesný mechanismus vzniku AIH není znám, nicméně v rozvoji se uplatňují vlivy genetické (3), enviromentální a imunopatolo-

gické, které fungují komplexně (4). U geneticky vnímavého jedince dochází po iniciálním stimulu k aktivaci imunitního systému (5), především T lymfocytů, z nichž většinový fenotyp tvoří CD4+, v menší míře CD8+. Ostatní řady (B-lymfocyty, makrofágy a NK buňky) se uplatňují minoritně. Naivní CD4+Th (Th0) lymfocyty jsou aktivovány prostřednictvím hepatocytárního peptidu působícího jako self-antigen, který je navázán na antigen prezentujících buňkách (APC). Poté dochází k iniciaci kaskádovitých reakcí zprostředkovaných cytokiny, zejména IL-12, IL-2 a IFN- γ , v jejichž přítomnosti

dochází k aktivaci makrofágů a expresi molekul HLA I. a II. třídy na povrchu hepatocytů, které je činí vulnerabilnější. Aktivované Th2 buňky podporují produkci protilátek prostřednictvím B-lymfocytů.

Klinický obraz

Onemocnění se může manifestovat v jakémkoliv věku, převážně však jde o onemocnění mladých osob s jedním vrcholem v dětství a adolescenci a dalším v dospělosti ve věku kolem 40 let. AIH 2. typu postihuje častěji mladší děti, AIH 1. typu bývá častější u adolescentů. Až ve třech čtvrtinách případů se jedná o pacientky ženského pohlaví. Z velkých evropských studií (6) vyplývá, že příznaky jsou velmi variabilní – od náhodně zjištěných zvýšených abnormalit v biochemických jaterních testech, přes známky pokročilého chronického jaterního poškození, až po obraz akutního jaterního selhání. Akutní projevy připomínají virovou hepatitidu se symptomy, jako je únava, nauzea, zvracení, hubnutí a bolest břicha. Při pokročilejším nálezu se může objevit ikterus, tmavě zbarvená moč a světlá stolice. U části pacientů se AIH prezentuje pod obrazem akutního jaterního selhání včetně encefalopatie (7), ve většině případů se jedná o pacienty s AIH 2. typu. Někteří nemocní se manifestují až komplikacemi vzniklými při pokročilém onemocnění a rozvinuté portální hypertenzi, jako je ascites nebo krvácení z jícnových varixů. Uvádí se, že až jedna třetina pacientů s AIH má již v době diagnózy jaterní cirhózu (8). U asymptomatických pacientů se zvýšenými hodnotami ALT, AST je třeba vždy dbát na zvýšenou opatrnost a při přetrvávajících patologických hodnotách cíleně pátrat po přítomnosti AIH. Stejně tak je potřeba na tuto diagnózu pomýšlet u pacientů, kteří prodělali EBV či CMV infekci a hodnoty transamináz u nich nepoklesly do normálních hodnot do čtyř týdnů od prodělané infekce. Někdy též může alternovat období akutní dekompenzace s klidovým obdobím spontánní remise s úpravou klinických i laboratorních parametrů, což může vést k oddálení diagnózy nebo jiné mylné interpretaci. Z tohoto důvodu je vhodné pacienty s jinak nevysvětlenou elevací transamináz i po spontánní úpravě znovu vyšetřit. Podobně jako jiná chronická onemocnění v dětství se může i AIH projevit opožděním růstu a puberty.

Tab. 1. Onemocnění asociovaná s častějším výskytem AIH

Diabetes mellitus 1. typu	Glomerulonefritidy
Behçetova nemoc	Idiopatická trombocytopenická purpura
Graves-Basedova nemoc	Urticaria pigmentosa
Celiakie	Autoimunní thyreoiditis
Nespecifické střevní záněty	Hypoparathyroidismus
Sjögrenův syndrom	Addisonova nemoc
Autoimunní hemolytická anémie	Vitiligo

AIH není onemocnění omezené pouze na játra, je často asociována s jinými autoimunitními poruchami (Tab. 1), a to zejména tam, kde je jejich rodinný výskyt. Nápadně častý (10–20%) je výskyt u pacientů s autoimunitním polyglandulárním syndromem 1. typu (APECED), kde je třeba po přítomnosti AIH cíleně pátrat. Vzhledem k variabilní klinické prezentaci AIH je potřeba v diferenciální diagnostice myslet na řadu onemocnění, které jsou shrnuty v tabulce 2.

Diagnostická kritéria

Diagnostika je založena na společné interpretaci klinických a laboratorních nálezů, přičemž klíčovými známkami je elevace sérových aminotransferáz, zvýšení IgG a přítomnost specifických autoprotilátek: ANA (proti neutrofilům), ASMA (proti hladkému svalu), anti-LC-1 (proti jaternímu cytosolu) či anti-LKM (proti mikrosomu jater a ledvin), spolu s charakteristickými změnami v histologickém obraze.

Biochemické nálezy

Biochemické abnormality, zejména elevace ALT, AST jsou přítomny téměř ve většině případů, nicméně se jedná o nespecifický nálezy, který je potřeba vyhodnotit v kontextu dalších biochemických, hematologických, sérologických, imunologických a molekulárně-gene-

Tab. 2. Diferenciální diagnóza AIH

Primární sklerotizující cholangitida
Chronické virové hepatitidy
Akutní infekční hepatitidy
Léky indukované onemocnění jater
Metabolická onemocnění
Cystická fibróza
Deficit alfa 1 antitrypsinu
Wilsonova nemoc

tických vyšetření. Hladina sérové ALP a GGT bývá většinou v normě nebo pouze mírně zvýšená, hladina bilirubinu je variabilní od normálních hodnot po výrazně patologické nálezy. Současně pozorujeme poruchu tvorbu koagulačních faktorů a albuminu.

Imunologické nálezy

Většina (až 80%) pacientů má zvýšenou hladinu IgG, což patří mezi typické známky onemocnění, nicméně jeho normální hodnota diagnózu AIH nevylučuje. AIH (více 2. typu) je též častěji spojena s parciálním deficitem IgA (9).

Přítomnost cirkulujících autoprotilátek je detekována metodou nepřímé imunofluorescence. Je klíčová pro diagnostiku AIH a dovozuje její rozdělení do dvou typů: AIH 1. typu, pro kterou je typická pozitivita ANA a ASMA a AIH 2. typu, kterou charakterizují protilátky anti-LC-1 nebo anti-LKM (10). V případě, že jsou přítomny oba typy autoprotilátek, je AIH klasifikována jako 2. typu. Další autoprotilátky,

Tab. 3. Srovnání autoimunní hepatitidy 1. typu (AIH-1), 2. typu (AIH-2), autoimunní sklerotizující cholangitidy (ASC) a primární sklerotizující cholangitidy (PSC)

	AIH-1	AIH-2	ASC	PSC
Pohlaví	F (80%)	F (80%)	F (70%)	F : M (50%)
ANA/ASMA	++	+/-	++	-
Anti-LKM-1	-	++	+/-	-
Anti-LC-1	-	++	-	-
Anti-SLA	+	+	+	-
IgG	++	+	++	-
Abnormální cholangiogram	-	-	+	+
Odpověď k imunosupresivní terapii	+	+	+	-

ANA – anti-nuclear antibody; anti-LC-1 – anti-liver cytosol typ 1; anti-LKM-1 – anti-liver kidney microsomal antibody typ 1; anti-SLA – anti-soluble liver antigen; IgG – imunoglobulin G; ASMA – anti-smooth muscle antigen

kteří jsou testováni méně často, ale mají též diagnostický význam, jsou např. anti-solubilní liver antigen (anti-SLA) a perinukleární protilátka proti cytoplasmě neutrofilů (pANCA). Velmi vzácně může být i u dětí zachycena přítomnost protilátky proti mitochondriím (AMA), která je jinak diagnostickým markerem pro onemocnění primární biliární cholangitida (PBC), vyskytující se téměř vždy pouze u dospělých pacientů. Děti s pozitivní AMA protilátkou by měly být do budoucna zvláště pečlivě sledovány, protože se u nich mohou vyvinout známky PBC až do 30 let od prvního záchytu positivity AMA (11). U dospělých pacientů jsou autoprotilátky zhodnoceny jako pozitivní při ředění > 1:40. Naproti tomu u dětí, které jsou zřídka pozitivními nositeli autoprotilátek, pokud jsou zdravé, je jako signifikantní hodnoceno již ředění > 1:20 u ANA a ASMA, u LKM-1 dokonce > 1:10. Při interpretaci autoprotilátek je třeba dát si pozor zejména na falešnou negativitu, danou často rozdílnou kvalitou komerčně dostupných setů, např. přidáním fixativ jako je aceton, ethanol či methanol, které mohou výsledky zkreslit. Stejně tak je třeba myslet na kolísavou přítomnost autoprotilátek, které se mohou manifestovat až později v průběhu trvání onemocnění. Tam, kde máme klinické podezření na přítomnost AIH, je tedy lépe vyšetření s časovým odstupem zopakovat, nebo pro srovnání použít jinou laboratoř.

Histologické nálezy

Histopatologické vyšetření je nedílnou součástí diagnostického algoritmu AIH. Jaterní biopsie by měla být optimálně provedena před zahájením léčby, s výjimkou pacientů s pokročilou chorobou a zjevnou koagulopatií, kde pro rizikovost je lépe odložit výkon až po stabilizaci stavu. Podobně jako u dalších dílčích vyšetření, i při hodnocení histologie je třeba dávat nálezy do kontextu s dalšími klinickými a laboratorními nálezy, protože žádná z popisovaných změn není příznačná jediné a pouze pro diagnózu AIH. Mezi typické histologické znaky patří (12):

- zánětlivá celulizace portálních polí s převahou lymfocytů a s variabilním, obvykle významným zastoupením plazmatických buněk
- zánětlivá interface aktivita (dříve piecemeal nekróza) s pronikáním zánětlivých

elementů z portálního pole do periportálního jaterního parenchymu

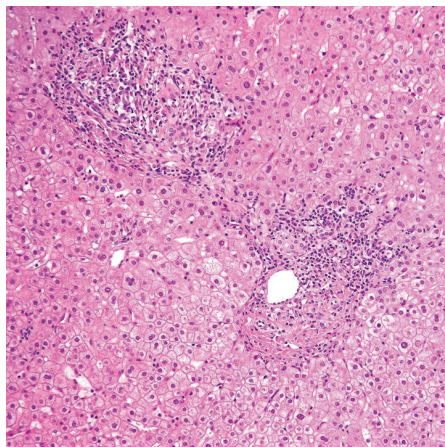
- významná zánětlivá aktivita v jaterním lalůčce, často s přítomností přemostujících (bridging) centro-portálních nekros
- emperipoléza s pronikáním zánětlivých elementů do cytoplazmy hepatocytů
- známky regenerace jaterní tkáně s rozetovitým uspořádáním hepatocytů

Význam histologie nespočívá pouze v potvrzení diagnózy, ale i v určení pokročilosti onemocnění (stupeň fibrózy) či přítomnosti překryvu s další přidruženou patologií, jako je např. ASC nebo nealkoholická steatóza jater.

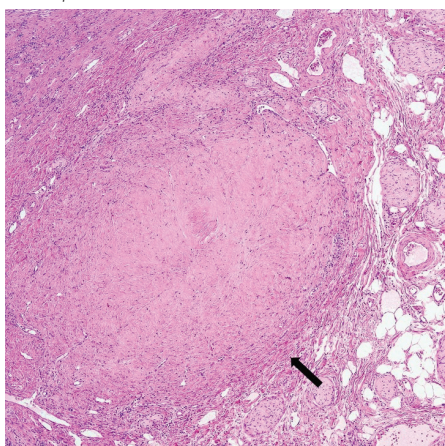
Léčba

AIH je dobře citlivá k imunosupresní terapii. Rychlost odpovědi na léčbu a její účinnost souvisí se závažností onemocnění v době manifestace.

Obr. 1. Autoimunní hepatitida. Zánětlivá celulizace v portálních polích. Hematoxylin-eozin, původní zvětšení 100×



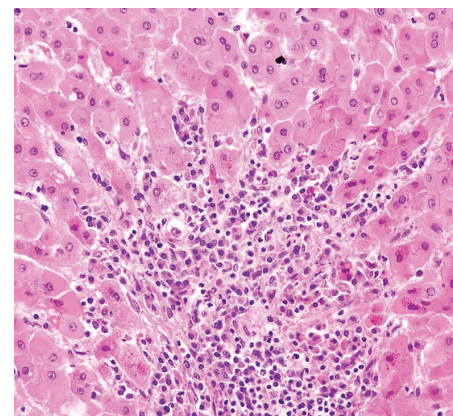
Obr. 3. Primární sklerotizující cholangitis. Jizevnatý zánik žlučovodu (šipka). Hematoxylin-eozin, původní zvětšení 40×



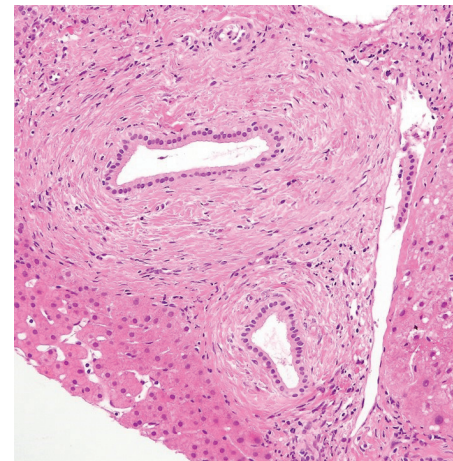
Standardní terapie

Standardní terapie AIH spočívá v podání prednisonu v dávce 2 mg/kg/den s maximem 60 mg/denně. Optimálně se tato dávka postupně vysazuje v průběhu 4–8 týdnů, pokud to umožňuje pacientův klinický stav a uspokojivá laboratorní odpověď. Během snižování léčby je třeba monitorovat hladiny ALT a AST. Ve chvíli, kdy hodnoty jaterních funkcí dosáhnou normálních hodnot, se pacient ponechává na udržovací terapii minimální dávkou prednisonu, která je schopna udržet normální hladiny transamináz, což je většinou 2,5–5 mg prednisonu denně (13). Malé udržovací množství kortikosteroidů denně je pro dlouhodobé udržení remise efektivnější, než např. podávání obden, které vede k častějším relapsům. Primárním cílem je snaha o alespoň 80 % pokles vstupních hodnot ALT a AST během prvních 8 týdnů léčby. Pokud je k dosažení normálních hodnot jaterních testů vyžadováno příliš vysoké množství

Obr. 2. Autoimunní hepatitida. Detail portálního pole s plazmocelulární zánětlivou interface aktivitou. Hematoxylin-eozin, původní zvětšení 600×



Obr. 4. Primární sklerotizující cholangitis. Koncentrická fibróza kolem septálních žlučovodů. Hematoxylin-eozin, původní zvětšení 200×



kortikosteroidů anebo se i s jejich použitím nedaří dostat laboratorní nálezy pod kontrolu v požadovaném časovém rozmezí, přidává se do terapie azathioprin v iniciální dávce 0,5 mg/kg/den, který se při dobré toleranci a nepřítomnosti deficitu enzymatické aktivity dá navýšit až na dávku 2 mg/kg/den. Jednotlivá centra se v přístupu k léčbě mohou lišit. Někdy je azathioprin přidáván již iniciálně v době stanovení diagnózy. Obecně se doporučuje jej použít až jako druhou linii léčby pro jeho hepatotoxicitu a myelotoxicitu a to zejména u pacientů s ikterem. V průběhu léčby je vhodné monitorovat též hladinu IgG a protilátek, které korespondují s aktivitou onemocnění. Vysazení léčby je teoreticky možné po alespoň třech letech terapie, přičemž podmínkou je normalizace ALT, AST, hladiny IgG a negativita autoprotilátek po dobu alespoň 12 měsíců. Optimálně by se před plánovaným vysazením léčby měla doplnit i jaterní biopsie k ověření remise zánětlivého procesu. Nedoporučuje se vysazení léčby v období puberty, kdy je riziko relapsu vyšší. V tomto věkovém období je třeba pečlivé monitorace z důvodu častějšího rizika non-compliance. Nejčastější nežádoucí účinky terapie prednisonem jsou psychické komplikace, cushingoidní vzhled a přechodný vzestup apetitu s rizikem obezity. K nežádoucím účinkům AZA patří akutní pankreatitida, leukopenie a již zmiňovaná hepatotoxicita. Během léčby azathioprinem jsou na místě pravidelné kontroly krevního obrazu.

Alternativní terapie

Až u 40 % pacientů se v průběhu léčby objeví relaps onemocnění. U takovýchto pacientů je prvním krokem zvýšení terapie prednisonem ve stejných dávkách, jako při zahájení léčby. Tam, kde není možné udržet remisi pomocí standardní terapie, nebo pacient netoleruje azathioprin, lze jako léčbu druhé volby použít mykofenolát mofetil (MMF) v dávce 20 mg/kg 2x denně v kombinaci s kortikosteroidy. Efekt MMF spočívá ve snížení proliferace T- i B-lymfocytů. Nežádoucí účinky MMF jsou bolesti hlavy, průjemy, nauzea a zvracení, neutropenie a vypadávání vlasů. Opatrnost je na místě při podávání MMF u pacientek ve fertilním věku z důvodu teratogenity. Pokud ani tato léčba není účinná anebo není tolerována,

je ke zvažení nasazení kalcineurinových inhibitorů, jako je cyklosporin A nebo tacrolimus. Terapie cyklosporinem má stejnou účinnost jako terapie azathioprinem, ale není preferována pro vedlejší účinky cyklosporinu A, jako je nefrotoxicita, hyperplazie gingiv a hirsutismus. Zkušenosti s použitím tacrolimu z indikace AIH jsou limitované, stejně jako užití rituximabu. Alternativně se místo prednisonu zkoušel využívat budesonid, kde se očekával dobrý efekt díky jeho – „first pass“ efektu jaterní tkání při orálním podávání a menším nežádoucím účinkům, nicméně provedené studie nespěly pro jeho lepší účinnost. Budesonid představuje alternativní terapii u non-cirhotických pacientů, u kterých nebylo dosaženo remise pomocí standardní léčby (14).

Transplantace jater

Přestože u většiny pacientů včasné nasazení imunosupresivní terapie vede k dlouhodobé remisi AIH, část pacientů (10–20 %) v průběhu onemocnění dospěje k nutnosti jaterní transplantace. Závažný terapeutický problém představují pacienti manifestující se pod obrazem akutního jaterního selhání, kdy odpověď vůči imunosupresivní terapii nemusí být dostatečná. U pacientů s encefalopatií může navíc nasazení kortikosteroidů představovat riziko sepse a zhoršit celkový stav. U těchto pacientů je nezřídká nutná jaterní transplantace, stejně tak jako u pacientů s pokročilým nálezem ve stadiu cirhózy a chronického jaterního selhání. Dalším důvodem selhání konzervativní terapie s nutností transplantace jater je non-compliance pacienta anebo nedostatečná odpověď k imunosupresivní terapii.

Terapeutický přístup u AIH je shrnut v příloze.

Juvenilní sklerotizující cholangitida

V případech sklerotizující cholangitidy se setkáváme s pojmy autoimunitní sklerotizující cholangitida (ASC) a primární sklerotizující cholangitida (PSC). V klinické praxi je někdy obtížné tyto jednotky mezi sebou jednoznačně odlišit, nicméně léčebný přístup je odlišný.

ASC je chronické zánětlivé onemocnění jater, které může postihnout jak intrahepatické, tak extrahepatické žlučovody a může vést k jejich fibrotizaci. Autoimunitní profil

je stejný jako u AIH 1. typu. Diagnostika je založena na zobrazení žlučových cest, kde jsou popisovány typické změny, a to od nepravidelnosti lumen až k obrazu striktur a dilatací. K diagnostice v pediatrii užíváme nejčastěji MRCP vzhledem k tomu, že je šetrnější metodou, alternativou je ERCP. Pokud jsou zároveň přítomny známky AIH, mluvíme o překryvném syndromu AIH/ASC. U pacientů s ASC je také častější pozitivita pANCA. Léčba ASC je stejná jako u AIH, pouze ke standardní terapii navíc přidáváme kyselinu ursodeoxycholovou.

O PSC mluvíme, pokud nejsou přítomny autoprotilátky ani další diagnostické známky AIH a jedná se o izolované postižení žlučvodů. Její etiologie je multifaktoriální a není přesvědčivě objasněna. Uplatňují se zde jiné než typicky autoimunitní mechanismy, a tak u tohoto onemocnění nemá imunosupresivní terapie efekt. Jedná se o progresivní, fibrotizující onemocnění žlučvodů, které často vede k jaterní cirhóze (15). Postiženy mohou být jak malé, tak větší žlučovody. Na rozdíl od AIH je častější u mužské populace. Laboratorně neprokazujeme pozitivitu autoprotilátek ani IgG a také histologický obraz je odlišný, typická je periduktální fibrotizace, označována jako „onion skin“ s postupným jizevnatým zánikem žlučvodu (tzv. fibroobliterativní léze) a více či méně rozvinuté známky protrahované cholestázy. Také léčba se u této diagnózy liší, nenasazujeme imunosupresivní terapii, ale používá se kyselina ursodeoxycholová, alternativně vankomycin. Recentní studie nicméně prokázaly, že ani kyselina ursodeoxycholová ani vankomycin nejsou v léčbě PSC dostatečně efektivní a přirozený průběh nemoci se odvíjí spíše od rizikového fenotypu, který je dán vícero faktory (16). Pacienti s chronickým jaterním selháním na podkladě PSC jsou indikováni k transplantaci jater. Bohužel až u 30 % pacientů může dojít k rekurenci onemocnění ve štěpu. PSC je také častěji než AIH asociována s rozvojem nespecifických střevních zánětů, zejména s ulcerózní kolitidou. Jak pacienti s AIH, tak pacienti se sklerotizující cholangitidou by měli mít pravidelně monitorován fekální kalprotektin. V případě jeho (i mírného) zvýšení je na místě doplnění endoskopie.

Na plazmocyty bohatá rejekce (De novo autoimunní hepatitida vzniklá po transplantaci jater)

Jedná se o nově vzniklou AIH u pacientů, kteří podstoupili jaterní transplantaci z jiných než autoimunitních důvodů. Diagnostikována je na základě přítomnosti kteréhokoli typu výše zmíněných cirkulujících autoprotištěk a histologického obrazu, kde bývá často popisována závažná lymfocytární cholangiitida. V léčbě je efektivní stejná terapie, jako se užívá u AIH. U většiny případů vede k remisi onemocnění a dobrému přežití graftu. Alternativně se k léčbě *de novo* vzniklé AIH u pacientů po transplantaci používá sirolimus. Je zajímavé, že pacienti kteří podstoupili jaterní transplantaci v dětském věku, mají častěji tendenci k rozvoji progresivního jaterního poškození s autoimunitními rysy v průběhu 10 let od provedené transplantace. Vzhledem k tomu, že v rozvoji *de novo* vzniklé AIH se uplatňují i vlivy buněčné a humorálně zprostředkované rejekce, bylo navrženo skupinou autorů zabývajících se touto problematikou označovat ji názvem rejekce bohatá na plazmatické buňky (17).

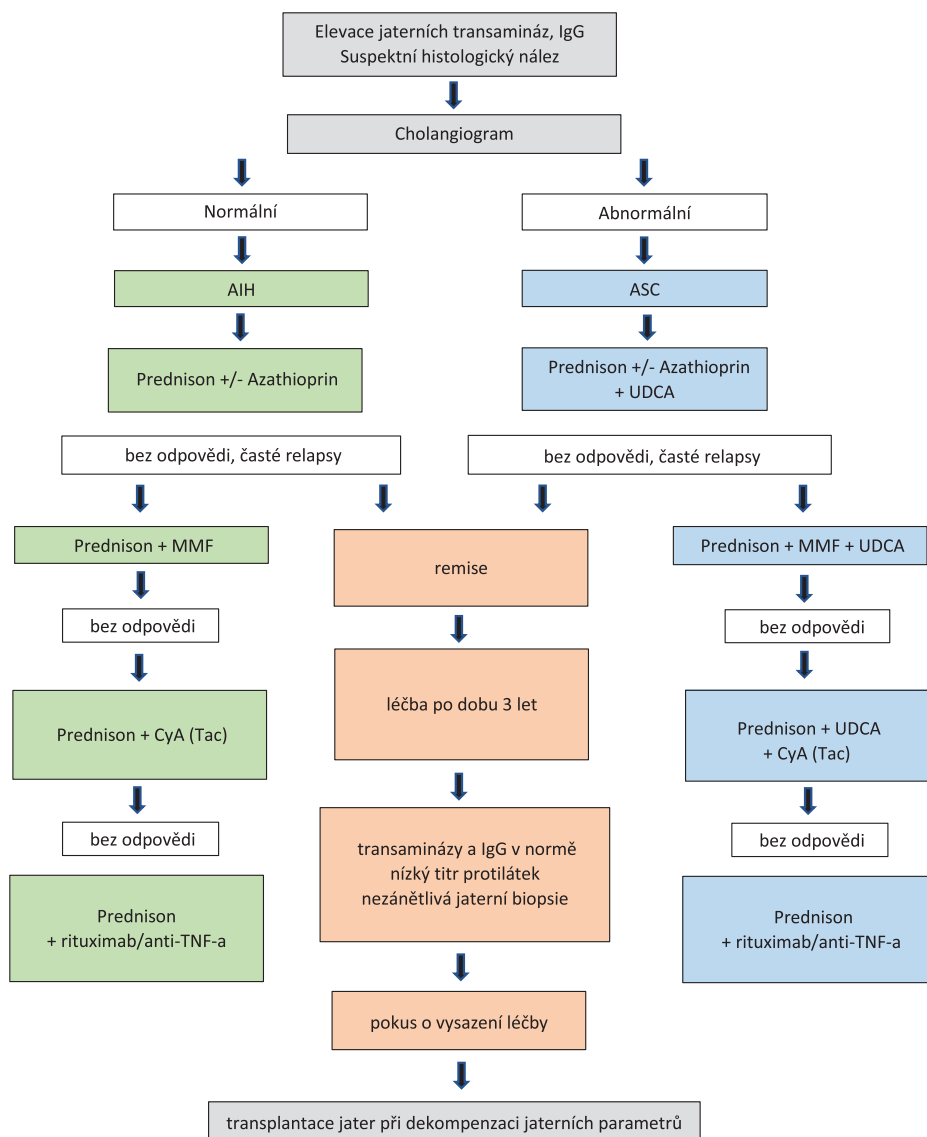
Závěr

Autoimunitní onemocnění jsou stále častější problematikou jaterních poruch u dětí. Ve většině případů mají při nasazení imunosupresivní terapie dobrou prognózu. Je potřeba na ně pamatovat a včasné diagnostikovat, protože opožděné nasazení terapie může vést k irreverzibilním změnám, jako je cirhóza, chronické jaterní selhání a nutnost transplantace jater.

LITERATURA

- Grønbaek L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol.* 2014;60(3):612-617.
- Waldenstom J. Leber, Blutproteine und Nahrungseiweiß [Liver, blood proteins and nutritive protein]. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselfkr.* 1953;9:113-119.
- Higuchi T, Oka S, Furukawa H, et al. Genetic risk factors for autoimmune hepatitis: implications for phenotypic heterogeneity and biomarkers for drug response. *Hum Genomics.* 2021;15(1):6. doi: 10.1186/s40246-020-00301-4.
- Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(2):345-360.
- Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology.* 2001;33(3):544-553. doi: 10.1053/jhep.2001.
- Di Giorgio A, Bravi M, Bonanomi E, et al. Fulminant hepatic

Schéma 1. Algoritmus léčby (upraveno podle: Mieli-Vergani et al., ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement, 2018)



Právě lékař primární péče má nezastupitelnou úlohu a může jako první odhalit počínající příznaky těchto poruch. Je úkolem budoucích

studií dále objasnit etiopatogenetický mechanismus autoimunních onemocnění jater s cílem pozitivně ovlivnit terapii.

- failure of autoimmune aetiology in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(2):159-164.
- Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology.* 1997;25(3):541-547. doi: 10.1002/hep.510250308.
- Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, et al. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(2):158-164.
- Liberal R, Grant CR, Longhi MS, et al. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):435-440.
- Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol.* 2004;41(4):677-683.
- Dinani AM, Fischer SE, Mosko J, et al. Patients with autoimmune hepatitis who have antimitochochondrial antibodies need long-term follow-up to detect late development of primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(6):682-684.
- de Boer YS, van Nieuwkerk CM, Witte BI, et al. Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatis.

- Histopathology. 2015;66(3):351-362.
- Vergani D, Mieli-Vergani G. Pharmacological management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(4):607-613.
- Wojnarowski M, Nemeth A, Baruch Y, et al. European Autoimmune Hepatitis-Budesonide Study Group. Budesonide versus prednisone with azathioprine for the treatment of autoimmune hepatitis in children and adolescents. *J Pediatr.* 2013;163(5):1347-1353.e1.
- Fagundes EDT, Ferreira AR, Hosken CC, et al. Primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Arq Gastroenterol.* 2017;54(4):286-291.
- Deneau MR, Mack C, Mogul D, et al. Oral Vancomycin, Ursodeoxycholic Acid, or No Therapy for Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis: A Matched Analysis. *Hepatology.* 2021;73(3):1061-1073.
- Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant.* 2016;16(10):2816-2835.



OLIVOVA
DĚTSKÁ
LÉČEBNA

KOMPLEXNÍ PŘÍSTUP K PREVENCI, LÉČBĚ A NÁSLEDNÉ PÉČI O DĚTI

LÉČÍME:

- **nemoci dýchací soustavy:**

Poskytujeme následnou odbornou léčbu pacientům s opakujícími se či chronickými onemocněními horních a dolních dýchacích cest. Jsou to onemocnění nosohltanu, vedlejších nosních dutin, středouší, hrtanu, průdušek, plic; stavy s alergickými rýmami, průduškovým astmatem, vrozenými i získanými poruchami funkce dýchacího ústrojí a poruchami imunity.

PŘÍNOSY léčby:

- celkové zlepšení zdravotního stavu,
- snížení medikace,
- návrat ke sportovním aktivitám v kratší době,
- zvýšení psychické pohody nejen dětí, ale i rodičů.

V Olivově dětské léčebně také léčíme:

- dětskou obezitu,
- nemoci pohybového ústrojí,
- atopický ekzém při indikaci J 98,
- GER.



Olivova dětská léčebna, o.p.s., Olivova 224, 251 01 Říčany u Prahy

Slunce a dětská kůže

doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.

Klinika nemocí kožních a pohlavních, FN a LF UK v Hradci Králové

Sluneční záření a hlavně jeho ultrafialová část může poškodit dětskou kůži akutním popálením, chronicky pak v dospělosti aktinickým stárnutím a/nebo kožní rakovinou. Důležitá je intenzita a délka expozice, ale také vlastnosti (fototyp) ozářené kůže. Přirozenou fotoprotekci lze posílit úpravou chování, vhodným oděvem a sunscreeny. Po solárním poškození je potřeba kůži ošetřit a rozhodně nepokračovat v opalování.

Klíčová slova: sluneční ultrafialové záření, dětská kůže, fotoprotekce.

Sun and children's skin

Sunlight, and especially its ultraviolet part, can damage children's skin with acute burns, and chronically in adults with photoaging and/or skin cancer. The intensity and duration of exposure are important, but also the characteristics (phototype) of the irradiated skin. Natural photoprotection can be strengthened by behavior modification, appropriate clothing and sunscreens. After solar damage, it is necessary to treat the skin and definitely not to continue sunbathing.

Key words: sun ultraviolet radiation, children's skin, photoprotection.

Úvod

Blížící se letní sezóna s sebou mimo jiné přináší možnost silného oslunění. Je potřeba si uvědomit, že expozice sluníčku nemá jen příznivé účinky (tvorba previtaminu D v pokožce, optimistické psychické ladění), ale může také poškozovat lidskou kůži a oči. Tyto efekty jsou závislé na celé řadě faktorů – intenzitě a délce oslunění, momentálnímu spektrálnímu složení světla, ale také na vlastnostech lidské kůže.

Sluneční záření a kůže

Sluneční záření, než dosáhne zemský povrch, musí projít atmosférou. Ta funguje jako spásný filtr – odcloní tvrdé kosmické a gama záření, také rentgenové a část UV (UV-C) záření, takže vlnové délky kratší než 280–290 nm dále prakticky neproniknou. Za ochranu v této „hraniční“ oblasti zodpovídá zejména stratosférická ozónová vrstva (ve výšce 15–50 km), a proto je věnována jejímu zeslabování (nejen

zplodinami lidské činnosti (hlavně uvolňování fluorovaných uhlovodíků) tak velká ekologická pozornost (3).

Nejproblematictější z hlediska poškození kůže se jeví ultrafialové záření (UV-B 290–320 nm; UVA 320–400 nm), které sice proniká jen do povrchní pokožky, případně do šikary, ale je schopno vyvolat erytém a pigmentaci (8). K akutním (krátkodobým) účinkům insolace patří popálení kůže (různý stupeň erytému s vyvrcholením do 24 hodin, popř. puchýře) a pigmentace (časná, přechodná u snědších jedinců a pozdější 3. den, trvalejší, spojená s tvorbou melaninu). Dlouhodobá iradiace UV zářením vyvolává drobnější chronická poškození kůže, která se projeví až ve vyšším věku – jejich komplex nazýváme aktinické stárnutí kůže, které probíhá souběžně s prostým stárnutím věkem. Do komplexu extrinzitního (aktinického) stárnutí, popisovaného jako photoaging, řadíme poru-

chy rohové vrstvy (aktinické keratózy), změny pigmentace (solární lentiga), zbytnění, rozpolíčkování a zažloutnutí kůže (solární elastóza), často s cystickými formacemi zbytnělých mazových žlázek. I když se tyto změny netýkají dětského věku, je potřeba si uvědomit, že zhruba polovinu celoživotní dávky UV záření člověk obdrží v průběhu dětství („hříchy mládí již neodčiníš“).

Podobně je to s fotokarcinogenezí. UV záření poškozuje jadernou DNA kožních buněk ať již přímo (UVB), nebo nepřímo (převážně UVA) tvorbou reaktivního kyslíku (ROS). Vzniklá poškození (mutace) mohou být rychle opravována nitrobuňčným enzymatickým systémem (pokud je defektní, vznikají onemocnění typu xeroderma pigmentosum). Poškozována může být i mitochondriální DNA, která není vybavena opravným systémem a její změny opět přispívají k aktinickému stárnutí. Zejména prudká epizodická spálení



doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.
Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK, Hradec Králové
ettler@fnhk.cz

Cit. zkr. *Pediatr. praxi.* 2023;24(3):164-168

Článek přijat redakcí: 5. 3. 2023

Článek přijat k publikaci: 15. 3. 2023

ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS

MLÉKO NA OPALOVÁNÍ
PRO KOJENCE A DĚTI SPF 50+



- Poskytuje velmi vysokou ochranu před sluncem pro jemnou dětskou pokožku nebo pokožku se sklonek k atopii.

- Vhodné pro děti od 6 měsíců.
- Hypoalergenní. Fotostabilní.
- Testováno pod dermatologickou a pediatrickou kontrolou.

v dětství (až do puchýřů) přispívají k riziku vzniku melanomu později.

Situaci mohou pak zhoršovat stavy spojené s imunosupresí (např. onkologická a po-transplantační léčba, imunodeficity, apod.) nebo expozicí fotosenzibilizátorům (některé interní léky, antibiotika, atd.).

Specifika dětská kůže

Dítě není malý dospělý: to platí i o dětské kůži, zejména v prvních týdnech, měsících až letech života, kdy dochází k rychlým změnám některých kožních parametrů. Kůže novorozenců a kojenců je tenká a má proto nižší přirozenou schopnost ochrany. Tenčí rohová vrstva pokožky a nižší tvorba melaninu patří k nejvýznamnějším rozdílům oproti dospělé kůži (2). Imunitní systém dětské kůže postupně vyzárává, v útlém věku nemusí být schopen se dobře vyrovnávat s imunologickými důsledky solárních poškození, která tak přenášejí rizika do dospělosti. Slabá dětská kůže navíc umožňuje hlubší průnik UV záření do kůže a možnost poškození (imunokompetentních) buněk, které v kůži jen hostují a mohou pak působit i na jiných místech lidského těla. U dětí je navíc rozdílný poměr kožního povrchu k tělesnému jádru, proto je zde zvýšené nebezpečí přehřátí (úpalu) a dehydratace.

V případě, že u dítěte dochází k nepřiměřeně silné reakci po oslnění, než která by odpovídala jeho přirozenému stavu kůže (fototypu), je potřeba zvážit možnost fotosenzibilizace (8). K té může dojít po aplikaci některých kosmetických, dezinfekčních, mycích i léčivých přípravků přímo na kůži (např. triclosan, ketoprofen, některé rostlinné extrakty, bergamotový olej) nebo také vnitřně podané léky – antibiotika, sulfonamidy, antirevmatika, psychofarmaka. U dětí může dojít k první manifestaci hereditárních chorob spojených s fotosenzitivitou (např. porfyrie).

Přirozená fotoprotekce

Komplex přirozených ochranných faktorů kůže jsme si zvykli souhrnně nazývat kožním fototypem (Obr. 1). Dá se orientačně stanovit dle anamnestické reakce po expozici jedné hodině na jarním poledním slunci. Nejcitlivější fototyp I vždy zrudne a nikdy nezahnědne (zpravidla je doprovázeno i fenotypovými znaky: světlými až ryšavými vlasy, modrýma

Tab. 1. Přehled kožních fototypů – dle (3)

Fototyp	Reakce kůže
I	Vždy zrudne, nepigmentuje
II	Zrudne, pigmentuje jen mírně
III	Zrudne zřídka, pigmentuje
IV	Nerudne, pigmentuje dobře
V	Hnědá kůže (Arabové)
VI	Černá kůže (černoši)

očíma, světlou kůží). Hlavní podíl na přirozené ochraně má melaninová pigmentace a tloušťka pokožky, především její rohové vrstvy (7). V průběhu dalšího slunění se mohou obě složky dynamicky rozvíjet – postupná novotvorba melaninu způsobuje hnědnutí kůže, ztlušování rohové vrstvy, pak šupení až olupování.

Další možnosti fotoprotekce

Jedná se o celou řadu opatření týkajících se úpravy chování, použití zaclonění či oděvu, nanesení ochranného prostředku přímo na kůži (sunscreenu), nebo dokonce vnitřní podání přípravku (Tab. 2).

Tab. 2. Typy fotoprotekce – dle (3)

Typ	Druh fotoprotekce
Přirozená	Pigmentace, tloušťka pokožky
Umělá	Úprava chování (stín)
	Ochrana oděvem
	Sunscreeny
Celková	Antioxidanty

Pobyt ve stínu, zejména kolem poledního období (11–15 hodin letního času), omezí expozici nejvíce erythemogenní složce slunečního záření – UVB. Nejen denní doba (po ránu a k večeru je UVB odfiltrováno díky delší dráze světla skrze atmosféru při poloze slunce poblíž horizontu), ale také roční období, zeměpisná šířka (blíže k rovníku intenzivnější záření), nadmožská výška (zvýší se o 4% na každých 300 m. n. m.), oblačnost a exhalace ovlivní intenzitu slunečního záření. Použití slunečníku, klobouku se širokou střešou a slunečních brýlí s deklarovaným spektrem i ochranným faktorem se vřele doporučuje (3). Je potřeba si uvědomit, že stín neposkytuje kompletní ochranu (zhruba 50%) v závislosti na možnosti odrazu od okolního prostředí. Světlé a lesklé plochy (beton, bílá dlažba, vodní hladina) odrážejí více, intenzivně zejména čistý sníh (až 80%).

Oděv představuje velmi přirozenou a účinnou ochranu. I když podléhá módním tren-

dům, které ovlivňují střih a oblasti zakrytí těla, důležitou roli hrají vlastnosti textilní látky, ze které jsou ušity. Oceňuje se zejména tloušťka textilie, hustota vláken a roztaznost (napnutá, roztazená textilie chrání méně), typ materiálu (syntetický zpravidla chrání více než přírodní). Paradox přírodní bavlny může spočívat i v tom, že se opakovaným (do určitého počtu) praní roztřepe a chrání více. Namočení ale ochranu podstatně sníží (3). Tmavá barva chrání více. Všechny tyto vlastnosti lze ocenit pomocí UPF (ochranného faktoru textilií – čím vyšší, tím účinnější ochrana). UPF bývá uváděn spíše na luxusnějších oděvech určených pro letní použití (plavky, dámské šaty, košile, trička, apod.).

Nezakryté části těla (obličej, uši, krk, hřbety rukou), v létě pak při koupání a opalování prakticky celé tělo, je potřeba chránit sunscreeny. Vyrábějí se jako krémy, lotiony, spreje, rtěnky, popř. jiné kosmetické přípravky (tzn., že nejsou poskytovány s úhradou ze zdravotního pojištění). Důležitý je tzv. SPF (sun protecting factor), který představuje poměr minimální erytemové dávky kůže ošetřené sunscrenem a bez sunscreenu (6). Čím vyšší, tím silnější ochrana (Tab. 3). Pro praktické použití to jednoduše znamená násobek prodloužení doby pobytu na slunci bez následného zarudnutí. Je potřeba si uvědomit, že deklarovaný SPF byl stanoven pro 2 mg/cm² sunscreenu naneseného na kůži (určité limity koncentrace filtrů nemohou být ve výrobku překročeny) a je nutné počítat s větším množstvím sunscreenu, než by se laikům zdálo (100 ml ochranného prostředku vystačí pouze na 3 celotělová namazání dospělého člověka).

Tab. 3. Ochranný faktor sunscreenu (SPF) – dle (3)

Stupeň ochrany	SPF
Nízký	6–10
Střední	15–20–25
Vysoký	30–50
Velmi vysoký	50+

Vlastní ochrannou látkou v sunscreenu je tzv. filtr. Anorganické (minerální, fyzikální) filtry (např. TiO₂, ZnO) světlo odrážejí a rozptylují. Pro zlepšení kosmetické přijatelnosti jsou většinou mikronizovány, což zlepšuje jejich roztíratelnost a odstraňuje bělavý odstín. Chrání v širokém spektru UVB a UVA se zásahem do viditelné oblasti, nealergizují, vý-

Tab. 4. Přehled nejčastěji používaných filtrů a jejich spektra ochrany – dle (1)

	Absorbce			
	UVB 290–320	UVA2 320–340	UVA1 340–400	Visible 400–800
Organické (chemické) absorbéry				
■ PABA deriváty [např. Padimate O (octyl dimethyl PABA)]				
■ Cinnamáty (skořičnany)				
■ Salicyláty				
■ Benzofenony				
– Oxybenzon (benzofenon-3)				
– Sulisobenzon (benzofenon-4)				
– Dioxybenzon (benzofenon-8)				
■ Jiné				
– Octocrylen				
– Enzulizol (fenylbenzimidazol sulfonová kyselina)				
– Avobenzon (butyl methoxydibenzoyl metan, Parsol 1789)				
– Mentyl anthranilat (meradimát)				
– Ecamsule (Mexoryl™ SX, tereftalyliden dicamfor sulfonová kyselina)				
Anorganické (fyzikální) blokátory*				
■ Oxid titaničitý				
■ Oxid zinečnatý				
Jiné látky (nepovažované za aktivní filtry)				
■ Dihydroxyaceton				
■ Oxidy železa				

*Závislý na velikosti částic

Světlejší políčka znamenají nižší účinnost ochrany v dané části spektra

robcí však musí hlídat velikost částic, aby se nevstřebávaly a jako „nano-partikule“ neškodily přírodnímu prostředí. Sunscreeny s anorganickými filtry se právě doporučují u dětí.

Organické (chemické) filtry záření pohlcují (mění na jiný druh energie), přitom mohou měnit své chemické vlastnosti a také alergizovat. U některých (Avobenzon, Oxybenzon) se zmiňuje hormonální aktivita, ev. škodlivost pro životní prostředí (vodní organizmy), na druhé straně stojí nízká cena a dobré kosmetické vlastnosti (Tab. 4). Novější organické filtry (Tinosorb S, M; Mexoryl SX) jsou již bezpečnější. Pro zvýšení ochranného efektu a zároveň snížení koncentrace jednotlivých filtrů se v některých sunscreech používají kombinace anorganických a organických filtrů (8).

Sunscreeny mají poskytovat co největší uživatelský komfort. Na něm se podílí vlastní nosný základ (emulze, sprej, olej, atd.) s přísadkami emulgátorů, konzervancí, antioxidantů, apod. Právě antioxidanty mají přispět k restituci organických filtrů v přípravku, ale také k opalování poškozených buněk kůže (nebo lze samostatně aplikovat v „after sun“ přípravcích; někdy se přidávají i syntetické enzymy k opravám DNA). Přímou pro děti se vyrábějí některé sunscreeny s označením „kids“. Sunscreeny mohou být speciálně určeny i pro suchou a citlivou atopickou pokožku – pak

jsou mastnější. Anebo naopak pro mastnou aknézní pleť mladistvých (někdy označené „AKN“). Tzv. „dry touch“ (se suchým vjemem) je nyní propagován pro sporty, ale i běžné použití, protože nezmašťuje oděv.

Přípravky „water resistant“ (nyní se již nedoporučuje označení „waterproof“) mají zajistit ochranu i po 40 až 80 minutách máčení, někdy jsou posílené i proti oděru v písku. V každém případě je lze večer smýt sprchovým gelem nebo mýdlem. Existují sunscreeny s repelenty, ev. s jinými přísadami.

Zásady aplikace sunscreeenů

Nanesení sunscreeenů má být provedeno 10–30 minut před zahájením opalování. To proto, aby se přípravek mohl dobře navázat na rohovou vrstvu pokožky. Doporučují se nejméně 2 aplikace (nejlépe ráno), jednak aby bylo naneseno dostatečné množství sunscreeenu, jednak se zatrou i opomenutá místa. Volba dostatečně vysokého SPF (i když SPF 30 by mělo postačit) může do jisté míry kompenzovat zpravidla v praxi nízké množství naneseného sunscreeenu. Doporučuje se pravidelně domazávat dle typu aktivity (dlouhodobý pobyt ve vodě, pocení, otěr oděvem, ručníkem, apod.). Volba SPF také závisí na UV indexu, který je v letní sezóně aktualizován denně ve sdělovacích prostředcích (Tab. 5).

Tab. 5. UV index – dle (3)

Intenzita slunečního UV záření	UV index
Minimální	0–2
Nízká	3–4
Střední	5–6
Vysoká	7–9
Velmi vysoká	10+

V případě popálení (erytém až puchýře) je potřeba zamezit další expozici, ochladit kůži (obkladem, chladivými lotiony), popř. tlumit zánět aplikací externa s kortikoidem. Reakci se vznikem puchýřů je nutné řešit jako tepelnou popáleninu (4). V takovém případě je nutné chránit erodovaná ložiska před lokální infekcí. Popálená kůže se později často olupuje a pigmentuje, proto je vhodné ji promazávat. V těžších případech podávat i celkové léky proti svědění, bolesti, či zvýšené teplotě.

Systémová fotoprotekce

Tento typ fotoprotekce zatím není příliš účinný a většinou chybí údaje (i z hlediska bezpečnosti) pro dětskou populaci (2). Spíše než skutečný ochranný efekt proti UV záření (srovnatelný např. se sunscreeny), mají zde uváděné přípravky antioxidantní a reparační účinek, který je v různých studiích velmi různě hodnocen.

Patří sem některé vitaminy (např. C a E, raďeji v kombinaci), rostlinné látky a výtažky (flavonoidy, resveratrol, atd.). Doporučené dávky

» PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

SLUNCE A DĚTSKÁ KŮŽE

jsou velmi rozdílné. V praxi se snad nejvíce ujal β -karoten, jehož nadměrné užívání vede k oranžovému zabarvení kůže.

Závěr

Ochranu proti slunečnímu záření je nutné provádět již od útlého dětství jako preven-

ci pozdějších chronických změn a vysokého rizika kožní rakoviny. Dodržování fotoprotektivních opatření by se mělo stát součástí každodenních úkonů stejně jako opatření osobní hygieny (5).

Fotoprotekce by měla být vždy komplexní. Upravit své chování s využitím stínu, volit

vhodný oděv a nezakrytá místa ošetřit sunscreens. Používat sunscreen s dostatečným faktorem s ohledem na délku expozice, intenzitu slunečního záření a typ aktivity. Aplikovat dostatečné množství (raději dvakrát) a také aplikaci během dne opakovat. Kůži po opalování vhodně ošetřit, nejen při spálení.

LITERATURA

1. Bologna J, Schaffer J, Cerroni L. Dermatology (2-Volume Set). Elsevier; 2017.
2. Cestari T, Buster K. Photoprotection in specific populations: Children and people of color. J Am Acad Dermatol. 2017;76:110-121.
3. Ettler K, Ettler J. Fotoprotekce dětí. Pediatr. praxi. 2019; 20(2):93-97.

4. Ettler K, Ettler J. Termická poškození kůže. Pediatr. praxi. 2020;21(2):90-94.
5. Kruzel M, Tobiasz A, Łykol M, et al. Photoprotection among young children: assessment of mothers' awareness and health behaviours. Adv Dermatol Allergol. 2022;39(2):392-396.
6. Normy ISO: ISO 24444:2010, ISO 24443:2012, ISO 24442:2011.

Available from: <http://www.iso.org>.

7. Rigel DS, Taylor SC, Lim HW, et al. Photoprotection for skin of all color: Consensus and clinical guidance from an expert panel. J Am Acad Dermatol. 2022;86:1-8.

8. Young AR, Claveau J, Ross AB. Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. J Am Acad Dermatol. 2017;76:100-109.



VYSÍLÁME PODCASTY

www.solen.cz

Medicínské informace ze Solenu můžete získávat nejen v tištěné podobě, na kongresech nebo z on-line kurzů, ale máme i podcastový kanál.



Osmidílná **série podcastů** o závratích z pohledu různých odborností pro vaše pacienty



Ochrana osobních údajů ve zdravotnictví – praktické otázky a odpovědi



Děti a zdravotní rizika při cestách do zahraničí



Právní aspekty zaměstnávání osob se zdravotním postižením



Onemocnění srdce, nebo rozvinutí stresové reakce v panickou poruchu?



Paliativní medicína – sdělení nepříznivé zprávy



V podcastových aplikacích hledejte **HOVORY O MEDICÍNĚ**

Imunodysregulačné aspekty detí s Downovým syndrómom

MUDr. Peter Kunč, PhD.¹, MUDr. Jaroslav Fábry, PhD.², MUDr. Peter Ferenc, PhD.¹, MUDr. Tomáš Strachan, PhD.¹, MUDr. Michaela Matiščáková¹

¹Národný ústav detskej tuberkulózy a respiračných chorôb, n. o., Dolný Smokovec

²Klinika detskej tuberkulózy a respiračných chorôb JLF UK a Národného ústavu detskej tuberkulózy a respiračných chorôb, n. o., Dolný Smokovec

Na rozdiel od iných často zriedkavých genetických ochorení sa pediater počas svojej klinickej praxe stretne s mnohými prípadmi detí s Downovým syndrómom. Tento syndróm sa vo svojej komplexnosti vyznačuje typickými funkčnými a štrukturálnymi manifestáciami v každom orgánovom systéme. Pre imunitný systém detí s týmto syndrómom sú typické rôznorodé a funkčne limitujúce poruchy na úrovni regulácie imunitných mechanizmov, ktoré zabezpečujú zachovanie integrity organizmu proti vplyvu endogénnych a exogénnych faktorov. Výsledkom toho je nielen zvýšená náchylnosť na opakované a komplikované respiračné infekcie, ale aj predispozícia na vybrané autoimunitné a onkologické komplikácie a neprimeranú prozápalovú odpoveď na patogény s rizikom rozvoja sepsy s patričnými následkami. Pediater nadobudnutím dôležitých poznatkov a z toho vyplývajúcich preventívnych, diagnostických a terapeutických zásahov môže zlepšiť poskytovanú zdravotnú starostlivosť o tieto deti, so zvýšením kvality života a s redukciou limitujúcich symptómov vyplývajúcich z narušenia rovnováhy a interakcií medzi jednotlivými zložkami imunitného systému.

Kľúčové slová: deti, Downov syndróm, imunitný systém, imunodysregulácia, rekurentné respiračné infekty.

Immunodysregulatory aspects of children with Down syndrome

Unlike other rare genetic disorders, a paediatrician often encounters many cases of children with Down syndrome during clinical practice. This syndrome is characterised by the complexity of characteristic functional and structural manifestations in every organ system. The immune system of children with this syndrome is characterised by various functionally limiting disturbances related to the regulation of immune mechanisms that maintain the integrity of the organism against endogenous and exogenous factors. This results not only in an increased susceptibility to recurrent and severe respiratory infections, but also in a predisposition to selected autoimmune and oncological complications and inadequate pro-inflammatory responses to pathogens with a risk of developing sepsis with related poor outcomes. Acquiring important knowledge and consequent preventive, diagnostic and therapeutic interventions, the paediatrician can improve the health care provided to these children with an improved quality of life and reduction of limiting symptoms resulting from disturbances in balance and interactions between different parts of the immune system.

Key words: children, Down syndrome, immune system, immunodysregulation, recurrent respiratory infections.

Úvod

Downov syndróm (DS) nomenklatúrne radíme medzi chromozomálne aberácie. Príčina vzniku rôznorodej a variabilnej klinickej aj laboratórnej prezentácie spočíva v nadbytočnom chromozóme v 21. páre (trizómia

21. chromozómu). Predstavuje chorobu s komplexným fenotypovým prejavom. Výskyt tohto syndrómu je relatívne veľmi častý. V USA odhadom postihuje 1 narodené dieťa zo 700. V Európe podľa dostupných dát je Írsko ako krajina s najvyšším hláseným výskytom s 1 na-

rodeným „downíkom“ z 546 detí (1). V ostatnej dekáde zaznamenávame v Európe pozvoľna nastupujúci trend znižovania počtu narodených detí s Downovým syndrómom vzhľadom na prenatálne testovanie. Podľa nedávno publikovanej epidemiologickej štúdie sa v Európe



MUDr. Peter Kunč, PhD.
Národný ústav detskej tuberkulózy a respiračných chorôb, n. o., Dolný Smokovec
p.kunc1202@gmail.com

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2023;24(3):169-174
Článok prijat redakcií: 18. 2. 2023
Článok prijat k publikaci: 26. 2. 2023

v rokoch 2011–2015 priemerne narodilo o 54 % menej detí s DS z dôvodu predčasného ukončenia tehotenstva po prenatalnom skríningu. Zároveň podľa tohto príspevku na Slovensku žilo v roku 2015 približne 2396 ľudí s DS (2). Z dostupných štatistických dát NCZI (Národné centrum zdravotníckych informácií) sa na Slovensku ročne narodí 32–67 detí s DS, čiže priemerne 47 detí (dostupné na: <https://tinyurl.com/2p8j98em>).

Mnoho komorbidít prakticky z každého orgánového systému je asociovaných s DS. Patria k nim spomalenie a zaostávanie psychomotorického vývoja, svalová hypotónia, vrodené vývojové chyby srdca, abnormality gastrointestinálneho traktu, poruchy dýchania v spánku, ortopedické komplikácie, ochorenia nervového syndrómu, poruchy zmyslových orgánov a psychiatrické poruchy (3). Mnohé komplikácie vznikajú v dôsledku mnohopočetného narušenia fungovania imunitného systému. Z toho vyplýva aj zvýšená predispozícia na vybrané autoimunitné a onkologické ochorenia. Okrem iného je to najčastejší genetický syndróm s prepojením na poruchy nešpecifických, ako aj špecifických zložiek imunity. Imunoreaktivita na antigénne, potenciálne patogénne podnety z vonkajšieho prostredia je v mnohých prípadoch nedostatočná, oneskorená a aberantná. Mnohí autori preto sumárne považujú DS za komplexný primárny imunodeficit s predominciou imunodysregulačných aspektov so zvýšeným stupňom tendencie k hyperinflamačnej odpovedi organizmu na exogénne a endogénne podnety (4).

Faktory zvýšenej náchylnosti na respiračné infekcie

Deti s DS sú vysokorizikovou skupinou z hľadiska zvýšenej vnímavosti na závažné infekcie respiračného traktu s nedostatočnou odpoveďou na farmakologické a nefarmakologické terapeutické intervencie a s možnými trvalými následkami. Vo všeobecnosti z toho dôvodu bývajú častejšie hospitalizované v ústavných zdravotníckych zariadeniach. Obdobie hospitalizácie býva dlhšie pre zvýšené riziko respiračnej insuficiencie s potrebou neinvazívnej alebo invazívnej ventilačnej podpory. Dojčatá s DS sú viac náchylné na RSV bronchiolitídu so závažnejším priebehom s potrebou intenzívnej zdravotnej starostli-

vosti a vyššou mierou mortality v porovnaní s inými menej rizikovými skupinami (5). Infekcia v organizme môže u detí s diagnózou DS nielen častejšie progredovať do septického stavu, ale aj riziko úmrtia v septickom stave je približne o 30 % vyššie oproti ostatným (6). K zvýšenej vnímavosti na vírusové a bakteriálne infekcie prispieva aj suboptimálna protilátková odpoveď po vakcinácii. To potvrdzuje prospektívna klinická štúdia, kde zo 48 detských účastníkov s DS len 27 % dosiahlo optimálne protektívne koncentrácie protilátok po dvoch dávkach vakcíny proti chrípke (7). Ochorenie COVID-19 spôsobené novým druhom koronavírusu neobchádza ani deti s DS, ktoré v rámci samotnej podstaty genetického syndrómu, mnohopočetných komorbidít a imunodysregulácie predstavujú osoby s vyšším rizikom závažnejšieho priebehu ochorenia, ako aj dlhodobých následkov prekonanej infekcie (8).

K zvýšenej respiračnej chorobnosti prispievajú aj špecifické anatomické a funkčné odchýlky. Pacienti s DS sa vyznačujú známou faciálnou dysmorfiou so skrátenou stredovou časťou tváre (nápadne malé ústa, kratší nos), zväčšeným jazykom (makroglosia). Typickou črtou je aj krátky a široký krk s generalizovanou hypotóniou. Anatomické proporcie dýchacích ciest detí s DS sa vyznačujú typickým užším nosohltnom a tracheou, možnou laryngomaláciou a tracheomaláciou (9). Všetky tieto charakteristické abnormality spolu s narušenou kinematikou cílí respiračného epitelu a zvýšenou sekréciou hlienov pohárikovitými bunkami sťažujú mukociliárny klírens a expektoráciu nahromadených sekrétov. To rezultuje vo zvýšenom riziku aspirácie a v stagnácii hlienov v dýchacích cestách. Eustachova trubica je tiež relatívne kratšia. Uvedená anatomická abnormalita vytvára vhodné podmienky na uľahčenie migrácie patogénov z nosohltna do stredoušného priestoru a tým aj na častejšie otogénne komplikácie (rekurentné mediootitídy a prevodové poruchy sluchu) aj pri spočiatku nezávažných infekciách horných dýchacích ciest (10, 11). Gastroezofágová refluxová choroba (GERD) a syndróm obštrukčného spánkového apnoe (OSAS) sú ďalšie neimunologické faktory s participáciou pri opakovaných a protrahovaných respiračných infekciách.

Vyššiu respiračnú chorobnosť potvrdila aj retrospektívna observačná komparatívna štúdia Eijsvoogela a kol. 116 zúčastnených detí s DS v porovnaní s kontrolnou skupinou bežnej populácie mali u lekára častejšie udávané respiračné symptómy (30 vs. 15 %). Okrem toho o závažnejšom priebehu respiračných infekcií svedčili častejšie kontroly u primárnych pediatrov (21,3 vs. 11,8 %), častejšia antibiotická preskripcia (47,8 vs. 26,3 %) a absencie v škole (55,5 vs. 25,4 %) (12). Aj pri pohľade na problematiku rekurentných bronchospazmov a frekvencie kašľa vykazovali deti s DS vyššiu mieru týchto zdravotných ťažkostí oproti bežnej detskej populácii (13).

Rekurentné respiračné infekcie významne negatívne ovplyvňujú celkový vývoj, kvalitu života a potrebu vynakladania zvýšených finančných prostriedkov z verejného zdravotného poistenia. Opakované infekty v oblasti stredného ucha sa môžu podieľať na alterácii vývoja reči, emočného a behaviorálneho dozrievania.

Vybrané autoimunitné a onkologické komorbidity v spojitosti s imunodysreguláciou

Narušenú reguláciu jednotlivých imunitných mechanizmov s parciálnou stratou imunitnej tolerancie telu vlastných antigénnych štruktúr potvrdzuje aj zvýšená incidencia vybraných autoimunitne podmienených ochorení. Deti s DS majú častejšie diagnózy hypothyreodizmu, celiakie, juvenilnej idiopatickej artritídy a diabetu 1. typu. Imunitný systém týchto detí sa vyznačuje sklonom k zvýšenej intenzite až prestreleniu a následnej perzistencii nadmernej nekoordinovanej zápalovej imunitnej odpovede. Tento dlhodobý stav má následky v neskorších etapách života najmä v oblasti neurodegeneratívnych porúch. Následkom je zvýšený počet prípadov demencie pred dovŕšením 50 rokov života a častejší výskyt Alzheimerovej choroby v dospelom veku (14). Pre imunitný systém detí s DS je charakteristický pozmenený cytokínový profil so signifikantne zvýšeným zastúpením niektorých prozápalových cytokínov (IL-1, IL-2, IL-6) a rastových faktorov zapojených v zápalovej odpovedi organizmu na hypoxiu (EPO – erytropoetín), podporujúcich angiogénu (VEGF – vaskulárny endotelálny ras-

rový faktor) a myelopoézu (GM-CSF – rastový faktor stimulujúci kolónie granulocytov) (15). Nadmerné bazálne koncentrácie uvedených rastových faktorov môžu zhoršovať klinický stav a prognózu detí s ešte nekorigovanými srdcovými vývojovými chybami. Taktiež tieto rastové faktory (EPO, VEGF) participujú na vzniku pľúcnej hypertenzie ako ďalšej pridruženej klinickej jednotky DS (16). GM-CSF sa podieľa na patogenéze prechodnej abnormalnej myelopoézy pri DS (myeloproliferatívne ochorenie charakterizované prechodnou proliferáciou megakaryoblastov). Táto forma leukémie sa unikátne vyskytuje asi u 10 % novorodencov s Downovým syndrómom s vysokým predpokladom spontánnej remisie (17).

Zmeny v zložkách adaptívnej imunity

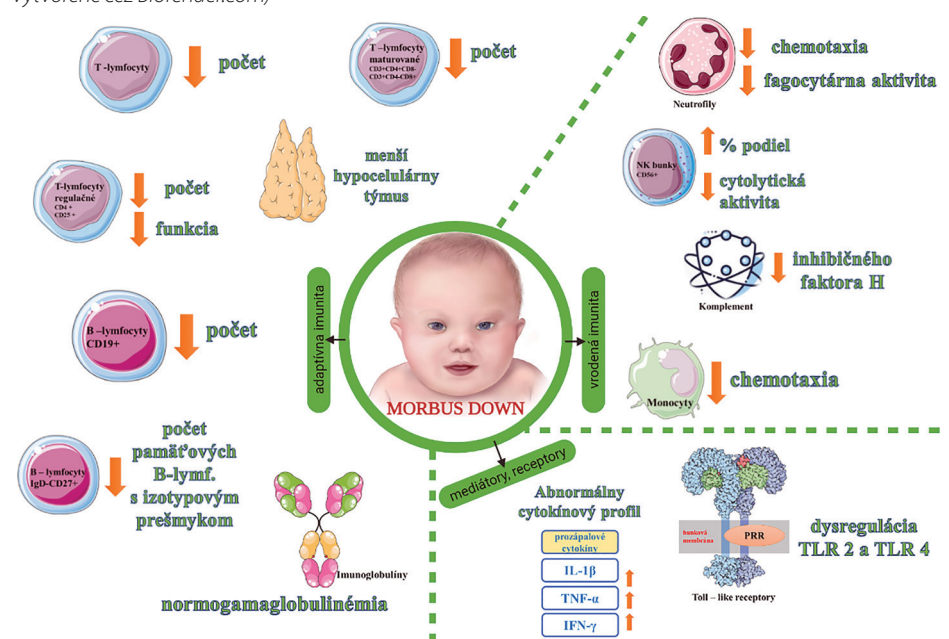
T-lymfocyty zohrávajú nezastupiteľnú úlohu vo fungovaní, regulácii a interagovaní medzi jednotlivými celulárnymi a mediátorskými komponentami imunitného systému. Deti s DS majú signifikantne zredukované počty CD4+ a CD8+ subpopulácií lymfocytov. Neprimerané sú nielen absolútne počty lymfocytov, ale aj ich funkčná kapacita. T-lymfocyty sa vyznačujú zníženou proliferačnou reaktivitou a tvorbou špecifického cytokínového spektra na antigénne podnety vírusových a bakteriálnych patogénov (18). Variabilné zmeny vo funkčnej, efektorovej a autotolerančnej kapacite T-lymfocytov môžu spočívať aj v dysgenéze týmusu. Týmus detských pacientov s DS je v porovnaní s nepostihnutou skupinou menší a hypocelulárny so zníženým počtom maturovaných tymocytov. Opisované abnormality môžu aj negatívne interferovať s fenotypovou konverziou T-lymfocytov na T-regulačné lymfocyty a tým k väčšiemu sklonu k narušeniu procesov navodenia autotolerancie (19).

B-lymfocyty sú kľúčovým hráčom v tvorbe špecifických protilátok po regulárnom antigénnom podnete s možnosťou tvorby imunitnej pamäti. Ukazuje sa, že aj proces maturácie a funkčnej diferenciácie B-lymfocytov je v tejto skupine pacientov narušený. Najviac postihnutým podtypom sú izotypovo prepnuté pamäťové B-lymfocyty. Tie majú nezastupiteľné funkcie v navodení optimálnej protilátkovej postvakcinačnej imunitnej odpovede

a v sekundárnej rýchlej reakcii na rôznorodé infekčné agensy (20). Aj napriek dysfunkčnému vývoju určitých subtypov B-lymfocytov nie sú koncentrácie jednotlivých imunoglobulínov znížené v porovnaní s bežnými jedincami. Naopak, u mnohých detí starších ako 5 rokov sa v komparatívnych klinických štúdiách potvrdili zvýšené priemerné titre IgG a slizničných IgA protilátok s poklesom IgG2 a IgG4 podtried. Táto dysbalancia v zastúpení IgG podtried môže naznačovať zvýšenú vnímavosť na opuzdrené baktérie (streptokoky, meningokoky) a viaznuce mechanizmy navodenia imunitnej tolerancie k exogénnym antigénom (4).

Uvedené zmeny v počtoch a funkčnej výkonnosti T-lymfocytov a B-lymfocytov by mohla čiastočne vysvetliť zvýšená tendencia k apoptóze týchto buniek. Apoptózou, inak povedané programovanou smrťou buniek, sa imunitný systém zbavuje nepotrebných alebo potenciálne nebezpečných buniek (napr. nedostatočne reaktívne B-lymfocyty germinálnych centier alebo autoreaktívne T-lymfocyty v týmusu). Zvýšená apoptóza je pravdepodobne významným „dielikom v mozaike“ vysvetľujúcej typický nález lymfopénie v periférnej krvi detí s DS (21). Zmeny vo vybraných častiach imunitného systému prezentuje obrázok 1.

Obr. 1. Vybrané imunodysregulačné aspekty spojené s Downovým syndrómom (vlastné spracovanie, vytvorené cez Biorender.com)



IL-1β – interleukín 1 beta, TNF-α – tumor nekrotizujúci faktor alfa, IFN-γ – interferón gama, TLR2 – toll-like receptor typu 2, TLR4 – toll-like receptor typu 4, PRR – pattern recognition receptors (receptory rozpoznávajúce molekulárne vzorce patogénosti)

jednotlivých subtypov monocytov odzrkadľuje zvýšený podiel monocytov (neklasické, intermediárne), ktoré sú asociované s onkologickými ochoreniami, septickými stavmi a tendenciou k hyperinflamácii (zvýšená úroveň respiračného vzplanutia) (24).

Variabilné zmeny vo funkčnej kompetencii boli dokázané aj pri NK bunkách. NK bunky plnia v organizme rozličné efektorové (NK bunkami sprostredkovaná lýza cieľových buniek) a regulačné funkcie. Zásadná a definujúca je schopnosť vykonávať imunitný dozor prostredníctvom rozpoznávania a eliminácie nefunkčných, neoplasticky transformovaných, infekčne napadnutých či poškodených buniek. Niektoré vedecké štúdie potvrdili zvýšený absolútny počet NK buniek u detí s DS oproti deťom z kontrolných skupín v rôznych vekových kategóriách (25, 26). I keď bolo dokázané vyššie percentuálne zastúpenie NK pri DS, ich cytotoxické a cytolytické možnosti sú zredukované, čo podporuje koncept imunitnej dysregulácie (27).

Komplement predstavuje ďalšiu koncepcie a funkčne nenahraditeľnú humorálnu zložku nešpecifickej imunity. Pečeň syntetizuje preformované zložky komplementu (proteíny C1–C9) a ďalšie inhibítory a aktívatory. Po adekvátnej stimulácii dochádza ku kaskádovitej aktivácii jednotlivých častí komplementu podobne ako pri koagulačnom systéme. Ústredné funkčné zložky komplementu sa podieľajú na opsonizácii patogénov a chemotaxii makrofágov (markantné zapojenie v procese fagocytózy). Terminálne produkty aktivácie formujú membrány atakujúci komplex pôsobiaci priamo cytotoxicky prostredníctvom navodenia lýzy atakovaných buniek. Inhibičný faktor H, tiež syntetizovaný v pečeni bráni štiepeniu ústrednej C3 zložky na fragment C3b (alternatívna cesta aktivácia komplementu). Týmto regulačným prostriedkom zabraňuje nadmernej a nepriemeranej spontánnej aktivácii imunitného systému. Genetické zmeny na 21. chromozóme pri DS rezultujú vo zvýšenej expresii určitých génov a úsekov mikroRNA (malé nekódujúce molekuly RNA ovplyvňujúce posttranskripčné mechanizmy expsie génov). To negatívnu spätnou väzbou spôsobuje zníženie produkciu inhibičného faktora H, čo čiastočne vysvetľuje asociáciu DS so zvýše-

nou zápalovou aktivitou a autoimunitnými ochoreniami (28, 29).

Mimoriadnu dôležitosť pri rozpoznávaní cudzorodých štruktúr majú toll-like receptory (TLR). Svojím postavením patria na rozmedzie vrodenej a získanej imunity, kde vytvárajú integrálne prepojenia. Rozoznávajú celé rady typických, zväčša evolučne silne zakonzervovaných molekulárnych štruktúr mikroorganizmov (napr. lipopolysacharidy: TLR4, lipoproteíny: TLR2) alebo vírusových častíc nukleových kyselín (napr. TLR3, TLR7, TLR8). Výsledkom aktivácie TLR je indukcia intracelulárnych signálnych kaskád s tvorbou prozápalových cytokínov a chemokínov, ktoré zabezpečujú zapojenie a koordináciu ďalších imunocytov v spoločnej imunitnej odpovedi. TLR2 a TLR4 sú dôležité v iniciálnej obranyschopnosti proti grampozitívnym (TLR2) a gramnegatívnym (TLR4) baktériám (30). Narušená aktivita a expresia TLR2 a TLR4 na povrchu efektorových imunocytov (neutrofilov, monocytov) bola dokázaná u detí DS (31). Dôsledkom uvedených dysbalancií je ochromenie homeostázy imunitných interakcií s predispozíciou na zvýšenú náchylnosť na závažnejšie a invazívne infekcie fakultatívne patogénnymi mikróbbmi (*Streptococcus pneumoniae* a *Staphylococcus aureus*) pri DS. K pridruženým abnormalitám spomínaných funkčných odchýlok radíme aj zvýšený stupeň zápalového stavu organizmu (tendencia k „prestrelenej“ imunitnej odpovedi na antigén/superantigén s rozvojom cytokínovej búrky a septického šoku) a autoreaktivitu imunity.

Špecifiká manažmentu detí s DS (respiračné infekcie, vakcinácia a prostriedky imunomodulácie)

Dojčatá a batolátá s DS sú vo všeobecnosti vysokorizikovou skupinou pre rekurentné, protrahované a komplikované respiračné infekcie s možnými vážnymi následkami, prihliadnuc na pridružené komorbidity. Špecificky pre zvýšenú vnímavosť na komplikované a protrahované RSV infekcie (bronchitídy, bronchiolitídy a pneumónie) je po splnení indikačných obmedzení u detí s DS vhodná pasívna imunizácia monoklonálnou protilátkou palivizumab (32). Prevencia RSV infekcie predstavuje veľký benefit vzhľadom na 6- až 8-násobne vyššie riziko hospitalizácie oproti

detskej populácii bez DS. Táto forma prevencie je vysokoúčinná vzhľadom na preukázanú signifikantnú redukciu vzniku ochorenia s následnou potrebou hospitalizácie o 55–72% (33). Na Slovensku a v Česku sú terapeutické indikácie pre RSV profylaxiu totožné a koncipované pre špecifikované rizikové skupiny detí s prematuritou, bronchopulmonálnou dyspláziou alebo hemodynamicky závažnými vrodenými srdcovými ochoreniami (SPC – Synagis®, www.sukl.sk & www.sukl.cz). Vo svete nie sú názory odbornej verejnosti na otázku paušálnej aplikácie RSV profylaxie u predmetných detí jednotné. Napríklad všetky deti v Japonsku s DS od roku 2013 majú plne hrazenú aplikáciu palivizumabu v rámci zdravotného poistenia. Retrospektívnou analýzou klinických prípadov sa kolektív autorov z Japonska dopracoval k záverom, že aj u menej rizikových detí s DS (ktoré by nespĺnili indikačného obmedzenia v Česku alebo na Slovensku) bola táto forma imunizácie prospešná s ohľadom zníženie rizika hospitalizácie (34).

K ďalším odporúčaniam pri znížení rizika preventabilných ochorení patria okrem štandardných očkovaní v národných imunizačných programoch aj každoročná vakcinácia proti chrípke od 6 mesiacov veku, preočkovanie 23-valentnou polysacharidovou vakcínou proti pneumokokom od veku 2 rokov a zväženie vakcinácie proti A, C, W, Y sérotypom meningokokov (35). Keď sa vezme do úvahy nedostatočné navodenie dlhodobej obranyschopnosti pre zníženú imunogenicitu vakcín v imunodysfunkčnom teréne DS, sú potrebné posilňovacie dávky vakcín. S ohľadom na opísané imunodysregulačné aspekty pri DS s tendenciou nadmernej zápalovej aktivity a dominancie prozápalových cytokínov pri neprimeranej imunitnej odpovedi sú títo pacienti vo vysokom riziku závažného priebehu COVID-19 a hospitalizácie pri tomto ochorení (v akútnej fáze ochorenia cytokínová búrka s rozvratom funkčnej integrity organizmu, predispozícia na dlhotrvajúce postakútne následky ochorenia). Preto by mali byť tieto deti očkované proti novému typu koronavírusu SARS-CoV-2 (36). Očkovanie je pre jedincov s DS podľa záverov recentnej populačnej analýzy z USA bezpečné, dobre tolerované a efektívne (37).

Tab. 1. Dôležité informácie o zdravotnej starostlivosti o deti s Downovým syndrómom so zameraním na limitujúce respiračné symptómy a infekcie spolu s odporúčanými preventívnymi a terapeutickými postupmi

Downov syndróm a imunitný systém (dôležité body na zapamätanie do klinickej praxe)	
Klinické faktory (respiračné infekcie)	Preventívne a terapeutické intervencie
<ul style="list-style-type: none"> ■ predispozícia na rekurentné a závažnejšie respiračné infekcie ■ zvýšené riziko hospitalizácie a septického priebehu respiračných infekcií ■ zvýšené riziko respiračnej insuficencie pri respiračnom infekte ■ vyšší výskyt komplikovaných RSV infekcií ■ často nedostatočná postvakačná protilátková odpoveď ■ vyššia pravdepodobnosť komplikovaného priebehu COVID-19 	<ul style="list-style-type: none"> ■ dôsledne vyšetriť choré dieťa (fyzikálne vyšetrenie, zápalová aktivita, výtery) ■ v prípade indikácie cieleň a dostatočne dlhá antimikrobiálna terapia ■ kompletná vakcinácia v súbehu s národnými imunizačnými programami ■ každoročná vakcinácia proti chrípke ■ profylaxia proti RSV (po splnení indikačných kritérií) ■ preočkovanie 23-valentnou polysacharidovou vakcínou proti pneumokokom od 2 rokov veku
<ul style="list-style-type: none"> ■ neimunologické faktory, ktoré prispievajú k zvýšenej respiračnej chorobnosti: faciálna dysmorfia, makroglosia, skrátenie Eustachovej trubice, svalová hypotónia, vrodené vývojové chyby dýchacích ciest, GERD, OSAS 	<ul style="list-style-type: none"> ■ očkovanie proti meningokokom (sérotypy A, C, W, Y)
<ul style="list-style-type: none"> ■ pridružené autoimunitné ochorenia: autoimunitné tyreopatie, celiakia, diabetes 1. typu 	<ul style="list-style-type: none"> ■ vakcinácia proti SARS-CoV-2
<ul style="list-style-type: none"> ■ pridružené onkologické ochorenia: leukémie, solitárne tumory (nádory semenníkov) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ možnosti imunomodulačnej terapie v prevencii opakovaných respiračných infektov: napr. bakteriálne lyzáty: OM-85
<ul style="list-style-type: none"> ■ posúdenie rizika aspirácie a porúch prehltania pri perzistujúcich respiračných symptómoch 	<ul style="list-style-type: none"> ■ zväčšenie dlhodobiejšieho podávania azitromycínu pri rekurentných závažnejších a protrahovaných respiračných infekciách so zahlienením ■ suplementácia zinku, selénu a vitamínu D

Pri prevencii rekurentných respiračných infekcií sa ponúkajú možnosti imunomodulačnej farmakoterapie. Jedným z preparátov tejto skupiny s vysokou mierou validných dôkazov účinnosti je lyofylizovaný bakteriálny lyzát OM-85 pozostávajúci z 8 patogénov spôsobujúcich respiračné infekcie (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaena*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, a *Moraxella catarrhalis*). Účinnosť tohto prípravku potvrdila metaanalýza 14 klinických štúdií zahŕňajúcich takmer 1 900 detí v podobne zníženia frekvencie a trvania respiračných infekcií či zníženia spotreby antibiotickej terapie (38). Rozličné mechanizmy pôsobenia zložiek OM-85 na bunky a mediátory adaptívnej imunity zvyšujú tvorbu slizničných IgA a IgG protilátok, ako aj zosilňujú kostimulačné signálne dráhy podmieňujúce diferenciaciu a proliferáciu efektorových T-lymfocytov (39). V rámci špecifického rozpoznávania spoločných chemických štruktúr lyofylizovaných tiel baktérií (PAMP – pathogen associated molecular patterns) imunokompetentnými bunkami Peyerových plakov črevného epitelu dochádza k stimulácii a zosilneniu signálnych dráh späť s TLR2 a TLR4 (40). Práve signalizácia týmito receptorami u pacientov s DS sa javí dysfunkčnou, ako sme už v článku spomenuli (31). Pri prevencii opakovaných respiračných infekcií u detí s chronickými závažnými respiračnými ochoreniami sa pomerne často používa dlhodobá

kúra nízkymi dávkami azitromycínu pre imunomodulačné, antiflogistické a sekretolytické účinky. Nateraz však absentuje relevantná klinická štúdia, respektíve odporúčania, ktoré by sa zaoberali touto problematikou (41). Potenciálne významný imunomodulačný efekt bol experimentálne potvrdený aj pri melatoníne. Tento endogénny hormón má okrem riadenia cirkadiálneho rytmu aj antioxidantné, antiflogistické a imunonormalizačné účinky (modifikácia produkovaného cytokínového spektra, regulácia neprimeraných signálnych dráh medzi imunocyty), z ktorých môžu deti „downí“ profitovať (42).

Populácia detí s DS v porovnaní s bežnou skupinou má odlišný profil zastúpenia stopových prvkov so zníženou koncentráciou zinku a selénu. Tieto mikronutrienty sú okrem iných biologických funkcií nevyhnutné na adekvátny vývoj a funkciu imunitného systému. Preto je potrebné ich v primeranom množstve substituovať (43). Nedostatok vitamínu D je v tejto populácii tiež pomerne častý, a preto je dôležitá jeho adekvátna suplementácia najmä v prechodných obdobiach. Špeciálne v podskupine obéznych detí s autoimunitne podmielenými ochoreniami boli potvrdené zvýšené nároky na externé hradenie vitamínu D aj nad odporúčané referenčné dávky (44). Tabuľka 1 sumarizuje informácie o problematike respiračnej chorobnosti pri DS a príslušných preventívnych a terapeutických prostriedkoch dôležitých pre klinickú prax pediatra.

Záver

Downov syndróm je najčastejšie geneticky podmienené ochorenie s komplexným fenotypovým vyjadrením v primárnej zdravotnej starostlivosti pediatra. Spolu s neustále pribúdajúcimi poznatkami z oblasti imunológie primárnych porúch imunity sa postupne oprávnené vytráca premisa výlučnej asociácie so zvýšenou náchylnosťou na rôzne infekcie. DS je prototypom komplexného zlyhania ďalších dvoch základných funkcií imunitného systému. Narušenie mechanizmov zabezpečenia homeostázy organizmu podmieňuje aj dysbalancia v procesoch navodenia tolerancie k telu vlastným antigénnym štruktúram a tkanivám (autoimunitné ochorenia) a imunitného dozoru (autoinflamačné a hyperinflamačné tendencie, onkologické choroby, náchylnosť na septické komplikácie a pod.). Úlohou pediatra je zabezpečiť po zdravotnej stránke optimálny vývoj dieťaťa s DS. Osvojenie podrobných vedomostí o rozličných variabilných následkoch narušenia imunitných pochodov môže prispieť k zlepšeniu kvality života týchto detí, zníženiu frekvencie a závažnosti opakovaných respiračných infektov, zníženiu spotreby antibiotík, redukcii rizika hospitalizácie a k poklesu mortality. Dodatočne aj pre vysoké riziko pridružených autoimunitných a onkologických chorôb si každé dieťa s DS vyžaduje špecifický a obozretný prístup k posudzovaniu zdravotného stavu a k zodpovedajúcim preventívnym, diagnostickým a terapeutickým intervenciám.

LITERATÚRA

1. Ni She R, Filan PM. Trisomy 21– incidence and outcomes in the first year, in Ireland today. *Ir Med J*. 2014;107(8):248-249.
2. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimation of the number of people with Down syndrome in Europe. *Eur J Hum Genet* EJHG. 2021;29(3):402-410.
3. Ďurdíková V, Ďurdík P, Bánovčin P. Pridružené ochorenia u detí s Downovým syndrómom. *Pediatr*. 2008;3(6):338-342.
4. Huggard D, Doherty DG, Molloy EJ. Immune Dysregulation in Children With Down Syndrome. *Front Pediatr* [Internet]. 2020;8. [cit. 2022-03-07] Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2020.00073>.
5. Lee YI, Peng CC, Chiu NC, et al. Risk factors associated with death in patients with severe respiratory syncytial virus infection. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;49(5):737-742.
6. Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA. Risk of Death for Children with Down Syndrome and Sepsis. *J Pediatr*. 2005;147(6):748-52.
7. Kusters MA, Bok VLA, Bolz WEA, et al. Influenza A/H1N1 vaccination response is inadequate in down syndrome children when the latest cut-off values are used. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(12):1284-1285.
8. Illouz T, Biragyn A, Frenkel-Morgenstern M, et al. Specific Susceptibility to COVID-19 in Adults with Down Syndrome. *Neuromolecular Med*. 2021;23(4):561-571.
9. Alsubie HS, Rosen D. The evaluation and management of respiratory disease in children with Down syndrome (DS). *Paediatr Respir Rev*. 2018;26:49-54.
10. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2011;164(1):9-16.
11. Uhliarová B, Švec M. Dieťa s Downovým syndrómom v ambulancii ORL lekára. *Pediatr*. 2017;12(2):79-82.
12. Eijsvoogel NB, Versteegen RHJ, van Well GTJ, et al. Increased rate of respiratory symptoms in children with Down syndrome: a 2-year web-based parent-reported prospective study. *Eur J Pediatr*. 2022;181(12):4079-4089.
13. Weijerman ME, Brand PLP, van Furth MA, et al. Recurrent wheeze in children with Down syndrome: is it asthma? *Acta Paediatr*. 2011;100(11):e194-197.
14. Perluigi M, Di Domenico F, Buttterfield DA. Unraveling the complexity of neurodegeneration in brains of subjects with Down syndrome: Insights from proteomics. *PROTEOMICS – Clin Appl*. 2014;8(1-2):73-85.
15. Huggard D, Kelly L, Ryan E, et al. Increased systemic inflammation in children with Down syndrome. *Cytokine*. 2020;127:154938.
16. Pako J, Bikov A, Karlocai K, et al. Plasma VEGF levels and their relation to right ventricular function in pulmonary hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(4):340-344.
17. Chotsampancharoen T, Chavananon S, Sripornsawan P, et al. Transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome: Experience of long term follow up from a single tertiary center in Thailand. *Pediatr Hematol Oncol*. 2023;40(2):108-116.
18. Schoch J, Rohrer TR, Kaestner M, et al. Quantitative, Phenotypic, and Functional Characterization of Cellular Immunity in Children and Adolescents With Down Syndrome. *J Infect Dis*. 2017;215(10):1619-1628.
19. Marcovecchio GE, Bortolomai I, Ferrua F, et al. Thymic Epithelium Abnormalities in DiGeorge and Down Syndrome Patients Contribute to Dysregulation in T Cell Development. *Front Immunol*. 2019;10:447.
20. Buc M. Heterogenita lymfocytov ako ústredných operačných jednotiek imunitného systému. *Vnitr Lékařství*. 2019;65(2):86-97.
21. Rueda N, Flórez J, Martínez-Cué C. Apoptosis in Down's syndrome: lessons from studies of human and mouse models. *Apoptosis Int J Program Cell Death*. 2013;18(2):121-134.
22. Huggard D, McGrane F, Lagan N, et al. Altered endotoxin responsiveness in healthy children with Down syndrome. *BMC Immunol*. 2018;19(1):31.
23. Chung H, Green PHR, Wang TC, et al. Interferon-Driven Immune Dysregulation in Down Syndrome: A Review of the Evidence. *J Inflamm Res*. 2021;14:5187-5200.
24. Khocht A, Russell B, Cannon JG, et al. Oxidative burst intensity of peripheral phagocytic cells and periodontitis in Down syndrome. *J Periodontol Res*. 2014;49(1):29-35.
25. Bloemers BLP, van Bleek GM, Kimpen JLL, et al. Distinct abnormalities in the innate immune system of children with Down syndrome. *J Pediatr*. 2010;156(5):804-9, 809.e1-809.e5.
26. Cossarizza A, Ortolani C, Forti E, et al. Age-related expansion of functionally inefficient cells with markers of natural killer activity in Down's syndrome. *Blood*. 1991;77(6):1263-1270.
27. Satgé D, Seidel MG. The Pattern of Malignancies in Down Syndrome and Its Potential Context With the Immune System. *Front Immunol*. 2018;9:3058.
28. Li YY, Alexandrov PN, Pogue AI, et al. miRNA-155 upregulation and complement factor H deficits in Down's syndrome. *Neuroreport*. 2012;23(3):168-173.
29. Veteleanu A, Pape S, Davies K, et al. Complement dysregulation and Alzheimer's disease in Down syndrome. *Alzheimer's Dement J Alzheimer's Assoc*. 2022. <https://doi.org/10.1002/alz.12799>.
30. Fitzgerald KA, Kagan JC. Toll-like Receptors and the Control of Immunity. *Cell*. 2020;180(6):1044-1066.
31. Huggard D, Koay WJ, Kelly L, et al. Altered Toll-Like Receptor Signaling in Children with Down Syndrome. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:4068734.
32. Huggard D, Molloy EJ. Question 1: Palivizumab for all children with Down syndrome? *Arch Dis Child*. 2019;104(1):94-97.
33. Gutfraind A, Galvani AP, Meyers LA. Efficacy and optimization of palivizumab injection regimens against respiratory syncytial virus infection. *JAMA Pediatr*. 2015;169(4):341-348.
34. Kimura T, Takeuchi M, Kawakami K. Utilization and efficacy of palivizumab for children with Down syndrome. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2020;62(6):677-682.
35. Huggard D, Molloy EJ. Question 1: Do children with Down syndrome benefit from extra vaccinations? *Arch Dis Child*. 2018;103(11):1085-1087.
36. Espinosa JM. Down Syndrome and COVID-19: A Perfect Storm? *Cell Rep Med*. 2020;1(2):100019.
37. Hüls A, Feany PT, Zisman SI, et al. COVID-19 Vaccination of Individuals with Down Syndrome – Data from the Trisomy 21 Research Society Survey on Safety, Efficacy, and Factors Associated with the Decision to Be Vaccinated. *Vaccines*. 2022;10(4):530.
38. Cao C, Wang J, Li Y, et al. Efficacy and safety of OM-85 in paediatric recurrent respiratory tract infections which could have a possible protective effect on COVID-19 pandemic: A meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021;75(5):e13981.
39. Marseglia GL, Benazzo M, Biasci P, et al. OM-85 in the prevention of respiratory infections: State-of-the-art and future perspectives in clinical practice. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2021;35(3):847-863.
40. Luan H, Zhang Q, Wang L, et al. OM85-BV Induced the Productions of IL-1β, IL-6, and TNF-α via TLR4- and TLR2-Mediated ERK1/2/NF-κB Pathway in RAW264.7 Cells. *J Interferon Cytokine Res*. 2014;34(7):526-536.
41. Chia E, Clark A, Flynn B, et al. P549 Should children with down syndrome receive prophylactic antibiotics to prevent recurrent respiratory infections? *Arch Dis Child*. 2019; 104(Suppl 3):A373-A373.
42. Huggard D, Kelly L, Worrall A, et al. Melatonin as an immunomodulator in children with Down syndrome. *Pediatr Res*. 2022;91(7):1812-1820.
43. Saghadzadeh A, Mahmoudi M, Dehghani Ashkezari A, et al. Systematic review and meta-analysis shows a specific micronutrient profile in people with Down Syndrome: Lower blood calcium, selenium and zinc, higher red blood cell copper and zinc, and higher salivary calcium and sodium. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175437.
44. Stagi S, Lapi E, Romano S, et al. Determinants of Vitamin D Levels in Children and Adolescents with Down Syndrome. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:896758.

Pediatrie pro praxi

www.pediatriepropraxi.cz



Prader-Willi syndrom v kazuistikách

MUDr. Olga Magnová

Pediatrická klinika, FN Brno

Prader-Willi syndrom je závažné geneticky podmíněné multisystémové onemocnění. Mezi jeho typické příznaky patří kromě faciální dysmorfie i svalová hypotonie, porucha příjmu potravy (neprospívání s následnou hyperfagií a obezitou) a porucha růstu. Uvádíme kazuistiky tří dětí s Prader-Willi syndromem. U dvou z nich byla genetická diagnóza stanovena až po druhém roce života s rozdílným vlivem na jejich další zdravotní stav, ale ani časná diagnóza v dalším případě nevyločila rozvoj extrémní obezity vedoucí k závažné morbiditě. Cílem článku je upozornit na důležitost včasné diagnostiky a zahájení komplexní léčby tohoto stavu, včetně léčby růstovým hormonem, které tak mohou významně ovlivnit klinický stav pacientů.

Klíčová slova: Prader-Willi syndrom, obezita, růstový hormon.

Prader-Willi syndrom: a case report

Prader-Willi syndrome is a dangerous genetic multisystem disorder. It's typical symptoms include facial dysmorphia, muscle weakness, growth and eating disorders (failure-to-thrive followed by polyphagia and obesity). We are presenting three case histories of children with Prader-Willi syndrome. Two of them have been diagnosed after the second year of life, with differing impact on their health. Early diagnosis in the third case history didn't eliminate development of extreme obesity leading to serious morbidity. The aim of the article is to bring attention to importance of early diagnosis and initiation of complex treatment of this condition, including growth hormone therapy that can significantly affect the clinical condition of patients.

Key words: Prader-Willi syndrome, obesity, growth hormone.

Úvod

Prader-Willi syndrom (PWS) je multisystémové onemocnění a je nejznámější příčinou geneticky podmíněné obezity (1). Je způsoben poruchou exprese genů na 15. chromozomu paternálního původu. V 60% se jedná o delecii v oblasti 15q11-q13, v 35% o maternální disomii 15q a v 5% o atypickou delecii malé části 15. chromozomu. Charakteristickými symptomy onemocnění jsou centrální svalová hypotonie, neprospívání v prvním roce života následované rozvojem obezity po druhém roce života, psychomotorická retardace, malý vzrůst, kraniofaciální dysmorfie a hypogonadismus. Endokrinní péče zahrnuje substituční léčbu růstovým hormonem (RH) a pohlavními hormony pro jejich kombinovaný nedostatek.

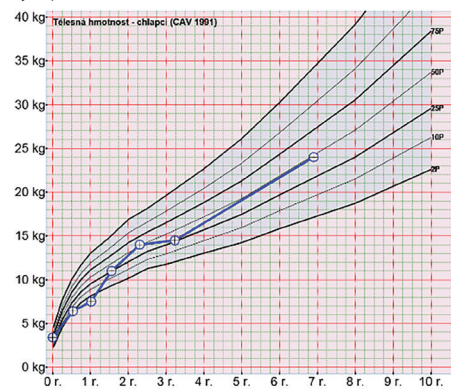
Cílem práce je zdůraznit význam časně diagnostiky onemocnění vedoucí k zahájení komplexní multioborové péče s cílem zabránit rozvoji excesivní obezity vedoucí ke zvýšené morbiditě a mortalitě pacientů.

Kazuistiky

Pacient č. 1

Chlapec se narodil jako 3. dítě zdravým rodičům. Těhotenství proběhlo bez komplikací, dítě se narodilo ve 41. týdnu těhotenství s porodní hmotností 3450 g a délkou 51 cm. Již v novorozeneckém věku se objevily problémy s příjmem potravy – z prsu nesál, a i krmení z lahvičky bylo velmi obtížné a zdlouhavé. Od počátku proto špatně přibýval na váze, svalová

Graf 1. Tělesná hmotnost v závislosti na věku. Stabilizace hmotnosti po potvrzení klinických symptomů PWS ve 3 letech. Pacient č. 1



hypotonie, která byla patrná od narození, se nelepšila. Rovněž psychický vývoj probíhal opožděně zejména v expresivní složce řeči.

Z důvodu centrální hypotonie bylo již na novorozeneckém oddělení zahájeno genetické vyšetření s výsledkem normální mužský karyotyp, CGH array byl negativní, nebyla potvrzena ani spinální svalová atrofie (SMA).

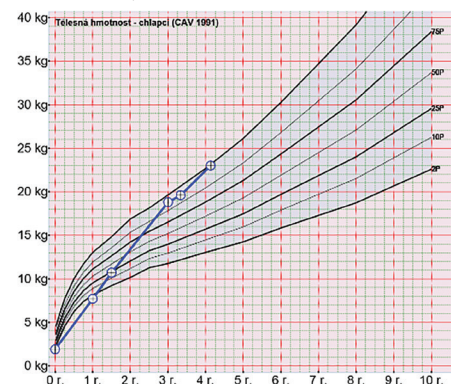
V 2 letech a 4 měsících, po předchozí provedené oboustranné orchidopexii, byl odeslán urologem k endokrinologickému vyšetření. V průběhu tohoto vyšetření bylo zjištěno, že v prvním roce věku měřil 72 cm (-1,6 SDS), vážil 7,7 kg (-2,8 SDS, hmotnostně výškový poměr 5. percentil), po druhém roce života se však dle maminky dobře „rozjedl“ a začal přibývat na váze. Hmotnost stoupla na 14,5 kg a hmotnostně výškový poměr byl na 94. percentilu, jeho růst se ale nezlepšil -92,5 cm (-1,6 SDS) a výška zaostávala proti očekávanému růstu dle rodičů o 1,5 SDS. Fenotypické rysy odpovídaly PWS – mandlové oči, dolů stočené ústní koutky, úzké čelo a obličej, drobné ruce a chodidla. Klinické podezření na diagnózu PWS vysvětlilo rodičům mnohé problémy, kterými dítě trpělo a pro rodinu bylo impulzem v dodržování doporučených režimových, stravovacích a pohybových opatření. Ve věku 3 let a 2 měsíců byla diagnóza PWS definitivně potvrzena geneticky nálezem maternální disomie na 15. chromozomu. Vzhledem k poruše růstu byla zahájena léčba růstovým hormonem, což společně s již provedenou úpravou životosprávy vedlo ke zlepšení tělesné výšky a zlepšení výživového stavu dítěte ještě před rozvojem významné obezity. Ve věku 7 let má chlapec průměrnou výšku 125,2 cm (-0,1 SDS), váží 24 kg (BMI 15,6 kg/m², hmotnostně výškový poměr 50. percentil) a měl by nastoupit do 1. třídy. Chlapec vykazuje mírné autistické rysy, má stále s problémy s rozvojem řeči, spontánně téměř nemluví a jen jednoslovně odpovídá na otázky. Trpí primární noční enurézou.

Pacient č. 2

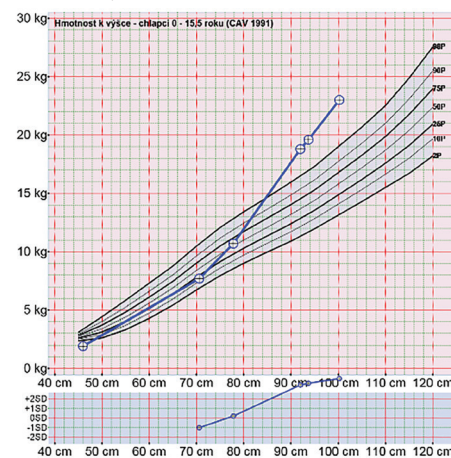
Chlapec se narodil ze 3. gravidity (matka hypotyreóza, otec polinóza), ve 12. týdnu byla provedena amniocentéza pro pozitivní biochemický skrínink, výsledek ale nepotvrdil chromozomální poruchu. Těhotenství bylo ukončeno plánovaným císařským řezem ve 38. týdnu pro intrauterinní hypotrofii plodu. Novorozeneček byl malý na svůj gestační věk s parametry 1 950 g a 46 cm (<-2 SDS), po porodu nebyl kříšen, asymptomatická popo-

rodní hypoglykemie byla zvládnuta časným příkrmem. K prsu se nepřisál, nesál ani z lahve a vyžadoval krmení nazogastrickou sondou až do věku téměř tří měsíců. V domácím prostředí se jevil dle matky jako velmi klidné dítě, nadále u něj progredovala centrální svalová hypotonie a opožďoval se psychický i motorický vývoj. Pro trvajících problémy s krmením jen pomalu přibýval na váze. V prvním roce věku měřil 70,6 cm (-2 SDS), vážil 7,7 kg (-2,5 SDS), poměr hmotnosti k výšce byl na 15. percentilu. Z důvodu centrální svalové hypotonie bylo zahájeno genetické vyšetření také již v novorozeneckém věku. Byl potvrzen mužský karyotyp a vyloučeny mikrolečnické syndromy (včetně delecí u PWS) a SMA. Chlapec prodělal v batolecím věku oboustrannou orchidopexii a pro rozvoj alergického bronchiálního astmatu byla nutná léčba inhalačními kortikosteroidy od tří let života. K endokrinologickému vyšetření byl odeslán ve 3,5 letech pro nadváhu. Rozhovorem s maminkou bylo zjištěno, že příjem jídla se po prvním roce života zlepšil a kolem druhého roku věku začal chlapec přibývat na váze. Při antropometrickém vyšetření byla zjištěna malá výška 93,7 cm (-1,5 SDS) a významná obezita (BMI 22,2 kg/m², +4,2 SDS), hmotnost 19,6 kg (> 2,5 SD) a hmotnostně výškový poměr nad 99. percentilem, jeho výška současně zaostávala proti očekávané výšce dle rodičů o 1 SDS. Klinicky byly přítomné známky faciální dysmorfie – nápadně úzké čelo a obličej, mandlové oči s epikantem, dolů stočené ústní koutky, dále genua valga, chlapečský genitál měl nápadně hypoplastické skrotum i penis. Vzhledem k jednoznačně přítomným klinickým symptomům PWS byl odeslán k dalšímu genetickému vyšetření, které potvrdilo maternální disomii na 15. chromozomu. V době genetického potvrzení diagnózy byly chlapečkovi 4 roky a vážil 23 kg při výšce 100,2 cm (-1,3 SDS), BMI 22,9 kg/m² (> 5 SDS). Rodičům byla doporučena komplexní úprava životosprávy a byla zahájena léčba růstovým hormonem. Situaci v péči o chlapce dosud komplikují stále zhoršující se psychické problémy. Chlapec se dožaduje jídla křikem, pláčem i vztekem a při komplikované situaci v rodině je mu nakonec často vyhověno. Dodržování stravovacího a pohybového režimu je epizodické a střídají se období stabilizace hmotnosti s rychlými hmotnostními přírůstky. Nyní je

Graf 2. Tělesná hmotnost v závislosti na věku do zahájení léčby RH. Pacient č. 2



Graf 3. Poměr tělesné hmotnosti k výšce do zahájení léčby RH. Pacient č. 2



schopen školní docházky s asistentkou, chodí do 2. třídy ZŠ. Při výšce 141,5 cm (0,8 SDS) váží 55 kg (> 2,5 SDS) a je stále obézní (BMI 27 kg/m², +4,3 SDS), hmotnostně výškový poměr jen nad 99. percentilem.

Pacient č. 3

Holčička se narodila z nekomplikované gravidity ve 41. týdnu těhotenství a s porodní hmotností 2 550 g byla ke svému gestačnímu věku malá (-2,3 SDS). Už při porodu byla dívka hypotonická, její Apgar skóre bylo 3-7-9 bodů. Svalová hypotonie neustupovala ani v dalších dnech života, novorozeneček neměl dostatečně vyvinut sací reflex a pomalu začal pít z lahve až ve třech týdnech života.

Pro svalovou hypotonii byla v péči dětského neurologa, z jehož podnětu bylo ve 3 měsících života indikováno genetické vyšetření, které potvrdilo delecii na 15. chromozomu odpovídající PWS.

Další klinický vývoj byl typický – dominovala i nadále svalová hypotonie a zpomalování psychického vývoje. V prvních měsících života

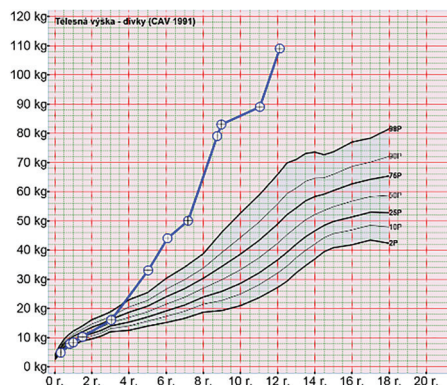
velmi špatně jedla a nepřibývala na hmotnosti, v prvním roce věku měřila 75 cm (0 SDS) a vážila 8,3 kg (-1,25 SDS), hmotnostně výškový poměr byl na 9. percentilu, klinický stav se zlepšil v druhém roce života. Byla v péči oftalmologa pro astigmatismus a hypermetropii.

Ve 3 letech věku byla dívka odeslána k vyšetření na specializované endokrinologické pracoviště. Vykazovala typický fenotyp s dysmorfními znaky v obličeji, kůže a adnexa byla hypopigmentovaná, ruce a chodidla drobná a úzká, svalstvo bylo hypotrofičké, a právě začala sama chodit. Měřila 92 cm (-1,2 SDS) a při hmotnosti 16 kg (BMI 19 kg/m², hmotnostně výškový poměr 98. percentil) již patřila do pásma obézních dětí. Byla malého vzrůstu vzhledem k rodičovské predikci (-1,5 SDS). Rodičům bylo doporučeno zahájení péče nutričního terapeuta vzhledem k již přítomné obezitě, a také byla doporučena léčba růstovým hormonem. Rodiče tento návrh neakceptovali.

V necelých 9 letech (134 cm (0 SDS), 79 kg, (BMI 44 kg/m²) byla poprvé vyšetřena ortopedem pro velmi těžkou skoliózu, která vedla k bolestem v lumbální krajině a omezovala dívčinu chůzi. Doporučené operační řešení skoliózy rodiče opakovaně odmítli, konzervativní přístup byl negativně ovlivněn trvajícím svalovou hypotonií, narůstající obezitou a tím i omezenou fyzickou aktivitou.

O rok později byla přijata na chirurgické oddělení pro bolesti břicha při zánětu močových cest. V této době již vážila asi 95 kg (> 5 SDS). Stav se zkomplikoval infekcí horních cest dýchacích s horečkou, která vedla k multiorgánovému selhání (kardiální, renální a respirační), vyžadujícímu intenzivní léčbu včetně 10 dnů umělé plicní ventilace a více než 30denní oxygenoterapie. Po této epizodě se její klinický stav významně zhoršil, přestala chodit a začala být závislá na invalidním vozíku. Přestala také docházet do školy a doma začala probíhat i rehabilitační péče, což omezilo do jisté míry její účinek. Nyní ve věku 12 let měří dívka 148 cm (-1 SDS) a váží 109 kg (BMI 49,8 kg/m², > 5 SDS), při chronické restriktivní ventilační poruše je klidově dušná, je schopna s oporou se postavit a ujít několik kroků. Je plně závislá na péči rodičů. Dle laboratorních vyšetření má známky nedostatku růstového hormonu a parciálního nedostatku pohlavních hormonů, je přítomna hyperinzulinemie

Graf 4. Tělesná hmotnost v závislosti na věku. Pacient č. 3



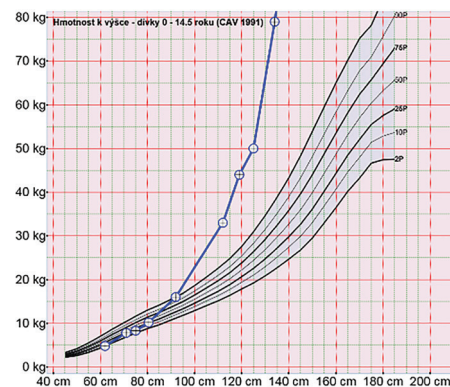
s inzulinovou rezistencí a hyperlipoproteinemií. Rentgenové vyšetření zápěstí odpovídá kostnímu věku 14 let, což svědčí pro uzávěr epifyzárních růstových štěrbin a léčba růstovým hormonem již není indikována.

Diskuze

Prader-Willi syndrom je geneticky podmíněné multisystémové onemocnění, s četnými fyzickými, mentálními a behaviorálními problémy. Symptomy onemocnění se mění s věkem a mohou se individuálně různit. Mezi zásadní příznaky patří svalová hypotonie, poruchy růstu a poruchy příjmu potravy, které názorně demonstrují výše uvedené kazuistiky.

Nejčastější indikací ke genetickému vyšetření s následným potvrzením PWS je centrální svalová hypotonie u novorozence a kojeneckému věku, která se projevuje poruchou sacího reflexu a špatným sáním dítěte. K posouzení indikace genetického vyšetření byl

Graf 5. Poměr tělesné hmotnosti k výšce. Pacient č. 3



vytvořen skórovací systém, který je uveden v tabulce č. 1. Indikací ke genetickému vyšetření splňují děti do 3 let věku, které dosáhnou alespoň 5 bodů, z toho 4 ze skupiny hlavních příznaků, a děti ve věku nad 3 roky, které dosáhnou minimálně 8 bodů, z toho 5 v hlavní skupině (2). Nejzávažnějším symptomem PWS je obezita vedoucí k rozvoji kardiovaskulární a respirační morbidity a mortality. Rozvoj obezity má dvě fáze. Nejprve se jedná o špatný příjem jídla a neprospívání v prvním roce života, pak se hmotnost začne zlepšovat a kolem druhého roku života se objeví velká chuť k jídlu a trvalý hlad spojený s pocitem nenasycenosti vedoucí k rozvoji extrémní obezity. U některých pacientů v období dospívání nebo v dospělosti pocit sytosti nastoupí a nárůst obezity se zastaví. Prevence rozvoje závažné obezity je zásadní ve strategii péče o pacienty s PWS, obzvláště když jejich psychické nastavení zhoršuje compliance při dodržování energie-

Tab. 1. Skórovací schéma k indikaci genetického vyšetření u Prader-Willi syndromu

Velká kritéria: 1 bod
<ul style="list-style-type: none"> ■ Novorozenecká a kojenecká centrální svalová hypotonie, špatné sání ■ Problémy s krmením vyžadující speciální techniky ■ Rychlé přírůstky na váze překračující 2 percentilová pásma mezi 1. a 6. rokem života ■ Typický vzhled: dolichocefalie, úzké čelo a obličej, mandlové oči, dolů stočené ústní koutky, úzký horní ret (min. 3 znaky) ■ Hypogonadismus: nesestouplá varlata, hypoplazie zevního genitálu u obou pohlaví, opožděná puberta ■ Mírná až střední mentální retardace, poruchy učení ■ Hyperfagie a obsese jídlem
Malá kritéria: 0,5 bodu
<ul style="list-style-type: none"> ■ Malé pohyby plodu intrauterinně, letargie dítěte, slabý pláč ustupující s věkem dítěte ■ Typické poruchy chování: záchvaty vzteku, násilné výbuchy, obsesivně kompulzivní chování, hádavost, manipulativní, negativistické, argumentující nebo majetnické chování, vytrvalost, lhaní a krádeže (min. 5 znaků) ■ Porucha spánku, spánková apnoe ■ Malá postava vzhledem ke genetické dispozici ■ Malé ruce a chodidla ■ Úzké ruce ■ Oční vada ■ Vazké sliny ■ Poruchy řeči a výslovnosti ■ Sebeпоškozování ■ Hypopigmentace

SDĚLENÍ Z PRAXE

PRADER-WILLI SYNDROM V KAZUISTIKÁCH

ticky restričních režimů. Kaloricky vyžadují děti s PWS asi 65% kalorické potřeby zdravých vrstevníků a podíl bílkovin ve stravě má být zvýšen na 25–30% (3). Léčba růstovým hormonem pak zlepšuje nejen tělesný růst, ale také vede ke změně tělesného složení, především k nárůstu svalové hmoty, což zvyšuje klidový i zátěžový energetický výdej. Větší svalová hmota a lepší svalový tonus mají pak příznivý vliv i na hypoventilaci a mají také pozitivní vliv na přirozený vývoj skoliózy, na které děti s PWS trpí vzhledem ke svalové hypotonii. Nárůst svalové hmoty při léčbě růstovým hormonem

také umožňuje rozvoj fyzické pohybové aktivity, která je nedílnou součástí péče o děti s PWS, a která opět zlepšuje celkový zdravotní stav pacientů. Není jednoznačně stanoveno věkové doporučení k zahájení léčby růstovým hormonem, největší benefit má léčba zahájená před 2. rokem života. Dle publikovaných sdělení bývá léčba růstovým hormonem obvykle zahájena mezi 4. až 6. měsícem života, často již i před 3. měsícem. Časně zahájení léčby v kojeneckém věku pak příznivě ovlivňuje i motorický vývoj dítěte (4). I výsledky českého registru dětí léčených růstovým hormonem, REPAR,

potvrzují, že děti, které zahájily léčbu růstovým hormonem do 2. roku života, jsou významně štíhlejší i po 5 letech léčby a neprošly obdobím rozvoje těžké obezity (5).

Závěr

Časně stanovení diagnózy Prader-Willi syndromu vede k zahájení multioborové intervence, která spolu s nezbytnou důslednou péčí rodičů mají příznivý vliv na další zdravotní stav těchto dětí, především na prevenci rozvoje obezity spojené s dalšími komorbiditami.

LITERATURA

1. Butler MG. Prader-Willi syndrome: Current understanding of cause and diagnosis. *Am J Med Genet.* 1990;35:319-332.
2. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics.* 1993;91(2):398-402.
3. Muscogiuri G, Barrea L, Faggiano F, et al. RESTARE. Obesity in Prader-Willi syndrome: physiopathological mechanisms,

nutritional and pharmacological approaches. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(10):2057-2070.

4. Deal CL, Tony M, Höybye C, et al. 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for combination human growth hormone therapy in Prader-Willi syn-

drome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):E1072-1087. doi: 10.1210/jc.2012-3888. Epub 2013 Mar 29. PMID: 23543664; PMCID: PMC3789886.

5. Kodytková A, El Lababidi Em, Čermáková I, et al. Early-onset growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome attenuates the risk of transition to severe obesity. *ESPE Abstracts.* 2021;94:P2-309.



VÝHLED NA PODZIMNÍ KONGRESY PEDIATRIE PRO PRAXI

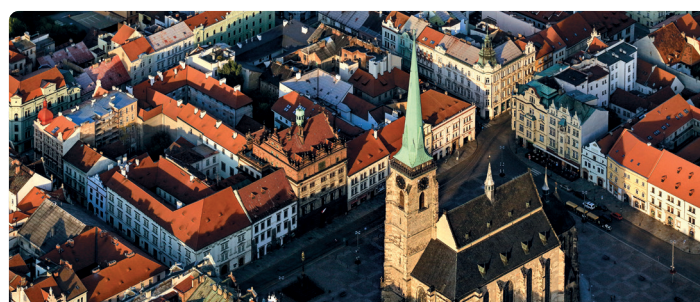
2023



20.–21. 10. 2023 PRAHA

MÍSTO KONÁNÍ:
O2 universum

ODBOBNÝ GARANT:
MUDr. Ivan Psychl



24.–25. 11. 2023 PLZEŇ

MÍSTO KONÁNÍ:
Parkhotel Congress Center Plzeň

ODBOBNÝ GARANT:
prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.

REGISTRAČNÍ POPLATEK: Při včasné registraci zvýhodněný poplatek 1300 Kč, poté 1700 Kč **50% SLEVA** pro lékaře do 35 let
Registrace a podrobné informace na **www.kongrespediatrie.cz**

Diferenciální diagnostika artralgií a artritid – diagnostické možnosti v ambulanci praktického lékaře pro děti a dorost – kazuistiky a shrnutí pro praxi

doc. MUDr. Kateřina Bouchalová, Ph.D.¹, MUDr. Hana Flögelová, Ph.D.¹, MUDr. Zuzana Pytelová¹,
MUDr. Lucie Sulovská, Ph.D.¹, prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D.², MUDr. Jakub Čivrný³

¹Dětská klinika, LF UP a FN Olomouc

²Neurologická klinika, LF UP a FN Olomouc

³Radiologická klinika, FN Olomouc

Přehledná část článku je věnována diferenciální diagnostice artralgií a artritid s důrazem na infekční etiologii. Jsou shrnuty základní přístupy k diagnostice artritid u dětských revmatických onemocnění v ambulanci dětské revmatologie a také možnosti, jak k tomuto postupu mohou přispět praktičtí lékaři pro děti a dorost (PLDD). Přinášíme kazuistiky dětských pacientů s artritidou provázející revmatická onemocnění. Artritida může být prvním projevem juvenilní idiopatické artritidy (JIA), systémového lupus erythematos (SLE), IgA vaskulitidy a mnoha dalších revmatických nemocí, nebo se vyvine v jejich průběhu. Časná diagnóza je klíčem k úspěšné léčbě.

Klíčová slova: artritida, artralgie, infekce, juvenilní idiopatická artritida, systémový lupus erythematos, IgA vaskulitida, reaktivní artritida, diferenciální diagnostika.

Differential diagnosis of arthralgia and arthritis – how general practitioners might contribute – case reports and summary for clinical practice

An article is focused on differential diagnosis of arthralgias and arthritides with stress on infectious etiology. We review basic attitudes in diagnostics of pediatric rheumatic diseases and how general practitioners might contribute. Case reports of children with arthritis as a symptom of pediatric rheumatic diseases are described. The arthritis might be the first symptom of juvenile idiopathic arthritis (JIA), systemic lupus erythematosus (SLE), IgA vasculitis and many other rheumatic diseases, or it develops during the disease course. An early diagnosis is a clue to successful therapy.

Key words: arthritis, arthralgia, infection, juvenile idiopathic arthritis, systemic lupus erythematos, IgA vasculitis, reactive arthritis, differential diagnosis.

Úvod

Artralgie a artritida/y představují symptomy širokého spektra onemocnění, která patří do péče mnoha pediatrických oborů. Základní diferenciální diagnostika je proveditelná v ordinaci PLDD. Takto je možné v první fázi vyšetřování dítěte potvrdit či vyloučit infekci jako významný faktor v etiologii kloubních potíží.

Artritida je charakterizována typickými zánětlivými projevy (otok, proteplení, omezená hybnost, bolest, event. zarudnutí nad kloubem), z hlediska časového jako chronický zánět označujeme proces trvající 6 a více týdnů. Pro revmatický zánět kloubů je typická absence zarudnutí, kterým naopak mohou být provázeny bakteriální artritidy. Jako artralgie označujeme bolest kloubů. Bolest lokalizova-

ná do končetin, svalů a kloubů je v dětském věku poměrně častá a je uváděna u 4–30% zdravých dětí (1, 2, 4).

Infekce jako příčina artritidy

Infekce přítomná v kloubu či kosti je příčinou **infekční artritidy či osteomyelitidy**. Artritidy spojené s infekcí mohou být septické, reaktivní nebo postinfekční.

Septická artritida vzniká přítomností viabilního infekčního agens v synoviálním prostoru a nejčastěji postihuje kolena a kyčle. Tento typ artritidy může být způsoben mnoha různými mikroorganismy, jak ukazuje tabulka 1. Nejčastější příčinou je *Staphylococcus aureus*, v některých oblastech světa methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA). Z dalších méně častých patogenů uvádíme *Streptococcus* skupiny A, *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* typu B (HiB, u neimunizovaných pacientů) a *Pseudomonas sp.* *Streptococcus* skupiny B a *Escherichia coli* představují významné patogeny u novorozenců. *Salmonelová* artritida představuje 1 % septických artritid a je často asociována se srpkovitou anémií. *Mycobacterium tuberculosis* je neobvyklou příčinou septické monoartritidy. Zavedení molekulárních technik do diagnostiky přineslo informace o bakterii *Kingella kingae*, která je relativně nově popisovaný významný patogen u dětí se septickou artritidou. V některých regionech představuje druhý nejčastější patogen u této nemoci u dětí do 5 let, u dětí do 2 let je dokonce příčinou 60 % všech septických artritid. Na *Kingella kingae* je nutno myslet u pacientů s negativním kultivačním nálezem (1–3). Pacienti se septickou artritidou jsou léčeni za hospitalizace. Léčba intravenózními antibiotiky je promptně zahájena po odběru krve a synoviální tekutiny na kultivaci, se zohledněním věku pacienta a mikrobiologické situace, včetně zastoupení komunitně získaného methicilin-rezistentního *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) v populaci. U dětí mladších 3 měsíců je vhodná kombinace cefotaximu a protistafylokokového penicilinu (v případě více než 1 týdnů na novorozenecké jednotce intenzivní péče zvážit použití gentamicinu). U dosud zdravých dětí nad 3 měsíce jsou v první linii vhodné cefalosporiny 1. a 2. generace, v případě signifikantní prevalence CA-MRSA (> 10 %) a nízké rezistence ke clindamycinu (< 10 %) je volbou clindamycin. Antibiotapie je následně upravena dle výsledku kultivací. Akutní osteomyelitida se často vyskytuje společně se septickou artritidou a její empirická terapie je rovněž cílena na *S. aureus*. Pyomyozitida je často způsobena MRSA a je léčena dle obdobných principů. Obecně se doporučuje pro empirickou antibiotapii průběžně měnit, proto je potřeba postupovat dle aktuálně platných (1–3).

Lymeská artritida způsobená *Borrelia burgdorferi* představuje jeden z projevů Lymeské boreliózy, nazývané také Lymeská nemoc. Bývá typicky rekurentní oligoartritida velkého kloubu, nejčastěji kolene. Tato se v neléčené podobě opakuje v atakách trvajících týdny až měsíce. Vzácně dojde k rozvoji chronické artritidy, klinicky těžko odlišitelné od oligoartikulární formy juvenilní idiopatické artritidy (1).

Reaktivní artritida je odpovědí na infekční agens, které je, či bylo přítomno v jiné části těla, obvykle v horních dýchacích cestách, gastrointestinálním nebo genitourinálním traktu. U pacientů s reaktivní artritidou není nalezen ze synoviální tekutiny viabilní patogen. Jedná se o onemocnění imunitně zprostředkované, které je výsledkem zkřížené reaktivity mezi kloubními strukturami a infekčními antigeny. Hrají zde roli jednak střevní infekce, nazývané artritogenní (*Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*) a také genitourinální infekce

(*Chlamydia trachomatis*). Reaktivní artritida se může vyskytnout rovněž v souvislosti s respirační infekcí (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*). Reaktivní artritidy se vyskytují převážně u HLA B27 pozitivních pacientů (1).

Je potřeba myslet i na nemoci s kloubními projevy souvisejícími se streptokokovou infekcí, jako je nyní již vzácná **revmatická horečka** a častěji se vyskytující **poststreptokoková artritida**. Tato artritida představuje sterilní kloubní zánět (1, 5–6).

Postinfekční artritidy mohou být považovány za speciální podtyp reaktivní artritidy. V tomto případě jsou v zaníceném kloubu rovněž přítomny imunitní komplexy s neživými součástmi patogenů, které proces vyvolaly (1).

Diferenciální diagnostika

Rozdílné klinické projevy akutní artritidy a chronické artritidy (typické pro juvenilní idiopatickou artritidu) shrnuje tabulka 2.

Tab. 1. Přehled příčin septické artritidy (1)

Věk	Patogen
Novorozenec	<i>Streptococcus</i> skupiny B <i>Staphylococcus aureus</i> <i>E. coli</i> a další gram-negativní bakterie <i>Candida albicans</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Kojenec	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Kingella kingae</i> (některé oblasti) <i>Streptococcus</i> skupiny A <i>Haemophilus influenzae</i> (v neimunizované populaci) <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Dítě	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Kingella kingae</i> (některé oblasti) <i>Streptococcus</i> skupiny A
Adolescent	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus</i> skupiny A <i>Neisseria gonorrhoeae</i>

Tab. 2. Diferenciální diagnostika akutní a chronické artritidy

	Artritida akutní	Artritida chronická typu JIA
Trvání	do 6 týdnů	minimálně 6 týdnů
Charakter bolesti	obvykle intenzivní (septická a.)	nemusí být intenzivní
Ranní ztuhlost	obvykle nepřítomna	ano
Počet kloubů	obvykle jeden	jeden a více (CAVE postižení jednoho kloubu u monoartikulární JIA)
Otok	ano	ano
Proteplení	ano	ano
Zarudnutí kožního krytu	může být	ne
Omezená hybnost	ano	ano
Kontraktury	ne	ano při dlouhotrvajícím průběhu
Teplota	zvýšená	obvykle normální
Extraartikulární projevy – uveitida	ne	může být přítomna (ve 20–40 % JIA)
Extraartikulární projevy – exantém	ne	ano u systémové JIA
Přerůst končetiny	ne	ano při dlouhotrvajícím průběhu

Tab. 3. Diferenciální diagnostika artritid (1–9)

Dif. dg. artritid a artralgií – přehled	
Infekce a stavy spojené s infekcemi	bakteriální endokarditida akutní revmatická horečka septická artritida, osteomyelitida nemoc kočičího škrábnutí (cat scratch disease, <i>Bartonella</i>) Lymeská nemoc (<i>Borrelia burgdorferi</i>) tuberkulóza gonokoková artropatie brucelóza mykoplasma virové infekce (tranzientní coxitida) reaktivní artritidy <ul style="list-style-type: none"> ■ streptokokové ■ enterické ■ virové
Malignity	
Hematologická onemocnění	koagulopatie (hemofilie) hemoglobinopatie <ul style="list-style-type: none"> ■ srpkovitá anémie ■ talasemie leukemie <ul style="list-style-type: none"> ■ nejčastěji akutní lymfoblastická leukemie lymfom
Revmatická a zánětlivá onemocnění	juvenilní idiopatická artritida systémový lupus erythematoses dermatomyozitida sklerodermie vaskulitidy <ul style="list-style-type: none"> ■ IgA vaskulitida (Henoch-Schonleinova purpura) ■ polyarteritis nodosa ■ Kawasakiho nemoc ■ Behçetova nemoc sérová nemoc imunodeficitní stavy sarkoidóza Castlemanova nemoc zánětlivá střevní onemocnění (inflammatory bowel disease) autoimunitní střevní onemocnění (celiakie)
Autoinflamatorní syndromy	FMF HIDS TRAPS Muckle-Wellsův syndrom CINCA/NOMID CRMO SAPHO
Ortopedická onemocnění a degenerativní stavy	femoropatelní syndrom (syndrom juvenilního kolene, syndrom dívčího kolene) generalizovaná hypermobilita (syndrom benigní hypermobility) osteochondrózy <ul style="list-style-type: none"> ■ morbus Calvé-Legg-Perthes = aseptická nekróza hlavičky femoru ■ morbus Osgood-Schlatter = přetížení ligamenta pately v místě úponu do tuberozity tibie ■ Scheuermannova nemoc = juvenilní kyfóza
Trauma, non-akcidentální poranění	sklouznutí horní femorální epifýzy disekující osteochondritida non-akcidentální poranění (zejména u týraného dítěte)
Rachitidy, poruchy metabolismu a endokrinopatie	diabetes melitus křivice deficit vitamínu C idiopatická juvenilní osteoporóza kongenitální či familiární onemocnění <ul style="list-style-type: none"> ■ s převahou artropatie <ul style="list-style-type: none"> ■ cystická fibróza ■ Downův syndrom ■ Turnerův syndrom ■ familiární hypertriacylglycerolemie ■ poruchy metabolismu sfingolipidů: Farberova choroba, Fabryho nemoc ■ s převahou kloubní ztuhlosti a kontraktur <ul style="list-style-type: none"> ■ mukopolysacharidóza typu IV ■ mukopolysacharidóza typu I ■ mukolipidóza ■ spondyloepifyzeální dysplazie

V diferenciální diagnostice artralgií a artritid vylučujeme infekce, malignity a další méně pravděpodobné příčiny (1–9). Přehled těchto nemocí ukazuje tabulka 3.

Zásadní roli hrají zobrazovací metody, včetně magnetické rezonance, pomocí které vylučujeme akutní osteomyelitidu, ev. pyomyozitidu. Významné místo v diagnostice nebakteriální osteomyelitidy/chronické rekurentní multifokální osteomyelitidy má celotělová magnetická rezonance.

Juvenilní idiopatická artritida

Nejčastější systémovou nemocí pojiva v dětském věku je **juvenilní idiopatická artritida (JIA)**. Jedná se o onemocnění s projevy chronické artritidy. Současná klasifikační kritéria JIA zahrnují: 1. věk < 16 let, 2. artritida jednoho nebo více kloubů, 3. trvání nemoci aspoň 6 týdnů, 4. typ dle průběhu v prvních 6 měsících: a. polyartritida: ≥ 5 postižených kloubů, b. oligoartritida: < 5 postižených kloubů, c. systémový začátek: artritida s charakteristickou horečkou, 5. vyloučení jiných příčin artritidy. Tato diagnóza dle současné ILAR klasifikace zastřešuje 7 podtypů, z nichž nejčastější (50–80 %) je **oligoartikulární forma**. Tato forma postihuje typicky dívky s maximem začátku onemocnění ve věku 1–3 roků. Nejčastěji se projevuje jako asymetrická artritida s možným postižením očí (uveitida jako typický extraartikulární projev u 30 % pacientů s oligoartikulární formou JIA). Riziko uveitidy stoupá u pacientů s laboratorní pozitivitou antinukleárních (ANA) protilátek. Naopak izolovaná lehká pozitivita ANA protilátek bývá u 5–18 % zdravých dětí a dosahuje v tomto případě obvykle titrů 1:80 až 1:320. Nejčastěji postižený kloub u oligoartikulární JIA je koleno. Klinicky se projevuje ranní ztuhlostí a narušením mechaniky chůze. Je někdy velmi obtížné odlišit nejistotu chůze při nácvičku chůze nebo již šetření pro bolest. Většinou bývá prvním projevem nechota postavit se na nožičky. Z dalších postižených kloubů jsou nejčastější kotník, loket, zápěstí, nicméně může být postižen kterýkoli kloub včetně nártu či temporomandibulárního kloubu. Diagnóza oligoartikulární JIA je založena na klinickém nálezu. U této formy JIA mohou být přítomny zcela normální laboratorní parametry, včetně CRP a sedimentace erytrocytů. Nejzávažnější

Tab. 3. Pokračování

Rachitidy, poruchy metabolismu a endokrinopatie	<ul style="list-style-type: none"> ■ s převahou hypermobility ■ Ehlers-Danlosův syndrom typu I, II a III ■ benigní familiární kloubní hypermobilita ■ Marfanův syndrom ■ achondroplazie
Syndromy amplifikace bolesti, idiopatická bolest	<p>růstové bolesti</p> <p>lokalizovaný (reflexní sympatická dystrofie nebo algodystrofie nebo Sudeckova atrofie)</p> <p>generalizovaný (syndrom difúzní idiopatické bolesti, fibromyalgie)</p>

FMF – familiární středomořská horečka (Familial Mediterranean fever); HIDS – deficit mevalonát kinázy/syndrom hyperimmunoglobulinemie D (mevalonic aciduria/hyperimmunoglobulin D syndrome); TRAPS – periodický syndrom asociovaný s receptorem pro TNF (TNF receptor-associated periodic syndrome); CINCA – chronický infantilní neurologický, kožní a kloubní syndrom (Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome); NOMID – Neonatal-onset multisystem inflammatory disease; CRMO – chronická rekurentní multifokální osteomyelitida; SAPHO – Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis

formou je JIA se systémovým začátkem, která patří do diferenciální diagnostiky horečky neznámého původu (FUO, fever of unknown origin). Zde jsou typické systémové projevy: horečka trvající 14 dnů, lososový rash, hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, serozitidy, artritida/artralgie, doprovázené elevací zánětlivých parametrů. Po vyloučení infekcí, malignit a dalších příčin je nutné okamžité zahájení systémové terapie (systémově podávané kortikoidy, biologická léčba) (1, 10–12). Děti s JIA patří jednoznačně do péče dětského revmatologa.

Ostatní systémová zánětlivá onemocnění

Z dalších systémových zánětlivých onemocnění v rámci diferenciální diagnózy kloubních potíží myslíme na **difúzní onemocnění pojivové tkáně** (systémový lupus erythematoses, juvenilní dermatomyozitida, smíšená nemoc pojiva, systémová sklerodermie, primární systémové vaskulitidy) (1, 13–14). V úvahu připadají i další vzácné nemoci, jako jsou **autoinflamatorní syndromy**, juvenilní sarkoidóza a imunodeficitní stavy (tabulka 3) (1). Systémové choroby pojiva a autoinflamatorní nemoci jsou diagnostikovány a léčeny dětským revmatologem.

Diagnostika a léčba v ambulanci PLDD

V ambulantní praxi PLDD je možno pomocí sérologických a kultivačních vyšetření diagnostikovat infekce jako příčiny artritidy a/nebo artralgii. Zatímco některé infekce (např. způsobené mykoplazmou, chlamydiemi, boreliemi) léčíme antibiotiky dle aktuálních doporučení odborných společností,

u jiných postačuje protizánětlivá terapie, např. ibuprofen v dávce 30–40 mg/kg/den rozdělené ve 3–4 dávkách, ev. analgetika podávaná lokálně. V případě nejasností, inaparentních, frustrních nebo atypických projevů infekcí je namístě konzultace infektologa.

V případě chronické artritidy neodpovídající na výše uvedenou léčbu jsou indikovány další diagnostické a léčebné postupy vedené dětským revmatologem. Dětský revmatolog poskytuje těmto nemocným péči ve spolupráci s PLDD, oftalmologem (nezbytný pravidelný skrínink uveitidy), nefrologem, hematologem, rehabilitačním lékařem, fyzioterapeutem, ortopedem, radiologem, ev. psychologem a dalšími specialisty.

Kazuistika 1

Šestiletá dívka onemocněla na konci zimy 2018 **artritidou zápěstí a nártů** a palpovatelnou purpurou končetin s afebrilním průběhem, těmto projevům předcházela lehká bronchitida. Anamnéza byla bez pozoruhodností. Při fyzikálním vyšetření na všeobecné ambulanci byla zjištěna obezita, rash končetin a artritida. Laboratorně byly přítomny známky zánětu (CRP 49 mg/l, leukocytóza $15,6 \times 10^9/l$, neutrofilie 74 %, trombocytémie $493 \times 10^9/l$) a mírná erytrocyturie. Zobrazovací metodami byla zjištěna hraniční splenomegalie a peribronchitida. Pro IgA vaskulitidu (dříve nazývanou Henoch-Schönleinova purpura) byla doporučena symptomatická léčba: nesteroidní antiflogistika (NSAID), rutin s vitamínem C a klidový režim.

Šestý den nemoci byla dívka pro nápadné bulózní kožní projevy dolních končetin přijata na dětskou kliniku. CRP bylo 14,32 mg/l, sedimentace 48/h, byla zjištěna neutrofilie

a hraničně vyšší AST 0,82 $\mu\text{kat/l}$, moč byla chemicky i mikroskopicky normální. Dermatolog indikoval topický betametazon a gentamicinový krém, sérologicky byla prokázána aktivní infekce *Chlamydia sp.*, a proto byla indikována léčba klaritromycinem. Bulózní rash a jeho hojení ukazuje obrázek 1. V průběhu hospitalizace se v oblasti zavedeného periferního žilního katétru ve vena cephalica rozvinuly klinické známky trombózy, která byla potvrzena sonograficky a byla zahájena antikoagulační léčba.

Desátý den se u dívky vyvinuly bolesti břicha a hemateméza. Moč byla normální, došlo k anemizaci, znovu byla přítomna trombocytémie. Po vyloučení intususcepce byla zahájena léčba prednisonem v dávce 1 mg/kg/den s postupným snižováním dávky, pokračovala antikoagulační léčba, paracetamol, omeprazol, kalium chloratum a calcium. V lokální terapii byla použita kombinace léčiv, kompletní přehled je dostupný u autorky. Klinický stav se pozvolna zlepšoval, po měsíci léčby byl lokální nález zhojen (Obr. 1).

Artritida u této dívky byla provázena závažným rashem a později se objevily gastrointestinální příznaky. IgA vaskulitidy se zřídka projevují hematemézou a bulózními projevy. Ve 30–50 % předchází IgA vaskulitidě respirační či gastrointestinální infekce: beta-hemolytické streptokoky, virové infekce (plané neštovice, zarděnky, spalničky, hepatitidy A a B), *Mykoplasma pneumoniae*, *Chlamydie sp.*, *Bartonella henselae*, salmonela, *Helicobacter pylori*. Poslední uvedený patogen byl tuto zimní sezónu zjištěn na naší klinice u dětí s těžkým či protražovaným průběhem IgA vaskulitidy. Časná detekce a léčba infekce je zásadní.

Kazuistika 2

Sedmnáctiletá dívka léčená pro astma bronchiale byla na podzim 2021 vyšetřena v revmatologické ambulanci pro roční anamnézu **artralgii** spíše navečer a po námaze. Nově zmiňovala, že necítí teplo na horních končetinách. Osobní anamnéza byla bez pozoruhodností, v rodinné anamnéze byla autoimunitní onemocnění (celiakie a psoriáza). Dívka bydlí s matkou, rodiče jsou rozvedeni. Užívala alergologickou medikaci (rupatadin, flutikason-furoát a budesonid). Fyzikální nález u dívky byl fyziologický. V laboratoři byla zjištěna lehká leukopenie

Obr. 1. Bulózní rash u pacientky s IgA vaskulitidou (s laskavým souhlasem rodičů i pacientky)**Obr. 2.** Motýlovitý erytém a artritida hlezten u pacientky s SLE (s laskavým souhlasem rodičů i pacientky)

$3,9 \times 10^9/l$, eozinofilie 8 %, hraniční trombocytopenie $138 \times 10^9/l$, snížená hladina 25-hydroxyvitaminu D 46,2 nmol/l, hyperimmunoglobulinemie ve třídě IgG 21,6 g/l, IgM 2,39 g/l a IgE > 1 130 IU/ml, elevace CIK 126 j., pozitivní autoprotilátky: ANA jemně zrnitý typ v titru 1 : 80, ENA, anti-Ro, anti-La, RF ve třídách IgM, IgA a IgG. Zobrazovací vyšetření (ultrazvuk břicha, rtg srdce a plic, celotělová pletysmografie a difuzní kapacita

pro CO) a kardiologické vyšetření přinesly normální nálezy.

Vyšetření na neurologickém pracovišti odhalilo frustní levostrannou hemiparézu, nebyla potvrzena roztroušená skleróza a byla indikována léčba cefalosporinem III. generace pro možnou boreliózu. Dívce byl indikován vitamin D a po neurologickém a oftalmologickém došetření pro systémový lupus erythematodes (SLE) zahájena terapie hydroxychlorochinem.

Po více než třech měsících od prvního vyšetření (den 96) se dívka dostavila pro rozvoj nových projevů – motýlovitý erytém, rash a **artritidu hlezten**. Nálezy ukazuje obrázek 2. Klinické vyšetření mimo zmíněné projevy našlo ještě ztuhlost prstů s flekčním postavením. Klinické a laboratorní hodnoty shrnuje tabulka 4. Byl ordinován prednison 20 mg/den s plánem postupné detrakce a přidáním kortikoidy šetřícího léku. Po získání výsledku normálních alel thiopurin metyl transferázy (TPMT) byla zahájena terapie azathioprinem. Byla rovněž iniciována intenzivní šetrná fyzioterapie. Artritida promptně ustoupila, erytém byl zmírněn. Intenzivně je sledována moč, pacientka 1x prodělala infekci močových cest. Klinický stav je stabilizován, dívka navštěvuje školu.

Na této kazuistice ukazujeme, že artritida se může vyvinout v průběhu již léčeného onemocnění, v tomto případě SLE. Upozorňujeme na plíživý začátek onemocnění a také na diferenciální diagnostiku, kdy jsme pomýšleli i na neurologické autoimunitní onemocnění.

Kazuistika 3

Dosud zdravá dívka ve věku 8 let a 9 měsíců byla v lednu 2019 přeložena ze spádové nemocnice pro otoky kloubů s měsíční anamnézou intermitentního pobolívání dolních končetin, únavy, lupání v kolenou a v nártu, občasného kulhání na pravou nohu, potíže byly i v noci, naříkala, plakala, byla tvorba hematomů a objevily se teploty do $39,2^\circ\text{C}$. Rodinná anamnéza zjistila neúplnou rodinu (otec neveden), bratr byl operován pro atrezii anu. Před hospitalizací byla dívka léčena železem, před překladem NSAID a inhibitory protonové pumpy. Ve spádové nemocnici byla zjištěna vysoká sedimentace 90/h při normálním CRP. Po konzultaci revmatologa byly tamtéž doplněny odběry autoprotilátek, vč. Coombsova testu s pozitivními výsledky. Kombinace klinického a laboratorního nálezu při překladu ukazovala na systémové onemocnění pojiva. Při překladu byla patrná **artritida** drobných kloubů rukou, kolene a kotníku, lehké překryvení levého oka, zvětšené lymfatické uzliny na krku a v axilách. Klinické a laboratorní nálezy v tabulce 4. Byla doplněna biopsie ledvin s nálezem lupusové nefritidy třídy 2 (difuzní mezangioproliferativní glomerulonefritidy).

Tab. 4. Charakteristika tří sledovaných pacientů

Projevy	#1	#2	#3
Klinické			
Motýlovitý erytém	-	+	-
Nejživčí alopecie	-	-	+
Artrtida/artralgie	+	+	+
Renální	-	-	+
Neurologické	-	+	-
Hemolytická anémie	-	-	+
Leukopenie	-	-	-
Trombocytopenie	-*	+**	-
Imunologické			
ANA	-	+	+
anti-dsDNA	-	-	+
anti-Sm	×	-	-
anti-ENA	-	+	+
Antifosfolipidové protilátky	-	-	+
LA	-	-	-
ACA	-	-	+
Anti-β2GP1	-	-	+
Nízký komplement	-	+	+
C3	-	+	+
C4	↑	-	+
Coombs	×	-	+
Další laboratorní nálezy			
FW	↑	norm.	↑
CRP	↑	norm.	norm.
ALT	norm.	norm.	norm.
AST	norm.	norm.	norm.
Bilirubin	norm.	norm.	norm.
Haptoglobin	×	norm.	↑
Urea	norm.	norm.	↑
Kreatinin	norm.	norm.	norm.
Albumin	norm.	↑	norm.
Celková bílkovina	↑	norm.	↑
25-OH vitamin D	×	↓	↓
CIK	norm.	↑	norm.
IgG	×	↑	↑
IgA	×	norm.	↓

Symbols: + – pozitivní; - – negativní; norm, normální hodnoty; ↑↓ – zvýšené nebo snížené hodnoty; × – nevyšetřeno
Zkratky: ANA – antinukleární protilátky; anti-dsDNA – protilátky proti dvoušroubovici DNA; anti-Sm – anti-Smith protilátky; anti-ENA – protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům; LA – lupus anticoagulans; ACA – antikardiolipinové protilátky; anti-β2GP1 – protilátky proti β2-glykoproteinu 1; C3, C3 složka komplementu; C4, C4 složka komplementu; CIK – cirkulující imunokomplexy, *trombocytemie, **lehká trombocytopenie

Po vyloučení infekcí a malignity byly pro SLE doprovázený sekundárním Sjögrenovým syndromem zahájeny pulzy kortikosteroidů s přechodem na perorální formu a hydroxychlorochin. Pro lupusovou nefritidu byl přidán kortikoidy šetřící lék azathioprin. Z další medikace stojí za pozornost trojkombinace antihypertenziv pro hypertenzi a anopyrin pro dvojitou pozitivitu antifosfolipidových protilátek. Dívku v průběhu třítydenní hospitalizace pravidelně navštěvovala matka, která výborně spolupracovala. Dívka propuštěna asymptomatická s normálním krevním tlakem.

Ambulantní kontroly probíhaly zvykle, dívka byla bez potíží, pouze uváděla nově vyšší padání vlasů. Ambulantní monitoring krevního tlaku i funkční vyšetření plic byly normální a byla zahájena detrakce antihypertenziv.

Sedmý měsíc léčby byla dívka přijata po ambulantní kontrole k přešetření pro zhoršení kloubních potíží, leukopenii, leukocyturii a vysoké hladiny autoprotiátek. Byl ordinován mykofenolát mofetil, umožňující rutinní monitoraci hladin a zvýšena dávka prednisonu. Léčbu vyžadovala i afebrilní močová infekce. Za pandemie covidu-19 se objevila

non-compliance, byly verifikovány nulové hladiny mykofenolátu. Pro progresi nefrologických nálezů byla pacientka 20. měsíc léčby přijata k rebiopsii, kde byla zjištěna výrazná progresie postižení ledvin (aktivní lupusová nefritida třídy 4) a byla zahájena léčba pulzy metylprednisolonu a rituximabem, jehož čtvrté podání proběhlo koncem loňského roku. K destabilizaci stavu velmi pravděpodobně přispělo ze strany rodiny i zjevné nedodržování opatření za pandemie covidu-19. Při kontrole před odevzdáním manuskriptu byla dívka ve stabilizovaném stavu.

Kazuistika ukazuje pacientku s artritidou při manifestaci SLE, kde laboratorní vyšetření vedla k časnému stanovení diagnózy a zahájení léčby. Kombinace vysoké sedimentace a normálního CRP je pro SLE typická. Již vstupně bylo přítomno postižení ledvin, k progresi lupusové nefritidy přispěla výrazná non-compliance.

Závěr – stojí za zapamatování

Diferenciální diagnostika artralgií a artritid je široká. Nejčastější příčinou jsou **infekce**, jejichž diagnostika a léčba může být s úspěchem prováděna v ambulanci PLDD, v některých případech ve spolupráci s infektologem.

Na možnou revmatologickou etiologii artritidy ukazují následující projevy: nefrologické (lupusová nefritida), neurologické (neurolupus), autoimunity v osobní anamnéze (např. imunitní trombocytopenická purpura, autoimunitní thyroditida, nespecifický střevní zánět, celiakie) a autoimunity v rodině (např. SLE, revmatoidní artritida). **Po vyloučení běžných infekcí a trvajícím otoku kloubů je nezbytné odeslání na dětskou revmatologii.** Děti se systémovým onemocněním pojiiva jsou diagnostikovány a léčeny podle doporučení mezinárodních odborných společností dětských revmatologů (PReS, PRINTO, EULAR, ACR). Aktuální informace o JIA, SLE, IgA vaskulitidě a dalších revmatických nemocech jsou k dispozici v českém jazyce na webových stránkách společnosti PRINTO (www.printo.it/pediatric-rheumatology) (15). Časná diagnóza a compliance pacienta a rodiny jsou klíčem k úspěšné léčbě.

Podpořeno grantem MZ ČR – RVO
(FNOL, 00098892).

LITERATURA

- Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, et al. Textbook of Pediatric Rheumatology. Philadelphia: Elsevier Books. 2021;209-329:525-724.
- Aupiais C, Basmaci R, Ilharreborde B, et al. Arthritis in children: comparison of clinical and biological characteristics of septic arthritis and juvenile idiopathic arthritis. Arch Dis Child. 2017;102(4):316-322.
- Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, et al. Bone and Joint Infections. Practice Guideline. Pediatr Infect Dis J. 2017;36(8):788-799.
- Doležalová P. Diferenciální diagnostika artritidy v dětském věku. In Havelka S, Hoza J, et al. Revmatologie období růstu. Praha: Maxdorf; 2004:226-251.
- Fráňová J, Schüller M, Zahornadský A. Akutní artritidy. In Doležalová P, Dallos T. Dětská revmatologie v praxi. 1. vyd. Praha: Mladá fronta; 2019:120-141.
- Horák P, Bouchalová K. Revmatická horečka. In Zdražil J, Horák P, Karasek D. Moderní farmakoterapie autoimunitních chorob. Praha: Maxdorf; 2019.
- Doležalová P, Hoza J. Diferenciální diagnostika artritidy v dětském věku. In Lebl J, et al. Klinická pediatrie. Praha: Galén; 2012:253-260.
- Burešová J, Doležalová P, Hoza J, et al. Neznámá onemocnění kloubů, kostí a pojiva. In Doležalová P, Dallos T. Dětská revmatologie v praxi. Praha: Mladá fronta; 2019:142-176.
- Malcová H. Muskuloskeletální manifestace nereumatických onemocnění. In Doležalová P, Dallos T. Dětská revmatologie v praxi. Praha: Mladá fronta; 2019:177-195.
- Bouchalová K, Čelková M. Juvenilní idiopatická artritida. In Zdražil J, Horák P, Karasek D. Moderní farmakoterapie autoimunitních chorob. Praha: Maxdorf. 2019;561:132-140.
- Vargová V. Juvenilní idiopatická artritida. In Doležalová P, Dallos T. Dětská revmatologie v praxi. Praha: Mladá fronta; 2019:209-223.
- Macků M. Juvenilní idiopatická artritida. In Němec et al. Revmatologie pro praxi. Praha: Mladá fronta; 2016:181-196.
- Bouchalová K, Flögelová H, Horák P, et al. Systémový lupus erythematosus s hematologickými projevy – nemoc mnoha tváří: kazuistika a shrnutí pro praxi. Čes-slov Pediat. 2021;76(6):303-311.
- Malcová H, Vargová V. Juvenilní systémový lupus erythematosus. In Doležalová P, Dallos T. Dětská revmatologie v praxi. Praha: Mladá fronta; 2019:300-311.
- Informace o dětských revmatických onemocněních [online]. ©2016. [cit. 9-3-2023]. Available from: <http://www.primo.it/pediatric-rheumatology/>.

KNIŽNÍ NOVINKA



Radim Kočvara, Marcel Drlík a kol.

DĚTSKÁ UROLOGIE

Dětská urologie má u nás dlouhodobou tradici jako subspecializace urologie a dětské chirurgie. Díky moderním diagnostickým metodám, zejména ultrazvuku, je možné odhalit mnohé vrozené vady ledvin, močových cest a genitálu již v prenatálním období, sledovat vývoj těchto patologií po narození a včas doporučit léčebný postup. Vedle morfologických anomálií trpí mnoho dětí funkčními problémy, které významně snižují kvalitu života, a závažnější z nich mohou ohrozit zdraví jedince na celý život. V průběhu dětství vznikají i nové patologie, záněty, močové konkrementy, nevyjímaje nádorová onemocnění. Diagnostické a léčebné postupy musí být u dětí co nejšetrnější s ohledem na vývoj dětského organismu a na kvalitu života v dospívání a dospělosti. Jejich správný výběr spolu s méně invazivními postupy charakterizují moderní dětskou urologii, stejně jako důraz na péči o celoživotní urologická onemocnění. Na vydání současné monografie spolupracovali významní dětské urologové a odborníci řady medicínských oborů z České republiky i ze zahraničí.

Maxdorf 2023, 856 str., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-740-2, Cena: 1 495 Kč, Formát: 154 × 230 mm, vazba pevná

Maxdorf, s.r.o., Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4, tel.: 241 011 681–9, fax: 241 710 245, www.maxdorf.cz, e-mail: info@maxdorf.cz

KONGRES Z POHODLÍ DOMOVA

SLEDUJTE **ON-LINE**
VÝBĚR PŘEDNÁŠEK Z KONGRESŮ
PEDIATRIE PRO PRAXI



**Kongres
Pediatrie
pro praxi**

ON-LINE 2023



www.vysilame.tv/pediatriepropraxi

15. ČERVNA – 31. ŘÍJNA 2023

ODBORNÝ GARANT

■ **doc. MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D.**

Klinika dětského lékařství Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity

REGISTRACE A PŘÍSTUP

■ na www.vysilame.tv/pediatriepropraxi

■ Registrační poplatek 500 Kč

■ Video není nutné zhlédnout najednou, je možné se kdykoli ke sledování vrátit.

■ Certifikáty jsou generovány automaticky po zhlédnutí požadovaného času.

■ Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16. Účast bude ohodnocena **12 kredity** pro lékaře.

POŘADATEL A KONTAKT

■ SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s Klinikou dětského lékařství Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařské fakulty Ostravské univerzity

■ Mgr. Vendula Pávková
mob.: +420 777 714 679
pavkova@solen.cz

PROGRAMOVÉ BLOKY

Dětská onkologie – odborná garantka MUDr. Viera Bajčiová, CSc.

Dětská gastroenterologie – odborný garant doc. MUDr. Petr Jabandžiev, Ph.D.

Vybrané kapitoly z dětské ortopedie – odborný garant prof. MUDr. Ladislav Plánka, Ph.D.

Kongenitální a perinatální infekce – obávané nebo opomíjené? – odborná garantka MUDr. Dita Smíšková, Ph.D.

Transsexualita – odborná garantka MUDr. Hana Fifková

Dětská endokrinologie – odborný garant MUDr. Jiří Strnadel

Hypertenze v dětském věku – odborní garanti doc. MUDr. Terezie Šuláková, Ph.D. a prof. MUDr. Tomáš Seeman, CSc.

Aktuality v pediatrii

Problematika dětské rehabilitace v ambulanci PLDD – odborná garantka MUDr. Irina Chmelová, Ph.D.

Infekční choroby stále aktuální – odborný garant doc. MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.

Dermatologie – odborný garant MUDr. Jiří Horažďovský, Ph.D.

PARTNEŘI

LA ROCHE POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

MÖLLERS
ZALOŽENO 1854

NOVARTIS

Pierre Fabre

Společnost pro ranou péči

Takeda

Syndrom louskáčku u chlapce s makroskopickou hematurií, často opomíjená diagnóza

MUDr. Patrik Konopásek, MUDr. Shenali Amaratunga, doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Syndrom louskáčku patří do diferenciální diagnostiky hematurie a ortostatické proteinurie. U těchto močových nálezů je potřeba na diagnózu myslet, zvláště pokud jsou spojeny s bolestí v levém boku či levostrannou varikokélou. Preferovanou diagnostickou metodou je dopplerovský ultrazvuk provedený zkušeným radiologem. Správné stanovení diagnózy může ušetřit pacienty zbytečných intervencí, jako jsou biopsie ledviny či cystoskopie. V dětském věku je preferován přístup konzervativní, operační léčba by měla být vyhrazena pro pacienty se závažnými příznaky. V této kazuistice popisujeme případ chlapce s atakami makroskopické hematurie, u něhož příčinu hematurie objasnilo dopplerovské ultrazvukové vyšetření levé renální žíly.

Klíčová slova: syndrom louskáčku, makroskopická hematurie, dopplerovské ultrazvukové vyšetření.

Nutcracker syndrome diagnosed in a boy with macroscopic hematuria, a frequently neglected diagnosis

Nutcracker syndrome must be taken into consideration in the differential diagnosis of hematuria and orthostatic proteinuria. When these urine abnormalities are seen, clinicians should never forget about nutcracker syndrome as a possible diagnosis, especially in the case of left flank pain or varicocele. Doppler ultrasound performed by an experienced radiologist is the first line diagnostic approach. Establishing the diagnosis may save patients from invasive procedures like kidney biopsy or cystoscopy. Conservative management is the preferred approach, surgery should be indicated only in severe cases. We present a case of a boy with intermittent macroscopic hematuria in whom doppler ultrasound of the left renal vein clarified the etiology of hematuria.

Key word: nutcracker syndrome, macroscopic hematuria, doppler ultrasound.

Úvod

Hematurie je definovaná jako přítomnost erytrocytů v moči. Pokud dochází ke změně zbarvení moči v důsledku přítomnosti krve, označuje se hematurie jako makroskopická, v opačném případě pak mikroskopická. Ke stanovení diagnózy je zapotřebí vyšetření močového sedimentu, kde je u automatických analyzátorů patologická přítomnost > 10 erytrocytů v 1 µl necentrifugované moči (> 5 erytrocytů v 1 µl centrifugované moči v zorném poli při mikroskopickém vyšetření). Makroskopicky červeně zbarvení moči se může objevit i u jiných patologických stavů, jako jsou myoglobinurie, hemoglobinurie či

porfyrie, ale může být způsobené i požitím stravy či látky obsahující barviva, které vedou ke zbarvení moči např. řepa či z léků fenazopyridin a rifampicin (1, 2).

Příčiny hematurie u dětí jsou většinou benigního charakteru, v diferenciální diagnostice je však potřeba zvažovat i závažnější stavy, jako jsou primární a sekundární glomerulonefritidy, tumory a další. Nejčastější příčiny makroskopické hematurie dětského věku jsou infekce močových cest, traumata a iritace perinea nebo zevního ústí močové trubice (2). Výčet jednotlivých diagnóz způsobujících hematurii dle zdroje erytrocytů shrnuje tabulka 1.

Kazuistika

Desetiletý chlapec byl vyšetřen pro první ataku makroskopické hematurie. V noci před vlastním vyšetřením si pacient povšiml červeného zbarvení moči. Bolest, známky infekčního onemocnění ani jiné akutní potíže neměl. Následně přetrvávalo červené zbarvení moči, proto byl vyšetřen na dětské pohotovosti. Lékař neshledal žádnou patologii při fyzikálním vyšetření a provedl základní vyšetření krve (krevní obraz, biochemie) a ultrazvuk (UZ) břicha, které byly bez patologického nálezu. Doma odebraná moč byla červeně zbarvená a vyšetření močového sedimentu prokázalo přítomnost erytrocy-

Tab. 1. Dělení příčin hematurie dle zdroje erytrocytů (1)

Prerenální	Renální – glomerulární	Renální – neglomerulární	Postrenální
Koagulopatie	Alportův syndrom	Nádory	Urolitiáza
Poruchy trombocytů	Syndrom tenkých bazálních membrán	Nefrolitiáza	Trauma
Léky	Glomerulonefritidy	Cystické onemocnění ledvin	Cyklofosamidem indukovaná cystitida
	IgA vaskulitida (Henochova-Schönleinova purpura)	Postižení tubulů a intersticia (hyperkalciurie, tubulointersticiální nefritida a další)	Nádory
	Nefropatie u systémových nemocí	Trauma	Obstrukce vývodných cest močových
		Cévní poruchy v ledvině	Cystitida, uretritida
		Hydronefróza	Pozátěžová hematurie

tů v moči bez proteinurie. Hypertenzi ani otoky pacient neměl. Další den byl pacient vyšetřen v nefrologické ambulanci, kde byly prvně doplněny anamnestické údaje – chlapec užíval chronickou medikaci z indikace psychiatra (Atomoxetin, Tiapridal, Sertralin). Významná byla i rodinná anamnéza – pro mikroskopickou hematurii byl sledován otec, strýc otce a otec otce, u kterého byla navíc zjištěna i urolitiáza. Hereditární nefropatie se zdála být tedy velmi pravděpodobná. Před vlastním genetickým vyšetřením se doplnily náběry krve a moči k vyloučení jiných příčin makroskopické hematurie (tabulka 2). Analýza močového sedimentu již neprokázala hematurii (< 24 h od vlastní ataky), protein-kreatininový a albumin-kreatininový index v moči byly v normě. Nízké hodnoty C4 a C3 složek komplementu mohly značit probíhající glomerulonefritidu (primární, ev. sekundární

při autoimunitním onemocněním), vzhledem k normální funkci ledvin a absenci proteinurie nebyla biopsie ledviny indikovaná, kontrolní C4 i C3 již byly v normě, slabou pozitivitu ANA protilátek jsme vyhodnotili jako nespecifický nále. Pro mírně prodloužené aPTT bylo doplněno širší vyšetření parametrů koagulace dle doporučení hematoložky, která na základě výsledků krvácivou koagulopatií vyloučila. Chlapec byl tedy následně odeslán ke genetickému vyšetření a dále k provedení dopplerovského UZ levé renální žíly (LRV), na který se opakovaně s rodiči nedostavili. Za měsíc měl chlapec druhou ataku makroskopické hematurie, tentokrát i s bolestí v levém boku, která se objevila při odhazování sněhu lopatou. Bolest vymizela časně po atace hematurie, která se do rána kompletně upravila. Vyšetření ranní moči již hematurii neprokázalo. Vzhledem k bolesti

v boku asociované s hematurii bylo v případě další ataky doporučeno doplnit akutně nativní výpočetní tomografii (CT) k vyloučení litiázy. Zároveň byl pacient odeslán k vyšetření erytrocytů v zástinu na jiné pracoviště k odlišení glomerulární a neglomerulární hematurie. V průběhu několika měsíců se ataky makrohematurie opakovaly několikrát, pokaždé s rychlým odezněním stavu, bolesti měl pacient pouze občasné a velmi mírné, proto rodiče lékaře nenavštívili a ani neproběhlo vyšetření erytrocytů v zástinu (hematurie se objevila vždy v odpoledních hodinách, přičemž laboratoř vyžadovala ranní vzorek). Dle výsledku genetického vyšetření byla vyloučena hereditární nefropatie – Alportův syndrom. Rodičům bylo opět doporučeno provedení UZ s dopplerovským mapováním. Další vyšetření jako cystoskopii a nativní CT jsme neindikovali pro jejich invazivitu a radiační zátěž. Na základě UZ nálezu byla 7 měsíců od první ataky makroskopické hematurie stanovena diagnóza syndromu louskáčku (obrázek č. 1). V dalším průběhu se intenzita a frekvence atak makrohematurie u chlapce spontánně zlepšila, laboratorní vyšetření moči byly opakovaně bez nálezu hematurie a proteinurie. Další zobrazení jsme u chlapce neprováděli, v případě diagnostických rozpaků budeme indikovat magnetickou rezonanci s angiografií (MRA).

Tab. 2. Laboratorní parametry pacienta při vstupním vyšetření a kontrolní hodnoty vybraných parametrů

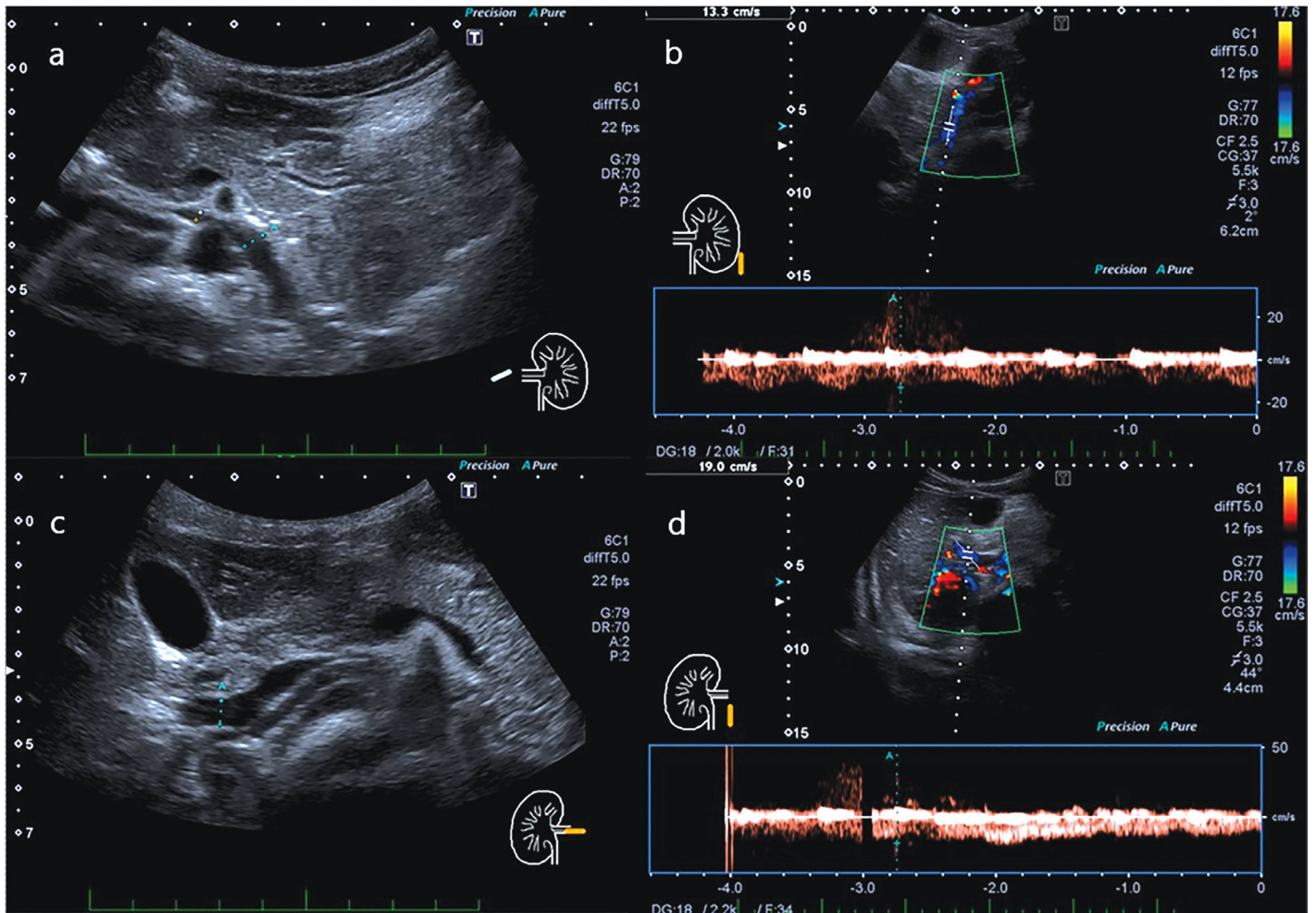
Parametr	Hodnota (referenční hodnoty laboratoře)	Kontrolní hodnota
Hemoglobin	139 g/l (115–155)	×
Trombocyty	347 × 10 ⁹ /l (150–450)	×
Leukocyty	9,0 × 10 ⁹ /l (4,5–13,5)	×
aPTT ratio	1,34 (0,8–1,2)	1,26
PT – INR	0,98 (0,8–1,2)	×
Kreatinin	48 μmol/l (19–52)	×
GFR dle Swarzovy rovnice	106 ml/min/1,73 m ²	×
Urea	5,9 mmol/l (1,8–6,7)	×
ANA (ředění 1:80)	Slabě pozitivní	Slabě pozitivní
ds-DNA	Negativní	×
ENA	Negativní	×
C3	0,69 g/l (0,83–2,25)	0,88 g/l
C4	0,13 g/l (0,14–0,35)	0,19 g/l
IgM	0,36 g/l (0,47–1,73)	×
IgA	1,44 g/l (0,91–1,7)	×
IgG	10,20 g/l (7,05–11,90)	×
ASLO	334 kU/l (0–200)	×
Index CB/kreatinin v moči	9,45 mg/mmol (0–22,7)	×
Index Albumin/kreatinin v moči	0,95 mg/mmol (0–2,7)	×
Kultivace moči	Negativní	×

ASLO – antistreptolysin O, CB – celková bílkovina, INR – Mezinárodní normalizovaný poměr, PT – protrombinový čas, × – hodnota bez progresu nebo nekontrolováno

Diskuze

Cílem této kazuistiky bylo prezentovat čtenářům diagnózu, která je často při diferenciální diagnostice abnormálních močových nálezů opomíjená, přitom správná diagnóza může pacienty ušetřit invazivních vyšetření. Syndrom louskáčku („Nutcracker syndrome“) vzniká při útlaku rozvíjí kompresí mezi abdominální aortou a horní mezenterickou tepnou, u vzácnějšího

Obr. 1. Dopplerovský ultrazvuk ledvin: a – levá renální žíla, v ústí do dolní duté žíly 2 mm, periferně 6,4 mm, b – doppler levé renální žíly, maximální rychlost 13 cm/s, c – pravá renální žíla, šíře 5,3 mm, d – doppler pravé renální žíly, maximální rychlost 20 cm/s



zadního typu pak v důsledku retroaortického nebo cirkumaortického průběhu LRV s následnou kompresí žíly mezi břišní aortou a páteří. Anatomický útlak LRV byl poprvé pojmenován Grantem v roce 1937, který srovnal průběh LRV mezi aortou a horní mezenterickou tepnou

s oříškem v louskáčku. Vlastní syndrom byl pak poprvé popsán v roce 1972 (3, 4). V důsledku útlaku LRV se rozvíjí krevní kongesce a venózní hypertenze s rozvojem kolaterál s intra a perirenálními varixy. Hematurie se objevuje ve chvíli, kdy dojde k ruptuře tenkostěnného septa, které

od sebe odděluje jednotlivé drobné žíly a vývodný systém ledvin (5, 6).

Přesná prevalence syndromu není známa v důsledku absence jasně daných diagnostických kritérií a variabilním symptomům, což vede k jeho výraznému poddiagnostikování.

IHReS Infantile Hemangioma Referral Score

Pro bližší informace navštivte
www.dermatologiepropraxi.cz



**IHReS je hodnotící nástroj,
vyvinut experty a testován pediatry.
Rychlý a jednoduchý nástroj, který pomáhá
při rozhodování, které pacienty odeslat
na specializovaná IH pracoviště,
obsahuje 2 listy s 12 otázkami.**

Maximální výskyt je u adolescentů a mladých dospělých zřejmě v důsledku urychleného růstu v pubertě, který vede ke zúžení úhlu mezi aortou a horní mezenterickou tepnou. V kohortě pediatrických pacientů z Jižní Korey měly děti se syndromem louskáčku signifikantně nižší body-mass index (BMI) (3, 6, 7).

Mezi příznaky syndromu louskáčku patří makroskopická a mikroskopická hematurie, pánevní bolest, bolest v levém boku a v bedrech a difúzní bolest břicha, varikokéla a vzácněji proteinurie, která je typicky ortostatická. Syndrom louskáčku je pak nejčastější příčinou izolované ortostatické proteinurie (3, 6, 8, 9). Základem diagnostiky jsou zobrazovací vyšetření, na prvním místě pak dopplerovský UZ se senzitivitou 69–90 % a specifitou 89–100. Jedná se o rychlé, levné a nezatěžující vyšetření, potřebná je však dostatečná zkušenost vyšetřujícího radiologa. V případě negativity vyšetření a přetrvávajícího podezření (levostranná varikokéla, bolesti v levém boku, typické nálezy v moči) je pak vhodné doplnit další zobrazování, kterými jsou zpravidla CT angiografie nebo MRA, která je i druhým nejčastěji používaným vyšetřením po dopplerovském UZ, který má výhodu absence radiačního záření. Poslední možností v diagnostice jsou pak flebografie s možností měřit tlakový gradient a intravaskulární ultrazvuk. Obě metody stále představují zlatý standard, jedná se však

o vyšetření invazivní a měly by být indikovány pouze u pacientů s výraznými příznaky a nejasnou diagnózou (těžká hematurie s anemizací, závažné bolesti) (3, 6).

Léčba syndromu louskáčku je stále předmětem diskuzí. Konzervativní přístup je preferován u dětí do 18 let věku, kdy je vysoká pravděpodobnost spontánní úpravy vzhledem k růstu, při kterém dochází ke zvětšení objemu intraabdominálních tkání včetně vaziva vázaného na horní mezenterickou tepnu, což může vést k následnému uvolnění LRV (3). Zvýšení BMI bylo signifikantně asociováno s vymizením příznaků, součástí doporučení by tedy mělo být i navýšení kalorického příjmu (10, 11). Ve snaze snížit ortostatickou proteinurii byly podávány inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin a ke zlepšení perfuze ledvin pak aspirin (12, 13). Operační řešení by mělo být rezervováno pouze pro podskupinu pacientů se závažnými příznaky. Zavedení stentu do LRV vede ke zlepšení symptomatologie u většiny pacientů, vzácně jsou však popsány komplikace jako dislokace stentu, migrace stentu do pravé síně a další. Transpozice RLV (excize žíly v místě spojení s dolní dutou žílou a následnou implantací distálně od horní mezenterické tepny) a renální autotransplantace (nefrektomie s následnou transplantací) jsou nejčastějšími operačními otevřenými výkony. Renální au-

totransplantace je metoda více invazivní, ale na druhou stranu zřejmě účinnější. Informace o laparoskopicky vedených operacích jsou limitované na jednotlivé kazuistiky, ale zdá se, že výsledky jsou srovnatelné s otevřeně prováděnými výkony (3).

Prognóza onemocnění je nejasná a vzhledem k častému poddiagnostikování syndromu louskáčku jsou pacienti často vystavováni neindikovaným invazivním vyšetřením (3, 6). Dle systematického přehledu z roku 2015 podstoupilo ze 736 pacientů se syndromem louskáčku 49 biopsii ledviny a 140 cystoskopii (6). Znalost tohoto syndromu a diagnostického postupu může ušetřit pacienty zbytečných intervencí a zároveň pomoci klinickým pracovníkům v diferenciálně diagnostickém postupu.

Závěr

Syndrom louskáčku je často opomíjená diagnóza, která patří do diferenciální diagnostiky hematurie a ortostatické proteinurie. Je potřeba na diagnózu pomýšlet, obzvláště pokud jsou tyto nálezy asociovány s bolestí v levém boku či levostrannou varikokélou. Preferovanou diagnostickou metodou je dopplerovský UZ provedený zkušeným radiologem. Správná diagnóza může ušetřit pacienty zbytečných intervencí, jako jsou biopsie ledviny či cystoskopie.

LITERATURA

- Konopásek P, Krejčová V, Zieg J. Diferenciální diagnostika mikroskopické hematurie. *Cesko-Slovenska Pediatrie*. 2022;77(4):236-240.
- Boyer OG. Evaluation of gross hematuria in children. In: *UpToDate.com* [Internet]. 09.2022 [11.1.2023]
- Ananthan K, Onida S, Davies AH. Nutcracker Syndrome: An Update on Current Diagnostic Criteria and Management Guidelines. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53(6):886-894.
- de Schepper A. "Nutcracker" phenomenon of the renal vein and venous pathology of the left kidney. *J Belge Radiol*. 1972;55:507e11.
- Noorani A, Walsh SR, Cooper DG, et al. Entrapment syndro-

- mes. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37:213-220.
- Vianello FA, Mazzoni MB, Peeters GG, et al. Micro- and macroscopic hematuria caused by renal vein entrapment: systematic review of the literature. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(2):175-184.
- Shin JI, Park JM, Lee JS, et al. Doppler ultrasonographic indices in diagnosing nutcracker syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:409-413.
- Mazzoni MB, Kottanatu L, Simonetti GD, et al. Renal vein obstruction and orthostatic proteinuria: a review. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(2):562-565.
- Bhanji A, Malcolm P, Karim M. Nutcracker syndrome and radiographic evaluation of loin pain and hematuria. *Am J Kid-*

- ney Dis. 2010;55:1142-1145.
- Alaygut D, Bayram M, Soyulu A, et al. Clinical course of children with nutcracker syndrome. *Urology*. 2013;82:686-690.
- Shin JI, Park JM, Lee SM, et al. Factors affecting spontaneous resolution of hematuria in childhood nutcracker syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:609-613.
- Hosotani Y, Kiyomoto H, Fujioka H, et al. The nutcracker phenomenon accompanied by renin-dependent hypertension. *Am J Med*. 2003;114:617e8.
- He Y, Wu Z, Chen S, et al. Nutcracker syndrome: how well do we know it? *Urology*. 2014;83:12e7.

Subglotická cysta jako příčina dušnosti u kojence

MUDr. Monika Debnárová¹, MUDr. Veronika Mohylová³, doc. MUDr. Karol Zeleník, Ph.D., MBA^{1,2},
doc. MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D.³, MUDr. Ondřej Jor, Ph.D.⁴, prof. MUDr. Pavel Komínek, Ph.D., MBA^{1,2}

¹Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, Fakultní nemocnice Ostrava

²Katedra kraniofaciálních oborů, Lékařská fakulta Ostravské univerzity v Ostravě

³Klinika dětského lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

⁴Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

Subglotická cysta je vzácné onemocnění hrtanu, vyskytující se v novorozeneckém nebo kojeneckém věku. Typickým projevem onemocnění je stridor. Diagnostika je založená na anamnéze a flexibilní laryngoskopii, v případě nejasností je indikována tracheobronchoskopie v celkové anestezii. Terapií je chirurgická excize, vzhledem k častým recidivám je nutné následné sledování. Cílem kazuistiky je poukázat na toto vzácné onemocnění a zařadit ho do diferenciální diagnostiky stridoru u dětí.

Klíčová slova: subglotická cysta, stridor, novorozenec, kojeneček, intubace, endoskopie hrtanu.

Subglottic cyst as cause of the dyspnea in infants

Subglottic cyst is a rare disease of the larynx, which occurs to newborns or infants. The typical symptom is stridor. Diagnosis depends on anamnesis and flexible endoscopy, in a case of uncertainty the tracheobronchoscopy in general anesthesia is indicated. The main therapeutical modality is surgical excision. Regular check-up is necessary, because of often recurrence of the disease. Aim of this case report is to point out this rare disease and to add it to differential diagnosis of stridor in children.

Key words: subglottic cyst, stridor, newborn, infant, intubation, laryngoscopy.

Úvod

V hrtanu se mohou vzácně vyskytovat vrozené nebo získané cysty. Vrozené cysty hrtanu dělíme podle vzniku na duktální a sakulární. Duktální cysty vznikají uzávěrem vývodu submukózní žlázy, mohou se nacházet kdekoli v hrtanu a jsou lokalizovány povrchově ve sliznici. Sakulární cysty vznikají uzavřením a cystickou dilatací vchodu do ventrikulus laryngis. Podle lokalizace se cysty mohou vyskytovat v oblasti supraglotis, glotis nebo subgloticky. Příznaky závisí od lokalizace a velikosti cysty. Získané subglotické cysty mohou být pozánětlivé, poúrazové nebo vznikají po poranění hrtanu při chirurgickém výkonu. Jako nejčastější příčina vzniku subglotické cysty se uvádí následek intubačního poranění.

Získané subglotické cysty se vyskytují v novorozeneckém nebo kojeneckém věku, kdy nejrizikovější skupinou jsou nezralí novorozenci. Typickým klinickým projevem je dušnost a stridor. Cysty hrtanu mohou způsobit život ohrožující obstrukci dýchacích cest, proto je rozhodující časná diagnostika a terapie. V poslední době pacientů s touto diagnózou přibývá, a to díky lepší diagnostice a multiborové péči o předčasně narozené děti (1, 2).

Kazuistika

Dítě z první gravidity, pro podezření na HELLP syndrom (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) u matky byl porod indukován v 37 + 6 gestačním týdnu s nutností operačního vaginálního porodu, následně

bylo dítě krátce kříšeno. Z důvodu rozvoje metabolické acidózy a respiračního selhávání bylo dítě přeloženo do perinatologického centra s nutností umělé plicní ventilace. Postupně se stav stabilizoval a osmý den života byla možná extubace. Na následném MR mozku a EEG záznamu nebyla prokázána patologie.

V pěti měsících života bylo dítě vyšetřeno na ORL ambulanci pro 14 dní trvající stridor. Při endoskopickém vyšetření hrtanu (flexibilní laryngoskopie) byl nález v oblasti supraglotis a hlasivek bez patologie. S odstupem jednoho týdne bylo dítě hospitalizováno pro podezření na ALTE příhodu (apparent life-threatening events – příhoda náhlého ohrožení života) při gastroezofageálním refluxu s respiračním selháním a nutností intubace. Neurologické

vyšetření bylo v normě. Pro progresi inspiračně-expiračního stridoru byla provedena bronchoskopie s nálezem vyklenutí v oblasti zadní stěny subglotis, které téměř úplně uzavíralo průdušnici. Následně byla provedena rigidní laryngotracheoskopie v celkové anestezii, při které byla zjištěna subglotická cysta asi 0,5 cm pod hlasivkami, která z 90% obturovala lumen průdušnice (Obr. 1, 2). Obsah cysty byl postupně aspirován a následně byla v jedné době provedena její marsupializace. V důsledku operace došlo k úplnému uvolnění lumen průdušnice (Obr. 3). Jako vedlejší nález byl popsán rozštěp hrtanu 1. stupně, bez nutnosti další intervence. Při kontrolní laryngotracheoskopii týden po operaci byl lokální nález klidný, subgloticky lumen volné, na zadní stěně průdušnice byla

přítomná pouze mírná slizniční nerovnost (Obr. 4). Dítě je pravidelně sledováno v ORL ambulanci, je bez dechových potíží nebo stridoru. K recidivě cysty do 1 roku věku dítěte nedošlo, přetrvává mírná slizniční nerovnost zadní stěny subgloticky.

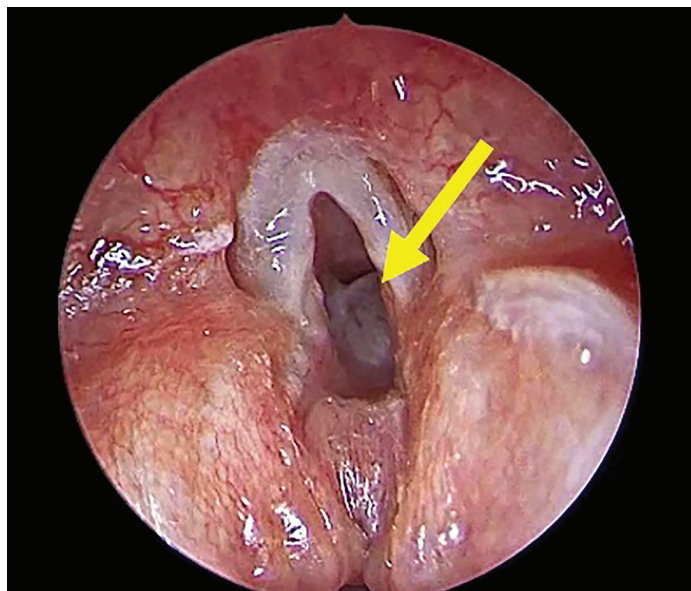
Diskuze

Subglotické cysty u dětí jsou ve většině případů získané, mohou ale být i vrozené. Jako nejčastější příčina se uvádí opakovaná intubace v novorozeneckém věku. Je náročné odlišit, zda byla cysta vrozená nebo získaná, protože novorozenec s respirační insuficiencí je většinou dříve intubován než laryngoskopicky vyšetřen. Získané cysty vznikají poraněním sliznice při intubaci. Poraněná sliznice se hojí

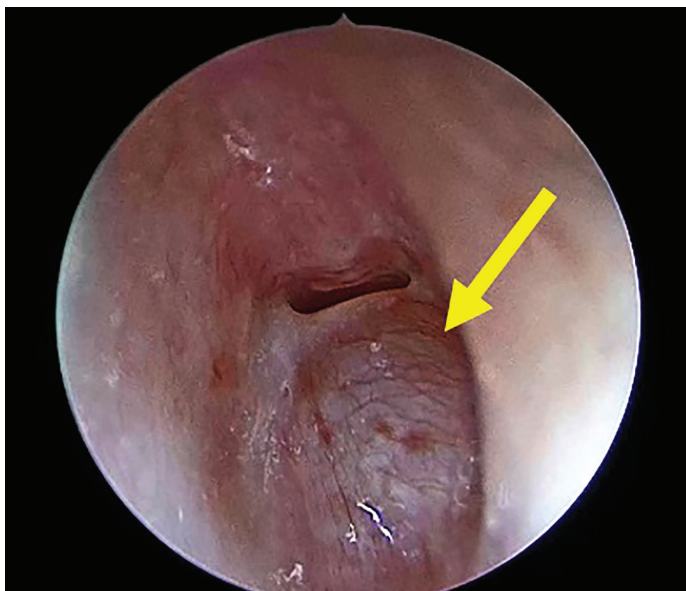
subepiteliální fibrózou, která uzavře vývod slinné žlázy, což vede ke vzniku retenční cysty v subglotis (2, 3, 4, 5, 6). Získané cysty se častěji nacházejí na levé straně, protože při intubaci pravou rukou je intubační endotracheální kanyla zaváděna zprava doleva (2).

Klinicky se subglotická cysta projeví typickými známkami obstrukce dýchacích cest. Dochází k postupnému rozvoji potíží jako inspiračně-expirační stridor, dyspnoe až apnoe, cyanóza a kvůli obstrukci dýchacích cest může náhle nastat smrt dítěte (2, 7). Růst cysty bývá v prvních týdnech až měsících zcela asymptomatický. Respirační potíže a stridor se zpravidla objevují několik týdnů až měsíců po intubaci, kdy dochází k významné obstrukci dýchacích cest (3).

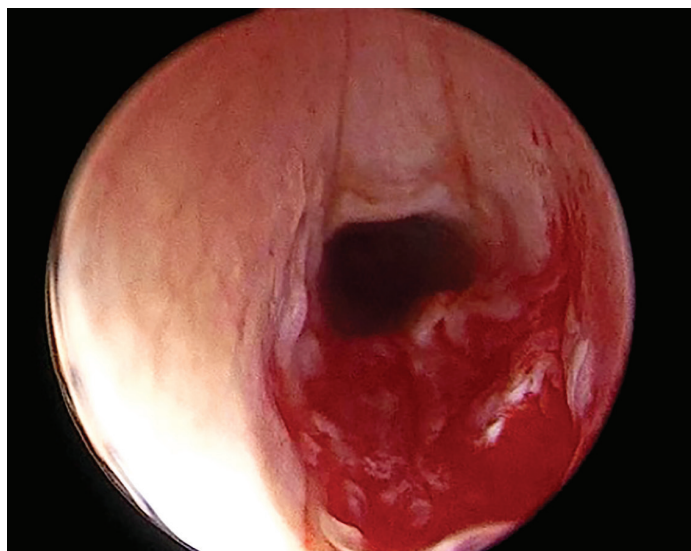
Obr. 1. Endoskopický pohled, viditelná subglotická cysta, která obturuje lumen subglotis (šipka ukazuje na cystu)



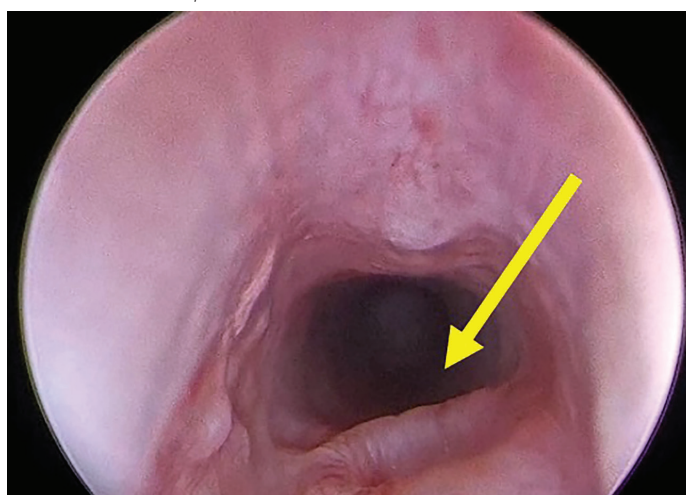
Obr. 2. Subglotická cysta, která z 90% obturuje lumen průdušnice (šipka), lumen je zachováno pouze v přední části v rozsahu 4 x 1 mm



Obr. 3. Endoskopický pohled, stav po aspiraci a odstranění stěny cysty



Obr. 4. Endoskopický pohled, kontrolní vyšetření týden po operaci, subgloticky lumen volné, na zadní stěně průdušnice je přítomná pouze mírná slizniční nerovnost (šipka)



Tab. 1. Diferenciální diagnostika etiologie stridoru u dětí (8)

	Vrozené	Zánětlivé	Neoplastické	Neuromuskulární	Traumatické a jiné
Supraglotická oblast	laryngomalácie laryngokéla cysta epiglottis hemangiom lymfatická malformace	epiglotitida angioneurotický edém	papilom		cizí těleso strangulační poranění hematom
Glotická oblast	stenóza atrezie diafragma cysta hemangiom lymfatická malformace	laryngitida	papilom granulom	paréza hlasivek spazmus	hematom cizí těleso postintubační granulom zadní glotická stenóza
Subglotická oblast	stenóza cysta hemangiom	subglotická laryngitida	papilom		cizí těleso postintubační stenóza

Diagnostika subglotické cysty je založená na podrobné anamnéze (zejména dotaz na intubaci v novorozeneckém období) a flexibilní endoskopii hrtanu, event. doplnění zobrazovacích metod (2, 8). V případě diskrepance mezi závažností stridoru a nálezem při flexibilní endoskopii je indikováno endoskopické vyšetření hrtanu za použití optického kamerového systému v celkové anestezii (8).

Anamnesticky se zaměřujeme na průběh porodu, poporodní adaptaci dítěte a také nutnost endotracheální intubace. Zjišťujeme přítomnost a závažnost stridoru, jeho zhoršení při pláči nebo příjmu potravy, intenzitu a progresi respiračních potíží. Zajímá nás také promodrávání nebo potíže s krmením a neprospívání dítěte (8).

Flexibilní laryngoskopie je vyšetření dítěte bez celkové anestezie na ORL ambulanci. Flexibilním endoskopem zavedeným přes dutinu nosní lze vyšetřit hrtan a posoudit tvar epiglottis, známky laryngomalácie a hybnost hlasivek. Také lze odhalit papilomy nebo hemangiomy v oblasti supraglotis a glotis. Vyšetření subglotické oblasti je však u malých

děti obtížné, proto nemusí subglotickou cystu odhalit. Pokud endoskopické vyšetření neprokáže patologii nad hlasivkami a je zřejmý výrazný stridor, je indikováno endoskopické vyšetření hrtanu a průdušnice v celkové anestezii (7, 8).

Stridor je typickým projevem subglotické cysty ale také mnoha dalších patologií v oblasti hrtanu a průdušnice. V diferenciální diagnostice (Tab. 1) je nutno myslet i na jiné nejčastější příčiny stridoru, a to laryngomaláci, poruchy hybnosti hlasivek, subglotický hemangiom a subglotickou stenózu (8, 9, 10).

Protože v případě našeho pacienta ambulantní ORL vyšetření neodhalilo patologii, v diferenciální diagnostice byla zvažována také ALTE příhoda při gastroezofageálním refluxu. ALTE příhoda se může projevovat typickými příznaky, jako je apnoe, změny barvy kůže, změny svalového tonu, kašel nebo vomitus (11).

Terapie subglotické cysty je chirurgická, endoskopická exstirpace nebo marsupializace cysty (2, 5). Výhodou je možnost využití tryskové ventilace. Operační pole je při pou-

žití tryskové ventilace přehlednější (nepřekáží endotracheální kanylou) a cystu lze odstranit šetrně a zároveň radikálně. Trysková ventilace také umožňuje provést operaci bez nutnosti dočasné tracheostomie.

Až 43% subglotických cyst po odstranění recidivuje, mohou být také příčinou následné subglotické stenózy (2). Z důvodu časté recidivy je nutné kontrolní direktivní vyšetření hrtanu a následné sledování dítěte (3, 4, 5).

Závěr

Vzácnou příčinou stridoru v novorozeneckém a kojeneckém věku je subglotická cysta. Je nutné na ni myslet zejména u dětí, které byly před několika týdny až měsíci intubované. Endoskopické odstranění cysty je elegantním řešením s okamžitým efektem. Velkou výhodou je možnost využití tryskové ventilace při operaci. Po chirurgickém odstranění může dojít k recidivě cysty nebo vzniku subglotické stenózy, a proto je nezbytné následné sledování dítěte.

Podpořeno MZ ČR – RVO – FNOs/2022.

LITERATURA

1. Agada FO, Bell J, Knight L. Subglottic cysts in children: a 10-year review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70(8): 1485-1488.
2. Jakubíková J. Vrozené anomálie hlavy a krku. Praha: Grada; 2012.
3. Ozmen S, Sahiner UM, Balaban I, et al. Subglottic cysts in a patient with recurrent stridor and respiratory distress. *Turk J Pediatr.* 2011; 53(6):684-686.
4. Lim J, Hellier W, Harcourt J, Leighton S, et al. Subglottic cysts: the Great Ormond Street experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67(5):461-465.
5. Chandran A, Sagar P, Kumar R, et al. Addressing a rare cause of paediatric stridor: subglottic cyst BMJ Case Reports. CP 2020;13.
6. Bruno CJ, Smith LP, Zur KB, et al. Congenital subglottic cyst in a term neonate. *Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition.* 2009;94.
7. Smith JD, Cotton R, Meyer CM. Subglottic Cysts in the Premature Infant. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;116(4): 479-482.
8. Klochanová I, Jankovičová A, Staníková A, et al. Diferenciální diagnostika inspiračního stridoru jako vrodenej vývojovej anomálie. *Pediatr. Prax.* 2015;16(2):57-61.
9. Janoušek P, Kabelka Z, Marková M. Zúžení hrtanu a průdušnice u dětí. *Otorinolaryng a Foniatic (Prague).* 2006;55(3):161-167.
10. Bodláková M, Jurovčík M, Katra R, et al. Stridor kongenitálního původu. *Otorinolaryng a Foniatic (Prague).* 2019;68(1):30-35.
11. Kraus J. Náhlá a neočekávaná ohrožení života v dětské neurologii. *Pediatr. praxi.* 2011;12(5):332-335.

Kraniofaciální synostóza – Crouzonův syndrom

MUDr. Miriam El Husseiní

Pediatrická ambulance, Mediclinic, a. s., Praha

Crouzonův syndrom (CS) je vzácná autozomálně dědičná porucha vznikající v důsledku mutací, ke kterým dochází v receptorech pro růstové faktory fibroblastů (gen FGFR2 a FGFR3). Příčina, kterou je předčasný uzávěr lebečních švů, způsobuje u rostoucích dětí řadu komplikací, např. zvýšení intrakraniálního tlaku v důsledku snížení intrakraniálního prostoru u rostoucí mozkové tkáně, epilepsii, poruchu sluchu či atrofie optického nervu. Léčba pacientů s Crouzonovým syndromem vyžaduje multidisciplinární přístup na specializovaných centrech a je především chirurgická (remodelace lebky). Pokud je operace zdárně provedena, postižení jedinci se dožívají normálního věku.

Klíčová slova: Crouzonův syndrom, kraniofaciální dysostóza.

Craniofacial Synostosis – Crouzon syndrome

Crouzon syndrome is a rare autosomal dominant disease due to mutation of genes encoding fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2). Premature closure of the cranial sutures causes a number of complications in growing children, such as increased intracranial pressure due to reduced intracranial space and growing brain tissue, epilepsy, hearing impairment, and optic nerve atrophy. The management of patients with Crouzon syndrome requires a multidisciplinary approach at specialized centers. Treatment is mainly surgical (remodulation of the skull) with very good prognosis.

Key words: Crouzon syndrome, craniofacial synostosis.

Úvod

Kraniosynostóza je definovaná jako předčasná fúze nebo zástava růstu na jednom či více kranálních švech a postihuje 3 až 5 jedinců na 10 000 živě narozených dětí.

Kraniosynostózu lze rozdělit do dvou hlavních skupin: syndromickou a nesyndromickou. Nesyndromická kraniosynostóza je typickým izolovaným nálezem a tvoří 85 % případů. Syndromová kraniosynostóza je pak spojena s různými dysmorfismy postihujícími obličej, kostru, nervový systém a dalšími anomáliemi. Je běžné, že je také obvykle doprovázena opožděním vývoje jedince.

Syndromy nejčastěji spojené s kraniosynostózou zahrnují Apert, Crouzon, Pfeiffer, Carpenter a také Saethre-Chotzen (5). Jelikož je molekulární základ mnoha

typů syndromické kraniosynostózy znám, strategie diagnostického testování často vedou ke specifické diagnóze. Syndromické kraniosynostózy jsou obvykle sporadické a jsou výsledkem de novo autozomálních dominantních mutací zahrnujících receptory fibroblastového růstového faktoru (FGFR) a genů TWIST. Hlavní rizikové faktory kraniosynostózy lze spatřovat v nikotinismu matky, asistované reprodukci, vyšším věku rodičky či mužském pohlaví dítěte.

Popis kazuistiky

V červnu 2021 se narodila dívka z II/II nekomplikované gravidity. Porod proběhl ve 38. gestačním týdnu, spontánně záhlavím, CTG bylo v normě, k odtoku čiré VP došlo těsně před porodem, GBS bylo negativní. Jednalo

se o donošenou eutrofickou holčičku s dobrou poporodní adaptací, AS 10-10-10, porodní váha činila 3 140 g, porodní délka byla 47 cm.

Již po narození však byl patrný turicefalický tvar hlavy, mikrocefalie, synostóza okcipitálních švů, hypertelorismus, relativní makroglosie, gotické patro a dívka měla nížce posazené ušní boltce. Syndaktylie však nebyla přítomna, stejně jako byly v normě ostatní somatické nálezy (Obr. 1, 2).

Genetické konzilium provedlo během hospitalizace v šestinedělí odběry krve za účelem genetického vyšetření. Došlo též k vyšetření očního pozadí, které bylo s fyziologickým nálezem. USG CNS – tvar postranních komor byl modifikován tvarem neurokrania, jinak byl bez patologického nálezu. USG ledvin bylo s fyziologickým nálezem, a to bilaterál-

ním. Echokardiografie pak byla bez nálezu vrozených srdečních vad. Další vyšetření – screening sluchu – bylo provedeno metodou otoakustické emise (OAE) – bilaterálně vyhovné. ORL vyšetření proběhlo se závěrem parciální atrezie choan.

Průběh hospitalizace na oddělení lze označit nekomplikovaný, dívka byla plně kojena, váhový úbytek činil 3. den 2930 gramů. Při propuštění byl v pásmu observace zaznamenán subikterus a pacientka byla kardiopulmonálně kompenzovaná. Po propuštění bylo doporučeno antropologické vyšetření a další dispenzarizace v genetické, neurologické a oftalmologické ambulanci.

Během třetího týdnu života bylo provedeno antropologické vyšetření se závěrem komplexní kraniofaciální malformace. Hlava v tu dobu měla téměř tvar jetelového listu (cloverleaf skull). Ač bylo měření obvodu problematické – horizontálně měřený obvod hlavičky byl s výsledkem 31,5 cm (-3,9 SD), měření přes glabelu a největší vyklenutí týlní kosti (vzadu nízko při bázi lebni) pak kolem 34,5 cm, což je na 11. percentilu. Ve srovnání s údaji při narození se dalo konstatovat, že se růst obvodu hlavy jeví relativně příznivě. Délka mozkovny byla 10,4 cm (-2,6 SD) a největší šířka činila 10,1 cm (1,3 SD). Cefalický index byl 97,1 IU. Velká fontanela pak byla široce otevřená do čelní oblasti s kompenzačním nárůstem směrem vzhůru (transverzální oblouk mozkovny 27,5 cm, tj. +2,5 SD). Čelo se dalo označit za širší, šířka a výška obličejové části byly v normě. Výrazná stigmatizace nebyla shledána.

USG kyčlí v rámci screeningu skončilo s nálezem jednostranného vykloubení kyčle. Byly tak indikovány Pavlíkovy třmeny (Obr. 2).

V červenci 2021 bylo provedeno 3D CT hlavy se závěrem: komplexní kraniosynostóza, kalva s obrazem turicefalie až vzhled jetelového listu, četné defekty ve struktuře kalvy a rozšíření komorového systému supratentoriálně. Pacientka byla předána do péče neurochirurgů, kteří indikovali komplexní remodelaci lebky. K výkonu, který proběhl bez komplikací, došlo v srpnu 2021. Dívka byla po týdnu dimitována do domácí péče (Obr. 3).

Vyšetřením Array CGH (komparativní genomová hybridizace) byl potvrzen normální ženský profil: arr(X,1-22)x2. Dále pak nebyla

nalezena žádná významná CNV (variabilita počtu kopií), která by souvisela s fenotypem vyšetřovaného jedince.

V analyzovaném vzorku DNA byla v genu FGFR2 nalezena patogenní varianta c.1025G>A v heterozygotní formě. Dále byla v genu ERF nalezena pravděpodobně patogenní varianta c.1214G>A a to v heterozygotní formě.

Jako vedlejší nálezy byly nalezeny v genu PAH patogenní varianta c.1222C>T a v genu CFTR (c.1521-1523del.), obě varianty byly také v heterozygotní formě. Lze tedy konstatovat, že vyšetřovaná je přenašečkou nalezené patogenní varianty.

V analyzovaném vzorku DNA matky probandky byla v genu ERF nalezena pravděpodobně patogenní varianta c.1214G>A a dále patogenní varianta v genu PAH c.1222C>T, obě v heterozygotní formě. Patogenní varianta c.1025G>A v genu FGFR2 ani patogenní varianta c.1521 v genu CFTR nebyla nalezena.

V analyzovaném vzorku DNA otce probandky byla v genu CFTR nalezena patogenní varianta c.1521 a to v heterozygotní formě. Patogenní varianta c.1025G>A v genu FGFR2 ani patogenní varianta c.1214G>A v genu ERF ani patogenní c.1222C>T v genu PAH nebyla nalezena. Dle tohoto výsledku genetického vyšetření rodičů je riziko PAH a cystické fibrózy pro jejich další děti velmi nízké.

V srpnu 2021 byla na neurochirurgickém oddělení provedena komplexní remodelace lebky formou zvětšení mozkovny. Během hospitalizace pak byly při očních vyšetření zjištěny oboustranná hypoplazie papil a exotropie. Následné kontrolní oční vyšetření v únoru 2022 se stacionárním nálezem hypoplazie papil a výraznou regresí exotropie.

Kontrolním antropologickým vyšetřením v dubnu 2022 byl zjištěn sklon k turicefalii. V prosinci 2022 byl provedena 3D CT hlavy se stacionárním nálezem – byl indikován konzervativní postup.

V lednu 2023 proběhla dilatace choan, adenotomie, otomikroskopie a vložení gromet bilaterálně.

Celkový zdravotní stav dívky je nyní dobrý, prospívá, pacientka je bez alterace psychomotorického vývoje. Bohužel, i přes opakované ORL intervence je dýchání nosem ztížené.

Obr. 1. Věžovitá lebka, nízko posazené ušní boltce. Fotodokumentace zveřejněna se souhlasem rodičů pacientky



Obr. 2. Pavlíkovy třmeny – jednostranné vykloubení kyčle



Obr. 3. Dívka po remodelaci lebky



Diskuze

Crouzonův syndrom (CS), dříve označovaný jako kraniofaciální dysostóza či syndrom žaberního oblouku, je vzácná autozomálně dědičná porucha vznikající v důsledku mutací v receptorech pro růstové faktory fibroblastů (gen FGFR2 a FGFR3). CS je charakterizována předčasným uzávěrem koronárního švu (syntózou), méně častěji pak lambdového a sagitálního švu. Následkem této mutace má pacient dysmorfní vzhled lebky a obličej s vysokým čelem, k čemuž se přidává oploštěný týl a brachycefalie. Díky častému výskytu abnormálního spojení kostí obličeje a báze lební mají děti s touto poruchou klenuté patro, mělké orbity a hypoplazii maxily, což způsobuje exoftalmus. U některých dětí s CS se vyvinou i kožní abnormality zvané acanthosis nigricans, jež jsou způsobeny mutacemi v FGFR3. Mezi dalšími syndromy často asociované s kraniosynostózou patří Apertův syndrom, Pfeifferův syndrom a Carpenterův syndrom.

Prevalence Crouzonova syndromu je v současnosti velmi nízká. Důvod lze spatřit v četnosti, tohoto onemocnění. Dle starších dat připadá zhruba na 25 000 narozených dětí jedno nemocné, a to v běžné populaci bez ohledu na rasu a pohlaví (1). U pozdějších studií (2, 3) dokonce jedno na 60 000, což představuje přibližně 4,5 % všech případů kraniosynostózy.

Předčasný uzávěr lebečních švů způsobuje u rostoucích dětí řadu komplikací, např. zvý-

šení intrakraniálního tlaku v důsledku snížení intrakraniálního prostoru a rostoucí mozkové tkáně, epilepsii, poruchu sluchu a atrofie optického nervu.

Mezi hlavními projevy a příznaky Crouzonova syndromu tak patří široké čelo, turicefalie (tzv. věžovitá lebka), hluchota, exoftalmus, glaukom, divergentní strabismus, útlak optického nervu či obstrukční spánková apnoe. Mezi jinými neurologickými problémy to jsou pak hydrocefalus, nebo abnormality zadní části mozku (Chiari malformace). Také koarktace aorty a patentní ductus arteriosus (PDA) mohou být asociovány s Crouzonovým syndromem (4, 5).

Diagnostika toho syndromu je stanovena na základě klinického vyšetření na přítomnost kranálních anomálií a exoftalmu, také na základě genetického vyšetření a pomocí zobrazovacích metod.

Další nutné kroky k vyloučení papilodemu jsou oční vyšetření, vyšetření horních cest dýchacích (ORL) a kardiologické vyšetření včetně echokardiografie, které napomáhá vyloučit vrozené srdeční vady.

Nutno také podotknout, že mezi hlavními funkčními problémy u CS patří zvýšení intrakraniálního tlaku, exoftalmus a maxilární hypoplazie vyúsťující v obstrukční spánkovou apnoe (4).

Detekce mutace genů při genetickém testování se mezi syndromy s kraniosynostózou liší v různé míře. Obvykle je doporučeno začít s testováním na mutaci FGFR3 a následně na

FGFR2 a FGFR1. Detekce mutace u CS je nad 50 % (FGFR2), u CS s akantózou dokonce až 100 % (FGFR3). U Apertova syndromu tomu bývá kolem 98 % (FGFR2) a Pfeifferova syndromu kolem 67 % (FGFR1 a FGFR2). Detekci mutace u probanda by mělo následovat genetické testováním rodičů (5).

Při diagnostice, plánování terapie a monitoraci dalšího vývoje u Crouzonova syndromu mají zásadní roli zobrazovací metody (RTG, CT a MR). V úvodu CT a MR jsou nutné k určení strukturální anomálie lebky a k vyloučení hydrocefalu a atrofie optiku. Hodnocení extrakraniálního a intrakraniálního povrchu lebky pomocí 3D CT lze pak označit jako zlatý standard.

Vedení léčby pacientů s CS vyžaduje multidisciplinární přístup na specializovaných centrech. Chirurgická intervence je zaměřena na prevenci cerebrálních, oftalmologických a dýchacích komplikací včetně korekce kraniofaciálních dysmorfii (5).

Závěr

Kraniofaciální synostózy jsou při narození často přítomny a mohou progredovat během růstu dítěte. Crouzonův syndrom je autozomálně dominantní porucha s úplnou penetrací a proměnlivou expresivitou. Hlavní projevy zahrnující kromě kraniosynostózy, maxilární hypoplazie, exoftalmu a mnoho dalších vyžadují k prevenci komplikací včasnou chirurgickou intervenci, stejně jako disciplinované sledování u pediatra.

LITERATURA

1. Cohen MM Jr. Craniosynostosis update 1987. *Am J Med Genet Suppl.* 1988;4:99-148. doi: 10.1002/ajmg.1320310514. PMID: 3144990.
2. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Birth prevalence studies of the Crouzon syndrome: comparison of direct and indirect methods. *Clin Genet.* 1992 Jan;41(1):12-5. doi: 10.1111/j.1399-

- 0004.1992.tb03620.x. PMID: 1633640.

3. Reardon W, Winter RM, Rutland P, et al. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nat Genet.* 1994 Sep;8(1):98-103. doi: 10.1038/ng0994-98. PMID: 7987400.

4. Bhattacharjee K, Rehman O, Venkatraman V, et al. Crou-

- zon syndrome and the eye: An overview. *Indian Journal of Ophthalmology.* July 2022;70(7):2346-2354. doi: 10.4103/ijo.IJO_3207_21.

5. LeCourt LP, Elston DM, Homavirak P, et al. Crouzon Syndrome. *Medscape.* Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1117749-overview>.

Vrozená kožní melanocytóza u vietnamského novorozence s lymfangiOMEM

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.^{1,2}, MUDr. Veronika Moškořová², MUDr. Markéta Kalivodová²

¹Ústav molekulární a translační medicíny LF UP Olomouc

²Dětská klinika, LF UP a FN v Olomouci

Vrozená dermální melanocytóza (mongolské skvrny) jsou vrozená mateřská znaménka, která se nejčastěji vyskytují v lumbosakrální oblasti. Mají šedomodrou až modrozelenou barvu a oválný nebo nepravidelný tvar. Nejčastěji se vyskytují u jedinců asijského nebo afrického etnika. Tyto léze ustupují do jednoho až dvou let věku. Ačkoli se tradičně věří, že jsou neškodné povahy, ukázalo se, že se vyskytují u některých lysozomálních strádavých onemocnění. Prezentujeme vietnamského novorozence s kongenitální dermální melanocytózou, kterou jsme pozorovali při diagnostice cystického útvaru levé paže.

Klíčová slova: kongenitální dermální melanocytóza, KDM, mongolské skvrny, vietnamský novorozenec.

Congenital dermal melanocytosis in a vietnamese neonate with lymphangioma

Congenital dermal melanocytosis (Mongolian spots) are congenital birthmarks that most commonly occur in the lumbosacral region. They are grey-blue to blue-green in colour and oval or irregular in shape. They are most commonly found in individuals of Asian or African ethnicity. These lesions resolve within one to two years of age. Although traditionally believed to be harmless in nature, they have been shown to occur in some lysosomal storage diseases. We present a Vietnamese neonate with congenital dermal melanocytosis, which we observed at diagnosis of a cystic mass of the left arm.

Key words: congenital dermal melanocytosis, CDM, Mongolian spots, Vietnamese neonate.

Úvod

Kongenitální dermální melanocytóza (KDM), známá také jako mongolské skvrny nebo břidlicově šedý névus, je jednou z mnoha často se vyskytujících novorozeneckých pigmentových lézí. Jedná se o typ kožní melanocytózy, která se projevuje šedomodrými barevnými plochami od narození nebo krátce poté. KDM se vyskytuje v bederní a sakrálně-gluteální oblasti (1, 2). Výskyt je ovlivněn etnickou příslušností populace, přičemž nejvyšší prevalence je u asijské a černošské populace. V asijské populaci je to 80 % až 100 %, 96 % v černošské, 50 až 70 % u hispánské populace a méně než 10 % u bělošské populace. V Evropě se nejvíce dětí s mongolskými skvrnami rodí v Maďarsku (až 22 %).

Jde pravděpodobně o souvislost s kontakty s Huny a Mongoly ve starověku a středověku (3, 4). Obě pohlaví postihuje stejně a u většiny případů léze vymizí do jednoho roku věku, zřídka přetrvává i po šestém roce života. KDM je obvykle benigní a další laboratorní, radiologické nebo histologické vyšetření není nutné a nevyžaduje žádnou léčbu.

Vietnamská minorita je po Ukrajincích a Slovácích třetí nejpočetnější skupinou v ČR. V roce 2019 žilo na našem území 60 000 cizinců s vietnamskou národností. S dětskými pacienty s vietnamskou identitou se dnes můžeme ve zdravotnických zařízeních setkat často, a proto je vhodné seznámit se s jejich některými etnickými odlišnostmi, kterých neznalost nám může ztížit diagnostické rozhodování.

Popis klinického případu

Naše pacientka, vietnamský 20denní novorozenec, byla přeložena z regionální nemocnice pro vyšetření měkké cystické rezistence v oblasti levého ramene velikosti 50×50 mm, která byla pomocí ultrazvukového vyšetření uzavřena jako septovaná cystická expanze. Na odesílajícím pracovišti byla provedena punkce cysty s odsátím tekutiny, která byla biochemicky charakteru exsudátu, bez atypických buněk. Vzhledem k velké přítomnosti lymfocytů zvažovali diagnózu lymfangiomu. Po předoperačním vyšetření jsme dítě v celkové narkóze vyšetřili pomocí magnetické rezonance s kontrastní látkou. Na levém rameni dorzálně od hlavičky humeru bylo v podkožním tuku nalezeno septované cystické ložisko 34×20×36 mm, které se po podání



prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.
Dětská klinika LF UP a FN Olomouc
vladimir.mihal@fnol.cz

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2023;24(3):197-199

Článek přijat redakcí: 24. 5. 2023

Článek přijat k publikaci: 30. 5. 2023

kontrastní látky nesytily. Uzavřeno jako makrocystický septovaný lymfangiom. Pacientka byla u lůžka vyšetřena hematologem s pomocí tlumočnicka. Rodiče byli obeznámeni s diagnózou i navrženým konzervativním léčebným postupem. Dítě bylo z 2. fyziologické gravidity (10letý bratr zdravý), PH/PD 3 200 g/50 cm, porod byl spontánní záhlavím, v termínu, nebyla kříšena, poporodní adaptace byla bez komplikací. Matka je v dispenzarizaci endokrinologa pro sníženou funkci štítné žlázy, otec je zdravý. Dítě bylo 2. den propuštěno plně kojeno do domácí péče s doporučením pravidelných kontrol v hematologické ordinaci. Přijímajícím a ošetřujícím lékařem byly při fyzikálním vyšetření na hýždích novorozence popsány pigmentové skvrny, kterým jsem při vyšetření cystického útvaru u lůžku větší pozornost nevěnoval. Při opakovaných návštěvách ve své ordinaci jsem mnohočetné šedomodré až nazelenalé kožní plochy dominantně přítomny v gluteální oblasti, zřetelně pozoroval i na konci kojeneckého období (Obr. 1). Pokládal jsem otci, který se mnou obvykle komunikoval, otázkami, kterými jsem chtěl vysvětlit a ve skrytu duše vyloučit i potenciální neopatrné zacházení s dítětem. Vzhledem k tomu, že oba rodiče jsem znal dlouhou dobu jako velmi pečlivé a starostlivé lidi, tuto možnost jsem si nepřipouštěl. Když otec viděl, že se opakovaně vracím k otázkám, týkajícím se jejich vzniku, rozsahu a vývoje, „vysvobodil mě“ ponaučením, že všechny vietnamské děti mívají tyto skvrny od narození a ty po několika letech úplně zmizí. S nelibostí jsem přiznal svou nevědomost a po skončení ordinace jsem netrpělivě vyhledal v PubMedu první odborné publikace o mongolských skvrnách, dnes označované jako vrozená dermální melanocytoza.

Pacientku jsme opakovaně vyšetřili k posouzení potenciálního růstu makrocystického lymfangiomu pomocí ultrazvukového vyšetření. To opakovaně potvrdilo postupnou regresi, původní cysty neměly téměř žádnou tekutinovou náplň a byly tvořeny z větší části jen tlustou stěnou. Některé spolu vzájemně komunikovaly, jiné byly samostatné, největší z nich byla asi 12 mm velká (UZ vyšetření ve věku 12 měsíců). Pacientka zůstává i nadále v naší odborné péči.

Diskuze

Melanocyty jsou embryologicky odvozeny z kmenové populace melanoblastů, které

pocházejí z neurálního hřebene po uzavření neurální trubice. U lidského embrya začíná migrace ve 2,5 týdnu těhotenství (melanocyty byly v elektronovém mikroskopu prokázány v epidermis od 8. týdnu těhotenství) (5). Při normálním vývoji plodu jsou melanocyty přítomny v dermis embrya do deseti týdnů těhotenství a migrují do epidermis mezi 11. a 14. týdnem těhotenství. Do 20. týdne gestace by v dermální vrstvě neměly zůstat žádné melanocyty. U KDM **zůstávají melanocyty v dermis a aktivně produkují melanin**. Modrošedou barvu postižené kůže lze vysvětlit Tyndallovým efektem, kdy dermální **melanin rozptyluje kratší vlnové délky světla (modré světlo), které se odráží na povrchu kůže**. Extracelulární vlák-

nitý plášť chrání dermální melanocyty. Tento plášť se však během života plodu a raného dětství postupně ztrácí a ničí, čímž pigmentové zbarvení kůže postupně vymizí (1).

Termín Mongolská skvrna je nadále používán v nejnovější literatuře, i když je považován za znevažující pro některé etnické skupiny lidí. Tento kožní nálezn je vhodné označovat jako kongenitální dermální melanocytoza (KDM). S tímto označením lze souhlasit, i proto, že se jedná o specifický popisný termín (vrozený) s histopatologickým významem (dermální melanocyty). KDM je nejčastější pigmentovou lézí u novorozenců.

Erwin Otto Eduard von Bälz byl v roce 1885 považován za prvního, kdo popsal tento klinický

Obr. 1. Mnohočetné modré, modrošedé až šedočerné (oválné ložisko) skvrny na zádech a hýždích vietnamského kojence ve věku jednoho roku života



nález u japonské populace (6). Bálz identifikoval typické kožní pigmentace také u mongolské populace a mylně se domníval, že představuje zřetelný charakteristický nález v rámci této rasy. Proto vytvořil německý termín „Mongolenfleck“. Americký antropolog J. Brennemann v roce 1907 podrobně studoval „mongolské skvrny“ a přinesl i histologické charakteristiky melanocytů v dermis dětí s tímto nálezem (7). Termín Mongolská skvrna netradičně přetrvával v lékařské literatuře od roku 1964 do roku 1993 a znovu se objevil v roce 2019. Toto zjištění ilustruje, jak obtížné je změnit jméno, jakmile se zakoření ve vědecké taxonomické literatuře. Dva nedávné články publikované v roce 2019 (9, 10) vyzvaly k výhradnímu přijetí termínu KDM. Své historické místo ve vysvětlování patogeneze KDM měl i lékař A. Epstein z Prahy, který již v roce 1906 odkazoval na historickou skutečnost, že ve třináctém století mongolské hordy penetrovaly až k Olomouci a lze tedy v těchto místech přisoudit jejich pozorování vzdáleným předkům, navzdory tomu, že došlo v minulosti k velkému zředění této výrazné rasové vlastnosti. Epstein považoval jev za cennou charakteristiku mongolské rasy a myslel si, že „stačí se podívat na modré skvrny, které se výjimečně vyskytují v oblastech bílých dětí jako za abnormální a pravděpodobně je třeba je připsat k patologickým faktorům při fetálním vývoji“ (8).

Diferenční diagnóza

Existuje řada publikací, které naznačují, že KDM může souviset s vrozenými chybami metabolismu, zejména v případech, kdy je kožní melanocytóza rozsáhlá. M. Weissbluth byl první, kdo v roce 1981 rozpoznal souvislost mezi generalizovanou formou Mongolských skvrn s různými lysosomálními stádavými chorobami a mnohočetné a neobvyklé kožní skvrny označil za jejich koincidence (11). Další klinické příznaky

a symptomy mohou poukazovat na přidružené systémové onemocnění: postupné změny rysů obličeje, opakované infekce, muskuloskeletální problémy, jako je ztuhlost kloubů, nebo opoždění psychomotorického vývoje mohou naznačovat mukopolysacharidózu typu I (Hurlerův syndrom) nebo mukopolysacharidózu typu II (Hunterův syndrom). Závažné opoždění psychomotorického vývoje u dětí s mnohočetnou vrozenou kožní melanocytózou může upozornit na GM1 gangliosidózu. Cévní malformace (např. skvrny barvy portského vína) a progresivní otoky kostí a měkkých tkání mohou připomínat Klippelův-Trenaunayův syndrom. Byly hlášeny i ve spojitosti s Niemannovou-Pickovou chorobou a mannosidózou. KDM je v adolescenci třeba odlišit od jiných dermálních melanocytóz, jako je nevus Ota (melanocytární pigment kolem obličeje a očnic, obvykle v jednostranné distribuci trojklaného nervu) nebo nevus Ito (melanocytární pigment zahrnující krk, nadklíčkovou a lopatkovou oblast). Přesný mechanismus spojující KDM s vrozenými chybami metabolismu není znám, ačkoli se navrhuje mechanismus zahrnující nahromaděné metabolity ovlivňující receptory tyrozinkinázy na melanocytech, což vede k abnormální migraci melanocytů (12, 13).

Diagnóza je vždy založena na klinickém vyšetření, které ukazuje charakteristické sakrální a/nebo extrasakrální pigmentové makulární léze objevující se při narození nebo brzy po něm. Vrozené dermální melanocytózy jsou běžné benigní kožní léze charakterizované špatně ohraničenými skvrnami modrošedé, modrozelené nebo modročerné pigmentace. Více než 75 % lézí se vyskytuje v lumbosakrální nebo sakrogluteální oblasti.

Pediatři a poskytovatelé primární péče, kteří pracují s novorozenci a kojenci, se ve své praxi často setkávají s KDM. Ačkoli je KDM benigní onemocnění, které běžně samo odezní

během prvních roků života, je důležité, aby poskytovatelé zdravotní péče dokázali rozpoznat léze, které jsou pro KDM atypické, protože by mohly být známkou fyzického zneužívání nebo jiné patologie, která si zaslouží další vyšetření. Rodiče by měli být poučeni o benigní povaze tohoto kožního onemocnění, které nevyžaduje další léčbu nebo vyšetření. Ačkoli charakteristický klinický obraz špatně ohraničených, šedomodrých skvrn je obvykle diagnostický, zejména pokud se nacházejí na klasických místech, může být KDM nesprávně interpretována jako modřiny (které mají tendenci měnit barvu a poměrně rychle odeznívají), což může vést k mylným obviněním ze zneužívání dětí (14). KDM může připomínat modřiny, které se vyskytují při neúrazových traumatech. Dokumentace těchto lézí při prvním vyšetření je důležitá pro odlišení od podezření na zneužití při dalších návštěvách.

Stojí za zapamatování

- Kongenitální dermální melanocytóza (mongolské skvrny) je jednou z mnoha se vyskytujících novorozeneckých pigmentových lézí.
- Obě pohlaví postihuje stejně a u většiny případů postupně vymizí do 6 let.
- Nejčastěji se vyskytují u jedinců asijského nebo afrického etnika.
- Více než 75 % lézí modrošedé až modrozelené barvy se vyskytuje v lumbosakrální nebo sakrogluteální oblasti.
- Generalizovaná nebo atypická forma kongenitální dermální melanocytózy se vyskytuje ve spojení s některými lysosomálními stádavými chorobami.

*Tato práce byla podpořena
Ministerstvem školství, mládeže
a tělovýchovy České republiky (LO1304).*

LITERATURA

1. Gupta D, Thappa DM. Mongolian spots: How important are they? *World J Clin Cases*. 2013;16(18):230-232.
2. Yale S, Tekiner H, Yale ES. Reimagining the terms Mongolian spot and sign. *Cureus*. 2021;13(12):e20396. doi: 10.7759/cureus.20396. PMID: 35036226; PMCID: PMC8752411.
3. Jacobs AH, Walton RG. The incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics*. 1976;58(2):218-222.
4. Cordova A. The Mongolian spot: a study of ethnic differences and a literature review. *Clin Pediatr (Phila)*. 1981;20(11):714-719.
5. Stanford DG, Georgouras KE. Dermal melanocytosis: a clinical spectrum. *Australas J Dermatol*. 1996;37(1):19-25.
6. Bälz E. Die körperlichen Eigenschaften der Japaner. *Mitt dtsh Ges Natur-u Völkerkunde Ostasiens*. 1885;4:35-103.

7. Brennemann J. The sacral or so-called "Mongolian" pigment spots of earliest infancy and childhood, with especial reference to their occurrence in the American negro. *American Anthropologist*. 1907;9(1):12-30.
8. Epstein A. Ueber den blauen Kreuzfleck und andere mongoloide Erscheinungen bei Europäischen Kindern. *Jahrbuch für Kinderheilkunde*. 1906;60-73.
9. Zhong CS, Huang JT, Nambudiri VE. Revisiting the history of the „Mongolian spot“: the background and implications of a medical term used today. *Pediatr Dermatol*. 2019;36:755-757.
10. Prose NS. Bringing an end to the „Mongolian spot“. *Pediatr Dermatol*. 2019;36:758.

11. Weissbluth M, Esterly NB, Caro WA. Report of an infant with GM1 gangliosidosis type I and extensive and unusual mongolian spots. *Br J Dermatol*. 1981;104:195-200.
12. Hanson M, Lupski JR, Hicks J, et al. Association of dermal melanocytosis with lysosomal storage disease: clinical features and hypotheses regarding pathogenesis. *Arch Dermatol*. 2003;139(7):916-920.
13. Franceschini D, Dinulos JG. Dermal melanocytosis and associated disorders. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(4):480-485.
14. Kettner M, Birngruber CG, Niess C, et al. Mongolian spots as a finding in forensic examinations of possible child abuse-implications for case work. *Int J Legal Med*. 2020;134(3):1141-1148.

Podpora kojení nezralého novorozence

Mgr. Jana Kučová, Ph.D.

Oddělení neonatologie, Fakultní nemocnice Ostrava

Dosažení plného kojení nezralého novorozence je výzvou pro zdravotníky i pro matky, které porodily předčasně. K naplnění tohoto cíle je nutné udržet laktaci matky často i několik týdnů, než budou zahájeny první pokusy o kojení. Do doby, než bude dítě schopné koordinovat sání, dýchání a polykání, je možné implementovat do péče o nezralého novorozence mnoho intervencí, které mohou následné kojení usnadnit. Jde především o kontakt skin to skin, orální motorické intervence a alternativní metody krmení. Opomíjená by neměla zůstat podpora emoční stability ženy a podpora kojení i po propuštění dítěte do domácí péče.

Klíčová slova: nezralý novorozenec, kojení, výživa, mateřské mléko, laktace, jednotka intenzivní péče o novorozence.

Support of breastfeeding a premature newborn

Achieving full breastfeeding of a premature newborn is a challenge for health professionals as well as for mothers who have given birth prematurely. To achieve this goal, it is necessary to maintain the mother's lactation, often for several weeks, before the first attempts at breastfeeding are initiated. Until the baby is able to coordinate sucking, breathing, and swallowing, it is possible to implement many interventions in the care of the premature new-born that can facilitate subsequent breastfeeding. It is mainly the skin-to-skin contact, oral motor interventions, and alternative feeding methods. Support for a woman's emotional stability and support for breastfeeding should not be neglected even after the child is released to home care.

Key words: preterm newborn, breastfeeding, nutrition, breast milk, lactation, neonatal intensive care unit.

Úvod

Pro matku, která nebyla na předčasně narození dítěte připravená, může být emocionálně velmi náročný zdlouhavý proces k dosažení kojení. Vyžaduje podporu zdravotníků, kteří mají jednotnou strategii. Snaha zdravotníků krmit dítě mateřským mlékem vlastní matky je obvykle úspěšná. Matky jsou podporovány v úsilí odstříkávat či odsávat mateřské mléko časně po porodu. Méně úspěšný se může zdát přechod od sondy k plnému kojení. V této cestě používají jednotky intenzivní péče o novorozence různé strategie. Ty mohou být do značné míry závislé na možnostech zdravotnického zařízení zajistit společnou hospitalizaci matky a dítěte nebo na možnostech matky trávit čas se svým předčasně narozeným dítětem. Při nedostupnosti matky pro své dítě je důležité

zvolit individuální postup, který minimalizuje riziko neúspěchu při přechodu ke kojení.

Výhody mateřského mléka pro nezralého novorozence

Mateřské mléko je optimální výživou pro nezralého novorozence. Přináší řadu zdravotních výhod, snižuje riziko komorbidit a dlouhodobě pozitivně ovlivňuje zdravotní stav dítěte (1). Z tohoto důvodu je nutná podpora přirozené výživy nejen u fyziologických, ale také u předčasně narozených novorozenců.

Překážku v kojení může představovat nejen fyziologická nestabilita nezralých novorozenců a nutnost dechové a nutriční podpory, ale také separace matky a dítěte nebo zdravotní komplikace u matky (2). Dosažení kojení nezralých novorozenců je možné zejména indivi-

duálním přístupem, který zohledňuje gestační stáří novorozence, jeho věk, přidružené nemoci, aktuální klinický stav a orálně motorické schopnosti sát. U matky je poté významným prostředkem k výlučnému kojení neomezený přístup k dítěti a intervence, související se zapojením do péče o dítě, což má pozitivní dopad na její psychickou stabilitu (2). Na druhou stranu však matka nesmí vnímat tlak na poskytování mateřského mléka pro dítě nebo kojení. Nedostatečné množství odstříkaného mateřského mléka nebo nezdařilé úvodní pokusy o kojení může matka vnímat jako selhání, což dále zvyšuje riziko neúspěšného kojení (3).

Jednotný přístup

Úsilí o kojení nezralého novorozence může zmařit nejednotný postup personálu.

Mgr. Jana Kučová, Ph.D.

Oddělení neonatologie, Fakultní nemocnice Ostrava
jana.kucova@fno.cz

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2023;24(3):200-204

Článek přijat redakcí: 11. 1. 2023

Článek přijat k publikaci: 26. 1. 2023

Proto by měla být k dispozici jasná strategie výživy, kterou se personál řídí a plně ji dodržuje. Negativně na matky působí také časté změny strategie. Dále pak kritický, nebo naopak lhostejný postoj zdravotníků vůči matkám. Pozitivně vnímána kontinuita péče v oblasti kojení se odráží na důvěře v péči o dítě a na zlepšení emočního stavu matky (3). Pro jednotný přístup je ideální písemné zpracování zásad pro výživu. Tyto materiály mohou zahrnovat indikaci pro podání darovaného mateřského mléka, fortifikace nebo formule. Veřejně dostupné pro matky by měly být zásady kojení, dodržované zdravotnickým zařízením (2). Jako výhodné se zdá vyčlenění personálu, který kojení aktivně propaguje a zajišťuje opakovaná školení personálu.

Laktační poradkyně, které jsou pro účely podpory kojení předčasně narozených novorozenců vyčleněny, mohou poskytovat matkám individuální poradenství prenatálně i postnatálně. Bylo potvrzeno, že tato intervence pozitivně ovlivňuje úspěšnost kojení při dimisi dítěte i v dalším období (4). Poradenství má být zaměřeno na podporu a udržení laktace, bezpečnou manipulaci s mateřským mlékem a nastínění plánu kojení. Doplněno pak může být poradenstvím v oblasti výživy kojící matky a péčí o prsy.

Zahájení a udržení laktace

Mezi prvořadé cíle v péči o nezralé novorozence, související s podporou kojení, patří zahájení a udržení laktace u matky. Náročnost této intervence se zvyšuje s nižším gestačním týdnem dítěte. Zavedení orálního krmení u novorozenců s nižším gestačním týdnem je obtížné a oddálené, často i o několik týdnů. Pozornost zdravotníků se soustředí na edukaci matky v možnostech a frekvenci odstříkávání mléka. První sběr kolostra by měl být proveden 3–6 hodin po porodu (5). Někteří autoři však doporučují zahájit odstříkávání mateřského mléka do 1 hodiny po porodu (6, 7).

Po porodu je doporučeno odsávat či odstříkávat mateřské mléko ve 2–3hodinových intervalech, včetně noci. Tato frekvence je pro zahájení laktace důležitá zejména v prvních dvou týdnech po porodu. V dalším období je pro dostatečnou laktaci důležité odsávat ma-

teřské mléko alespoň 6× denně. Odsávání by mělo být ukončeno až po vyprázdnění prsu, kdy jsou z prsu vylučovány pouze kapky mléka, což je obvykle za 15–25 minut. Po dosažení plné laktace se čas, nutný pro vyprázdnění prsu, obvykle snižuje. Doporučení pro frekvenci a délku odsávání by však měla zohlednit také individualitu matky a přizpůsobit se jejím pocitům a potřebám (5).

Sběr mateřského mléka

Matky předčasně narozených novorozenců mohou ke sběru mateřského mléka využít metodu ručního odstříkávání. Tato metoda je však preferovaná zejména při krátkodobém využití. Pro dlouhodobé udržení laktace je vhodné využití odsávaček mateřského mléka. Při dlouhodobé nemožnosti kojení, zejména extrémně a velmi nezralého novorozence, je doporučována dvoufázová elektrická odsávačka, která má být upřednostněna před odsávačkou manuální (5, 8). V prvních dvou týdnech po porodu byla prokázána vyšší účinnost při současném odsávání obou prsů ve srovnání se sekvenčním odsáváním pouze jednoho prsu. Čas odsávání je, při současném odsávání z obou prsů, v prvních dnech 15 minut. Po nástupu laktace je však tento čas považován za minimální. Vhodně zvolená velikost prsního nástavce nebrání ejekci mateřského mléka a může tak kvantitativně ovlivnit výsledek odsávání. Může rovněž zabránit poškození bradavky při odsávání (5).

Důležitým předpokladem bezpečného podání získaného mateřského mléka dítěti je správná manipulace s odsávačkou, zejména dodržování hygienických zásad. Matky by měly být s těmito zásadami náležitě seznámeny. Také následná manipulace s odsátým mateřským mlékem je zásadní. Řídí se platnou legislativou. Mateřské mléko lze skladovat při teplotě +4 °C maximálně 24 hodin. Pro delší uskladnění je možné jej zmrazit na teplotu -18 °C. Takto uskladněné mléko musí být spotřebováno do 3 měsíců. Po rozmrazení je nutné mateřské mléko spotřebovat do 24 hodin. Je-li to možné, pro výživu nezralého novorozence by mělo být preferováno čerstvé mléko, u kterého jsou, na rozdíl od zmrazeného mateřského mléka, plně zachovány bioaktivní vlastnosti (8, 9).

Emoční stabilita žen po předčasném porodu

Je nutné mít na paměti, že ženy po předčasném porodu mohou procházet krizí, spojenou se strachem, úzkostí, beznadějí a kolísáním emocí. Tyto faktory mohou negativně ovlivnit laktaci. Také obvyklý opožděný nástup mateřské identity může vést k opoždění laktace. Proto by všechny matky měly obdržet intervence zaměřené na podporu laktace. Mezi ně patří například neomezovaný kontakt s dítětem, fyzický kontakt s dítětem a péče poskytovaná v duchu filozofie Family Centered Care (3, 10). Častý kontakt matky s dítětem se navíc odráží v schopnosti matky rozpoznat chování dítěte, což je považováno za důležitý faktor pro způsobilost matky své dítě krmit (11). Neméně důležité pro emoční stabilitu matek předčasně narozených novorozenců je plánování krmení společně s ošetřujícím personálem. Tento proces umožní realistická očekávání matek. Pro matky je rovněž zásadní dodržení dohodnutého harmonogramu krmení, na kterém se mohou podílet. Výzkumy potvrdily pochybnosti matek o důležitosti jejich mateřské role, když přišly v dohodnutý čas za svým hospitalizovaným dítětem, které však již personál nakrmil (12). Podceňována by proto neměla být výměna informací mezi personálem pečujícím o dítě a matkou.

Kontakt skin to skin

Opakovaně bylo potvrzeno, že úspěšnost laktace a kojení může ovlivnit kontakt skin to skin, případně jiné formy fyzického kontaktu po porodu a v následném období (13). Tato forma kontaktu s dítětem pozitivně ovlivňuje emoční ladění matky a vede ke zvýšení produkce mateřského mléka (14). Dle klinického stavu by měl být skin to skin kontakt realizován co nejčastěji (2). Doporučován je i u extrémně nezralých novorozenců či novorozenců na dechové podpoře (5).

Péče zaměřená na rodinu

Významným faktorem v podpoře kojení je filozofie Family Centered Care, která považuje rodiče za nejdůležitější osoby v životě dítěte, které mají, v rámci možností, převzít péči o své dítě pod dohledem zdravotníků. Součástí této filozofie je nejen participace na péči o dítě, ale rovněž sdílení informací

a respekt k rozhodnutí rodičů, včetně rozhodnutí o výživě dítěte. Vždy by však mělo jít o informované rozhodnutí. To do značné míry záleží na kvalitě vytvořeného vztahu mezi rodiči a zdravotníky (15).

Významné je poradenství v oblasti kojení a laktace co nejdříve po porodu (16). Úvodní informace, předané sestrou nebo laktiční poradkyní, mohou posílit matku v její roli. Snižují negativní pocity matky, že nemůže pro své dítě nic udělat. Cílem úvodní edukace je tedy nejen podpora laktace, ale také eliminace stresu.

Kojení může být ovlivněno také zájemem pro rodiče, které by mělo poskytovat ve zdravotnickém zařízení prostor pro odsávání mléka nebo kojení dítěte. Ideální je co nejčasnější společný pobyt matky a dítěte, a tedy možnost trvalého společného kontaktu. Neméně významná je také možnost společného pobytu matky s otcem u dítěte. Otec může vzbuzovat u matky pocit jistoty a podpořit ji v úsilí kojit (15).

V případě, že oddělení nemá dostatek prostor pro společný pobyt matky a dítěte, mělo by být zajištěno alespoň pohodlné sezení u inkubátoru nebo lůžka novorozence. Toto místo by rodičům mělo poskytovat alespoň základní stupeň soukromí, eliminaci hluku a světla (15).

Orofaryngeální kolostrum

Pojem orofaryngeální kolostrum označuje kolostrum podané novorozenci perorálně. Na rozdíl od orogastrického krmení nevyžaduje schopnost dítěte sát a polykat. Kolostrum je aplikováno v množství 0,2 ml pomocí štětčičky nebo aplikátoru s bavlněným hrotem na sliznici dutiny ústní, kde dochází k absorpci. Výhodou jsou nejen imunomodulační účinky, ale takto podané kolostrum zlepšuje také toleranci krmení při časném zahájení výživy (16, 17, 18). Jestliže je orofaryngeální kolostrum podáváno nezralým novorozencům pravidelně před zahájením kojení, úspěšnost prvního kojení je vyšší (19). Pro zajištění dostupnosti kolostra časně po porodu je ideální zahájit jeho odstříkávání již antenálně. S ohledem na riziko předčasného porodu by mělo být k antenální expresi kolostra přistoupeno až při potvrzené nevyhnutelnosti předčasného porodu (20).

Orální motorické intervence

Schopnost kojení nezralého novorozence je ovlivněna negativními zkušenostmi dítěte v dutině ústní a v okolí úst při poskytování léčebné nebo ošetrovatelské péče. Mezi tyto intervence patří odsávání, fixace sond nebo endotracheální kanyly a distenční terapie. Orofaciální citlivost je vystupňovaná a může narušit funkci orofaciálního komplexu. Narušená může být efektivita sání a souhra sání, dýchání, polykání (21).

Předpokladem úspěšného kojení je soulad funkcí orofaciálního komplexu: neporušené senzory, orálně motorických kompetencí, neurobehaviorálního stavu, zralosti gastrointestinálního traktu. Nezralost orofaciálního komplexu je přímo úměrná gestačnímu stáří novorozence. Jedním z prostředků, které mohou pomoci zlepšit účinnost sání, je **orofaciální stimulace**. Při ní jsou stimulovány ústní svaly a struktury obličeje (tvář, horní ret, čelist, dásně, vnitřní tvář, jazyk a měkké patro). Stimulace je tedy prováděna extraorálně, periorálně a intraorálně, obvykle logopedem. Je doporučována pro novorozence v postkoncepčním věku 28–32 týdnů po dobu 10–15 minut před krmením (21, 22, 23).

Schopnost novorozence sát mléko je závislá na koordinaci sání, polykání a dýchání. Jestliže nejsou u dítěte dosaženy tyto orální kompetence, mělo by být zahájeno **nonnutritivní sání**, které podporuje u dítěte schopnost sát a přechod k orálnímu krmení (24, 25). Dle některých autorů je možné zařadit tuto intervenci do péče u dětí od 26. týdne gestace, jestliže je jejich klinický stav stabilní. Předpoklady k nonnutritivnímu sání jsou však také ovlivněny individuálními schopnostmi dítěte (26). Nonnutritivní sání slouží rovněž k eliminaci bolesti a stresu u nedonošeného novorozence. Doporučeno je 5–10 minut před orálním krmením nebo během krmení sondou, aby dítě spojilo sání s pocitem naplnění žaludku. Tato intervence podporuje fyziologickou stabilitu během krmení a zvyšuje objem vypitého mléka (2, 11, 26).

Nonnutritivní sání je možné praktikovat pomocí **šidítka**, jestliže není matka dítěte k dispozici. Přestože je použití šidítek v souvislosti s kojením diskutovaným tématem, dle výzkumů nebyla délka exkluzivního či parciálního kojení nezralých novorozenců sáním

šidítek ovlivněna. Některé studie potvrzují, v souvislosti s nabízením dudlíků předčasně narozeným novorozencům bez omezení, zkrácení přechodu od výživy gastrickou sondou k plnému perorálnímu příjmu stravy o 3 dny, ve srovnání s předčasně narozenými novorozenci, kterým nebyly dudlíky nabízeny (2, 25).

Jestliže je matka u dítěte přítomná, může být dítě stimulováno k **sání prstu** matky. Tato intervence vyžaduje důkladnou hygienu rukou. Nonnutritivní sání je zahájeno stimulací spodního rtu novorozence, poté je vložen prst matky do úst dítěte, kde je stimulován jazyk od špičky směrem dozadu, dokud se neobjeví sací pohyby (26).

Další možností nonnutritivního sání jsou prefeeding aktivity (2). Mezi ně patří **nevýživné kojení**. Při něm se u novorozence, přiloženého k vyprázdněnému prsu, zlepšuje intraorální propriocepce a stimulace. V nonnutritivním sání by mělo být pravidelně pokračováno, jestliže jej novorozenec toleruje a nevykazuje známky fyziologické nestability či stresu. Cílem nonnutritivního sání je příprava k nutritivnímu sání. U matek může být příjemnou aktivitou s nízkým rizikem negativního dopadu, jelikož cílem přiložení dítěte k prsu není výživa. Nonnutritivní sání ovlivňuje pozitivně také fyziologické funkce a neklid dítěte. Rychlost sacích pohybů je, ve srovnání s nutritivním sáním, výrazně vyšší. Nároky na polykání jsou naopak nižší, jelikož novorozenec polyká pouze své sekrety. Kombinace nonnutritivního sání a kontaktu skin to skin je oboustranně výhodná pro matku i dítě (12, 21).

Mezi intervence, zaměřené na podporu kojení, může patřit také **stimulace** během krmení. Jedná se o periorální podporu tváří palcem a ukazováčkem pečující osoby. Dolní čelist je podepřena prostředníčkem, což zajistí její elevaci a stabilizaci. Mezi benefity této praxe patří zlepšení fyziologické stability během krmení, zkrácení pauz během sání, zvýšení rychlosti příjmu potravy a objemu vypitého mléka (11, 27). Nevýhodou je nutnost proškolení ošetrovatelského personálu v této technice nebo dostupnost specialistů, kteří mají kompetenci poskytovat tuto intervenci.

Alternativní metody krmení

Nezralí novorozenci, u kterých není přítomná koordinace sání, polykání a dýchání,

jsou krmeni gastrickou sondou. Přechod od sondy ke kojení je zcela individuální. Důležité je zejména správné načasování. Vhodným prostředkem je sledování známek připravenosti k zahájení krmení. Využité mohou být různé nástroje, sestavené za tímto účelem. Příkladem může být Infant-Driven Feeding Scale. Ve třech částech tohoto hodnotícího nástroje je posuzována připravenost dítěte k zahájení orálního příjmu potravy, kvalita kojení nebo krmení z kojenecké láhve a technika krmení. Správné načasování zahájení orálního krmení může zabránit chybné strategii krmení při úsilí o dostatečný příjem vypitého mléka. K dosažení tohoto cíle může ošetřující personál zcela nevhodně volit savičku s větším otvorem nebo nadměrný záklon hlavy dítěte pro využití gravitace k usnadnění příjmu stravy (28).

Není-li možný přímý přechod od sondy ke kojení, je nutné nezralého novorozence krmit alternativním způsobem. Přestože je doporučováno volit metody, které podporují kojení, ani mezi odborníky nepanuje shoda, která metoda je nevhodnější. Vždy by však měl alternativní metodě orálního krmení předcházet pokus o kojení (2, 3, 29).

Krmení z **kádinky** se jeví jako nenáročná metoda. Je však pomalá, orálně-motorické pohyby dítěte jsou odlišné než u kojení a novorozenec může být ohrožen aspirací. Krmení z kádinky může být doporučeno nezralým novorozencům pro dlouhodobé i krátkodobé použití (2).

Krmení **sondou po prstu** je doporučeno pro krátkodobé použití u nezralých novorozenců. I při něm jsou orálně-motorické pohyby odlišné od kojení. Výsledky kojení jsou však s přechodem od sondy přes tento způsob výživy lepší (2).

Podávání stravy **lžičkou** je rovněž doporučováno pouze pro krátkodobé použití, avšak pouze pro lehce nezralé novorozence s dobrou koordinací sání a polykání. Výhodou by mohla být možnost manuálního odstříkání kolostra na lžičku s následným bezprostředním podáním dítěti. Orálně-motorické pohyby jsou při tomto způsobu krmení odlišné od kojení (2).

Využití **stříkačky** pro alternativní způsob krmení nezralého novorozence je možné jak samostatně, tak i jako doplněk při kojení, při

kterém se konus stříkačky vloží do koutku úst dítěte. Krmení stříkačkou je doporučeno ke krátkodobému krmení u lehce nezralých novorozenců s dobrou koordinací sání a polykání (2).

Mnohem výhodnější pro podporu přísátí k prsu a sání je použití **suplementoru**. Jeho nevýhodou je však nepohodlná manipulace a vyšší cena. Tato metoda může být používána dlouhodobě u lehce nedonošených novorozenců s dobrou koordinací sání a polykání (2).

Podání stravy lahvičkou se **savičkou** umožňuje překrmování novorozence a zvyšuje riziko aspirace. Při tomto způsobu krmení je nutná koordinace sání, polykání a dýchání. Může být používáno dlouhodobě (2). Při použití savičky je významným faktorem úspěšnosti krmení rychlost průtoku mléka přes savičku. Je-li příliš velká, může způsobit fyziologickou nestabilitu dítěte. Rozdíly v použitých savičkách mohou být velké, dle některých výzkumů se mohou pohybovat od 4,2 do 31,3 ml/minutu (30). Orálně-motorické pohyby při krmení z láhve jsou však odlišné než u kojení (2). Krmení z láhve vyžaduje méně sacích pohybů k získání stejného objemu mléka než při kojení. Dochází k neadekvátní stimulaci dutiny ústní s dopadem na funkci mimických a žvýkacích svalů a formování nosu a orofaciální oblasti. Následně je negativně ovlivněna kvalita dýchání nosem. Pozorován je nežádoucí dopad na svaly pletenců, trupu, tonusové zrání, posturu a zrání tělesného schématu (21).

Kojení

Pro zahájení kojení je důležité správné načasování. Překážkou obvykle tvoří neinvazivní dechová podpora nCPAP. Dle některých autorů nevede snaha o zahájení krmení dětí, s tímto typem dechové podpory, k rychlejšímu orálnímu krmení. Krmení těchto dětí představuje riziko aspirace, desaturace, kardiopulsační nestability a zvýšeného energetického výdeje (24). Nezralost novorozence ovlivňuje schopnost koordinace sání, dýchání a polykání. Schopnost rytmického polykání se objevuje po 32. týdnu gestace, rytmické sání nastupuje o 2 týdny později. Koordinované sání se může u nezralých novorozenců objevit v rozmezí 34.–42. týdne postkoncepčního věku (21). Obavy z kojení se týkají zejména fyzi-

logické instability. Může se zdát, že nezralého novorozence kojení zatěžuje více než krmení z láhve. Výzkumy však opakovaně potvrdily, že fyziologická instabilita je signifikantně vyšší při krmení z láhve (11, 31).

Je běžné, že během společné hospitalizace matky a nezralého novorozence dohlíží nad výživou dítěte ošetřující personál. Často usměrňuje jak frekvenci krmení, tak i porce vypitého mléka. Kojení probíhá dle předem stanoveného plánu. Výsledky mnoha výzkumů však poukazují na výhody kojení na přání dítěte (on demand). Takový management výživy může vést ke zvýšení pozitivních zkušeností s krmením a následně dlouhodobým dovednostem v této oblasti. Vzhledem k nezralosti dítěte však takové krmení nemusí být zvládnutelné od počátku (16, 32). Dítě se během kojení unavuje, snižuje podtlak sání, které se stává méně účinné (7). S postupným vyzráváním však může být dítě převedeno na částečné kojení na vyžádání, což v praxi znamená, že kojení je zahájeno na základě náznaků hladu dítěte a ukončeno, jakmile dítě přestane sát. Dokrmeno je pak jinou metodou. Postupně může být převedeno plně na kojení na vyžádání (16).

Úspěšností kojení souvisí s polohou dítěte u kojení. Ta ovlivňuje svalový tonus, posturu a techniku kojení (21). Bez adekvátní podpory není dítě schopné zůstat přísáté u prsu s rovným trupem a krkem. Jeho svalový tonus klesá, dítě se dostává do schoulené pozice. Nízké svalové napětí má za následek špatné přísátí a méně účinné sání. Pro nezralé novorozence je vhodná zejména poloha tanečníka nebo boční poloha. Vždy musí být v linii osa hlavy, krk a páteř dítěte. Důležitá je podpora hlavičky dítěte (31).

Podpora kojení po dimisi

Po propuštění nezralého novorozence lze předpokládat potřebu matek v podpoře při přechodu z částečného kojení na exkluzivní kojení nebo v udržení exkluzivního kojení. Za nejrizikovější období k ukončení kojení je označován první měsíc po ukončení hospitalizace dítěte. Doporučené jsou ústní i písemné informace a zajištění kontinuity péče při převzetí dítěte poskytovatelem primární péče. Optimální je možnost návštěvy laktační poradny. Neméně důležitá může být i podpůr-

ná skupina matek nebo laických laktačních poradkyň. Cílem péče by mělo být výlučné kojení do 6 měsíců korigovaného věku (2, 16).

Závěr

Mateřské mléko vlastní matky je pro své benefity první volbou výživy nezralého novorozence (33). Cílem zdravotníků pečujících

o předčasně narozeného novorozence, je nejen podpora matky v poskytování mateřského mléka svému dítěti (6, 7), ale také podpora kojení. Prostředkem k naplnění tohoto cíle jsou intervence, které je možné zařadit do péče o dítě ještě před dosažením vývojové zralosti k orální výživě (24, 25). Vzhledem k tomu, že není dosud dostupný jednotný pos-

tup přechodu od sondy ke kojení nezralých novorozenců, v praxi se musíme spolehnout na informace o benefitech či nevýhodách jednotlivých intervencí, které při výživě dítěte uplatňujeme. Rozhodování o vhodném postupu je ovlivněné nejen individualitou dítěte, ale také „dostupností“ matky a její spoluprací.

LITERATURA

- Hoban R, et al. Maternal production of milk for infants in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol.* 2021;45(2):1-11.
- WHO. Protecting, Promoting and Supporting Breastfeeding: The Baby-Friendly Hospital Initiative for Small, Sick and Preterm Newborns. Geneva: World Health Organization & United Nations Children's Fund (UNICEF);2020.
- Nygvist KH, et al. Expansion of the Ten Steps to Successful Breastfeeding into Neonatal Intensive Care: Expert Group Recommendations for Three Guiding Principles. *J Hum Lact.* 2012;28(3):289-296.
- Sujata S, et al. Effect of antenatal and postnatal individualized counseling of mothers on exclusive human milk feeding in preterm infants during hospital stay and at discharge: A randomized controlled trial. *J Neonatal Nurs.* 2022;28(1):31-36.
- Abrams AA, Hurst NM. Breast milk expression for the preterm infant. *Medlib [Internet].* 2022 [cited 2022 Oct 14]. Available from: <https://www.medlib.ir/uptodate/show/5044>.
- Boies EG, Vaucher YE. ABM Clinical Protocol #10: Breastfeeding the Late Preterm (34–36 6/7 Weeks of Gestation) and Early Term Infants (37–38 6/7 Weeks of Gestation), Second Revision 2016. *Breastfeed Med.* 2016;11(10):494-500.
- Geddes DT, et al. Characterisation of sucking dynamics of breastfeeding preterm infants: a cross sectional study. *BMC Pregnancy & Childbirth.* 2017;17:386.
- Parker MG, et al. Promoting Human Milk and Breastfeeding for the Very Low Birth Weight Infant. *Pediatrics.* 2021;148(5):e2021054272.
- MZ ČR. Vyhláška Ministerstva zdravotnictví 137/2004 o hygienických požadavcích na stravovací služby a o zásadách osobní a provozní hygieny při činnostech epidemiologicky závažných.
- Cuttini M, et al. Breastfeeding Outcomes in European NICUs: Impact of Parental Visiting Policies. *Arch Dis Child Fetal*

- Neonatal Ed. 2018;104(2).
- Dodril P. Feeding Difficulties in Preterm Infants. *ICAN.* 2011;3(6):324-331.
- Nye C. Transitioning Premature Infants from Gavage to Breast. *Neonatal Network.* 2008;27(1):7-13.
- Niela-Vilén H, et al. Predictors of Breastfeeding Initiation and Frequency for Preterm Infant in the NICU. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2016;45(3):346-358.
- Tvrzová I, Ratiborský J. Metoda klokánkování u předčasně narozených dětí na jednotce intenzivní péče. *Pediatr. praxi.* 2018;19(1):57-59.
- Lv B, et al. Family Centered Care Improves Clinical Outcomes of Very-Low-Birth-Weight Infants: A Quasi- Experimental Study. *Front Pediatr.* 2019;7:138.
- Theurich MA, McCool-Myers M, Koletzko B. Supporting Breastfeeding of Small, Sick and Preterm Neonates. *Semin Perinatol.* 2021;45(2):151387.
- Glass KM, Greecher CP, Doheny KK. Oropharyngeal Administration of Colostrum Increases Salivary Secretory IgA Levels in Very Low-Birth-Weight Infants. *Am J Perinatol.* 2017;34(14):1389-1395.
- Panchal H, Athalye-Jape G, Patole S. Oropharyngeal Colostrum for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2019;10(6):1152-1162.
- Menekse D, et al. Can Oral Administration of Colostrum Increase the Success of First Breastfeeding in Premature Babies? A Study of Four Cases. *BJMS.* 2022;21(4):912-917.
- Chapman T, Pincombe J, Harris J. Antenatal Breast Expression: A Critical Review of the Literature. *Midwifery.* 2013; 29(3):203-210.
- Chvílová Weberová M. Nedonošenost a orofaciální komplex ve vývojových souvislostech. *Listy klinické logopedie.* 2017;1(2):31-39.
- Babitha D, Appavu S. Effectiveness of Oral Stimulation

- on Improving Sucking Reflex among Pre-Term Infants. *AJ-NER.* 2021;11(1).
- Rosa Pereira K, et al. Impact of a Pre-feeding Oral Stimulation Program on First Feed Attempt in Preterm Infants: Double-blind Controlled Clinical Trial. *PLoS One.* 2020;15(9):e0237915.
- Azuma D, Maron JL. Individualizing Oral Feeding Assessment and Therapies in the Newborn. *Research and Reports in Neonatology.* 2020;10:23-30.
- Tolppola O, et al. Pacifier Use and Breastfeeding in Term and Preterm Newborns – a Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2022;181:3421-3428.
- Noori F, et al. The Effect of Non-nutritive Sucking by Mothers on Full Oral Feeding Attainment in Preterm Neonates. *J Compr Ped.* 2018;9(1):e59657.
- Bowden VR, Greenberg CS. *Pediatric Nursing Procedures*, Philadelphia: Wolters Kluwer; 2012.
- Kleinerová M. Logopedická diagnostika poruch polykání a obtíží spojených s krmením v dětském věku – zahraniční přístupy dostupné v ČR. *Listy klinické logopedie.* 2021;2:12-15.
- Briere CE, et al. Direct-breastfeeding Premature Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Hum Lact.* 2015 Aug 31(3):386-392.
- Bell N, Handing C. An Investigation of the Flow Rates of Disposable Bottle Teats Used to Feed Preterm and Medically Fragile Infants in Neonatal Units Across the UK in Comparison with Flow Rates of Commercially Available Bottle Teats. *Speech, Lang. Hear.* 2019;22(4):227-235.
- Genna W. *Supporting Sucking Skills in Breastfeeding Infants*. Sudbury: Jones and Bartlett Pub Inc. 2016.
- Dietrich LJ, Blanco C. Oral Feeding of Preterm Infants in the NICU: Interventions and Outcomes. *Newborn.* 2022; 1(1):104-108.
- Kumar RK et al. Optimizing Nutrition in Preterm Low Birth Weight Infants – Consensus Summary. *Front Nutr.* 2017;4(20):1-9.

IX. KONGRES ČESKÝCH A SLOVENSKÝCH DĚTSKÝCH GASTROENTEROLOGŮ

5.–7. 10. 2023 / Olomouc, Central Park Flora

Přihlaste se do 31. 8. 2023 za zvýhodněný poplatek 2 000 Kč.

ORGANIZAČNÍ SEKRETARIÁT

REGISTRACE A UBYTOVÁNÍ: Ing. Zuzana Tesařová, + 420 777 557 417, tesarova@solen.cz

ORGANIZAČNÍ ZAJIŠTĚNÍ: Markéta Slezáková, + 420 721 135 146, slezakova@solen.cz

AKTIVNÍ ÚČAST: Mgr. Eva Kolbingerová, +420 773 779 632, kolbingerova@solen.cz

PLÁNOVANÉ PROGRAMOVÉ BLOKY:

- Nespecifické střevní záněty
- Celiakie
- Eozinofilní ezofagitida a potravinové alergie
- Hepatologie
- Výživa
- Endoskopie
- Varia



Registrace a více informací o akci na www.kongresgastroenterologie.cz

Zaznělo na Kongrese pediatriů a dětských sester

12.–13. 5. Olomouc

KONGRES PEDIATRŮ
A DĚTSKÝCH SESTER



39.
dny praktické
a nemocniční pediatrie

12.–13. 5. 2023
OLOMOUC

Infantilní hemangiomy u dětí v klinické praxi

MUDr. Josef Mališ

Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol a 2. LF UK v Praze

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Kongres pediatriů a dětských sester a 39. dny praktické a nemocniční pediatrie 12.–13. 5. 2023 v Olomouci.

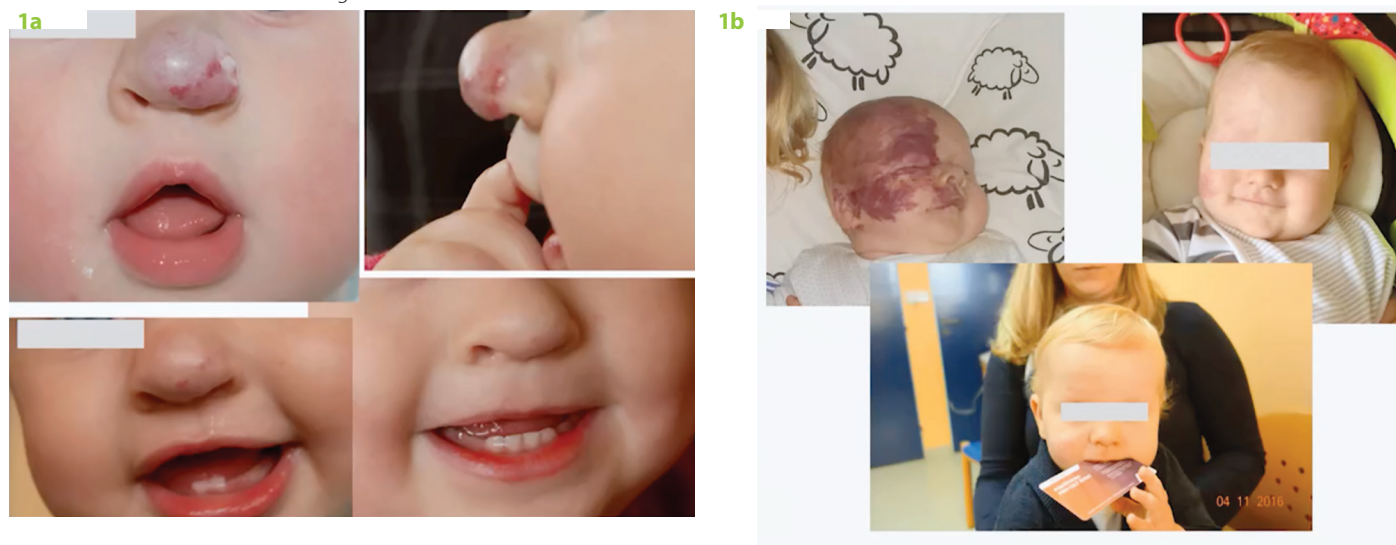
Infantilní hemangiom je nejčastější benigní nádor u dětí. Vzniká novotvorbou krevních cév a vyskytuje se u 1–2% novorozenců a až u 12% kojenců, s vyšší frekvencí u nedonošených dětí a 3× častěji u dívek. Do roku 2008 byla zkoušena různá terapie zahrnující kortikoidy, interferon či laser, ale s nedostatečným efektem.

Hemangiomy dělíme na povrchové, které neprorůstají do hlubších vrstev kůže, hluboké, které jsou překryté kůží a nejčastěji se projevují jako měkká těstovitá rezistence, a hemangiomy smíšené, což je kombinace předchozích typů.

V roce 2008 byly publikovány první zprávy ze studie, která ukázala příznivý vliv beta-blokátoru – propranololu na involuci hemangiomů (1). Další studie tento efekt propranololu potvrdily a velmi záhy se propranolol stal terapií 1. volby v léčbě infantilních hemangiomů. V ČR je registrován od roku 2009 originální lék pro pediatrické použití Hemangiol v p.o. roztoku. Hemangiol patří do skupiny tzv. centrových léků a podle SPC mají tuto léčbu zavádět lékaři se zkušeností s diagnostikou, léčbou a sledováním infantilního hemangiomu, v kontrolovaném klinic-

kém prostředí, kde jsou k dispozici prostředky pro řešení nežádoucích účinků včetně naléhavých situací a je dostupná mezioborová péče – dětský dermatolog, onkolog, pediatr, kardiolog, radiolog, specialista na laserovou léčbu, chirurg anebo oftalmolog. Zkušenosti s Hemangiolem ukazují velmi dobré výsledky (obr. 1a), a to i u rozsáhlých hemangiomů, které ohrožovaly zrakové funkce (obr. 1b). Důležité je včasné zahájení léčby v terapeutickém okně evoluce v době rychlé – růstové fáze hemangiomu (viz obr. 3). Hemangiom není obvykle při narození vidět a klinicky

Obr. 1. Zkušenosti s léčbou Hemangiolem



Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2023;24(3):205-206

Článek přijat redakcí: 2. 6. 2023

se objevuje kolem 4. týdne věku, roste pak velmi rychle a v 80 % případů dosahuje své maximální velikosti ve 3 měsících věku dítěte (dál již zůstává stacionární, někdy postupem času vymizí). To je období, kdy lze dosáhnout výborných terapeutických výsledků. Optimální hranicí je věk dítěte do 75 (90 dnů). Statisticky je prokázáno, že rozhodující je včasné zahájení léčby. U dětí, u nichž byla zahájena léčba propranololem před dosažením věku 2,5 měsíce, lze téměř u všech dosáhnout úplného vyléčení bez rezidua. Analýza výsledků u dětí s infantilním hemangiomem ve FN Motol ukázala reziduum u 30% dětí léčených propranololem a u 70% dětí neléčených.

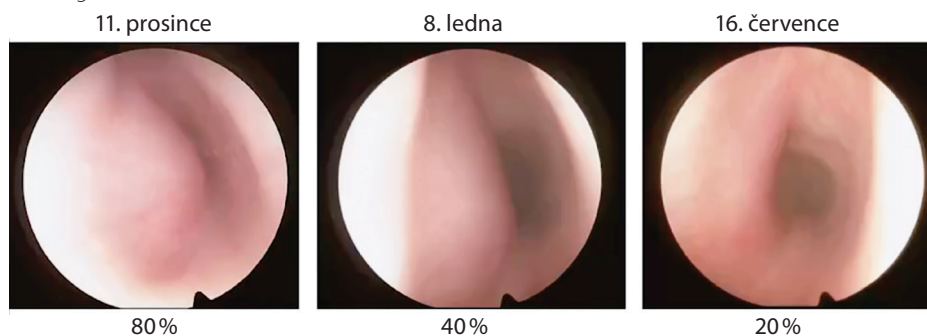
Dobrý efekt Hemangiolu u kožních hemangiomů byl důvodem také pro jeho použití u složitějších a rovněž i život ohrožujících lézí.

Příkladem je 2měsíční holčička s progresujícím bifázickým stridorem rozvíjejícím se od 1. měsíce věku a s 3 ložisky kožních hemangiomů v obličeji. Endoskopicky byl nalezen hemangiom obliterující 80 % trachey. Chirurgické řešení by bylo velmi obtížné. Léčba propranololem u ní vedla ke zvýšení průchodnosti trachey a snížení obturace hemangiomem na 40 % po 1 měsíci a na 20 % po dalších 6 měsících (obr. 2). Druhým příkladem úspěšného použití léčby je u chlapce, který se narodil s hmatnou a viditelnou rezistencí v bříšku, byl 7. den života radiologicky diagnostikován hemangiom jater spotřebovávající téměř celý pravý lalok. Perorální léčba propranololem vedla během 7 měsíců k výraznému zmenšení tumoru, jehož reziduum nebylo nutné chirurgicky odstranit a chlapec byl ušetřen náročné potenciálně život ohrožující operace.

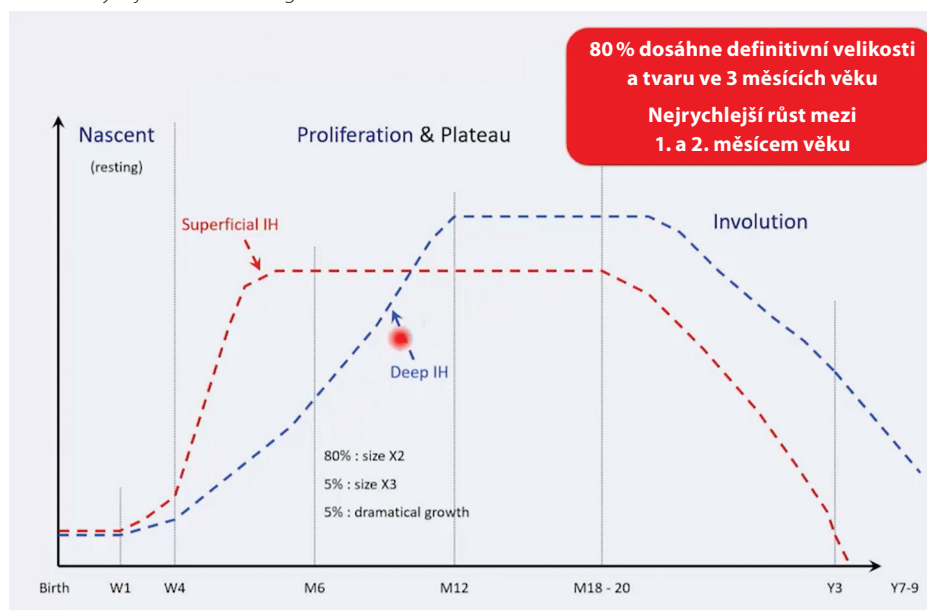
LITERATURA

1. Leaute-Labreze C, et al. N Engl J Med. 2008;358:2649-2651.

Obr. 2. Zmenšení infantilního hemangiomu obliterujícího průdušnici u 2měsíční dívky při léčbě Hemangiolem



Obr. 3. Vývojové fáze hemangiomu



Tyto výsledky potvrzují postavení propranololu jako léku 1. volby u závažných a život ohrožujících infantilních hemangiomů i nutnost jeho včasného nasazení.

Děti, které přicházejí po ukončení růstové fáze hemangiomu, mají již bohužel tumor vazivově přeměněný, růstová porce nádorových buněk je tak velmi malá a tumor nelze léčbou

propranololem ovlivnit. Tento stav je třeba řešit plastickou chirurgií, která ale nemusí být vždy možná. Kosmeticky nepříznivý je samozřejmě výskyt v obličeji, hemangiom v plenkové oblasti zase často podléhá ulceraci a sekundárním změnám, je proto škoda u těchto hemangiomů včas nevyužít účinnou léčbu perorálním propranololem.

IHReS

Infantile Hemangioma Referral Score

IHRes je hodnotící nástroj, který byl vyvinut experty a testován pediatry.

Rychlý a jednoduchý nástroj, který pomáhá při rozhodování, které pacienty odeslat na specializovaná IH pracoviště, obsahuje 2 listy s 12 otázkami.

Pouze pro použití pracovníky ve zdravotnictví.
Vytvořeno ve spolupráci s Pierre Fabre.



ilustrační foto

Bloky na vyžádání u společnosti Pierre Fabre Dermo-Cosmetique Tchequie, s.r.o., Kolbenova 1021/9, 190 00 Praha 9, Česká republika, info.cz@pierre-fabre.com.

Zkrácený souhrn údajů o přípravku

NÁZEV PŘÍPRAVKU: HEMANGIOL 3,75 mg/ml perorální roztok. **SLOŽENÍ:** Jeden ml roztoku obsahuje propranolol 3,75 mg, což odpovídá propranololi hydrochlorid 4,28 mg. Pomocné látky se známým účinkem: jeden ml roztoku obsahuje 2,60 mg propylenglykolu. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1. **SPC. LÉKOVÁ FORMA:** Perorální roztok. Čirý, bezbarvý až světle žlutý perorální roztok s ovocnou vůní. **DRUH OBALU A OBSAH BALENÍ:** 120 ml roztoku v lahvičce z hnědého skla třídy III s polyethylenovou vložkou nízké hustoty a dětským bezpečnostním polypropylenovým šroubovacím uzávěrem, dodáváno spolu s polypropylenovou stříkačkou pro perorální podání kalibrovanou v mg propranololové báze. Velikost balení: krabička obsahující 1 lahvičku a 1 stříkačku pro perorální podání. **INDIKACE:** přípravek HEMANGIOL je indikován k léčbě proliferujícího infantilního hemangiomu vyžadujícího systémovou terapii: hemangiomu ohrožujícího život nebo funkčnost; exulcerovaného hemangiomu s bolestivostí a/nebo nereagujícího na jednoduchá opatření k ošetření ran; hemangiomu s rizikem trvalých jizev nebo znetvoření. Léčbu je nutno zahájit u kojenců od 5 týdnů do 5 měsíců věku (viz bod 4.2 SPC).

DÁVKOVÁNÍ: Léčbu přípravkem HEMANGIOL mají zavádět lékaři, kteří mají zkušenosti s diagnostikou, léčbou a sledováním infantilního hemangiomu, v kontrolovaném klinickém prostředí, kde jsou k dispozici adekvátní prostředky k řešení nežádoucích účinků, včetně situací vyžadujících naléhavá opatření. **Dávkování:** Dávkování je vyjádřeno v propranololové bázi. Doporučená zahajovací dávka je 1 mg/kg/den, rozdělená do dvou samostatných dávek po 0,5 mg/kg. Doporučuje se zvyšovat dávku až na terapeutickou dávku pod lékařským dohledem takto:

1 mg/kg/den po dobu 1 týdne, poté 2 mg/kg/den po dobu 1 týdne a posléze 3 mg/kg/den jako udržovací dávku. Terapeutická dávka je 3 mg/kg/den, podávaná ve dvou samostatných dávkách po 1,5 mg/kg, jedné ráno a jedné pozdě odpoledne, s časovým intervalem nejméně 9 hodin mezi dvěma podáními. Léčivý přípravek HEMANGIOL je nutno podat během nebo bezprostředně po krmení, aby se předešlo riziku hypoglykemie. Pokud dítě dostatečně nejí nebo zvrací, doporučuje se dávku vynechat. Pokud dítě dávku vyplivne nebo nepožije všechny lék, nemá být podána před následující plánovanou dávkou žádná další dávka. Během titrační fáze musí každé zvýšení dávky řídit a sledovat lékař za stejných podmínek jako při podávání úvodní dávky. Po titrační fázi bude lékař dávku upravovat podle změn tělesné hmotnosti dítěte. Klinické monitorování stavu dítěte a úpravu dávky je nutno provádět nejméně jednou měsíčně. **DĚLKA TRVÁNÍ LÉČBY:** Přípravek HEMANGIOL je nutno podávat po dobu 6 měsíců. Ukončení léčby nevyžaduje postupné snižování dávky. U menší části pacientů, u nichž se po ukončení léčby znovu objeví symptomy, lze znovu zahájit léčbu za stejných podmínek s uspokojivou odezvou. **ZPŮSOB PODÁNÍ:** Perorální podání. Přípravek HEMANGIOL se má podávat přímo do úst dítěte pomocí stříkačky pro perorální podání se stupnicí, kalibrovanou na mg propranololové báze, dodávanou spolu s lahvičkou perorálního roztoku (viz návod k použití v bodu 3 příbalové informace pro pacienty). Lahvičku před podáváním neprotřepávejte. Podrobně viz. **SPC. KONTRAINDIKACE:** Předčasně narozené děti, které nedosáhly korigovaného věku 5 týdnů (korigovaný věk se vypočte odečtením počtu týdnů prematurity od skutečného věku). Kojené děti, pokud je matka léčena léčivými přípravky kontraindikovanými pro propranolol. hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **SPC. Astma nebo bronchospasmus v anamnéze. Atrioventrikulární blok druhého nebo třetího stupně. Onemocnění sinusového uzlu (včetně sinoatriální blokády). Bradykardie nižší než tyto hodnoty: věk 0-3 měsíce: srdeční tep (úderů/min) 100; věk 3-6 měsíců: srdeční tep 90 (úderů/min); věk 3-6 měsíců srdeční tep 80 (úderů/min). Krevní tlak nižší než tyto hodnoty: věk 0-3 měsíce: krevní tlak (mm/Hg) 65/45; věk 3-6 měsíců: krevní tlak (mm/Hg) 70/50; věk 3-6 měsíců: krevní tlak (mm/Hg) 80/55. Kardiogenní šok. Selhání srdce, které není způsobeno léčbou. Prinzmetalova angina. Závažné poruchy periferní arteriální cirkulace (Raynaudův fenomén). Kojenci náchylní k hypoglykémii. Feochromocytom. Podrobně viz. **SPC. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ:** Zahájení léčby: před zahájením léčby propranololem je nutno provést screening rizik souvisejících s užíváním propranololu. Je nutno analyzovat anamnézu a provést komplexní klinické vyšetření, včetně vyšetření srdeční frekvence a auskultace srdce a plic. V případě podezření na srdeční abnormalitu je nutno vyhledat před zahájením léčby poradu odborného lékaře k určení veškerých skrytých kontraindikací. V případě akutní bronchopulmonální abnormality je nutno zahájení léčby odložit. Kardiovaskulární poruchy, Hypoglykémie; Respirační poruchy, Kardiovaskulární poruchy; Srdeční selhání; Syndrom PHACE. Kojení, Selhání jater nebo ledvin; hypersenzitivita; Celková anestezie; Hyperkalémie; Psoriáza; Pomocné látky se známým účinkem – podrobně viz. **SPC. INTERAKCE:** Jelikož neexistují specifické studie u dětí, jsou interakce s jinými léčivými přípravky známy pouze u dospělých. V případě kombinací je nutno zvažovat dvě následující situace (které se navzájem nevylučují): kojenci, kterým je podáván jakýkoli jiný léčivý přípravek, zejména ty, které jsou uvedeny dále; kojenci kojící matkami, které užívají jakýkoli jiný léčivý přípravek, zejména ty, které jsou uvedeny dále. V takovém případě je nutno prodiskutovat potřebu zastavit kojení. Jakákoli zhoršená tolerance propranololu vyžaduje pečlivý klinický dohled. Podrobně viz. **SPC. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Souhrn bezpečnostního profilu: Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky z klinických hodnocení proliferujícího infantilního hemangiomu u kojenců léčených přípravkem HEMANGIOL byly poruchy spánku (16,7 %), zhoršení infekcí dýchacích ústrojí, jako je bronchitida a bronchiolitida spojená s kašlem a horečkou, průjem (16,5 %) a zvracení (11,5 %). Nežádoucí účinky hlášené celosvětově v rámci programu „compassionate use“ a v literatuře se týkaly hypoglykemie (a souvisejících příhod, jako je hypoglykemický záchvat) a zhoršení infekcí dýchacích ústrojí s dechovou tísní. Podrobně viz. **SPC. Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: www.sukl.cz/nahlisit-nezadouci-ucinek. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/14/919/001. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** PIERRE FABRE MEDICAMENT, Les Cauquillous, 81500 Lavaur, Francie. **DOBA POUŽITELNOSTI:** před otevřením 3 roky, po prvním otevření 2 měsíce. **DATUM REVIZE TEXTU:** 01/04/2023. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Každý, kdo bude přípravek Hemangioli podávat dítěti, musí být seznámen s Edukační brožurou, která je na vyžádání u společnosti Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Tchequie, s.r.o. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen indikovaným pacientům při použití ve specializovaných pracovištích (přípravek účtuje jako zvlášť účtováný přípravek zdravotní pojišťovny pouze specializovaná pracoviště, a to na základě smlouvy uzavřené mezi ním a zdravotní pojišťovnou). Před předepsáním léčivého přípravku se seznámte s úplným souhrnem údajů o přípravku, který je k dispozici na www.sukl.cz nebo se obraťte na zastoupení společnosti:**

SERVIS 24H/7D: + 420286004111, info.cz@pierre-fabre.com, Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Tchéquie s.r.o., AFI City 1, Kolbenova 1021/9, 190 00 Praha 9, Česká republika

SERVIS 24H/7D: + 420286004111, info.cz@pierre-fabre.com, Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Tchequie s.r.o., Kolbenova 1021/9, 190 00 Praha 9, Česká republika

SERVIS 24H/7D: + 420286004111, info.cz@pierre-fabre.com, Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Tchéquie s.r.o., Kolbenova 1021/9, 190 00 Praha 9, Česká republika

SERVIS 24H/7D: + 420286004111, info.cz@pierre-fabre.com, Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Tchéquie s.r.o., Kolbenova 1021/9, 190 00 Praha 9, Česká republika

SERVIS 24H/7D: + 420286004111, info.cz@pierre-fabre.com, Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Tchéquie s.r.o., Kolbenova 1021/9, 190 00 Praha 9, Česká republika

SERVIS 24H/7D: + 420286004111, info.cz@pierre-fabre.com, Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Tchéquie s.r.o., Kolbenova 1021/9, 190 00 Praha 9, Česká republika



kongres Pediatrie pro praxi

**20.–21. 10. 2023
PRAHA**

SOLEN MEDICAL EDUCATION



MÍSTO KONÁNÍ

O₂ universum

Českomoravská 2345/17, 190 00 Praha-Libeň



AKREDITACE

- Účast bude v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena kredity pro lékaře

CÍLOVÁ SKUPINA

- pediatri

ODBORNÝ GARANT

- MUDr. Ivan Peychl

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 8. 2023: **1 300 Kč**
- při registraci od 1. 9. 2023: **1 700 Kč**
- při registraci na místě: **1 900 Kč**
- **50% sleva** pro lékaře do 35 let

POŘADATEL A KONTAKT

- Společnost Solen, s. r. o., ve spolupráci s Pediatrickým oddělením Fakultní nemocnice Bulovka
- Mgr. Marta Boučková / manažerka akce
bouckova@solen.cz, +420 770 194 701

PROGRAM

Pátek 20. října

■ **Obstrukční spánková apnoe – nedostatečně diagnostikované a léčené onemocnění**

odborná garantka doc. MUDr. Iva Příhodová, Ph.D.

- **Proč a jak diagnostikovat obstrukční spánkovou apnoe** – Příhodová I.
- **Diagnostika a léčba spánkové apnoe z pohledu ORL lékaře** – Ondrová M.
- **Poruchy dýchání ve spánku pohledem pneumologa** – Tuková J.

■ **Dětská chirurgie – ošetření ran v ordinaci**

odborný garant MUDr. Jan Škvařil, Ph.D.

■ **Aktuality v pediatrii**

■ **Dětská gynekologie**

odborný garant MUDr. Peter Koliba, MHA

■ **Antibiotika v pediatrii**

odborný garant MUDr. Milan Trojánek, Ph.D.

Sobota 21. října

■ **Právně správně**

odborný garant JUDr. Ing. Lukáš Prudil, Ph.D.

■ **Potravinové alergie**

■ **Mezioborová spolupráce**

■ **Popáleniny v ordinaci praktického lékaře**

odborný garant prof. MUDr. Pavel Brychta, CSc.

Program bude postupně aktualizován

Registrace a další informace
na **www.pedpraha.cz**



Střevní dysmikrobie a alergie u dětí: role probiotik a vitaminů v léčbě a prevenci

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.¹, PharmDr. Lucie Kotlářová², PharmDr. Zdeněk Procházka¹

¹Edukafarm, Jesenice u Prahy

²InPharm Clinic, Jesenice u Prahy

Článek se zabývá dvěma okruhy zdravotních problémů, které se často vyskytují u dětí v letním období. První část článku se zabývá problémem střevního diskomfortu, který často doprovází poruchu střevní mikrobioty (střevní dysmikrobii). Věnuje se roli střevní mikrobioty v lidském organismu, probiotikům a možnosti jejich použití u dětí v léčbě gastrointestinálních, ale i dalších zdravotních obtíží. Výhodné jsou kombinované přípravky, které kromě samotného probiotika obsahují i prebiotika a další složky, jako jsou vitaminy, jejichž produkce mikrobiotou je při dysmikrobii narušena. Druhá část článku pojednává o příčinách zvýšené míry exacerbace alergických obtíží v letní sezóně, dále o úloze oxidačního stresu v etiopatogenezi alergií. Rozebírá roli vitamínu C, jehož suplementace může jako doplněk standardní protialergické léčby svým antioxidačním a protizánětlivým účinkem, ale i působením na antiinfekční imunitu a na hladinu histaminu přispět ke snížení závažnosti alergických příznaků. Vzhledem k častému výskytu deficitu vitamínu C u onemocnění spojených s oxidačním stresem, jako jsou právě alergie, je vhodné zajistit dostatečný příjem tohoto vitamínu jak v rámci prevence, tak i komplementární léčby. Výhodné je podávání lékové formy s liposomálním vstřebáváním, která umožňuje optimální biologickou dostupnost kyseliny askorbové v organismu.

Klíčová slova: střevní dysmikrobie, mikrobiota, probiotika, alergie, oxidační stres, vitamin C.

Intestinal dysmicrobia and allergy in children: the role of probiotics and vitamins in treatment and prevention

The article deals with two areas of health problems that often occur in children during the summer. The first part of the article deals with the problem of intestinal discomfort, which often accompanies a disorder of the intestinal microbiota (intestinal dysmicrobia). It deals with the role of intestinal microbiota in the human organism, probiotics and the possibility of their use in children in the treatment of gastrointestinal and other health problems. Combined preparations are advantageous, which, in addition to the probiotic itself, also contain prebiotics and other components such as vitamins, the production of which by the microbiota is impaired during dysmicrobia. The second part of the article draws attention to the causes of the increased rate of exacerbation of allergic problems in the summer season, as well as the role of oxidative stress in the etiopathogenesis of allergies. It discusses the role of vitamin C, the supplementation of which can, as a supplement to standard anti-allergic treatment, contribute to reducing the severity of allergic symptoms through its antioxidant and anti-inflammatory effects, but also through its effect on anti-infective immunity and histamine levels. Due to the frequent occurrence of vitamin C deficiency in diseases associated with oxidative stress such as allergies, it is advisable to administer this vitamin both as part of the prevention and complementary treatment. It is advantageous to administer the form with liposomal absorption, which enables optimal bioavailability of ascorbic acid in the body.

Key words: intestinal dysmicrobia, microbiota, probiotics, allergy, oxidative stress, vitamin C.

Úvod

Střevní diskomfort a exacerbace alergií patří k častým zdravotním obtížím dětí v letní sezóně. Jakou roli hraje porucha střevní mikrobioty v gastrointestinálních obtížích a co víme o úloze probiotik v léčbě? Jaká je úloha deficitu vitamínu C při vzniku alergických stavů a co z toho plyne pro jejich léčbu? Těmto vybraným problémům se budeme věnovat v tomto článku.

Střevní dysmikrobie a role probiotik

Střevní mikrobiota a její funkce

Střevní mikrobiota je komplexní systém mikroorganismů osidlující tenké a tlusté střevo. Její složení je individuální. Obsahuje 500 až 2000 různých bakteriálních druhů. Jejich množství roste od duodena distálně k tlusté-

mu střevu. Obecně lze říci, že vyšší diverzita mikrobioty je pro lidské zdraví prospěšná. Pokud jde o vývoj mikrobioty, mikrobiální kolonizace začíná již v děloze polykáním plodové vody plodem. Pokračuje během vaginálního porodu, kdy dítě polyká mikroorganismy z matčiných porodních cest. Proto děti narozené přirozeným porodem mají zaživací trakt osídlen především druhy

Lactobacillus a Bifidobacterium. Děti narozené císařským řezem mají podstatně méně druhů *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* a více bakterií druhu *Clostridium difficile* a rodů *Staphylococcus* a *Corynebacterium*. Později se do jisté míry tyto rozdíly zmenšují. Přibližně do tří až pěti let věku dosahuje mikrobiota dětí složení odpovídající mikrobiotě dospělých a během dětského věku se za fyziologických okolností už zásadněji nemění. Na složení individuální mikrobioty však působí řada vlivů, například charakter stravy, hygienické podmínky, pohlaví, věk, stres a různá onemocnění. Významným faktorem je antibiotická léčba (1).

Mikrobiota zajišťuje v organismu celou řadu funkcí. Interferuje s patogenními mikroorganismy, blokuje jejich růst a adhezi ke střevní stěně. Vede k eliminaci škodlivých metabolitů a spotřeby živin patogenními bakteriemi. Ovlivňuje vstřebávání živin a dalších látek, má schopnost měnit strukturu a propustnost střevní stěny, potlačovat absorpci patogenů a toxinů, ovlivňovat imunitní funkci. Mikrobiota má dále schopnost produkovat neurotransmitery (například serotonin, noradrenalin, dopamin, oxytocin) a enzymy. Důležitou schopností mikrobioty je produkce vitaminů skupiny B a vitamínu K. Střevní mikrobiota dále produkuje butyrát, významný svou schopností udržovat integritu střevního epitelu. Fyziologická mikrobiota má důležitost i pro regulaci zánětlivých procesů tím, že snižuje produkci prozánětlivých a podporuje tvorbu protizánětlivých cytokinů. Existuje vzájemný obousměrný vztah střeva, mikrobioty a dalších tělesných systémů, které tvoří různé systémové osy, například osu střeva-mikrobiota-mozek, střeva-mikrobiota-játra, střeva-mikrobiota-kůže, střeva-mikrobiota-ledviny a osu střeva-mikrobiota-plíce (2).

Střevní dysmikrobie

Střevní dysmikrobie (dysbióza) je definována jako nerovnováha ve složení, diverzitě a funkci mikrobioty, při které dochází k narušení střevní homeostázy, ke zvýšení výskytu potenciálně patogenních bakterií a snížení podílu komenzálních, prospěšných bakterií, což přispívá ke vzniku onemocnění, které nemusí být omezeno na gastrointestinální trakt. Rovnováha složení střevní mikrobioty je relativně křehká. Přispívají k tomu i změny ve

složení a úpravě stravy v průběhu posledních přibližně 150 let, jež nejsou zharmonizovány s genetickou výbavou, která vznikala během nesrovnatelně delší doby v procesu adaptace na zcela odlišné životní podmínky. K dalším příčinám ohrožení rovnováhy mikrobioty již v časném období vývoje patří zvýšená hygienická opatření při přípravě stravy pro novorozence a kojence a časté podávání širokospektrých antibiotik. Stav, při kterém je trávicí ústrojí nedostatečně zásobeno fyziologickou flórou, umožňuje snadnější osídlení patogenními mikroorganismy. Vzhledem k tomu, že nepatogenní bakterie se ve střevě podílejí na trávení substrátů, může následkem jejich nedostatku dojít k poruchám trávicí funkce a vzniku řady patologických stavů, z nichž nejčastější jsou průjemová a zánětlivá onemocnění.

Střevní dysbióza se projevuje především různými gastrointestinálními příznaky (bolestmi břicha, průjemem, někdy střídavě s obtipací) označovanými souhrnně jako střevní diskomfort. Tyto potíže jsou v dětském i dospělém věku relativně časté a jejich příčinou (pokud vyloučíme specifické stavy typu intolerance některých složek potravin, například laktózy či lepku, nebo reakce na potravinové alergen) může být například dietní chyba; pak mají problémy obvykle přechodný charakter a lze je zvládnout úpravou diety (důležitý je dostatečný přísun tekutin, aby nedošlo k dehydrataci), případně střevními adsorbenty. Pokud se ale rozvíjí infekční typ průjmu (akutní gastroenteritida obvykle virového původu), dochází k dalšímu úbytku fyziologické střevní mikroflóry, což vede k prohloubení závažnosti příznaků a vzniká nebezpečné zacyklení stavu.

Porucha mikrobioty je nalézána nejen u akutní gastroenteritidy, ale i u chronických gastrointestinálních onemocnění jako je syndrom dráždivého tračníku, střevní zánětlivá onemocnění, u metabolických chorob jako je obezita, diabetes mellitus, ale například také u poruch autistického spektra. Významná je souvislost střevní dysbiózy s alergiemi, především potravinovými a respiračními (3). To je způsobeno tím, že střeva je významně propojeno s jinými systémy, především s imunitním systémem, a to morfoflogicky i funkčně. Střeva představuje největší imunitní orgán,

kteří obsahuje i rezidentní imunitní buňky, významnou roli hraje jejich propojení s mikrobiotou. Mikrobiální metabolity, zejména mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA) produkované mikrobiální fermentací vlákniny, hrají roli při udržování integrity epitelu a při stimulaci imunitní tolerance. Řada studií ukázala souvislost mezi dysbiózou, nízkými hladinami SCFA a rizikem rozvoje alergické senzibilizace (4).

Střevní dysbióza je také rizikovým faktorem pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění. Mechanismem tohoto rizika je produkce lipopolysacharidu (LPS) patogenními bakteriemi. LPS stimuluje toll-like receptory (TLRs) k produkci prozánětlivých cytokinů, které vedou k systémovému zánětu, jenž může poškodit myokard, působit proaterogenně. Aktivace transkripce proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9) snižuje eliminaci cholesterolu, což vede k hypercholesterolemii, vzniku inzulinové rezistence a rozvoji kardiometabolického syndromu (5). Ovlivnění mikrobioty proto představuje perspektivní přístup pro nové preventivní a terapeutické strategie proti onemocněním spojeným s dysbiózou mikrobioty. Racionálním opatřením při střevní dysbióze je suplementace probiotik.

Probiotika v prevenci a léčbě v dětském věku

Termín probiotika zavedli Stillwell a Lilly v roce 1965. Existuje řada různých definic; jedna z nich charakterizuje probiotika jako skupinu živých mikroorganismů převážně lidského původu, které v adekvátním množství příznivě ovlivňují lidský organismus. Nejznámějšími a nejčastěji studovanými probiotickými bakteriemi jsou zástupci rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*, užívají se i jiné probiotické mikroorganismy. Probiotika zlepšují mikrobiální rovnováhu ve střevě různými mechanismy, včetně produkce látek s antimikrobiálním působením a ovlivňováním procesů probíhajících na střevní sliznici. Hrají důležitou úlohu při udržování imunologické rovnováhy v gastrointestinálním traktu přímou interakcí s imunitními buňkami, tlumí zánět a působí i jinak prospěšně.

Obecně je účinnost probiotik udávána v několika oblastech. Především je to normalizace střevní flóry a zvýšení odolnosti

LIPO C ASKOR

MÁTE DOST VITAMINU C?

LIPOZOMÁLNÍ TECHNOLOGIE



Doplněk stravy s obsahem vitamínu C s lipozomálním vstřebáváním (RosaCelip LD®)

VITAMIN C PŘÍSPÍVÁ:

- ✓ k normální funkci imunitního systému,
- ✓ k normální psychické činnosti a činnosti nervové soustavy,
- ✓ k antioxidační ochraně buněk proti oxidačnímu stresu,
- ✓ ke snížení míry únavy a vyčerpání,
- ✓ k normální tvorbě kolagenu pro normální funkci krevních cév, kostí, chrupavek, dásní, kůže a zubů,
- ✓ ke zvýšení vstřebávání železa.

ŠÍPKOVÁ RŮŽE PŘÍSPÍVÁ:

- ✓ k přirozené obranyschopnosti a odolnosti organismu,
- ✓ k normální funkci dýchacího systému,
- ✓ k normální činnosti ledvin a k normálnímu trávení.



TESTOVACIE PRŮŽKY V BALENÍ



TIP PRO SPOKOJENÉ BŘÍŠKO

ENTERINA®

Při střevním dyskomfortu spojeném s řídkou či častou stolicí pro udržení fyziologického stavu střevní sliznice

- ✓ osvědčený extrakt z borůvek s vitaminy B1, B2, B6, B12, K a probiotikem
- ✓ výborná chuť, i pro děti od 6 měsíců
- ✓ praktická jednorázová léková forma vhodná i pro cestování
- ✓ aktivace probiotik až v momentě spotřeby
- ✓ dávkování: děti 1 lahvička, dospělí 1–2 lahvičky denně



doplněk stravy

k patogenům. Další funkcí probiotik je imunomodulace, vliv na snížení alergických projevů, například potravinové alergie a atopické dermatitidy, a obecná podpora fyziologické imunity. Jinou oblastí působení probiotik jsou metabolické účinky: produkce enzymu laktázy některými kmeny a tím zlepšení tolerance mléčných výrobků, snižování koncentrace cholesterolu, produkce mastných kyselin s krátkým řetězcem a vitaminů, snížení toxických a mutagenních reakcí v tlustém střevě. Preventivní nebo léčebný účinek probiotik byl v současnosti prokázán u řady onemocnění. Nejširší uplatnění probiotik zatím nacházejí v gastroenterologii. V dnešní době jsou dlouhodobě používaným a osvědčeným způsobem, jak zvládnout akutní průjmy, trávící obtíže či postantibiotické průjmy nejen u dospělých, ale především u dětí (6).

Akutní gastroenteritida

Na principech medicíny založené na důkazech je v dětském věku vysoce hodnocena účinnost probiotik v prevenci a terapii akutních průjmových onemocnění, především virové etiologie (například rotavirové), respektive akutní gastroenteritidy. Tato účinnost byla prokázána v klinických studiích (7), které prokázaly jejich vliv na zkrácení trvání průjmu. Účinek je vyšší, pokud je probiotikum podáno na začátku choroby. Podávání probiotik je součástí doporučení pro léčbu akutní gastroenteritidy Evropské společnosti pro pediatriickou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN) (8). Preventivní účinek je výraznější u dětí v rozvinutých zemích v porovnání se zeměmi rozvojovými (9).

Postantibiotický průjem

Užívání antibiotik je častou příčinou průjmů u dětí. Studie prokázaly, že probiotika mají příznivý účinek na redukci postantibiotického průjmu. Probiotika podávaná během antibiotické terapie ovlivňují výskyt, intenzitu i trvání průjmového onemocnění. Suplementace probiotik (především bakterií rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*) se doporučuje jako doplněk antibiotické léčby. Existuje i supresivní účinek některých probiotik na *Helicobacter pylori*, optimálně jako součást eradikační kombinované léčby (10, 11, 12).

Salmonelový průjem

Další oblastí terapeutického uplatnění probiotik je jejich užívání jako součásti léčby salmonelových průjmů. Účinnost antibiotik v léčbě těchto průjmů se v současnosti snižuje a probiotika se považují za vhodnou součást terapie. Týká se to především opět probiotických bakterií rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* (6, 13).

Cestovatelský průjem

Cestovatelské průjmy bývají většinou způsobeny bakteriemi, v menší míře viry. Nejčastější příčinou je patogenní *Escherichia coli*. Jako prevence tohoto typu průjmů se doporučuje suplementace probiotik, osvědčily se probiotické bakterie druhu *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus* a jiné laktobacily (6, 13).

Další možnosti uplatnění probiotik

Předmětem klinických studií je použití probiotik u dětí se syndromem dráždivého tračníku. Metaanalýza studií u dětí s tímto syndromem ukázala, že probiotika zvyšují účinnost léčby a zmírňují gastrointestinální příznaky (10). Mezi další stavy, kde lze použít probiotika, patří funkční obstipace, která je také často doprovázena střevní dysbiózou. K dispozici je několik metaanalýz, které potvrzují jejich účinnost, pokud se nasadí co nejdříve po začátku příznaků (10).

Z oblastí účinnosti probiotik v léčbě onemocnění dalších systémů (mimo gastrointestinální trakt) nejprěsvědčivěji vyznívá aplikace probiotik u alergických stavů. Souvislost mezi mikrobiotou a projevy alergických onemocnění je opakovaně potvrzována (14, 15). Klinické studie ukázaly, že například modulace imunitního systému v kojeneckém věku probiotiky snižuje signifikantně riziko proalergického nastavení imunity. Preventivní podání probiotik (například *Lactobacillus rhamnosus*) u dětí s rodinnou alergickou zátěží vedlo ke snížení incidence rozvoje atopické dermatitidy. Léčebné podání probiotik dětem s atopickou dermatitidou vedlo ke zmírnění projevů ekzému. Pozitivní vliv suplementace probiotik u dětí s tímto onemocněním se zdá být průkazný (6, 9). Probiotika se obecně považují za bezpečný typ léčby, pokud jsou indikovaně a vhodně použita (2).

Koncepce komplexních probiotických přípravků

Účinné probiotické mikroorganismy

Publikované údaje ukazují, že kvalita probiotik je často nedostatečná. Pouze některé přípravky splňují všechna kritéria pro probiotika (obsahují živé, definované mikroby v dostatečném množství). Příkladem osvědčeného probiotického mikroorganismu jsou bakterie rodu *Lactobacillus*. Laktobacily tvoří složku fyziologické střevní mikroflóry, jejíž přítomnost ve střevě je důležitá pro správný průběh trávení. Zabraňují vzniku a prohlubování projevů střevní dysmikrobie včetně růstu hnilobných a patogenních mikroorganismů. Předpokládá se několik mechanismů působení. Jedním z nich je produkce antimikrobiálních metabolitů, které působí snížením počtu patogenních bakterií a jejich toxicky působících produktů. Laktobacily mají schopnost konvertovat laktózu a jiné sacharidy na kyselinu mléčnou, jež brání růstu patogenních a hnilobných mikrobů a podporuje ionizaci vápníku a železa z potravy. Produkují specifická antibiotika, například acidophilin, laktocidin, laktobacilin, bakteriální pektidy, nisin. Snižují adhezenci a množení patogenních mikroorganismů ve střevě. Účinnost podání laktobacilů je dána jejich vlastní schopností přilnout na sliznici trávicího ústrojí. Kolonizují střevní mukózu a chrání ji proti invazi a aktivitě patogenních bakterií. Důležitá je kompetice laktobacilů o adhezivní receptory enterocytů. Kmeny laktobacilů adherují k epiteliím střeva a blokují tak adhezi patogenů. Inhibice množení patogenních bakterií je zapříčiněna účinkem organických kyselin, které laktobacily produkují v inhibičních koncentracích. K těmto metabolickým produktům patří kyselina mléčná a peroxid vodíku. Dalším mechanismem působení laktobacilů ve střevě je kompetice s patogenními bakteriemi o živiny. Snížení koncentrace látky, která je pro patogenní bakterii esenciální živinou, vede k potlačení jejího růstu. Významné je působení laktobacilů jako stimulatorů imunitního systému. Rekolonizace střevního traktu laktobacily vede ke zvýšení produkce imunoglobulinů a interferonu, ke zvýšení aktivity makrofágů, počtu T-lymfocytů a NK buněk. Laktobacily také produkují některé vitaminy skupiny B

a digestivní enzymy. Navíc hydrolyzují laktózu prostřednictvím beta-galaktosidázy, působí proti intoleranci laktózy a podporují střevní peristaltiku.

Sporulující kmeny: zvýšená odolnost

Abyste perorálně podané probiotické bakterie dostaly neporušené do střeva v dostatečném množství, je vhodné, aby byly chráněny před působením žaludeční kyseliny. U dospělých je obvyklým řešením použití kapsle, která se rozpustí až po průchodu kyselým prostředím žaludku. U dětí je optimálním řešením tekutá forma a použití takových probiotických bakterií, které jsou chráněny přirozeným způsobem tím, že vytvářejí spóry odolné vůči kyselinám, tedy i proti destruktivnímu působení žaludeční šťávy. K takovým probiotikům patří bakterie druhu *Lactobacillus sporogenes*, nověji označované jako *Bacillus coagulans*. Účinnost kmene *Bacillus coagulans* při prevenci dětských postantibiotických průjmů byla ověřena v klinické studii u 120 dětí s aktivní infekcí léčenou antibiotiky (16). Kromě pediatrické oblasti nachází *Bacillus coagulans* dále uplatnění například při nadměrné plynatosti (17), u pacientů se syndromem dráždivého tračníku s průjmy (18) nebo bolestmi břicha a nadýmáním (19).

Doplňkové složky rozšiřují spektrum účinků

Výhodou probiotického přípravku je, pokud svým složením zohledňuje i další funkce mikrobioty, které jsou při dysbióze narušeny. Snížené množství prospěšných bakterií při dysbióze vede k poklesu produkce některých vitamínů ve střevě (především jde o vitaminy skupiny B a vitamin K). Proto je prospěšné, když probiotický přípravek přispívá také k suplementaci těchto chybějících vitamínů. Důležitou složkou takového optimálního přípravku je i prebiotikum, zpravidla vhodně zvolený oligosacharid, který představuje substrát pro růst probiotických bakterií. Pro dětské pacienty je důležité, aby přípravek měl vhodnou formu, optimální je forma tekutá.

Příkladem racionálně sestaveného přípravku vhodného též pro malé děti je přípravek Enterina (InPharm). Enterina je doplněk stravy s obsahem probiotického kmene *Bacillus coagulans* (dříve označovaného pro

svou schopnost tvořit spóry jako *Lactobacillus sporogenes*), prebiotika arabinogalaktanu, vitamínu K a vitamínů skupiny B (B1, B2, B3, B6, B12, kyseliny pantothenové), které přispívají například k udržení fyziologického stavu sliznic (B2), normálnímu energetickému metabolismu (B6, B12) a ke snížení míry únavy a vyčerpání (B2, B6, B12). Obsah vitamínu K v přípravku má svoje opodstatnění, protože při střevní dysmikrobii produkuje mikrobiota méně vitamínu K, což zvyšuje riziko krvácení ze sliznice gastrointestinálního traktu. Studie potvrdily vliv podávání vitamínu K na délku trvání průjmu a gastrointestinálního krvácení (20). Přípravek Enterina obsahuje rovněž složku přispívající k potlačení symptomů dysbiózy, především průjmu: šťávu z brusnice borůvky (*Vaccinium myrtillus*), která díky obsažené tříslovině působí na střevní sliznici adstringentně. Přípravek Enterina se k použití upraví smíšením obsahu uzávěru (obsahuje *Bacillus coagulans*, výše uvedené vitaminy a extrakt z plodů borůvky) s obsahem lahvičky (obsahuje vodu, koncentrovanou šťávu z plodů borůvek a prebiotikum arabinogalaktan). Při smíchání obsahu víčka s tekutinou v jednorázové lahvičce vzniká tekutá forma vhodná pro dětské pacienty.

Alergie a role vitamínu C

Léto a alergie

Letní období je pro pacienty s alergiemi, především s polinózou, velmi obtížné. Následkem zvýšeného obsahu pylů ve vzduchu dochází k exacerbacím alergických potíží nejen u dětí se sennou rýmou, ale i u astmatiků, alergických na pyly. V červnu se souběžně vyskytují pyly stromů a keřů, například černého bezu, lípy a pajasanu. Hlavně černý bez je velmi rozšířeným keřem, který je zdrojem alergizujícího pylu. Roste podíl pylu alergizujících trav, například bojínku, jílku, kostřavy, lipnice, medyňku, psárky, pýru a srhy. Významně roste podíl žita a bylin (roste jich více, například heřmánek, jetel, jitrocel, drnavec, kopřivovité, merlíkovité, pampeliška, šťovík, vojtěška). V červenci sice klesá ve vzduchu obsah pylů stromů, ale ještě dokvétá černý bez a lípa. Trávy stále kvetou (složení je obdobné jako v červnu – alergické příznaky může způsobit bojínek, drnavec,

jílek, kostřava, kukuřice, lipnice, medyněk, psárka, pýr, srha a žito). Alergizující byliny přibývají: mezi červencové alergenů patří například pyly ambrózie, heřmánku, chmele, jetele, jitrocele, kopřivovitých, merlíkovitých, pampelišky, pelyňku a šťovíku. Nejčastější je u nás kopřiva dvoudomá, která kvete od května do října a její pyl dosahuje v ovzduší maxima uprostřed prázdnin. V srpnu mohou alergiky trápit pyly celé řady trav – bojínku, jílku, kostřavy, kukuřice, lipnice, medyňku, pýru a srhy, z bylin jde zejména o pelyněk, jehož květ může setrávat až do října. Mezi další srpnové alergizující byliny patří ambrózie, heřmánek, chmel, jetel, jitrocel, kopřivovité, merlíkovité, pampeliška a šťovík. V České republice jsou nejčastější a nejvýznamnější příčinou pylových potíží pyly trav. Z tohoto přehledu je vidět, že léto je pro alergiky velmi problematickým obdobím (21).

Alergie a oxidační stres

Výskyt alergických onemocnění a jejich léčba představují i přes současné terapeutické možnosti stále velký problém. Běžně používaná léčiva působí na různé články etiopatogenetického řetězce, ale výsledky nebývají ani přes individuálně správně indikovanou léčbu vždy zcela uspokojivé. Z poměrně nedávno objevené role oxidačního stresu, tedy nadprodukce reaktivních sloučenin kyslíku (ROS), jako významného faktoru, který působí při vzniku a rozvoji alergických onemocnění, vyplývá i vhodnost doplnění léčby o antioxidantně působící látky, které mohou ovlivnit alergický zánět (22, 23, 24). Významným antioxidantem, který má schopnost potlačit oxidační stres, je vitamin C (kyselina askorbová). Použití tohoto vitamínu u alergiků je výhodné i vzhledem k jeho schopnosti působit prospěšně na imunitní systém a snižovat hladinu histaminu, který je příčinou řady alergických příznaků.

Produkce ROS v imunitních buňkách působením enzymu NADPH oxidázy má za fyziologických podmínek prospěšnou roli – například destruktivní účinek na patogenní mikroorganismy. Role nadprodukce ROS, pokud není antioxidačním působením neutralizována, je však škodlivá: vzniká oxidační stres, který působí prozánětlivě a podporuje rozvoj alergií. Navíc NADPH oxidáza je obsažena i v pylových zrnech; i tato skutečnost přispívá ke zvýšené

produkcí ROS a prohloubení alergického zánětu, především u pacientů s polinózou (25, 26).

Společným etiopatogenetickým činitelem různých alergických onemocnění dýchacích cest, jako je bronchiální astma nebo senná rýma, je zánětlivé postižení sliznic respiračního traktu, v jehož vzniku hraje oxidační stres významnou roli; tímto zánětem je navíc oxidační stres dále prohlubován. Oxidační stres (tedy vysoká produkce ROS, které se nedaří organismu dostatečně neutralizovat) patří tedy nejen k příčinám, ale i následkům chronického alergického zánětu dýchacích cest, k posunu diferenciaci Th1/Th2 lymfocytů směrem k dominanci Th2 lymfocytů. Tyto buňky produkují prozánětlivé cytokiny a tím dále (za přispění eosinofilních lymfocytů) podporují rozvoj alergického zánětu, jenž přispívá ke vzniku alergických příznaků, například ke zvýšené citlivosti dýchacích cest, bronchokonstrukci a dušnosti u alergického astmatu (27). Sliznice astmatických pacientů vykazují (oproti normálním subjektům) zvýšená množství markerů oxidačního stresu (28).

Vitamin C jako antioxidant a jeho role u alergií

Oxidační stres v dýchacích cestách předchází rozvoji alergického zánětu a všech souvisejících příznaků. Ovlivnění intracelulárního oxidačního stresu proto může být efektivním nástrojem prevence a léčby senné rýmy, bronchiálního astmatu a dalších alergií. Na intracelulární antioxidantní ochraně buňky se podílí celá řada molekul; jejich aktivita u alergiků bývá snižena (29, 30). Nejvíce poznatků existuje pro kyselinu askorbovou. Je prokázána souvislost vyššího výskytu astmatu a deficitu vitamínu C (31). V řadě studií byla prokázána nižší antioxidantní kapacita a nižší hladiny antioxidantů u pacientů s alergickým astmatem nebo sennou rýmou. Chronický oxidační stres vede u nich k postupnému vyčerpání antioxidantní kapacity buněk. Výchozí stav dále zhoršují akutní exacerbace; například po akutním astmatickém záchvatu u dětí dochází k poklesu plazmatických hladin vitamínu C v závislosti na závažnosti záchvatu na 1/3 až 1/5 oproti hodnotám u normální populace.

Suplementace vyšších dávek vitamínu C je proto logickým opatřením k vyrovnání tohoto deficitu. Podávání relativně vysokých perorál-

ních dávek vitamínu C (1,5 g/den) vedlo v jedné studii ke zmenšení pozátěžové obstrukce dýchacích cest astmatických pacientů i k poklesu hodnot frakce oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu (FeNO) a dále hladin leukotrienů a prostaglandinů v moči; vitamin C tedy snížil intenzitu probíhajícího alergického zánětu (32). Podávání 500 mg askorbátu astmatickým pacientům denně vedlo ke zlepšení průchodnosti bronchů a snížení koncentrace markerů oxidačního stresu (33). V jiné studii suplementace vitamínu C (1 g/den) vedla ke snížení spotřeby kortikosteroidů potřebných pro kontrolu příznaků bronchiálního astmatu (34).

Protože alergická onemocnění často doprovází deficit askorbátu, může vitamin C (ve vyšších dávkách a přiměřené formě, která zajistí dostatečnou biologickou dostupnost) díky svému antioxidantnímu a protizánětlivému působení přispět k léčbě exacerbací alergických onemocnění, respektive ke snížení příznakového skóre. Ukázala to multicentrická prospektivní studie publikovaná v roce 2018 (35), v níž byly pacientům s alergickými onemocněními dýchacích cest či kůže (bronchiálním astmatem, sennou rýmou, atopickým ekzémem) podávány dávky vitamínu C v řádu gramů. Vitamin C byl podáván jako komplementární léčba ke standardní antialergické terapii. U části pacientů byly k dispozici i údaje o plazmatické hladině askorbátu, které ukázaly, že na počátku studie před zahájením suplementace vitamínu C měly téměř tři čtvrtiny z nich výrazný deficit tohoto vitamínu: průměrné hodnoty se pohybovaly v pásmu subklinického deficitu, ale medián byl na hranici skorbutických hodnot. Příznakové skóre zařazených pacientů během studie v průměru významně klesalo a více než polovina pacientů mohla postupně vysadit standardní protialergickou terapii, kterou před začátkem podávání vitamínu C užívala (35).

Alergie, histamin a vitamin C

Histamin je látka, která je za normálních okolností přítomna v některých buňkách (bazofilních granulocytech a mastocytech). U alergických onemocnění se z těchto buněk uvolňuje (následkem navázání antigenu na imunoglobulin E, ale i vlivem alergického zánětu) do oběhu a výrazně přispívá k rozvoji alergických příznaků jako je dušnost u pacien-

tů s bronchiálním astmatem (kde způsobuje otok a zúžení dýchacích cest) nebo otok nosní sliznice a zvýšenou nosní sekreci u pacientů se sennou rýmou. Proti zvýšené hladině histaminu u alergiků lze působit podáváním dostatečných dávek vitamínu C, který má schopnost snížit celkovou koncentraci histaminu tím, že narušuje jeho strukturu a způsobuje její degradaci. Pozitivní vliv podávání vitamínu C na snížení hladiny histaminu u alergiků byl ověřen v klinických studiích (36, 37). Vitamin C působí především tam, kde je hladina histaminu patologicky zvýšená, což je obvyklý jev u alergiků. Z role, kterou hraje zvýšená hladina histaminu v rozvoji alergických příznaků, plyne přínosná role suplementace vitamínu C.

Protiinfekční imunita a askorbát

K akutním exacerbacím alergických onemocnění, především astmatu, významně přispívá výskyt infekcí respiračního traktu. Vitamin C je potřebný pro adekvátní funkci protiinfekční imunity, podporuje řadu jejích složek. Zlepšuje kožní a epitelální bariérovou funkci tvořící základ obrany před patogenními mikroorganismy. Akumuluje se ve fagocytujících buňkách a zvyšuje jejich schopnost chemotaxe a likvidace patogenních mikrobů. Vitamin C dále podporuje diferenciaci, proliferaci a funkci B-lymfocytů, T-lymfocytů a NK buněk. Deficit vitamínu C má za následek oslabení imunity a zvýšený sklon k infekcím. Navíc samotná infekční onemocnění zvyšují nároky organismu na přísun tohoto vitamínu. Jak ukázaly studie, suplementací vysokých dávek vitamínu C se protiinfekční imunita výrazně zlepšuje; to má svůj význam i v prevenci exacerbací u pacientů s alergickým onemocněním jako je bronchiální astma (38).

Výskyt deficitu vitamínu C

Pro funkčnost všech systémů organismu včetně imunitního systému (a jeho fyziologického nastavení) a pro zabránění oxidačnímu stresu je potřebná dostatečná hladina vitamínu C v plazmě. Tato hladina by měla dosahovat minimálně 50 mikromolů/l (39). Nižší koncentrace (mezi 10 a 50 mikromoly/l) se označuje za suboptimální a hladina pod 10 mikromolů/l se označuje jako deficit (může být spojen s příznaky skorbutu). Překvapivé bylo zjištění řady studií, které ukázaly, že sniže-

ná hladina vitamínu C se velmi často vyskytuje i v rozvinutých zemích, a to i u osob, které jsou zdánlivě zdravé. Příkladem může být kanadská studie (40), jejíž výsledky ukázaly, že téměř polovina populace měla nedostatečnou hladinu vitamínu C. Je to dáno především stravou chudou na vitaminy (důvody mohou být ekonomické, případně i chybné stravovací návyky, jak ukázala studie u populace v Evropě) (41), ale ke vzniku deficitu vitamínu C přispívá i kouření, prostředí znečištěné oxidanty a také nárůst incidence chronických onemocnění doprovázených oxidačním stresem a chronickým zánětem, která dále přispívají ke zvýšené spotřebě vitamínu C v organismu a poklesu jeho systémové hladiny. Mezi tato onemocnění, která přispívají k deficitu vitamínu C, patří rovněž alergie. K orientačnímu zjištění deficitu je výhodné použít například proužky pro detekci askorbátu v moči, dostupné na našem trhu (Uro C Kontrol, InPharm), které umožňují nepřímě stanovit saturaci organismu vitamínem C (tyto detekční proužky jsou součástí balení přípravků Lipo C Askor – viz níže).

Zásady suplementace

K preventivní suplementaci vitamínu C u zdravých osob bez deficitu mohou postačovat běžné perorální formy (v dávkách přibližně do 400 mg; vyšší per os podané dávky se následkem omezené kapacity střevních transportních molekul nevstřebávají a jsou z těla vyloučeny). Je však důležité si uvědomit, že při vyčerpání intracelulárních zásob oxidačním

stresem (jako je tomu například u alergických onemocnění) nemusí suplementace vitamínu C běžnými perorálními přípravky vzniklý deficit pokrýt. Zatímco fyziologická plazmatická hladina askorbátu u zdravých osob s dostatečným přísunem vitamínu C se pohybuje nad 50 mikromolů/l, koncentrace v buňkách potřebné k zajištění jejich funkce jsou mnohonásobně vyšší, například u lymfocytů až 4000 mikromolů/l (39). Při výraznějším oxidačním stresem je obnovení antioxidační kapacity těchto buněk podáváním běžných perorálních přípravků nemožné. Proto je pro kompenzaci tohoto deficitu vhodná forma zajišťující lipozomální vstřebávání, která umožňuje podstatně vyšší biologickou dostupnost askorbátu než běžné perorální přípravky (tato forma není vázána na střevní transportéry s omezenou kapacitou, vstřebává se prostřednictvím lymfatického systému). Přípravky s lipozomálním vstřebáváním představuje řada Lipo C Askor (InPharm; pro dospělé Lipo C Askor Forte kapsle a Lipo C Askor tekutá forma, pro děti Lipo C Askor Junior, který má též tekutou formu). Integrální součástí těchto přípravků jsou detekční proužky Uro C Kontrol, které umožňují individualizovat dávkování vitamínu C na základě zjištěné míry deficitu.

Závěr

Článek se zabývá dvěma okruhy zdravotních problémů, které se často vyskytují u dětí v letním období. První část článku je věnována problému střevního diskom-

fortu, souboru příznaků doprovázejících obvykle poruchu střevní mikrobioty, kdy ve střevě dominují patogenní mikroorganismy. U těchto stavů se osvědčuje podávání probiotik. Jak ukázala řada studií, indikované podávání probiotik se osvědčuje u řady patologických stavů v dětském věku, především v gastrointestinální, ale v některých případech i v dalších oblastech ovlivňovaných střevní mikrobiotou. Druhá část článku upozorňuje na zvýšený výskyt alergických obtíží v letní sezóně (především jde o polinózu) a na roli vitamínu C, jehož suplementace může jako doplněk standardní protialergické léčby přispět svým antioxidačním a protizánětlivým účinkem k omezení závažnosti těchto příznaků. Oxidační stres je zásadním etiopatogenetickým faktorem alergických onemocnění a vzhledem k častému výskytu deficitu vitamínu C u chorob spojených s oxidačním stresem, jako jsou právě alergie, je vhodné v indikovaných případech suplementovat tento vitamin. Vitamin C navíc může snížit zvýšenou hladinu histaminu, a tím i zmírnit alergickou symptomatologii. Důležitý je také přínos vitamínu C pro antiinfekční imunitu, jejíž selhávání přispívá ke vzniku exacerbací. Suplementace vitamínu C má proto význam v rámci prevence i komplementární léčby, doplňující základní antialergickou terapii. Výhodné je podávání formy s lipozomálním vstřebáváním, která zlepšuje biologickou dostupnost kyseliny askorbové v organismu.

LITERATURA

- Chong CYL, Bloomfield FH, O'Sullivan JM. Factors affecting gastrointestinal microbiome development in neonates. *Nutrients*. 2018;10:274.
- Saeed NK, Al-Beltagi M, Bediwy AS, et al. Gut microbiota in various childhood disorders: Implication and indications. *World J Gastroenterol*. 2022;28:1875-1901.
- De Filippis F, Paparo L, Nocerino R, et al. Specific gut microbiome signatures and the associated pro-inflammatory functions are linked to pediatric allergy and acquisition of immune tolerance. *Nat Commun*. 2021;12:5958.
- Cait A, Cardenas E, Dimitriu PA, et al. Reduced genetic potential for butyrate fermentation in the gut microbiome of infants who develop allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144:1638-1647.
- Mutalub YB, Abdulwahab M, Mohammed A, et al. Gut microbiota modulation as a novel therapeutic strategy in cardiometabolic diseases. *Foods*. 2022;11:2575.
- Vokounová K, Pešek P, Hromadníková I, et al. Probiotika – jejich úloha a vliv na lidské zdraví. *Alergie*. 2021;23:40-47.
- Islam S. Clinical uses of probiotics. *Medicine*. 2016;95:e2658.
- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46:619-621.
- Sýkora J, Schwarz J, Siala K. Probiotika a dětský věk. *Pediatr praxi*. 2006;5:264-270.
- Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for gastrointestinal conditions: a summary of the evidence. *Am Fam Physician*. 2017;96:170-178.
- Judkins TC, Archer DL, Kramer DC, et al. Probiotics, nutrition, and the small intestine. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22:2.
- Islam S. Clinical uses of probiotics. *Medicine*. 2016;95:e2658.
- Gut AM, Vasiljevic T, Yeager T, et al. Salmonella infection – prevention and treatment by antibiotics and probiotic yeasts: a review. *Microbiology*. 2018;164:1327-1344.
- Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16:605-616.
- Sidhu M, van den Porten M. The gut microbiome. *Am Fam Physician*. 2017;96:206-211.
- La Rosa M, Bottaro G, Gulino N, et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus sporogens* and fructo-oligosaccharides in children. A multicentric double-blind vs placebo study. *Minerva Pediatr*. 2003;55:447-452.
- Kalman DS, Schwartz HI, Alvarez P, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group dual site trial to evaluate the effects of a *Bacillus coagulans*-based product on functional intestinal gas symptoms. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:85.
- Dolin BJ. Effects of a proprietary *Bacillus coagulans* preparation on symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2009;31:655-659.
- Hun L. *Bacillus coagulans* significantly improved abdominal pain and bloating in patients with IBS. *Postgrad Med*. 2009;121:119-124.
- Bay A, Oner AF, Celebi V, et al. Evaluation of vitamin K deficiency in children with acute and intractable diarrhea. *Adv Ther*. 2006;23:469-474.
- Kalabusová B. Alergie na pyly. *Med praxi*. 2014;11:104-105.
- Williams MS, Kwon J. T cell receptor stimulation, reactive oxygen species, and cell signaling. *Free Radic Biol Med*. 2004;37:1144-1151.
- Cho YS, Moon HB. The role of oxidative stress in pathogenesis of asthma. *Alergy Asthma Immunol Res*. 2010;2:183-187.

24. Jiang L, Diaz PT, Best TM, et al. Molecular characterization of redox mechanisms in allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:137-142.
25. Campbell EL, Colgan SP. Neutrophils and inflammatory metabolism in antimicrobial functions of the mucosa. *J Leukoc Biol.* 2015;98:517-522.
26. Boldogh I, Bacsı A, Choudhury BK, et al. ROS generated by pollen NADPH oxidase provide a signal that augments antigen-induced allergic airway inflammation. *J Clin Invest.* 2005;115:2169-2179.
27. Murata Y, Shimamura T, Hamuro J. The polarization of T(h)1/T(h)2 balance is dependent on the intracellular thiol redox status of macrophages due to the distinctive cytokine production. *Int Immunol.* 2002;14:201-212.
28. Suzuki S, Matsukura S, Takeuchi H, et al. Increase in reactive oxygen metabolite level in acute exacerbations of asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008; 146 Suppl 1:67-72.
29. Sackesen C, Ercan H, Dizdar E, et al. A comprehensive evaluation of the enzymatic and nonenzymatic antioxidant systems in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:78-85.
30. Jiang L, Diaz PT, Best TM, et al. Molecular characterization of redox mechanisms in allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:137-142.
31. Grievink L, Smit HA, Ocke MC, et al. Dietary intake of antioxidant (pro)-vitamins, respiratory symptoms and pulmonary function: the MORGEN study. *Thorax.* 1998;53:166-171.
32. Tecklenburg SL, Mickleborough TD, Fly AD, et al. Ascorbic acid supplementation attenuates exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Respir Med.* 2007;101:1770-1778.
33. Marbut MM, Rahim SM, Abdulrahman MA. The effect of ascorbic acid on peak expiratory flow rate, lipid profile and oxidative stress of asthmatic patients. *Tikrit Medical Journal.* 2010;16:1-6.
34. Fogarty A, Lewis SA, Scrivener SL, et al. Corticosteroid sparing effects of vitamin C and magnesium in asthma: a randomised trial. *Respir Med.* 2006;100:174-179.
35. Vollbracht C, Raithe M, Krick B, et al. Intravenous vitamin C in the treatment of allergies: an interim subgroup analysis of a long-term observational study. *J Intern Med Res.* 2018;46:3640-3655.
36. Johnston CS, Martin LJ, Cai X. Antihistamine effect of supplemental ascorbic acid and neutrophil chemotaxis. *J Am Coll Nutr.* 1992;11:172-176.
37. Hagel AF, Layritz CM, Hagel WH, et al. Intravenous infusion of ascorbic acid decreases serum histamine concentrations in patients with allergic and non-allergic diseases. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2013;386:789-793.
38. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 2017;9:1211.
39. German Nutrition Society (DGE). New reference values for vitamin C intake. *Ann Nutr Metab.* 2015;67:13-20.
40. Cahill L, Corey PN, El-Sohehy A. Vitamin C deficiency in a population of young Canadian adults. *Am J Epidemiol.* 2009;170:464-471.
41. Vinas BR, Barba LR, Ngo J, et al. Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. *Ann Nutr Metab.* 2011;59:84-95.

Poškození jater vyvolané léky

MUDr. Pavel Frühauf, CSc.

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. LF UK a VFN, Praha

Nejčastějšími hepatotoxickými léky u dětí jsou antibiotika a antiepileptika. Poškození vykazuje většinou 2 vzory: hepatocelulární nebo cholestatický. Diagnózu lze provést pomocí Roussel Uclaf Causality Assessment Method. Základem léčby je okamžité vysazení podezřelého léku.

Klíčová slova: lékové poškození jater, děti.

Drug-induced liver injury (DILI)

The most common hepatotoxic drugs in children are antibiotics and antiepileptics. DILI is presents mostly with 2 patterns of injury: hepatocellular or cholestatic. Diagnosis can be done with help of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM). The mainstay of treatment is prompt withdrawal of the suspect drug.

Key words: drug-induced liver injury, children.

Úvod

Léky vyvolané poškození jater (DILI) u dětí je vzácné. Může vést k akutnímu selhání jater vyžadující až v 5 % případů transplantaci nebo způsobit chronické poškození jater, přibližně u 17 % případů. DILI může být způsobeno i rostlinnými toxiny (1).

Klinické příznaky

Klinické příznaky jsou pro DILI nespecifické. U dětí jsou nejčastějšími příznaky žloutenka (57 %), horečka (37 %) a exantém (25 %). 82 % dětí se manifestuje hepatocelulárním postižením, 10 % je smíšených a 8 % cholestatických (2).

Klasifikace

R skóre se používá k určení typu poškození jater, které se vypočítá poměrem $R = \text{ALT}/\text{norma ALT}$ děleno $\text{ALP}/\text{norma ALP}$, nejlépe na začátku poškození jater, protože se může v průběhu času měnit (3, 4).

Bylo navrženo použití GGT místo ALP pro výpočet poměru R u dětí, protože vysoké hor-

Tab. 1. Výpočet R skóre

ALT/norma ALT ALP/norma ALP				
hepatocelulární (≥ 5)		smíšené (2–5)		cholestatické (≤ 2)
paracetamol NSAIDs isoniazid makrolidy minocyklin nitrofurantoin fluorochinolony fenytoin karbamazepin valproát amiodaron tricyklická antidepresiva		azathioprin sulfasalazin fenytoin karbamazepin allopurinol amiodaron methotrexát		amoxicilin/klavulanát trimethoprim/ sulfamethoxazol fluorochinolony anabolické steroidy chlorpromazin azathioprin fenytoin, karbamazepin perorální antikoncepce
Vyloučit alternativní příčiny				
hepatocelulární (≥ 5)			cholestatické (≤ 2)	
infekce: H(A, B, C, E) V, HSV, EBV, CMV, adenovirus jaterní ischemie autoimunitní hepatitis hemochromatóza			biliární malformace pankreatobiliární onemocnění primární sklerózující cholangitis metabolická onemocnění jater	
RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method)				
vysoce pravděpodobné > 8	pravděpodobné 6–8	možné 3–5	nepravděpodobné 1–2	vyloučené ≤ 0

ní hranice normální ALP u dětí v důsledku vyšších hladin ALP odvozené z kostní frakce ALP

mohou zkreslit výsledky. Užitečnost GGT při nahrazování ALP je však omezená (5).



MUDr. Pavel Frühauf, CSc.
Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF a VFN, Praha
fruhauf.pavel@vfn.cz

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2023;24(3):217-218
Článek přijat redakcí: 14. 3. 2023

Tab. 2. Určení RUCAM skóre (Roussel Uclaf Causality Assessment)

RUCAM						
enzymy	hepatocelulární		body	cholestatické/smíšené		body
čas do začátku elevace	iniciální expozice	reexpozice		iniciální expozice	reexpozice	
start podávání (dny)	5–90	1–15	+2	5–90	1–15	+2
stop	<5, >90	15	+1	<5, >90	15	+1
ALT/ALP po vysazení	% rozdílu mezi vrcholem ALT a normou			% rozdílu mezi vrcholem ALP a normou		
	↓ > 50% za 8 dní		+3	↓ > 50% za 180 d		+2
	↓ > 50% za 30 dní		+2	↓		+1
	nejsou informace nebo pokračuje podávání		0	nejsou informace nebo pokračuje podávání		0
rizikové faktory	klesání 30 dní nebo opětovný vzestup		-2			
	alkohol/den (> 2 drinky ženy, > 3 muži)		+1	alkohol/den (> 2 drinky ženy, > 3 muži)		+1
	alkohol/den (< 2 drinky ženy, < 3 muži)		0	alkohol/den (< 2 drinky ženy, < 3 muži)		0
	věk > 55		+1	věk > 55		+1
současné podávané léky	věk < 55		0	věk < 55		0
	žádné, není informace		0	žádné, není informace		0
	kompatibilní čas začátku podávání		-1	kompatibilní čas začátku podávání		-1
	hepatotoxický lék kompatibilní čas začátku podávání		-2	hepatotoxický lék kompatibilní čas začátku podávání		-2
alternativní příčiny elevace enzymů	lék s průkazem jeho vlivu (pozitivní reexpozice)		-3	lék s průkazem jeho vlivu (pozitivní reexpozice)		-3
	vyloučit I† a II‡		+2	vyloučit I† a II‡		+2
	skupina I vyloučena		+1	skupina I vyloučena		+1
	5–6 příčin skupiny I vyloučeno		0	5–6 příčin skupiny I vyloučeno		0
	< 5 příčin skupiny I vyloučeno		-2	< 5 příčin skupiny I vyloučeno		-2
předchozí toxicita léků	alternativní příčiny vysoce pravděpodobné		-3	alternativní příčiny vysoce pravděpodobné		-3
	lék označen jako hepatotoxický		+2	lék označen jako hepatotoxický		+2
	reakce popsána ale není označena jako hepatotoxická		+1	reakce popsána ale není označena jako hepatotoxická		+1
reakce na neúmyslnou opětovnou expozici	nejasně		0	nejasně		0
	zdvojnásobení ALT, za předpokladu, že ALT je menší než pětinašobek normy před expozicí		+3	zdvojnásobení ALP, za předpokladu, že ALP je menší než dvojnásobek normy před expozicí		+3
	zdvojnásobení ALT		+1	zdvojnásobení ALP		+1
	zvýšení ALT, ale méně než norma		-2	zvýšení ALP, ale méně než norma		-2
	neprovedeno nebo nelze interpretovat		0	neprovedeno nebo nelze interpretovat		0

† I: HAV, HBV, HEV, HCV (akutní), biliární obstrukce, alkoholismus, anamnéza recentní akutní hypotenze.

‡ II: sepse, maligní metastáza, autoimunní hepatitida, chronická hepatitida B nebo C, primární biliární cholangitida nebo primární sklerozující cholangitida, genetické onemocnění jater, CMV, EBV, HSV infekce

Prognóza

Včasně vysazení léku je klíčové a obvykle následuje ústup poškození jater přibližně za 3–4 měsíce. Menšina pacientů (15–17%) může mít přetrvávající abnormální jaterní testy delší než 6 měsíců a může progredovat buď do závažného

poškození jater nebo do jaterního selhání (6).

Závěr

DILI je důležitou příčinou morbiditu u dětí a mělo by být diferenciativně diagnosticky vzato v úvahu při akutním zvýšení jaterních

enzymů bez jiné zjevné příčiny. Jeho diagnóza vyžaduje metodický postup hodnocení a klíčovou roli hraje důkladné zkoumání lékové anamnézy. Nejčastější příčinou u dětí jsou antibiotika a antiepileptika. Základem léčby DILI je okamžité vysazení podezřelého léku (7).

LITERATURA

1. Watkins PB. Idiosyncratic drug-induced liver injury in patients: detection, severity assessment, and regulatory implications. *Advances in Pharmacology*. Elsevier Inc.; 2019(85):165-193.
2. Molleston JP, Fontana RJ, Lopez MJ, et al. Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children - results from the DILI prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:182-189.

3. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci*. 2015;17:1-33.
4. Danan G, Teschke R. Roussel UCLAF causality assessment method for drug-induced liver injury: present and future. *Front Pharmacol*. 2019;10:1-8.
5. Robles-Díaz M, García-Cortés M, Medina-Caliz I, et al. The value of serum aspartate aminotransferase and gamma-glu-

6. Andrade RJ, Robles-Díaz M. Diagnostic and prognostic assessment of suspected drug-induced liver injury in clinical practice. *Liver Int*. 2020;40:6-17.
7. Monge-Urrea F, Montijo-Barrios E. Drug-induced Liver Injury in Pediatrics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(4):391-395.

BabyCalm



Spokojené bříško a klidný spánek Kapky z přírodních zdrojů | Doplněk stravy babycalm.cz



Kaloba®

First choice. Fast recovery.

Nová in vitro studie
účinnosti proti
SARS-Cov 2³⁾

Při nemocech z nachlazení*

Vaši pacienti potřebují podporu v boji

- * proti příčinám¹⁾
 - * virům a bakteriím
- * proti příznakům²⁾



Mohou tak být rychleji
znovu v akci!²⁾

Zkrácená informace o přípravku

KALOBA® perorální kapky, roztok, KALOBA® 20 mg potahované tablety, KALOBA® 20 mg / 7,5 ml sirup

Složení: 1 tableta obsahuje 20 mg Pelargonii sidoidis extractum fluidum 1 : 8-10 (EPs 7630), vysušený. 10 g (= 9,75 ml) roztoku obsahuje 8,0 g Pelargonii sidoidis extractum fluidum (1 : 8 - 10) (EPs 7630), extrahováno ethanolem 11% (m/m). 100 g (= 93,985 ml) sirupu obsahuje Pelargonii sidoidis extractum fluidum (1 : 8 - 10) extrahováno ethanolem 11% (m/m) (EPs 7630), vysušený 0,2506g. ***Indikace:** Symptomatická léčba akutní bronchitidy nevyžadující antibiotickou léčbu. **Dávkování:** Dospělí a dospívající nad 12 let užívají 1 tabletu nebo 30 kapek nebo 7,5 ml sirupu 3 x denně. Děti ve věku od 6 do 12 let užívají 1 tabletu 2 x denně (ráno, večer) nebo 20 kapek 3 x denně nebo 5 ml sirupu 3x denně. Dětem ve věku od 1 do 5 let se podává 10 kapek nebo 2,5 ml sirupu 3 x denně. Tablety se užívají nerozkousané s trochou tekutiny (nejlépe sklenicí vody). Kapky se užívají s trochou tekutiny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Při těžkých onemocněních jater, jelikož nejsou k dispozici příslušné dostatečné zkušenosti. **Upozornění:** Pacientům se doporučuje vyhledat lékaře, pokud nedojde k ústupu nebo zlepšení příznaků do 3 dnů. Pacientům se doporučuje urychleně vyhledat lékaře, pokud v průběhu léčby dojde ke zhoršení příznaků, vzestupu teploty a/nebo v případě vykašlávání hlenu s příměsí krve. Pacientům se doporučuje vyhledat lékaře, pokud se objeví příznaky jaterní dysfunkce. Pacientům s autoimunitními onemocněními, imunodeficientními stavy a/nebo s chronickými zánětlivými onemocněními je doporučeno před užíváním Kaloby konzultovat lékaře. Tablety obsahují monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat. Kaloba obsahuje 13 % obj. ethanolu (alkohol), tj. do 195 mg v jedné dávce (30 kapek), což odpovídá do 3,8 ml piva, 1,6 ml vína na jednu dávku. Je škodlivý pro alkoholiky. Je nutno vzít v úvahu u těhotných a kojících žen, dětí a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním nebo epilepsií. **Interakce:** Žádné lékové interakce nebyly dosud hlášeny. **Těhotenství a kojení:** Přípravek se nesmí užívat během těhotenství a laktace, protože v této oblasti nejsou k dispozici adekvátní údaje. **Nežádoucí účinky:** Méně časté jsou trávící potíže jako bolesti břicha, pálení žáhy, nevolnost nebo průjem. Vzácně se může vyskytnout mírné krvácení z dásní nebo nosu, hypersenzitivní reakce (např. kožní vyrážka, kopřivka, svědění kůže a sliznic). **Uchovávání:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 20 ml, 50 ml perorálních kapek, roztoku nebo 21 potahovaných tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Willmar-Schwabe-Str. 4, D-76227 Karlsruhe, Německo. **Datum revize textu:** 24. 5. 2022. Volně prodejný přípravek, nejsou hrazeny zdravotními pojišťovnami. 1) SPC Kaloba - preklinické studie, 2) SPC Kaloba - klinické studie 3) Papiés J et al. Antiviral and immunomodulatory effects of Pelargonium sidoides DC. root extract EPs® 7630 in SARS-CoV-2-infected human lung cells. *Frontiers in Pharmacology* 2021. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.757666/full>