

Úvodní slovo



Vážené kolegyně, vážení kolegové,

Svět praktické medicíny tentokrát přináší vynikající články z dětského lékařství.

Mezi autory a spoluautory je řada odborníků nejen z pediatrie, ale i z jiných oborů, které s dětským lékařstvím úzce souvisejí. Příspěvky jsou koncipované především mezioborově, s důrazem na budoucí a velmi důležitou spolupráci mezi praktickými lékaři pro děti a dorost, klinickými lékaři a lékaři jiných odborností.

Již v úvodu se dozvíme informace o nových registracích léků, dále přejdeme do skvělého článku, který je překladem zahraničního textu s komentářem českého odborníka. Jedná se o článek z americké univerzity zabývající se diferenciální diagnostikou kulhání u dětí, která je velice důležitá pro rozhodování pediatra.

Následují špičková mezioborová sdělení, jež shrnují nejnovější pokroky v medicíně. Přestože se jedná někdy o vzácná onemocnění, pediatři ocení výborné zpracování této náročné problematiky do srozumitelné a ucelené formy.

Plzeňští autoři představí řadu diferenciálnědiagnostických článků s tématem makroglosie, hematurie a vitamínu B₁₂.

V každodenní praxi oceníme článek zabývající se elevací jaterních testů.

Závěrem se s námi rozloučí farmakologická sdělení a již tradiční akreditovaný znalostní test ČLK.

Dětské lékařství je krásný, pestrý a rychle se rozvíjející obor, který nás nikdy nepřestane bavit.

Přeji Vám příjemné čtení a úspěšný následující rok 2024.

Jiří Buřka

Obsah

Úvodní slovo	1
Rozhovor: Genetika Rozhovor s prof. MUDr. Milanem Mackem, DrSc., MHA Dřív jsme toho moc nevěděli a byli jsme vděční za každý pozitivní výsledek..	4
MEDICÍNA VE SVĚTĚ	
Aktuality doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D. Nové registrace EMA.....	10
Kulhání u dítěte Nailah Adams Morancie, MD, MS, Margaret R. Helton, MD Diferenciální diagnostika kulhání u dítěte	12
Komentář k článku Diferenciální diagnostika kulhání u dítěte doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.	22
MEDICÍNA V ČR	
Neurogenetika doc. MUDr. Dana Šafka Brožková, Ph.D., doc. MUDr. Petra Laššuthová, Ph.D., RNDr. Anna Uhrová Mészárosová, Ph.D. Neurogenetika a neurovývojová onemocnění.....	24
Epilepsie MUDr. Klára Brožová Současné možnosti léčby syndromu Dravetové a Lennoxova-Gastautova syndromu.....	29
Kardiogenetika MUDr. Alice Krebsová, Ph.D., Mgr. Bc. Eva Kutílková, Ph.D., prof. MUDr. Milan Macek, DrSc., MHA Genetika v kardiologii, problematika náhlé srdeční smrti	32
Guidelines prof. MUDr. Tatjana Dostálová, DrSc., MBA, Mgr. Hana Eliášová, MDDr. Eliška Šedivá, MUDr. Eva Míšová, Ph.D., prof. MUDr. Vlasta Merglová, CSc., prof. MUDr. Milan Macek, DrSc., MHA Směrnice pro dětskou a adolescentní stomatologickou péči na podkladě doporučení European Academy of Paediatric Dentistry (EAPD); American Dental Association (ADA) a International Association of Paediatric Dentistry (IAPD) se zaměřením na problematiku multikulturní společnosti	37
Nemoci oka prof. MUDr. Petra Lišková, MD, Ph.D. Vzácná onemocnění oka u dětských pacientů	41
Konsanguinita Mgr. Jana Drábová, Ph.D. Konsanguinita	47

Redakční rada

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

Členové redakční rady:

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc.

prof. MUDr. Lucie Bankovská

Motlová, Ph.D.

prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.

prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.

MUDr. Igor Karen

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

MUDr. Michal Prokeš

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

MUDr. Alena Šebková

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

MUDr. Jan Šoupal, Ph.D.

MUDr. Jiří Tomášek

MUDr. Jan Vachek, MHA

prof. MUDr. Martina Kozíar

Vašáková, Ph.D.

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc.

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D.

Vyloučení odpovědnosti

Autoři, vydavatel i recenzenti věnovali maximální možnou péči správnosti informací uvedených v této publikaci – všechny byly kontrolovány a uváděny do souladu s aktuálním stavem znalostí v době přípravy díla. Přesto však nelze s naprostou jistotou zaručit absolutní bezchybnost. Z těchto důvodů se vylučují jakékoliv nároky na úhradu přímých či nepřímých škod.

Redakce nezodpovídá za obsah a kvalitu uveřejněné inzerce.

Tato publikace ani žádná její část nesmí být kopírována, rozmnožována ani jinak šířena bez písemného souhlasu vydavatele.

Makroglosie

MUDr. Jiří Buřka, MUDr. Lenka Vaňková, MUC. Anna Vaňková,

MUDr. Věra Křížková, Ph.D., MUDr. Eva Sládková

Diferenciální diagnostika makroglosie v pediatrii 50

Hematurie

MUDr. Sandra Houdková, MUDr. Eva Sládková

Hematurie v pediatrii 52

Vitamin B₁₂

MUDr. Jiří Buřka, MUDr. Veronika Schwarzová, MUDr. Lenka Vaňková,

MUDr. Alena Šebková, prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.

Vitamin B₁₂ v kojeneckém věku:

význam, důsledky a příčiny jeho deficitu 55

Vakcinace

prof. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.

Využití vícevalentních pneumokokových vakcín

v ordinaci praktického lékaře 58

Jaterní testy

MUDr. Markéta Dyrhonová, Ph.D.

Zvýšené jaterní testy: jak postupovat v jejich vyhodnocování? 63

Léčba bolesti

MUDr. Marek Hakl, Ph.D.

Fixní kombinace ibuprofen/paracetamol 67

Probiotika

MUDr. Zuzana Vančíková, CSc.

Probiotika v pediatrii – aktuální poznatky založené na důkazech 72

ZNALOSTNÍ TEST

Znalostní test: 2 kredity ČLK 73

svět praktické MEDICÍNY

Vydavatel: Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z.s., Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2

Evidenční číslo MK ČR: E 23475, **ISSN** 2694-8516

Zpracování: Axonite CZ s.r.o., Mlečice 47, 338 08 Zbiroh, IČ: 287 33 681, www.axonite.cz

Svět praktické medicíny | číslo: 4/2023 | ročník: 5 | **vedoucí vydání:** MUDr. Jiří Buřka, prof. MUDr. Milan Macek DrSc., MHA |

adresa redakce: Axonite CZ s.r.o., Mlečice 47, 338 08 Zbiroh | telefon +420 222 544 852 |

redakce: Jindra Moravcová, jindra.moravcova@axonite.cz | **grafická úprava:** Jindřich Studnička | **jazyková úprava:** Jindra Bláhová |

obchodní ředitelka: Mgr. Dana Stripaiová, dana.stripaiova@axonite.cz, tel.: 730 813 592 |

ředitel společnosti: Mgr. Jiří Široký, jiri.siroky@axonite.cz, tel.: 777 219 123 |

ekonomický ředitel: Petr Suchanka, petr.suchanka@axonite.cz, tel.: 608 058 398 |

tisk: Marten, spol. s r.o., Českobrodská 876/48, 190 00 Praha 9 |

Dáno do tisku 7. 11. 2023 | Určeno odborné zdravotnické veřejnosti. Recenzované články.

Přetisk a jakékoliv šíření je povoleno pouze se souhlasem vydavatele.

Nevyžádané příspěvky se nevracejí. Redakce neodpovídá za věcnou a jazykovou správnost inzerátů |

Copyright © Axonite CZ s.r.o., 2023



Dřív jsme toho moc nevěděli a byli jsme vděční za každý pozitivní výsledek

Rozhovor vedla
Petra Klomínková

prof. MUDr. Milan Macek, DrSc., MHA

- Přednosta Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol
- Předseda Společnosti lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP (od roku 2010)
- Hlavní koordinátor Národního koordinačního centra pro vzácná onemocnění (od roku 2012)
- Nositel několika domácích a mezinárodních odborných ocenění, od roku 2022 je členem Učené společnosti
- Ve své praxi se věnuje mimo jiné výzkumu genetiky cystické fibrózy a vzácných onemocnění
- Promoval v roce 1986 na Fakultě dětského lékařství (nynější 2. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze; UK) a studoval na Humboldtově univerzitě v Berlíně a Johns Hopkins univerzitě v Baltimore, USA
- Od mládí se věnuje historii, poznávání nových krajů a kultur, cyklistice, plavání a obdivuje barokní varhanní hudbu nebo operní tvorbu

▣ **Pane profesore, váš otec je významný český genetik, jaká byla vaše cesta k medicíně? Byl jste jím motivován, nebo šlo o přemlouvání ze strany rodičů?**

Pocházím z „genetické rodiny“ a pravda je, že příslovečné jablko nespadlo daleko od stromu. Pravda je i to, že otec v mém rozhodování svou zásadní roli sehrál. Otec je zakladatelem lékařské genetiky u nás a maminka je vystudovaná bioložka, která tatínka do úvodu genetiky zasvěcovala, protože začátkem šedesátých let minulého století se obor na lékařských fakultách nevyučoval, zatímco na přírodovědecké fakultě již ano. Vlastně naše rodina genetikou „žila“ a maminka například napsala první učebnici mendelistické genetiky pro střední školy.

Mě ale nejvíc ze všeho oslovilo, že otcí už v 70. letech přicházely moc hezké



Předseda Společnosti lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP prof. MUDr. Milan Macek, DrSc., MHA.

a milé děkovné dopisy s fotografiemi dětí, které se narodily díky prenatalní diagnostice a díky jím zavedené genetické péči. Už tehdy za sebou měl vesnici s narozenými dětmi, které by se jinak nenarodily z důvodu vysokého nebo opakovaného genetického rizika. V současné době to je již okresní město.

V mém rozhodnutí jít studovat medicínu hrála roli i další věc. Jsem zvědavá a dobrodružná povaha a láká mě cestování, poznávání nových kultur a krajů, zkrátka „dobrodružství poznání“. V tomto duchu mě zaujala knížka Lovci mikrobů od Paula de Kruifa, kterou jsem dostal od babičky. Četl jsem ji asi třikrát! V knížce je popisováno dobrodružství poznání v lékařské mikrobiologii. Období 19. století bylo plné převratných událostí, a to se dotklo i medicíny a zásadního

snížení mortality. Málokdo si uvědomuje, že malé epidemie cholery byly ještě v polovině 19. století v Praze. V knížce byl zmiňován Robert Koch, Louis Pasteur a další objevitelé a jejich fascinující životní osudy. Bylo to tak poutavě napsané, že jsem došel k závěru, že když člověk chce mít zajímavý život, je medicína jasnou volbou.

Mezi jakými školami jste se rozhodoval, když jste váhal?

Mezi historií, architekturou a hudbou. Mně moc nešla matematika, i to byl jeden z důvodů, proč zvítězila medicína.

Nelitoval jste někdy svého rozhodnutí?

Já měl velkou podporu. Otec a spousta jeho známých, vážených pánů domácích i zahraničních profesorů, mi říkali, že pokud chci mít zajímavý život, že mi ho medicína umožní, že se v ní dá skloubit mnoho znalostí, že není monotematická a v každém případě pomáhá lidem.

Studium mě chytilo i díky tomu, že jsem měl možnost hodně studovat v angličtině. Mně je angličtina celkem přirozená, protože jsem jako kluk chodil dva roky do skvělé základní školy v Houstonu, kde byl otec na stáži na Baylor College of Medicine. Naše učebnice tehdy nebyly dobré, často to byly mnoho let zastaralé překlady, avšak v aktuálních učebnicích psaných anglicky bylo všechno logicky navázané a dobře zpracované, takže mě to skutečně bavilo. Ze zahraničních učebnic u nás byly k mání jen knížky německé a z tehdejšího Sovětského svazu. Němčinou vládnou pouze pasivně a sovětské učebnice byly jakoby z jiného světa. Angličtina, jazyk, který jsem jako dítě získal v USA tak říkajíc „skoro zadarmo“, protože děti se učí přirozeně a velmi rychle, mi velmi pomohla a vlastně i tak trochu celoživotně nasměrovala.

To jsme probrali rozhodnutí jít studovat medicínu. Ale jste genetik stejně jako váš otec, byl váš cíl jít v jeho stopách?

Zpočátku jsem rebeloval! Když jsem v roce 1986 vystudoval Fakultu dětského lékařství (nynější 2. lékařskou fakultu Univerzity Karlovy), rozhodoval jsem se, zda půjdu pracovat na pediatrii, nebo na dětskou onkologii. Koncem osmdesátých let se dětská onkologie začala díky profesoru Josefu Kouteckému velmi rychle rozvíjet a lékaři v ní začali dosahovat velkých úspěchů. Navíc mě lákalo, že bych pomáhal těžce nemocným dětem, a tak jsem měl zájem začít pracovat na dětské

onkologii ve Fakultní nemocnici Motol. Z politických důvodů mě ale týden před nástupem do práce nemilosrdně „vyšoupli“, protože jsem nebyl dostatečně kovaný kádr. Vůbec jsem nevěděl, kam půjdu.

V tu chvíli mi velice dobře poradil tatínek. Řekl mi, že se ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze rozjíždí velmi zajímavá oblast zaměřená na dědičná metabolická onemocnění. Přišel jsem k profesorovi Josefu Hyánkovi, který zrovna hledal nového „aspiranta“, jak se tehdy říkalo postgraduálním studentům. Doslava v průběhu několika málo dní se mi převrátil naruby můj profesní plán, a nakonec toto řízení osudu dopadlo velice dobře. Profesor Hyánek společně s otcem mi následně dali dobrou radu, abych se zaměřil na mapování genu cystické fibrózy, jednoho z nejčastějších vzácných genetických onemocnění u evropských populací.

Věděli jste v té době, co to obnáší?

Já jsem nevěděl, co obnáší mapování genu, ale dobře jsem věděl, co je genetika. Tu, abych tatínkovi neudělal u kolegů ostudu, jsem se na medicíně učil víc než dost. Tak jsem si řekl, že půjdu mapovat gen cystické fibrózy, která byla mimochodem i mojí státnicovou otázkou. Tím jsem se dostal k molekulární genetice. Moje praxe začínala v tehdejší Ústavu sér a očkovacích látek (ÚSOL Praha) u profesorů Vladimíra Vonky a Ivana Hirsche, kde se mě ujali skvělí virologové (např. RNDr. Luďa Kutinová), protože s molekulárněgenetickými metodami tehdy jako jedni z mála pracovali. Tam jsem se učil základní metody. Dopadlo to tedy tak, že místo abych léčil děti, jsem začínal v umývárně laboratorního skla ve sklepech a učil jsem se tam obecně základní použitelné metody v molekulární genetice ze sovětských překladů amerických učebnic. Byl to tedy docela bizarní start mé profesní dráhy, ale nakonec mě tento úvodní „přijímač“ zocilil a poté už mě jen tak leccos nezaskočilo.

Navíc díky otcově spolupráci se zahraničním jsem se dostal koncem roku 1988 do Berlína. V osmdesátých letech byla Praha jediným místem, kde se mohli scházet západo- a východoněmečtí genetiky, přičemž tatínek jejich setkání zprostředkoval. V Berlíně pracoval tým profesora Karla Sperlinga a Jörga Schmidtkeho na mapování genu cystické fibrózy, což byl můj cíl. Původně jsem tam odjel na tříměsíční stáž, ale naše spolupráce pokračovala i nadále, a nako-

nec se protáhla na tři roky. Tohle všechno se odehrálo v době, kdy se komunikovalo přes telefony a nově i faxy. Průběžné výsledky zkoumání jsme si volali telefonem, e-mail k dispozici běžně nebyl. Je to až neuvěřitelné, ale dnes notoricky známou a plně automatizovanou polymerázovou řetězovou reakci (PCR) jsme dělali se stopkami v ruce, když jsme přehazovali zkumavky mezi třemi různě teplotně nastavenými vodními lázněmi. Bylo to dobrodružné někdy až moc, protože detekční sondy se ze začátku značily radioaktivně.

Díky této laboratorní průpravě jsem se záhy dostal do problematiky genetické diagnostiky, aplikovatelné na všechna ostatní vzácná genetická onemocnění. Nakonec jsem se nestal „lovcem mikrobů“, ale „lovcem genetických mutací“.

Jaké to bylo, „ulovit“ novou mutaci?

Při nálezů dalších a dalších dosud neznámých mutací jsme samozřejmě zažívali velké nadšení, že jsme první na světě při zdolávání miniaturních oblastí lidského genomu. Kolegové často na oslavu nalezení nových zajímavých mutací přinášeli chlebičky nebo i Prosecco! Zkrátka někdo zdolává osmisíscovky nebo neznámé oblasti Amazonie, zatímco my jsme byli pionýři při analýze zcela neprobádaného lidského genomu. Nyní je detekce mutací rutinní záležitostí, která nikoho až tolik nevzrušuje.

Lékařské obory se za posledních třicet let hodně posunuly. V čem vidíte největší posun v lékařské genetice?

Dřív jsme toho moc nevěděli a byli jsme vděční za každý výsledek. V minulosti jsme velice pracně získávali údaje o mutaci i o genetické anamnéze rodiny pacienta, byla to mravenčí práce. Nyní je to naopak. Obor a moderní genetické technologie – sekvenování nové generace – generují neuvěřitelné množství výsledků, o kterých mnohdy nevíme, co s nimi a jak je správně interpretovat. Tehdy jsme technologii vytvářeli, dnes nás spíše technologie „převálcovává“, a to se ještě plně nerozvinuly metody založené na umělé inteligenci.

Lékařská genetika se nesmírně posunula dopředu a stává se součástí většiny klinických oborů. Je to podobný vývoj jako u zobrazovacích metod, které se rozpadají do více subspecializací. Náš jednotný obor se nám však v dlouhodobé perspektivě „rozkutálí pod rukama“. Je to přirozený vývoj, genetika v medicíně již přesahuje kapacitu jednoho odborníka.

Vzácných genetických onemocnění je více než 6000, a tak není v možnostech jednoho člověka je podrobně obsáhnout! Naši kolegové, jako např. neurologové, oftalmologové, kardiologové, pediatři a mnozí další, umí genetiku v rámci svého zaměření neméně dobře jako my nebo i lépe. Mají totiž možnost se na danou nemoc specializovat, na rozdíl od nás „univerzalistů-lékařských genetiků“. Když přijde kolega s „neurogenetickým“ výsledkem, máme z toho velkou radost, protože díky tomu může „intrageneračně“ zacílit a zlepšit terapii u daného pacienta. Do toho mu lékařští genetici nemluví. Avšak pokud rodina se známou neurologickou afekcí bude chtít mít zdravé děti, jde za námi lékařskými genetiky, protože to se týká „transgenerační“ genetické péče. To je klíčová oblast, jíž se lékařská genetika zabývá a do budoucna jí zůstane. My poskytujeme genetické konzultace a provádíme rodinu jejich svobodnou, jak se dnes říká, „reprodukční volbou“. My nemluvíme neurologům do geneticky zacílené

léčby a oni zase respektují naši práci s rodinami s genetickým rizikem. My genetici neléčíme jednotlivce, my pracujeme s celými rodinami, a často celoživotně.

Pochopitelně naším cílem je i vzdělávat naše starší kolegy, kteří moderní genetiku neměli ve škole a kteří jsou v podstatě ohromeni a zahlceni dopady genetiky do praxe. Takže školíme například praktické lékaře, aby dokázali rozpoznat genetická onemocnění, aby věděli, kde si mohou najít informace, uměli je odeslat na odpovídající specializovaná pracoviště a věděli, s kým v dané problematice mají spolupracovat.

Velice si také vážíme spolupráce s Českou asociací pro vzácná onemocnění, zastřešující patientskou organizaci pro vzácná genetická onemocnění u nás, kdy společně provozujeme e-mailovou helplinku. Praktici nám přes ni posílají spoustu dotazů u nediodagnostikovaných případů a my můžeme takto mnoha rodinám pomoci zkrátit jejich příslovečnou „diagnostickou odyseu“.



Profesor Milan Macek (61 let) se svým 91letým otcem doc. MUDr. Milanem Mackem, CSc., zakladatelem lékařské genetiky u nás.

▣ Jste předseda Společnosti lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP, k tomu zastáváte i další funkce související s prací oboru u nás. Zvládnete mezi organizačními a dalšími povinnostmi někdy diagnostikovat nějakého pacienta?

To už bohužel nestíhám... Spíše si často říkám, že mojí současnou rolí je postavit celý dům, aby si ostatní mohli uvařit bez problémů v tomto domě kávu. Zkrátka já i moji kolegové organizujeme péči u nás, vyjednáváme s pojišťovnami, podařilo se nám velmi účelně novelizovat naši zdravotnickou legislativu, máme moderní genetickou legislativu, ukotvili jsme pojem vzácných onemocnění z hlediska nároků na jejich léčbu, zúčastnili jsme se velkého množství zahraničních a domácích projektů, ustanovili jsme centra vysoce specializované péče pro vzácná onemocnění nebo pomohli vytvořit domácí síť Evropských referenčních sítí atd. Toto vše vyžaduje hodně úsilí, a především času.

Potíž je i v tom, že u nás do oboru významnou měrou vstoupil v devadesátých letech soukromý sektor, který z fakultních nemocnic průběžně odvádí mladé kvalifikované odborníky a vědce. Mladým kolegům/kolegyním, kteří odcházejí za lepším výdělkem, se nakonec jeden ani nemůže divit při dnešních cenách hypoték, nemovitostí a potřeb běžného života. Vždyť chtějí založit rodiny, a to něco stojí. Je tu i poměrně dobře popularizovaná generační změna, již se nechtějí jenom „obětovat pro práci“, chtějí mít normální a vyvážený život mezi prací a volným časem. Tím ale postupně narůstá deficit v generaci 30–50letých odborníků, kteří by v akademické sféře tlačili u nás obor dopředu. Není to jenom věc našeho oboru, ale všech specializací, kde je dynamický soukromý sektor. Ostatně v některých západoevropských zemích tento problém záhy pochopili a podpořili akademický sektor nebo trh regulovali. Soukromý sektor má pochopitelně úplně jiné priority. Akademické a jak se říká „vědecko-organizační“ záležitosti v oblasti lékařské genetiky tak zaštiťují spolu s několika málo dalšími staršími kolegy. Staráme se o běh společnosti, vzdělávání lékařů, garanci oboru vůči ministerstvu zdravotnictví nebo zdravotním pojišťovnám, ale také zaštiťujeme návaznost na mezinárodní projekty EU nebo USA a tak dále. Nejsem pesimista, ale není to dlouhodobě udržitelné.

▣ Vy také vyučujete...

Vyučuji mediky na 2. lékařské fakultě nebo mladé lékaře v předatestační přípravě. Výuku i organizuji, mám k dispozici tým mladých, velmi šikovných lidí, které výuka baví. Jsme na ně pyšní, protože nás studenti v anonymních anketách pozitivně hodnotí. Můj otec stále učí volitelné předměty, kde studenty seznamuje s posledními novinkami v oboru reprodukční genetiky, preimplantační a prenatalní diagnostiky a podobně. Snažím se, aby výuka u nás byla harmonizovaná, dodáváme podklady i dalším fakultám a v poslední době se zaměřuji na problematiku vzácných onemocnění, protože to je nosné téma našeho oboru. Dřív se jim říkalo monogenní onemocnění nebo mendelistická onemocnění. Jde nám o to, abychom ukázali překryv zdravotní a sociální problematiky u genetických onemocnění, která jsou chronické povahy a postihují nejenom pacienta samotného, ale i víceméně celou jeho rodinu.

Velmi rád školím i patientské organizace. Rodiče chronicky nemocných dětí jsou úžasní bojovníci, často ještě po večerech pracují pro své organizace, zaškolují rodiče nově diagnostikovaných případů a učí nás především pokoře. Člověk díky nim vidí běžné životní problémy v úplně jiném světle.

V poslední době jsme se zaměřili v rámci projektu EHP i na naši romskou populaci, která má svá specifická genetická onemocnění daná jejich historickými migracemi a vazbami. Je to dosud minimálně probádaná oblast a máme radost, že se nám daří vzdělávat prakticky, ale i tzv. romské mediátory působící přímo ve vyloučených lokalitách.

▣ Jaký je zájem o genetiku mezi mediky a mezi mladými lékaři?

Genetika se vyučuje ve čtvrtém ročníku a výuka mediky většinou nadchne. Je to tím, že jsme klinickým oborem

s přesahem do diagnostiky, laboratorních metod, péče o pacienty a řešíme i sociální problematiku. Genetické onemocnění je na celý život, do projevů syndromu pacient někdy doroste nebo z něj i vyroste. Ale vždy to je dlouhodobá záležitost. Genetici jsou takovými celoživotními průvodci pacientů a jejich rodin, to se medikům nesmírně líbí. Často k nám chodí na vyšetření i dvě generace jedné rizikové rodiny, první byla vyšetřena našimi učiteli a druhá už jde za námi, možná třetí přijde za našimi žáky!

Ostatné příběhy genetických pacientů jsou velmi silné a pro nás i inspirující. Spolupracujeme proto s Českou asociací pro vzácná onemocnění, která nám zajišťuje prezentace pacientů a jejich rodičů pro naše mediky. Někteří rodiče s nemocnými dětmi chodí pravidelně na výuku, my jim hradíme pouze cestu. Rodiče nemocných dětí ukazují medikům v reálném čase některé genetické syndromy a poutavě povídají o tom, jak celou těžkou zdravotní situaci zvládají. Někteří dokonce medikům napečou koláčky, je to vzájemně obohacující spolupráce, které si velice vážíme.

Když se pak medici setkají od pátého ročníku s „velkými obory“, jako je např. pediatrie, chirurgie a interna, genetika v jejich myslích maličko zapadne. Ale jak jsem říkal, jde nám především o to, aby mladí lékaři začali uvažovat geneticky a věděli, na koho se obrátit. Chceme, aby si uvědomili, že vlastně praktickou genetiku budou dělat každý den při stanovení rodinné anamnézy. Mimořádný zájem o genetiku vidáme u studentů, v jejichž rodině se vyskytlo nějaké genetické onemocnění, což je logické. Genetika také láká studenty, kteří chtějí mít obor zajímavý s významným podílem vědeckého výzkumu. Hlásí se nám nesmírně chytří a motivovaní lidé, kteří si např. dělají kmen z interní medicíny a pediatrie, a když následně vidí zdrcující rutinu nočních služeb, začnou hledat obory,

kteří jsou v tomto směru klidnější a které jim umožní se věnovat dětem a rodině. To vidíme zejména u mladých začínajících lékařek. Je také důležité upozornit mediky a medičky na nutnost včasné reprodukce, u žen do 35 let věku a mužů 45 let, protože poté u obou pohlaví narůstají genetická rizika Downova syndromu u žen nebo mutací při tvorbě spermií. Důležitá pro tyto mladé kolegy a kolegyně je i skutečnost, že se v našem oboru začíná nejenom dobře diagnostikovat, ale i léčit pomocí léčivých přípravků pro vzácná onemocnění, známých jako „orphan“y. V minulosti genetika byla obor, kde se prakticky neléčilo, ale pouze se „vyšetřovalo a doporučovalo“. Tak se genetika pro mladé lékaře, kteří by chtěli léčit, stává atraktivnější.

▣ Uměl byste srovnat úroveň poskytované genetické péče u nás a v USA?

Z hlediska laboratorní genomové diagnostiky odhaduji, že jsme zhruba na 90 % jejich technologické úrovně. Máme velmi kvalitní a široce dostupnou genetickou péči o těhotné, rozvinuté a strukturované genetické poradenství. U nás, a to je škvělé, je zatím genetické testování ze zdravotních důvodů plně hrazeno z veřejného zdravotního pojištění, což ve Spojených státech není pravidlem. Míra proplácení tohoto testování se odvíjí od toho, u které pojišťovny či tzv. HMO jste v USA pojištěni, jakou máte pojistku atd. Rozdíly jsou i mezi jednotlivými státy unie, mezi klinikami a pojistnými programy. Naše rovné podmínky nám kolegové ze Spojených států závidí a mnohé špičky a kapacity v oboru poukazují na to, že u nás máme péči o genetické zdraví „celoplošně pokrytou“.

Důležité je i to, že máme výborný novorozenecký screening, který zachycuje dvacet nejčastějších a nejzávažnějších geneticky podmíněných chorob. Každý tisící dvoustý novorozenec má jedno



Profesor Macek ve své pracovně.

z těchto vyšetřovaných onemocnění! Z toho, že ihned po narození máme podchytenou včasnou diagnostiku, profituje řada novorozenců a jejich rodičů a vlastně celý náš zdravotní systém.

U nás i v USA se rozvíjí, zatím tedy jen na komerční úrovni, prekoncepční screening, v jehož rámci se budoucí rodiče mohou nechat otestovat až na sto vzácných recesivních genetických onemocnění před narozením svého prvního dítěte, ale je to zatím nákladné. Snad se nám podaří plátce přesvědčit, že náklady na prekoncepční screening se ekonomicky vyplatí s ohledem na nákladnou celoživotní léčbu pacientů s genetickými diagnózami. Jedná se o jednu z neúčinnějších forem prevence v medicíně.

Řekl bych, že u nás je i relativně dobrá dostupnost genové terapie, např. v onko-

logii nebo u spinální svalové atrofie, ale bohužel v poslední době zaznamenáváme snahu některých farmaceutických firem prodávat tyto inovativní léčivé přípravky za neodůvodněně přemrštěné ceny v řádech desítek až stovek milionů korun, což není na celosvětové úrovni udržitelné. Loni jsme organizovali v rámci Českého předsednictví EU velmi úspěšnou konferenci, ze které vyšel konsenzus 21/27 zemí EU s ohledem na budoucnost péče o vzácná genetická onemocnění. Současné španělské předsednictví převzalo štafetu, a tak doufáme, že se najde minimálně celoevropské řešení pro úhrady těchto inovativních terapií.

► Když byste nás srovnal s Evropskou unií...

Objektivně z hlediska nových člen-
ských zemí EU (tzv. EU 13) jsme první

v péči o vzácná genetická onemocnění a osmí z celé unie. Máme totiž obsazených 22 z 24 Evropských referenčních sítí (ERN) pro vzácná genetická onemocnění. Například Fakultní nemocnice v Motole je z hlediska objektivních auditů a přítomnosti 16 ERN na 15. místě z asi 400 evropských univerzitních nemocnic! Podobně kvalitní zastoupení má VFN Praha nebo FN Brno, což dokazuje široký a regionálně vyvážený rozsah péče o vzácná genetická onemocnění. Ostatně je to i dlouhodobý dopad koncepční péče o matku a dítě v osmdesátých letech, kdy můj otec vytvořil koncepci oboru lékařské genetiky, která je rámcově platná v podstatě dodnes! Jsme na vysoké evropské úrovni a myslím, že jsme velmi srovnatelní se situací např. ve Francii a v Německu.

Jen zde opět připomenu, že tento úspěch stojí na velmi omezeném počtu lidí, kteří se nyní pomalu již dostávají do důchodového věku. Což znamená, že genetiku musíme udělat mnohem atraktivnější, aby naši následovníci do oboru chtěli jít a abychom je v něm dlouhodobě udrželi.

► Zmínil jste genovou terapii, můžete říct něco k ní?

Genová terapie je velmi atraktivní záležitost, protože všechny dosavadní terapie jen modifikují dopady genetických změn. Působí mimo jadernou DNA, a tak jenom průběh genetických onemocnění „modifikují“ a přímo neovlivňují jejich „genetickou podstatu“. Tak například pokud diabetes 1. typu nebo tzv. MODY diabetes léčíme inzulinem, jen řešíme dopady specifických mutací lidského genomu, ale nijak nezasahujeme do vlastní „genetické podstaty“ onemocnění. Máme i účinné léky – orphany, které jsou většinou zacílené na danou vzácnou genetickou chorobu nebo dokonce na jednotlivé specifické genetické varianty u jednoho typu onemocnění, ale přesto působí mimo jadernou DNA. Stále se však jedná o molekuly, které nejdou na samé jádro genetického problému, jen řeší jeho negativní dopady.

V danou chvíli je typickým příkladem možné a fungující genové terapie oblast onkologie. Nové metody nám umožní vyselektovat buňky mimo tělo pacienta (*ex vivo* terapie), v laboratoři je geneticky modifikovat a zpátky je vrátit již „zdravé“ těmto pacientovi. Takto funguje třeba CAR-T buněčná terapie u hematologických onemocnění. Naopak u konstitučních genetických onemocnění je

typickým příkladem genová terapie u spinální svalové atrofie. V tomto případě se pacientovi v podstatě podá infuzí genově terapeutický konstrukt v dostatečně velké dávce a následně dojde k jeho rekombinaci s postiženými geny pacienta v jeho nervovém systému. Zdá se, že tato terapie funguje dlouhodobě a mohlo by docházet k opravě nervových buněk, které se už dále nedělí.

Věříme, že to je první krok správným směrem, ale je potřeba pacienty dlouhodobě sledovat, protože aktivita genů je v průběhu života komplexně regulována, jejich aktivita se liší v průběhu dne nebo jednotlivých životních období. Rovněž nevíme, zda bude efekt genové terapie postupně vyhasínat. Zkrátka je stále velmi mnoho neznámých a genová terapie by spíše měla být v experimentálním režimu a pacienti a jejich rodiny by měli být poučeni o všech možných rizicích. V případě nežádoucích účinků standardní léčiva vysadíte nebo snížíte jejich dávku, u genové terapie to nejde.

▣ Napříč zdravotnictvím se skloňuje umělá inteligence a její zásah do systémů i léčby. Co umělá inteligence přináší genetice?

Oblast, která se běžně nazývá umělou inteligencí (AI), my zatím nazýváme spíše strojovým učením. Umělá inteligence je z našeho pohledu zatím nadsazený ter-

mín. V současné době se u AI jedná o výrazně vylepšený internetový vyhledávač. Když zadáte konkrétní dotaz, pak vám místo jednotlivých odkazů na články s danou tematikou vypadne strukturovaný text. Vlastně to jsou programem do srozumitelné a překvapivě velmi přesné textové podoby srovnaná vytěžená data z dostupných internetových zdrojů. Pochopitelně nevíme, co bude za pár měsíců či let.

V genetice máme obrovské množství dat a jejich množství neustále roste, a tak pro práci s nimi jsou tyto programy velmi výhodné. Nejde nám jenom o zpracování analýzy rozsáhlého počtu genomových variant, v této oblasti je velký posun třeba i díky mezinárodním databázím, máme i projekt českého genomu a české databáze. Spíš je problém vyznat se v záplavě medicínských textů a veřejných zdrojů (jako je např. vynikající Pubmed). Zkrátka přestává to být už časově možné. AI nám začíná šetřit čas a umožňuje nám „jít s dobou“ a být více kreativní. Snímá z nás otrockou práci. Místo toho, abychom se zdržovali čtením, studiem a rešeršemi kvanta textů, dostaneme přehlednou „svodku“. Přesto však i tu musíme kriticky zhodnotit, nemůžeme se jenom spolehnout „na stroje“! V tom je budoucnost medicíny, lékaři už nemají šanci sami všechno sledovat a studovat. Mu-

síme však znát medicínu, umět medicínsky uvažovat, abychom uměli vyhodnotit a přefiltrovat to, co nám umělá inteligence předkládá. AI je velkou výzvou, ale i nebezpečím – abychom podobně jako po nástupu malých kalkulaček nezlenivěli a nezapomněli násobilku.

Pane profesore, vy máte rád historii, uvažoval jste i o jejím studiu, které období máte nejraději?

Já sám sebe v nadsázce považuji za pozdně barokního člověka tereziánské doby. Mám rád barokní architekturu, třeba komplex kláštera Kuks v východních Čechách. Je typický svou symetrickou kompozicí a splynutím ducha, umění a přírody. Jak později říkali v německých zemích, je to jakýsi první „Gesamtkunstwerk“. Fascinuje mě stále doznívající česká barokní krajina, nádherné tereziánské aleje, které dosud lemují naše cesty nebo barokní zahrady v Kroměříži nebo Vídni. Ostatně v baroku mě inspiruje systematická snaha o celkovou harmonii a symetrii. Mám rád hudbu W. A. Mozarta, jeho opery jsou úžasné. Jsem velký fanda do barokních varhan a kdysi jsem uvažoval o tom, že bych snad i šel dělat varhanáře. Barokní hudba je uklidňující a dostupná stavba barokního kontrapunktu často úplně „vytáhne“ posluchače z každodenní reality.

Nové registrace EMA

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.
Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

V 17. díle našeho seriálu o nových registracích se zaměříme zejména na biologika. Rozšiřují se jimi možnosti léčby atopické dermatitidy, autoimunitního onemocnění kosterní svaloviny myasthenia gravis, gliomu a akutní myeloidní leukemie.

Z uvedených onemocnění se nejvyššího počtu pacientů týká právě atopická dermatitida. Jedná se o zánětlivé kožní onemocnění s vysokou prevalencí a odhaduje se, že onemocnění je diagnostikováno u 15–20 % dětí a 3 % dospělých.

Bohatší nabídka biologik u atopické dermatitidy

Přestože patogeneze atopické dermatitidy (AD) nebyla dosud plně objasněna, je známo, že zde existuje souvislost mezi dysfunkcí kožní bariéry, aberantní imunitní odpovědi zprostředkovanou pomocnými T buňkami typu 2 (Th2) a nervovou senzibilizací.

V poslední době byly na trh uvedeny inhibičně působící monoklonální protilátky či malé molekuly s velkou terapeutickou účinností a současně příznivým bezpečnostním profilem. Patří mezi ně inhibitor interleukinu (IL) 4 a IL-13 dupilumab, inhibitor IL-13 tralokinumab a inhibitory Janusovy kinázy (JAK) abrocitinib, baricitinib a upadacitinib. Komise CHMP nyní doporučila schválení antagonisty IL-13 **lebrrikizumabu (Ebglyss)**, jenž zabráňuje jeho receptorové vazbě a heterodimerizaci IL-13R α 1 a IL-4R α , zatímco tralokinumab zabráňuje interakci IL-13 s IL-13R α 1 a IL-13R α 2, což vyvolává určitý stupeň odlišnosti. Pro úplnost připomeňme, že již využívaný dupilumab také inhibuje IL-13, a sice antagonizací receptoru IL-4R α , jenž je sdílen s IL-4 a IL-13.

Nově schválený léčivý přípravek bude určen k léčbě středně těžké až těžké atopické dermatitidy u dospělých a dospívá-

jících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří jsou kandidáty systémové léčby. V dosud realizovaných klinických studiích je poukazováno zejména na rychlé snížení svědění, respektive oproti placebo výrazné a výsoce signifikantně snížené skóre EASI-75 již za dva dny. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky jsou konjunktivitida, reakce v místě vpichu, alergický zánět spojivek a suché oko.^{1,2}

Inovace u myasthenia gravis

Myasthenia gravis (MG) je chronické autoimunitní onemocnění kosterní svaloviny. Recentní pokroky v imunologii, translační medicíně a vývoji léků vedly k objevu několika novějších biologických léčivých látek, které skýtají selektivní, cílově specifickou imunoterapii s méně vedlejšími účinky a současně rychlým nástupem účinku. **Eculizumab** je jedním z novějších přípravků, které patří do třídy inhibitorů komplementu, a byl schválen pro léčbu refrakterní formy MG.³ **Zilucoplan** a **ravulizumab** jsou dalšími látkami v této skupině, přičemž právě prvně zmíněný zilucoplan (**Zilbrysq**) byl aktuálně doporučen ke schválení v injekční formě ve třech různých dávkách. Blokuje komplement C5 a jím zprostředkovanou aktivaci a buněčnou lýzu.

Přípravek je indikován jako přírůdek ke standardní léčbě u generalizované formy myasthenia gravis u dospělých pacientů s pozitivními protilátkami proti acetylcholinovému receptoru (AChR), a to s odkazem na výsledky realizovaných klinických studií, v rámci kterých vedl

k výraznému zlepšení tíže onemocnění, funkčního skóre a kvality života. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky byly reakce v místě vpichu a infekce horních cest dýchacích.⁴

Inovace v onkologii

V rámci této oblasti se Výbor CHMP recentně kladně vyjádřil k látkám **dabrafenib (Finlee)** a **quizartinib (Vanflyta)**. Prvně zmíněná je určena k léčbě gliomu nízkého (LGG) a vysokého (HGG) stupně, a to vždy v kombinaci s trametinibem u pediatrických pacientů starších jednoho roku s přítomnou mutací BRAF V600E. Léčivá látka bude adjustována do orální dispergovatelné formy.

Hlavním přínosem dabrafenibu v kombinaci s trametinibem jsou zvýšená celková míra odpovědi (ORR; 46,6 % vs. 10,8 %) a zlepšení doby přežití bez progresu (PFS; 20,1 vs. 7,4 měsíce) ve srovnání s chemoterapií karboplatinou a vindikristinem pro LGG a ORR 56,1 % a trvání odpovědi (DOR) 22,2 měsíce měřené ve studii s jedním ramenem pro HGG. Nejčastějšími nežádoucími účinky dabrafenibu v kombinaci s trametinibem byly pyrexie, vyrážka, bolest hlavy, zvracení, únava, suchá kůže, průjem, krvácení, nauzea, akneiformní dermatitida, neutropenie, bolest břicha a kašel.^{5,6}

Quizartinib je indikován v kombinaci se standardní indukci cytarabinem a antracykliny a standardní konsolidační chemoterapií cytarabinem, po níž následuje udržovací léčba v monoterapii u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML), která

je pozitivní na FLT3-ITD. Společně se svým hlavním metabolitem AC886 inhibuje receptorovou tyrosinkinázu FLT3 tím, že brání autofosforylaci receptoru, čímž inhibuje další downstream signalizaci receptoru FLT3 a blokuje buněčnou proliferaci závislou na FLT3-ITD.

Hlavním uváděným přínosem této léčby je s odkazem na realizované klinické studie zvýšená míra přežití (medián celkového přežití 31,9 měsíce u quizartinibu vs. 15,1 měsíce u placeba) při použití v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III

QuANTUM u dospělých pacientů s FLT3-ITD-pozitivní AML. Nejčastější nežádoucí účinky zahrnovaly zvýšenou hladinu jaterních testů (ALT), trombocytopenii, anemii, průjem, nevolnost, bolest břicha, bolest hlavy, zvracení a neutropenii.⁷

Literatura

1. Labib A, Ju T, Yosipovitch G. Managing atopic dermatitis with lebrikizumab – the evidence to date. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2022;15: 1065–1072.
2. Silverberg JJ, Guttman-Yassky E, Thaçi D, et al. Two phase 3 trials of lebrikizumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2023;388(12): 1080–1091.
3. Menon D, Brill V. Pharmacotherapy of generalized myasthenia gravis with special emphasis on newer biologicals. *Drugs* 2022;82(8):865–887.
4. Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol* 2023;22(5): 395–406.
5. Wen PY, Stein A, van den Bent M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutant low-grade and high-grade glioma (ROAR): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2, basket trial. *Lancet Oncol* 2022;23(1):53–64.
6. Bouffet E, Georger B, Moertel C, et al. Efficacy and safety of trametinib monotherapy or in combination with dabrafenib in pediatric BRAF V600-mutant low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2023;41(3):664–674.
7. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401(10388):1571–1583.

Inzerce



**Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně, z.s.**

✉ czma@cls.cz
 📘 [facebook](#)
www.cls.cz

Diferenciální diagnostika kulhání u dítěte

Za článkem následuje komentář

Nailah Adams Morancie, MD, MS
University of North Carolina at Chapel Hill,
Chapel Hill, North Carolina

Margaret R. Helton, MD
University of North Carolina at Chapel Hill,
Chapel Hill, North Carolina

Kulhání představuje odchylku od normálního vzorce chůze. Bolest se při kulhání manifestuje asi v 80 % případů. Diferenciální diagnostika kulhání je pestrá a zahrnuje vrozenou, vývojovou, infekční, zánětlivou, traumatickou (včetně neúrazové) a méně často rovněž neoplastickou etiologii. Tranzitorní synovitida kyčelního kloubu je příčinou kulhání neúrazové etiologie u 80–85 % dětských případů. Je nutné také rozlišit septickou artritidu kyčle bez horečnatých stavů a klinické manifestace, s laboratorními výsledky normálních nebo mírně zvýšených zánětlivých parametrů a počtu leukocytů. Při podezření na septickou artritidu je třeba vždy provést aspiraci kloubního obsahu pod ultrasonografickou kontrolou a aspirát vyšetřit pomocí Gramova barvení, stanovit kultivaci a počet buněčných elementů.

Při fyzikálním vyšetření pacienta vycházíme z anamnézy, ve které můžeme odhalit výskyt zlomeniny při narození nebo rozdíl v délce končetin. V takovém případě se může jednat o vývojovou dysplazii kyčle. Bolest objevující se v noci manifestuje nádorovou etiologií. Bolest kyčlí u adolescentů s nadváhou nebo obézních představuje pravděpodobně juvenilní epifyzeolýzu hlavičky femuru. Bolest kolene u fyzicky aktivních dorostenců je projevem Osgoodovy-Schlatterovy choroby. Abnormality v kostní dřeni zobrazené na magnetické rezonanci poukazují na septickou artritidu. Při podezření na infekci nebo malignitu v kloubu by měl být vyšetřen krevní diferenciel, sedimentace erytrocytů a C-reaktivní protein.

Kulhání představuje odchylku od standardního vzorce chůze a obvykle je projevem bolesti, slabosti nebo deformity kloubu.¹ Incidence kulhání se objevuje v 1,8 případu na 1000 dětí v rámci urgentního příjmu a v 1,5 případu na 1000 dětí v ambulantní péči s netraumatickou příčinou. Bolest se manifestuje v 80 % případů.^{2,3} **Tabulka 1** ukazuje nejčastější příčiny kulhání u dětí.

KLÍČOVÁ DOPORUČENÍ PRO KLINICKOU PRAXI

Doporučení pro praxi	Evidence důkazů	Poznámky
Volba zobrazovací metody u kulhajícího dítěte by se měla řídit podle lokalizace potíží, výskytu bolesti a pravděpodobnosti infekce. ⁴⁰	C	Doporučení odborné společnosti
U dětí do 5 let s akutně vzniklým kulháním bez lokální patologie nebo podezřením na infekci by měl být proveden přední a boční rtg snímek obou dolních končetin včetně lýtkové a holenní kosti. Snímkování femuru je vhodné, pokud se nic nenajde na rtg snímku tibie a fibule. ⁴⁰	C	Doporučení odborné společnosti
Při výskytu lokální patologie u dětí do 5 let by se měl provést předozadní a boční snímek postižené oblasti. ⁴⁰	C	Doporučení odborné společnosti
POCT ultrasonografie je přínosná a přesná při diagnóze výronů do kyčelního kloubu a vyšetřující může získat uspokojivý závěr i s minimem zkušeností. ^{42–46}	C	Systematický přehled, prospektivní studie, retrospektivní studie a případové studie, výstupy zaměřené na daný zdravotní stav
Prediktivní faktory mohou pomoci odlišit tranzitorní synovitidu kyčle od septické artritidy. Za pomoci Kocherových kritérií, která zahrnují horečku, nezatěžování končetiny při chůzi, sedimentaci erytrocytů > 40 mm/h, počet leukocytů > 12 000/μl (12 × 10 ⁹ /l), lze diagnostikovat septickou artritidu. C-reaktivní protein vyšší než 2 mg/dl (20 mg/l) zvyšuje pravděpodobnost. ^{53,54}	C	Prospektivní studie, retrospektivní studie, výstupy zaměřené na daný zdravotní stav

A – konzistentní, dobrá kvalita evidence, orientovaná na pacienta; B – nekonzistentní nebo omezená kvalita evidence orientovaná na pacienta; C – konsenzus, evidence orientovaná na onemocnění, běžná praxe, názor expertů nebo případové studie.

Tab. 1 – Nejčastější etiologie kulhání u dětí v závislosti na věku

Batole (do věku 3 let)	Dítě (od 3 do 10 let věku)	Adolescent (od 11 do 19 let věku)	Bez omezení věku
<ul style="list-style-type: none"> • Dětská mozková obrna • Pes equinovarus • Vrozená kontraktura Achillovy šlachy • Nemoc rukou, nohou a úst (enterovirová infekce) • Imunitní reakce • Rozdíl v délce končetin • Neúrazové trauma • Batolecí zlomenina • Kolébkovitá noha 	<ul style="list-style-type: none"> • Bakerova cysta • Dermatomyozitida • Köhlerova nemoc • Leggova-Calvéova-Perthesova choroba • Leukemie • Myozitida • Tarzální dysostóza 	<ul style="list-style-type: none"> • Chondromalacie česky • Syndrom hypermobility • Osgoodova-Schlatterova choroba • Osteochondritis dissecans • Syndrom nadměrného užívání • Juvenilní epifyzeolýza hlavice femuru • Vymknutí nebo natažení • Tendinopatie • Nádor 	<ul style="list-style-type: none"> • Celulitida • Kontuze • Vývojová dysplazie kyčle • Cizí těleso v noze • Fraktura • Juvenilní idiopatická artritida • Lymeská artritida • Osteomyelitida • Reaktivní artritida • Septická artritida • Tranzitorní synovitida

Jako antalgická se projevuje chůze, kterou pacient vykonává ve snaze zamezit váhovému zatížení kyčle na postižené končetině tím, že dojde ke zkrácení stejné fáze chůze ve vztahu k svízné fázi chůze. Neantalgický typ chůze představuje odchylku od normálního vzorce chůze bez přítomné bolesti. Typy neantalgické chůze zahrnují chůzi po prstech, cirkumdukci (polokruhový pohyb končetiny v kyčli), steppage (neschopnost provést extenzi v kyčli, což vyústí v tahání nohy), nebo Trendelenburgův typ chůze – naklání pánve. Schopnost provádět normální chůzi nás vede k rozpoznání různých odchylek od chůze v závislosti na věku. Batolata chodí s široce rozestoupenou pánví, rozstupem dolních končetin s krátkými kroky a nekoordinovanými pohyby paží, předškolní děti rozvíjejí plynulost kroků a obrácený pohyb paží a děti od sedmi let chodí jako dospělí.⁴

Anamnéza

Tranzitorní synovitida kyčle je příčinou kulhání netraumatické etiologie u dětí bez přítomnosti traumatu v 80–85 % případů. Vyskytuje se u 3 % dětí a může být spojena s odeznělou virovou infekcí.^{5,6} Běžně se kulhání objevuje během sportovních a rekreačních aktivit s výskytem 77/1000 dětí ve věku od 5 do 19 let. Z toho jedné polovině případů se dostane ambulantního ošetření nebo jsou odesláni k hospitalizaci z urgentního příjmu. Celkem 42 % procent zranění je vázáno na dolní končetiny.⁷ Jestliže neznáme jasnou příčinu kulhání nebo vysvětlení ne souhlasí s věkem pacienta či závažností úrazu, musíme uvažovat o nikoliv ná-

hodné příčině úrazu.⁸ Postižené děti a jejich rodiče by měli být odděleně dotazováni prostřednictvím otevřených otázek bez jakéhokoliv náznaku viny. Sociální izolace, uzavření škol a stres během pandemie COVID-19 zvýšily výskyt netraumatických případů.^{9,10}

Charakter bolesti a další příznaky u pacientově anamnéze mohou užít diferenciální diagnostiku, která zahrnuje vrozené, infekční, neoplastické nebo úrazové změny (Tab. 2).

Věk. Věk by měl být zahrnut při rozhodování o diagnóze. Bolest pod kolenem u mladého sportovce v růstové fázi odkazuje na Osgoodovu-Schlatterovu chorobu.

Trvání kulhání. Bolest přicházející zničehonic v oblasti dolní končetiny nebo na noze odkazuje na stresovou zlomeninu.¹¹ Při chronickém kulhání (např. trvajícím déle než šest měsíců) vzniká podezření na Leggova-Calvéovu-Perthesovu chorobu, juvenilní epifyzeolýzu hlavice femuru nebo systémovou chorobu (např. juvenilní idiopatická artritida, malignita). Vývojovou dysplazii kyčle diagnostikujeme při vyšetření kojence, ale může se objevit rovněž při náhle vzniklém kulhání a bolesti v třísele u dorostenců.¹²

Úrazová anamnéza. Často je úraz doprovázen událostí, jako je zranění při sportu nebo pád, i když opakovaná zranění vedoucí k natržení šlachy nebo vazů nemusí mít na takovou událost vazbu.

Charakter bolesti. Ranní ztuhlost, která odeznívá při pohybu, má revmatický původ. Stresové zlomeniny se projevují jako bolest po ránu, a naopak se pohybem zhoršují. Noční bolest může znamenat novotvar.

Pohlaví. Vývojová dysplazie kyčle se vyskytuje častěji u dívek, zatímco Leggova-Calvéova-Perthesova choroba a juvenilní epifyzeolýza hlavice femuru jsou častější u chlapců.¹³

Systémové příznaky. Horečka doprovázená ztrátou hmotnosti, nočním pocením a anorexií znamená infekční onemocnění, zánět (např. juvenilní idiopatická artritida) nebo ve vzácných případech malignitu.

Fyzikální vyšetření

Aspekce

Dítě by mělo být vyšetřeno při horečce, výrazce nebo při podezření na intoxikaci, při příznacích svědčících pro probíhající zánět nebo infekci. Erytematózní, oteklé klouby znamenají kloubní etiologii s podezřením na septickou artritidu.¹⁴ Obezita, zvláště ve vztahu k socioekonomické deprivaci, může znamenat nález juvenilní epifyzeolýzy hlavice femuru.¹⁵ Rozdíl v délce končetin vzniká jako výsledek chronického procesu na vrozeném podkladě, jako důsledek v minulosti prodělaného úrazu růstové ploténky,



Obr. 1 – Galeazziho test. Dítě leží v supinační poloze s ohnutými koleny a kyčlemi. Pokud je koleno na postižené straně v nižší poloze (pravá DK) než zdravá strana, jedná se o rozdíl v délce končetin a může se jednat o vývojovou dysplazii kyčle neboli Leggova-Calvéovu-Perthesovu chorobu. [Vytlačeno s laskavým souhlasem Sawyer JR, Kapoor M. The limping child: a systematic approach to diagnosis. Am Fam Physician. 2009;79(3):219.]

Tab. 2 – Diferenciální diagnóza kulhání u dětí

Etiologie	Epidemiologie	Anamnéza	Nález při fyzikálním vyšetření
Vrozené/vývojové			
Vývojová dysplazie kyčlí	2 až 4 % celkové populace	Zlomenina při porodu, rodinná anamnéza, prvorozené děti, častěji u dívek, bolest v kyčli vázaná na aktivitu, často asymptomatická	Asymetrické hýžděvé a kyčelní kožní řasy, rozdíl v délce končetin, pozitivní Trendelenburgův test, pozitivní Galeazziho test (Obr. 1)
Duchenneova muskulární dystrofie	3 až 6 na 100 000 chlapců	Kulhání má charakter kolébání při chůzi, nově vzniklá slabost a kulhání u dítěte, které už má vyvinutou sílu končetin a určité motorické dovednosti	Hypertrofie lýtky; slabost trupu a proximálních částí dolních končetin Gowersovo znamení
Ehlersův-Danlosův syndrom nebo jiné formy kloubní hypermobility	0,1 až 3,4 % z celkové populace	Bolest vázaná na aktivitu; progresivní chronická bolest a další příznaky, jako jsou mdloby, funkční GIT poruchy, parestzie a dysfunkce páneve	Hyperextenze nebo hyperflexe kloubů; nadměrně roztažitelná kůže
Köhlerova nemoc (avaskulární nekróza člunkovité kosti)	Incidence < 2 %	Bolest ve středu nohy; pětikrát častější u chlapců než u dívek	Citlivost ve střední části člunkovité kosti
Leggova-Calvéova-Perthesova choroba (avaskulární nekróza kyčle)	1 až 11 na 100 000 dětí	5× častěji u chlapců než u dívek; afebrilie, bez známek choroby; počátek kulhání a bolest trvajících týdnů až měsíců; bolest se zintenzivní během fyzické aktivity a po ní	Bolest při vnitřní rotaci, flexi a abdukci kyčle, pozitivní Galeazziho test; ztráta vnitřní rotace (Obr. 2), oboustranně u 10 až 24 % pacientů
Juvenilní epifyzeolýza hlavice femuru	4,8 případů na 100 000 dětí	Obezita, endokrinní, metabolické nebo ledvinné nemoci; častěji u chlapců	Ztráta vnitřní rotace kyčle, nutná zevní rotace při flexi v kyčli; bolestivý rozsah pohybu v kloubu
Infekční			
Gonokoková artritida	Výskyt pohlavní infekce variuje mezi 350 až 600 případy na 10 000 adolescentů (ve věku od 15 do 19 let); postižení kloubu je vzácné	Trvalá bolest, sexuální aktivita; výtok z pochvy nebo močové trubice; dysurie	Bezbolestný, nesvědčící makulopapulózní nebo vezikulární kožní výsev; jednostranný otok kloubu, obvykle kolen, kotníku nebo nohou, tendosynovitida
Lymeská artritida	4 až 12 % ze 100 000 dětí (pravděpodobně neevidovaných), u 50 % neléčených případů se vyvine artritida	Kousnutí klíštětem, vyrážka typu „býčí oko“, cestování do endemických oblastí za poslední tři měsíce (postižení kloubu představuje pozdní manifestaci diseminované formy lymeské nemoci)	Otok kloubu (typicky koleno), obvykle je zatížení končetiny nebolestivé
Osteomyelitida	9 na 100 000 dětí	Horečka, subakutní forma	Lokalizovaná citlivost kosti, lokálně zvýšená teplota, otok a zarudnutí
Septická artritida	4 až 5 případů na 100 000 dětí za rok	Nemožnost zatížit končetinu, horečka, propuknutí za 3 až 5 dní; dvakrát častější u chlapců než u dívek	„Toxický vzhled“, lokálně zvýšená teplota, zarudnutí a bolest postiženého kloubu v celém rozsahu pohybu; kloub je ve flexi s omezeným rozsahem pohybu; při postižení kyčle, kyčel je obvykle ve flexi, abdukci a ve vnější rotaci (Obr. 4)
Tranzitorní synovitida	Roční incidence u dětí je v průměru 0,2 %; riziko výskytu jedné epizody v dětství jsou 3 %	V anamnéze proběhlá infekce dýchacího traktu nebo virová gastroenteritida	Bolest v třísllech nebo ve stehně; postižený kloub obvykle ve flexi, abdukován a ve vnější rotaci; bolest na konci pohybu kloubu
Zánětlivé			
Juvenilní idiopatická artritida	4 až 400 na 100 000 dětí	Ztuhlost kloubu po ránu nebo po delším klidu, kdy se zlepšuje s pohybem; zamlžené vidění, suché oči, únava, horečka, ztráta hmotnosti	Zarudlý, oteklý, křehký nebo teplý kloub, vyrážka; často postižení temporomandibulárního skloubení
Reaktivní (aseptická zánětlivá) artritida	Výskyt artritidy po infekci 1 až 20 %	Gastrointestinální nebo urogenitální infekce	Zánět spojivek, zánět úponů šlach a vazů, nosohltanová infekce, oligoartritida, uretritida; otok kloubu, lokálně zvýšená teplota nebo zarudnutí

Etiologie	Epidemiologie	Anamnéza	Nález při fyzikálním vyšetření
Benigní nádory			
Osteochondrom	Prevalence 0,44 % u jedinců do 30 let, obvykle se objevuje ve věku 10 až 15 let	Bolest nebo pocit křupnutí nad postiženou kostí	Tvrdá, nepohyblivá kostní hmota v oblasti distálního femuru nebo proximální tibie
Osteoidní osteom	Vzácný, ale třetí nejčastější benigní kostní tumor (v 11 % případů)	Bolest zhoršující se při pohybu a v noci; častěji u chlapců; polevující po NSAID	Hmatatelná bulka, obvykle na femuru, tibii nebo fibule
Maligní nádory			
Leukemie	Nejčastější typ dětské neoplazie, 4000 případů ročně v USA, asi 3 ze 4 postižených dětí a adolescentů mají diagnostikovanou akutní lymfocytární leukemii a ve zbylých případech akutní myeloidní leukemii	Anorexie, neustupující bolest, dokonce i v klidu, bolest v noci, ztráta hmotnosti	Otok v oblasti břicha, kostní krepitace, hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, hmatatelná kostní hmota
Osteosarkom	Obvykle postihuje děti a mladé dospělé; průměrná incidence je 4 až 7 případů na 1 milion jedinců za rok	Úporná bolest, hlavně v noci	Hmatatelná kostní hmota, obvykle v oblasti distálního femuru nebo proximální tibie
Trauma a přetížení			
Cizí těleso nebo bodná rána	Extrémní výskyt	Šlápnutí na předmět doprovázené ostrou bolestí	Lokální zarudnutí na plosce nohy, poškození kožního krytu
Akutní zlomenina	Časté, 1 ze 3 zdravých dětí prodělá zlomeninu během dětství, obvykle se jedná o horní končetinu, zlomeniny fibuly nebo tibie rovněž časté	Trauma, lokální bolest, náhlý začátek	Krepitace kosti v místě postižení, lokální otok, ekchymózy, rozdíly v délce končetiny při zlomeninách pánve nebo femuru
Avulzní fraktura	Přesný výskyt není znám, relativně vzácná	Sporty v dorosteneckém věku doprovázené kopáním nebo během; náhlý pocit prasknutí v místě poranění, často v pánvi	Ekchymóza a krepitace při palpaci na spina iliaca anterior superior a spina iliaca anterior inferior
Stresová zlomenina	Častá, až poloviční výskyt u běžců, postihuje 22 až 45 % baletních umělců	Ranní ztuhlost a bolest, která se zhoršuje s pohybem; bolest přicházející zničehonic během několika následujících týdnů	Krepitace v místě postižení, obvykle tibie, fibula nebo metatarsy
Iliotibiální syndrom	Postihuje až 10 % běžců	Bolest nad vnější stranou kolene, bolesti stehna nebo kyčle; horšící se při běhu nebo chůzi a odeznívající v klidu	Positivní Oberův test
Neúrazové trauma	Podle CDC (Center for Disease Control and Prevention) 1 ze 7 dětí zažívá každý rok zneužívání nebo zanedbávání péče	Velmi obtížně zjistitelná anamnéza	Zlomenina dolní končetiny u dítěte, která dosud nebyla řešena ambulantně
Osgoodova-Schlatterova choroba (zánět v oblasti drsnatiny tibie)	U 10 až 20 % mladých sportovců	Růstový spurt u dětí; účast při běžeckých nebo skokanských disciplínách; bolest nad tuberositas tibiae, horšící se při sportu	Bolest nad tuberculum tibiae, bolest při natažení kolene proti odporu
Trauma v oblasti růstové ploténky	Nezdokumentovaný výskyt, nepříliš časté	Růstový spurt; úraz v anamnéze	Rozdíl v délce končetin
Postižení sakroiliakálního skloubení	Nezdokumentovaný výskyt, nepříliš časté	Bolest zad; sportovkyně dorostenky	Positivní Patrickův test (Faberova zkouška) (Obr. 5); pozitivní pánevní kompresivní test; bolestivá palpatace v bodě na spojnici inferomedálně k spina iliaca posterior superior
Severova choroba (apofyzitida patní kosti)	Výskyt v obecné populaci není stanoven; 2 až 16 % případů na pracovištích sportovní medicíny	Účast při sportech konaných na tvrdém povrchu nebo při nošení kopaček; růstový spurt; bolest paty; chůze po prstech nohou; horšící se při pohybu	Bolest a mírný otok při úponu Achillovy šlachy na patní kost; bolest při maximální pasivní dorzální flexi v kotníku; bolest při tlaku na patní kost při squeeze testu a zhoršující se při stožení na špičkách prstů (Severovo znamení)
Zlomenina u batolete (spirální zlomenina tibie)	0,6 až 2,5 z 1000 pacientů na dětské pohotovosti	Zranění mechanismem rotace	Citlivost v bodě ve středu tibie

FABER = flexe, abdukce a zevní rotace



Obr. 2 – Vnitřní rotace kyčle se měří při poloze dítěte v pronaci, s koleny ohnutými do 90 stupňů a s nohama rotovanými zevně, jako u dítěte na tomto obrázku s normálním nálezem. Ztráta vnitřní rotace je citlivým ukazatelem nitrokloubní patologie a vyskytuje se u dětí s Leggovou-Calvéovou-Perthesovou chorobou a juvenilní epifyzeolýzou hlavice femuru.

kteří je manifestován v průběhu růstového spurtu nebo jako akutní stav, kdy se jedná o zlomeninu pánve nebo stehenní kosti a znamená změnu v chůzi či stoji dítěte. Délka končetin se měří oboustranně od spina iliaca anterior superior ke stejnostranně ležícímu vnitřnímu kotníku.¹⁶ Při Galeazziho testu vyšetřující pasivně ohýbá kyčel a koleno u dítěte v supinační poloze (Obr. 1).¹⁷ Asymetrie při flexi kolena znamená rozdíl v délkách končetin a je často doprovázena malformací nebo dislokací kyčle. Nohy by měly být vyšetřeny v krajní pronaci a supinaci na přítomnost cizího tělíska a mozolů. Při observaci bot si všímáme nesymetrického sešlapování podrážky, což svědčí o dlouhodobé pohybové dysbalanci vedoucí ke kulhání.

Palpace

Citlivost v jednom bodě, zvláště při pohmatu dislokované kosti, nebo bolest při tlaku či manipulaci kloubu nebo končetiny se objevuje, když je příčinou kulhání zduření kostní hmoty nebo zlomenina. Bolest ve středu tibie (tibial shaft) u ambulantně ošetřovaných dětí do čtyř let vytváří podezření na spirální zlomeninu tibie známou jako zlomenina batolety.¹⁸ Citlivost ve vnitřní části člunkovité kosti odkazuje na Köhlerovu kostní chorobu (např. osteonekrózu člunkovité kosti).¹⁹ Bolest při palpaci na tuberositas tibiae u mladistvých znamená Osgoodovu-Schlatterovu chorobu.²⁰ Bolest při tlaku na patu (při squeeze testu) pravděpodobně bude znamenat Severovu chorobu (např. kalkaneární apofyzitidu).²¹ Tvrdá nepohyblivá hmota v dlouhé kosti svědčí pro

nezhoubný nádor kosti.^{22,23} Avulzní fraktury při úponu krejčovského svalu nebo přímého stehenního svalu vedou k ekchymózám a bolesti při palpaci na spina iliaca anterior superior et inferior.²⁴ Teplý kyčelní kloub znamená septickou artritidu. U 15 % dětí s leukemií se vyskytuje kulhání doprovázené difúzní citlivostí při palpaci břicha, která zvyšuje podezření na maligní onemocnění, zvláště je-li přítomno zvětšení viscerálních orgánů nebo lymfadenopatie.²⁵

Rozsah pohybu

Bolest nebo omezení rozsahu pohybu s vnitřní rotací a abdukci kyčle, flexí nebo

extenzí kolene prozrazuje nitrokloubní patologii, jako je Leggova-Calvéova-Perthesova choroba nebo juvenilní epifyzeolýza hlavice femuru (Obr. 2).²⁶ Omezení při abdukci kyčle se vyskytuje u vývojové dysplazie kyčle (Obr. 3).²⁷ Dítě udržující preferenčně kyčelní kloub ve flexi a vnější rotaci, která snižuje intrakapsulární tlak, upozorňuje na septickou artritidu nebo tranzitorní synovitidu (Obr. 4).²⁸ Septická artritida je zdrojem velmi silné bolesti v celém rozsahu obloukovitého pohybu kyčle, zatímco bolest se při tranzitorní synovitidě objevuje až v krajní poloze pohybu.⁶ Hyperextenze a hyperflexe kloubů u kulhajících dětí je výsledkem Ehlersova-Danlosova syndromu hypermobility nebo celého dalšího spektra chorob spojených s hypermobilitou.²⁹

Síla

Kulhající dítě a ztráta svalové síly spojená se zatuhlou flexí a abdukci v kyčelním kloubu, slabostí stehenního čtyřhlavého svalu a abduktorů kyčle je příznakem Leggovy-Calvéovy-Perthesovy choroby.¹³ Svalová dystrofie se prezenčuje oslabením trupu a proximální části dolních končetin. Postižené dítě zapojuje při postavení se ze sedu nebo ze supinační polohy do pohybu ruce (Gowerovo znamení – šplhání ze dřepu, myopatický šplh).³⁰ Snižovaná schopnost klást odpor při extenzi kolene se objevuje u Osgoodovy-Schlatterovy choroby.³¹



Obr. 3 – Abdukce kyčlí se hodnotí u dítěte v supinační poloze s ohnutými kyčelními a kolenními klouby s chodidly přiloženými k sobě. Kolena jsou oboustranně vychýlena laterálně. Omezená abdukce kyčle, jak je vidět na levé kyčli u dítěte na obrázku, se vyskytuje při vývojové dysplazii kyčle. [Zveřejněno s laskavým svolením Storer SK, Skaggs DL. Developmental dysplasia of the hip. Am Fam Physician. 2006;74(8):1313.]



Obr. 4 – Dítě upřednostňující držení kyčle ve flexi a vnější rotaci, která zmenšuje intrakapsulární tlak, může být postiženo septickou artritidou. [Zveřejněno s laskavým svolením Naranje S, Kelly DM, Sawyer JR. A systematic approach to the evaluation of a limping child. *Am Fam Physician*. 2015;92(10):914.]

Testy

Patrickův test (Faberova zkouška). Zkoušející provádí pasivní flexi, abdukcii a zevní rotaci kyčle (Obr. 5).²⁸ Bolest nasvědčuje patologii sakroiliakálního skloubení a vyskytuje se u mladistvých dívek při ochablosti vyvíjejícího se pánevního pletence. Postižení se manifestuje bolestí zad, kulhavou chůzí a reakcí při manévrech se snahou o repozici kloubu.³²



Obr. 5 – Patrickův test (Faberova zkouška) (FABER = flexe, abdukce a zevní rotace). Dítě je v supinační poloze. Testující osoba provádí flexi, abdukcii a zevní rotaci kyčelního kloubu. Bolest v hýždích upozorňuje na patologický nálezní v SI kloubu. [Zveřejněno s laskavým souhlasem Naranje S, Kelly DM, Sawyer JR. A systematic approach to the evaluation of a limping child. *Am Fam Physician*. 2015;92(10):914.]

Pánevní kompresivní test. Zkoušející tlačí na křídla pánve směrem proti sobě u pacienta ležícího na zdravém boku. Bolest vypovídá o dysfunkci SI skloubení.

Zdvih natažené končetiny. Vyšetřující pasivně ohýbá kyčel, zatímco pacient leží na zádech, přičemž má natažené koleno. Pozitivní test se manifestuje jako radikální bolest v noze, která je výsledkem herniace disku a útlaku nervu, u dětí tento nálezní nebývá častý. Bolest v zadní části stehna koreluje s napětím hamstringů.

FADIR test. (FADIR = Flexion, Adduction, Internal Rotation.) Zkoušející provádí flexi, addukci a vnitřní rotaci kyčelního kloubu. Bolest nasvědčuje impingement syndromu kyčelního kloubu nebo jinému nitrokloubnímu nálezní.

Oberův test. U dítěte ležícího na boku hodnotíme schopnost spustit koleno horní končetiny směrem k vyšetřovacímu stolu. Pokud je pro dítě obtížné tento pohyb provést nebo se při něm objeví bolest v zevní části kyčle, jedná se o syndrom ilio-tibiálního traktu. Bolest, která se objeví při palpaci asi 2 cm nad vnějším epikondylem femuru při pasivní flexi kolene, rovněž svědčí pro syndrom ilio-tibiálního traktu (ilio-tibiální syndrom).³³

Trendelenburgův test a chůze. Při stožení na jedné noze není vyšetřovaný schopen udržet pánev v horizontální poloze a naklání ji na stranu zdvižené končetiny. Příčinou je oslabení abduktorů kontralaterálního kyčelního kloubu. Tento příznak lze pozorovat i při chůzi nebo pokud dítě požádáme, aby stálo na postižené končetině, zatímco se pokouší zdvihnout kontralaterální končetinu z podlahy. Pozitivní výsledek testu upozorňuje na vývojovou dysplazii kyčle, juvenilní epifyzeolýzu hlavičky femuru, Leggova-Calvéova-Perthesovu chorobu, akutní nebo chronické vymknutí kloubu, poliomyelitidu nebo poškození horního hýžděvého nervu (n. gluteus superior).

Laboratorní testy

Kompletní krevní obraz s diferenciací, sedimentací erytrocytů, C-reaktivní protein by měly být odebrány při podezření na infekci nebo malignitu. Antinukleární protilátky se vyšetřují při podezření na artritidu. Pokud se u dítěte objeví kožní vyrážka, kousnutí klíštětem v anamnéze, měla by být provedena dvoukroková sérologie s enzymovou imunoanalýzou. Senzitivita Western

blotu je 70 až 100 % a specifita vyšší než 95 % pro diseminovanou formu lymeské choroby.³⁴ Nicméně alternativní způsob použití dvou různých enzymových imunoanalýz bez Western blotu je rychlejší a představuje hospodárnou vyšetřovací strategii u dětí.³⁵ Při podezření na septickou artritidu se provádí urgentní kloubní punkce pod ultrazvukovou kontrolou a vyšetření aspirátu Gramovým barvením, na kultivaci a počet buněčných elementů. Časová prodleva mezi diagnózou a zahájením léčby septické artritidy může vést k poškození chrupavky již 12 hodin po propuknutí choroby a stává se ireverzibilní v rozsahu jednoho až dvou dnů.³⁶ Prokalcitonin může mít vyšší diagnostickou hodnotu než hladina C-reaktivního proteinu v odlišení septické a aseptické artritidy.³⁷ Hemokultivace by měly být nabrány při podezření na osteomyelitidu z důvodu zvýšené incidence. Může být výsledkem hematogenního rozsevu z okolních měkkých tkání nebo kloubů či přímé inokulace bakterie do kosti během úrazu nebo operace.^{38,39}

Zobrazovací metody

Hodnotící kritéria ACR (American College of Radiology) byla stanovena pro úvodní hodnocení stavu u dětí do pěti let s akutním vznikem kulhání. Doporučení použití zobrazovacích metod jsou rozdělena do pěti klinických variant na základě lokalizace příznaků, výskytu bolesti a infekce. Různé zobrazovací modalitativy jsou klasifikovány podle stupně „obvykle přínosná“, „může být přínosná“ nebo „obvykle nepřínosná“ na základě očekávaného výsledku zobrazení.

- **Příznaky bez lokalizace a bez podezření na infekci.** Oboustranný rtg snímek tibie a fibuly obvykle přínosný, rtg snímek femuru vhodný jako výchozí snímek.
- **Bolest a místní příznaky bez podezření na infekci.** Rtg snímek postižených oblastí dolních končetin je obvykle přínosný jako výchozí snímek.
- **Bez lokalizovaných příznaků s podezřením na infekci.** Magnetická rezonance dolních končetin přínosná, s kontrastem nebo bez kontrastu nebo pouze bez kontrastu je obvykle přínosná. Celotělová MR, USG kyčlí nebo kostní scintigrafie s ^{99m}Tc pánve a dolních končetin (např. scintigrafie kostí) mohou být přínosné pro úvodní zobrazení.
- **Příznaky v oblasti kyčle s podezřením na infekci.** USG kyčle, pánevní



Obr. 6 – Frog leg projekce rtg snímku ukazuje pravostrannou juvenilní epifyzeolýzu hlavice femuru s šipkou směřující na hlavici femuru postrčenou směrem dolů. [Zveřejněno s laskavým svolením Sawyer JR, Kapoor M. The limping child: a systematic approach to diagnosis. Am Fam Physician. 2009;79(3):222.]

MR bez i. v. kontrastu nebo pánevní MR s i. v. kontrastem nebo bez i. v. kontrastu jsou obvykle přínosné, zatímco rtg pánve nebo scintigrafie kostí mohou být přínosné.

- **Příznaky lokalizované do dolních končetin mimo pánev nebo do kyčelního kloubu s podezřením na infekci.** MR dolních končetin zacílená na postižené místo bez i. v. kontrastu nebo MR dolních končetin s i. v. kontrastem nebo bez i. v. kontrastu jsou obvykle přínosné, zatímco USG nebo rtg dolních končetin mohou být přínosné.

Radiografie

Radiografie je nejčastěji používanou vstupní zobrazovací metodou při hodnocení kulhajícího dítěte. U dítěte ve věku do pěti let bez známek infekce se doporučuje boční a předozadní projekce tibie a fibuly obou dolních končetin, protože nejčastější etiologii kulhání představuje menší úraz dolní končetiny.⁴⁰ Pokud se při rtg nic nenajde a podezření stále trvá, mělo by být rtg provedeno opakovaně, protože reakce periostu na úraz se může tvořit od dvou do tří týdnů a vyskytuje se s četností 45 % u fraktur batolat (tibial shaft).^{18,41} U starších dětí se rozhodujeme pro rtg snímek podle anamnézy a fyzikálního vyšetření.

Předozadní nebo boční snímky kyčelního kloubu odhalí sklerózu, fragmentaci nebo oploštění proximální epifyzy femuru

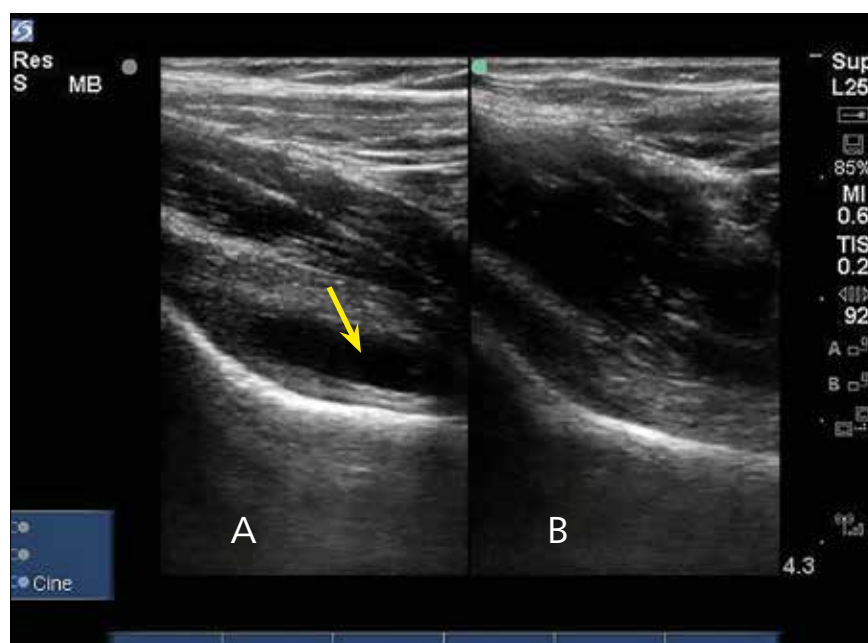
u Leggovy-Calvéovy-Perthesovy choroby (avaskulární nekróza hlavice femuru). Tyto příznaky se nemusí manifestovat na počátku choroby. Vývojová dysplazie se zobrazuje jako chronická dislokace kyčelního kloubu na rtg a vyžaduje pečlivé vyhodnocení snímku, jelikož radiodiagnostické odchylky mohou být symetrické, a tudíž ne okamžitě zjevné. U juvenilní epifyzeolýzy hlavice femuru prokazuje rtg snímek posunutí hlavice femuru ve vztahu k femorálnímu krčku (Obr. 6).¹⁷

Ultrazvuk

I když prostý rtg snímek rozpozná osteomyelitidu, zlomeninu nebo malignitu, jeho senzitivita pro zmíněná postižení je nízká.⁴² Výron kyčle se projevuje jako hypoechogenní oblast pod pouzdrém kyčelního kloubu (Obr. 7). Klinická výtežnost se projeví teprve při POCUS sonografií, která je účinná a přesná^{43–46} i při minimální zkušenosti.⁴⁴ Falešně negativní objevy při USG mají vyšší výskyt, pokud se příznaky pozorují za méně než 24 hodin nebo pokud je věk dítěte pod 1 rok.⁴⁷ Při výronu v kyčli se POCUS využívá při aspiraci tekutiny z kloubu za účelem analýzy a kultivace punktátu, které jsou klíčové pro včasné zahájení léčby septické artritidy. USG odhalí cizí tělesa, abscesy a natažené vazy; trénované oko také zpozoruje jemné nepravidelnosti kortikální kosti při stresové fraktuře a periosteální hematomy v místě fraktury.^{18,46}

Scintigrafie kostí

Scintigrafie kostí je vysoce senzitivní a specifická metoda při zobrazování avaskulárních nekrotů femuru a u stresových fraktur.^{48,49} Radiodiagnostické změny u Leggovy-Calvéovy-Perthesovy nemoci nejsou přítomny v časných stadiích nemoci, ale objevují se na kostním skenu, kde se odhalí minimální přestavba kosti.⁵⁰ Použití scintigrafie kostí je omezeno náklady a radiační expozicí. Může však odhalit metastatické léze, osteomyelitidu, kloubní infekce a skryté nebo stresové fraktury.



Obr. 7 – USG kyčle zobrazující (A) přítomný výron a (B) normální nález.



Obr. 8 – Magnetická rezonance kolene u dítěte se změnou signálu v rozsahu kostní dřeviny s obrazem osteomyelitidy (dlouhá šipka) a subperiostálního abscesu (krátká šipka). Všimněte si přítomnosti růstových plotének. [Zveřejněno s laskavým svolením Sawyer JR, Kapoor M. *The limping child: a systematic approach to diagnosis. Am Fam Physician. 2009; 79(3):222.*]

Magnetická rezonance

Navzdory vysoké ceně je magnetická rezonance preferovanou alternativou ve srovnání s kostní scintigrafií z důvodu vyššího rozlišení a nepřítomnosti ionizujícího záření. Magnetická rezonance má vysokou přesnost pro odhalení septické artritidy a osteomyelitidy (Obr. 8)¹⁷ a může být přínosná jako úvodní zobrazovací metoda při podezření na infekci.⁵¹ Přítomnost kloubního výronu u symptomatického a kontralaterálního kloubu (např. asymptomatického) bez přítomnosti zjevných abnormalit v lokální kostní dřeviny může signalizovat tranzitorní synovitidu. Změna intenzity signálu, proliferace měkké tkáně a v kostní dřeviny v okolí kyčle upozorňují na septickou artritidu, myozitidu, absces nebo tumor.⁵²

Diagnostická dilemata

Odlíšení infekce od zánětu

Tranzitorní synovitida kyčle je nejčastější netraumatickou etiologií kulhání u dětí a je nezhoubná, představuje sebeomezující stav, kdežto septická artritida kyčle se může vyvinout ve fatální postižení kyčelní chrupavky a též krevního

zásobení hlavice femuru, a to v průběhu několika hodin po vypuknutí infekce. Děti se septickou artritidou mají „toxický vzhled“ s flektovanými a zevně rotovanými kyčlemi pro úlevu od bolesti. Kocherova kritéria pro septickou artritidu využívají klinické charakteristiky pro rozlišení tranzitorní synovitidy od septické artritidy. Horečka, antalgická chůze, sedimentace erytrocytů více než 40 mm/h a počet leukocytů více než $12 \times 10^9/l$ jsou stěžejní pro septickou artritidu.⁵³ Hodnota CRP vyšší než 20 mg/l svědčí rovněž pro septickou artritidu.⁵⁴ Predikční nástroje nejsou externě validovány a v populaci s nízkým rizikem nemusí být spolehlivé.⁵⁵

Až u poloviny pacientů při neléčené lymeské nemoci se rozvine artritida, obvykle kolenního kloubu a méně často kyčle.^{56,57} Existuje klinická podobnost mezi septickou artritidou, lymeskou artritidou a tranzitorní synovitidou. Na lymeskou nemoc by se mělo myslet u kulhajících dětí s monoartikulárním postižením, především v endemických oblastech v USA, jako jsou Nová Anglie, severní část Středozápadu, severozápad Tichomořského pobřeží.⁵⁸ Ve srovnání se septickou artritidou bývá lymeská nemoc méně často doprovázená horečkou a lokálním zánětem, má nižší hladiny zánětlivých parametrů a krevních elementů v periferní krvi a při vyšetření má pacient lepší toleranci zátěže.^{59,60} Reaktivní artritida je příznakem infekcí navozeného systémového postižení a je pro ni typický asepticky zanícený kloub, který se objeví u pacienta s bakteriálním původem infekce lokalizované ve vzdáleném orgánu.⁶¹

Odlíšení neoplazmatu od juvenilní idiopatické artritidy

Kulhání může být příznakem juvenilní idiopatické artritidy nebo nádorového onemocnění, což způsobuje velké diagnostické dilema, jelikož systémové příznaky, jako jsou horečka, slabost, hepatosplenomegalie a kožní vyrážka, se vyskytují při obou postiženích. Leukemie se může prezentovat bolestí kloubu a otokem podobně jako juvenilní idiopatická artritida v 15 až 30 % případů časně. V periferní krvi se objeví drobné změny nebo zcela chybí.^{25,62,63} Trombocytopenie, leukocytopenie (i když ještě bez výsevu) a noční bolest svědčí pro leukemii a pa-

cient musí být směřován k onkologickému vyšetření.⁶⁴ Leukemie je nejčastějším zdrojem malignity v dětském věku a u mladistvých, její výskyt je vzácný v primární péči a na urgentním příjmu, v počtu 4000 případů za rok v USA.⁶⁵ Většina dětských leukemií zahrnuje akutní lymfocytární leukemii a vyskytuje se častěji u chlapců než u dívek.⁶⁶ Zcela vzácně může být kulhání příznakem kostního tumoru.

Incidence juvenilní idiopatické artritidy je 400 na 100 000 dětí.⁶⁷ Kulhání při asymetrické artritidě může být příznakem oligoartikulárního podtypu juvenilní idiopatické artritidy, který je nejčastějším typem. Častěji se vyskytuje u dívek se začátkem již před šestým rokem věku.⁶⁸ Nejvíce je zasažen kolenní kloub, méně často kotníky. Pro potvrzení diagnózy je prospěšný revmatoidní faktor, antinukleární protilátky a HLA-B27 antigen.⁶⁹

Tento článek aktualizuje předchozí články na toto téma: Naranje, et al.;²⁸ Sawyer a Kappor;¹⁷ a Leet and Skaggs.⁷⁰

Zdroje dat: Vyhledávání v PubMed bylo uskutečněno s použitím klíčových pojmů kulhající dítě, artritida u dětí, septická artritida, zneužití dítěte, tranzitorní synovitida, lymeská artritida, ultrazvuk kyčlí a zobrazení kyčlí. Vyhledávání zahrnovalo metaanalýzy, randomizované kontrolované studie, klinické studie a recenze. Součástí zdrojů dat byly i Dynamed, Cochrane database, Google Scholar, Essential Evidence Plus a Medline.

Termíny vyhledávání: říjen 2021 až červenec 2022, březen 2023.

Informace o autorech:

Nailah Adams Morancie, MD, MS, CAQSM, je odborný asistent na oddělení rodinného lékařství na Univerzitě Severní Karolíny v Chapel Hill.

Margaret R. Helton, MD, je profesorkou na oddělení rodinného lékařství na Univerzitě Severní Karolíny v Chapel Hill.

Prohlášení autorů: K autorství článku se nevztahují jakékoli finanční zájmy autorů.

Článek v původním znění:

Am Fam Physician 2023;107(5):474–485. Překlad: MUDr. Karel Metyš
Publikováno se souhlasem AAFP.

Literatura

1. Perry DC, Bruce C. Evaluating the child who presents with an acute limp. *BMJ* 2010;341:c4250.
2. Fischer SU, Beattie TF. The limping child: epidemiology, assessment and outcome. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81(6):1029–1034.
3. Krul M, van der Wouden JC, Schellevis FG, et al. Acute non-traumatic hip pathology in children: incidence and presentation in family practice. *Fam Pract* 2010;27(2):166–170.
4. Herman MJ, Martinek M. The limping child. *Pediatr Rev* 2015;36 (5): 184–195.
5. Landin LA, Danielsson LG, Wattsgård C. Transient synovitis of the hip. Its incidence, epidemiology and relation to Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br* 1987;69(2):238–242.
6. Cook PC. Transient synovitis, septic hip, and Legg-Calvé-Perthes disease: an approach to the correct diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 2014; 61(6):1109–1118.
7. Sheu Y, Chen LH, Hedegaard H. Sports- and recreation-related injury episodes in the United States, 2011–2014. *Natl Health Stat Report* 2016;(99): 1–12.
8. Suniega EA, Krenek L, Stewart G. Child abuse: approach and management. *Am Fam Physician* 2022;105(5):521–528.
9. Peterman A, Potts A, O'Donnell M, et al. Pandemics and violence against women and children. Center for Global Development. April 1, 2020. Accessed January 15, 2022 <https://www.cgdev.org/publication/pandemics-and-violence-against-women-and-children>.
10. World Health Organization. Joint leaders' statement – violence against children: a hidden crisis of the COVID-19 pandemic. April 8, 2020. Accessed January 15, 2022. <https://www.who.int/news/item/08-04-2020-joint-leader-s-statement--violence-against-children-a-hidden-crisis-of-the-covid-19-pandemic>.
11. Sanderlin BW, Raspa RF. Common stress fractures. *Am Fam Physician* 2003;68(8):1527–1532.
12. Schmitz MR, Murtha AS, Clohisy JC, ANCHOR Study Group. Developmental dysplasia of the hip in adolescents and young adults. *J Am Acad Orthop Surg* 2020;28(3):91–101.
13. Karkenny AJ, Tauberg BM, Otsuka NY. Pediatric hip disorders: slipped capital femoral epiphysis and Legg-Calvé-Perthes disease. *Pediatr Rev* 2018; 39(9):454–463.
14. Pääkkönen M. Septic arthritis in children: diagnosis and treatment. *Pediatric Health Med Ther* 2017;8:65–68.
15. Perry DC, Metcalfe D, Costa ML, et al. A nationwide cohort study of slipped capital femoral epiphysis. *Arch Dis Child* 2017;102(12):1132–1136.
16. Aguilar EG, Domínguez ÁG, Peña-Algaba C, et al. Distance between the malleoli and the ground. A new clinical method to measure leg-length discrepancy. *J Am Podiatr Med Assoc* 2017;107(2):112–118.
17. Sawyer JR, Kapoor M. The limping child: a systematic approach to diagnosis. *Am Fam Physician* 2009;79(3):215–224.
18. Wang Y, Doyle M, Smit K, et al. The toddler's fracture. *Pediatr Emerg Care* 2022;38(1):36–39.
19. Achar S, Yamanaka J. Apophysitis and osteochondrosis: common causes of pain in growing bones. *Am Fam Physician* 2019;99(10):610–618.
20. de Lucena GL, dos Santos Gomes C, Guerra RO. Prevalence and associated factors of Osgood-Schlatter syndrome in a population-based sample of Brazilian adolescents. *Am J Sports Med* 2011;39(2):415–420.
21. James AM, Williams CM, Haines TP. Effectiveness of interventions in reducing pain and maintaining physical activity in children and adolescents with calcaneal apophysitis (Sever's disease): a systematic review. *J Foot Ankle Res* 2013;6(1):16.
22. Gaumer GR, Weinberg DS, Collier CD, et al. An osteological study on the prevalence of osteochondromas. *Iowa Orthop J* 2017;37:147–150.
23. Lam Y. Bone tumors: benign bone tumors. *FP Essent* 2020;493:11–21.
24. Porr J, Lucaci C, Birkett S. Avulsion fractures of the pelvis – a qualitative systematic review of the literature. *J Can Chiropr Assoc* 2011;55(4): 247–255.
25. Clarke RT, Van den Bruel A, Bankhead C, et al. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2016;101(10):894–901.
26. Divi SN, Bielski RJ. Legg-Calvé-Perthes disease. *Pediatr Ann* 2016; 45(4):e144–e149.
27. Storer SK, Skaggs DL. Developmental dysplasia of the hip. *Am Fam Physician* 2006;74(8):1310–1316.
28. Naranje S, Kelly DM, Sawyer JR. A systematic approach to the evaluation of a limping child. *Am Fam Physician* 2015;92(10):908–916.
29. Tinkle B, Castori M, Berglund B, et al. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): clinical description and natural history. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175(1):48–69.
30. Darras BT, Menache-Starobinski CC, Hinton V, et al. Dystrophiaopathies. In: Darras BT, Jones HR, Ryan MM, et al., eds. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence: A Clinician's Approach*. 2nd ed. Elsevier; 2015:551–592.
31. Corbi F, Matas S, Álvarez-Herms J, et al. Osgood-Schlatter disease: appearance, diagnosis and treatment: a narrative review. *Healthcare (Basel)* 2022;10(6):1011.
32. Stoev I, Powers AK, Puglisi JA, et al. Sacroiliac joint pain in the pediatric population. *J Neurosurg Pediatr* 2012;9(6):602–607.
33. Arnold MJ, Moody AL. Common running injuries: evaluation and management. *Am Fam Physician* 2018;97(8):510–516.
34. Moore A, Nelson C, Molins C, et al. Current guidelines, common clinical pitfalls, and future directions for laboratory diagnosis of Lyme disease, United States. *Emerg Infect Dis* 2016;22(7):1169–1177.
35. Lipsett SC, Branda JA, Nigrovic LE. Evaluation of the modified two-tiered testing method for diagnosis of Lyme disease in children. *J Clin Microbiol* 2019;57(10):e00547–19.
36. Earwood JS, Walker TR, Sue GJC. Septic arthritis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2021;104(6):589–597.
37. Zhao J, Zhang S, Zhang L, et al. Serum procalcitonin levels as a diagnostic marker for septic arthritis: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2017;35(8):1166–1171.
38. Kremers HM, Nwojo ME, Ransom JE, et al. Trends in the epidemiology of osteomyelitis: a population-based study, 1969 to 2009. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97(10):837–845.
39. Riise ØR, Kirkhus E, Handeland KS, et al. Childhood osteomyelitis-incidence and differentiation from other acute onset musculoskeletal features in a population-based study. *BMC Pediatr* 2008;8:45.
40. Safdar NM, Rigsby CK, Iyer RS, et al.; Expert Panel on Pediatric Imaging. ACR Appropriateness Criteria acutely limping child up to age 5. *J Am Coll Radiol* 2018;15(11S):S252–S262.
41. Sapru K, Cooper JG. Management of the toddler's fracture with and without initial radiological evidence. *Eur J Emerg Med* 2014;21(6):451–454.
42. Tsung JW, Blaiwas M. Emergency department diagnosis of pediatric hip effusion and guided arthrocentesis using point-of-care ultrasound. *J Emerg Med* 2008;35(4):393–399.
43. Cruz CI, Vieira RL, Mannix RC, et al. Point-of-care hip ultrasound in a pediatric emergency department. *Am J Emerg Med* 2018;36(7):1174–1177.
44. Vieira RL, Levy JA. Bedside ultrasonography to identify hip effusions in pediatric patients. *Ann Emerg Med* 2010;55(3):284–289.
45. Zamzam MM. The role of ultrasound in differentiating septic arthritis from transient synovitis of the hip in children. *J Pediatr Orthop B* 2006; 15(6):418–422.
46. Sorensen B, Hunskaar S. Point-of-care ultrasound in primary care: a systematic review of generalist performed point-of-care ultrasound in unselected populations. *Ultrasound J* 2019;11(1):31.

47. Gordon JE, Huang M, Dobbs M, et al. Causes of false-negative ultrasound scans in the diagnosis of septic arthritis of the hip in children. *J Pediatr Orthop* 2002;22(3):312–316.
48. Ishibashi Y, Okamura Y, Otsuka H, et al. Comparison of scintigraphy and magnetic resonance imaging for stress injuries of bone. *Clin J Sport Med* 2002;12(2):79–84.
49. Agrawal K, Tripathy SK, Sen RK, et al. Nuclear medicine imaging in osteonecrosis of hip: old and current concepts. *World J Orthop* 2017;8(10):747–753.
50. Vijayanathan S, Butt S, Gnanasegaran G, et al. Advantages and limitations of imaging the musculoskeletal system by conventional radiological, radio-nuclide, and hybrid modalities. *Semin Nucl Med* 2009;39(6):357–368.
51. Pugmire BS, Shailam R, Gee MS. Role of MRI in the diagnosis and treatment of osteomyelitis in pediatric patients. *World J Radiol* 2014;6(8):530–537.
52. Yang WJ, Im SA, Lim GY, et al. MR imaging of transient synovitis: differentiation from septic arthritis. *Pediatr Radiol* 2006;36(11):1154–1158.
53. Kocher MS, Zurakowski D, Kasser JR. Differentiating between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children: an evidence-based clinical prediction algorithm. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81(12):1662–1670.
54. Caird MS, Flynn JM, Leung YL, et al. Factors distinguishing septic arthritis from transient synovitis of the hip in children. A prospective study. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(6):1251–1257.
55. Tu J, Gowdie P, Cassar J, et al. Test characteristics of history, examination and investigations in the evaluation for septic arthritis in the child presenting with acute non-traumatic limp. A systematic review. *BMJ Open* 2020;10(12):e038088.
56. Centers for Disease Control and Prevention. Lyme disease surveillance data. 2019. Accessed July 15, 2022. <https://www.cdc.gov/lyme/data-surveillance/charts-figures-recent.html>.
57. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987;107(5):725–731.
58. Thompson A, Mannix R, Bachur R. Acute pediatric monoarticular arthritis: distinguishing Lyme arthritis from other etiologies. *Pediatrics* 2009;123(3):959–965.
59. Hatchette TF, Davis I, Johnston BL. Lyme disease: clinical diagnosis and treatment. *Can Commun Dis Rep* 2014;40(11):194–208.
60. Cruz AI Jr., Anari JB, Ramirez JM, et al. Distinguishing pediatric Lyme arthritis of the hip from transient synovitis and acute bacterial septic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2018;10(1):e2112.
61. Flores D, Marquez J, Garza M, et al. Reactive arthritis: newer developments. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29(1):37–59.
62. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999;134(1):53–57.
63. Rogalsky RJ, Black GB, Reed MH. Orthopaedic manifestations of leukemia in children. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68(4):494–501.
64. Jones OY, Spencer CH, Bowyer SL, et al. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006;117(5):e840–e844.
65. Whitehead TP, Metayer C, Wiemels JL, et al. Childhood leukemia and primary prevention. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2016;46(10):317–352.
66. American Cancer Society. Key statistics for childhood leukemia. January 23, 2023. Accessed March 10, 2023. <https://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/about/key-statistics.html>.
67. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine* 2014;81(2):112–117.
68. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369(9563):767–778.
69. McCurdy D, Parsa MF. Updates in juvenile idiopathic arthritis. *Adv Pediatr* 2021;68:143–170.
70. Leet AI, Skaggs DL. Evaluation of the acutely limping child. *Am Fam Physician* 2000;61(4):1011–1018.

Komentář k překladovému článku Diferenciální diagnostika kulhání u dítěte

doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.
Dětské oddělení Klatovské nemocnice, Klatovy

Překladový článek Diferenciální diagnostika kulhání u dítěte (Morancie NA, Helton MR) je velmi dobře koncipované a dobře napsané přehledné pojednání, které detailně rozebírá příčiny kulhání v dětském věku. Diferenciálnědiagnostický seznam a příslušné tabulky jsou vyčerpávající, autoři prokázali výbornou orientaci v problematice.

Uvedený článek může sloužit jako praktický manuál pro lékaře všech odborností, kteří se setkají s kulhající dítětem, zejména tedy pro pediatry, ortopedy, chirurgy, revmatology a neurology.^{1,2}

Metabolická onemocnění skeletu

V rámci diferenciální diagnostiky kulhání či poruchy mechanismu chůze nemůžeme též opomenout metabolická onemocnění skeletu, zejména rachitidu jakéhokoliv původu či vzácněji hypofosfatázii.³⁻⁷

V obou případech se jedná o nedostačnou mineralizaci rostoucího skeletu, která vede k deformitám končetin ve smyslu genua vara či genua valga, kolébové „kachní“ chůzi („waddling gait“), bolestem končetin, svalové slabosti a pochopitelně též ke kulhání.^{3,4}

Křivice může být vrozená či dědičná, primárně hypokalcemická nebo primárně hypofosfatemická. Vysoká aktivita alkalické fosfatázy (S-ALP) a hypofosfatemie jsou charakteristickým nálezem u všech rachitid, ať už jsou způsobeny sekundární hyperparatyreózou u primárně hypokalcemických křivic, či zvýšenou koncentrací fosfatoninu FGF23 u primárně hypofosfatemických rachitid.^{3,4}

Hypofosfatázie (HPP) je způsobena mutací genu pro tkáňově nespecifickou alkalickou fosfatázu (TNSALP) s následnou nízkou aktivitou alkalické fosfatázy v séru (S-ALP) a deficitní mineralizací skeletu. Rozlišujeme formy perinatální a infantilní HPP, které jsou letální, dále pak formy dětskou a dospělou a odontoHPP. Pro dětskou a dospělou formu jsou charakteristické bolesti končetin, četné fraktury, bolesti svalů a ztráta dentice. Právě u těchto forem HPP se může vyskytnout kulhání či nestabilní chůze. U odontoHPP dominuje ztráta dentice.⁵⁻⁷

Z uvedeného vyplývá, že **u kulhajícího dítěte je vhodné vyloučit křivici a HPP.**

Nutná vyšetření

Z laboratorních vyšetření je nutné znát hodnoty S-ALP, kalcemie, fosfatemie a parathormonu, dále též kalcii a fosfaturii. **U rachitid jakéhokoliv původu je pravidlem vyšší S-ALP (obvykle nad 10 μ kat/l), snížená hladina fosforu v séru a zvýšená fosfaturie.** U primárně hypokalcemických rachitid je postupně se rozvíjející hypokalcemie, hypokalcie, hyperfosfaturie, a zejména vysoká hodnota parathormonu (sekundární hyperparatyreóza).

U primárně hypofosfatemických rachitid je nápadně vysoká fosfaturie, hypo-

fosfatemie, normokalcemie, normální hodnota parathormonu a vyšší hodnota FGF23.

Na **rentgenových snímcích dlouhých kostí**, zejména ruky/zápěstí, bývají patrné rachitické pohárky v oblasti metafýz, mohou být přítomny fraktury.³⁻⁷

Nálezy podobné rachitidě se mohou vyskytnout u kostní nemoci při chronickém selhání ledvinném, proto je nutné do základního diagnostického biochemického panelu též zahrnout vyšetření S-močoviny a kreatininu.^{3,4}

Rentgenologický nález u HPP může imitovat křivici, je patrná hypomineralizace skeletu, ale základním nálezem je **velmi nízká S-ALP (obvykle pod 1,0 μ kat/l, spíše pod 0,7 μ kat/l).** Může být přítomna hyperkalcemie a hyperkalcie. Hodnoty parathormonu bývají normální nebo (při hyperkalcemii) mírně suprimovány.⁵⁻⁷

Izolované vyšetření hladiny vitamínu D (bez znalosti S-Ca, P, ALP, PTH) nikterak nepomůže při diagnostice křivice.

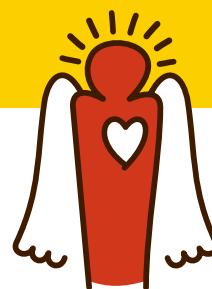
Závěr

Závěrem lze konstatovat, že diferenciální diagnostika kulhání u dětí zahrnuje komplexní přístup a řadu vyšetření od fyzikálního nálezu po biochemické parametry a využití zobrazovacích metod.¹⁻³

Literatura

1. Sawyer JR, Kapoor M. The limping child: a systematic approach to diagnosis. *Am Fam Physician* 2009;79(3):215–224.
2. Morancie NA, Helton MR. Evaluating the child with a limp. *Am Fam Physician* 2023;107(5):474–485.
3. Whyte MP, Thakker RV. Rickets and osteomalacia. *Medicine* 2009;37:483–488.
4. Uday S, Högler W. Nutritional rickets & osteomalacia: A practical approach to management. *Indian J Med Res* 2020;152:356–367.
5. Villa-Suarez JM, Garcia-Fontana CG, Andujar-Vera F, et al. Hypophosphatasia: A unique disorder of bone mineralization. *Int J Mol Sci* 2021;22:4303.
6. Mornet E. Hypophosphatasia. *Metabolism* 2018;82:142–155.
7. Millan JL, Whyte MP. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int* 2016;98:398–416.

Inzerce



Nadace Dobrý anděl posílá vaše
příspěvky rodinám vážně nemocných

DO POSLEDNÍHO HALÉŘE

Šimon, 12 let

Má za sebou už desítky zlomenin, potýká se s tzv. **nemocí křehkých kostí**. Zlomeninu mu může způsobit i malé zakopnutí, pohyb mu navíc ztěžují problémy s páteří. Rozhodně se ale nevzdává, dál se naplno věnuje skautingu a rezbářství.



Pomáhejte dětem i rodičům s vážným onemocněním.

www.dobryandel.cz

Neurogenetika a neurovývojová onemocnění

doc. MUDr. Dana Šafka Brožková, Ph.D.
Neurogenetická laboratoř Kliniky dětské neuro-
logie 2. LF UK a FN Motol, Praha

doc. MUDr. Petra Laššuthová, Ph.D.
Neurogenetická laboratoř Kliniky dětské neuro-
logie 2. LF UK a FN Motol, Praha

RNDr. Anna Uhrová Mészárosová, Ph.D.
Neurogenetická laboratoř Kliniky dětské neuro-
logie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Neurogenetické choroby představují početnou a různorodou skupinu chorob. I přes pokroky v genetické diagnostice je šance na objasnění genetické příčiny vzácných neurologických chorob kolem 30–40 %. Naštěstí dochází k neustálému rozšiřování diagnostických a výzkumných metod a šance na objasnění se stále zvyšuje. Na příkladu nemoci dědičná periferní neuropatie a spastická paraparéza si ukážeme, jak se tyto nemoci projevují a jak probíhá diagnostika vzácných neurogenetických chorob.

Neurogenetické choroby řadíme mezi **vzácná onemocnění**. Vyskytují se celosvětově, ale odhadem přes **8000 vzácných nemocí postihuje až 6 % populace** v západních zemích. Téměř 80 % těchto nemocí je geneticky podmíněno a není na ně dostupná léčba. Vzácná onemocnění se většinou projevují v dětském věku, ale není to zdaleka pravidlo. Bohužel třetina dětí postižených vzácnou nemocí zemře před dosažením pátých narozenin.

Nalezení genetické příčiny nemoci znamená pro pacienta ukončení diagnostických vyšetření a **upřesnění diagnózy**. Pokud je již nemoc lépe známa, objasnění vede k upřesnění prognózy a v neposlední řadě může vést i k úpravě medikace, případně zahájení léčby formou nové terapie.

Genetickým vyšetřením se podaří objasnit (najít) genetickou příčinu nemoci 30–40 % pacientů. Je to dáno tím, že naše **DNA kóduje přes 20 000 genů**, oblastí DNA, které jsou návodem pro vytvoření proteinu. Pokud je v samotném genu nějaká patogenní odchylka od normy (tzv. patogenní varianta), pak se protein vůbec nevytvoří nebo vytvoří, ale funguje špatně a daná varianta se projeví nemocí.

Dosud je ale **s nějakou známou nemocí spojováno pouze 7385 genů** z celkového počtu 20 000. Tedy patogenní varianta v těchto genech se projeví jako

více či méně známá nemoc. Větší část z 20 000 genů stále čeká na to, až někdo prokáže a popíše jejich patogenní odchylku jako příčinu nějaké nemoci. U části pacientů tak neobjasníme genetickou diagnózu, protože ještě neznáme konkrétní gen, který bude u nemoci popsán teprve v budoucnu.

Do určité míry nás v počtu objasněných případů brzdí také diagnostické možnosti, i když se za posledních 10 let rozvíjejí v genetice závratným tempem. Dříve dostupné metody umožňovaly vyšetřovat jednotlivý gen po genu postupně, zdlouhavě a draze. V dnešní době je již běžné provedení **sekvenování nové generace (NGS)**. Toto sekvenování umožňuje **najednou vyšetřit několik desítek vybraných genů (NGS panel)** nebo rovnou všechny známé geny, tedy celou kódující DNA s 20 000 geny (NGS exomové sekvenování). Z tohoto vyšetření je možné analyzovat odchylky v DNA malého rozsahu – varianty jednobodové a vícebodové (záměna jednoho/několika nukleotidů – A, C, T, G), případně i větší varianty, přestavby jako delece, duplikace, které pokrývají oblasti dlouhé několik stovek až tisíců nukleotidů. I toto vyšetření má své limity, které se mohou projevit nedostatečným pokrytím vyšetřovaných oblastí, případně při zpracování dat konkrétní varianta není vyhodnocena, a příčinu nemoci u pacienta tak neobjevíme.

Obecně je vyšší šance na objasnění u monogenních chorob, kdy je patogenní varianta pouze v jednom konkrétním genu. U těch platí mendelovský způsob dědičnosti. Nemoc se tak může dědit dominantně, recesivně nebo je vázána na pohlavní chromosom X. Neurologické choroby však mohou být i v důsledku komplexní dědičnosti, kdy se na vzniku nemoci podílí více genetických faktorů, a v tomto případě hraje nezanedbatelnou roli prostředí, šance na objasnění tohoto typu onemocnění je nižší.

Z důvodů výše uvedených je zřejmé, proč **nelze genetickým vyšetřením podezření na určitou nemoc vyloučit**. Nikdy totiž nevíme, zda nám genetická příčina nemoci zatím neuniká. Proto genetickým vyšetřením můžeme nemoc pouze potvrdit, ale nikdy vyvrátit. Situace je jiná v případě známé varianty, která způsobuje nemoc v rodině, a chceme vyšetřit, zda tato konkrétní varianta není u některého z příbuzných, tam lze tuto variantu vyloučit nebo potvrdit s jistotou.

Skupina neurogenetických chorob představuje rozsáhlý seznam, pro představu zde uvádíme přehled některých častějších geneticky podmíněných neurologických nemocí i s krátkou charakteristikou (**Tab. 1**).

Pro konkrétní představu neurogenetických nemocí, jejich projevů a diagnostiky se zaměříme na tři skupiny nemocí, které vyšetřujeme v Neurogenetické laboratoři Kliniky dětské neurologie 2. LF UK

Tab. 1 – Přehled častých neurogenetických nemocí – rozdělení podle dědičnosti

Nemoc	Výskyt onemocnění (prevalence)	Popis	Kauzální léčba
Autosomálně dominantní			
<i>Spinocerebelární ataxie</i>	1–5 : 100 000	progresivní neurodegenerativní onemocnění mozečku, vedoucí ke ztrátě svalové koordinace, kontroly pohybu	ne
<i>Huntingtonova choroba</i>	1 : 20 000	neurodegenerativní onemocnění vedoucí k poruše motoriky, změny osobnosti, progredující demence	ne
<i>Dědičná neuropatie CMT</i>	1 : 2500	pomalou progredující nervosvalové onemocnění	ne
<i>Myotonická dystrofie</i>	1 : 10 000	pomalou progredující onemocnění projevující se perzistující svalovou kontrakcí a zpomalenou relaxací svalu	ne
<i>Neurofibromatóza</i>	1 : 3000	tvorba mnohočetných nezhoubných nádorů neurofibromů z nervové tkáně rostoucích v kůži	ne
<i>Tuberózní skleróza</i>	1 : 6000	tvorba nezhoubných nádorových útvarů v orgánech	ne
<i>Facioskapulohumerální dystrofie</i>	1 : 8000–20 000	svalová atrofie postihující hlavně pletenec ramenní, obličejové svalstvo a mírně i dolní končetiny	ne
Autosomálně recesivní			
<i>Spinální svalová atrofie</i>	1 : 6000–10 000	neurodegenerativní onemocnění neuronů předních rohů míšních, u těžké formy je výrazná hypotonie, neschopnost sání, potíže s dýcháním	genová léčba nahrazuje chybějící protein, od roku 2022 běží novorozenecký screening pro včasný záchyt a časnou léčbu
<i>Friedreichova ataxie</i>	1 : 50 000	neurodegenerativní onemocnění vedoucí ke ztrátě svalové koordinace, kontroly pohybu	ne
<i>Leukodystrofie</i>	1–2 : 100 000	choroby projevující se morfologickými změnami bílé hmoty centrálního nervového systému	od roku 2020 genová léčba doplňující chybějící enzym u nemoci metachromatická leukodystrofie (výskyt 1 : 40 000–170 000)
<i>Lyzosomální střádavá onemocnění</i>	1 : 7700	nedostatečné fungování některého z enzymů v lyzozomu vede ke střádání substrátu; projevy jsou multisystémové, ale nejvíce se projevuje v metabolicky aktivních orgánech a tkáních (kostní dřev, kosti, svaly, srdce, mozek)	u některých typů se dodává chybějící enzym (Fabryho choroba, Gaucherova choroba)
Vázané na chromosom X			
<i>Syndrom fragilního X</i>	1 : 4000	různý stupeň mentální retardace u mužů	ne
<i>Rettův syndrom</i>	1 : 10 000	téměř výhradně u dívek, regres psychomotorického vývoje, stereotypní pohyby rukou, regres vývoje řeči až úplná ztráta řeči	ne
<i>Duchennova/Beckerova muskulární dystrofie</i>	1 : 3500	rozpad dystrofinu ve svalu, progredující svalová slabost, která postihuje i srdce a dýchací svaly	genová léčba pro 10–30 % pacientů, podle typu genetické varianty; léčba umožní zmírnit těžší formu DMD na lehčí formu dystrofie BMD
Mitochondriální dědičnost			
<i>MELAS</i>	odhad 1–9 : 100 000	mitochondriální myopatie, encefalopatie, laktátová acidóza a iktu podobné příhody	ne
<i>MERRF</i>	odhad 1 : 200 000	myoklonická epilepsie s potřanými červenými vlákny – mitochondrie abnormální velikosti a tvaru, které podmiňují vzhled drsných červených vláken ve svalu	ne
<i>Kearnsův-Sayreův syndrom</i>	odhad 1 : 125 000	mitochondriální myopatie způsobená delecí mitochondriální DNA, široké klinické projevy od mírné ptózy víčka až po multisystémové poruchy vedoucí k předčasné smrti	ne



Obr. 1 – Fotografie pacientů s dědičnou neuropatií. Atrofie lýtek a typická deformita nohy s vyklenutým nártem a kladívkovými prsty. Atrofie drobných svalů ruky. [Foto: archiv Neurogenetické laboratoře]

a FN Motol. Jsou to dědičné neuropatie, spastické paraparézy a časné dětské epilepsie.

A. Dědičné neuropatie

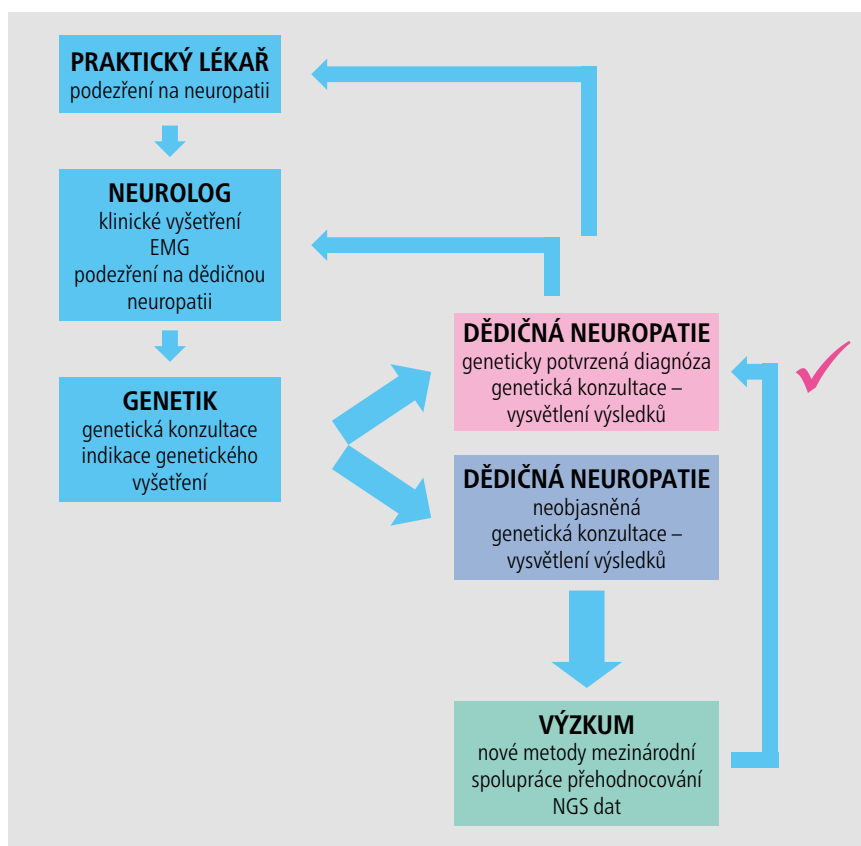
Dědičné neuropatie CMT (neboli hereditární motorické a senzitivní neuropatie, HMSN) jsou **nejčastější dědičná nervosvalová onemocnění**, která postihují asi 5 tisíc osob v České republice. Název CMT pochází ze zkratky jmen vědců, kteří nemoc poprvé popsali, Charcot-Marie-Tooth. Dědičné neuropatie zahrnují velikou skupinu neuropatií, které mají podobné příznaky nemoci, ale jsou způsobeny patogenními variantami v různých genech. Podle toho, v jakém genu nalezneme patogenní variantu, lze zpřesnit prognózu nemoci u pacienta i samotný podtyp neuropatie.

Klinický obraz

U pacientů postižených CMT neuropatií se projevuje **postižení motorických a senzitivních nervů**. Postupně se zhoršuje síla a hybnost dolních a posléze i horních končetin jako následek poškození periferních motorických nervů. Nejčastěji si pacienti stěžují na zakopávání, nestabilitu kotníků a při postižení horních končetin neobratnost při otevírání lahví, zapínání knoflíků. Projevuje se také postižení senzitivních nervů ve smyslu zhoršeného čítí, rozlišení teplé a studené, nejčastěji ponožkového rozsahu, různé parestezie, jako je brnění, mravenčení. Obecně jsou projevy nemoci lokalizované hlavně na prstech, chodidlech, lýtkách a obdobně při postižení horních končetin jsou postiženy drobné svaly ruky a části předloktí (Obr. 1). První projevy dědičné neuropatie se mohou vyskytnout v kterémkoliv věku, ale spíše očekáváme genetickou příčinu u neuropatie vzniklé v první a druhé dekádě, což platí i pro nejčastější formu dědičné neuropatie, typ CMT1A.

Klinické vyšetření neurologem doplněné o EMG vyšetření je dostačující k určení klinické diagnózy periferní neuropatie. Podle výsledku EMG se neuropatie dělí na dvě základní skupiny, a to **demyelinizační, typ 1**, se sníženou rychlostí vedení periferním nervem, a **axonální typ 2**, kde je rychlost vedení v normě, ale jsou sníženy amplitudy.

CMT **není smrtelné onemocnění** a ve většině případů **nezkracuje očekávanou délku života**. Vede však často k tělesné invalidizaci a v těžkých případech jsou pacienti odkázáni na používání invalid-



Obr. 2 – Diagnostické schéma při podezření na dědičnou neuropatii.

ního vozíku. **Projevy CMT jsou velice variabilní**, a to jak mezi jednotlivými typy neuropatií, tak i při stejném typu neuropatie v rámci jedné rodiny.

Genetika

Podle typu neuropatie se vyskytuje dědičnost dominantní, recesivní i vázaná na pohlavní chromosom X. **Patogenní varianty**, která způsobí neuropatii, se může vyskytnout v **jednom z více než 100 genů**. Každým rokem jsou patogenní varianty v dalších 1–2 genech nově popsány s dědičnou neuropatií.

Základní genetické vyšetření duplikace/delece pro typ neuropatie **CMT1A nebo HNPP (dědičná neuropatie se sklonem k tlakovým parézám)** objasní až 70 % pacientů s dědičnou demyelinizační neuropatií. Úspěšnost dalších vyšetření je již výrazně nižší a pouze u 30–40 % pacientů z těch, kteří mají negativní vyšetření CMT1A duplikace/HNPP delece, nalezneme příčinu dědičné neuropatie. Veškerá genetická vyšetření jsou poměrně finančně a časově náročná (Obr. 2). Proto například pokud je dospělý pacient zaslán k vyloučení genetické příčiny dědičné neuropatie a v diferenciální diagnostice je i CIDP (chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie), přistupujeme pouze

k základnímu vyšetření CMT1A duplikace/HNPP delece. Naopak u dětských pacientů s jasnou diagnózou periferní neuropatie přistupujeme hned k vyšetření NGS panelem.

Šance **na objasnění příčiny dědičné neuropatie je také výrazně nižší u pacientů s pozdním nástupem** (po 45. roce věku) a axonálním typem dědičné neuropatie. Obecně je šance na objasnění vyšší u dědičných neuropatií, kde je postiženo více členů rodiny a jedná se o typ demyelinizační.

Terapie

Slibně vypadá testování látky DTx-1252, která je určena k léčbě pacientů s nejčastějším typem neuropatie, typem CMT1A. Testování na myším modelu prokázalo výrazné zmírnění příznaků nemoci. Firma Novartis nedávno odkoupila práva na tuto látku a nyní plánuje začátek klinických studií. Principem léčby je snížení tvorby proteinu PMP22, který je v důsledku patogenní varianty u CMT1A pacientů v nadbytku. Dalším typem neuropatie, pro kterou bude dostupná léčba, je **neuropatie způsobená patogenními variantami v genu SORD**. U pacientů je v důsledku chybějícího enzymu SORD nedostatečně odbouráván sorbitol. Látka AT-007

snižuje tvorbu sorbitolu a pro klinické studie užití látky AT-007 již probíhá nábor pacientů. **Pro ostatní typy neuropatií kauzální terapie zatím není.**

B. Spastické paraparézy

Klinický obraz

Hereditární spastické paraparézy/paraplegie (HSP nebo též SPG) jsou **heterogenní skupinou dědičných onemocnění**, která se klinicky projevují **postupně se zhoršující oboustrannou spasticitou** (ztuhlost, křeče) **a slabostí dolních končetin**. Onemocnění nezkracuje očekávanou délku života, ale může vést až ke ztrátě schopnosti samostatné chůze. Symptomy onemocnění se mohou začít projevovat v kterémkoli věku. **U některých typů HSP**, které označujeme jako komplikované, **se mohou u pacientů postupně rozvinout další klinické znaky**, např. atrofie částí mozku, atrofie optického nervu, kognitivní deficit, postižení horních končetin a další.

Genetika

Pro nemoc HSP platí také velká genetická různorodost, proto v současné době při základní diagnostice vyšetřujeme přes 140 genů, ve kterých může být patogenní varianta zodpovědná za nemoc.

Terapie

V současné době kauzální terapie neexistuje. Proto je tak důležitá možnost

genetického vyšetření a upřesnění rizika opakování nemoci v rodině, případně nabídnutí preimplantační diagnostiky s možností narození zdravého dítěte bez rodinné zátěže ve formě nemoci.

C. Časné dětské epilepsie

Závažné časné dětské epilepsie a epileptické encefalopatie (EE) jsou **extrémně heterogenní skupinou onemocnění s časným nástupem epileptických záchvatů**, obvykle farmakorezistentních (tzn. nereagujících na léčbu), **provázených vývojevou stagnací či regresem**. Objasnění genetických příčin tak heterogenní skupiny onemocnění umožnilo až sekvenování nové generace (NGS). Pravděpodobnost zjištění genetické příčiny se liší u různých typů epilepsie. **U vzácných, závažných, sporadických epilepsií s nástupem v dětském věku bez patologického nálezu na magnetické rezonanci mozku je v současnosti až 50% pravděpodobnost, že se pomocí genetických metod podaří příčinu onemocnění objasnit. Ve většině případů (až 90 %) se jedná o patologický variantu u pacienta nově vzniklou, s autosomálně dominantní dědičností.** Tato varianta vznikla u jednoho z rodičů pouze v pohlavních buňkách. V takovém případě je riziko opakování nemoci u dalších potomků jen mírně zvýšené oproti riziku v běžné populaci. U běžných, byť často familiárních epilepsí je pravděpodobnost objasnění neurogeneticky nižší.

psí je pravděpodobnost objasnění neurogeneticky nižší.

Závěr

Spektrum neurogenetických chorob je velice široké. Neurogenetická laboratoř Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol se zabývá **vyšetřováním příčin vzácných neurogenetických chorob v již popsaných genech v rámci rutinní diagnostiky**. Pro vyšetření používáme široké spektrum metod (MLPA, klasické sekvenování jednotlivých genů, vyšetření NGS panelu genů, exomové i genomové sekvenování). Samozřejmostí je i **hledání nových příčin těchto nemocí, a to v rámci výzkumu**. V tomto případě je již nutná spolupráce se zahraničními týmy, tak abychom pomohli objasnit co nejvíce pacientů, pro které bude v budoucnu snad i kauzální léčba.

Podpořeno Islandem, Lichtenštejnskem a Norskem prostřednictvím Fondů EHP reg. č.: ZD-ZDOVA2-001.



Literatura

1. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders, OMIM Gene map statistics [cit. 1.7.2023], dostupné z www.omim.org.
2. Cortese A, Zhu Y, Rebelo AP, et al. Biallelic mutations in SORD cause a common and potentially treatable hereditary neuropathy with implications for diabetes. *Nat Genet* 2020;52(5):473–81.
3. de Souza PVS, de Rezende Pinto WBV, de Rezende Batistella GN, et al. Hereditary spastic paraplegia: clinical and genetic hallmarks. *Cerebellum* 2017;16(2):525–51.
4. Eggermann K, Gess B, Hausler M, et al. Hereditary Neuropathies. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(6):91–7.
5. Fridman V, Saporta MA. Mechanisms and treatments in demyelinating CMT. *Neurotherapeutics* 2021;18(4):2236–68.
6. Generation genome. Annual report of the chief medical officer. 2016 (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/631043/CMO_annual_report_generation_genome.pdf).
7. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980;103(2):259–80.
8. Investigators GPP, Smedley D, Smith KR, Martin A, et al. 100,000 genomes pilot on rare-disease diagnosis in health care – preliminary report. *N Engl J Med* 2021;385(20):1868–80.
9. Knowles JK, Helbig I, Metcalf CS, et al. Precision medicine for genetic epilepsy on the horizon: Recent advances, present challenges, and suggestions for continued progress. *Epilepsia* 2022;63(10):2461–75.
10. Kramarz C, Rossor AM. Neurological update: hereditary neuropathies. *J Neurol* 2022;269(9):5187–91.
11. Lassuthova P, Safka Brozkova D, et al. Improving diagnosis of inherited peripheral neuropathies through gene panel analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(1):118.
12. Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell* 1991;66(2):219–32.
13. Murala S, Nagarajan E, Bollu PC. Hereditary spastic paraplegia. *Neurol Sci* 2021;42(3):883–94.
14. Pipis M, Rossor AM, Laura M, et al. Next-generation sequencing in Charcot-Marie-Tooth disease: opportunities and challenges. *Nat Rev Neurol* 2019;15(11):644–56.
15. Portál pro vzácná onemocnění a léčivé přípravky pro vzácná onemocnění, [cit. 1.7.2023], dostupné z www.orpha.net.
16. Ruano L, Melo C, Silva MC, et al. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 2014;42(3):174–83.
17. Stanek D, Lassuthova P, Sterbova K, et al. Detection rate of causal variants in severe childhood epilepsy is highest in patients with seizure onset within the first four weeks of life. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):71.

Současné možnosti léčby syndromu Dravetové a Lennoxova-Gastautova syndromu

MUDr. Klára Brožová
Oddělení dětské neurologie FTN

Mezi epilepsiemi dětského věku patří syndrom Dravetové (DS) a syndrom Lennoxův-Gastautův (LGS) k těm nejzávažnějším, označovaným jako epileptické encefalopatie. Skupinu epileptických encefalopatií provází vysoké riziko zástavy či dokonce regrese psychomotorického vývoje, jehož příčinou mohou být jak samotné obtížně zvladatelné epileptické záchvaty, tak i základní genetické, strukturální nebo metabolické defekty.

Jakkoliv se oba syndromy manifestují v dětství, jejich projevy přetrvávají až do dospělosti. Vyznačují se vysokou mírou farmakorezistence, a proto již snížení počtu záchvatů nebo zmírnění jejich průběhu považujeme za terapeutický úspěch. Pro zajištění co nejefektivnější léčby, a tedy i zlepšení vývojové prognózy je u pacientů s epileptickými encefalopatiemi zásadní **důkladná a precizní diagnostika již v raném stadiu onemocnění**, zahrnující detailní zhodnocení klinických nálezů i výsledků všech dostupných pomocných vyšetřovacích metod.

Obě onemocnění lze označit jako vzácná – LGS tvoří přibližně 1–5 % všech případů dětské epilepsie a incidenci DS lze odhadnout mezi 6–7 nemocných na 100 000 živě narozených dětí. Přesto závažná morbidita spojená s těmito syndromy generuje značné náklady pro zdravotní péči a společnost jako celek.

Dravetové syndrom

Tento syndrom, dříve známý pod názvem těžká infantilní myoklonická epilepsie, je kauzálně spojen s mutacemi, jež způsobují ztrátu funkce genu *SCN1A*. Zmíněný gen kóduje napěťově řízené sodíkové kanály a jeho mutace vede k zániku

akčního potenciálu v inhibičně působících GABAergních interneuronech.

Dravetové syndrom (DS) se projevuje různými typy záchvatů. **Obvykle se manifestuje již v prvním roce života u jinak zdravého dítěte** protrahovanými fokálními nebo generalizovanými klonickými záchvaty typicky provokovanými horečnatým onemocněním. **Další typy záchvatů**, včetně myoklonických a atypických absencí, **nastupují mezi 1. a 4. rokem života**. Tyto záchvaty již bývají afebrilní a velice špatně odpovídají na antiepileptickou léčbu – jsou farmakorezistentní. Ve stejném období se u dětí začínají projevovat patologické příznaky především v kognitivní a behaviorální oblasti.

Klinickou diagnózu podpoří průkaz patogenních variant v genu pro sodíkový kanál *SCN1A*.

Klinický obraz

Začátek záchvatů je typicky mezi 2. a 8. měsícem, přičemž vzácné případy se mohou projevit již v 1 měsíci nebo až ve 20 měsících věku. V době rozvoje záchvatů jsou děti obvykle vývojově v pořádku. Významné vývojové opoždění, abnormity v neurologickém nálezů či mikrocefalie v době nástupu záchvatů jsou pro tento syndrom netypické. Od

druhého roku života se již začínají projevovat kognitivní a behaviorální změny a typické abnormní chůze. V průběhu času se vývoj dále zpomaluje, u většiny pacientů zjistíme mentální opoždění různého stupně, mnoho z nich vykazuje poruchy chování, hyperaktivitu, sníženou schopnost koncentrace.

Na počátku onemocnění **v prvním roce života převažují fokální nebo generalizované klonické záchvaty**, často protrahované a provokované teplotami. V batolecím až předškolním věku se v různé míře prosazují i **další typy záchvatů**:

- myoklonické,
- fokální s poruchou vědomí,
- fokální přecházející do bilaterálního tonicko-klonického záchvatu,
- atypické absence,
- atonické,
- nekonvulzivní status epilepticus, tonické a tonicko-klonické záchvaty převážně ve spánku.

Záchvaty mohou být provokované nejen febrilním onemocněním, ale také fyzickou aktivitou, přehřátím, vizuálními vzory (vzácně), fotostimulací nebo rozrušením.

Protrahované záchvaty až epileptické stavy jsou obvyklé do pěti let věku, později se s nimi setkáme spíše výjimečně.

Diagnostika

Interiktální EEG může být až do dvou let nenápadné. Následně se zpomaluje základní aktivita a objevují se epileptiformní výboje – fokální, multifokální či generalizované. Normální vstupní MR zobrazení mozku může časem přejít do obrazu lehké atrofie mozku a mozečku.

Pro diagnózu DS je klíčové genetické testování. Patogenní variantu genu *SCN1A* se daří identifikovat v 80–85 % případů. Většinou se jedná o mutace vzniklé *de novo*. S obrazem DS mohou být spojené i mutace v jiných genech – např. *GABRG2*, *GABRA1* nebo *STXBP1*. S pozitivní rodinnou anamnézou febrilních záchvatů nebo jiného typu epilepsie se setkáváme u asi 30–50 % případů.

Současná strategie léčby DS

Cílem léčby je zlepšení kvality života pacienta a jeho rodiny a omezení vedlejších nežádoucích účinků léků. Plná kompenzace záchvatů je mnohdy nereálná, proto by měla být prioritou kontrola především záchvatů konvulzivních, které nejvýrazněji snižují kvalitu života a pacienti více ohrožují.

U tohoto onemocnění je **nutné kombinovat chronickou a akutní protizáchvatovou medikaci s přístupy nefarmakologickými**, především snahou co nejvíce potlačit vliv provokačních faktorů.

Eliminace provokačních faktorů

Včasná nasazení vhodné medikace a eliminace či omezení faktorů, které vyvolávají záchvaty, jsou nezbytnou součástí komplexní léčby DS. Tyto kroky kromě jiného také snižují riziko rozvoje epileptického statu. **Horečka a přehřátí** jsou významnými spouštěči záchvatů u dětí i dospělých s DS; proto se doporučuje vyhýbat horkému prostředí, omezit kontakt s nemocnými osobami, při nástupu horečky včas podat antipyretika a využívat i fyzikální metody chlazení. U mnoha pacientů se záchvaty objevují při **vyčerpání** či **rozrušení**. Měli by se proto vyhýbat stresujícím situacím a hlučnému prostředí. Jako spouštěč záchvatů se může uplatnit i **fotosenzitivita** nebo **expozice vizuálním vzorům**.

Je známo, že protizáchvatové léky účinkující jako **blokátory sodíkových kanálů** (např. karbamazepin, oxkarbazepin, lamotrigin a fenytoin) **mohou zhoršit záchvaty** a urychlit kognitivní deterioraci u pacientů s DS. Podobně nepříznivý efekt mohou mít vigabatrin, rufinamid nebo fenobarbital. Přesto ale

zmíněné léky mohou u některých pacientů mít dobrý protizáchvatový efekt. Například po vysazení lamotriginu byl pozorován nárůst počtu záchvatů. Proto je třeba terapeutický postup u pacientů, kteří již blokátory sodíkových kanálů užívají, velice pečlivě zvažovat.

Medikamentózní léčba

V akutních situacích – tedy při prodloužených, nakupených záchvatech nebo rozvoji epileptického statu – může včasné podání protizáchvatových léků přispět k prevenci druhotného poškození mozku a minimalizovat úmrtnost u DS. Podávání benzodiazepinu (Diazepam rektálně, midazolam bukálně, intranazálně) zůstává první linií akutní léčby u pacientů v domácím prostředí. V nemocničním prostředí je preferováno intravenózní podání.

Strategie chronické léčby DS prošla v posledních letech obrovskými změnami a v současnosti směřuje k více individualizovanému přístupu.

Valproát (VPA), clobazam (CLB) a stiripentol jsou nadále vhodným lékem první linie. K lékům druhé linie se dnes řadí i fenfluramin a farmaceutický kanabidiol (Tab. 1).

Protože fenfluramin, stiripentol a kanabidiol se v léčbě DS prosadily poměrně nedávno, zmíníme se o nich podrobněji.

Tab. 1 – Syndrom Dravetové – léčba

Léky první linie	valproát, clobazam, stiripentol
Léky druhé linie	fenfluramin, kanabidiol, topiramát

Stiripentol (STP)

Stiripentol inhibuje synaptosomální příjem GABA a působí jako alosterický modulátor receptoru GABA_A. Stiripentol také inhibuje izoenzymy CYP450, což vede ke zvýšení koncentrace jiných anti-epileptických léků, včetně clobazamu. Ve dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích vedlo přidání stiripentolu k VPA a CLB k poklesu četnosti záchvatů. K jeho nejčastějším nežádoucím účinkům patří ospalost, snížená chuť k jídlu, pokles hmotnosti, agitace a hypotonie. Sporadicky zachycená neutropenie se upravovala po snížení dávky stiripentolu.

Fenfluramin (FFA)

Fenfluramin, původně v 70. letech použitý jako anorektikum, byl v roce 1997

stažen z trhu kvůli případům plicní hypertenze a kardiální valvulopatie při použití ve vysokých dávkách. Mechanismus účinku fenfluraminu není plně objasněn. Má vysokou afinitu k receptorům 5HT_{2A} a 5HT_{2C} modulujícím serotoninergní dráhu, ale je popsán také další účinek na receptor sigma₁. Dvě prospektivní, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie prokázaly účinnost a bezpečnost fenfluraminu v léčbě DS. Nejčastějšími nežádoucími účinky byla snížená chuť k jídlu, úbytek na váze, průjem, únava a ospalost. V rámci kardiologických kontrol se neobjevil žádný případ valvulární srdeční poruchy ani plicní hypertenze.

Kanabidiol (CBD)

Mechanismus účinku, kterým CBD přispívá ke snížení počtu záchvatů, není plně objasněn, pochopen a rozhodně není specifický pro DS. Účinnost kanabidiolu byla poprvé popsána v otevřené, prospektivní studii dětské epilepsie s různou etiologií. Pozitivní výsledky této studie vedly k zahájení dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných studií zaměřených na pacienty s DS s obdobnými výsledky. Nejčastější nežádoucí účinky byly podobné v obou studiích a zahrnovaly ospalost, ztrátu apetitu a průjem.

Ketoterapie

Ketoterapie by měla být zvažena po selhání tří nebo čtyř protizáchvatových léků. Klasická ketogenní dieta byla doporučena pro děti do 6 let věku, modifikovaná Atkinsonova dieta pak pro dospívající a dospělé. U DS vede ketoterapie nejenom k prokazatelnému snížení počtu záchvatů, ale i ke zlepšení kognitivních funkcí.

Shrnutí léčby

Podle mezinárodního konsenzu z roku 2022 zůstává valproát lékem první linie. Stiripentol, fenfluramin a clobazam se uplatňují jako add-on léky přidávané v různých kombinacích k VPA. Kanabidiol zůstává další volbou po zmíněných léčích.

Lennoxův-Gastautův syndrom

Lennoxův-Gastautův syndrom (LGS) je **komplexní epileptická a vývojová encefalopatie, typicky s manifestací mezi 3. a 7. rokem věku a přetrvávající do dospělosti**. Onemocnění má heterogenní etiologii (genetickou, strukturální,

vaskulární), avšak u 25–35 % případů nelze příčinu určit. LGS představuje zhruba 1–2 % všech případů epilepsie. Klinický obraz LGS se utváří postupně, během měsíců až let.

Klinický obraz

Tento syndrom je charakterizován:

- polymorfními farmakorezistentními záchvaty (tonické záchvaty jsou podmínkou diagnózy, dále atonické záchvaty, atypické absence),
- manifestací před 18. rokem věku,
- kognitivními a často také behaviorálními poruchami, které nemusí být přítomny již při manifestaci epilepsie; během onemocnění se vývojově zpomalí, regres či obraz střední až těžké mentální retardace objeví u většiny dětí; poruchy chování, jako je hyperaktivita a agresivita, jsou běžné,
- typickým EEG nálezem – výboji pomalých komplexů hrot–vlna a epizodami rychlé paroxysmální aktivity na zpomaleném pozadí.

Objevit se mohou i další typy záchvatů – např. epileptické spasmu, ložiskové, generalizované tonicko-klonické, myoklonické, u 50–75 % pacientů s LGS nekonvulzivní epileptický status.

Diagnostika

Vedle typických klinických projevů má pro stanovení diagnózy LGS **zásadní význam EEG vyšetření, nejlépe ve spánku**. Tonické záchvaty, které se podobně jako EEG výboje rychlé paroxysmální aktivity objevují hlavně ve spánku, jsou klíčovými diagnostickými kritérii LGS i u dospělých pacientů. K objasnění etiologie LGS slouží zobrazení mozku pomocí MR. To nám pomůže odhalit případné strukturální léze. Příčinou LGS mohou být i patogenní mutace v řadě genů anebo různé chromosomální abnormality. Proto je u těchto pacientů indikované vyšetření CGH mikroarray, pří-

padně celoexomové sekvenování nebo použití NGS panelu epilepsii.

U pacientů, u kterých nebyla prokázána etiologie LGS genetickým vyšetřením ani MR zobrazením, indikujeme vyšetření dědičných poruch metabolismu, jakkoliv je neurometabolické onemocnění jako příčina LGS vzácné.

Současná strategie léčby LGS

LGS je komplexní epileptická a vývojová encefalopatie se špatnou prognózou, pokud jde o plnou kontrolu záchvatů. Management LGS proto musí pečlivě vyvažovat potřebu léčby proti jejím vedlejším nežádoucím účinkům. Hlavním cílem naší snahy je kromě **redukce počtu záchvatů**, především těch, které pacienta nejvíce ohrožují, i **zlepšení nebo alespoň udržení stávající kvality života pacienta a jeho rodiny**.

Medikamentózní léčba

Téměř všichni pacienti s LGS budou potřebovat polyterapii, tedy **kombinaci dvou a více protizáchvatových léků** (ASM). Volba léčby může záviset i na etiologii LGS, případných komorbidity, přítomnosti poruchy chování atd.

Preferovaným lékem první volby zůstává podobně jako u DS valproát. Pro pacienty s LGS, kteří nedosáhnou adekvátní kontroly záchvatů na monoterapii valproátem, se doporučuje přidat do kombinace lamotrigin. Pokud kombinace valproátu s lamotriginem nemá očekávaný efekt, je lékem další volby rufinamid. Další v terapii LGS doporučované léky jsou topiramát, clobazam, kanabidiol, fenfluramin a felbamát. Zmíněná antiepileptika se obvykle podávají v režimu add-on, tedy v různých kombinacích (Tab. 2).

Nedoporučuje se kombinovat současně více než tři protizáchvatové léky. Kumulace léků zvyšuje riziko neočekávaných lékových interakcí, výskytu vedlejších nežádoucích účinků, a tím

i horší spolupráce (non-compliance) pacientů při dodržování léčebného režimu. Z provedených studií je navíc zřejmé, že polyterapie více nežli dvěma ASM nevede ke zlepšení terapeutického efektu.

Tab. 2 – Lennoxův-Gastautův syndrom – léčba

Léky první linie	valproát, lamotrigin, rufinamid
Léky druhé linie	topiramát, clobazam, felbamát, kanabidiol, fenfluramin

Nefarmakologická léčba záchvatů

Protože LGS patří k vysoce farmakorezistentním epilepsím, často se zvažují i jiné možnosti léčby, jako například ketoterapie, stimulace bloudivého nervu a epileptochirurgie.

Závěr

DS a LGS patří mezi nejzávažnější epileptické syndromy dětského věku. Pečlivá diagnostika v raném stadiu onemocnění, včetně detailního hodnocení klinických a EEG nálezů, je klíčová pro zajištění co nejefektivnější léčby a podpory. **Správně vedená terapie může přispět nejenom k potlačení záchvatových projevů, ale může také zlepšit dlouhodobou neurovývojovou prognózu našich pacientů**. Ti by měli být sledováni multidisciplinárním týmem, který zajistí individuální potřeby v oblasti zdravotní, sociální, ve vzdělávacím procesu a nakonec umožní i hladký přechod od péče pro děti k péči pro dospělé.

Každý nový lék s objektivně potvrzeným protizáchvatovým účinkem, zejména ve skupině dětí trpících vysoce farmakorezistentní epileptickou encefalopatií, znamená určitou naději na lepší výsledek našeho terapeutického úsilí a na příznivější dlouhodobou prognózu našich pacientů s DS a LGS.

Literatura

1. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1349–1397.
2. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2022;63(7):1761–1777.
3. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1398–1442.
4. Cross JH, Auvin S, Falip M, et al. Expert opinion on the management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol* 2017;8:505.
5. Chin RF, Mingorance A, Ruban-Fell B, et al. Treatment guidelines for rare, early-onset, treatment-resistant epileptic conditions: a literature review on Dravet syndrome, Lennox-Gastaut syndrome and CDKL5 deficiency disorder. *Front Neurol* 2021;12:734612.

Genetika v kardiologii, problematika náhlé srdeční smrti

MUDr. Alice Krebsová, Ph.D.

IKEM, Klinika kardiologie, Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, Praha, ERN GUARD Heart

Mgr. Bc. Eva Kutílková, Ph.D.

IKEM, Klinika kardiologie, Centrum dědičných kardiovaskulárních onemocnění, Praha, ERN GUARD Heart

prof. MUDr. Milan Macek, DrSc., MHA

Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FNM, Praha, ERN ITHACA

Genetika se v současné kardiologii uplatňuje zejména u kardiovaskulárních onemocnění typu kardiomyopatie, arytmiických syndromů, aortálních syndromů a některých vrozených vývojových vad srdce. Společným rizikem všech zmíněných skupin onemocnění je náhlá srdeční smrt v důsledku srdeční zástavy nebo akutní disekce velké cévy, a proto je důležitou součástí i posmrtné vyšetření a péče o příbuzné. Cílem klinicko-genetického vyšetření a genetického poradenství v kardiologii je podrobný popis onemocnění – fenotypizace, sestavení rodokmenu, kaskádový kardiologický screening v rodině a v indikovaných případech provedení molekulárněgenetické diagnostiky – genotypizace.

Znalost molekulární podstaty genetických onemocnění otvírá možnosti tzv. genetické stratifikace onemocnění, jejímž cílem je personalizovaná péče o nemocné a jejich příbuzné.

Kardiogenetické vyšetření je komplexní záležitost, kdy je třeba budovat mezioborové týmy kardiologů, molekulárních a klinických genetiků, pitvajíčích lékařů, praktických lékařů a psychologů. Komunikace mezi jednotlivými odborníky i týmy jednotlivých center je zcela zásadní pro zajištění péče o pacienty s často velmi vzácnou formou dědičného onemocnění.

Dědičná kardiovaskulární onemocnění se dělí do **tří hlavních skupin onemocnění srdečního svalu**: 1. dědičné kardiomyopatie, 2. dědičné arytmiické syndromy spojené s normálním strukturálním nálezem na srdci a 3. dědičné aortální syndromy často spojené s chlopenními vadami typu bikuspidální aortální chlopeč nebo prolaps mitrální chlopeč. Do skupin dědičných kardiovaskulárních onemocnění je vhodné zařadit také **dědičné metabolické onemocnění typu familiární hyperlipidemie**, kterou léčí v současné době lipidologové a jejíž následky řeší především kardiologové či angiologové. Společným jmenovatelem dědičných kardiovaskulárních onemocnění je riziko náhlé srdeční smrti, a to často u jedinců mladších 50 let (**Obr. 1**).

Náhlá srdeční smrt je podle současných studií prvním a posledním proje-

DĚDIČNÁ KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ S RIZIKEM NÁHLÉ SRDEČNÍ SMRTI

- Onemocnění srdečního svalu (kardiomyopatie)
- Elektrické onemocnění srdečního svalu (arytmiické syndromy)
- Dědičná onemocnění velkých cév s rizikem jejich prasknutí (aneurysma a disekce) a chlopenní vady
- Dědičná hyperlipoproteinemie s rizikem předčasné aterosklerózy

Obr. 1 – Typy dědičných kardiovaskulárních onemocnění spojených s náhlou srdeční smrtí.

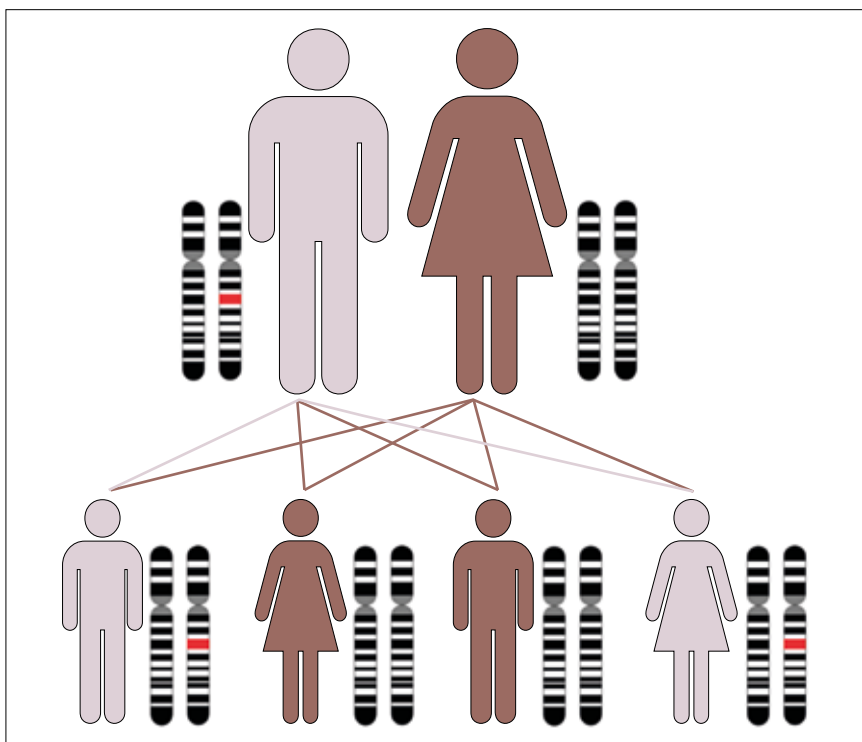
vem dědičného onemocnění až v polovině případů a v případě kardiomyopatií mohou poruchy srdečního rytmu předcházet rozvoji jednoznačných strukturálních změn srdečního svalu.^{1–3}

Naprostá většina dědičných kardiovaskulárních onemocnění se dědí autosomálně dominantně, tedy příbuzní postižených jedinců jsou v 50% riziku nosičství příčinné varianty a současně v riziku náhlé srdeční smrti (**Obr. 2**). Malé procento dědičných kardiovaskulárních onemocnění vykazuje dědičnost autosomálně recesivní, X-vázanou nebo mitochondriální.

málně recesivní, X-vázanou nebo mitochondriální.

Ve všech případech je míra onemocnění u nosičů patogenní DNA varianty velmi různá, onemocnění tak může přeskóčit generaci či generace. Mnohá dědičná onemocnění postihují v různé míře nejen srdce, ale i jiné orgánové systémy (kosterní svaly, oči, páteř, klouby apod.).

Indikaci ke kardiogenetické konzultaci stanoví ošetřující kardiolog nebo lipidolog, pokud zjistil klinickou diagnózu některé z forem dědičného



Obr. 2 – Princip dědičnosti u kardiovaskulárních onemocnění: nejčastěji se jedná o autosomálně dominantní dědičnost, kdy je přenos vloh nezávislý na pohlaví a přímí příbuzní mají 50% pravděpodobnost nosičství dané vlahy.

KDY MYSLET NA VÝSKYT VZÁCNÉHO DĚDIČNÉHO KARDIOVASKULÁRNÍHO ONEMOCNĚNÍ V RODINĚ

- Zemřel ≥ 1 člen rodiny ve věku < 50 let, ačkoliv byl do té doby zdravý?
- Potřeboval ≥ 1 člen rodiny implantaci kardiostimulátoru/defibrilátoru před 50. rokem života?
- Léčil nebo léčí se ≥ 1 člen rodiny se srdečním selháním a/nebo poruchami srdečního rytmu od věku < 50 let?
- Vyskytuje se v rodině ≥ 1 příbuzný, který má předčasnou aterosklerózu velkých tepen?
- Potřeboval ≥ 1 člen rodiny operaci chlopně a/nebo hlavní tepny (aorty)?

Obr. 3 – Indikace ke kardiogenetické konzultaci a diagnóze vzácného dědičného kardiovaskulárního onemocnění v rodině.

kardiovaskulárního onemocnění. U potenciálně dědičných kardiomyopatií či arytmiických syndromů je kromě jasné klinické diagnózy důležitá pozitivní rodinná anamnéza srdečního selhání, náhlé srdeční smrti, nutné implantace kardiostimulátoru, časné mozkové příhody, epilepsie a dalších možných multiorgánových postižení v rodině (Obr. 3). V případě akutní disekce aorty, koronární cévy nebo karotid je třeba myslet na dědičnou aortopatii.

Na familiární hypercholesterolemii je potřeba myslet při hladinách LDL-cholesterolu nad 5 mmol/l, při výskytu šlachových xantomů a srdečním infarktu (či jiných komplikacích aterosklerózy) u mužů mladších 50 let a u žen mladších

60 let jak v osobní, tak rodinné anamnéze.¹⁻³

Mezioborové kardiogenetické vyšetření

Kardiogenetická péče představuje v principu mezioborové, komplexní vyšetření (Obr. 4). Jeho součástí je klinicko-genetická konzultace se získáním podrobné osobní a rodinné anamnézy. V rámci osobní anamnézy je nutno se zaměřit na zjištění všech průvodních neurologických, jaterních, renálních a jiných onemocnění, která se mohou vyskytovat v rámci syndromového postižení.²⁻⁵ Součástí konzultace je také sestavení rodokmenu alespoň ve třech gene-

racích s určením dalších rodinných příslušníků v riziku onemocnění. Těmto by mělo být nabídnuto **kardiologické screeningové vyšetření** s cílem primární prevence závažných komplikací na principech kaskádového rodinného vyšetření. Základní je i fakt, že pokud se v rodině neprovede molekulárněgenetické vyšetření nebo se nezdaří identifikace jednoznačné molekulární příčiny, musí být kardiologická screeningová vyšetření opakovaně prováděna do 50. až 60. roku života podle typu onemocnění (Tab. 1, Obr. 5).⁶

Součástí kardiologické fenotypizace jsou podle okolností i doplňující specifická vyšetření, tedy zátěžová EKG, detekce pozdních komorových potenciálů či záznam EKG z vyšších hrudních svodů. Podle diagnózy jsou namíště i farmakologické zátěžové testy či elektrofyziologická vyšetření. Doplňující neurologické, oční, ortopedické, antropologické či dermatologické vyšetření jsou často vhodná a mohou dále specifikovat typ onemocnění (Obr. 4).

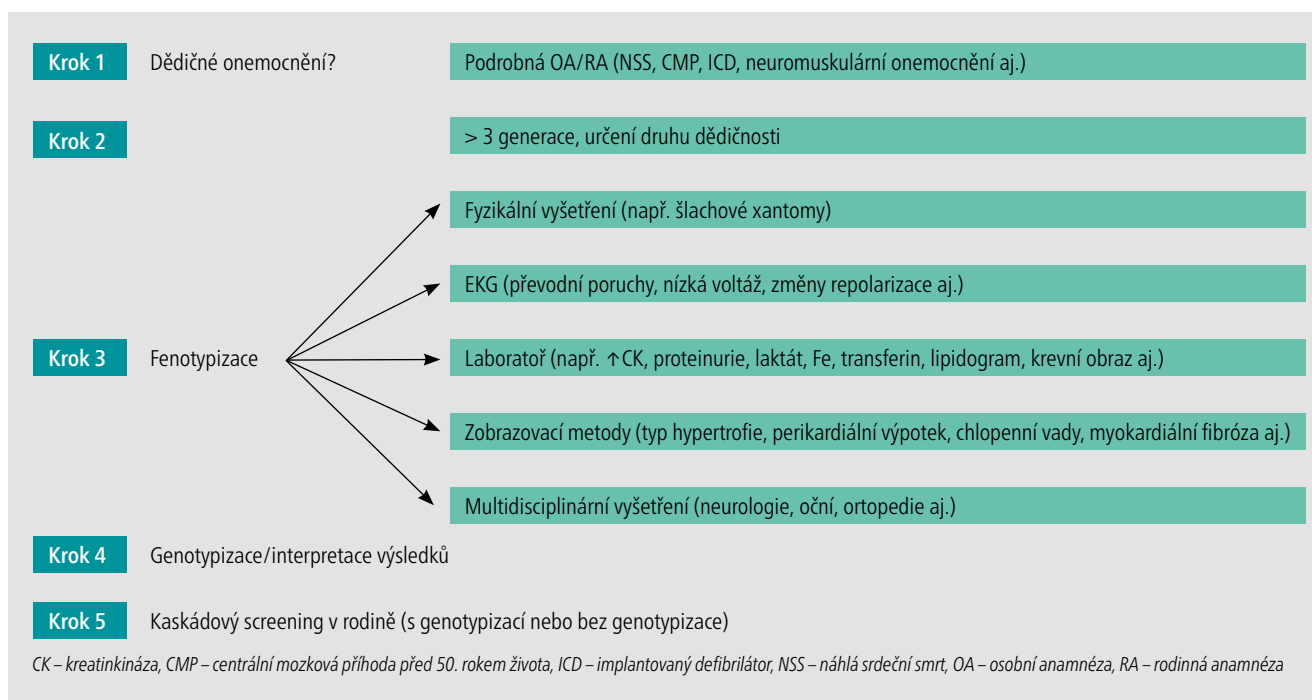
Náhlá srdeční smrt

Důležitou oblastí kardiogenetického vyšetření s ohledem na riziko náhlé srdeční smrti (NSS, sudden cardiac death, SCD) je i komplexní posmrtné vyšetření zemřelého a jeho pozůstalých v riziku. Nezbytné je standardizované provedení pitvy náhle zemřelé osoby, včetně spektra doplňujících laboratorních vyšetření, a následná úzká spolupráce klinických lékařů s pitvajícími lékaři.^{7,8}

Podle výsledků pitvy a na podkladě zjištěných makroskopických a mikroskopických nálezů jsou mezinárodně definovány kategorie příčin náhlé srdeční smrti (Tab. 2). Na formu dědičného onemocnění je vhodné pomyslet v případech náhlého nevyjasněného úmrtí osob mladších 50 let (SADS – náhlá arytmiická smrt, SUDS – syndrom náhlého, neočekávaného úmrtí nebo také syndrom úmrtí z neznámé příčiny), při posmrtné diagnóze kardiomyopatie, akutní disekce velké cévy i úmrtí v epileptickém záchvatu (Obr. 6).⁷

Indikace molekulárněgenetického vyšetření

Všichni pacienti s potenciálně dědičnou formou kardiovaskulárního onemocnění by měli projít klinicko-genetickou konzultací a mělo by jim být nabídnuto kardiologické screeningové vyšetření příbuzných v riziku. Molekulárněgenetické



Obr. 4 – Postup kardiogenetického vyšetření.

vyšetření je prováděno obzvláště tehdy, pokud je z konzultace pravděpodobné, že pacient i rodina mají zájem, chtějí se dozvědět svá rizika a zdravotní stav, chtějí v budoucích generacích zabránit narození potomka s rizikem onemocnění nebo pokud je patrné, že se jedná o multiorganové postižení s obecně vyšší šancí na individualizaci péče o nemocného (Tab. 3).

NGS a její výstupy

Využívání nových sekvenčních metod molekulární genetiky, tzv. sekvenování nové generace (next generation sequencing, NGS) nebo také masivně paralelní sekvenování, významně technicky i ekonomicky zpřístupnilo molekulárněgenetické testování. Touto metodou je možné získat sekvenci například celé kódující

DNA mnoha pacientů během několika málo dní. Nicméně metoda generuje velké množství genetických variant, jejichž význam pro vznik onemocnění u jednotlivých pacientů je často obtížné posoudit. S postupujícími zkušenostmi s NGS se paradoxně podíl zcela jistých nebo velmi pravděpodobných příčinných variant DNA (P – pathogenic/LP-likely pathogenic) snižuje a jistá molekulární

Tab. 1 – Doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) ke kaskádovému screeningu kardiomyopatií u jedinců v riziku (upraveno podle Charron et al., 2010)

	HKMP	DKMP	ARVC	RKMP	LVNC
Kardiologické vyšetření	EKG, TTE	EKG, TTE, holter EKG ^a	EKG, TTE, SA-ECG, holter EKG	EKG, TTE, holter EKG ^a	EKG, TTE
Počátek kardiologického vyšetření	10–12 let	v raném dětství (laminopatie: 10–12let)	10–12 let	10–12 let	od narození
Intervaly kardiologického vyšetření	<ul style="list-style-type: none"> každých 3–5 let, pokud započato před 10. rokem, každé 1–2 roky mezi 10.–20. rokem života, každých 2–5 let ve věku > 20 let 	<ul style="list-style-type: none"> každé 1–3 roky ve věku < 10 let^b, každé 1–2 roky mezi 10.–20. rokem života, každých 2–5 let ve věku > 20 let 	<ul style="list-style-type: none"> každých 3–5 let, pokud započato před 10. rokem^c, každé 1–2 roky mezi 10.–20. rokem života, každých 2–5 let ve věku > 20 let 	<ul style="list-style-type: none"> každých 3–5 let, pokud započato před 10. rokem, každé 1–2 roky mezi 10.–20. rokem života, každých 2–5 let ve věku > 20 let 	<ul style="list-style-type: none"> každé 1–3 roky < 20 let^b, každých 2–5 let ve věku > 20 let
Ukončení kardiologického vyšetření ^d	50.–60. rok života	50.–60. rok života	50.–60. rok života	50.–60. rok života	50.–60. rok života

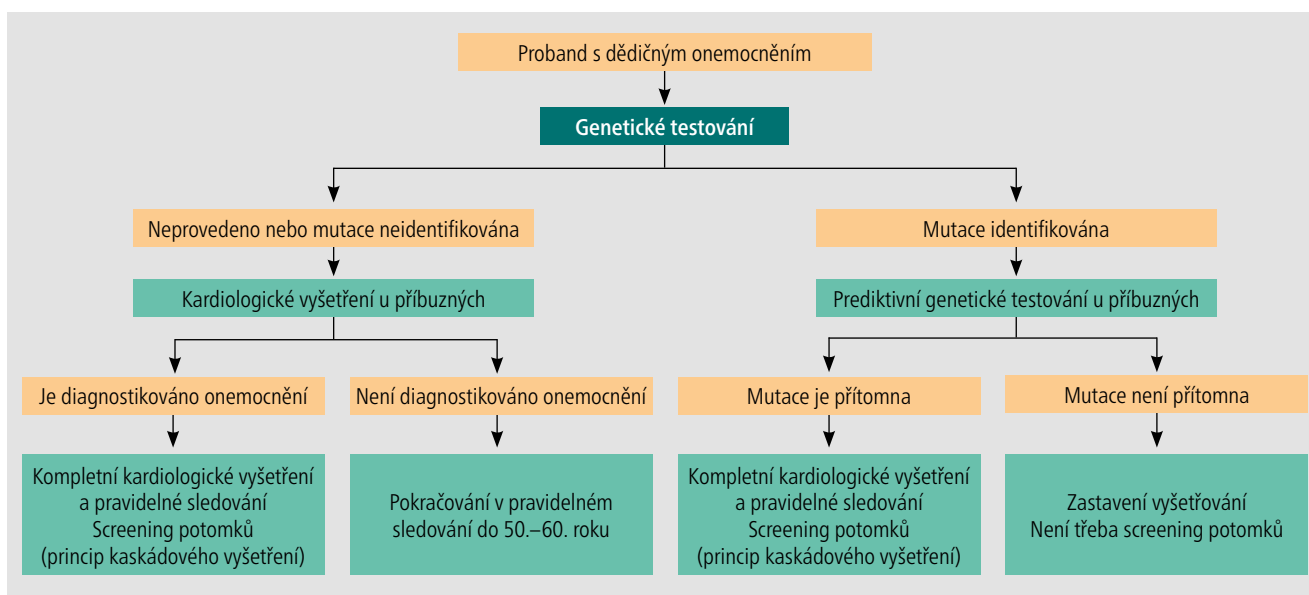
ARVC – arytmogenní kardiomyopatie pravé komory (arrhythmic right ventricular cardiomyopathy), DKMP – dilatační kardiomyopatie (dilated cardiomyopathy, DCM), HKMP – hypertrofická kardiomyopatie (hypertrophic cardiomyopathy, HCM), LVNC – levostranná nonkompaktní kardiomyopatie (left ventricular noncompaction), RKMP – restriktivní kardiomyopatie (restrictive cardiomyopathy, RCM), SA-ECG – detekce pozdních komorových potenciálů (signal-averaged electrocardiography), TTE – transtorakální echokardiografie

^a Holter EKG je nutný jen v případech, že se u probanda vyskytla specifická převodní porucha.

^b Opakované vyšetření je nutné jen v případech familiární formy (alespoň dva postižení v rodině), v případě sporadické formy stačí jedno vyšetření v pubertě nebo v dospělém věku.

^c Jako kardiologické vyšetření stačí EKG a TTE.

^d Pokud se objeví symptomy, je nutné kardiologické vyšetření opakovat.



Obr. 5 – Kaskádové rodinné vyšetření.

Tab. 2 – Kategorie typů náhlé srdeční smrti

Kategorie pitevních nálezů	Definice
Náhlá srdeční smrt (SCD)	Smrt nastala během hodiny od počátku obtíží v případech přítomnosti svědků a smrt bez svědků během 24 hodin od posledního kontaktu a svědectví o životě osoby
Náhlá arytmiická smrt (SADS)	Nevyjasněná příčina úmrtí u jedince staršího 1 rok s negativním patologickým a toxikologickým nálezem
Náhlá neočekávaná smrt u jedinců mladších nebo starších 1 roku (SUDS, SUDI)	Nevyjasněná příčina úmrtí u jedince mladšího nebo staršího 1 roku, kdy jsou přítomny nespecifické strukturální změny srdce nespĺňující kritéria pro jistou kardiomyopatii nebo náhlou arytmiickou smrt nebo pitva nebyla provedena
Náhlé úmrtí epileptika	Náhlé úmrtí u osoby se známou epilepsií v předchorobí, bez známek traumatu, s negativním patologickým a toxikologickým nálezem post mortem
Syndrom náhlého úmrtí dítěte (SIDS)	Náhlé úmrtí jedince mladšího než 1 rok, nevyjasněná příčina úmrtí s negativním patologickým a toxikologickým nálezem

KDY JE DOPORUČENO POSMRTNÉ GENETICKÉ VYŠETŘENÍ

- Náhlá nevyšetřitelná smrt u mladších 50 let včetně kojenců nebo dle rodinné anamnézy a zájmu rodiny (SADS, SIDS, SUDS, SUDI)
- Aneurysma/disekce hrudní aorty/disekce koronárních cév
- Posmrtná diagnóza kardiomyopatie
- Akutní infarkt myokardu u mužů < 50 let a žen < 60 let

Obr. 6 – Případy, kdy indikovat genetické vyšetření při podezření na náhlou srdeční smrt.

příčina je detekována v průměru jen u třetiny nemocných.

Procento záchytu příčinných variant záleží významně i na tom, zda diagnóza dědičného onemocnění byla stanovena spolehlivě. Jinými slovy, genetické vyšetření není indikováno při klinicko-diagnostické nejistotě, neboť obzvláště negativní výsledky NGS klinické podezření ani nevyvrátí, ani nepotvrdí.

V současné době jsou v ČR dostupné metody sekvenování nové generace v rozsahu tzv. klinického exomu, tedy asi 5500, nebo tzv. celoexomového sekvenování, asi 20 000 genů, jejichž genové produkty a funkce jsou známy. Naprostá většina nalezených variant DNA představuje varianty nejasného významu, které by ale spíše neměly být s rodinou komunikovány, aby se nespustila zbytečně kas-

Tab. 3 – Základní principy a indikace genetického vyšetření u pacientů s kardiomyopatií

Pacient má zájem a genetické vyšetření by mohlo blíže určit povahu onemocnění a vést k individualizaci terapie a lepšímu odhadu prognózy.
Pacient má rodinu a rodinné příslušníky, kteří mají zájem o vyšetření, o stanovení svého rizika onemocnění a následnou péči.
Pacient/jeho rodiče zvažují narození potomka a mají zájem o preimplantační diagnostiku, a tedy primární prevenci onemocnění.
Jsou přítomny známky syndromální/multiorgánové formy onemocnění a je vysoká šance pro individualizaci léčby po genetické stratifikaci (např. enzymová substituční terapie u Fabryho choroby, Danonova choroba s rizikem časného selhání levé komory, TTR [transthyretin] amyloidóza, rozměry aorty vhodné k preventivnímu kardiokirurgickému zákroku apod.).
Negativní výsledek molekulárněgenetického vyšetření nevylučuje přítomnost dědičné formy srdečního selhání.

káda vyšetření a nezpůsobila traumatizace jednotlivců z pravděpodobně zbytečného strachu ze života nebezpečných komplikací potenciálně dědičného onemocnění.

Naprosto zásadní je v současné době **opakované přehodnocování molekulárněgenetických výsledků v pravidelných intervalech**. Toto přehodnocování aktuálně vede spíše k tomu, že varianty

dříve považované za kauzální jsou s postupem znalostí a množstvím získaných genetických dat nyní považovány za pouhé varianty nejasného významu nebo za zcela běžné, nic nezpůsobující změny. Toto musí být s pacienty zodpovědně komunikováno a hodnocení variant je nutné ve specializovaném centru v rámci mezioborového týmu.^{9–11}

Provádění kardiogenetické péče je tedy namíště v superspecializovaných centrech, kde je možné opakovaně hodnotit klinický obraz pacientů, který se může

v průběhu života vyvíjet a měnit, kde jsou možná i specializovaná vyšetření včetně farmakologických zátěžových testů nebo vysoká expertiza v arytmiologické diagnostice a terapii pro odhad rizika náhlé srdeční smrti. Zásadní je vzájemná mezioborová i mezicentrová komunikace.

V ČR se nyní soustředíme na **budování kardiogenetické sítě pro řešení případů dědičných kardiovaskulárních onemocnění**, včetně náhlé srdeční smrti. Snažíme se zpřístupnit kardioge-

netickou diagnostiku ante mortem i post mortem odborníkům i postiženým prakticky v celé ČR. Za tímto účelem jsme vytvořili informativní letáky, které pro jednotlivé skupiny onemocnění shrnují zásady diagnostiky. Komplexní informace, včetně kontaktů a materiálů ke stažení, jsme umístili na webové stránky www.nahleumrti.cz.

Podpořeno Islandem, Lichtenštejnskem a Norskem prostřednictvím Fondů EHP reg. č.: ZD-ZDOVA2-001.

Literatura

1. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm* 2021;18:e1–e50.
2. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *Heart Rhythm* 2022;19:e1–e60.
3. Verhagen JMA, Kempers M, Cozijnsen L, et al. Expert consensus recommendations on the cardiogenetic care for patients with thoracic aortic disease and their first-degree relatives. *Int J Cardiol* 2018;258:243–248.
4. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: Bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:1448–1458.
5. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022; 43:3997–4126.
6. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31:2715–2728.
7. Basso C, Burke M, Fornes P, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Archiv* 2008;452:11–18.
8. Zeman M, Kučerová ŠP, Vojtišek T, et al. Standard autopsy and diagnostic procedure in forensic departments in cases of sudden cardiac death (SCD) in individuals under 40 years of age. *Soud Lek* 2023;68:2–10.
9. Salfati EL, Spencer EG, Topol SE, et al. Re-analysis of whole-exome sequencing data uncovers novel diagnostic variants and improves molecular diagnostic yields for sudden death and idiopathic diseases. *Genome Med* 2019;11:83.
10. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Fernandez-Falgueras A, et al. Reanalysis and reclassification of rare genetic variants associated with inherited arrhythmogenic syndromes. *EBioMedicine* 2020;54:102732.
11. Quiat D, Witkowski L, Zouk H, et al. Retrospective analysis of clinical genetic testing in pediatric primary dilated cardiomyopathy: Testing outcomes and the effects of variant reclassification. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016195.

Podpořeno Islandem, Lichtenštejnskem a Norskem prostřednictvím Fondů EHP reg. č.: ZD-ZDOVA2-001.



Iceland
Liechtenstein
Norway grants

Směrnice pro dětskou a adolescentní stomatologickou péči na podkladě doporučení European Academy of Paediatric Dentistry (EAPD); American Dental Association (ADA) a International Association of Paediatric Dentistry (IAPD) se zaměřením na problematiku multikulturní společnosti

prof. MUDr. Tatjana Dostálová, DrSc., MBA
Stomatologická klinika dětí a dospělých,
2. LF UK a FN Motol, Praha

Mgr. Hana Eliášová
Stomatologická klinika dětí a dospělých,
2. LF UK a FN Motol, Praha

MDDr. Eliška Šedivá
Stomatologická klinika dětí a dospělých,
2. LF UK a FN Motol, Praha

MUDr. Eva Míšová, Ph.D.
Stomatologická klinika dětí a dospělých,
2. LF UK a FN Motol, Praha

prof. MUDr. Vlasta Merglová, CSc.
Stomatologická klinika LF UK Praha, FN v Plzni

prof. MUDr. Milan Macek, DrSc., MHA
Ústav biologie a lékařské genetiky,
2. LF UK a FN Motol, Praha

Toto sdělení specifikuje a shrnuje zásady, normy a pokyny, které by měly na podkladě doporučení European Academy of Paediatric Dentistry (EAPD) a American Dental Association (ADA) a International Association of Paediatric Dentistry (IAPD) platit pro jednotlivé doporučené pracovní metody a postupy v pedostomatologii – viz seznam literatury ve formě guidelines (směrnic).

Dětské zubní lékařství lze definovat jako lékařský obor, který se zabývá výzkumem, prevencí a léčbou onemocnění zubů, dutiny ústní a čelistí u dětí a mladistvých do 18 let věku. Patří k nejmladším stomatologickým oborům. K jeho osamostatnění přispěly ekonomicko-organizační a psychologické důvody.

Zásady pro prevenci kazu u dočasných chrupů

Zubní kaz v raném dětství (early childhood caries – ECC) je problémem veřejného zdraví s biologickými, sociálními a behaviorálními determinanty. ECC je definován jako přítomnost jedné nebo více kariézních lézí (kavitovaných či nekavitovaných) na kterémkoli dočasném

zubu nebo jako přítomnost výplně či ztráta zubu pro kaz a jeho komplikace u dětí mladších 6 let.

Klinická doporučení

Důležitou **strategií prevence ECC** je hodnocení orálního zdraví s poradenstvím při pravidelných plánovaných návštěvách během prvního roku života. Dětské zuby by se měly čistit denně fluoridovou zubní pastou ihned po svém prožerání. Profesionální aplikace fluoridového laku se doporučuje minimálně dvakrát ročně u rizikových skupin nebo jedinců.

Rodiče kojenců a batolat by měli omezit zlovyky, které podporují časný přenos *Streptococcus mutans* do dutiny ústní dítěte. Samozřejmostí by měla být dokonalá hygiena rodičů pečujících o děti.

Měli by být dále pravidelně informováni, jak zlepšit zdraví zubů svých potomků. Důležitou součástí této osvěty je omezení podávání tekutin a potravin s přidanými cukry. Zvláště nebezpečné z hlediska vzniku ECC je časté podávání sladkých nápojů ve dne, a zejména během noci.

Fluoridace

Fluoridy jsou základem prevence zubního kazu, zvláště ve spojení s vhodnou zubní hygienou. Lze je podávat formou zubní pasty s fluoridem, fluoridy lze dále aplikovat oplachy zubů, gely a laky. Z celkových metod můžeme zmínit fluoridované mléko, fluoridovanou sůl, tablety/pastilky a kapky a fluoridaci vody.

Kariostatický účinek fluoridu se většinou uplatňuje spíše lokálním než systémovým účinkem. EAPD schvaluje každodenní používání fluoridu jako hlavní součást jakéhokoli komplexu programu prevence a kontroly zubního kazu u dětí za pomoci rodičů minimálně do 7 let. Obavy z výskytu zubní fluorózy u některých dětí většinou souvisí s užíváním fluoridových doplňků, zejména během prvních 6 let života.

Doporučuje se tedy od prořezání prvního zubu do 2 let zuby čistit 2× denně – množstvím pasty velikosti zrnka rýže, od 2–6 let velikosti hrášku a nad 6 let pokrýt pastou celou délku kartáčku.

Fluoridace vody je bezpečná, účinná, relevantní a jedná se o úsporné opatření veřejného zdraví pro prevenci a kontrolu zubního kazu. Fluoridované mléko a fluoridovaná sůl se hodí pro zdravotní programy u skupin s vysokým výskytem kazivosti.

MIH (molar-incisor hypomineralisation) – hypomineralizace sklovin

Variabilita v prevalenci defektů ve sklovině se pohybuje mezi 2,4–40,2 %. Nejčastěji se objevuje u prvních molárů a středních řezáků, může však postihnout i další zuby. Lze je rozdělit na **změny barvy a opacity** v korunkové části zubů, které jsou bílé, krémové, žluté nebo nahnědlé. Druhým stupněm je **snížená mineralizace sklovin**, která může vést až k obnažení nechráněného dentinu, který se otevře procesem žvýkání a často vede k rychlému rozvoji zubního kazu. **Postižení korunek** je mnohdy spojené s atypickou rekonstrukcí výplně i **vysokou citlivostí zubů při sanaci**, a to i při aplikaci anestezie.

Etiologie onemocnění je multifaktoriální. Může být spojena např. s perinatální hypoxií, předčasným narozením dítěte, různými dětskými zánětlivými onemocněními nebo aplikací antibiotik. Byla prokázána také genetická predispozice. **Terapie je multidisciplinární**, vychází z věku dítěte a jeho schopnosti spolupráce od použití pečetení fisur, po aplikaci skloionomerních cementů i kompozitních materiálů až k prefabrikovaným nebo laboratorně zhotoveným korunám, případně k ortodontické léčbě v případě, že bylo nutné výrazně postižené moláry extrahovat.

Pokyny pro léčbu počínajícího zubního kazu léze u dětí a mladých dospělých

Vizuální, optické, fyzikální i radiografické monitorování přítomnosti zubního kazu by mělo být používáno pro zjištění lokalizace a monitorování nekavitovaných kazivých lézí u dočasných i stálých zubů. Tomu by mělo předcházet posouzení rizika vzniku zubního kazu při první návštěvě u stomatologa, které by mělo být opakováno pravidelně při dalších preventivních návštěvách. Kazivé léze bez vzniku kavity mohou tak být dlouhodobě řešeny neinvazivně za podpory úpravy diety snižující vznik zubního kazu, hygieny na základě hodnocení biofilmu, použití fluoridů i pečetení fisur.

Pečetení fisur

Pečetení fisur je technika, která neinvazivním způsobem uzavře odtokové rýhy, jamky a další slepé otvory v postranním úseku chrupu i foramen coecum u postranních řezáků, a brání tak vzniku zubního kazu. Pečeticí materiály tvoří buď čisté pryskyřice, kompozitní materiály, nebo kompomery (kombinace kompozitu a skloionomerních cementů). Spojují se sklovinou mechanickou nebo chemickou vazbou a zabraňují vzniku zubního kazu v místech s vyšší akumulací zubního plaku.

Výběr pacienta a zubů

Děti a mládež se zdravotním, fyzickým nebo mentálním postižením: Aplikace pečetení je vhodná na všechna ohrožená místa s obtížným očišťováním u dočasných a stálých zubů, zvláště pokud je zdravotní stav dítěte ohrožen zdrojem fokální infekce zubního původu.

Děti a mladí lidé se známkami akutního kazu: Ošetřeny by měly být všechny žvýkací plošky molárů a premolárů včetně palatinálních plošek horních postranních řezáků.

Děti a mladí lidé bez známek kazu: Pečetení by měly být pouze hluboké rýhy (extrémně zadržující zubní povlak).

Všechny pečetené povrchy by měly být kontrolovány klinicky podle indikace pečetení.

Pokyny pro nejlepší klinickou praxi pro léčbu hlubokých kariézních lézí u dočasných zubů

Zubní kaz je běžné onemocnění, které postihuje 20–90 % šestiletých dětí

v Evropě (WHO 2018). U mnoha dětí je nutné ošetřit hluboký kaz konvenčními technikami nebo použít terapie zaměřenou na zubní dřev, aby se zabránilo extrakci, ošetřený zub byl asymptomatický a funkční až do fyziologické výměny.

U všech těchto technik musí lékař také zvážit nevhodnější materiál k použití. Je třeba vzít v úvahu potřeby pacienta, rodičů i možnosti zubního lékaře. EAPD nedoporučuje použití amalgámu při rekonstrukci dočasných zubů. Dále není vhodné používat dezinfekční prostředky, kondicionéry se běžně používají před aplikací výplňového materiálu. Vhodnými materiály jsou skloionomerní cementy, kompomery, hybridní a objemově plněné kompozitní materiály. Doporučit lze některé kovové prefabrikované a zirkonové korunky. Dlouhodobá životnost však u dočasných zubů nebyla dostatečně prokázána.

Doporučení pro endodontické ošetření nevitálních zubů ve frontálním úseku chrupu s nedokončeným vývojem u dětí a dospívajících

Na základě systematické revize literatury a jejího vyhodnocení byly posuzovány tři techniky: apexifikace s jednorázovým nebo vícenásobným použitím hydroxidu vápenatého, užití mineral trioxide aggregate (MTA) pro vytvoření uzávěry hrotu kořene s následující obturací kořenového kanálku. Poslední metodou byla endodontická technika spojená s regenerací pulpy (RET). Dlouhodobé výsledky při použití techniky opakovaného plnění kořenového kanálku hydroxidem kalcia nejsou optimální. Ani výsledky při použití regenerativní endodontické techniky (RET) nejsou dostatečné na doporučení tohoto pracovního postupu. EAPD v současnosti na základě objektivních výsledků doporučuje pouze aplikaci MTA.

Zásady použití lokální anestezie a analgesace v pedostomatologii

Každé dítě nebo dospívající má právo na bezbolestnou diagnostiku a léčbu, což většinou znamená vhodné použití lokální anestezie (LA). Výběr anestetika i jeho podání závisí na věku každého pacienta, jeho zdravotním stavu, dále jaká je plánovaná léčba a žádaná hloubka LA.

Použití LA závisí na věku dítěte a na schopnosti spolupráce nejen dítěte, ale i rodičů.

Batole do 2 let není schopno rozpoznat pocity tlaku a bolesti.

Od 2 do 10 let již dítě chápe možnost ublížení a násilí, proto by měla být zvažena možnost konzervativního ošetření kazu i extrakcí zubů v lokální anestezii.

Nad 10 let by dítě mělo pochopit abstraktní pojmy, jako je použití místního znečítlivění, analgosedace, celková anestezie.

Puberta je někdy spojena s rizikem agresivního chování při terapii. Zásadní vliv na ošetření mají **rodinné vazby, citlivost pacienta i jeho inteligence**.

Klinické použití lokálních anestetik a léků se liší mezi evropskými zeměmi vzhledem k rozdílným předpisům národních legislativ. Při výběru léku pro lokální anestezii platí doporučení pro zdravé děti. Při aplikaci LA u dětí s celkovými onemocněními je vhodné postupovat podle sdělení ošetřujícího lékaře.

Doporučení pro změnu volby prostředku pro lokální anestezii v dětském zubním lékařství u zdravotně kompromitovaných dětí a dospívajících jsou následující:

Jedinou absolutní kontraindikací lokálního anestetika je alergie na tento prostředek. Alergie na injekční lokální anestetika, např. na artikain nebo lidokain, jsou vzácné a je důležité vyloučit běžné reakce chybně interpretované jako alergie, jako je např. synkopa a tachykardie.

Při podezření na alergii nebo citlivost na lokální anestetikum nebo některou z jeho složek by měl být nález potvrzen imunologickým vyšetřením. Děti a dospívající s anamnézou atopie (dědičný sklon k alergii) vykazují s větší pravděpodobností citlivost na více alergenů. Alergie na adrenalin neexistuje a je často zaměňována s případnými psychogenními reakcemi.

Použití vazokonstrikce u zdravotně ohrožených dětí

Adrenalin není kontraindikován u pacientů se zdravotním stavem, který je dostatečně stabilní, aby bylo možné podstoupit plánované stomatologické výkony v LA. Důležité je zjištění, že endogenní uvolňování adrenalinu při

ošetřování v rámci dentální léčby je mnohem větší než malé dávky adrenalinu, který je podáván v lokálním anestetiku.

Indikace analgosedace u dětí

Kvůli problémům se zvládním strachu a/nebo chování nejsou některé děti schopny spolupracovat při zubním ošetření pouze za použití lokální anestezie a psychologické podpory. U těchto pacientů je nutná analgosedace, aby byli zubní lékaři schopni poskytovat kvalitní a bezbolestnou zubní péči.

Podle posouzení EAPD je nejvhodnějším typem premedikace midazolam ($C_{18}H_{13}ClFN_3$), který se podává perorálně před kratšími výkony v lokální anestezii. Je vhodný pro sanace kariézního chrupu nebo extrakci zubů u zcela zdravých dětí – I. třída ASA, případně po dohodě s ošetřujícím lékařem nebo anesteziologem u dětí s ASA II (možnost zavedení kanylou).

Méně spolehlivá je směs plynů oxid dusný/kyslík (rajský plyn). Indikován je u zdravých dětí, které mohou zvládnout pokyny pro dýchání nosem (věk 3 roky a starší). Podává se přes inhalační masku, kdy pacient vdechuje směs plynů dávkovanou nádechovým ventilem. Je to sedativum, které funguje díky svému dobře známému anxiolytickému působení, účinky jsou kombinované rychlým nástupem a zotavením.

Pokyny pro indikaci zubních rentgenových snímků u dětí a dospívajících

Intraorální radiografie

Preferovanou zobrazovací technikou pro vyšetření zubů je intraorální radiografie. Intraorální umístění detektoru obrazu však může spustit dávivý reflex a bránit zhotovení kvalitního rentgenového snímku. Spolupráci proto lze očekávat u dětí ve věku 4–5 let. Na digitálních intraorálních snímcích můžeme monitorovat vývoj zdravých zubů, kavitované zubní léze, hodnotit kvalitu a úspěšnost ošetření, diagnostikovat patologické stavy i traumatické změny. **U bitewingů** (speciálních snímků ve skusu) monitorujeme aproximální části korunek, a detekujeme tak kazy ve sklovině a dentinu. Další skupinu tvoří **diagnostické periapikální snímky** symptomatických a/nebo nevitálních stálých

zubů s hlubokým kazem, dále možnosti proveditelnosti endodontického ošetření, jsou indikovány po traumatu zubů se zaměřením na detekci zlomeniny kořene a posouzení vývoje zubů. Další indikací je posouzení anatomické nebo vývojové malformace zubu nebo např. podezření na přítomnost nadpočetného nebo nezaloženého zubu, retinovaného zubu apod.

Ortopantomogram – panoramatický rentgenový snímek (PR)

PR může být preferovanou zobrazovací technikou pro zubní lékařství u patologických stavů, které postihují větší oblasti čelistí. Schopnosti zůstat v klidu po dobu požadované expozice dosahují mladí pacienti nejdříve kolem 4 let věku. Obecně se PR nepovažuje za diagnostický obraz pro hodnocení zubního kazu, velikosti infekčních ložisek i posouzení vývoje kořenů u dočasných, smíšených a trvalých chrupu. Rozsáhlé kazy však mohou být spolehlivě detekovány, většinou lze posoudit přítomnost infekčních ložisek nebo stav vývoje zubních kořenů. PR detekuje dentomaxilofaciální trauma především v dolní čelisti nebo v oblasti čelistního kloubu, hypo- nebo hyperodoncie, cysty, nádory nebo geneticky podmíněné poruchy, např. amelogenesis imperfecta. Lze ho použít pro určení zdroje fokální infekce.

Cone-beam computed tomography (CBCT)

CBCT poskytuje 3D obraz tkání v orofaciální i dentoalveolární oblasti. Účinná dávka se pohybuje od 582 μ Sv pro malé objemy skenování do 769 μ Sv pro střední až velké objemy. Vyšetření musí být vždy odůvodněné z hlediska informací pro diagnózu a terapii. Použití CBCT u akutních zubních infekcí není indikováno jako standardní metoda. Dalo by se využít u zubů s mnohočetnými zlomeninami, zlomeninami kořene nebo korunky s pohyblivými fragmenty, protože může výrazně ovlivnit léčebný plán. CBCT není vhodné v případech onemocnění parodontu v dětské populaci. CBCT dále umožňuje přesnější a spolehlivou lokalizaci retinovaných zubů, např. maxilárních špičáků.

Podpořeno Islandem, Lichtenštejnskem a Norskem prostřednictvím Fondů EHP reg. č.: ZD-ZDOVA2-001.

Literatura

1. Toumba KJ, Twetman S, Splieth C, et al. Guidelines on the use of fluoride for caries prevention in children: an updated EAPD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent* 2019;20:507–516.
2. Lygidakis NA, Wong F, Jälevik B, et al. Best clinical practice guidance for clinicians dealing with children presenting with molar-incisor-hypomineralisation (MIH). An EAPD Policy Document. *Eur Arch Paediatr Dent* 2010; 11(2):75–81.
3. Lygidakis NA, Garot E, Somani C, et al. Best clinical practice guidance for clinicians dealing with children presenting with molar incisor hypomineralisation (MIH): an updated European Academy of Paediatric Dentistry policy document. *Eur Arch Paediatr Dent* 2022;23(1):3–21.
4. Guidelines on Prevention of Early Childhood Caries: An EAPD Policy Document. Approved by the EAPD Board November 2008;1–4.
5. Kühnisch J, Ekstrand KR, Pretty I, et al. Best clinical practice guidance for management of early caries lesions in children and young adults: an EAPD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent* 2016;17:3–12.
6. Welbury R, Raadal M, Lygidakis NA. EAPD guidelines for the use of pit and fissure sealants. *Eur J Paediatr Dent* 2004;5(3):179–84.
7. Duggal M, Gizani S, Albadri S, et al. Best clinical practice guidance for treating deep carious lesions in primary teeth: an EAPD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent* 2022;23:659–666.
8. Duggal M, Tong HJ, Al-Ansary M, et al. Interventions for the endodontic management of non-vital traumatised immature permanent anterior teeth in children and adolescents: a systematic review of the evidence and guidelines of the European Academy of Paediatric Dentistry. *Eur Arch Paediatr Dent* 2017;18:139–151.
9. Kühnisch J, Daubländer M, Klingberg G, et al. Best clinical practice guidance for local analgesia in paediatric dentistry: an EAPD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent* 2017;18:313–321.
10. Ashley P, Anand P, Andersson K. Best clinical practice guidance for conscious sedation of children undergoing dental treatment: an EAPD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent* 2021;22:989–1002.
11. Hallonsten AL, Jensen B, M. Raadal M, et al. EAPD Guidelines on Sedation in Paediatric Dentistry 2003:1–14.
12. Kühnisch J, Anttonen V, Duggal MS, et al. Best clinical practice guidance for prescribing dental radiographs in children and adolescents: an EAPD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent* 2020;21:375–386.
13. Alaluusua S, Veerkamp J, Declerck D. Policy document for the use of antibiotics in paediatric dentistry. *European Academy of Paediatric Dentistry (EAPD) 2002;1–16.*

Podpořeno Islandem, Lichtenštejnskem a Norskem prostřednictvím Fondů EHP reg. č.: ZD-ZDOVA2-001.



Iceland
Liechtenstein
Norway grants

Vzácná onemocnění oka u dětských pacientů

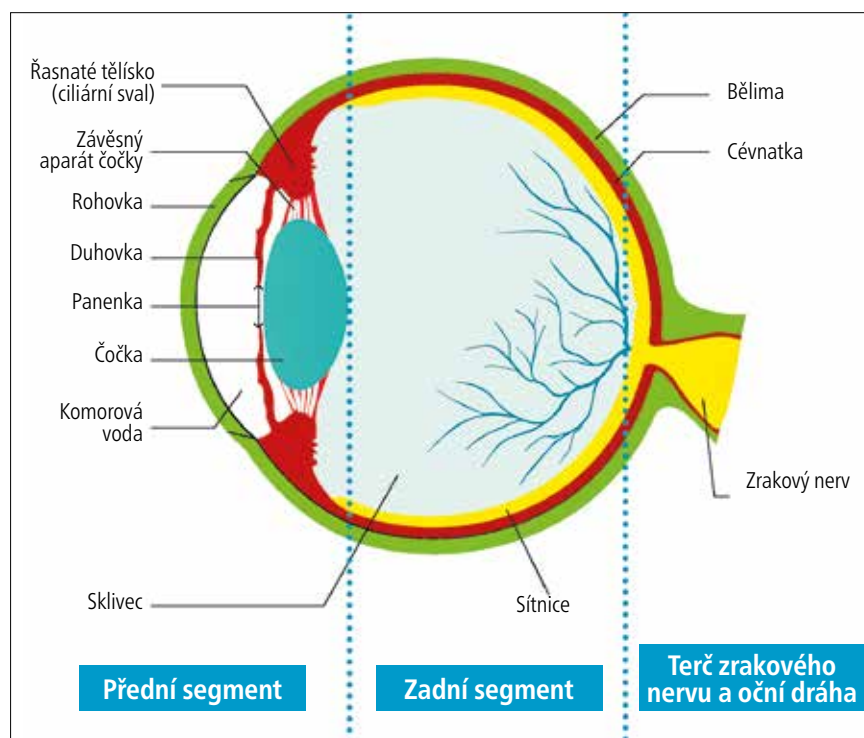
prof. MUDr. Petra Lišková, MD, Ph.D.
Oční klinika a Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. LF UK a VFN v Praze

Diagnostika a léčba vzácných, převážně geneticky podmíněných onemocnění oka zaznamenala v posledních letech především díky masivnímu paralelnímu sekvenování a individuálnímu přístupu značný pokrok. Oko je vzhledem ke snadné dostupnosti a vyšetřitelnosti, malým rozměrům, imunologickému privilegiu, kompartmentalizaci a možnosti kontralaterální kontroly ideálním cílovým orgánem pro klinické hodnocení nových terapií. Odhaduje se, že existuje přibližně 900 vzácných onemocnění oka s kumulativní prevalencí v běžné populaci kolem 1/2000. Jejich klinická manifestace a průběh je často variabilní, a to i u členů jedné rodiny. Obsahem tohoto sdělení je podat přehled hlavních skupin vzácných onemocnění oka, se kterými se nejčastěji setkáváme u dětí v oftalmologické praxi. Dále představíme již schválenou genovou terapii pro pacienty s dystrofií sítnice na podkladě bíalelických mutací v genu *RPE65*.

Vzácná onemocnění oka mohou postihnout jakoukoliv jeho část včetně přídatných orgánů. Naprostá většina z nich je geneticky podmíněna. Odhaduje se, že existuje 900 různých vzácných očních chorob. Nezřídka je postižení oka i součástí různých syndromů, přičemž oční patologie se může projevit ještě dříve, než dojde k manifestaci dalších symptomů. V klinické praxi onemocnění rozdělujeme do podskupin podle segmentu oka, který je výhradně, popř. převážně postižen (Obr. 1). Toto je důležité z hlediska subspecializací v oftalmologii, a tedy i péče, zvláště pokud stav vyžaduje operační řešení. Text níže popisuje nejčastější vzácné choroby oka, se kterými se setkáváme v praxi u dětí.

Dystrofie sítnice

Dědičná onemocnění sítnice jsou jednou z nejčastějších příčin závažné ztráty zraku v dětském věku a v časně dospělosti. Na prvním místě je **Stargardtova choroba** s odhadovanou prevalencí 1/10 000, u dětské populace bude však nižší, neboť



Obr. 1 – Části oka rozdělující vzácná onemocnění do podskupin podle anatomických segmentů.
[Upraveno podle: <https://www.ern-eye.eu/rare-eye-diseases>]

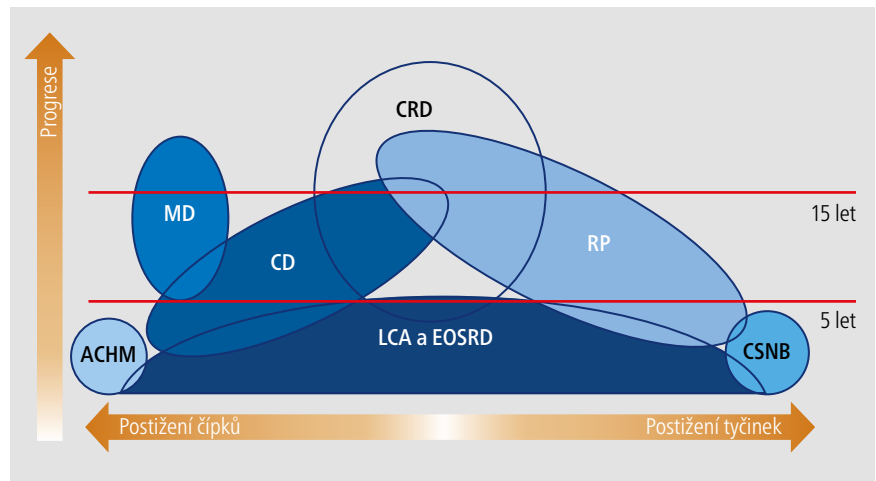
k manifestaci dochází u některých pacientů i v dospělosti. V praxi se dále u pediatrických pacientů setkáváme relativně často s **Bestovou chorobou (Obr. 3a)**, **X-vázanou juvenilní retinoschizou** (obě spolu s dystrofiemi čípků řadíme do širší kategorie dystrofií sítnice postihujících makuly), **čípko-tyčinkovými dystrofiemi (Obr. 3b, 3c)**, **choroideremií (Obr. 3d)**, **albinismem a achromatopsií**. Prevalence každé z těchto klinických jednotek se pohybuje v rozmezí 1/15 000–50 000. Moderní zobrazovací metody nám umožňují stále častěji diagnostikovat také u dětí i prvotní projevy retinitis pigmentosa, což je nejčastější vzácné onemocnění sítnice u dospělé populace s odhadovanou prevalencí 1/3000. Nejzávažnější z dystrofií sítnice je **Leberova kongenitální amauróza**, definovaná jako nevidomost manifestující se do jednoho roku věku. Tuto klinickou jednotku řadíme již do kategorie ultravzácných chorob s odhadovanou prevalencí 1/80 000, v přepočtu se tedy v ČR každý rok narodí 1–2 děti s tímto onemocněním.

Prvotní projevy dystrofií sítnice jsou různé. U retinitis pigmentosa postihující primárně tyčinky je to šeroslepost a zužování zorného pole, u dystrofií postihujících čípky pak snížení centrální zrakové ostrosti, postupně vznikající porucha barvocitu a často i výrazná světloplachost. Achromatopsie se často projevuje jako kongenitální nystagmus, dále děti nejsou schopné rozlišovat bary, jsou výrazně světloplaché a mají sníženou zrakovou ostrost. Na rozdíl od jiných dystrofií sítnice se však jedná o onemocnění stacionární. U nejzávažnější Leberovy kongenitální amaurózy je typická přítomnost nystagmu, absence fixace, špatná orientace v prostoru, a to především za zhoršených světelných podmínek. Onemocnění postupně progreduje až do úplné nevidomosti.

Vzhledem ke klinické rozmanitosti (Obr. 2) není překvapující, že dystrofie sítnice vznikají na podkladě mutací v mnoha genech, dosud jich bylo identifikováno více než 280. Uplatňují se také všechny známé typy dědičnosti, včetně mitochondriální. Možnost **určení přesné genetické příčiny** je pro stanovení přesné diagnózy nezřídka zásadní. Současnými metodami se daří zjistit molekulárněgenetickou příčinu přibližně u poloviny pacientů, což je v kontextu všech vzácných onemocnění nadprůměrné množství.

Nové přístupy k léčbě dystrofií sítnice

Terapie založené na znalosti genetické příčiny onemocnění představují zcela



Obr. 2 – Nejčastější typy dystrofií sítnice v kontextu věku vzniku obtíží a postižení světločivných elementů. ACHM – achromatopsie; CD – dystrofie čípků; CRD – čípko-tyčinková dystrofie; CSNB – kongenitální stacionární noční slepota; EORds – dystrofie sítnice s časnou manifestací; LCA – Leberova kongenitální amauróza; MD – dystrofie makuly; RP – retinitis pigmentosa. [Převzato a přepracováno z den Hollander et al., 2010.]

nový přístup. Spočívají v přenosu plně funkční kopie genu s cílem nahradit sníženou či nulovou funkci proteinu, který je kódován mutovaným genem.

V roce 2018 doporučila Evropská léková agentura udělení registrace pro **genovou terapii** přípravkem Luxturna (voretigen neparvovek, www.sukl.cz) pro léčbu dospělých a dětí trpících dědičnou retinální dystrofií způsobenou bialelickými patogenními variantami v genu *RPE65*. Lék může být aplikován pacientům, kteří mají dostatek funkčních retinálních buněk. Voretigen neparvovek je genový transferový vektor, který používá kapsidu adeno-asociovaného viru sérotypu 2 (AAV2) jako nosiče cDNA 65 kDa proteinu lidského retinálního pigmentového epitelu (hRPE65) do sítnice. Samotná léčba probíhá formou operace, v rámci které je lék vpraven injekčně pod sítnici.

Je třeba zdůraznit, že léčba je vhodná pouze pro pacienty s dystrofií sítnice způsobenou mutacemi v genu *RPE65*, který se však podílí na jejich vzniku ve velmi malém procentu případů. V praxi se tedy genová léčba v ČR týká pouze několika jedinců, zatímco pacientů s dystrofiemi sítnice je na našem území několik tisíc. I přestože se v současné době genová terapie týká pouze zlomku pacientů, pro jedince s dědičnými onemocněními sítnice představuje tento přístup obrovskou nadějí.

Dědičné neuropatie optiku

Dědičné neuropatie optiku vznikají nejčastěji na podkladě mutací v mi-

tochondriální DNA. Nejznámější klinickou jednotkou je **Leberova hereditární optická neuropatie (LHON)** s prevalencí symptomatických jedinců 1/50 000. Onemocnění se projevuje rychlou, nebolestivou ztrátou zraku v důsledku poruchy funkce a odumírání retinálních gangliových buněk, což v konečném důsledku vede k atrofii zrakového nervu. Častěji jsou postiženi muži. Nedávno bylo prokázáno, že LHON může způsobovat i jeden jaderný gen, onemocnění se pak dědí autosomálně recesivně. Druhá nejčastější dědičná neuropatie optiku, která má podobnou prevalenci jako LHON, se přenáší autosomálně dominantně na podkladě mutací v genu *OPA1*, známá je také pod názvem **Kjerova neuropatie optiku (Obr. 3e)**. Jak LHON, tak dominantní atrofie optiku vykazují inkompletní penetranci (ne u všech nositelů patogenních mutací dojde k manifestaci onemocnění) a variabilní expresivitu (nositelé stejné patogenní varianty mají různý stupeň vyjádření onemocnění, řada nositelů *OPA1* mutací je bez subjektivních obtíží). Screening všech v současné době známých genů vede ke zjištění patogenních variant u přibližně 50 % pacientů s dědičnými neuropatiemi optiku. U nemalé části pacientů zůstává tedy etiologie onemocnění po vyloučení jiných možných diagnóz nejasná.

Pacientům s dědičnými neuropatiemi optiku se doporučuje **vyhnout se konkrétním vlivům** (kouření, příjem alkoholu), které pravděpodobně přispívají k riziku vzniku onemocnění.



PRVNÍ SCHVÁLENÁ
GENOVÁ TERAPIE PRO LÉČBU
DĚDIČNÉ DYSTROFIE SÍTNICE^{1,2}

Budoucnost plná možností

pro vaše pacienty s mutací v genu RPE65

LUXTURNA® je indikována k léčbě dospělých a pediatrických pacientů se ztrátou zraku s potvrzenou retinální dystrofií spojenou s bíalelickou mutací genu RPE65, kteří mají dostatek funkčních retinálních buněk.¹

Zkrácená informace o přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků jsou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku v bodě 4.8.

Luxturna 5 × 10¹² vektorových genomů/ml koncentrát a rozpouštědlo pro injekční roztok • **Obecný popis:** Voretigenum neparovecum je genový transferový vektor, který používá kapsidu adeno-asociovaného viru sérotypu 2 (AAV2) jako nosič cDNA 65 kDa proteinu lidského retinálního pigmentového epitelu (hRPE65) do sítnice. Voretigenum neparovecum je získáván z divokého typu AAV2 za použití rekombinantních DNA technologií. **Složení:** Jeden ml koncentráту obsahuje 5 × 10¹² vektorových genomů (vg) voretigenum neparovecum. Jedna injekční lahvička obsahuje 0,5 ml extrahovatelného objemu koncentráту (což odpovídá 2,5 × 10¹² vektorových genomů), který je nutné před podáním naředit v poměru 1:10. Po naředění 0,3 ml koncentráту s 2,7 ml rozpouštědla obsahuje jeden ml 5 × 10¹¹ vektorových genomů. Jedna dávka přípravku Luxturna o objemu 0,3 ml obsahuje 1,5 × 10¹¹ vektorových genomů. **Indikace:** Léčba dospělých a pediatrických pacientů se ztrátou zraku s retinální dystrofií způsobenou potvrzenou bíalelickou mutací genu RPE65, kteří mají dostatek funkčních retinálních buněk. **Dávkování:** Jedna dávka 1,5 × 10¹¹ vektorových genomů voretigenum neparovecum do jednoho oka. Každá dávka se aplikuje do subretinálního prostoru v celkovém objemu 0,3 ml. Jednotlivé aplikace do každého oka se provádějí v různých dnech v krátkém rozestupu, ne však kratším než 6 dní. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, Oční nebo periokulární infekce, Aktivní intraokulární zánět. **Zvláštní upozornění/opatření:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. Příprava a podávání přípravku má vždy probíhat za použití odpovídajících aseptických postupů. Pacienti mají být informováni, že je třeba vyhnout se cestování letadlem nebo jinému cestování ve vysokých výškách, dokud se nevstřebají vzduchové bublinky vzniklé v oku po podání přípravku. Pacienti mají být upozorněni, aby při přetrvávajících zrakových obtížích kontaktovali svého lékaře. Pacienti se mají vyhnout koupání z důvodu zvýšeného rizika oční infekce. Pacienti se mají vyhnout namáhavé fyzické činnosti z důvodu zvýšeného rizika poranění oka. Přechodné a zanedbatelné vylučování vektoru se může objevit v slzách pacientů. Aby se snížila možnost imunogenity, mají pacienti před a po subretinální injekci voretigenum neparovecum do každého oka dostat systémové kortikoidy. **Interakce:** Nejsou známy klinicky závažné interakce. Studie interakce nebyly provedeny. **Těhotenství a kojení:** Podávání voretigenum neparovecum v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Riziko pro kojene novorozence/děti nelze vyloučit. Je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu voretigenem neparovecum. **Nežádoucí účinky:** V souvislosti se způsobem podání; **velmi časté:** hyperemie spojivky, katarakta, zvýšení nitroočního tlaku; **časté:** úzkost, bolest hlavy, závrať, trhlna v sítnici, ztenčení rohovky, makulární díra, zánět oka, podráždění oka, bolest oka, makulopatie, choroidální krvácení, konjunktivální cysta, poruchy oka, otok oka, pocit cizího tělíska v oku, makulární degenerace, endoftalmitida, odchlípení sítnice, poruchy sítnice, krvácení do sítnice, nauzea, zvracení, bolest horní poloviny břicha, bolest rtů, vyrážka, otok obličeje, inverze T vln na EKG, komplikace při endotracheální intubaci, dehiscence rány; **není známo:** sklivcové zákalky, chorioretinální atrofie. V souvislosti s voretigenem neparovecum; **časté:** retinální depozita. Úplný seznam nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku. **Podmínky uchování:** Koncentrát a rozpouštědlo musí být uchovávány a přepravovány zmrazené při teplotě nižší než -65 °C. Po rozmrazení nemá být léčivý přípravek znovu zmrazen a má být ponechán při pokojové teplotě (do 25 °C). Po naředění za aseptických podmínek má být roztok použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba uchování při pokojové teplotě (do 25 °C) nemá být delší než 4 hodiny. **Dostupné lékové formy/velikost balení:** 0,5 ml extrahovatelného objemu koncentráту v 2ml injekční lahvičce z cyklického olefinového polymeru s chlorbutylovou pryžovou zátkou zatavenou hliníkovým odtrhávacím uzávěrem, 1,7 ml extrahovatelného objemu rozpouštědla v 2ml injekční lahvičce z cyklického olefinového polymeru s chlorbutylovou pryžovou zátkou zatavenou hliníkovým odtrhávacím uzávěrem. Jeden foliový váček obsahuje krabičku s jednou injekční lahvičkou s koncentrátem o objemu 0,5 ml a dvěma injekčními lahvičkami s rozpouštědlem (jedna obsahuje 1,7 ml). **Registrační číslo:** EU/1/18/1331/001. **Datum registrace:** 22. 11. 2018. **Datum poslední revize textu SPC:** 24. 7. 2023. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. • **Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

Reference: 1, SPC LUXTURNA®, datum poslední revize textu 24. 7. 2023. 2, Evropská léková agentura, Tisková zpráva 21. září 2018, EMA/CHMP/635637/2018, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/09/WC500255739.pdf.

Průběh onemocnění LHON lze **pozitivně ovlivnit per os podávaným idebenonem**, ne všichni pacienti však na léčbu reagují.

Kongenitální a juvenilní glaukom

Glaukom s časnou manifestací do 18 let věku se vyskytuje přibližně s prevalencí 3/10 000. Onemocnění je způsobeno nedostatečným vývojem komorového úhlu, což vede ztížení odtoku nitrooční tekutiny. Zvýšený nitrooční tlak zapříčiňuje exkavaci zrakového nervu, a stav nakonec ústí ve značné poškození zraku.

Nejčastěji se **primární kongenitální glaukom** manifestuje krátce po narození, u některých dětí ale může dojít k manifestaci později, většinou však do 1. roku věku. Na rozdíl od glaukomu dospělých se vrozený glaukom projevuje řadou obtíží. Postižené oko slzí, je citlivé na světlo, rohovka je šedavě zkalená. Mladé tkáně postiženého oka ustupují zvýšenému nitroočnímu tlaku, oko tak může být větší.

Juvenilní glaukom se obvykle projevuje ve věku od 5 do 18 let. Pacienti jsou zpočátku asymptomatictí a často jsou odhaleni náhodně při běžném vyšetření nebo při šetření v rámci rodin s opakovaným výskytem glaukomu u mladších jedinců. Onemocnění je typicky bilaterální, nicméně může být výrazně stranově asymetrické.

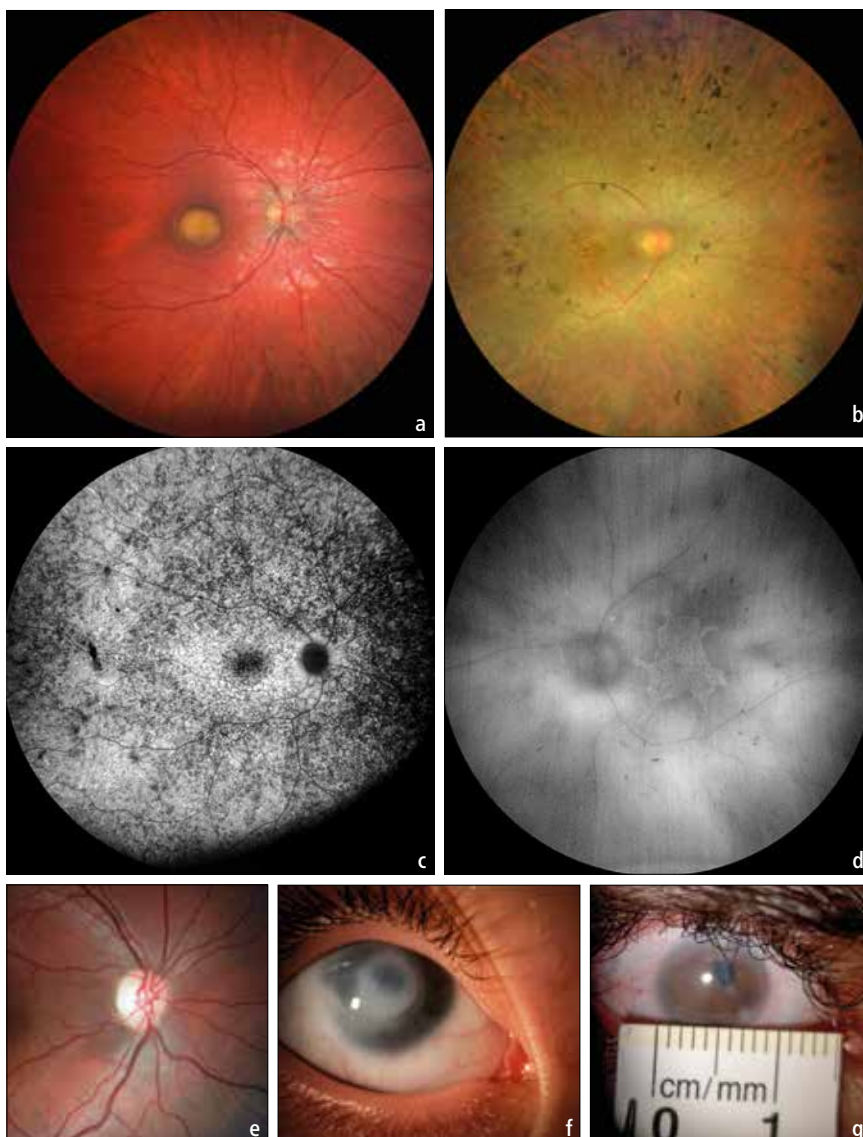
Kongenitální a juvenilní glaukom je způsoben mutacemi v několika známých genech. Výtěžnost genetického testování (tj. nálezy patogenních variant) se v současné době pohybuje kolem 40 %.

U primárního kongenitálního glaukomu se volí v naprosté většině případů **operační řešení**, u juvenilního glaukomu může kompenzaci nitroočního tlaku navodit i **farmakoterapie**.

Dysgeneze předního segmentu oka

Dysgeneze předního segmentu (ASD) (Obr. 3f) představují skupinu vývojových poruch charakterizovaných **strukturálními abnormalitami předního segmentu** oka, včetně rohovky, duhovky, čočky, řasnatého tělíska a iridokorneálního úhlu.

Abnormality u ASD jsou variabilní a zahrnují zákal rohovky, mikrorohovku (Obr. 3g), vaskularizaci rohovky, zadní embryotoxon, korektopii (posun zornice), polykorii (vícečetné fenestrace



Obr. 3 – Vybrané klinické nálezy pacientů se vzácnými chorobami oka:

- a) foto očního pozadí – dystrofie sítnice s časnou manifestací,
- b) foto očního pozadí – Bestova choroba,
- c) autofluorescence fundu – čipko-tyčinková dystrofie,
- d) autofluorescence fundu – choroideremie,
- e) bledý terč zrakového nervu u dominantní atrofie optiku, f) dysgeneze předního segmentu,
- g) mikrocornea. [Foto: archiv Oční kliniky 1.LF UK a VFN v Praze]

duhovky), hypoplazii anebo kolobomy duhovky, synechie mezi rohovkou a duhovkou, předčasný vznik katarakty, ektopii čočky či změny její velikosti a tvaru a zvýšený nitrooční tlak (glaukom).

Některé ASD jsou definovány jako individuální klinické jednotky, např. Axenfeldova-Riegerova anomálie/syndrom, Petersova anomálie/syndrom nebo aniridie.

Postižení zraku u ASD vzniká na podkladě zákalů rohovky nebo čočky a dále prostřednictvím sekundárního glaukomu, který se vyskytuje přibližně v 50 % případů. ASD mohou být pouze izolovanou

oční anomálií nebo jsou doprovázeny dalšími projevy, jako je hypo/mikrodoncie, umbilikální kýla, kraniofaciální dysmorfismus, postižení sluchu, malý vzrůst, abnormality srdce, kostí či ledvin. Výskyt aniridie se odhaduje na 1/40 000 až 1/65 000. Jinak jsou ASD velmi vzácné a postihují méně než 2/100 000 jedinců. ASD jsou způsobeny mutacemi v několika málo genech, nicméně jejich screening vede k určení molekulárněgenetické příčiny přibližně pouze u třetiny případů.

Léčba ASD závisí na specifických rysech každého případu a může zahrnovat

jak farmakoterapii, tak i chirurgický zákrok. Zraková prognóza bývá i přes adekvátní léčbu často nepříznivá.

Vzácná onemocnění čočky

Nejčastějším vzácným onemocněním postihujícím čočku je **kongenitální katarakta**, která se vyskytuje u 1–6/10 000 dětí, přičemž přibližně v 15 % případů je projevem multisystémového onemocnění. Obzvláště u syndromů platí, že projevy mohou být v raném věku velmi nespecifické. Podíl genetické etiologie se u oboustranných případů odhaduje na více než polovinu případů. Identifikováno bylo více než 100 příčinných genů.

Katarakty se sice běžně **chirurgicky** odstraňují v raném věku, nicméně procento sekundárních komplikací a amblyopie zůstává vysoké.

Dystrofie rohovky

Dystrofie rohovky jsou vzácná, **oboustranně symetrická, pomalu progresující onemocnění** bez primární vaskularizace či zánětu a systémových projevů. Některé dystrofie rohovky se projevují již záhy po narození otokem a u většiny lze v dětství pozorovat první projevy ve formě různě tvarovaných depozit nebo vzniku edému.

U dětí v ČR byla zaznamenána **TGFBI** (transforming growth factor beta induced)-epitelostromální dystrofie, Schnyderova dystrofie, Meesmannova dystrofie, makulární dystrofie, kongenitální hereditární endotelová dystrofie. Specifický je pro naše území výskyt zadní polymorfni dystrofie rohovky, kterou trpí v ČR nejvíce pacientů na světě, a to především kvůli efektu zakladatele (řada pacientů pochází z jedné geografické oblasti a má společného předka).

Dystrofie rohovky se **léčí převážně chirurgicky**, pokud vedou ke snížení centrální zrakové ostrosti nebo k opakovaným bolestivým epizodám povrchových

vých erozí. Podle typu dystrofie rohovky se provádí fototerapeutická keratektomie a různé typy transplantací rohovky.

Vzácná onemocnění očních víček

V ČR jsme se setkali u více rodin s onemocněním **blefarofimóza-ptóza-inverzní epikantus**. Onemocnění se dědí autosomálně dominantně a jeho prevalence se pohybuje kolem 1/50 000. Oční nález je charakterizován oboustrannou, vrozenou, většinou symetrickou ptózou, s horizontálním zkrácením očních štěrbin. Přítomen je také epikantus inversus, což je srpkovitý kožní záhyb dolního víčka, který překrývá vnitřní koutek oka. Dále je posunut vnitřní koutek s normální vzdáleností mezi zornicemi (telekantus). U některých žen s tímto syndromem dochází dále k předčasnému ovariálnímu selhání. Onemocnění vzniká na podkladu patogenní mutace v genu **FOXL2**.

Léčba očních příznaků tohoto syndromu je chirurgická. Časování intervence je třeba pečlivě uvážit s ohledem na riziko vzniku amblyopie vyžadující časné řešení oproti výhodám zákroku v pozdějším věku, kdy se dosahuje spolehlivější korekce ptózy a lepších kosmetických výsledků.

Retinoblastom

Retinoblastom se manifestuje většinou do dvou let věku. Onemocnění má prevalenci 1/15 000. U jednoho ze čtyř dětí je nádor oboustranný. Retinoblastom vzniká následkem mutací na obou alelách genu **RBI**. Funkční porucha proteinu Rb vede k nekontrolované proliferaci buňky a vzniku nádorového klonu, primárně v retině. Pokud je jedna mutace **RBI** již přítomna ve vajíčku nebo spermii (germinální mutace), dojde s 90% pravděpodobností k somatické mutaci i ve druhé nemutované **RBI** alele

alespoň v jedné retinální buňce (druhý zásah). Ke druhému zásahu může dojít ve více retinálních buňkách a může dojít i ke vzniku pro germinální mutaci typického bilaterálního a multifokálního RB, manifestujícího se v prvním roce života. U nositelů germinálních mutací genu **RBI** dochází k somatické mutaci druhého **RBI** alely i v buňkách jiných orgánů. Výsledkem je zvýšené riziko osteosarkomu, sarkomu a melanomu, zvláště po aktinoterapii.

Včasná detekce a léčba jsou klíčem k zachování zraku a záchraně života dítěte. **Léčba zahrnuje** chemoterapii, laserovou terapii, chladovou terapii (kryoterapii) a chirurgii.

Další vzácná onemocnění pozorovaná v ČR

Výše uvedený seznam onemocnění uvádí ta, která byla v ČR pozorována u více pediatrických pacientů. V ČR jsme dále zaznamenali a v odborné literatuře popsali u dětí a adolescentů ve formě kazistik i další klinické jednotky, jako jsou např. nanoftalmus, cornea plana, megalocornea, Warburgův mikrosyndrom, syndrom křehkých rohovek, kongenitální fibróza okohybných svalů, chorioretinální dystrofie variabilně asociovaná s klobomy duhovky, předčasným vznikem katarakty a kongenitálním glaukomem. Tyto jednotlivé případy dokumentují extrémní variabilitu vzácných onemocnění oka.

Syndromová onemocnění

Nejčastějším onemocněním s fixně kombinovaným postižením zraku a sluchu u dětí, adolescentů a mladých dospělých je **Usherův syndrom** s prevalencí 1/50 000. Zatímco postižení sluchu se zjišťuje již záhy po narození, zrakové obtíže vznikají až později, podle typu syndromu v první či druhé dekádě života. U typu 1 a 3 se dále

přidružuje porucha rovnováhy, která se však s přibývajícím věkem zmírňuje.

Oční projevy bývají také jedním z hlavních u **Sticklerova syndromu** s odhadovanou prevalencí 1/9000 (toto onemocnění je pravděpodobně hluboce poddiagnostikováno). Na Sticklerův syndrom je třeba pomýšlet u dětských pacientů s náhle vzniklým odchlípením sítnice, vysokou myopií a kataraktou. **Další syn-**

dromová onemocnění, která byla u pacientů z ČR popsána u jedinců do 18 let, jsou například Danonova choroba, Axenfeldův-Riegerův syndrom nebo okulo-facio-dento-digitální syndrom.

Závěr

Lékaři pečující o pacienty s projevy vzácných onemocnění oka by měli být

informováni o **přínosech genetického testování**. U dětských pacientů je třeba vždy uvažovat v širším kontextu a **pomýšlet na syndromová onemocnění**, a to i v okamžiku, kdy pacient nemá jiné než oční projevy.

Podpořeno Islandem, Lichtenštejnskem a Norskem prostřednictvím Fondů EHP reg. č.: ZD-ZDOVA2-001.

Literatura

- Berry V, Pontikos N, Dudakova L, et al. A novel missense mutation in LIM2 causing isolated autosomal dominant congenital cataract. *Ophthalmic Genet* 2020;41(2):131–4.
- Brejchova K, Dudakova L, Skalicka P, et al. iPSC-derived corneal endothelial-like cells act as an appropriate model system to assess the impact of SLC4A11 variants on pre-mRNA splicing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(8):3084–90.
- Copikova J, Paderova J, Romankova V, et al. Expanding the phenotype spectrum associated with pathogenic variants in the COL2A1 and COL11A1 genes. *Ann Hum Genet* 2020;84(5):380–92.
- Davidson AE, Liskova P, Evans CJ, et al. Autosomal-dominant corneal endothelial dystrophies CHED1 and PPCD1 are allelic disorders caused by non-coding mutations in the promoter of OVOL2. *Am J Hum Genet* 2016;98(1):75–89.
- Dudakova L, Skalicka P, Ulmanova O, et al. Pseudodominant nanophthalmos in a Roma family caused by a novel PRSS56 variant. *J Ophthalmol* 2020;2020:6807809.
- Dudakova L, Tuft S, Cheong SS, et al. Novel disease-causing variants and phenotypic features of X-linked megalocornea. *Acta Ophthalmol* 2022;100(4):431–9.
- Dudakova L, Vercruyssen JHJ, Balikova I, et al. Analysis of KERA in four families with cornea plana identifies two novel mutations. *Acta Ophthalmol* 2018;96(1):e87–e91.
- Đudáková L, Vyháňková E, Sklenka P, et al. Congenital fibrosis of the extraocular muscles in a Czech family and its molecular genetic cause. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie* 2019;82/115(5):561–6.
- Evans CJ, Dudakova L, Skalicka P, et al. Schnyder corneal dystrophy and associated phenotypes caused by novel and recurrent mutations in the UBIAD1 gene. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):250.
- Hlavata L, Dudakova L, Moravikova J, et al. Molecular genetic cause of achromatopsia in two patients of Czech origin. *Cesk Slov Oftalmol* 2019;75(5):272–6.
- Kelifová S, Honzík T, Tesařová M, et al. Dominant (Kjer's) optic atrophy associated with mutations in OPA1 gene. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie* 2020;83/116(1):33–42.
- Kolářová H, Honzík T, Ďudáková L, et al. Leber Hereditary optic neuropathy. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie* 2017;80/113(5):534–4.
- Kousal B, Dudakova L, Gaillyova R, et al. Phenotypic features of CRB1-associated early-onset severe retinal dystrophy and the different molecular approaches to identifying the disease-causing variants. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254(9):1833–9.
- Kousal B, Hlavata L, Vlaskova H, et al. Clinical and genetic study of X-Linked juvenile retinoschisis in the Czech population. *Genes (Basel)* 2021;12(11).
- Kousal B, Majer F, Vlaskova H, et al. Pigmentary retinopathy can indicate the presence of pathogenic LAMP2 variants even in somatic mosaic carriers with no additional signs of Danon disease. *Acta Ophthalmol* 2021;99(1):61–8.
- Kremlikova Pourova R, Paderova J, Copikova J, et al. SD-OCT imaging as a valuable tool to support molecular genetic diagnostics of Usher syndrome type 1. *J AAPOS* 2018;22(4):312–4 e3.
- Liskova P, Dudakova L, Diblík P. [Blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome]. *Cesk Slov Oftalmol* 2016;72(5):187–90.
- Liskova P, Dudakova L, Evans CJ, et al. Ectopic GRHL2 expression due to non-coding mutations promotes cell state transition and causes posterior polymorphous corneal dystrophy 4. *Am J Hum Genet* 2018;102(3):447–59.
- Moravikova J, Kozmik Z, Hlavata L, et al. Phenotype variability in Czech patients carrying PAX6 disease-causing variants. *Folia Biol (Praha)* 2020;66(4):123–32.
- Reis LM, Maheshwari M, Capasso J, et al. Axenfeld-Rieger syndrome: more than meets the eye. *J Med Genet* 2023;60(4):368–79.
- Skalicka P, Porter LF, Brejchova K, et al. Brittle cornea syndrome: Disease-causing mutations in ZNF469 and two novel variants identified in a patient followed for 26 years. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2020;164(2):183–8.
- Trkova M, Hynek M, Dudakova L, et al. Early detection of bilateral cataracts in utero may represent a manifestation of severe congenital disease. *Am J Med Genet A* 2016;170(7):1843–8.
- Vergara A, Rezkova L, Fichtl M, et al. Primary open-angle glaucoma due to mutations in the Myoc gene. *Cesk Slov Oftalmol* 2022;78(5):242–8.

Konsanguinita

Mgr. Jana Drábová, Ph.D.
Oddělení lékařské cytogenetiky,
Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK
a FN Motol, Praha

Konsanguinitou rozumíme spojení/sňatek mezi příbuznými jedinci. Pokrevní svazky jsou úzce spojeny s kulturními a náboženskými praktikami některých národností, ale vyskytují se i u demograficky, sociálně či etnicky vyloučených skupin obyvatel po celém světě a Česká republika není výjimkou. Konsanguinita rodičů s sebou nese zvýšené riziko vrozených vývojových vad, neuropsychiatrických poruch a pre- i perinatálních úmrtí potomků.

Konsanguinita je pokrevní příbuznost mezi jedinci, kteří mají společného předka v některé z předěšlých generací. Příbuzenský sňatek či konsanguinní spojení je nejčastěji definováno jako manželství či spojení mezi bratrance a sestřenicí druhého stupně nebo bližšími příbuznými.

Sociologické a právní aspekty konsanguinity

Konsanguinní svazky jsou často uzavírány pro sociologické, kulturní, politické či ekonomické přínosy, a to nejen pro jedince, kteří do takových sňatků vstupují, ale také pro celou společnost. Předpokládá se, že příbuzenská manželství mají sociální a kulturní výhody, jako jsou stabilní manželské a rodinné vztahy, snížené riziko rodinných finančních problémů, snazší hledání manžela/manželky, větší autonomie žen, méně případů domácího násilí a nižší rozvodovost. Ekonomické výhody zahrnují snížení věna a zachování vlastnictví půdy a majetku v rámci rodu. Některá náboženství a politická hnutí přímo nabádají k příbuzenským manželstvím.¹

Uzavírání konsanguinních manželství či soulož mezi příbuznými jsou v mnoha státech protizákonné, ale například ve Španělsku, Belgii, Francii či Japonsku nijak oficiálně regulovány nejsou. V České republice je ošetřen příbuzenský pohlavní styk v § 188 zákona č. 40/2009 Sb. tak, že „kdo vykoná soulož s příbuzným v pokolení přímém nebo se sourozencem, bude potrestán

odnětím svobody až na tři léta“. Vzhledem k tomu, že pachatelé jsou oba aktéři, lze předpokládat vysokou míru latentní kriminality. Dále není v zákoně přímo rozlišeno mezi vztahem skutečně biologickým a vzniklým osvojením. Soulož mezi příbuznými je dle § 14 trestního zákoníku přečinem a **nepodléhá ohlašovací povinnosti**. Proto (při náhodném zjištění) konsanguinitu rodičů **neoznamujeme, ale dbáme lékařské mlčenlivosti**. Výjimkami jsou případy, u nichž je vážné podezření, že jde o pohlavní zneužití (dle § 187) nebo týrání svěřené osoby (dle § 198), které ohlašovací povinnosti podléhají.

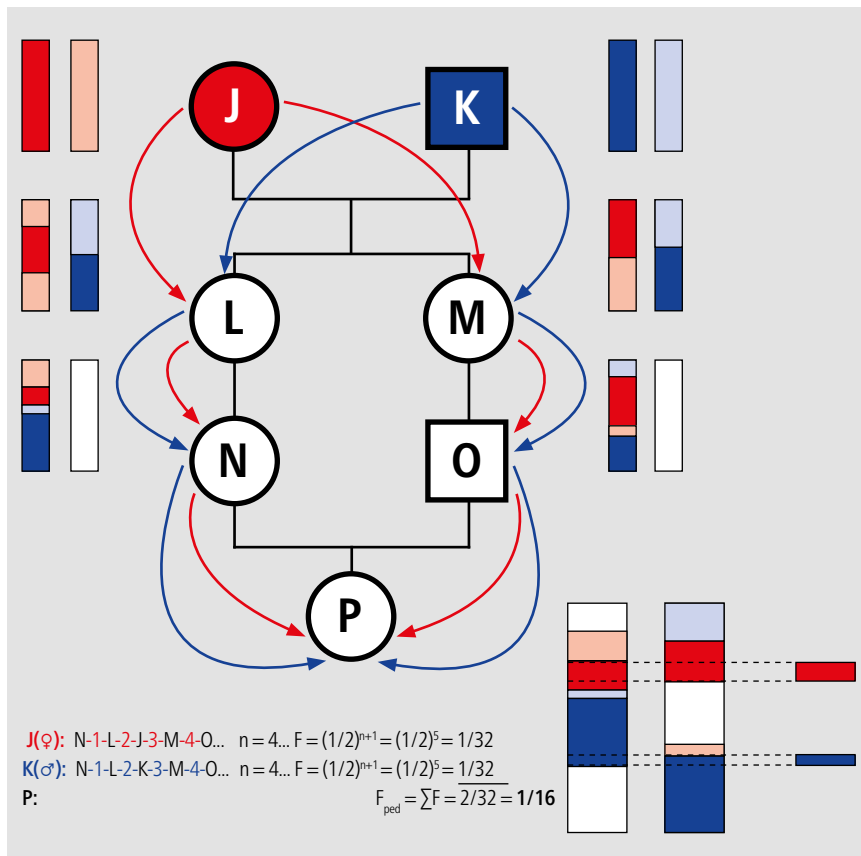
Genetické aspekty konsanguinity

Spojení konsanguinních jedinců vede k narození potomka, který nese v části svého genomu obě alely (kopie genové oblasti či genu) totožné, neboť jsou zděděné od společného předka rodičů. Stav, kdy jsou geny či oblasti na obou chromosomech stejné, nazýváme jako **homozygotní**. Množství homozygotních částí genomu je přímo úměrné stupni příbuznosti rodičů – čím jsou si bližší, tím je podíl homozygotního genomu potomka vyšší. U zmiňovaného sňatku druhostupňového bratrance a sestřenice jde o 1,56 % (1/64) genomu, což je ekvivalentní zhruba 300 lidským genům. U nejběžněji se vyskytujícího příbuzenského sňatku – **sňatku mezi prvostupňovým bratrance a sestřenicí – jde o 6,25 % (1/16) genomu a zhruba 1250 genů**.

K popisu konsanguinity se v genetice používají koeficient příbuznosti (značen

nejčastěji r – z anglického „relationship“) a koeficient inbreedingu (F – z anglického „fixation“, protože příbuzenská plemenitba se využívá ve šlechtitelství k fixování požadovaných vlastností, např. u hospodářských zvířat). **Koeficient inbreedingu (F)** je definován jako pravděpodobnost, že jedinec zdědil obě alely téhož lokusu/genu od jednoho předka. **Koeficient příbuznosti (r)** je pravděpodobnost, že namátkově vybraná alela u dvou příbuzných osob pochází od stejného předka. Je tedy zřejmé, že r používáme pro vyjádření vztahu dvou osob – například bratranec a sestřenice mají $r = 0,125$ (1/8), což znamená, že spolu sdílí osminu genomu. F se vztahuje na potomka konsanguinních rodičů, tedy společný potomek bratrance a sestřenice bude mít $F = 0,0625$ (1/16), což znamená, že jednu šestnáctinu svého genomu zdědil od společného předka a bude ji mít v homozygotním stavu. F vypočítáme podle vzorce $\sum (1/2)^{n+1}$ pro všechny společné předky (každého započítáváme pouze jednou), kde n je počet kroků v genealogii (od rodiče k rodiči přes společného předka).²

Řada **vyšetřovacích metod** používaných v genetice je schopna odhalit v genomu pacienta homozygotní oblasti – tzv. **ROH (regions of homozygosity)**. Zejména celogenomové metody, jakými jsou NGS (sekvenování nové generace), a mikročipové metody s detekcí jednonukleotidových polymorfismů (array CGH+SNP a SNP microarray) jsou schopné zachytávat a kvantifikovat přítomnost ROH v genomu a stanovit jejich



Obr. 1 – Genealogické znázornění rodokmenu s konsanguinním spojením bratrance (O) a sestřenic (N) prvního stupně, kteří spolu sdílí dva společné předky – babičku (J) a dědečka (K). Po stranách je znázorněn jako příklad jeden chromosomový pár a na něm červenou a růžovou barvou znázorněny oblasti zděděné od předka J a tmavě a světle modře oblasti zděděné od předka K. Bílé oblasti pocházejí od nepřibuzných jedinců. U potomka (P) se pak části genomu od společných předků nalézají na obou chromosomech a v některých oblastech v homozygotním stavu. Součástí je též názorný výpočet koeficientu inbreedingu (F_{ped}) pro potomka P. [Upraveno podle citace 11]

celkové procento, které by se teoreticky mělo shodovat s koeficientem inbreedingu (F). Žádná z těchto analýz není navržena jako test otcovství a ani **by neměla sloužit k zjišťování konkrétního vztahu mezi rodiči probanda**. V praxi je obtížné na základě takto získané hodnoty stanovit míru příbuznosti rodičů. Koeficient inbreedingu vypočítaný na základě rodokmenu (F_{ped}) je vždy teoretickou hodnotou, zatímco procento ROH (F_{ROH}) je spíše popisem stavu v genomu konkrétního jedince a může se od očekávané hodnoty lišit. Proto je vhodné F_{ped} a F_{ROH} rozlišovat. U potomků prvostupňových bratřanců a sestřenic (s F_{ped} 6,25 %) se F_{ROH} a F_{ped} mohou lišit až o 2,43 %.³ Odchylky od očekávané, resp. teoretické hodnoty jsou výraznější pro vzdálenější příbuzenství a mohou být způsobeny stochastickými událostmi (crossing-over a segregace do gamet během meiózy), vícenásobným příbuzenstvím (opakující se příbuzenské sňatky

v rodině), nepříliš variabilními genofondy (uzavřená společenství) a neznámými rodinnými strukturami (adopce, IVF, nesprávně udané otcovství atd.). I proto se veškerá mezinárodní doporučení shodují, že na základě výsledků těchto vyšetření je třeba jen upozornit na zjištění zvýšené míry zastoupení ROH (a případně tuto míru vyčíslit procentem), ale dále už **nekonkretizovat možný příbuzenský vztah rodičů**.⁴

Zvýšené procento genomu v homozygotním stavu není považováno za patognenní, ale zvyšuje pravděpodobnost rozvoje geneticky podmíněných poruch u potomků, konkrétně recesivně podmíněných chorob (choroby způsobené nosičstvím dvou abnormálních – mutovaných alel genu). Pokud se nějaká škodlivá mutace vyskytuje v populaci s frekvencí nosičů 1 : 100, pak v případě, že jsou rodiče nepřibuzní, je pravděpodobnost, že ponесou tuto variantu oba, 1 : 10 000 (1/100 × 1/100). Avšak jsou-li

rodiče prvostupňovým bratřancem a sestřenicí, pak je pravděpodobnost 12,5× vyšší, tedy 1 : 800 (1/100 × 1/8), protože spolu sdílí 1/8 genomu.⁵

Dobře je tento efekt popsán u dědičných poruch metabolismu či u nesyndromové hluchoty. Například 70 % neslyšících dětí v Ománu pochází z konsanguinních manželství.⁶ **Vrozené vývojové vady** byly u potomků konsanguinních rodičů nalezeny 2,5krát častěji než u potomků nepřibuzných rodičů. Konsanguinita zvyšuje riziko rozvoje multifaktoriálních onemocnění, jakými jsou diabetes, kardiovaskulární choroby, obezita či některé druhy nádorů.⁷ Nižší genetická heterogenita v konsanguinních populacích je asociovaná s **vyšší vnímavostí vůči infekčním nemocem**.⁸

Populační aspekty konsanguinity

Odhaduje se, že **8,5 % dětí na celém světě jsou potomky geneticky příbuzných rodičů**.⁹ Nejvíce konsanguinní populace nalezneme v subsaharské Africe, na Dálném východě a v jižní Asii. Například v Pákistánu se až 73 % potomků rodí konsanguinním rodičům. Podle UNICEF je právě vysoká míra konsanguinity jedním z důvodů, proč je v Pákistánu extrémně vysoká neonatální úmrtnost (39 na 1000 narozených v roce 2021, druhá nejvyšší na světě).¹ **V České republice** se se zvýšenou mírou konsanguinních manželství můžeme setkat u imigrantů ze států, kde jde o tradiční praxi, a u romské populace. V malých komunitách imigrantů přetrvává potřeba uzavřít sňatek v rámci skupiny kvůli sdíleným morálním, sociálním a náboženským normám. V důsledku pak míra konsanguinity uvnitř těchto komunit převyšuje míru konsanguinity v původním státě.⁷ **U romské populace** se míra uzavřených příbuzenských sňatků odhaduje na 5–20 %, přičemž nám geograficky nejbližší data pocházejí ze Slovenska, a to 12 %.¹⁰ Historicky patří Romové mezi endogamní skupinu, a mají tedy oproti většinové populaci výrazně omezený genofond. Setkáváme se tak u nich se **zvýšenou mírou výskytu ROH i u potomků nepřibuzných jedinců**, jsou-li oba rodiče příslušníky romského etnika.

Byť existují značná **genetická rizika pro potomky příbuzných rodičů** a předpokládali bychom, že evolučně je takové chování pro populaci nevýhodné, je opak pravdou. Důsledkem příbuzenských sňatků je nárůst počtu jedinců

nesoucích mutovanou alelu v homozygotním stavu, kteří mají menší šanci na přežití a zplození vlastních potomků. Toto **evolučně omezuje přenos mutovaných alel na budoucí generace a podporuje jejich eliminaci z populace**. Nepříbuzenské sňatky způsobí šíření rizikových alel v celé populaci, protože zpočátku přibývají pouze přenašeči a jedinci s homozygotním stavem se objeví až v pozdějších generacích, kdy už

může být riziková alela v populaci značně rozšířená.¹

Závěr

V České republice je ve většinové populaci konsanguinita rodičů spíše vzácným jevem. V jiných populacích však existuje silná preference příbuzenských svazků, které jsou nejčastěji uzavírány mezi bratry a sestřenicemi, a manželství mimo

rodinu může být vnímáno jako nežádoucí. Důraz by měl být kladen zejména na **kvalitní genetickou konzultaci** a navazující vyšetření s cílem odhalit nosičství mutovaných alel a **již v rámci prekoncepční péče minimalizovat rizika pro budoucí potomstvo**.

Podpořeno Islandem, Lichtenštejnskem a Norskem prostřednictvím Fondů EHP reg. č.: ZD-ZDOVA2-001.

Literatura

1. Bhinder MA, Sadia H, Mahmood N, et al. Consanguinity: A blessing or menace at population level? *Ann Hum Genet* 2019;83(4):214–219.
2. Wright S. Coefficients of inbreeding and relationship. *American Naturalist* 1922;56(645):330–338.
3. Carothers AD, Rudan I, Kolcic I, et al. Estimating human inbreeding coefficients: comparison of genealogical and marker heterozygosity approaches. *Ann Hum Genet* 2006;70(Pt 5):666–76.
4. Gonzales PR, Andersen EF, Brown TR, et al. Interpretation and reporting of large regions of homozygosity and suspected consanguinity/uniparental disomy, 2021 revision: A technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2022;24(2): 255–261.
5. Antonarakis SE. Carrier screening for recessive disorders. *Nat Rev Genet* 2019;20(9):549–561.
6. Khabori MA, Patton MA. Consanguinity and deafness in Omani children. *Int J Audiol* 2008;47(1):30–3.
7. Oniya O, Neves K, Ahmed B, et al. A review of the reproductive consequences of consanguinity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;232:87–96.
8. Lyons EJ, Frodsham AJ, Zhang L, et al. Consanguinity and susceptibility to infectious diseases in humans. *Biol Lett* 2009;5(4):574–6.
9. Bittles AH, Black ML. Global patterns & tables of consanguinity. 2015. <http://consang.net>.
10. Siváková D, Siegllová Z, Lubyová B, et al. A genetic profile of Romany (Gypsy) subethnic group from a single region in Slovakia. *Gene Geogr* 1994;8(2):109–16.
11. McQuillan R, Leutenegger AL, Abdel-Rahman R, et al. Runs of homozygosity in European populations. *Am J Hum Genet* 2008;83(3):359–72.

Podpořeno Islandem, Lichtenštejnskem a Norskem prostřednictvím Fondů EHP reg. č.: ZD-ZDOVA2-001.



Iceland
Liechtenstein
Norway grants

Diferenciální diagnostika makroglosie v pediatrii

MUDr. Jiří Bufka

Ordinace praktického lékaře pro děti a dorost,
 Strážnická 36, Plzeň
 Dětská klinika LF UK a FN Plzeň

MUDr. Lenka Vaňková

Ústav histologie a embryologie LF UK v Plzni

MUC. Anna Vaňková

Ústav histologie a embryologie LF UK v Plzni

MUDr. Věra Křížková, Ph.D.

Ústav histologie a embryologie LF UK v Plzni

MUDr. Eva Sládková

Dětská klinika LF UK a FN Plzeň

Makroglosie je definována jako zvětšení jazyka, který vyčnívá v klidovém stavu za alveolární výběžek. Klasifikujeme ji do dvou kategorií, pravá makroglosie (vrozené nebo získané formy) a relativní makroglosie. V důsledku zvětšení a ztlustění jazyka mohou vznikat potíže s krmením a polykáním, sialorea, trhlinky, vředy a opakující se infekce. Dále se jedná o predisponující faktor obstrukce horních cest dýchacích.

V následujícím článku se budeme zabývat embryologickým vývojem jazyka, definicí, klasifikací, etiologií, klinickým obrazem a vyšetřovacím postupem makroglosie.

Embryologický vývoj jazyka

Vývoj jazyka je komplexní proces, který probíhá především během čtvrtého a pátého týdne prenatalního vývoje, kdy se vyvíjí ze dvou zárodečných listů (entoderm a mezenchym).

Jazyk se anatomicky rozděluje na kořen a tělo jazyka, radix a corpus linguae. Pomyšlnou hranici mezi těmito částmi tvoří sulcus terminalis. Sulcus terminalis má tvar písmene V a v jeho hrotu se vychlípuje základ pro štítnou žlázu, ductus thyreoglossus, po kterém zůstává

malá prohlubeň, foramen caecum. Ke konci čtvrtého týdne se na dně primitivního faryngu, ve střední čáře, objeví trojúhelníkovitá vyvýšenina, mediální jazykový hrbolík, tuberculum impar. Po jeho stranách vzniknou záhy dva laterální jazykové valy. Tělo jazyka, zhruba jeho přední dvě třetiny, vzniká spojením těchto dvou valů a hrbolku. Všechny zmíněné struktury vznikají v prvním žaberním oblouku. Postranní jazykové valy se postupně zvětšují a přerůstají prostředím tuberculum impar, který nakonec netvoří žádnou zevně patrnou část jazyka. Rovina jejich srůstu je naznačena vazivovým jazykovým septem uvnitř jazyka.

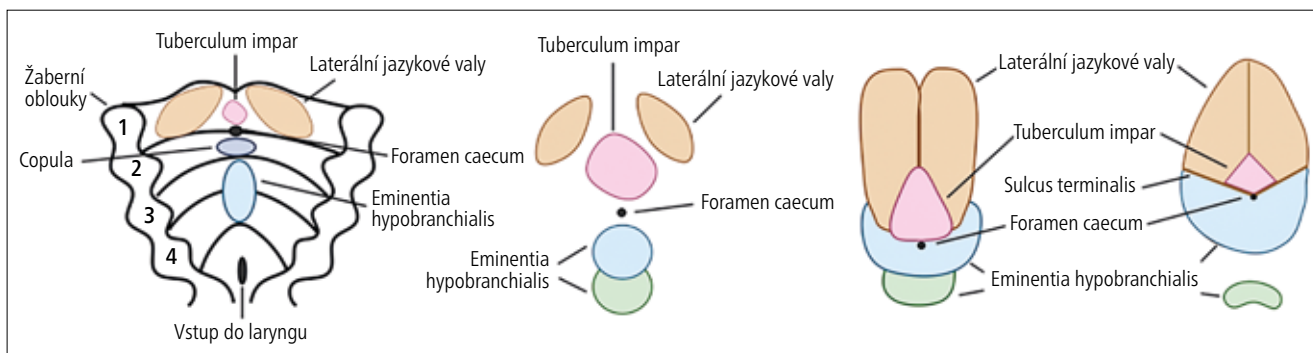
Zadní jedna třetina jazyka vzniká také z několika základů. Prvotně vzniká spojením copuly a eminentia hypobranchialis. Copula je středový výběžek mezenchymu

druhého žaberního oblouku, který vzniká přímo za tuberculum impar a je stejně jako tuberculum nakonec překryta a mizí. Přeroste ji totiž během vývoje eminentia hypobranchialis, která pochází z mezenchymu třetího a části čtvrtého žaberního oblouku (Obr. 1).

Definice makroglosie

Jazyk je nepostradatelný pro produkci řeči, dýchání a polykání. K největšímu růstu jazyka dochází v prvních osmi letech života, konečné velikosti dosahuje ve věku 18 let.

Termín makroglosie se týká jazyka, který vyčnívá za alveolární výběžek (Obr. 2). Nutné je odlišit izolovaný obraz makroglosie od syndromické prezentace, která by vyžadovala genetické poradenství.



Obr. 1 – Vývoj jazyka



Obr. 2 – Makroglosie. [Upraveno podle: Baker Roth/ Gofundme.]

Makroglosie může vést k poruchám dentálního i svalového aparátu a následně k deformitám kostí čelisti, potížím se žvýkáním, řečí a obstrukcí dýchacích cest. Nutné je správné rozlišení příznaků, které vedou k diagnostice makroglosie, a identifikace pacientů, kteří mohou profitovat z chirurgické léčby (např. glosektomie), ať už pro zlepšení funkce a stability zubního aparátu, nebo alespoň z estetického hlediska.

Klasifikace a etiologie makroglosie

Makroglosii můžeme klasifikovat na pravou a relativní. **Pravá makroglosie**, která může být vrozená nebo získaná, je způsobena primárním stavem nebo důsledkem sekundární změny jazyka. **Relativní makroglosie** vzniká v důsledku disproporčně malé dutiny ústní nebo neurologické dysfunkce (děti s Downovým syndromem mají tendenci udržovat otevřená ústa s vyplazeným jazykem z důvodu hypotonie, která bývá u tohoto syndromu).

Jiná klasifikace dělí makroglosie na **generalizované** nebo **lokalizované** a dále je rozděluje podle etiologie na **vrozené, traumatické, zánětlivé, metabolické, endokrinní a neoplastické**.

Mezi nejčastější příčiny makroglosie patří **hemangiom, glandulární hyper-**

plazie a lymfangiom. Hemangiomy se nacházejí v oblasti hlavy a krku ve více než 50 % případů, méně často na rtech, dásních, jazyku nebo patře. Lymfangiom vzniká z lymfatických cév a více než 70 % případů je lokalizováno v oblasti hlavy a krku, ale výskyt v dutině ústní je vzácný. Pokud je však přítomen, nachází se ve dvou třetinách dorzální strany jazyka.

Mezi nejméně časté příčiny makroglosie patří některé **nádory**, např. dermoidní cysta nebo rhabdomyom.

Makroglosie je často spojována s **Beckwithovým-Wiedemannovým syndromem, mukopolysacharidózami** nebo **Pompeho chorobou**; lze ji pozorovat i u některých **genetických syndromů**.

V případech získané makroglosie mohou být příčiny **systémové**, jako je myxedém, amyloidóza, lymfom či karcinom, nebo může být následkem reaktivních lokálních změn (např. u angioneurotického edému).

Klinický obraz makroglosie

Do klinického obrazu makroglosie patří přítomnost prodlouženého, zesíleného a rozšířeného jazyka, otevřený přední nebo zadní skus, malokluze se zkříženým skusem nebo bez něj, prognatie, chronická protruze jazyka v klidu, fisury, vředy jazyka a glositida v důsledku převládajícího orálního dýchání. Při makroglosii může dále docházet

k problémům s artikulací, asymetrií maxilárních nebo mandibulárních oblouků, potížím s polykáním a krmením, zvýšenému slinění (sialorea), opakujícím se infekcím horních cest dýchacích, obstrukci dýchacích cest a spánkové apnoei. V neposlední řadě má makroglosie estetické následky, např. může být vnímána jako mentální postižení a vyvolávat úzkost v rodině pacienta.

Vyšetřovací postup

Důležitá je důkladná anamnéza (včetně rodokmenu alespoň tří generací) a kompletní fyzikální vyšetření. Dále by mělo následovat laboratorní vyšetření včetně vyšetření funkce štítné žlázy, růstového hormonu, karyotypu a komplexního screeningu metabolických vad. Ze zobrazovacích metod je vhodné provést laterální rentgen lebky nebo lépe magnetickou rezonanci. Invazivní výkony, jako biopsie, se využívají pro diagnostiku novotvarů a systémových onemocnění. Ultrazvuk břicha by měl být proveden u každého pacienta, aby se vyloučily další klinické projevy, které souvisí např. s Beckwithovým-Wiedemannovým syndromem.

Důležitá je mezioborová spolupráce pediatra, stomatologa a genetika.

Tento výstup vznikl v rámci projektu Specifického vysokoškolského výzkumu 2023 č. 260 651.

Tab. 1 – Etiologie makroglosie

Pravá makroglosie	v důsledku přerůstání tkání	<ul style="list-style-type: none"> • vrozená hypothyreóza • akromegalie • chromosomální abnormality • hemihyperplazie • Beckwithův-Wiedemannův syndrom
	v důsledku tkáňového infiltrátu	<ul style="list-style-type: none"> • hemangiomy • žilní nebo lymfatické malformace • MEN 2b • novotvary • stádavé choroby (např. mukopolysacharidózy, m. Pompe) • neurofibromatóza
Relativní makroglosie	<ul style="list-style-type: none"> • mikrognatie • svalová hypotonie • Downův syndrom • angioedém • zánětlivé nebo infekční příčiny 	

Literatura

1. Krasíć D, Radović P, Burić N, et al. Macroglossia and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Srp Arh Celok Lek* 2011;139:366–369.
2. Núñez-Martínez PM, García-Delgado C, Morán-Barroso VF, et al. Congenital macroglossia: clinical features and therapeutic strategies in pediatric patients. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 2016;73(3):212–216.
3. Perkins JA. Overview of macroglossia and its treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;17:460–465.
4. Ruscello DM, Douglas C, Tyson T, et al. Macroglossia: a case study. *J Commun Disord* 2005;38:109–122.
5. Vogel JE, Mulliken JB, Kaban LB. Macroglossia: a review of the condition and a new classification. *Plast Reconstr Surg* 1986;78:715–723.

Hematurie v pediatrii

MUDr. Sandra Houdková
Dětská klinika LF UK a FN Plzeň

MUDr. Eva Sládková
Dětská klinika LF UK a FN Plzeň

Hematurie je přítomnost erytrocytů v moči. Je jedním z nejčastějších příznaků, se kterými se v pediatrii, resp. dětské nefrologii a dětské urologii setkáváme. Prevalence nálezů hematurie v jednom vzorku moči je od 2,5 do 4 % a každý pediatr se s tímto močovým nálezem často ve své praxi setkává, proto je nutné znát diferenciální diagnostiku možných příčin hematurie a vyšetřovací postup.

Hematurii se může projevovat řada nezávažných stavů, ale může signalizovat i závažná onemocnění, zvláště pokud se vyskytuje např. současně s proteinurií, hypertenzí nebo poruchou ledvinných funkcí. Každou hematurii je třeba řádně a opakovaně vyšetřit nejprve praktickým pediatrem a podle nálezů dítě případně odeslat ke specialistovi (dětský nefrolog/dětský urolog).

Hematurie je definována jako přítomnost více než 10 erytrocytů v 1 µl necentrifugované moči (automatický analyzátor) nebo více než 5 erytrocytů v zorném poli při mikroskopickém hodnocení (močový sediment).

Hematurii podle zbarvení moči rozlišujeme na makroskopickou, která je patrná při pohledu pouhým okem, a na mikroskopickou, kterou odhalí až cílené vyšetření.

Hematurii dále rozdělujeme podle lokalizace příčiny na prerenální, renální (glomerulární, neglomerulární) a postrenální.

Dalším hlediskem při pátrání po příčině hematurie je, zda se jedná o hematurii tranzitní (jednorázový nález), či perzistující (pozitivní nález v moči přetrvává minimálně 6 měsíců), popřípadě zda jde o izolovanou hematurii, nebo jsou přítomny další patologické nálezy v moči (např. proteinurie) nebo krvi (např. elevace kreatininu, cystatinu C). Myslet bychom měli i na možný familiární výskyt hematurie (sourozenci, rodiče, prarodiče), proto je vždy nutné se cíleně na tento problém dotazovat. Ve většině případů se jedná o asymptomatické jedince, u kterých je diagnosti-

kována nefropatie tenkých bazálních membrán, ale u části pacientů s rodinnou anamnézou hluchoty či renální insuficience je indikováno genetické vyšetření a/nebo biopsie ledvin.

Makroskopická hematurie

Jedná se o přítomnost tisíců erytrocytů v moči. Barva moči je světle až tmavě červená či hnědočervená a je obvykle příznakem, který ihned přivádí dítě k pediatrovi. Je nutné odlišit, zda se jedná opravdu o hematurii (přítomnost erytrocytů v moči), či o tzv. *nepravou hematurii*. Ta může mít: 1. **endogenní příčinu** – přítomnost myoglobinu v moči, např. při nadměrné fyzické zátěži, crush syndromu, myozitidě, myopatii, přítomnost volného hemoglobinu v moči, např. při masivní hemolýze (hemolytická krize u hemolytické anemie, inkompatibilní transfuze), dále při metabolických rozvratech či vylučování některých toxinů; 2. **exogenní příčinu** (užívání léků, např. ibuprofen, metronidazol, nitrofurantoin, cyklofosamid, či požití potravy, např. červená řepa, borůvky, potravinářská barviva).

CAVE! Detekční proužky prokazují peroxidizační účinky hemoglobinu nebo myoglobinu a tímto vyšetřením nelze od sebe odlišit hematurii, hemoglobinurii a myoglobinurii. Proto při pozitivním výsledku s testovacími proužky musí vždy následovat mikroskopické vyšetření močového sedimentu.

Tab. 1 – Možné příčiny makroskopické hematurie

<ul style="list-style-type: none"> • Infekce močových cest <ul style="list-style-type: none"> – bez uropatie – s uropatií
<ul style="list-style-type: none"> • Traumata ledvin a močových cest, cizí tělesa
<ul style="list-style-type: none"> • Postižení perigenitální a perineální oblasti
<ul style="list-style-type: none"> • Glomerulopatie (postinfekční glomerulonefritida, IgA glomerulonefritida, systémové glomerulonefritidy, jiné typy glomerulonefritid, nefropatie tenkých bazálních membrán, Alportův syndrom)
<ul style="list-style-type: none"> • Tumory (nefroblastom, rhabdomyosarkom, adenom, leiomyom)
<ul style="list-style-type: none"> • Urolitiáza
<ul style="list-style-type: none"> • Koagulopatie
<ul style="list-style-type: none"> • Hyperkalciurie/hyperurikosurie
<ul style="list-style-type: none"> • Uretritida posterior u chlapců

Mikroskopická hematurie

Jedná se o zvýšený počet erytrocytů v moči, který nezpůsobuje viditelné změny zabarvení moči. Tento nález bývá zpravidla prvně diagnostikován praktickým pediatrem při vyšetření moči u febrilních stavů nebo může být zjištěn náhodně při preventivní prohlídce při asymptomatickém průběhu. I zde je třeba nejprve zjistit, zda nález erytrocytů v moči není arteficiálního původu. Dále je nutné zjistit, zda se jedná o hematurii izolovanou, či je současně přítomna proteinurie, otoky, hypertenze nebo zhoršení ledvinných funkcí, což zpravidla svědčí pro závažnější diagnózu.

Diferenciální diagnostika mikroskopické hematurie je široká od benigních diagnóz až po závažné stavy. Prognosticky významným faktorem je, zda se jedná o **tranziční hematurii** (jednorázový nález), která se běžně vyskytuje u infekcí močových cest, při horečce, úrazech urogenitálního traktu či vysoké fyzické zátěži, nebo **perzistující hematurii** (opakovaný nález), která značí závažnější postižení, např. glomerulonefritidy, glomerulopatie, hyperkalciurie, syndrom louskáčku (nutcracker syndrome).

U perzistující hematurie je nutné odlišit hematurii glomerulární či neglomerulární podle morfologie erytrocytů, která se provádí pomocí mikroskopu s fázovým kontrastem. Přítomnost více než 40 % dysmorfních erytrocytů a více než 5 % akantocytů (deformovaný erytrocyt s trnovitými výběžky) svědčí pro glomerulární původ erytrocytů v moči. Vyžaduje však značnou zkušenost vyšetřujícího a vyšetření je zatíženo subjektivní chybou. Je nutno vyšetřit čerstvý vzorek moči.

Diferenciální diagnostika hematurie podle místa vzniku

Prerenální hematurie

Příčina hematurie je mimo ledviny a vývodné močové cesty (Tab. 2).

Tab. 2 – Prerenální hematurie – diferenciální diagnostika

• Koagulační poruchy – vrozené – hemofilie – získané – těžká jaterní onemocnění
• Trombocytopenie – imunitní trombocytopenická purpura
• Léky – intoxikace kyselinou acetylsalicylovou, dikumarolové látky

Tab. 3 – Renální glomerulární hematurie – diferenciální diagnostika

Hereditární nefropatie	Získané nefropatie
• Nefropatie tenkých bazálních membrán (TBMN)	• Akutní postinfekční glomerulonefritidy (nejčastěji poststreptokoková, dále jiné virové, bakteriální, parazitární infekce)
• Alportův syndrom	• IgA glomerulonefritida
• IgA glomerulonefritida familiární	• Membranózní glomerulonefritida, C3 glomerulopatie
• Fokálně-segmentální glomeruloskleróza	• Fokálně-segmentální glomeruloskleróza
• C3 glomerulopatie	• Glomerulonefritidy u systémových chorob (např. IgA vaskulitida, systémový lupus erythematodes, Goodpastureův syndrom)
	• Hemolyticko-uremický syndrom, trombotická trombocytopenická purpura

Renální glomerulární hematurie

Příčina hematurie je v glomerulech ledvin (Tab. 3).

Renální neglomerulární hematurie

Příčina hematurie je mimo glomeruly ledvin (Tab. 4).

Tab. 4 – Neglomerulární hematurie – diferenciální diagnostika

• Tubulointerstickální nefritidy (infekce, léky, imunitně podmíněné, metabolické příčiny, obstrukce uropoetického traktu, idiopatické)
• Vaskulární poruchy (trombóza renální žíly, arteriovenózní malformace, aneurysma, syndrom louskáčku – komprese levé renální žíly mezi aortou a horní mezenterickou arterií)
• Tumory ledvin (nefroblastom, hemangiom, angiomyom)
• Dilatace kalichopánvičkového systému
• Cystická onemocnění ledvin
• Nefrolitiáza/urolitiáza, nefrokalcinóza
• Traumata

Postrenální hematurie

Příčina hematurie je ve vývodných močových cestách (Tab. 5).

Tab. 5 – Postrenální hematurie – diferenciální diagnostika

• Cystitida (bakteriální, virová, hemoragická)
• Urolitiáza
• Traumata, cizí těleso v uretře
• Urethritis posterior u chlapců
• Léky (cyklofosfamid)
• Tumory močového měchýře (adenom, leiomyom, rabdomyosarkom)
• Münchhausenův syndrom by proxy

Vyšetřovací postup u dítěte s hematurií

Podrobná a pečlivá osobní a rodinná anamnéza (rodiče, prarodiče, sourozenci) spolu s rozborem příznaků a potíží včetně užívání léků je prvním a základním vyšetřovacím bodem. Následuje fyzikální vyšetření včetně správně změřeného krevního tlaku, výšky a váhy dítěte a vyšetření zevního genitálu. Podle diferenciální diagnostiky indikujeme laboratorní vyšetření krve (FW, krevní obraz včetně diferenciálu, biochemie, koagulace, Astrup, imunologické vyšetření, včetně vyšetření komplementu) a moči (cytochemické, kultivační, morfologie erytrocytů, odpad vápníku do moči, vyšetření případné proteinurie, ev. protein/kreatininový index), včetně základního vyšetření moči obou rodičů. Dalším krokem je zobrazovací vyšetření, v první volbě jednoznačně ultrasonografie ledvin a vývodných močových cest, při kterém je zkušený sonografista schopen zjistit vrozené anomálie ledvin a močových cest, nefro/urolitiázu, nefrokalcinózu či tumor. Podle sonografických nálezů a diferenciální diagnostiky dále přistupujeme k dopplerovskému vyšetření či CT/MR vyšetření. Mezi další rentgenové zobrazovací metody patří nativní snímek břicha, cystografie, ascendentní ureteropyelografie nebo intravenózní vylučovací urografie. V případě podezření na dědičné onemocnění provádíme genetické vyšetření. V indikovaných případech je nutné provést biopsii ledvin.

Závěr

Znalost vyšetřovacích postupů a základní orientace v diferenciální diagnostice při nálezu makroskopické nebo mikroskopické hematurie jsou nutné

v každodenní praxi praktického pediatra, neboť ten je ve většině případů tím prvním, který hematurii u dítěte zjistí. Některá z výše uvedených vyšetření je možno provést již v primární

péči a podle zjištěných výsledků – pozitivní rodinná anamnéza, perzistující mikroskopická hematurie, proteinurie, ataky makroskopické hematurie zvláště při infekcích horních dýchacích cest (typické

pro IgA glomerulonefritidu), patologický sonografický nálezn, elevace kreatininu, ev. cystatinu C, hypertenze, otoky – časně dítě odeslat ke specialistovi (dětský nefrolog, popř. dětský urolog).

Literatura

1. Bignall ONR, Dixon BP. Management of hematuria in children. *Curr Treat Options Pediatr* 2018;4(3):333–349. doi: 10.1007/s40746-018-0134-z. Epub 2018 Jun 14. PMID: 30128264.
2. Bolenz C, Schröppel B, Eisenhardt A, et al. The investigation of hematuria. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115(48):801–807. doi: 10.3238/arztebl.2018.0801. PMID: 30642428.
3. Doležal Z, Štarha J. Abnormální nálezy v moči – proteinurie a hematurie. *Pediatric Praxi* 2003;(1):32–36.
4. Gut J. Hematurie jako příznak. *Pediatric Praxi* 2016;17(6):353–356.
5. Horváth O, Szabó AJ, Reusz GS. How to define and assess the clinically significant causes of hematuria in childhood. *Pediatr Nephrol* 2023;38(8):2549–2562. doi: 10.1007/s00467-022-05746-4. Epub 2022 Oct 19. PMID: 36260163.
6. Kallash M, Rheault MN. Approach to persistent microscopic hematuria in children. *Kidney360*. 2020;1(9):1014–1020. doi: 10.34067/KID.0003222020. eCollection 2020 Sep 24. PMID: 35369549.
7. Konopásek P, Krejčová V, Zieg J. Diferenciální diagnostika mikroskopické hematurie. *Čes Slov Pediatie* 2022;77(4):236–240.
8. Seeman T, Janda J, a kol. *Dětská nefrologie. 2., přepracované a doplněné vydání*. Praha: Grada Publishing, 2021:52–58, 176–195.

Inzerce



Odbornou lékařskou literaturu naleznete
na stránkách **www.axonite.cz**

AXONITE s.r.o.
nakladatelství
lékařské literatury



Vitamin B₁₂ v kojeneckém věku: význam, důsledky a příčiny jeho deficitu

MUDr. Jiří Bufka

Ordinace praktického lékaře pro děti a dorost,
Strážnická 36, 323 00 Plzeň 1
Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni,
Dětská klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

MUDr. Veronika Schwarzová

Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni,
Dětská klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

MUDr. Lenka Vaňková

Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni,
Ústav histologie a embryologie

MUDr. Alena Šebková

Ordinace praktického lékaře pro děti a dorost,
Strážnická 36, 323 00 Plzeň 1

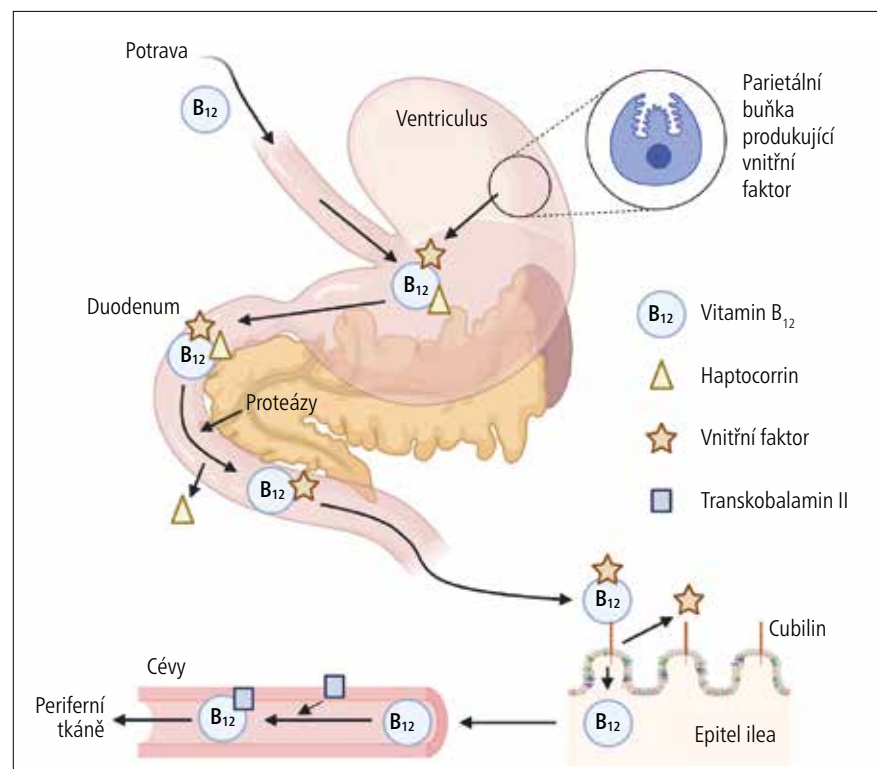
prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.

Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni,
Dětská klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

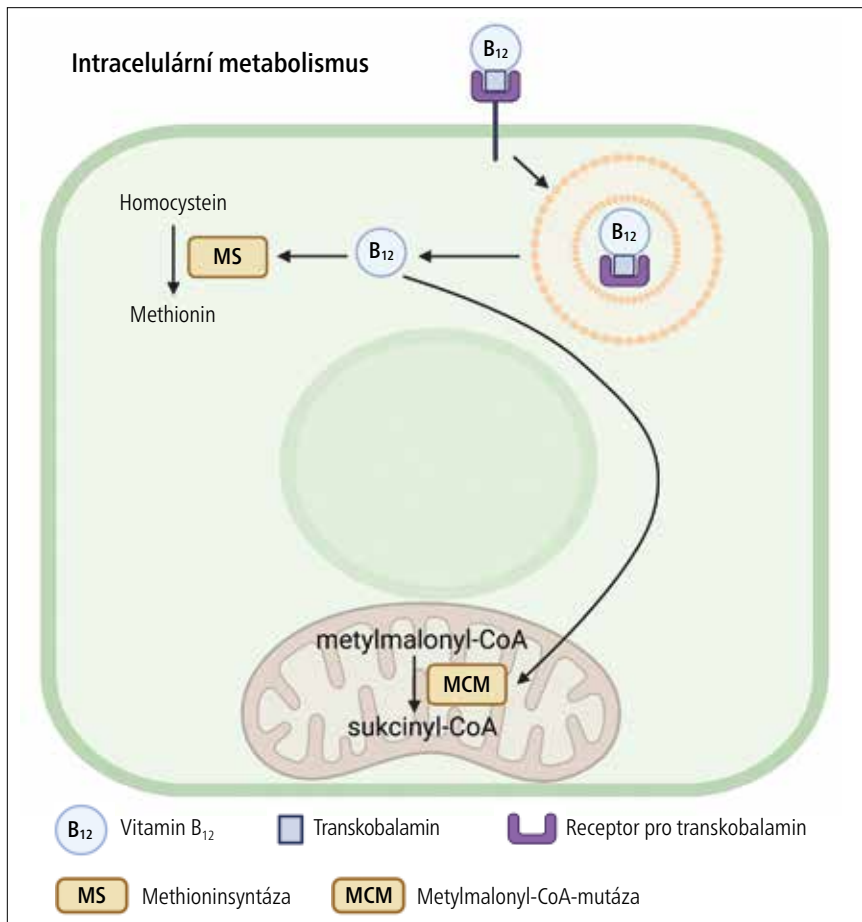
Vitamin B₁₂ (kobalamin) je vitamin rozpustný ve vodě. Je nezbytný pro správný průběh některých metabolických dějů, vývoj CNS a krevtvorbu. Ve stravě je obsažen hlavně v mase, rybách, vejcích, mléčných výrobcích a fermentovaných rostlinných potravinách (např. kyselé zelí). U kojenců je nezbytný dostatek vitamínu B₁₂ v mateřském mléce.

Vitamin B₁₂ se uvolňuje ze stravy v kyselém prostředí žaludku, kde se spolu s navázaným haptocorrinem (někdy označován jako transkobalamin I) spojuje s vnitřním faktorem, který je produkován parietálními buňkami žaludečních žláz a dále je transportován do tenkého střeva. Působením pankreatických proteáz je z daného komplexu odštěpen haptocorrin. V distálním ileu se váže na receptor cubilin, vstřebává se do enterocyty endocytózou a přenašeči je transportován do plazmy. Následně se navázaný na transkobalamin II transportuje v podobě holotranskobalaminu k játrům a dalším orgánům a buňkám (Obr. 1). V buňkách se kobalamin přeměňuje na aktivní metabolity metylkobalamin a adenosylkobalamin a účastní se intracelulárního metabolismu jako kofaktor níže uvedených reakcí.

Zásoby vitamínu B₁₂ se v těle uchovávají v játrech a u dospělého člověka pokrývají jeho potřebu obvykle na dobu 5–10 let. Lidský plod si v průběhu intrauterinního vývoje transplacentárním aktivním transportem vytvoří zásoby



Obr. 1 – Schéma základního metabolismu vitamínu B₁₂



Obr. 2 – Vitamin B₁₂ se jako kofaktor účastní intracelulárního metabolismu metylmalonyl-CoA v mitochondrii a homocysteinu v cytoplasmě.

vitaminu B₁₂ jen na dobu asi 3–5 měsíců. Nejvíce zásob se u plodu vytvoří ve 3. trimestru – z tohoto hlediska je riziková prematurita. Dále je nutné myslet na zvýšené riziko deficitu u druhého (ev. dalšího) narozeného dítěte.

Vitamin B₁₂ se v lidském těle účastní velmi významného intracelulárního metabolismu (Obr. 2) jako kofaktor přeměny:

- **homocysteinu na methionin:**

Tab. 1 – Příznaky deficitu vitaminu B₁₂

Neurologické příznaky	hypotonie, zpomalení psychomotorického vývoje, atrofie mozku, mikrocefalie, třes, sekundární epilepsie, porucha vědomí
Neprospívání	hmotnostní a výškové neprospívání
Změny v krevním obraze	anemie, leukopenie, trombocytopenie
Kožní změny	bledost kůže (anemie), suchá kůže, krvácivé projevy (trombocytopenie)

- methionin je důležitý pro normální metabolismus C1-fragmentů, jako je metylace a syntéza DNA,
- v případě poruchy metabolického procesu dochází k hromadění homocysteinu v těle;

Tab. 2 – Perorální absorpční test k vyloučení poruchy vstřebávání vitaminu B₁₂

den 1 (výchozí hladiny)	odběr venózní krve na vyšetření aktivního vitaminu B ₁₂
den 1 a den 2	pacient dostává po dva dny dávku 9 µg vitaminu B ₁₂ 3× denně
den 3	během rána kontrolní odběr venózní krve na aktivní vitamin B ₁₂ , poté zahájení substituční léčby deficitu B ₁₂
Vyhodnocení testu	
* rozdíl holoTC den 3 a holoTC den 1:	
> 10 pmol/l (malabsorpce nepravděpodobná)	
< 10 pmol/l (malabsorpce možná)	
* podíl holoTC den 3 a holoTC den 1:	
> 1,22 pmol/l (malabsorpce nepravděpodobná)	

• **metyl-malonyl-CoA na sukcinyl-CoA:**

- sukcinyl-CoA je důležitý pro katabolismus mastných kyselin s lichým počtem uhlíků a některých aminokyselin,
- v případě poruchy metabolického procesu dochází k hromadění metylmalonové kyseliny v těle a k jejímu zvýšenému vylučování močí.

V kojeneckém věku se mohou v důsledku deficitu vitaminu B₁₂ vyskytovat příznaky uvedené v **tabulce 1**.

V případě podezření na možný deficit vitaminu B₁₂ je nutné vyšetřit krevní obraz s diferenciálním rozpočtem včetně retikulocytů, v biochemii laktátdehydrogenázu (LDH), transaminázy, kyselinu močovou, celkovou hladinu vitaminu B₁₂. Dále v případě, že je to v ambulantní praxi možné, anebo na klinickém pracovišti zjistit plazmatickou hladinu homocysteinu, hladinu metylmalonové kyseliny v moči, ev. vyšetřit metabolické vady. Na klinickém pracovišti se dále doplňuje vyšetření aktivní formy vitaminu B₁₂ (Tab. 2) perorálním absorpčním testem k vyloučení poruchy vstřebávání vitaminu B₁₂.

Deficit vitaminu B₁₂ může vzniknout v případech, které jsou uvedeny v **tabulce 3**. Příčiny deficitu jsou odvozeny od jednotlivých etází vycházejících

Tab. 3 – Možné příčiny deficitu vitaminu B₁₂

Deficit na podkladě nutriční karence, např. kojene dětí matek vegetariánek nebo veganek s deficitem vitaminu B ₁₂ a často i železa (asymptomatické matky). V tomto případě je důležitá informace o výživě matky v anamnéze a případné včasné poučení o rizicích pro plně kojené dítě a doporučení substituce vitaminu B ₁₂ .
Kojené děti matek s poruchou vstřebávání vitaminu B ₁₂ při onemocnění žaludku (např. infekci <i>Helicobacter pylori</i> , atrofické gastritidě, achlorhydrii, léčbě inhibitory protonové pumpy, stavech po resekcii žaludku) nebo střev (např. celiakie, idiopatické střevní záněty, stavy po resekcii ilea).
Kojenci s poruchou vstřebávání vitaminu B ₁₂ , která může být vrozená (např. porucha vnitřního faktoru nebo receptoru cubilinu enterocytů při Imerslundové-Gräsbeckově syndromu) nebo získaná (např. nekrotizující enterokolitida, bakteriální přerůstání, resekce tenkého střeva).
Kojenci s poruchou transportu vitaminu B ₁₂ .
Kojenci s poruchou intracelulární přeměny kobalaminu.

z příjmu vitamínu B₁₂ ve stravě, přes jeho vstřebávání až po intracelulární přeměnu.

Substituce vitamínu B₁₂

Substituční léčba je indikována u všech pacientů s prokázaným deficitem vitamínu B₁₂. Dávku a cestu podávání volíme podle tíže deficitu – u pacientů s rozvinutými klinickými příznaky (anemie, neurologické příznaky) nebo u dětí s prokázanou poruchou vstřebávání se terapie zahajuje parenterálně. U dětí v prvním týdnu je doporučena dávka 100 µg i. m. denně, v dalším týdnu 1000 µg i. m. obden, dále 1000 µg i. m. dvakrát týdně a poté 1000 µg i. m. jednou týdně. Po úpravě potíží je podávána udržovací

dávka jednou za měsíc nebo je možné převedení na perorální léčbu.¹

Asymptomatické pacienty s prokázaným deficitem léčíme perorálním preparátem – doporučována je dávka 1000 µg denně v prvním týdnu, v dalším týdnu 1000 µg obden, v dalším týdnu dvakrát za týden a následně jednou týdně po dobu tří měsíců.² Další možností je denní terapie po dobu osmi týdnů (dávka 125 µg pro kojence, 250 µg pro děti od jednoho do dvou let a 500 µg pro děti nad 2 roky).³

Závěrečné doporučení pro praxi

Vitamin B₁₂ je nezbytný pro **vývoj nervové tkáně**. Případné poškození vývoje

v důsledku deficitu nemusí být vždy reverzibilní, proto je důležitá **informace o výživě matky v anamnéze** a případné **včasné poučení** o rizicích pro plně kojené dítě a doporučení substituce vitamínu B₁₂. Na možný deficit vitamínu B₁₂ je nutné vždy pomýšlet při **opoždění psychomotorického vývoje** dítěte, nejčastěji ve věku 3–5 měsíců. V případě podezření na možný deficit vitamínu B₁₂ je vhodné získat náležitou anamnézu, provést základní vyšetření a kontaktovat klinické pracoviště ohledně dalšího postupu.

Poděkování

Obrázky byly vytvořeny pomocí Bio-Render. Com.

Literatura

1. Sezer RG, Akoğlu HA, Bozaykut A, et al. Comparison of the efficacy of parenteral and oral treatment for nutritional vitamin B12 deficiency in children. *Hematology* 2018;23(9):653–657.
2. Sezer RG, Bozaykut A, Akoğlu HA, et al. The efficacy of oral vitamin B12 replacement for nutritional vitamin B12 deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40(2):e69–e72.
3. Chandelia S, Chandra J, Narayan S, et al. Addition of cobalamin to iron and folic acid improves hemoglobin rise in nutritional anemia. *Indian J Pediatr* 2012;79(12):1592–1596.

Inzerce



Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně, z.s.

✉ czma@cls.cz

f facebook

www.cls.cz

Využití vícevalentních pneumokokových vakcín v ordinaci praktického lékaře

prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D.

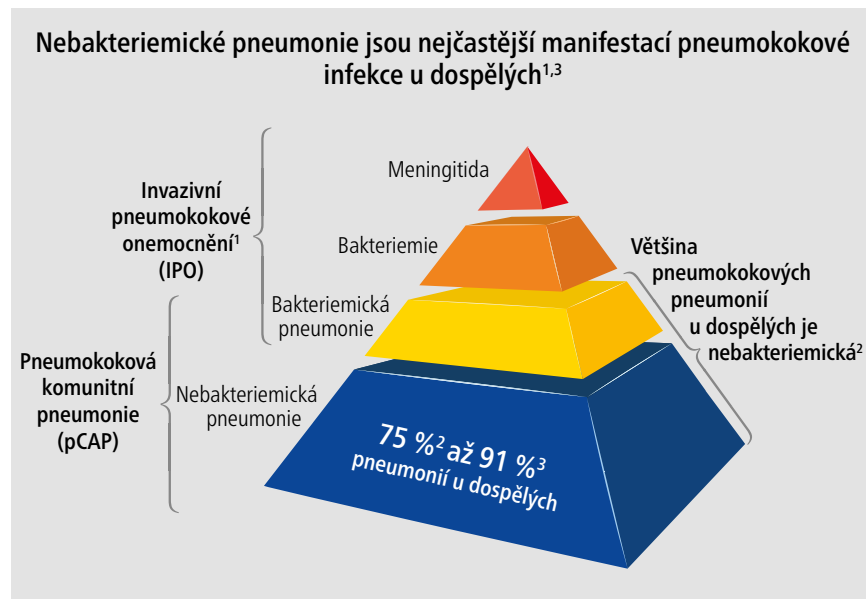
Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Vakcinace proti pneumokokům je důležitá zejména v dětském a seniorském věku. V současnosti přicházejí nové a nové vícevalentní konjugované vakcíny, navyšuje se počet sérotypů, proti kterým chrání, a tudíž je nutné se zabývat jejich použitím v praxi.

Vakcinace proti pneumokokovým infekcím v dospělém věku má klíčovou úlohu – pro seniory se jedná o jednu z „životních vakcín“, protože, i když jsme zaznamenali celosvětově pokles úmrtnosti na pneumonie mezi malými dětmi, u starší populace naopak množství pneumonií narůstá. Ve starší populaci navíc ani nedochází k poklesu úmrtí na pneumonie. V dospělosti je velké procento pneumonií způsobeno komunitními nebakteriemickými pneumokokovými pneumoniemi (Obr. 1),^{1–3} které jsou ovlivnitelné očkováním.

Konjugovaná vs. polysacharidová vakcína

Jediným hendikepem konjugovaných vakcín bylo, že neměly 23 sérotypů jako vakcíny polysacharidové. Konjugované vakcíny ovšem stimulují úplně jinak imunitní systém, protože podněcují nejen B-lymfocyty, ale zapojují do imunitní odpovědi i T-lymfocyty. To je důležité, protože s věkem klesá počet naivních B-lymfocytů, které jsou schopné být trénovány novou infekcí, a pokud máme vakcínu, která míří nejen na B-lymfocyty, ale i na T-lymfocyty, pak její účinnost je nesrovnatelně vyšší oproti polysacharidové vakcíně, která cílí jen na B-lymfocyty. Navíc u polysacharidové vakcíny účinnost vyvanula maximálně po pěti letech a bylo nutné přeočkování. Následná přeočkování však již nevedla



Obr. 1 – Nejčastější manifestace pneumokokových infekcí u dospělých je způsobena nebakteriemickými pneumoniemi. [Upraveno podle 1–3]

k další imunizaci, imunitní odpověď byla naopak horší. Oproti tomu **po konjugovaných vakcínách se tvoří paměťové buňky**, je zde dlouhodobá protekce a nebyla stanovena nutnost přeočkování.⁴

Vzhledem k tomu, že se nejvíce pneumokokových nákaz vyskytuje v seniorském věku, přináší očkování konjugovanou vakcínou proti pneumokokům největší benefit osobám starším 65 let a v dospělé populaci obecně těm, kteří mají nějaké přidružené onemocnění.

Očkování jsou nastavena tak, aby chránila před nejčastějšími sérotypy, včetně těch s největším potenciálem pro vznik invazivních pneumokokových onemocnění (IPO), empyému nebo fatálního průběhu.

Konjugace sérotypu přinesla nejen zlepšení imunitní odpovědi a vyšší stimulaci imunitního systému, ale i možnosti navazovat nové a nové antigeny sérotypů pneumokoka, kterých je celá řada. Konjugované vakcíny

Schválené vícevalentní pneumokokové vakcíny v EU PCV20 – prevence IPO a pneumokokových pneumonií

Vakcína	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	8	10A	11A	12F	15B	22F	33F	2	9N	17F	20	
PCV10 (GSK)	●		●	●		●	●	●	●	●		●	●												
PCV13 (Pfizer)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●												
PCV15 (MSD)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●						●	●					
PCV20 (Pfizer)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●					
PPV23 (MSD)	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

PCV15 – schválení

- FDA
 - v červenci 2021 pro dospělé 18+
 - v červnu 2022 pro děti 6 týdnů+
- EMA
 - 15. 12. 2021 pro dospělé 18+
 - 21. 10. 2022 pro děti 6 týdnů+

PCV20 (APEXKNAR) – schválení

- FDA (Prevnar 20 v USA)
 - 8. 6. 2021 pro dospělé 18+
 - 27. 4. 2023 pro děti 6 týdnů+
- EMA
 - 15. 2. 2022 pro dospělé 18+

Děti od 6T
Dospělí 18+

Obr. 2 – Sérotypy u schválených vícevalentních pneumokokových vakcín. [Upraveno podle 5–9]

původně začínaly na 13 sérotypech, později chránily proti 15 sérotypům a nyní nově proti 20. A připravují se další. Sérotypy však nebude možné přidávat donekonečna a ani není možné se pneumokoka úplně zbavit – je běžnou součástí našeho mikrobiomu a slizniční flóry. Jde o to, si vytvořit ochranu proti těm základním, které způsobují těžká onemocnění. Na **obrázku 2**^{5–9} je vidět, jak se konjugované vakcíny vyvíjely – na posledním řádku je pro srovnání uvedena polysacharidová 23valentní. Postupem času se přidávaly antigeny proti dalším a dalším sérotypům a se zatím poslední 20valentní vakcínou se konjugované vakcíny v počtu sérotypů již velmi přiblížily nejvalentnější polysacharidové vakcíně. Proti ní mají ovšem výhodu konjugace – tudíž dochází ke stimulaci B- i T-lymfocytů, vyšší tvorbě paměťových buněk a lepší imunitní odpovědi.

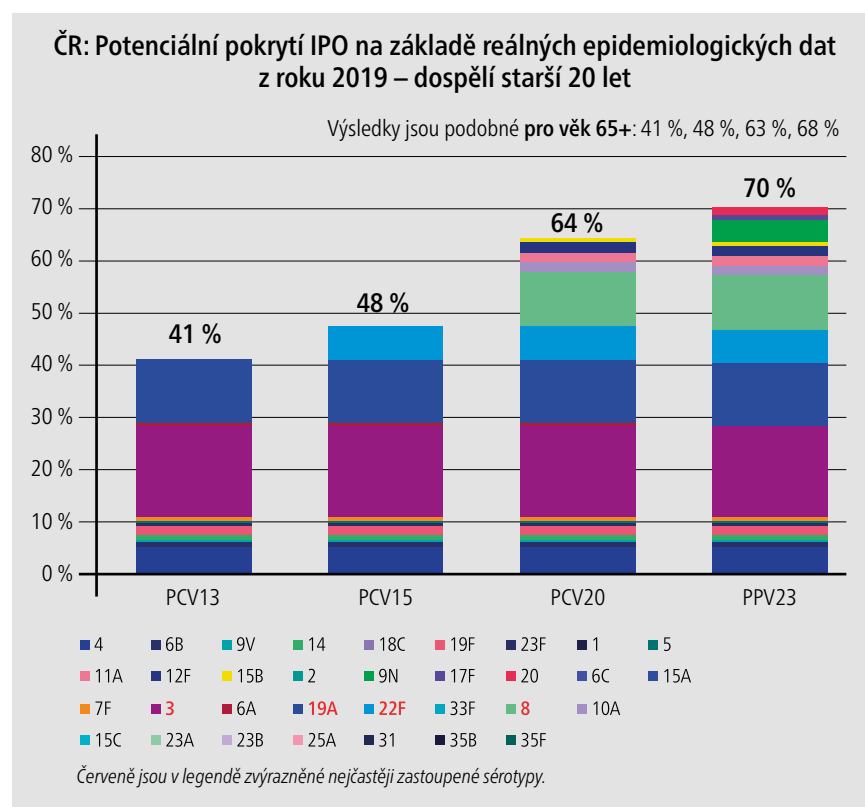
Konjugovaná 20valentní vakcína

K vakcinaci dospělých byla konjugovaná 20valentní vakcína (PCV20) schválena ve Spojených státech v roce 2021 a čerstvě v letošním roce byla schválena i pro děti. Lze předpokládat, že i Evropa bude tento trend následovat. V současnosti je u nás vakcína k dispozici pro dospělé starší 18 let.

Potenciální pokrytí sérotypů je vidět na **obrázku 3**^{5–10}. Zde uvedená data jsou z ČR z roku 2019 u osob starších 20 let. Je na nich vidět, které sérotypy pneumo-

koka onemocnění způsobují, zda jsou či nejsou obsaženy ve vakcíně a kolik sérotypů může ta která vakcína pokrýt. S tím, jak se přidává valentnost, zvyšuje se pokrytí. U starších 20 let je to 64 % pro 20valentní konjugovanou vakcínu. U 23valentní polysacharidové je to 70 %.

Nelze pokrýt úplně všechny sérotypy, které se v České republice vyskytují, ovšem rozdíl mezi 70% a 64% pokrytím není již příliš významný. U starších 65 let je tento rozdíl ještě nižší – 23valentní vakcína pokrývá 68 % sérotypů a 20valentní konjugovaná 63 %, tudíž u seniorů



Obr. 3 – Potenciální pokrytí sérotypů IPO v ČR na základě reálných epidemiologických dat z roku 2019 – dospělí starší 20 let. [Upraveno podle 5–10]

je rozdíl v pokrytí ještě nižší, přičemž konjugovaná vakcína chrání lépe.

Nejčastější sérotypy způsobující IPO jsou 3, 8, 22F (významný je i sérotyp 19). Všechny tyto sérotypy jsou obsaženy ve vakcíně. Nejvíce v riziku jsou malé děti a děti předškolního věku a potom starší 60 let, nejvíce 65+. V roce 2021 došlo sice k poklesu nálezů u seniorů, ale podle dat z roku 2022 se ukazuje, že to bylo dáno čistě jen restriktivními opatřeními proti COVID-19. Tedy trend se bohužel nelepší a nelepší se příliž ani proočkovanost seniorů.

Registrace 20valentní konjugované vakcíny proběhla na základě srovnávacích dat^{11,12} s předcházejícími vakcínami, 13valentní, 15valentní i s vakcínou polysacharidovou – výsledky u této vakcíny nejsou horší než u vakcín předcházejících, vakcína vyvolala silnou imunitní odpověď nejen u osob 50+ a 18+, ale i u populace 65+, její bezpečnostní profil byl také srovnatelný a dobrý a incidence nežádoucích účinků byla nízká. Registrace probíhala takto: sérotypy, které jsou obsaženy i ve 13valentní konjugované vakcíně, se srovnávaly s 13valentní konjugovanou vakcínou, sérotypy, které zde jsou navíc, se srovnávaly s 23valentní polysacharidovou vakcínou. Důležité bylo, aby nová vakcína ve sledovaných parametrech nebyla horší. Proběhla řada studií^{11,12} a zjistilo se, že PCV20 vyvolala **robustní imunitní odpověď na všech 20 sérotypů**.

Proběhla i **studie zkoumající, jak působí 20valentní vakcína na pacienty, kteří byli předtím naočkovaní jinou vakcínou**. Byli rozděleni do tří skupin – první byla naočkovaná polysacharidovou 23valentní, druhá 13valentní konjugovanou a třetí nejprve 13valentní konjugovanou a poté 23valentní polysacharidovou. U všech tří skupin se měsíc po podání 20valentní konjugované vakcíny stanovovala kvalita protilátek a u všech tří skupin lze konstatovat, že PCV20 vyvolala robustní imunitní odpověď na všech 20 sérotypů nezávisle na předchozím očkování proti pneumokokovému onemocněním.¹¹⁻¹³

Komu vakcínu nabídnout?

Vakcína je v současnosti určena pro pacienty starší 18 let, přičemž největší přínos má pro seniorskou populaci – pacienty starší 60 let, resp. pro pacienty 65+, kterým je i hrazena z veřejného zdravotního pojištění.

Bez ohledu na věk bychom měli konjugovanou 20valentní vakcínu nabízet **následujícím skupinám pacientů**:¹⁴

- pacienti s chronickým onemocněním srdce, plic a dýchacích cest (včetně astmatu a CHOPN), jater,
- kuřáci, alkoholici,
- pacienti s diabetes mellitus,
- pacienti s anamnézou invazivního pneumokokového nebo meningokokového onemocnění,
- pacienti s únikem mozkomíšního moku (trauma, ventrikuloperitoneální shunt), kochleární implantát,
- pacienti s primární imunodeficiencí,
- pacienti se sekundární imunodeficiencí:

- anatomická a funkční hyposplenie a asplenie, hemoglobinopatie,
- chronické renální selhání nebo nefrotický syndrom,
- imunosupresivní terapie, radioterapie,
- generalizované maligní onemocnění,
- hematoonkologické onemocnění, leukemie, Hodgkinova nemoc, lymfom, mnohočetný myelom,
- transplantace solidních orgánů,
- transplantace hematopoetických buněk,
- infekce HIV.

Zde je důležité, že ne všichni tito pacienti si uvědomují, že jsou v riziku, pokud ještě nedosáhli seniorského věku.

Tab. 1 – Doporučené očkovací schéma [Upraveno podle 14]

Věk	Rizikové faktory	Vakcinační anamnéza	Doporučené schéma
65+	Stejně pro osoby bez rizikových faktorů i s rizikovými faktory (kromě HSCT)	Neočkován nebo neznámá	PCV20 nebo PCV15 + PPSV23
		PPSV23	PCV15 nebo PCV20
		PCV13	PPSV23
		PCV13 a PPSV23, alespoň 1 vakcína podána ve věku 65+	–
		PCV13 a PPSV23, ani jedna vakcína nepodána ve věku 65+	PPSV23 nebo PCV20
18–64	Bez rizikového faktoru		–
	Kterýkoli z rizikových faktorů	Neočkován nebo neznámá	PCV20 nebo PCV15 + PPSV23
	Chronické onemocnění	PCV13	PPSV23
		PPSV23	PCV15 nebo PCV20
		PCV13 a PPSV23	–
	Únik mozkomíšního moku nebo kochleární implantát	PCV13	PPSV23 + 2. dávka PPSV23 v 65 letech
		PPSV23	PCV15 nebo PCV20
		PCV13 a PPSV23	2. dávka PPSV23 v 65 letech
	Imunokompromitující stavy kromě HSCT	PCV13	PPSV23 + 2. dávka PPSV23 po 5 letech + 3. dávka PPSV23 v 65 letech
PCV13 a PPSV23		2. dávka PPSV23 po 5 letech + 3. dávka PPSV23 v 65 letech	
PCV13 a 2 dávky PPSV23		3. dávka PPSV23 v 65 letech	
18+	HSCT bez GvHD	Bez ohledu na předchozí očkování	3 dávky PCV20 v intervalu nejméně 4 týdnů, se zahájením 3 měsíce po HSCT nebo 3 dávky PCV15 + 1 dávka PPSV23
	HSCT s GvHD	Bez ohledu na předchozí očkování	4 dávky PCV20 v intervalech 4 týdny – 4 týdny – 6 měsíců

HSCT = transplantace hematopoetických kmenových buněk
GvHD = reakce štěpu proti hostiteli



- **20valentní vakcína APEXXNAR** představuje další generaci pneumokokové konjugované vakcíny pro dospělé ve věku **18 let a starší**.¹
- Vakcína je určena k **prevenci invazivních onemocnění a pneumonie**, vyvolaných bakterií *Streptococcus pneumoniae*.¹
- Aplikuje se **v 1 dávce**, potřeba přeočkování nebyla stanovena.¹

**Vakcínu
si můžete
objednat u svého
distributora.**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: Apexxnar injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce. Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (20valentní, adsorbovaná). **Složení:** Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje: Polysacharid bakterie *Streptococcus pneumoniae* sérotypu 1* (2,2 µg), 3* (2,2 µg), 4* (2,2 µg), 5* (2,2 µg), 6A* (2,2 µg), 6B* (4,4 µg), 7F* (2,2 µg), 9V* (2,2 µg), 10A* (2,2 µg), 11A* (2,2 µg), 12F* (2,2 µg), 14* (2,2 µg), 15B* (2,2 µg), 18C* (2,2 µg), 19A* (2,2 µg), 19F* (2,2 µg), 22F* (2,2 µg), 23F* (2,2 µg), 33F* (2,2 µg). *Konjugován s nosným proteinem CRM197 (51 µg) a adsorbovaná na fosforečnan hlinitý (0,125 mg hlinitý); a další pomocné látky. **Indikace:** Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění a pneumonie, vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* u jedinců ve věku 18 let a starších. **Dávkování a způsob podání:** Přípravek Apexxnar bude podán jako jedna dávka jedincům ve věku 18 let a starším. Potřeba přeočkování následnou dávkou přípravku Apexxnar nebyla stanovena. Pokud je použití 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny považováno za vhodné, přípravek Apexxnar má být podán jako první. **Zvláštní populace:** K dispozici nejsou žádné údaje o použití přípravku Apexxnar u zvláštní populace. Způsob podání: Pouze k intramuskulární aplikaci. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, na kteroukoli pomocnou látku nebo na difterický toxoid. **Zvláštní upozornění:** Nepodávejte injekci přípravku Apexxnar intravaskulárně. Pro zlepšení sledovatelnosti se má přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. Podobně jako u všech injekčních vakcín musí být vždy k dispozici dohled lékaře a má být připravena náležitá lékařská péče pro případ vzácné anafylaktické reakce po podání vakcíny. Očkování má být odloženo u jedinců trpících akutním závažným horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce, jako je nachlazení, nemá být příčinou odložení očkování. Vakcína musí být jedincům s trombocytopenií nebo poruchami krvácení podána s opatrností, protože po intramuskulárním podání může dojít ke krvácení. Přípravek Apexxnar chrání pouze proti těm sérotypům *Streptococcus pneumoniae*, které vakcína obsahuje, a nechrání proti jiným mikroorganizmům, které způsobují invazivní onemocnění nebo pneumonii. Podobně jako jiné vakcíny nemůže ani přípravek Apexxnar ochránit všechny očkované jedince před pneumokokovým invazivním onemocněním nebo pneumonií. Údaje o bezpečnosti a imunogenicitě přípravku Apexxnar nejsou dostupné u imunokompromitovaných skupin. Očkování by se mělo zvážit u každého jedince zvlášť. Ze zkušenosti s pneumokokovými vakcínami vyplývá, že někteří jedinci s pozmeněnou imunokompetencí mohou mít sníženou imunitní odpověď na přípravek Apexxnar. Jedinci se zhoršenou imunitní reaktivitou mohou mít sníženou protilátkovou odpověď na aktivní imunizaci. **Interakce:** Přípravek Apexxnar může být podán současně s vakcínou proti sezónní chřipce (kvadrivalentní; povrchový antigen, inaktivovaná, adjuvovaná). U subjektů s primárními onemocněními spojenými s vysokým rizikem pneumokokového onemocnění lze zvážit oddělené podání kvadrivalentní vakcíny a přípravku Apexxnar. Přípravek Apexxnar může být podán současně s mRNA vakcínou proti onemocnění covid-19 (modifikovaný nukleosid). Nemíchejte přípravek Apexxnar s jinými vakcínami / léčivými přípravky ve stejné injekční stříkačce. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o použití přípravku Apexxnar u těhotných žen nejsou k dispozici. Podání přípravku Apexxnar u těhotenství se má zvážit, pouze pokud možné přínosy převáží možná rizika pro matku a plod. Není známo, zda se přípravek Apexxnar vylučuje do lidského mateřského mléka. Nejsou dostupné žádné údaje o účinku přípravku Apexxnar na fertilitu u lidí. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Apexxnar nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Někteří z nežádoucích účinků však dočasně ovlivňují schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patřily bolest hlavy, kloubů a svalů, únava, bolest/citlivost, indurace/otok a erytém v místě očkování, pyrexie. Při současném podání přípravku Apexxnar a třetí dávky (posilovací dávky) mRNA vakcíny proti onemocnění covid-19 (modifikovaný nukleosid) dospělým ve věku ≥ 65 let byly hlášeny jako "velmi časté" nežádoucí příhody pyrexie a zimnice. U dospělých osob s HIV bylo navíc jako nejčastější nežádoucí účinek hlášeno zvracení. **Předávkování:** Předávkování přípravkem Apexxnar není pravděpodobné vzhledem ke způsobu balení v předplněné injekční stříkačce. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Předplněné injekční stříkačky mají být uchovávány v chladničce ve vodorovné poloze, aby se minimalizoval čas resuspenze. Chraňte před mrazem. Zlikvidujte vakcínu, byla-li vystavena mrazu. Z mikrobiologického hlediska by měla být vakcína po vyjmutí z chladničky ihned použita. Vakcína je stabilní po dobu 96 hodin, je-li uchovávána při teplotách od 8 °C do 25 °C, nebo 72 hodin, je-li uchovávána při teplotách od 0 °C do 2 °C. Na konci tohoto časového období musí být přípravek Apexxnar použit nebo zlikvidován. **Balení:** 0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce s krytem hrotu a pistovou zátkou s injekční jehlou. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/21/1612/002. **Datum poslední revize textu:** 1.12.2022. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro osoby splňující podmínky dané zákonem č. 48/1997 Sb. Před předepsáním se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.

*Ve srovnání s vakcínou Prevenar 13. | **Reference:** 1. Apexxnar SPC.

Jak očkovat?

Doporučená vakcinační schémata (Tab. 1) jsou podrobněji uvedena na stránkách České vakcinologické společnosti (www.vakcinace.eu).¹⁴ Pokud budeme mít například seniora, který nebyl nikdy očkován nebo není známo, zda byl očkován, potom je ho možné naočkovat konjugovanou 20valentní vakcínou, případně 15valentní, ale v tomto případě je nezbytné ho i přeočkovat 23valentní polysacharidovou, aby se rozšířilo spektrum pokrytí. Určitě je jednodušší jej naočkovat 20valentní vakcínou bez nutnosti přeočkování než vakcínou 15valentní a pak 23valentní.

Na stránkách Vakcinologické společnosti jsou uvedeny i aktuální rozestupy mezi jednotlivými očkováními. Pokud

byl například pacient v minulosti očkován 23valentní polysacharidovou vakcínou a bude přeočkován 20valentní konjugovanou, měl by zde být zachován minimálně roční odstup. Po 20valentní konjugované vakcíně obecně není nutnost přeočkovávat, výjimkou jsou pacienti s imunokompromitujícími stavy – například u pacienta po transplantaci krvetvorných buněk je podle doporučení počítáno se třemi dávkami PCV20 v intervalu 0–4–4 týdny, pokud je zde navíc přítomna reakce štěpu proti hostiteli (GvHD), doporučuje se po 6 měsících od poslední dávky ještě dávka čtvrtá.

Závěr

Dvacetivalentní konjugovaná vakcína je u nás v současnosti určena jen pro do-

spělé, ale lze předpokládat, že brzy bude schválena pro použití i v pediatrické populaci. Výhodou je, že může být aplikována simultánně s vakcínami proti chřipce.

Vzhledem k imunogenitě a zapojení paměťových buněk do imunity by obecně měly být preferovány u dospělých konjugované vakcíny, zejména když se svou valentností blíží zatím nejvíce valentní (23valentní) vakcíně polysacharidové. Obzvláště u seniorské populace je důležité zvýšit proočkovanosť proti pneumokokům. Pro dosažení tohoto cíle je nezbytné sjednotit a zjednodušit systém úhrad konjugovaných vakcín. Nabídka vakcín vybraným pacientům je úkolem pro zdravotnické pracovníky – hlavně pro všeobecné praktické lékaře a specialisty.

Literatura

- Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S (eds.). Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 13th ed. Washington, DC: Public Health Foundation, 2015:279–296.
- Said MA, et al. Estimating the Burden of Pneumococcal Pneumonia among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Techniques. PLoS One 2013;8(4):e60273.
- McLaughlin JM, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. Clin Infect Dis. 2018;67(10):1498-1506.
- Chlíbek R, a kol. Očkování dospělých. 2. přepracované vydání. Praha: Mladá fronta, 2020.
- SPC Synflorix.
- SPC Prevenar 13.
- SPC Pneumovax 23.
- SPC Vaxneuvance.
- SPC Apexxnar.
- Zprávy CEM (SZU, Praha) 2020;29(6):246.
- Essink B, et al. Clinical infectious diseases, 2021; ciab990. 12e. NCT03760146.
- Cannon K, et al. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. Vaccine. 2021;39(51):7494–7502.
- Klein NP, et al. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults 18 through 49 years of age. Vaccine. 2021;39(38):5428–5435.
- Doporučení ČVS ČLS JEP pro očkování proti pneumokokovým onemocněním v dospělosti, 21. 12. 2022. Dostupné na: <https://www.vakcinace.eu/>.

Inzerce



Odbornou lékařskou literaturu naleznete
na stránkách **www.axonite.cz**

AXONITE S.R.O.
nakladatelství
lékařské literatury



Zvýšené jaterní testy: jak postupovat v jejich vyhodnocování?

MUDr. Markéta Dyrhonová, Ph.D.

Infekční ambulance/jaterní poradna,
ambulance interní

a všeobecného praktického lékařství,
Skymed s.r.o., Mělník

Ambulance přenosných nemocí,
očkování a cestovní medicíny/jaterní poradna,
Oblastní nemocnice Mladá Boleslav, a.s.

Když se řekne zvýšené jaterní testy, hned za tím vyvstává mnoho otázek dalších. Proč jsme je nabírali? Jde o prevenci? Jaké jsou hodnoty? A které z testů jsou elevované? Pokud byl odběr náhodně a jsou hodnoty jaterních testů opravdu vysoké, nemůže jít o laboratorní chybu? Jaký je klinický obraz? Má je pacient takto zvýšené poprvé? Jaké byly hodnoty předchozí? A mnoho dalších otázek, které nás nutí k aktualizaci celé pacientovy anamnézy.

Játra mají klíčovou roli v intermediárním i energetickém metabolismu. Mají funkci glukostatickou, udržují konstantní hladiny aminokyselin v séru. S výjimkou imunoglobulinů tvořených B-lymfocyty a von Willebrandova faktoru produkovaného endoteliálními buňkami jsou v nich syntetizovány všechny plazmatické bílkoviny. Játra jsou esenciální v metabolismu lipidů a lipoproteinů, tím se podílejí též na osudu lipofilních vitaminů. Tvoří se v nich značný díl cholesterolu a fosfolipidů. Hlavním metabolitem cholesterolu jsou primární žlučové kyseliny. V játrech je značné množství amoniaku, který je přiváděn portální krví ze střev a též je zde přímo produkovaný. Játra vykonávají řadu dalších funkcí, mezi něž patří tvorba a vylučování žluči a biotransformace většiny xenobiotik, léků, toxinů a řady látek endogenního původu, např. bilirubinu, hormonů, žlučových kyselin. Syntetizují, skladují a přeměňují signální molekuly, jsou zásobárnou mědi a železa, udržují společně s ledvinami acidobazickou rovnováhu. Klíčové jsou rovněž jejich imunitní funkce, hrají roli při rozvoji septikemie, metastáz a hepatotropních infekcí. Četné jaterní funkce zajišťují vedle hepatocytů také neparenchymové buňky Kupfferovy, Itovy, Pit, endotelové a epitelové buňky žlučových cest.¹

Jaterní testy (JT) zahrnují alaninaminotransferázu (ALT), aspartátaminotransferázu (AST), gamaglutamyltrans-

ferázu (GGT) a alkalickou fosfatázu (ALP). O transportní funkci jater nám vypovídá sérový bilirubin a žlučové kyseliny, o syntetické funkci protrombinový čas, další koagulační faktory, prealbumin, albumin a cholinesteráza. Tyto parametry vyšetřené společně nám pomohou zaměřit místo poškození jater i jeho stupeň. To, které JT jsou elevované, nás navede k diferenciální diagnóze. Zvýšené ALT a AST poukazují na hepatocelulární lézi, naopak zvýšené GGT, ALP a bilirubin přímý i nepřímý jsou obrazem cholestázy. Důležité v rozhodování o etiologii jaterní léze jsou krevní obraz, v něm mj. objem erytrocytů, počty buněk jednotlivých krevních řad, v biochemickém vyšetření krve napovědí hodnoty triglyceridů, ferritinu, v sérologii specifické IgM a IgG, imunologické markery, detekce nukleových kyselin některých virů, případně toxikologické či genetické vyšetření. Schopnost a kapacitu jater metabolizovat xenobiotika upřesní vyšetření amoniaku a karbohydrát deficitního transferinu (CDT).

Základní pro diagnostiku zůstává pečlivá anamnéza provedená hned na začátku a celkové fyzikální vyšetření doplněné zobrazovacími metodami.

Poškození integrity hepatocytů

Testy, které nám signalizují poškození integrity hepatocytů, jsou **ALT** a **AST**. ALT je primárně lokalizovaná v cytosolu

jaterních buněk. AST je přítomna ve více tkáních, v játrech, v srdeční a kosterní svalovině, v ledvinách, mozku, slinivce a v erytrocytech. Najdeme ji v cytosolu a v mitochondriích. Výraznější elevace AST je přítomna u nekrózy buněk, při které dochází k narušení integrity cytoplazmatické membrány, k narušení rovnováhy vnitřního prostředí buňky s edémem a lýzou buňky a jejích organel, tedy i mitochondrií. Prognosticky je tak zvýšená AST závažnější. Sérové hodnoty ALT a AST jsou nad normou u většiny jaterních chorob. S nejvyššími se setkáváme u virových hepatitid, polékové a toxického poškození jater, u akutní ischemie a cirkulačního šoku vedoucího až k akutní nekróze jater. Míra zvýšení odráží rozsah jaterního poškození, ale nepřispívá k odhadu prognózy. Pokles hodnot může odrážet jak ústup onemocnění, tak velmi masivní nekrózu.² Elevaci AST a ALT také způsobuje těžší biliární kolika, kdy se hodnoty obou enzymů rychle (do 2–3 dnů) vrací k normě, akutní pravostranné srdeční selhání s venostázou v jaterních žilách vedoucí k hypoperfuzi až nekróze hepatocytů. Mezi nejčastějšími příčinami v posledních letech vídáme nealkoholovou steatohepatitidu (NASH). Takzvaný de Ritisův koeficient (poměr AST/ALT) je považován za nepříznivý při hodnotách > 1, kdy pomýšlíme na rozvoj cirhózy u alkoholového poškození jater.

Na druhou stranu běžně vidáme AST o trochu vyšší než ALT u dětí do 15 let. Dále u sportovců, kterým se zvyšuje podíl AST vyplavené z buněk kosterního svalstva, a u postižených infarktem myokardu.

ALT i AST mají nezastupitelnou roli v glukoneogenezi.

Takzvané cholestatické enzymy

GGT je součástí membrán buněk s vysokou sekreční nebo absorpční kapacitou, tedy hepatocytů, buněk žlučových cest, ledvin, slinivky, prostaty, placenty aj. Z tohoto výčtu lze odvodit, že GGT může být zvýšená jak u jaterních, tak i mimojaterních onemocnění. Z jaterních nejčastěji při chronickém abúzu alkoholu, z mimojaterních při renální insuficienci, při diabetu a obezitě. Stoupá s věkem a vyšší je u kuřáků. Při onemocnění jater hladina GGT koreluje s výší ALP. Nejvyšší hodnoty GGT jsou u nemocí žlučových cest při extrahepatální cholestáze. K jejímu vzestupu dochází polékové (fenobarbital, karbamazepin, estrogeny) a při abúzu alkoholu. Nicméně elevace GGT není pro abúzus alkoholu specifická, proto, je-li nezbytné ověření této etiologie, stanovíme ji současně s CDT.

ALP je tvořena různými izoenzymy. Má frakci jaterní, kostní, střevní a placentární. Její aktivita je závislá na věku. Zvýšená je v dětství a ve stáří, a to v důsledku zvýšené kostní složky, v graviditě v důsledku placentární složky. ALP koreluje s kouřením a s hmotností. U jaterních chorob nalézáme nejvyšší hodnoty u onemocnění s extrahepatální i intrahepatální cholestázou. Z mimojaterních je to hlavně v důsledku chorob kostních, např. u hyperparatyreózy, u chorob revmatologických a autoimunitních, u hypertyreózy, nespecifických zánětů střevních, u jaterních a kostních metastáz. Vzhledem k vlastní zkušenosti nemohu nezmínit tranzitorní hyperfosfatazemii (TH), se kterou se můžeme vzácně setkat u dětí do pěti let. Je charakterizována izolovaným zvýšením sérové koncentrace alkalické fosfatázy (hodnoty v případě mé dcery dosahovaly 250,8 $\mu\text{kat/l}$) při současně absenci klinických a laboratorních nálezů dokládajících onemocnění jater nebo skeletu. Během několika měsíců se koncentrace ALP vrací do normálního rozmezí hodnot. TH nevyžaduje žádnou léčbu, jen pečlivé sledování. Etiopatogeneze nebyla doposud vysvětlena.

Ukazatele syntetické činnosti jater

Protrombinový čas (PT, Quickův test, tromboplastinový čas) je test vnější a společné cesty koagulačního systému. Udává rychlost přeměny protrombinu na trombin v důsledku působení tkáňového tromboplastinu (koagulační faktor III). Vzhledem ke krátkému poločasu protrombinu odráží změny velmi rychle, proto je vhodný u stavů s akutní jaterní lézí. Výsledek měření je udáván nejčastěji jako INR (international normalized ratio), jde o poměr vyšetřovaného PT a kontrolního PT.

Albumin je bílkovina syntetizovaná v játrech, která se podílí na 55–65 % celkové bílkoviny v séru. Poločas albuminu je 19–21 dnů, a proto není vhodným ukazatelem pro posouzení proteinové syntézy u akutních jaterních chorob. Hladina albuminu v séru závisí na jeho syntéze, na nutrici jedince, osmotickém tlaku a distribučním objemu aj. Typicky je snížen u pacientů s pokročilou jaterní fibrózou, dekompenzovanou cirhózou a ascitem, u osob s malnutricí, chronickými nemocemi střev, u nefrotického syndromu.

Prealbumin má poločas 1,9 dne. Využít jej lze pro diagnózu akutní jaterní léze.

Cholinesteráza je v játrech, slinivce, mozku i srdci. Klesá se stupněm jaterní insuficience u akutních i chronických hepatálních lézí.

Imunoglobuliny. V případě jaterních onemocnění vyšetřujeme zejména IgA, IgM a IgG. Vzestup IgA je typický pro alkoholové onemocnění jater, IgM pro primární biliární cholangitidu (PBC), IgG pro autoimunitní hepatitidu.

Hodnocení funkčního stavu jater

V praxi nejběžněji používané hodnocení funkčního stavu jater umožňuje

Childova-Pughova klasifikace jaterní cirhózy (Tab. 1). Používá klinické a laboratorní parametry, jejichž bodovým ohodnocením je nemocný zařazen do funkční třídy A, B nebo C.

Ukazatele transportní a eliminační funkce jater

Bilirubin je hlavním produktem degradace hemu z hemoglobinu uvolněného ze stárnoucích erytrocytů ve slezině a kostní dřeni (80 %) a z metabolismu myoglobinu, kataláz a cytochromů v různých tkáních (20 %). V krevním oběhu je nerozpustný, nekonjugovaný bilirubin vázán na albumin a transportován do jater. V nich je konjugován s kyselinou glukuronovou. Vzniklý bilirubin-diglukosiduronát je vylučován do žluči a dále do střeva, kde je bakteriální mikroflórou dekonjugován a poté redukován na řadu produktů, mezi jinými na urobilinogen. Nekonjugovaný bilirubin i urobilinogen se zčásti zpět vstřebávají (enterohepatální oběh). Koncentrace bilirubinu v plazmě proto mimo jiné vypovídá o eliminační schopnosti hepatocytů. Má i význam prognostický – především u PBC a akutního jaterního selhání.

Žlučové kyseliny – jejich stanovení v séru je velmi senzitivním testem cholestatické jaterní léze, je významným diagnostickým a prognostickým markerem u intrahepatální cholestázy těhotných. S nejvyššími hodnotami se setkáváme u PBC a PSC (primární sklerozující cholangitida).³ Odběr krve by měl být proveden nalačno, neboť koncentrace celkových žlučových kyselin po jídle roste. Vzorok krve pacientů léčených kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA) nejsou pro toto stanovení vhodné a léčba UDCA musí být minimálně týden předem vysazena, je-li to reálné.

Tab. 1 – Semikvantitativní skóre podle Childa a Pugh

Klinické a biochemické hodnoty	Body		
	1	2	3
Stupeň jaterní encefalopatie	nepřítomna	mírná	kóma
Ascites	nepřítomen	refrakterní	rezistentní
Albumin [g/l]	> 35	28–35	< 28
Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	< 34	34–51	> 51
INR*	< 1,7	1,7–2,3	> 2,3
Bilirubin pro PBC a PSC [$\mu\text{mol/l}$]	17–68	68–171	> 171

* INR – poměr vyšetřovaného a kontrolního protrombinového času (tedy bezrozměrová veličina)
PBC – primární biliární cholangitida, PSC – primární sklerozující cholangitida

Porfyrie patří mezi poruchy syntézy hemu a jejich klinický obraz je opravdu pestrý. Pokud na ni pojmeme podezření, provedeme stanovení porfobilinogenu a kyseliny delta-aminolevulové v čerstvé ranní moči a stanovení celkových porfyrinů ve sbírané moči a ve stolici.

Diferenciální diagnóza na základě elevace jaterních testů

Hepatocelulární vzorec

Je pro něj charakteristická elevace ALT a AST nepřiměřeně ku ALP.

Dominující ALT: akutní nebo chronické virové hepatitidy, steatohepatitida, akutní Buddův-Chiariho syndrom, autoimunitní hepatitida, hepatitida způsobená toxiny či poléková, ischemická, hemochromatóza, Wilsonova choroba, deficit alfa-1-antitrypsinu.

Dominující AST: alkoholová hepatitida, cirhóza, hemolýza, myopatie, infarkt myokardu, cvičení, dětský věk, tyreopatie.

Cholestatický vzorec

Je pro něj charakteristická elevace ALP a GGT a bilirubinu nepřiměřeně ku ALT a AST.

Příčiny jaterní: obstrukce žlučových cest, PBC, PSC, poléková cholestáza, infiltrativní procesy (sarkoidóza, amyloidóza, lymfom), metastázy.

Příčiny mimojaterní: ALP – dětství, růst, gravidita, kostní choroby, ALP a GGT – chronické renální selhávání, malignity, městnavé srdeční selhávání, infekce.⁴

Hyperbilirubinemie – převážně:

* Nekonjugovaná – Gilbertův syndrom, hemolýza.

* Konjugovaná/smíšená – obstrukce žlučových cest, PBC, PSC, pokročilá cirhóza, hepatitidy různé etiologie, metastázy, sepse, otravy, postoperačně, poranění žlučových cest.

Anamnéza

Je nejdůležitější hned v úvodu, kdy prvně zjišťujeme zvýšené JT. Ptáme se pacienta, s čím přichází, jaké má obtíže (únava, dyspepsie, hematomy, ikterus, horečky, pruritus, hubnutí), jak dlouho, zda se opakují, co je provokuje nebo provokovat mohlo (dietní chyba, alkohol, operace, podaná transfuze, nové léky), s kým byl v kontaktu (neošetřuje někoho s hepatitidou v domácnosti), kde a jak žije (neupravovaná voda, od myší kontaminovaná zelenina), jak pracuje (s těkavými látkami a barvami, nosí ochranné pomůcky), co má za koníčky (nelepí letadélka jinými těkavými látkami, nestříká kama-rádům auta), otázky na tetování, piercing, sdílení injekčního instrumentária u uživatelů drog, cestování do rizikových oblastí, ptáme se na rodinnou anamnézu, pátráme

po autoimunitních, metabolických a nádorových chorobách aj.

Fyzikální vyšetření

Zásadní je, že nejde jen o vyšetření jater, ale o vyšetření celkového stavu. Pacienta sledujeme, již jak přichází, jistotu či nejistotu chůze, jeho výživu, vyjadřování, stav svalstva, barvu kůže, třes končetin, zápach z dechu, otoky končetin, krvácivé projevy, vpichy, pavoučkové névy, palmární erytém, gynekomastii, ascites, caput Medusae, vymizení ochlupení hrudi, u pokročilejších onemocnění jater můžeme naměřit hypotenzi, tachykardii, palpačně pak zjistit splenomegálii či ostrý, tuhý nebo hrbo-latý okraj jater.

Vyvarovat se chyby

Jen pro zvýšenou GGT pacienta nebrat jako alkoholika. Při pruritu a škrábancích neuvažovat jen o malhygieně, svrabu a cukrovce. Při dlouhotrvající rostoucí únavě neponechat pacienta bez vyšetření JT. Mezi JT patří bilirubin, ALT, AST, GGT i ALP. Anti-HCV není marker infekčnosti pacienta. Hepatitida C je vyléčitelná. Hepatitidu B umíme léčit, ale ne vyléčit (lze jí však předejít očkováním). Neodeslat pacienta ke specialistovi, když nemám jaterní chorobu upřesněnou.

Literatura

- Hůlek P, Urbánek P, a kol. Hepatologie. 3. vydání. Praha: Grada Publishing, 2018:25.
- Hůlek P, Urbánek P, a kol. Hepatologie. 3. vydání. Praha: Grada Publishing, 2018:44.
- Hůlek P, Urbánek P, a kol. Hepatologie. 3. vydání. Praha: Grada Publishing, 2018:48.
- Lala V, Zubair M, Minter DA. Liver function tests. 2023 Apr 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 29494096.

Inzerce

svět praktické
MEDICÍNY



Příští číslo 5 / 2023
**VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ
HEMATOLOGIE**

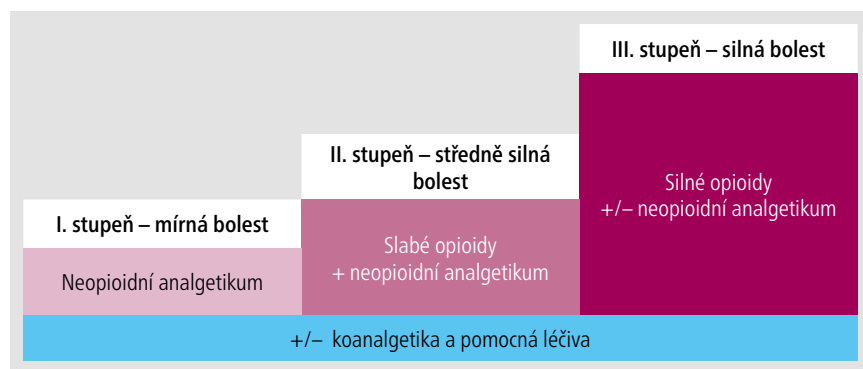
Fixní kombinace ibuprofen/paracetamol

MUDr. Marek Hakl, Ph.D.
Centrum léčby bolesti, Medicinicare s.r.o.

Poslední dobou pozorujeme trend zavádění polykomponentních léků, které umožňují dosáhnout lepšího analgetického efektu při nižším výskytu nežádoucích účinků. Jednou z těchto novinek je i fixní kombinace ibuprofen/paracetamol. Byla publikována řada studií, které prokázaly jednoznačně lepší analgetický efekt kombinovaného léku oproti samostatně podávaným účinným látkám.

Cílem léčby je zmírnění až odstranění bolesti, zvýšení funkční kapacity, zajištění nerušeného spánku a celkové zlepšení kvality života. Strategie léčby bolesti vychází z třístupňového analgetického žebříčku WHO (Obr. 1), publikovaného poprvé v roce 1986 a původně určeného pro léčbu nádorové bolesti. Záhy byl však zcela přejet pro léčbu bolesti nenádorové, akutní i chronické. Žebříček je tvořen třemi základními stupni léčby, **první stupeň** pro nejméně intenzivní bolest zahrnuje neopioidní analgetika, **druhý stupeň** pro intenzivnější bolest přidává k neopioidním analgetikům slabý opioid a ve **třetím stupni** je slabý opioid nahrazen opioidem silným. Celou léčbu je možné doplňovat koanalgetiky (antikonzulzivy, antidepresivy) pro léčbu specifických bolestivých stavů a adjuvantní medikací k potlačení nežádoucích účinků analgetik (antiemetiky, laxativy). V indikovaných případech nádorové bolesti lze nově použít systém „výťah“ („elevator“), kdy při velmi intenzivní bolesti je možné druhý stupeň léčby (slabý opioid + neopioidní analgetikum) přeskočit a na léčbu neopioidními analgetiky navázat přímo podáváním nízkých dávek silného opioidu.

Jak vyplývá z žebříčku léčby bolesti, **základ farmakoterapie bolesti tvoří kombinace analgetik**. Do nedávné doby jsme byli odkázáni na kombinace tablet různých účinných látek, posledních pět let se na českém trhu stále více objevují již kombinované preparáty. Jejich hlavní výhodou je, že **racionální kombinací různých molekul dosáhneme při nižší gramáži účinných látek lepšího analge-**



Obr. 1 – Třístupňový žebříček léčby bolesti.

tického efektu a zároveň nižšího výskytu nežádoucích účinků.

Jednou z relativních novinek na českém trhu je kombinace ibuprofenu a paracetamolu.

Paracetamol

Analgetický účinek paracetamolu vzniká cestou inhibice COX3 (cyklooxygenáza) v CNS, jiné hypotézy předpokládají ovlivnění nociceptivních receptorů TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) a TRPA1 (transient receptor potential ankyrin 1). Analgeticky účinná dávka je 625–1000 mg, ¹ v případě akutní bolesti maximálně 4 g denně, u chronické bolesti by se neměla překračovat dávka 2,5 g. Opatrnosti je třeba u osob s hmotností pod 50 kg. Zde je nutno dodržovat jednotlivé dávkování 500 mg a nepřekračovat v akutních stavech denní dávku 3 g (Státní ústav pro kontrolu léčiv – SÚKL, 2012). Pět až devět procent paracetamolu je metabolizováno v játrech na toxický metabolit

NAPQI (N-acetyl-p-benzochinon imin), který je odbouráván glutathionem a dále vyloučen močí a žlučí. Při nízkých hladinách glutathionu (kachexie, hepatitida C a chronický alkoholismus) a při předávkování se NAPQI kumuluje v hepatocytech a způsobuje jejich nekrózu. Rizikovými pacienty jsou proto i nemocní v malnutrici. Také současně podávání jiných hepatotoxických látek může zvýšit hepatotoxický účinek paracetamolu. Největší nebezpečí představují kombinovaná léčiva z řad analgetik-antipyretik, zejména volně prodejná k řešení viróz. Absorpce paracetamolu ze žaludku je minimální a probíhá hlavně v tenkém střevě, je tedy možné ji pozitivně ovlivnit prokinetiky.² Nezanedbatelný klinický význam má i vzájemná interakce paracetamolu s warfarinem z hlediska potenciace antikoagulačního účinku a ovlivnění hodnot INR. Odborníci se v současné době shodují, že paracetamol účinnost warfarinu zvyšuje, ale až od dávek 2 gramů denně, pokud jsou takové podávány řadu dnů po sobě. Je

tedy vhodné pacienty upozornit na možný výskyt zvýšené krvácivosti.¹

Ibuprofen

Ibuprofen je léčivo ze skupiny nesteroidních antiflogistik, které se používá na tlumení bolesti, zánětů a horeček. Existuje ve formě tablet, sirupů a léků pro lokální podání (krémy, gely). Tablety v síle do 400 mg je možné zakoupit v lékárně i bez lékařského předpisu. Síla 600 mg je vázaná na lékařský předpis.

Ibuprofen je inhibitor enzymu cyklooxygenázy (COX). Tento enzym je zodpovědný za tvorbu prostaglandinů, látek zvyšujících citlivost neuronů k bolesti a zvyšujících teplotu. Zánět zmírňuje za pomoci snížení uvolňování mediátorů zánětu z buněk imunitního systému. Doporučená dávka závisí na tělesné hmotnosti a indikaci. Standardní denní dávka na léčbu bolesti či horečky je jedna tableta denně. Obecně se dá říci, že doporučená dávka pro perorální podání je pro dospělé a dospívající od 12 let 400 mg až 3krát denně s časovým rozestupem 4–6 hodin, 20–35 mg/kg hmotnosti pro děti. Maximální denní dávka by neměla překročit 1200 mg. V případě revmatických onemocnění může být dávka i vyšší. Přesnou dávku ale musí vždy stanovit lékař. V takovém případě by neměla být překročena maximální denní dávka 2400 mg.³

Fixní kombinace ibuprofen/paracetamol

Indikace

Lék je určen pro léčbu středně silné až silné bolesti, jako jsou:

- bolesti hlavy,
- menstruační bolesti,
- bolesti zubů,
- revmatická a svalová bolest,
- projevy nachlazení a chřipky,
- léčba bolestí v krku a horečky.

Byla publikována řada studií dokumentujících přínos jednotlivých aktivních látek podávaných jednotlivě nebo

v kombinaci. Studie jsou zaměřeny na dospělou populaci. Všechny studie jednoznačně podporují lepší analgetický efekt kombinované léčby než monoterapie jednotlivými léky.

Pooperační bolest

Studie srovnávala intenzitu bolesti u pacientů po extrakci třetího moláru („zuby moudrosti“). Porovnávala účinnost kombinace ibuprofen/paracetamol 150/500 mg oproti jednotlivým složkám. Byla prokázána jednoznačná superiorita kombinovaného léku.⁴ Další studie porovnávala účinnost u pacientů 16–40 let, kombinovaný lék ibuprofen/paracetamol 200/500 mg oproti jednotlivým složkám. Jednoznačně prokázala lepší efekt kombinace oproti monoterapii.

Další studie porovnávala účinnost kombinace 292,5/975 mg s monoterapií obou látek a placebem. Intenzita bolesti v prvních 48 hodinách byla ve skupině s kombinovaným lékem výrazně nižší nejenom oproti placebo, ale i jednotlivým látkám v monoterapii. Jednoznačně nižší byla i nutnost užívání doplňkové terapie.⁵

Jiná studie porovnávala účinnost ibuprofen/paracetamol 400/1000 mg oproti paracetamolu 1000 mg v monoterapii a kombinaci kodein/paracetamol 30/325 mg u pacientů po rekonstrukční operaci pro karcinom hlavy a krku. Výsledkem byl výrazně lepší analgetický efekt kombinace ibuprofen/paracetamol vůči oběma dalším skupinám.⁶

Pooperační bolest je typickým příkladem bolesti s výraznou zánětlivou komponentou. Léky první volby jsou především NSA. Samotné používání NSA s sebou nese však určitá rizika (gastrotoxická, nefrotoxická, KV toxicita), proto je vhodné tyto léky používat po co nejkratší dobu a pokud možno v nižších dávkách. Právě to umožňuje kombinace NSA s paracetamolem. Z praxe je další velkou výhodou, že tyto léky jsou volně prodejné, a jsou tedy velmi vhodné pro samoléčbu bolesti.

Bolesti zad

Studie porovnávala rychlost nástupu analgezie a míru dosažení analgezie u pacientů s bolestí bederní páteře. Celkem bylo zařazeno 80 dospělých pacientů, byli rozděleni do dvou skupin. První dostávala kombinaci ibuprofen/paracetamol 200/325, druhá skupina ibuprofen 400 mg denně, obě skupiny v dávkování 3× denně. Výsledkem byla lepší a déle trvající analgezie u pacientů s kombinovaným preparátem.

Bolesti v ortopedii

Studie porovnávaly účinnost fixní kombinace ibuprofen/paracetamol 400/1000 mg nebo 200/500 mg s ibuprofenem 400 mg v monoterapii u pacientů podstupujících náhradu kyčelního kloubu. Nebyl pozorován rozdíl mezi pacienty obou skupin s kombinovaným lékem (spotřeba morfinu jako záchranné medikace byla stejná), výrazně vyšší spotřeba záchranné medikace byla u skupiny s monoterapií paracetamolem 1000 mg. Kombinovaný preparát ibuprofen/paracetamol prokázal svoji superioritu.

Závěr

Kombinace ibuprofenu a paracetamolu (200 mg ibuprofenu a 500 mg paracetamolu) je výhodná nejenom jako lék první volby u akutní bolesti, ale velmi dobře nám poslouží i jako záchranná medikace pacientů užívajících opioidní medikaci, ať již se jedná o slabé, nebo silné opioidy. U průlomové bolesti potřebujeme dostatečně silné a rychle nastupující analgetikum. I v tomto případě je vhodné sáhnout po lékové kombinaci.

Kombinovaný preparát ibuprofen/paracetamol (200/400 mg) prokázal jednoznačně velmi dobrý analgetický efekt, který převyšoval tlumení bolesti vedené pouze jednotlivými složkami. Díky nižší gramáži komponent dochází i k nižšímu výskytu nežádoucích účinků a omezují se riziko ze strany gastrointestinálního traktu a kardiovaskulárního systému.

Literatura

1. Prokeš M, Suchopár J. Kombinovaná analgetika-antipyretika a jejich rizika. *Med Praxi* 2015;12(5):247–251
2. Kršiak M. Jak zvýšit analgetickou potenci paracetamolu? *Prakt Lékáren* 2012;8(5):214–216.
3. Příbalová informace výrobku Ibuprofen AL 400 tbl. obd. 100× 400 mg.
4. Merry AF, Gibbs RD, Edwards J, et al. Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2010;104(1):80–8.
5. Daniels SE, Atkinson HC, Stanescu I, et al. Analgesic efficacy of an acetaminophen/ibuprofen fixed-dose combination in moderate to severe postoperative dental pain: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2018;40(10):1765–1776.
6. Sniezek PJ, David G, et al. Randomized controlled trial comparing acetaminophen, acetaminophen and ibuprofen, and acetaminophen and codeine for postoperative pain relief after molar surgery. *Dermatol Surg* 2011;37(7):1007–13.

PRVNÍ VOLNĚ PRODEJNÝ LÉK S KOMBINACÍ PARACETAMOLU A IBUPROFENU

ÚČINEK
až
9h



Silnější účinek* | Rychlá úleva | Šetrná léčba

*CETALGEN je zvláště vhodný k potlačení bolesti, která vyžaduje silnější analgezii, než poskytuje samotný ibuprofen nebo paracetamol.

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název a složení přípravku: CETALGEN 500 mg/200 mg potahované tablety. Jedna tableta obsahuje paracetamol 500 mg a ibuprofen 200 mg. **Indikace:** Tento léčivý přípravek se používá ke krátkodobé léčbě středně silné bolesti jako je bolest hlavy (nikoli migréna), bolest zad, menstruační bolest, bolest zubů, revmatická a svalová bolest, k léčbě symptomů spojených s akutním zánětem horních cest dýchacích a chřipkou, k léčbě bolesti v krku a horečky. Tento přípravek je zvláště vhodný na bolest, která vyžaduje silnější analgezii než samotný ibuprofen nebo paracetamol. CETALGEN je určen pro dospělé od 18 let. **Dávkování a způsob podání:** Pouze pro krátkodobé použití. Nejnižší účinná dávka by měla být užívána po nejkratší možné době nezbytnou pro zmírnění příznaků. Pokud příznaky přetrvávají nebo se zhoršují nebo pokud je nutné tento přípravek užívat déle než 3 dny, měl by se pacient poradit s lékařem. **Dospělí:** Jedna tableta až třikrát denně. Interval mezi dávkami by měl být alespoň šest hodin. Pokud dávka jedné tablety příznaky nezmiří, mohou se užívat až dvě tablety maximálně třikrát denně. Během 24 hodin se nemá užít více než šest tablet. **Starší lidé:** Nevyžadují se žádné zvláštní úpravy dávkování. **Poškození ledvin:** U pacientů s poškozením ledvin je třeba při dávkování ibuprofenu postupovat opatrně. Dávka by měla být posuzována individuálně. Dávka by měla být udržována na co nejnižší hladině a měla by být průběžně sledována funkce ledvin. **Poškození jater:** U pacientů se zhoršenou funkcí jater nebo Gilbertovým syndromem musí být snížena dávka paracetamolu nebo prodloužen interval mezi dávkami. U pacientů s poškozením jater je třeba při dávkování ibuprofenu postupovat opatrně. Dávka by měla být posuzována individuálně a udržována na co nejnižší hladině. **Způsob podání:** Perorální užívání. Tablety se zapíjejí sklenicí vody. Pro minimalizaci nežádoucích účinků se doporučuje, aby pacienti užívali CETALGEN s jídlem. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na ibuprofen, paracetamol nebo na kteroukoli pomocnou látku. U pacientů s anamnézou hypersenzitivních

reakcí (např. bronchospasmus, angioedém, astma, rinitida nebo kopřivka) spojené s kyselinou acetylsalicylovou nebo jinými nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID). Anamnéza gastrointestinálního krvácení nebo perforace v souvislosti s předchozí terapií NSAID. Aktivní nebo opakující se peptický vřed / krvácení v anamnéze. U pacientů s poruchami koagulace, se závažným selháním jater, těžkým selháním ledvin nebo těžkým srdečním selháním (NYHA třída IV). Při současném použití s jinými přípravky obsahujícími NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2) a dávek kyseliny acetylsalicylové nad 75 mg denně. Při současném použití s jinými přípravky obsahujícími paracetamol. Během posledního trimestru těhotenství. **Speciální upozornění:** Riziko spojené s předávkováním paracetamolem je vyšší u pacientů se selháním jater vyvolaným alkoholem bez příznaků cirhózy. Použití paracetamolu ve vyšších než doporučených dávkách může vést k hepatotoxicitě a dokonce k jaternímu selhání a smrti. U pacientů s poruchou funkce jater nebo s anamnézou onemocnění jater, kteří jsou dlouhodobě léčeni ibuprofenem nebo paracetamolem, by měla být v pravidelných intervalech monitorována funkce jater. Pacienti by měli být poučeni, aby neužívali současně jiné přípravky obsahující paracetamol nebo ibuprofen. Gastrointestinální (GI) krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech NSAID kdykoli během léčby, s varovnými příznaky nebo bez nich nebo s předchozí anamnézou závažných GI příhod. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Klinicky významné interakce:** Tento léčivý přípravek (stejně jako jiné přípravky obsahující paracetamol) je kontraindikován v kombinaci s jinými přípravky obsahujícími paracetamol pro zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků. Tento léčivý přípravek (stejně jako všechny ostatní přípravky obsahující ibuprofen a NSAID) je kontraindikován v kombinaci s následujícími látkami: - kyselina acetylsalicylová - souběžné podávání ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylové se obecně nedoporučuje z důvodu zvýšeného výskytu nežádoucích

účinků; - jiné NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2, protože mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků. Dále NSAID mohou zvyšovat účinky antikoagulancií, jako je warfarin. NSAID mohou zhoršovat srdeční selhání, snižovat GFR a zvyšovat hladiny glykosidu v plazmě. Cyklosporin: zvýšené riziko nefrotoxicity. **Těhotenství, kojení a fertilita:** NSAID by se neměly používat během prvních dvou trimestrů těhotenství nebo během porodu, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží potenciální riziko pro plod. Použití v posledním trimestru je kontraindikováno. **Při krátkodobé léčbě doporučeno dávkou tohoto přípravku není proto nutné přerušit kojení.** Použití tohoto léčivého přípravku může u žen narušit plodnost, proto se nedoporučuje pro ženy plánující těhotenství. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Po užití NSAID jsou možné nežádoucí účinky, jako je: závrať, ospalost, únava a poruchy zraku. Pokud pacienti pozorují tyto účinky, neměli by řídit motorová vozidla ani obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté: Bolesti břicha, průjem, dyspepsie, nevolnost, nepříjemné pocity v dutině břišní, zvracení. Zvýšené hladiny alanin aminotransferázy, zvýšená aktivita gama-glutamyl transferázy a změněné hodnoty jaterních testů po podání paracetamolu. Zvýšené hladiny kreatininu a močoviny v krvi. Úplný seznam viz SPC. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní skladovací podmínky. **Velikost balení:** Potahované tablety jsou baleny v blistrech z bílé, PVC/PVDC/Al protlačovací folie odolné proti otevření dětmi, zesílené polyesterovou vrstvou, nebo v tvrdé bílé PVC/PVDC/Al fólii. Každý blister obsahuje 10 tablet. Krabička obsahuje 1 blister (10 tablet) nebo 2 blistry (20 tablet) a příbalový leták. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Datum poslední revize textu SPC:** 3. 3. 2023 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká Republika. **Registrační číslo:** 29/174/19-C

Výdej přípravku není vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku (SPC).

Probiotika v pediatrii

– aktuální poznatky založené na důkazech

MUDr. Zuzana Vančíková, CSc.
ambulace alergologie, klinické imunologie
a dětské pneumologie:

- Imunogen, Poliklinika Hůrka, Sluneční náměstí 15, Praha 13
- Centrum zdraví Palmovka, Zenklova 22, Praha 8

Soužití mikroba a hostitele provází člověka od prvních okamžiků života lidstva i jedince. V posledních desítkách let se objevilo mnoho důkazů pro pozitivní vliv některých mikroorganismů zvaných probiotika na vývoj imunity a zdraví lidí. V počátcích tohoto poznání však studie mnohdy nerozlišovaly jednotlivé kmeny probiotik, a tak byly jejich výsledky nejednoznačné. Situace byla podobná, jako kdybychom hodnotili efekt antibiotik při léčbě různých infekčních onemocnění, aniž bychom rozlišovali, která antibiotika byla použita.

V posledních letech studie s probiotiky již většinou tento aspekt zohledňují, stále jsou v nich však rozdíly v dávkování, načasování, délce a způsobu podávání a také v indikaci. Ve sdělení jsou uvedeny aktuálně nej přesnější poznatky o účincích probiotik u dětí. K nejlépe dokumentovaným patří účinky při léčbě akutní gastroenteritidy, při prevenci průjmu při podávání antibiotik a také při prevenci nozokomiálního průjmu.

V dalších indikacích jsou výsledky rovněž slibné, ale přesto se doporučení evropských a amerických odborných společností liší.

Jednoznačná shoda panuje v tom, že probiotika jsou velmi slibnou léčebnou i preventivní zbraní proti mnoha nemocem, k jejich cílenému a přesnému užití je však třeba nových kvalitních studií.

V posledních letech se zájem moderní medicíny o lidskou mikrobiotu (mikroorganismy, které se běžně vyskytují a replikují na tkáních či v tkáních hostitele, aniž by mu působily zdravotní újmu) výrazně zvýšil. Hromadí se poznatky o jejím vlivu na vývoj imunity, vztah k různým onemocněním a možnost pozitivního ovlivnění zdraví pomocí změny v jejím složení.

Termín probiotikum byl poprvé použit v roce 2001 a jeho definice byla Mezinárodní vědeckou asociací pro probiotika a prebiotika (ISAPP) stanovena takto: „**Probiotika jsou živé mikroorganismy, které, pokud jsou podávány v dostatečném množství, jsou prospěšné zdraví hostitele.**“

Narůstající poznatky o zdravotních benefitech probiotik způsobily i nárůst

jejich výroby. Většinou se jedná o potravinové doplňky, které nepodléhají tak přísným kritériím a kontrole kvality jako léky. Jejich účinnost i bezpečnost není tak přísně testována. Nežádoucích účinků je však při četnosti jejich podávání minimum a vyskytly se zejména u rizikových jedinců. Hodnocení přínosů jejich podávání je komplikované, protože validních studií hodnotících účinnost a bezpečnost podávání probiotik je zatím stále málo. Většina z nich nerozlišuje mezi jednotlivými kmeny, indikací, dávkováním a typem onemocnění. Proto nebylo dosaženo konsenzu o jejich užití ani mezi světovými odbornými společnostmi, jako je Americká gastroenterologická asociace (AGA), Evropská společnost pediatrické gastroenterologie, hepatologie a výživy (ESPGHAN) a Americká pediatrická aka-

demie (AAP). Jsou tedy nezbytné další kvalitní studie, abychom získali dostatek podkladů pro vědecky podložená doporučení.

V následujících odstavcích představuji poslední doporučení odborných společností pro užívání probiotik u dětí.

K nejčastěji užívaným probiotikům patří *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Bacillus*, *Escherichia* a kvasinky *Saccharomyces*.

Průjmová onemocnění

Akutní infekční průjmy u dětí

ESPGHAN doporučuje ke zkrácení a zmírnění akutní gastroenteritidy u dětí užívat *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 nebo *S. boulardii* CNCM I-745 nebo

L. reuteri DSM 17938 nebo *L. rhamnosus* 19070-2 a *L. reuteri* DSM 12246. Při jejich užívání dochází ke zkrácení délky trvání průjmu, při užívání *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 také ke snížení počtu a objemu stolic a zkrácení hospitalizace. Oproti tomu AGA na základě zhodnocení 89 studií užití probiotik k léčbě infekčního průjmu u dětí nedoporučuje. Jejich závěr se opírá o fakt, že většina studií byla provedena v jiných geografických oblastech s jiným genetickým základem, jinými dietními a hygienickými návyky a jinými endemickými patogeny, a jejich výsledky tak nemohou odpovídat severoamerickým poměrům.

Průjem spojený s podáváním antibiotik (AAD)

Léčba antibiotiky narušuje střevní mikrobiotu a může tak vyvolat průjem a bolesti břicha.

Definice AAD je: 3 a více řídkých stolic během 24 hodin, které se objeví během nebo do 6–8 týdnů po podávání antibiotik. Riziko roste s klesajícím věkem a je vyšší také při podávání **aminopenicilinů s klavulanátem nebo bez klavulanátu, cefalosporinů, klindamycinu a antibiotik proti anaerobům.** Riziko také roste s **délkou podávání antibiotika, při komorbiditách, za hospitalizace, a pokud se tato komplikace vyskytla již v minulosti.** Zejména při těchto rizikových faktorech může být k prevenci AAD účinné podávání *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 nebo *S. boulardii* CNCM I-745, jak doporučuje ESPGHAN.

Průjem vyvolaný *Clostridioides difficile* (CDAD)

Tato komplikace se nejčastěji rozvine **při antibiotické léčbě u dětí s chronickým onemocněním, jako je například cystická fibróza.** AGA doporučuje k prevenci infekce *C. difficile* podávání *S. boulardii* CNCM I-745; kombinaci *L. acidophilus* CL1285 a *L. casei* LBC80R; kombinaci *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* a *Bifidobacterium* (*B.*) *bifidum* nebo také kombinaci *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *B. bifidum* a *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*. ESPGHAN doporučuje *S. boulardii* CNCM I-745.

Nozokomiální průjem

Pro prevenci nozokomiálního průjmu podáváním probiotik sice není dostatek důkazů, avšak výsledky dosud publikovaných studií svědčí pro příznivý účinek

podávání *L. rhamnosus* GG ATCC53103, což doporučuje i ESPGHAN.

Nekrotizující enterokolitida (NEC) a pozdní sepse

NEC postihuje zejména novorozence narozené před 32. týdnem gravidity. Prevalence u novorozenců s hmotností pod 1500 g je přibližně 7 %, mortalita je 20 %. Výsledky studií k prevenci NEC probiotiky jsou sice slibné, ale zatím není zcela jasné, které kmeny jsou nevhodnější a nejbezpečnější. Dostupná probiotika jsou zatím také pouze v kvalitě doplňků stravy, nikoliv léčiv. Proto Americká akademie pediatrie (AAP) nepodporuje podávání probiotik nezralým novorozencům, a to zejména těm s hmotností pod 1000 g.

Oproti tomu ESPGHAN připouští při dodržení všech bezpečnostních opatření **(probiotikum musí být dobře charakterizované, čisté, bez příměsí jiných kmenů, nepřenašející a nepřijímající mobilní elementy antibiotické rezistence, neprodukující D-laktát, dítě by nemělo být extrémně nezralé, v kritickém stavu, imunokompromitované, mít centrální žilní katétr nebo krátké střevo)** použití *L. rhamnosus* GG ATCC5313 nebo kombinaci *Bifidobacterium infantis* BB-02 + *B. lactis* BB-12 + *Streptococcus thermophilus* TH-4.

Infekce *Helicobacter pylori*

Infekce *H. pylori* je častá, u dětí je většinou asymptomatická, příznaky se však mohou vyvinout v dospělosti. Spontánní vymizení infekce je nepravděpodobné, proto je nutno ji léčit antibiotiky a inhibitory protonové pumpy. Současné podávání probiotik při této léčbě zvyšuje její účinnost. Nejčastěji byly zkoušeny kmeny *L. rhamnosus* GG ATCC5313, *L. reuteri* DSM 17938 a *S. boulardii* CNCM I-745. ESPGHAN doporučuje *S. boulardii* CNCM I-745.

Zánětlivá střevní nemocnění (IBD)

Pro použití probiotik jako doplňků k léčbě IBD – ulcerózní kolitidy a Crohnovy nemoci – zatím není dostatek důkazů, i když některé studie u dospělých jsou slibné.

Celiakie

Pro podávání probiotik u celiakie neexistuje dostatek důkazů pro jejich účinnost.

Pankreatitida

Pro podávání probiotik u pankreatitidy neexistuje dostatek důkazů pro jejich účinnost.

Funkční gastrointestinální onemocnění

Kojenecké koliky

Kolikovitě bolesti břicha u kojenců jsou náhle vzniklý stav dráždivosti provázený neutišitelným pláčem, křikem, napnutím břicha, přitahováním nožiček k bříšku, zarudnutím v obličejí a cirkomorální bledostí. Jsou definovány jako intenzivní pláč a neklid trávající 3 a více hodin denně po 3 a více dní v týdnu po dobu 3 a více týdnů u kojenců mladších 3 měsíců. Jejich příčina známa není, samovolně ustupují s věkem. Do probiotik jsou při léčbě tohoto problému vkládány značné naděje. Výsledky studií jsou zatím omezené a svědčí pro efekt probiotik **pouze u kojených dětí.** Konkrétně se jedná o kmen *L. reuteri* DSM 17938, toto je také doporučováno ESPGHAN. Pro **prevenci** kojeneckých kolik pomocí probiotik zatím není dostatek důkazů.

Syndrom dráždivého tračníku (IBS)

Doporučení AGA z roku 2020 neshledávají žádné z probiotik prokázané účinné při léčbě IBS. Z později provedených přehledů a metaanalýz však vyplývá, že ke zmírnění obtíží může pomoci užívání *L. rhamnosus* GG ATCC5313 nebo *L. reuteri* DSM 17938.

Funkční zácpa

Účinek probiotik při léčbě funkční zácpy zatím nebyl prokázán. Proto jejich podávání není žádnou z odborných společností doporučováno.

Regurgitace

Pro podávání probiotik ke zmírnění regurgitace zatím není dostatek důkazů, jako neslibnější se ukazuje *L. reuteri* DSM 17938.

Atopický ekzém, alergie, astma

Za jednu z možných příčin rozvoje alergických onemocnění a astmatu je považován nesprávný vývoj imunity již od narození. Příčinou je patrně nedostatek adekvátních stimulů v patřičných etapách vývoje imunity. K nápravě by mohlo přispět podávání probiotik. Odkdy a která jsou vhodná, je však stále otázkou. Nejvíce studií bylo provedeno s cílem

prevence atopického ekzému. V roce 2015 doporučila Světová alergologická asociace (WAO) na základě výsledků těchto studií podávání probiotik **těhotným (od 35. týdne) a kojícím ženám a jejich dětem do 2 let věku jako prevenci atopického ekzému u dětí, které mají zvýšené riziko jeho rozvoje (za zvýšené riziko je považováno alergické onemocnění u biologických rodičů či sourozenců)**. Preventivní efekt se týkal pouze atopického ekzému, nikoliv jiných alergických onemocnění.

Prevence potravinových alergií podáváním probiotik dosaženo nebylo.

Všechny studie zabývající se prevencí alergie pomocí probiotik mají značné

nedostatky, mnohdy nerozlišují jednotlivé kmeny, neuvádějí dávkování ani délku podávání. Proto je váha těchto doporučení slabá. K nejvíce prozkoumaným a nejčastěji podávaným probiotikům v tomto ohledu patří *L. rhamnosus* GG ATCC5313.

Prevence astmatu a alergické rýmy podáváním probiotik zatím prokazatelně dosaženo nebylo.

Závěr

Probiotika skýtají rozsáhlé možnosti prevence i léčby řady onemocnění. V jejich přesném využití jsme však teprve na počátku poznání. Do-

sud provedené studie mnohdy nespĺňují kritéria evidence-based medicine, a proto musíme čekat na další, kvalitnější. Z uvedeného přehledu vyplývá, že ani renomované odborné společnosti se často neshodnou ve svých doporučeních, ale jsou zatím jediné, které nám alespoň trochu usnadňují orientaci v množství informací a studií s probiotiky.

V budoucnu se jistě dočkáme preciznějších doporučení, obdobných, na jaká jsme zvyklí při používání opaku probiotik – antibiotik. Budeme vědět, na která onemocnění jsou vhodná konkrétní probiotika, v jakém dávkování a jak dlouho je nutné je podávat.

Literatura

1. Szajewska H, Canani RB, Domellöf M. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: Position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *JPGN* 2022;76: 232–247.
2. Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2020;159:697–705.
3. Deporter L, Vandenplas Y. Probiotics in pediatrics. A review and practical guide. *Nutrients* 2021;13: 2176.
4. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J* 2015;8,1–13 .
5. Cuello-Garcia CA, Brozek JL, Fiocchi A, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:952–961.
6. Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin. Immunol* 2014;69, 590–601.

Inzerce

Doporučujeme



STO LET ČESKÉ DERMATOVENEROLOGIE

Petr Arenberger, Petra Hátlová, Monika Arenbergerová

Přinesl k nám syfilis opravdu Kryštof Kolumbus? Je akné nemocí lhářů? Jak se léčila lupénka ve starém Egyptě a jak se léčí dnes? Odpovědi na tyto i mnohé další otázky přináší strhující příběh dějin dermatologie, který vychází knižně při příležitosti stého výročí založení České dermatovenerologické společnosti.

AXONITE
nakladatelství
lékařské literatury



K dostání u vašich knihkupců nebo na www.axonite.cz