

14. SETKÁNÍ LÉKAŘŮ ČR A SR SMETANŮV DŮM V LITOMYŠLI

ASTMA, ALERGIE, IMUNITA A MEZIOBOROVÉ SOUVISLOSTI

Pátek, 15. května 2015

12.00 Zahájení

MUDr. Jiří Novák, MUDr. Otakar Hunák, Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc

12.10–12.30

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc. Čestný předseda ČLS. Ved. lékař oddělení klinické endokrinologie a osteocentra, ÚVN Praha a 1. LF UK

Glukokortikoidy a dalšími hormony indukovaná osteoporóza

12.30–12.45

Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc. Přednosta Dětské kliniky LF UK a FN Hradec Králové

Glukokortikoidy navozená osteoporóza v dětském věku

12.45–13.05 Diskuze – moderuje MUDr. Novák

13.05–13.20

Doc. MUDr. Peter Čižnár, PhD. 1. dětská klinika LFUK a DFNSP Bratislava

Eozinofilné ezofagitídy u detí

13.20–13.35 Diskuze – moderuje MUDr. Novotná

13.35–13.50

MUDr. Eva Jílková. Zdravotní ústav, odd. očkování a cestovní medicíny. Ústí nad Labem

Sérologické přehledy 2013 a očkování v ČR

Koreferát. Prim. MUDr. Eva Daňková, CSc. Immunia, Praha

Alergie na očkovací látky

13.55–14.10 Diskuze – moderuje MUDr. Daňková

Přestávka

14.10–14.45

14.45–15.05

Prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc. Přednosta Ústavu klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN HK

Imunitní a neuroendokrinní soustavy = funkční jednota; základy psychoneuroimunologie

15.05–15.20 Diskuze – moderuje Doc. Masopust

15.20–15.40

MUDr. Jiří Novák. Klinická imunologie a alergologie při Ústřední vojenské nemocnici, Praha

Autoimunitní limbické encefalitis

15.40–15.55 Diskuze – moderuje MUDr. Novotná

15.55–16.10

Doc. MUDr. Jiří Masopust, PhD. Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Imunitní změny u závažných duševních onemocnění

16.10–16.20 Diskuze – moderuje prof. Krejsek

16.20–16.35

Doc. MUDr. Karel Ettler, CSc. Přednosta kliniky nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK Hradec Králové

Pruritus

16.35–16.50 MUDr. Nina Benáková, PhD. Dermatovenerologická klinika VFN Praha

Atypická chronická urtikarie u dítěte

16.50–17.00 Diskuze – moderuje MUDr. Benáková

17.00

MUDr. Novák – ukončení odborného programu prvního dne

19.00

Společenský večer

Koncert: Jaroslav Svěcený (housle) a Miloslav Klaus (španělská kytara).

Na programu Niccoló Paganini, Mauro Giuliani, Filippo Gragnani, J. S. Bach, John Williams, Ástor Piazzolla, Gabriel Fauré, Jaroslav Svěcený. Smetanův dům.

20.30

Večer na zámku

Sobota, 15. května 2015

7.30–8.15

Podkroví Smetanova domu (vchod napravo od hlavního).

Workshop pro přihlášené: Lékové alergie u dospělých i dětí

MUDr. Bronislava Novotná, PhD. Alergologie, Interní gastroenterologická klinika MU FN Brno

MUDr. Zlatava Jirsenská. Klinika dětských infekčních nemocí, Fakultní dětská nemocnice Brno

8.30–8.45

MUDr. Vladimír Koblížek, PhD. Pneumologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Překryvný syndrom astmatu a CHOPN

8.45–9.00 Diskuze – moderuje prim. MUDr. Jarmila Fišerová, CSc. Ústí nad Labem

9.00–10.00 Diskuzní blok. Úvodní přednášky moderátorů po 5 minutách

9.00–9.20

MUDr. Jiří Novák. Klinická imunologie a alergologie při Ústřední vojenské nemocnici, Praha

Léčba astmatu malých dětí

9.20–9.40

Doc. MUDr. Milan Teřl, PhD. Klinika pneumologie a ftizeologie, FN a LF UK v Plzni

Léčba astmatu dospělých

9.40–10.00

MUDr. Zlatava Jirsenská. Klinika dětských infekčních nemocí, Fakultní dětská nemocnice Brno

Lékové alergie versus infekční exantémy

10.00–10.30

Přestávka

10.30–10.45

Doc. MUDr. Milan Teřl, PhD. Klinika pneumologie a ftizeologie FN a LF UK v Plzni

Záněty plic a průdušek u těhotných a kojících žen

10.45–11.00 Diskuze – moderuje MUDr. Novotná

11.00–11.15

MUDr. Sáva Pešák. ÚKIA LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Alergie na řepku olejků

11.15–11.30 Diskuze – moderuje prim. MUDr. Irena Krčmová, CSc.

11.30–11.45

MUDr. Bronislava Novotná, PhD. Alergologie, Interní gastroenterologická klinika MU FN Brno

Spolupráce alergologa s jinými obory

11.45–12.00 Diskuze – moderuje MUDr. Irena Krčmová

12.00

Zakončení. Prof. Krejsek, MUDr. Novotná, Doc. Čižnár, MUDr. Novák

OBSAH

Hormonálně indukovaná osteoporóza	9
Jaroslav Blahoš 1. LF UK a ÚVN Praha	
Glukortikoidy navozená osteoporóza v dětském věku	13
Milan Bayer Dětská klinika LF a FN v Hradci Králové	
Eozinofilné ezofagitídy u dětí	17
Peter Čižnár 1. dětská klinika LFUK a DFNSP Bratislava	
Sérologické přehledy 2013 v České republice	21
Eva Jílková Zdravotní ústav se sídlem v Ústí nad Labem, odd. očkování a cestovní medicíny	
Alergie na očkovací látky	25
Eva Daňková Immunia spol s.r.o.	
Soustavy imunitní a neuroendokrinní – funkční jednoty; základy psychoneuroimunologie	29
Jan Krejsek Ústav klinické imunologie a alergologie Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové	
Autoimunitní limbické encefalitidy	33
Jiří Novák Alergologie a klinická imunologie při ÚVN Praha	
Pruritus	39
Karel Ettler Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK Hradec Králové	
Atypická chronická urtikarie u dítěte	45
Nina Benáková Dermatovenerologická klinika VFN Praha	
Astma malých dětí a jeho léčba dle GINA 2015	49
Jiří Novák Alergologie a klinická imunologie při ÚVN Praha	
Záněty plic a průdušek u těhotných a kojících žen	57
Milan Teřl Klinika pneumologie a ftizeologie FN a LF UK v Plzni	

Alergie na řepku olejku.....	61
Sáva Pešák ÚKIA LF MU a FNUSA Brno	
Spolupráce alergologa s jinými odbornostmi	65
Bronislava Novotná Alergologie, interní gastroenterologická klinika MU, FN Brno	

Hormonálně indukovaná osteoporóza

Jaroslav Blahoš
1. LF UK a ÚVN Praha

Hormonálně indukovaná osteoporóza

Jaroslav Blahoš 1. LF UK a ÚVN Praha

Kost jako velmi aktivní orgán podléhá regulačním mechanismům, k nimž patří i hormonální systém. V praxi platí, že nejvýraznější vliv mají glukokortikoidy, které ovlivňují jak buněčnou, tak i minerální složku kosti. Buněčný efekt zahrnuje vliv na všechny aktivní kostní buňky, tj. osteoblasty, osteoklasty a osteocyty. Sféra minerální se týká především nedostatku vápníku (snížená střevní absorpce a zvýšené vylučování ledvinami). K dalším hormonálním vlivům na kost se mohou uplatnit zejména patologické stavy štítné žlázy, příštítných tělísek a sexageny. Autor poukazuje na vliv hormonálních interakcí i individuální dispozice pacienta.

Glukortikoidy navozená osteoporóza v dětském věku

Milan Bayer

Dětská klinika LF a FN v Hradci Králové

Glukortikoidy navozená osteoporóza v dětském věku

Milan Bayer

Dětská klinika LF a FN v Hradci Králové

Vývoj kostní hmoty je během dětství a dospívání nerovnoměrný s maximy v prvních třech letech života a v období pubertálního spurtu. Glukokortikoidy (GC) se v pediatrii používají u řady indikací v různých specializovaných oborech – revmatologie, neurologie, onkologie, pneumologie, nefrologie, gastroenterologie. Svými účinky mají negativní vliv na remodelaci (obnovu starší tkáně) i modelaci (absolutní nárůst) kostní hmoty. Ve skeletu působí GC přímo na všechny typy kostních buněk. Nepřímé působení spočívá v ovlivnění homeostázy Ca, účinku na svalovou tkáň a změny funkce endokrinního systému. Zpočátku stoupá resorpce kosti stimulací osteoklastů a potlačením jejich apoptózy, ale postupně dominuje pokles formace kostní tkáně. Dochází k útlumu diferenciací a funkce osteoblastů, vzestupu jejich apoptózy a k podpoře tvorby adipocytů. Klesá produkce kolagenu I. typu a růstových faktorů. Stav vede k úbytku trabekulární kosti, jejíž ohromný povrch zajišťuje metabolické pochody. V osteocytech dochází k poruše funkce mechanosenzoru a v kostní hmotě vážne oprava mikrofraktur. Nejsou ušetřeny ani chondrocyty, jejichž proliferace klesá a dochází k poruše ultrastruktury růstové ploténky. Kostní hmoty působením GC rychle ubývá hlavně v prvních měsících léčby. Riziko zlomeniny stoupá s denní i kumulativní dávkou. Nebezpečné je zejména opakování terapie GC během roku. Ve svalové tkáni tlumí GC proteosyntézu snížením transportu aminokyselin, indukci proteolýzy je navozen katabolický stav. Regenerace svalu je potlačena a vzniká steroidní myopatie. Důsledkem toho nemají buňky periostu dostatečnou stimulaci a nastává úbytek kosti z inaktivity, což prohlubuje pokles její mechanické odolnosti. Ve střevní sliznici GC omezují transport kalcia z lumen střeva, v ledvinách pak tlumí jeho tubulární reabsorpci, takže stoupá kalciurie. Celkovým výsledkem je negativní kalciová bilance. V rámci endokrinního systému GC snižují syntézu IGF-I a gonadotropinů, což vede k opoždění nástupu puberty. Dávka a trvání expozice GC je nepřímo úměrná mechanické odolnosti kosti a přímo úměrná riziku fraktury. Citlivost organismu vůči GC je individuální a závisí na řadě faktorů (absorpce, distribuce, počet a afinita receptorů, polymorfismus genu pro GC receptor). Bezpečně nízká terapeutická dávka GC proto neexistuje. U dětí, které musí podstoupit kortikoterapii, je vhodné provést denzitometrické vyšetření bederní páteře před terapií a znovu po šesti měsících léčby k určení trendu hodnot. Dále je nutné monitorovat míru kalciurie a koncentraci parathormonu v krvi. Ke snížení rizika vzniku GC navozené osteoporózy je třeba podávat GC v nejnižší nutné dávce po nejkratší možnou dobu, vhodná je alternativní cesta podání (lokálně; inhalačně). Doporučení pro čistě pediatrickou populaci k dispozici nejsou. Vždy je na místě přiměřená fyzická aktivita a suplementace kalcie a vitamínem D. Zaručeně bezpečná a účinná terapie GC navozené osteoporózy neexistuje. Bisfosfonáty se u dětí preventivně nepodávají, ale při již vzniklé osteoporóze a zejména při osteoporotické zlomenině indikovány jsou. Do budoucna slibnou se jeví biologická léčba denosumabem či protilátkami proti sklerostinu. Poškození kostní hmoty při terapii GC je z hlediska remodelace do určité míry reversibilní, neboť dochází pouze k zeslabení kostních trámčů bez jejich perforací. Ve vztahu k modelaci kosti je však situace závažnější, protože expozice GC organismu brání dosažení geneticky předurčeného maximálního množství kostní hmoty, tzv. „peak bone mass“.

Geozinofilné ezofagitídy u detí

Peter Čižnár

1. detská klinika LFUK a DFNSP Bratislava

Eozinofilné ezofagitídy u detí

Peter Čižnár

1. detská klinika LFUK a DFNSP Bratislava

Eozinofília v periférnej krvi, alebo v tkanivách sa spája s celým radom chorôb ako sú hypereozinofilný syndróm, helmintózy, alergie, granulomatózne vaskulitídy, imunodeficiencie a eozinofilné gastrointestinálne choroby. Eozinofilná ezofagitída, gastritída a kolitída sú zriedkavé, chronické, primárne poruchy. Diagnostika a liečba je komplexná a vyžaduje multidisciplinárny prístup, ktorý zahŕňa gastroenterológa, alergológa – klinického imunológa a patológa. Tejto problematike sa v posledných rokoch venuje veľká pozornosť pretože incidencia týchto chorôb je na vzostupe a efektívna liečba z dlhodobého hľadiska stále chýba.

Spoločným znakom celej skupiny je infiltrácia steny gastrointestinálneho traktu eozinofilmi, čoho dôkazom je bioptické vyšetrenie sliznice. V prípade eozinofilnej ezofagitídy sú spúšťačom potravinové antigény (proteíny), ale presný mechanizmus, podobne ako v prípade ostatných porúch ostáva neznámy. Eozinofilná ezofagitída je non-IgE alergické zápalové ochorenie, ktoré postihuje všetky vekové skupiny. Klinický obraz podľa veku postihnutia charakterizuje predovšetkým dysfágia a bolesti brucha, pripomínajúce gastroezofagovú refluxnú chorobu. Viac ako 50% pacientov má súčasne atopické alergické ochorenie ako alergickú rinitídu, astmu alebo atopický ekzém. Diagnostika je založená na klinickom obraze, histologickom náleze a odpovedi na liečbu. Eliminačná diéta je najdôležitejšou časťou liečby, ale niektorí pacienti vyžadujú farmakoterapiu kortikoidmi. V súčasnosti sú v klinickom skúšaní prípravky cielenej biologickej liečby.

Sérologické přehledy 2013 v České republice

Eva Jílková

Zdravotní ústav se sídlem v Ústí nad Labem,
odd. očkování a cestovní medicíny

Sérologické přehledy 2013 v České republice

Eva Jílková

Zdravotní ústav se sídlem v Ústí nad Labem, odd. očkování a cestovní medicíny

Sérologické přehledy (SP) představují příklad prevalenční průřezové epidemiologické studie – v reprezentativním vzorku populace jsou vyhodnocovány výsledky sérologického vyšetření protilátek proti vybraným nákazám. V České republice jsou SP prováděny od roku 1960 (poprvé pro surveillance poliomyelitidy) a svými výsledky nemají na světě obdoby. Poskytují cenný materiál o imunitním stavu obyvatelstva a zásadní podklady pro závažná rozhodnutí o intervencích do očkovacích programů.

Cíl SP: Výsledky sérologických přehledů se využívají

- jako podklad pro monitorování očkovacích programů a hodnocení ochranného efektu vakcinace
- pro plánování intervenčních zásahů do očkování (stanovení optimálního očkovacího kalendáře v ČR)
- mohou mít řadu dalších praktických výstupů (další protiepidemická opatření, sérová banka.)

V roce 2013 víceúčelové SP realizovaly Zdravotní ústavy v Ústí nad Labem v Ostravě. Bylo vyšetřeno 3112 osob ve věku 1–64 let, ve všech krajích ČR náhodně vybranými lékaři v náhodně vybraných 30 okresech.

Děti a mladí dospělí byli vyšetřeni ve věku od 1 do 24 let v jednoletých věkových skupinách (vždy po 100 respondentech). Dospělí starší 25 let byli vyšetřeni v pětiletých věkových skupinách také po 100 osobách. Na doporučení Národní imunizační komise (NIKO) byly v SP 2013 vyšetřeny protilátky proti příušnicím, spalničkám, virové hepatitidě B (VHB) a dávivému kašli. Důvodem pro volbu uvedeného spektra infekcí byly u **příušnic** již čtvrtým rokem probíhající epidemie v různých krajích ČR (např. v roce 2012 – 3 902 případů, v plně proočkované populaci: 95,8–100 %). Výsledky: séropozitivita protilátek byla zjištěna v průměru pouze u 53,3 % populace. Nejvnímavější věkovou skupinou jsou osoby ve věku 15–24 let (pouze 33,2–36,4% séropozitivních). Prevalence protilátek v populaci je v porovnání s výsledky SP z roku 2001 je významně nižší, zejména u osob očkovaných před více než 5 lety. Kolektivní imunita není dostatečná.

Zvýšený výskyt **spalniček** jsme dosud nezaznamenali, ale potýká se s nimi mnoho evropských zemí (v ČR v období před SP nejvíce 22 případů bylo hlášeno v 2012). Otázka zní – je kolektivní imunita dostatečná? Výsledky: Prevalence protilátek v plošně očkované populaci (tj. do 44 let) je vysoká a pohybuje se v rozpětí 77–100 %. Nejnižší séropozitivita byla zjištěna u věkové skupiny 40–44 let (77 %). Jsou to osoby, které byly očkovány v ČR jako první (vakcinace zahájena 1969) a často u nich nedošlo k dodatečnému podání druhé dávky. Následují věkové skupiny 35–39 a 30–34 let. V porovnání se SP z 2001 nedochází k poklesu postvakcinační imunity a v případě výskytu spalniček je vhodné jak preventivní tak restriktivní opatření cílit na uvedené věkové skupiny.

V případě **hepatitidy B** je situace odlišná. Její výskyt pozvolna klesá (ročně hlášeno 100–150 případů). V roce 2013 dosáhla 12let věku kohorta dětí, které byly očkovány v kojeneckém věku proti VHB a končí tedy očkování 12letých. Je vhodné posoudit úspěšnost, výhody a nevýhody takto nastaveného očkovacího programu. Výsledky: séropozitivita antiHBs protilátek v populaci podléhající pravidelnému očkování je 84–93 %. V úvahu je nutné vzít, že k poklesu protilátek může fyziologicky docházet v čase a negativita neznamená, že dotyčná osoba je vnímavá. Byly zjištěny pouze 2 případy HBsAg +. Zavedení zvláštního a pravidelného očkování koreluje s pozitivním vývojem epidemiologické situace.

Jsme svědky nárůstu případů **pertuse** (1233 případů v roce 2013, 2521 v 2014!), dokonce došlo k úmrtím malých dětí do jednoho roku věku. Proto bylo v roce 2009 zařazeno do očkovacího kalendáře dětí přeočkování proti pertusi (dTaP+polio) u desetiletých, přeočkování (dTap) je doporučováno i dospělým, jako prokazatelným zdrojům především pro dosud vnímavé kojence. Pro další strategické rozhodování je velmi cenné zjištění, jak dlouho protilátky po očkování a přeočkování přetrvávají. Výsledky: Pro zhodnocení výsledků jsou důležité tři skutečnosti – 1) v plně proočkované populaci je obtížné odlišit postvakcinační a postinfekční protilátky, 2) není znám sérologický korelát protekce proti pertusi a 3) pertusí může onemocnět osoba, která má kompletní očkování a dokonce i která pertusi již prodělala. Séropozitivita slouží jako průkaz imunitní odpovědi na vakcinaci, ale nevypovídá o ochraně před infekcí a onemocněním. Po očkování byla prokázána u vyšetřených dětí 100 % séropozitivita. Velmi rychle ale dochází k poklesu protilátek, např. u 4letých přetrvává séropozitivita pouze u 70 % dětí. Výsledky u dospělé populace potvrzují, že významný počet onemocnění není diagnostikován – vysoké hladiny protilátek u 4,7 % osob zřejmě představují recentní infekci.

Závěrečnou zprávu a výsledky SP obdržely dotčené odborné společnosti, SZÚ, KHS a NIKO.

Financováno z prostředků MZ ČR.

Alergie na očkovací látky

Eva Daňková
Immunia spol s.r.o.

Alergie na očkovací látky

Eva Daňková

Immunia spol s.r.o.

Světová zdravotnická organizace (WAO) doporučila dělit hypersenzitivní reakce na léky včetně vakcín na dva obecné typy reakcí: okamžité a opožděné. Hypersenzitivní reakce tvoří jednak imunologicky mediované reakce, které lze v širším slova smyslu považovat za reakce alergické a jednak reakce, které jsou spouštěny neimunologickými mechanismy.

Množství pravých alergických reakcí je neznámé, odhaduje se na 1 : 50 000 až 1 000 000 očkovaní. Závažné anafylaktické reakce jsou těžko předvídatelné, naštěstí jsou raritní. Výskyt je různý dle druhu vakcín a je asi 1 : 1 000 000 až 1 : 1 500 000 aplikovaných dávek.

1) Okamžité reakce začínají během několika minut až do jedné hodiny po očkovaní. Mezi tyto reakce patří život ohrožující anafylaxe, zprostředkované IgE i non-IgE mechanismy.

2) Opožděné reakce se objeví několik hodin až dnů po podání. Tyto reakce mohou být způsobeny mnoha různými mechanismy, ale jsou jen zřídka zprostředkované IgE protilátkami.

Po očkovaní se mohou vyskytnout všechny typy základních imunopatologických reakcí dle klasického dělení Gella a Coombsa, tedy mediované IgE protilátkami (I. typ) cytotoxické reakce (II. typ), reakce mediované imunokomplexy (III. typ) a buňkami mediované opožděné reakce.

Rozvoj imunologicky mediováných chorob, například astmatu, roztroušené sklerózy, zánětlivých onemocnění střev jako důsledek očkovaní nemá podporu v odborné literatuře. Na druhé straně se ukazuje že genetická výbava jedince, která ovlivňuje též hormonální, enzymatické i imunologické reakce organismu má vliv na rozvoj postvakcinační imunity i reakcí po očkovaní. Při revakcinaci dětí s předchozí alergickou reakcí na očkovaní je třeba zvážit poměr rizik a výhod očkovaní, pokud možno volit jinou vakcínu a jako premedikaci použít antihistaminika či kortikoidy.

Soustavy imunitní a neuroendokrinní – funkční jednotka; základy psychoneuroimunologie

Jan Krejsek

Ústav klinické imunologie a alergologie

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice

Hradec Králové

Soustavy imunitní a neuroendokrinní – funkční jednotka; základy psychoneuroimunologie

Jan Krejsek

Ústav klinické imunologie a alergologie

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Každý člověk je od samého počátku života, tj. spojením pohlavních buněk, vystaven nespočetnému množství podnětů, které přicházejí z vnějšího světa i z vnitřního prostředí. Tyto podněty působí kvalitativně, kvantitativně v kombinacích, které nikdy nebudeme schopni plně popsat. Vnitřní i vnější proměny působí na každého jednotlivce v kontextu jeho genetické dispozice. Mnohé z nich ovlivňují prepis genů tzv. epigenetickými mechanismy. Je tedy zřejmé, že zásadní proměny životních podmínek lidí nejvyspělejších společenstev se zásadně odlišují od přírodních životních podmínek, kterým bylo lidstvo jako celek ještě před několika generacemi vystaveno. Biologická podstata člověka nemůže reagovat na proměny životních podmínek dostatečně rychle. Výsledkem je prudký nárůst výskytu imunopatologických onemocnění a také duševních nemocí či poruch.

Nemělo by být překvapením, že zdravotní obtíže způsobené poruchami funkcí imunitní soustavy a soustavy nervové, jsou na vzestupu. Důvodem je úloha obou jmenovaných soustav v udržování stálého vnitřního prostředí, homeostázy. Jak imunitní, tak nervová soustava jsou soustavami informačními. Oba systémy jsou schopny identifikovat proměny vně i uvnitř těla. Každý z nich identifikuje odlišné příčiny narušení homeostázy. Svým propojením vytváří jednotící soustavu. Kognitivní interakce lze považovat za součást obranných mechanismů. Zapojují se okamžitě, vyhodnocují situaci, zajišťují bezprostřední reakci a anticipují příští potřeby člověka. Autonomní nervový systém reaguje okamžitě na veškeré podněty, včetně podnětů, které v dalších etapách budou předmětem imunitní odpovědi. Zde je velmi vhodným příkladem trávicí trakt, jeho inervace a fyziologické reakce, které jsou řízeny nervovou soustavou, např. peristaltika, tvorba hlenu atd.. Tyto reakce jsou nejčasnější reakcí na možné škodlivé podněty. Ruku v ruce s těmito podněty působí efektorové imunitní mechanismy, např. sekreční protilátky, antimikrobiální peptidy. Není-li škodlivý podnět neutralizován těmito postupy, rozvíjí se postupně krok za krokem další fáze obranného zánětu na střevní sliznici. Výsledkem jsou další efektorové imunitní mechanismy, které doplní první linii obrany. Lokální obranný zánět ovlivní systémovou imunitu. Vede také k modulaci nervové soustavy produkcí cytokinů, neuromediátorů, které jsou uvolňovány do cévního řečiště a vstupují do mozku přes krevně mozkovou bariéru. Komunikace s CNS probíhá i po nervových vláknech. Výsledkem jsou změny na úrovni CNS, které se projevují jako tzv. „sickness behavior“. Tuto reakci musíme vnímat jako součást komplexních obranných kroků člověka.

V současnosti máme obrovské množství experimentálních i klinických nálezů, které ukazují na strukturní i funkční provázání nervové soustavy a soustavy imunitní. Imunitní buňky jsou schopny produkovat informační molekuly primárně fungující v nervovém systému a mají pro tyto „neuromediátory“ odpovídající receptory. Buněčné struktury nervové tkáně jsou schopny produkovat cytokiny a mají pro ně odpovídající receptory. Imunitní tkáně a orgány jsou inervovány. Buňky imunitní soustavy a humorální působky tvořené imunitou vstupují a vystupují přísně regulovaně do CNS. Osa neuroendokrinních regulací zprostředkovaná hypothalamem, hypofýzou a nadledvinkami představuje zásadní regulační prvek, který má zabránit rozvoji poškozujícího zánětu. Jejím prostřednictvím je mimo jiné regulován dopad fyzické i psychické zátěže na organismus. Rozsáhlé klinické zkušenosti ukazují, že záněťová reakce významně ovlivňuje psychické aktivity jedince. Důkazy přináší i biologická terapie cytokiny, která může

významně ovlivnit psychiku léčené osoby. Jsou nacházeny objektivní abnormality funkcí imunitní soustavy u nemocných s chorobami nervové soustavy, např. depresí. Důvodem může být snížená dostupnost tryptofanu, který je metabolizován do neuromediátorů. Tryptofan je rozkládán některými složkami střevní mikrobioty. To naznačuje ovlivnění neuropsychických procesů střevní mikroflórou. Zánětová reakce charakteristická aktivitou subsetu Th1 T lymfocytů a produkcí interferonu gamma indukuje četné regulační prvky, které mají utlumit potenciálně poškozující složky zánětu. Interferon gamma konkrétně zesiluje tvorbu enzymu dioxygenázy-1 (IDO), který rovněž metabolizuje tryptofan. Vzniklé metabolity tryptofanu snižují aktivitu potenciálně poškozujících subsetů Th1 a Th17. Zvyšují tvorbu regulačního subsetu Treg. Výsledkem je regulace poškozujících složek zánětu, která je však „zaplácena“ nízkou dostupností tryptofanu s negativními důsledky pro psychiku projevující se jako deprese ať už v jednorázových situacích způsobených např. akutní infekcí nebo u dlouhodobých stavů spojených s neregulovaným poškozujícím imunopatologickým zánětem.

Struktury mozku jsou vysoce náchylné k poškození způsobeném např. absencí informačních molekul charakteru růstových faktorů pro neurony, energetickou deprivací nebo oxidačním stresem. Oxidační stres vede ke vzniku vnitřních signálů poškození DAMP (Damage Associated Molecular Patterns), které jsou identifikovány prostřednictvím receptorů PRR (Pattern Recognition Receptors) s následným rozvojem zánětové reakce. Vzory DAMP v CNS představují i konformačně změněné bílkoviny, např. amyloid beta či tau proteiny. Tyto poškozené bílkoviny již nejsou řízeně rozkládány v proteasomech a tak recyklovány. Naopak, konformačně abnormální bílkoviny se ukládají v mozkové tkáni a slouží jako vzory DAMP. Překvapivě musíme konstatovat, že neurodegenerativní nemoci charakteru Alzheimerovy choroby jsou svou povahou zánětové. Podle tohoto konceptu jsou již v klinických pokusech testovány možnosti „vakcinace“ proti této nemoci nebo je aplikována biologická terapie.

Je nepochybné, že v blízké budoucnosti budeme mít další, pravděpodobně zásadní, informace, které prohloubí naše znalosti psychoneuroimunologických regulací. Na jejich základě bude pravděpodobně možné novým způsobem terapeuticky ovlivnit duševní choroby a imunopatologické nemoci. Za důležitější však považujeme pravděpodobnou možnost, že vhodnými zásahy do imunitních reaktivit jedince, zprostředkovanými např. terapeutickou manipulací se střevní mikrobiotou, bude možné zabránit vzniku a rozvoji poškozujícího zánětu a snad i pozitivně ovlivnit duševní zdraví.

Autoimunitní limbické encefalitidy

Jiří Novák

Alergologie a klinická imunologie při ÚVN Praha

Autoimunitní limbické encefalitidy

Jiří Novák

Alergologie a klinická imunologie při ÚVN Praha

Autoimunitní limbické encefalitidy (LE) je skupina zánětlivých onemocnění mozku, postihující především funkce limbických struktur v jeho mediální temporální oblasti. Jde zejména o amygdalu a hipokampus, ale někdy současně i jiné oblasti centrálního a periferního nervového systému. Patogenní mechanismy jsou zde založeny na imunitních procesech. Poprvé byla diagnóza limbické autoimunitní encefalitis stanovena v r. 1968. Potom se udávalo, že se LE vyskytují extrémně vzácně a jsou téměř výlučně spojeny s maligními nádory. Byla známa i jejich velmi špatná prognóza pro neúčinnost jakékoli léčby. Tyto údaje se však dnes již spíše týkají dříve známých LE.

Původně popisované limbické encefalitidy vytvářejí skupinu onemocnění, která byla definována ještě před začátkem 21. století objevem **NITROBUNĚČNÝCH AUTOPROTILÁTEK, REAGUJÍCÍCH S ANTIGENY UVNITŘ NEURONŮ**. Pro blízký vztah k tumorům se tyto intracelulární antineurální protilátky nazývají také protilátky paraneoplastické nebo onkoneurální. Zjištění těchto autoprotilátek podpořilo úvahy o autoimunitním původu LE. Jejich průkaz dnes rozhoduje o diagnostice jednotlivých druhů LE a usnadňuje orientaci v klinických souvislostech. Např. pro LE s protilátkami anti-Hu je typický současný výskyt malobuněčného plicního karcinomu, pro protilátky anti-Ma2 tumory germinálních buněk testes. I dalším nálezům protilátek (anti-CV2/CRMP5, Ampiphysin a jiné) odpovídají konkrétní tumory. Hlavním imunopatogenním činitelem jsou u této skupiny limbických encefalitid mechanismy závislé na cytotoxických T-lymfocytech.

V r. 2001 byla objevena **SKUPINA LE S PROTILÁTKAMI PROTI POVRCHOVÝM STRUKTURÁM NEURONŮ**, konkrétně proti napěťově řízeným draslíkovým kanálům (VGKC). Později bylo zjištěno, že cílem těchto protilátek není přímo iontový kanál, ale proteiny s ním vázané v komplexech – LGI1, CASPR2, DPPX a contactin. Tato postupně se rozšiřující skupina LE jeví některé vlastnosti odlišné od předchozí skupiny klasických LE s protilátkami nitrobuňečnými. Od roku 2010 nastává období prudkého nárůstu poznatků o nově objevovaných limbických encefalitidách s povrchovými protilátkami. Tyto autoprotilátky jsou zaměřeny zejména proti epitopům na neuronálních membránách, synaptickým proteinům a receptorům a také proti bílkovinám secernovaným do synaptických štěrbin. Jejich tvorba přibližně u poloviny pacientů s nádory nesouvisí. K primárním patogenním účinkům povrchových autoprotilátek dochází většinou jejich přímým působením na cílové antigeny. LE s protilátkami proti povrchovým strukturám se v podobě nově stanovených diagnóz představují, alespoň v některých případech, jako relativně častější primární onemocnění, nezřídka nezávislé na nádorech a s podstatně častější příznivou odpovědí na léčbu. Jsou charakterizovány pěti základními, společnými rysy:

1. Cílové epitopy jsou extracelulární.
2. Vazba protilátky na antigen je patrná u buněk exprimujících na povrchu cílový protein nebo receptor.
3. Protilátky samy narušují funkci, případně i strukturu cílového antigenu.
4. Účinek protilátek je často reversibilní.
5. Klinický model se podobá modelu farmakologickému, kde je poškozený cílový autoantigen.

Antigeny příznačné pro limbický systém, proti nimž působí limbické povrchové autoprotilátky, mohou být v menších množstvích exprimovány téměř kdekoli v nervovém systému. Vysokých koncentrací však dosahují zejména v hipokampu a amygdale, někdy i jinde v CNS. Nejčastějším z antigenů, proti nimž působí povrchové autoprotilátky, je receptor pro N-methyl-D-aspartát

(NMDAR), resp. jeho podjednotky NR1 a NR2. NMDAR limbická encefalitis je nejčastější z této skupiny, vyskytuje se u 55 % pacientů s LE s protilátkami proti povrchovým receptorům. Dále je to receptor pro alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol propionovou kyselinu (podjednotky GluR1 a GluR2) = AMPAR (4% z LE s povrchovými protilátkami), receptor typu „b“ pro gama-aminomáselnou kyselinu = GABA_BR (5%) a několik proteinů asociovaných s napěťově řízenými kaliovými kanály a současně uvolňovaných do synaptické štěrbině, např. leucin-rich, glioma-inactivated protein 1 = LGI1 (30%), contactin-associated protein-like 2 = CASPR2 (4%) nebo dipeptidyl-peptidase-like protein-6 = DPPX (< 1%). Nově byly jako autoantigeny identifikovány receptor Glycinu α 1 = GlyR (2%), metabotropní receptor pro glutamát = 5-mGluR5 (< 1%), receptor typu „a“ pro gama aminomáselnou kyselinu = GABA_AR a další. Jednotlivé diagnózy LE se jmenují podle uvedených cílových antigenů, resp. jejich autoprotilátěk - například (anti) AMPAR limbická encefalitis. Mnoho pacientů má navíc ještě další, přídavné autoprotilátky, například typu ANA, anti dsDNA, anti kardiolipin, proti TSH receptoru, thyreoperoxidáze (TPO), dekarboxyláze kyseliny glutamové (GAD) a další.

Imunitní mechanismus vzniku limbických encefalitid. Je zřejmé, že T-lymfocyty mediovaná autoimunita je klíčový patogenní faktor mnoha klasických paraneoplastických neurologických onemocnění, spojených s autoprotiátkami specifickými pro intracelulární epitopy. Naproti tomu je zřejmé, že povrchové, membránové a synaptické autoprotilátky působí patogenně vazbou s jejich autoantigeny (často receptory), která vede k úbytku nebo poruše cílových struktur a tím k nedostatku funkčních receptorů dotyčné epitopy obsahující. V některých případech jde zřejmě i o zprostředkování patogenních reakcí aktivací komplementu. Autoprotilátky se tvoří nejčastěji v kostní dřeni a dostávají se do mozku přes hematoencefalickou bariéru. U některých diagnóz se však objevují infiltráty plazmatických buněk v CNS, které tam autoprotilátky secernují. Tyto mechanismy jsou často reversibilní u autoimunitní synaptické encefalitis po adekvátní imunoterapii. Musí však být zahájena co nejdříve.

Nejčastější z limbických encefalitid je typ **anti-NMDAR**. Na její patogenezi a mechanismy buněčných a synaptických účinků působení protilátek proti receptoru NMDA je následující pohled: funkčně provázané AMPA a NMDA receptory jsou lokalizovány v postsynaptických membránách v dané hustotě. Pacientovy protilátky v CNS se váží selektivně na receptory NMDA v synapsích i mimo ně. NMDA receptory, které byly vázány s protilátkami, jsou internalizovány do nitra buněk, což vede k jejich úbytku na povrchu. Další synaptické struktury, jako je postsynaptický receptor AMPA nebo PSD 95, jsou v důsledku toho nefunkční stejně jako větvičky presynapticky zakončených dendritů. Rychlý a selektivní pokles receptorů NMDA z membrán neuronů je závislý na titru autoprotilátěk a se snížením titrů je zase reversibilní.

Příznaky LE. V důsledku reakcí autoprotilátěk s výše uvedenými antigenními strukturami dochází u LE často k pestrým příznakům a syndromům. **Nejčastějšími z nich jsou subakutně rozvinutá porucha paměti, epileptické záchvaty a psychické poruchy.** Vyskytují se u převážné většiny pacientů. Variabilita dalších příznaků je vysoká, vedle pestrých polysymptomatických stavů existují i monosymptomatické – např. izolované epileptické projevy (autoimunitní epilepsie) nebo psychiatrická onemocnění. Pro LE velmi typická porucha paměti se při vyšetření snadno „ztrácí“ mezi na první pohled nápadnějšími příznaky, jejichž nejrůznější kombinace mohou svádet k chybným diagnózám. K takovýmto omylům může docházet zejména na začátku nemoci, kdy je obzvláště třeba neodkladná imunoterapie. Např. nesprávná diagnóza primární psychické poruchy včetně psychóz (místo LE) pacienta směřuje na psychiatrii. Neodhalení příčiny stavu znamená nejen nesprávnou léčbu, ale může se tím pozbyt i vodítko k včasnému odhalení pří-

padného maligního tumoru, příznačného pro určitou LE. Dále, autoimunitní epilepsie bez jiných symptomů může zůstat také neodlišeným stavem, který by měl mít svůj specifický léčebný přístup.

K hlavním okruhům poruch při LE patří:

- 1. Kognitivní poruchy** (poruchy paměti, pozornosti, abstraktního myšlení, řeči, vyjadřování a porozumění).
- 2. Poruchy vědomí** – kvalitativní (zmatenosti) nebo kvantitativní (až po koma).
- 3. Epileptické záchvaty** často pocházejí z temporálního laloku, fokální nebo generalizované, jakéhokoli typu (parciální simplexní, parciální komplexní, generalizované tonicko klonické i status epilepticus).
- 4. Další neurologické poruchy.** Poruchy svalového tonu a hybnosti – dystonie, katatonie, parkinsonismus, rigidita, myotonie, chorea, okulogyrické krize. Afázie, mutismus. Poruchy spánku.
- 5. Psychiatrické poruchy.** Psychotické příznaky – halucinace, manické a depresivní stavy. Úzkost. Afektivní poruchy. Změny osobnosti. Poruchy chování.
- 6. Hypothalamické poruchy.** Autonomní nestabilita – poruchy dechu, hypoventilace až apnoe, poruchy srdečního rytmu. Poruchy termoregulace, endokrinopatie a minerálové dysbalance, např. hyponatremie. Poruchy spánku ve smyslu nespavosti nebo hypersomnie.
- 7. Extrapyramidové syndromy a poruchy periferního nervstva.** Myoklonus, myokinie, dyskinnézy. Hyperexcitabilita periferních nervů.
- 8. Mozečkové poruchy.**
- 9. Poruchy dalších oblastí a struktur CNS.**

Odhady četnosti výskytu LE sotva mohou odpovídat realitě pro obecně menší zkušenost s těmito diagnózami a nižší dostupnost vyšetření antineuronálních protilátek. Na specializovaném klinickém pracovišti pro etiologii encefalitid v Kalifornii byly autoimunitní encefalitidy již vyhodnoceny jako onemocnění častější než jakákoli encefalitida virová. U většiny typů je výrazná závislost výskytu na pohlaví a věku. Některé LE se zase mohou vyskytovat v každém věku, od kojenců nebo větších dětí. Pro jiné je zase příznačný věk dospělých nebo seniorský. Ve FN v Praze - Motole za 2 roky diagnostikovali 15 onemocnění anti NMDAR, z toho 6 u dětí. Ostatní LE mělo dalších 12 pac.

Laboratorní vyšetření. Pro upřesnění nálezů a někdy nízkou specificitu klinických projevů LE jsou důležitá laboratorní vyšetření. Na NMR mozku mohou být ve FLAIR a T2 sekvencích patrné hyperintenzní signálové změny v jedné nebo obou mediálních oblastech a temporálních laloků s maximálním postižením amygdaly, hipokampu a případně temporálních pólů. Tyto změny mohou být i značně nenápadné a odečítání nálezu proto vyžaduje zkušeného odborníka. Nespecifické jsou základní nálezy v mozkomíšním moku, navíc pozitivní jen u části pacientů. Bývá to hraniční počet či mírný nárůst lymfocytů, mírně zvýšená koncentrace proteinů (< 1,5 g/l). Významné jsou ale zvýšený IgG index a nález oligoklonálních řetězců. Časté jsou i nálezy na EEG - epileptické grafoelementy nebo zpomalená aktivita. Kombinace laboratorních vyšetření s klinickými symptomy na diagnózu LE někdy již ukazuje.

Jediným specifickým nálezem, často rozhodujícím pro diagnózu i prognózu LE jsou **antineuronální protilátky** v krvi a mozkomíšním moku. Klasifikace LE je tak založena na souvislosti druhu autoprottilátek s klinickými projevy a případně nádorovou etiologií. Jsou-li protilátky přítomné ve vysokých koncentracích, bývají někde považovány až za patognomický nález. Vysoce signifikantní nález autoprottilátek je již jejich zjištění v krvi.

Diferenciální diagnóza autoimunitních limbických encefalitid zahrnuje následující onemocnění, u kterých se také mohou manifestovat poruchy funkce limbického systému. Jde zejména o virovou encefalitis (HSV, HHV6 VZV), systémový lupus erythematoses, Sjögrenův syndrom, antifosfolipidový syndrom, autoimunitní vaskulitis, Hashimotovu encefalitis a další. Existuje také větší počet autoimunitních poškození mozku, převažující v jiných oblastech než limbických. Např. protilátky proti receptoru pro dopamine-D2 byly zjištěny u Sydenhamovy chorey a podskupiny pacientů s Tourettovým syndromem, také však u poststreptokokových postižení mozku (např. chorea minor, dystonie, motorická hyperaktivita, epilepsie, poruchy spánku, poruchy paměti). Mezi poststreptokoková autoimunitní onemocnění se v současnosti řadí i pandemie Economovy encefalitis lethargica, která proběhla před sto lety. Ostatní postižení mozku k odlišení od LE jsou jeho toxická, neurodegenerativní, vaskulární a nádorová onemocnění.

Léčebně se u LE při neúspěchu kortikoterapie využívají intravenosní imunoglobuliny (IVIG), plazmaferéza nebo novější selektivní IgG imunoadsorpce. Z léků imunosupresiva, obzvl. cyklofosfamid. Biologická léčba - antagonisty CD20+ B lymfocytů rituximab případně další přípravky. Terapeutické úspěchy se nezdá dostávají, poruchy limbického systému bývají často reversibilní. U některých LE však zase hrozí různě pravděpodobné relapsy.

Literatura

1. Krýsl D., Elišák M. Autoimunitní encefalitidy. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(1): 7 – 23.
2. Vincent A. Autoimmune encefalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: e3 doi:10.1136/jnnp-2014-308883.15

Pruritus

Karel Ettler

Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK Hradec
Králové

Pruritus

Karel Ettler

Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK Hradec Králové

Úvod

Pruritus neboli svědění kůže je nepříjemný pocit, který u pacienta vede k nutkavému škrábání. Postihuje pouze kůži a přilehlé části sliznice. Svědění během života zažije každý člověk. Pokud trvá déle než 6 týdnů, je považováno za chronické. Výskyt chronického pruritu není přesně znám, odhaduje se, že postihuje až 20 % dospělé populace, převážně ve vyšším věku. Pruritus obecně není vázán na pohlaví, ale dle příčin se může u mužů a žen lišit.

Pruritus se dá dělit do skupin podle různých hledisek. Existuje jako lokalizovaný i generalizovaný, bývá periferní i centrální. Může být primárním projevem kožních onemocnění, bývá také sekundárním doprovodným projevem různých onemocnění interních, neurologických i psychiatrických. Intenzita svědění může kolísat (často se zesiluje večer a v noci) a bývá výraznou složkou zhoršené kvality života.

Patofyziologie pruritu

Pocit svědění je vyvolán drážděním volných nervových zakončení v kůži. Tento vjem mohou vyvolat mechanické (dotek, vibrace, tlak), elektrické či tepelné podněty. Volná nervová zakončení jsou umístěna v dermoepidermální junkční zóně i v epidermis, která je pro vnímání svědění zásadní. Keratinocyty exprimují řadu neuropeptidů (substance P, opioidy, proteázy, endocannabinoidy aj.) a také receptory (PAR-2, vaniloidní a cannabinoidní receptory aj.).

V pocitu svědění hraje úlohu několik mediátorů. Mediátory pruritu jsou histamin, tryptáza, chymáza, acetylcholin, substance P, bradykinin, serotonin, prostaglandin E, opioidy, NGF (nerve growth factor), leukotrien B₄, IL 31, CGRP (calcitonin-gene-related peptid), VIP (vasoactive intestinal peptid), somatostatin aj. Mezi nejdůležitější z nich patří histamin, proto jsou často jako antipruriginózní léky užívána antihistaminika. Antihistaminika však neúčinkují pokaždé a v těchto případech je zřejmé, že se přenosu účastní jiné mediátory.

Signál z podrážděných nervových zakončení je přenášen nemyelinizovanými vlákny typu C a myelinizovanými vlákny typu A δ kontralaterálně do spinothalamických drah. Bylo zjištěno, že dráhy pro přenos pocitu svědění se liší od drah pro přenos bolesti. Vzruchy jsou také vedeny dvěma hlavními dráhami do mozkové kůry – senzomotorické oblasti a oblasti cingula. Senzomotorická oblast odpovídá za nutkavé škrábání, cingulum pak za emoční složku.

Na centrální úrovni se uplatňují i opioidní látky a periferně mohou zesilovat signál zprostředkovaný histaminem. Neurogenní pruritus je spouštěn aktivací μ -opiodních receptorů, zatímco κ -opiodní receptory mají antagonistický účinek.

Klinický obraz a příčiny pruritu

Při pruritu jsou patrné známky škrábání jako lineární exkoriace a krusty. Při chronickém pruritu často pozorujeme zhrubnutí kůže, tzv. lichenifikaci, se suchým šupením a olupováním na povrchu, často spojenou s hyperpigmentací. Kožní nález se může různě kombinovat a modifikovat podle základního kožního onemocnění.

Prurigo se projevuje jako tuhé uzlíky, často s exkoriací, hyperpigmentací. Při vyhasnutí pruritu v daném okrsku pak často depigmentované, atrofické jizvy.

Při senilním pruritu bývá kůže atrofická, přesušená, olupující se.

U kopřivky nalézáme pomfy červené, růžové, bílé barvy, od drobných okrouhlých pupenů po rozsáhlé splývající plochy, živě červený až plastický dermatografismus.

U atopického ekzému dominuje suchá, dráždivá kůže, lichenifikace, lineární exkoriace, ale také živé papulo-vesikulky především v predilekčních lokalizacích (loketní a podkolenní jamky, ruce, obličej, krk). U těžších případů je patrný bílý dermatografismus, který nemocný spontánně vyvolává ustavičným škrábáním.

Lichen ruber mívá v typických místech drobné červenofialové ploché, lesklé papuly (zápěstí, kotníky, bérce), ale také projevy na sliznicích (dutiny ústní, genitálu) ve formě bělavé sítě. Někdy jsou papulky lineárně seřazené právě v místech poškozených škrábáním (Koebnerův fenomén). Svědění svrabu vrcholí v noci po ulehnutí a zahřátí v posteli. Na kůži jsou pak drobné papulky, exkoriace, řadící se do dvojic v predilekčních lokalizacích (zápěstí, přední axilární čára, mamily, meziprstí horních končetin, na hranách dlaní a plosek, popř. větší papuly na genitálu u mužů). Poštípání hmyzem svědí často velmi intenzivně: v kopřivkovém pupenu je patrný centrální vpich, někdy s hemoragií, ev. puchýřek (strophulus u dětí).

Dermatitis herpetiformis doprovází coeliakii. Silně svědivé a rozškrábané puchýřky jsou na loktech, kolenou, i v křížové oblasti.

Mastocytóza (urticaria pigmentosa) mívá drobné pigmentované makuly, často v hustém výsevu, na mechanické podráždění reagující začervenáním a elevací (Darierův příznak).

Rozlišujeme několik skupin příčin pruritu způsobeného systémovým onemocněním: cholestatický pruritus, pruritus při hematologických, endokrinních, onkologických či renálních onemocněních a idiopatický pruritus. Mezi endokrinní onemocnění s pruritem patří hypotyreóza, hypertyreóza či diabetes mellitus. Hypotyreóza se často vyznačuje xerózou kůže, která sekundárně působí pruritus. V případě hypertyreózy vede nadbytek tyroidálních hormonů k aktivaci kininů, dochází k vazodilataci cév v kůži a ke změně prahu pro vznik pocitu svědění. U diabetes mellitus zatím neznáme přesné mechanismy vzniku pruritu. Je diskutována spoluúčast autonomní dysfunkce, anhidrózy či diabetické neuropatie. Z hematologických chorob působí pruritus například polycythemia vera a Hodgkinův lymfom. Polycythemia vera se vyznačuje zvýšeným množstvím bazofilů a žírných buněk. Patofyziologicky se uplatňují prostaglandiny uvolněné žírnými buňkami a degranulace krevních destiček. Svědění se typicky objevuje po sprchování se teplou vodou. U Hodgkinovy choroby se jako pruritogenní faktory uplatňují leukopeptidáza a bradykinin. Pruritus se objevuje i u pacientů s deficitem železa, kteří ale nemusí trpět anémií. Železo je totiž součástí mnoha důležitých enzymů a jeho role při vzniku svědění se zdá být nezávislá na hemoglobinu. Pruritus se objevuje často i jako doprovodný symptom u maligních onemocnění. Karcinoid bývá doprovázen karcinoidním syndromem, jehož součástí může být i svědění spouštěné vyplavením serotoninu. Velmi často v lékařské praxi se setkáváme s cholestatickým pruritem. Dříve se předpokládalo, že svědění je přímo podmíněno přítomností žlučových kyselin v kůži, ale ukázalo se, že to tak není. Cholestatický pruritus je komplexně podmíněný symptom. K jeho příčinám se řadí zvýšené uvolňování histaminu, retence pruritogenních substancí vznikajících při metabolismu žlučových kyselin či retence žlučových kyselin v jaterním parenchymu vedoucí k jaternímu poškození a uvolnění pruritogenních substancí. Vzhledem k pozitivnímu efektu antagonistů opioidů na úlevě od svědění se uvažuje i o významné roli endogenních opioidů. Pruritus se objevuje u pacientů s chronickým selháním ledvin a pacientů v dialyzačním programu. Renálně podmíněný pruritus se také nazývá uremický pruritus. Tento pojem je však zavádějící, protože zvýšená hladina urey nehraje žádnou roli při jeho patogenezi. S pruritem se nesetkáváme u akutního renálního selhání. Příčina pruritu, podmíněná renálním onemocněním, není jasná. Uvažuje se o působení zvýšených hladin histaminu. V orgánech pacientů s chronickou renální insuficiencí je významně zvýšená hladina žírných buněk. Nicméně aplikace antihistaminik nepřináší adekvátní úlevu, což svědčí i o jiných

mechanizmech vzniku pruritu. U pacientů s chronickou renální insuficiencí jsou zvýšené hladiny parathormonu a paratyroidektomie vede k ústupu pruritu. Určitou roli mohou hrát také zvýšené hladiny kalcia, magnezia a fosfátu v kůži, protože jejich snížením lze dosáhnout úlevy. Někteří autoři uvažují i o úloze renální insuficiencí podmíněné polyneuropatie.

Psychogenní pruritus (funkční svědivá porucha) může být lokalizovaný nebo generalizovaný. Je charakterizován jako chronický pruritus (déle jak 6 týdnů) bez jiné systémové či kožní příčiny (sine materia). Typické je záchvatovité svědění, které se může rozšířit z jednoho místa na celé tělo, záchvaty se objevují nejvíce v noci, často předchází stresová událost. Psychická nadstavba zhoršuje i pruritus s objasněnou příčinou (anxieta, deprese). U pruritu je často přítomna kombinace několika faktorů, včetně psychogenní složky. Pruritus může provázet i psychiatrická onemocnění jako bludné poruchy (taktilní halucinóza, bludová parazitóza) a obsedantně kompulzivní poruchy (strach ze špíny a infekce).

Pruritus byl zaznamenán jako nežádoucí účinek celé řady léků (stovky přípravků, např. ACE inhibitory, nesteroidní antiflogistika, kyselina acetylsalicylová, antikonvulziva, antimalarika, barbituráty, betablokátory, diuretika, hypolipidemika, inzuliny, perorální antidiabetika, plazmaexpandéry, trankvilizéry, antiuratika).

Diagnostika

Základem vyšetření je kompletní anamnéza – okolnosti začátku pruritu, doba trvání, denní doba s maximem obtíží, jídelníček, léková anamnéza, ostatní onemocnění, domácí zvířata, pobyt v přírodě, obdobné obtíže u rodinných příslušníků, anamnéza atopických onemocnění a alergií. Fyzikální vyšetření je nezbytné pro vedení dalšího diagnostického procesu. U každého pacienta s pruritem musíme rozhodnout, zda je podmíněn dermatologickou nebo systémovou chorobou. Poté se soustředíme na vyšetření kožního povrchu (status localis), dermatografismus, známky celkového onemocnění (kachexie, ikterus, uzliny apod.). Při podezření na jaterní příčinu si všímáme přítomnosti ikteru, pavoučkových névů, ascitu, splenomegalie, gynekomastie. Pacienti s hypertyreózou mohou mít exoftalmus, tachykardii, pacienti s hypotyreózou mají suchou a prosáklou kůži. Pacienti s chronickou renální insuficiencí mají suchou kůži (xeróza). Hematologičtí pacienti mohou být bledí nebo naopak pletoričtí při polycythemia vera, může být přítomna glossitis, angulární cheilitis.

Dále je indikováno zevrubné laboratorní vyšetření s důrazem na jaterní a renální funkce, krevní obraz, vyšetření hormonů štítné žlázy, protilátek proti viru hepatitidy C, HIV, antinukleární a anti-mitochondriální protilátky, IgE, glykemie, ionty včetně ukazatelů kalcioosfátového metabolismu, atd. Vhodné je i použití zobrazovacích metod, minimálně ultrazvukové vyšetření břicha se zaměřením na játra, dále CT vyšetření břicha.

Psychiatrické vyšetření, případně vyšetření lékařem zaměřeným na psychosomatiku, bývá řazeno až na závěr, jsou-li všechna somatická vyšetření negativní. Pokud však z anamnézy získáme podezření na možnou psychickou příčinu, ev. psychiatrickou komorbiditu, neměla by se tato vyšetření nechávat až na závěr. Můžeme si řadu vyšetření ušetřit.

Ze zásady však každý perzistující pruritus bez zjištěné příčiny by měl být po 6 měsících znovu přešetřen.

Léčba

Důležitá je kauzální léčba zaměřená na léčbu základního onemocnění. Nicméně pro pacienta je důležitá symptomatická terapie ulevující jeho obtížím. V první řadě zavedeme režimová opat-

ření. Může pomoci koupel v chladnější vodě, stejně tak aplikace roztoků obsahujících menthol a kafr. Suchou kůži se snažíme zvláčnit.

V medikamentózní terapii jsou užívána antihistaminika, tricyklická antidepresiva, antagonisté opioidních receptorů. Tricyklická antidepresiva, např. doxepin, mají antihistaminový i centrální účinek a jsou využívána v terapii chronického pruritu. Antagonista opioidních receptorů naloxon bývá někdy aplikován u pacientů s nereagujícím uremickým či cholestatickým pruritem. V terapii pruritu se uplatňuje i UVB fototerapie, která se často využívá u uremického pruritu.

Jako alternativní postupy byly užity i akupunktura a metoda TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation). Další terapeutické postupy jsou specifické pro léčbu konkrétní choroby způsobující pruritus, např. u cholestatického pruritu je podávána ursodeoxycholová kyselina.

Hlubinně orientovaná psychoterapie nebo psychoanalýza jsou efektivní u pacientů s generalizovaným či lokalizovaným pruritem i u obsedantně-kompulsivních syndromů. Neměli bychom zapomínat na tuto možnost hlavně u mladších pacientů. Behaviorální terapeutické strategie se zaměřují na zpětnou vazbu k ovlivnění škrábání. Terapeutický koncept je založen na posilování tendence ovládat nutkání ke škrábání a upřednostňuje se odměna před trestem (vede ke zmenšení tenze). Ke změně vnímání svědění existují i další přístupy. Hypnóza, imaginační trénink (představy ochlazování). Svůj efekt přináší i systematický rodinný přístup v terapii dětí s pruritem. Začarovaný kruh svědění vzniká v organismu s frustracemi a atakami strachu a dále v organismu, který má deficity ve svém chování (deficit v rozpoznávání, připouštění si a sdílení svých emocí). Tito pacienti pak mívají tendenci odmítat psychologickou interpretaci jejich svědění.

Závěr

Pruritus je natolik důležitým příznakem, že dermatologové jej uvádějí jako součást klinického nálezu. Je pociťován většinou velmi nepříjemně a snižuje kvalitu života nemocných. Jeho léčba bývá někdy obtížná a mimo symptomatické tlumení vyžaduje léčbu spouštěcích faktorů.

Literatura

1. Yosipovitch G. The Pruritus Receptor Unit: A Target for Novel Therapies. *J Invest Dermatol*, 2007; 127, 1857-1859.
2. Greaves MW. Pathogenesis and Treatment of Pruritus. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010; 1534-6315.
3. Jašková E, Taraba P. Pruritus – komplexní terapie. *Dermatol. Praxi* 2009; 3: 125-130.
4. Macášek J. Pruritus. *Inter. Med. Praxi* 2011; 13: 247-249.
5. Jedličková H.: Pruritus v ambulanci praktického lékaře. *Med. Praxi* 2010; 7: 493-497.

Atypická chronická urtikarie u dítěte

Nina Benáková

Dermatovenerologická klinika VFN Praha

Atypická chronická urtikarie u dítěte

Nina Benáková

Dermatovenerologická klinika VFN Praha

Urtikarie tvoří nesourodou skupinu, projevující se kopřivkovými pupeny, případně i angioedémem. Urtikarie u dětí bývá nejčastěji akutní, nicméně i u malých dětí se může vyskytnout urtikarie chronická. Diferenciálně diagnosticky se v takových případech doporučuje vyloučit autoinflamatorní syndromy jako jsou kryopyrinopatie a Stillovu chorobu a dále systémovou mastocytosu. Nejčastějšími spouštěči v tomto věku bývají potravinové vlivy a infekty, včetně fokusů. Léčba a zvládnutí chronické urtikarie u dětí je náročnější než u dospělých. Evropské doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu urtikarie doporučují lékařům postupovat ve vyšetřování a léčbě dětí jako u dospělých.

Kazuistika chronologicky uvádí případ 3,5letého chlapce s chronickou kopřivkou, která byla atypická morfoloogicky, průběhem i špatnou reakcí na léčbu na předchozím pracovišti. Laboratorně neměl pacient kromě vysokého IgE žádné výrazné nálezy v obvyklém panelu doporučených vyšetření u chronické urtikarie. Podrobným systematickým vyšetřením dle guidelines se ukázalo, že se jedná o chronickou spontánní kopřivku, jež byla modifikována souběhem s atopickým ekzémem a sníženou funkcí diaminooxidázy. To vysvětluje neobvyklé trvání jednotlivých pomfů nad 24 hodin, které jinak vyvolává podezření na urtikariální vaskulitidu nebo na UV indukovanou urtikarii.

Ekzém se podařilo záhy zvládnout komplexní lokální léčbou a režimovými opatřeními. Průběh kopřivky se při řádné kontinuální léčbě stávajícím antihistaminikem v kombinaci s antileukotrieny a při dodržování nízkohistaminové diety výrazně zlepšil. Při poslední návštěvě jsme zavedli prověřené nesedativní antihistaminikum 2. generace, ale ve dvojnásobném dávkování a doporučili substituci diaminooxidázy (v MŠ nelze zajistit nízkohistaminovou dietu). V případě nadále nepříznivého či stagnujícího průběhu je v plánu doplnění o probatorní exizi a histologické vyšetření k vyloučení či potvrzení vaskulitidy.

Chronická urtikarie není díky přibývajícím poznatkům a praktickým Evropským doporučeným postupům již našťestí chorobou, kde se pacientovi doporučovalo se s chorobou smířit, protože nelze více podniknout. V případech, kde zvolená léčba nevede ke zlepšení průběhu, je třeba hledat rezervy v diagnostice, prevenci i léčbě. Pomýšlet i na souběh s jinými chorobami, problém pojímat v širších souvislostech a využívat mezioborové spolupráce (dermatolog, alergolog, revmatolog, gastroenterolog aj.).

Každopádně je třeba k pacientovi přistupovat individuálně, pracovat s ním, nezapomínat na opakovanou edukaci a podporu a ponechat si ho dlouhodobě ve sledování.

Astma malých dětí a jeho léčba dle GINA 2015

Jiří Novák

Alergologie a klinická imunologie při ÚVN Praha

Astma malých dětí a jeho léčba dle GINA 2015

Jiří Novák

Alergologie a klinická imunologie při ÚVN Praha

Astma malých dětí (AMD) je onemocnění provázené nevyřešenými otázkami, kde jednou z příčin je nedostatek studií na toto téma. První problém je již v termínu astma, jehož obsah a vymezení je u malých dětí (MD) nejasné a často se doporučuje jej u dětí v předškolním věku neužívat. Klinik by však měl před zahájením léčby diagnózu stanovit nebo se k ní alespoň vyjádřit. Pro „náhradní“, klíčový termín wheezing, společný pro astmatické i neastmatické průduškové hvízdání, není v češtině analogie. Hvízdavé dýchání jako takové může pocházet i z horních dýchacích cest. Symptom **wheezing** je definovaný jako kontinuální, vysoce laděné, muzikální zvuky vycházející z hrudníku.

Věkové vymezení astmatu malých dětí a tím i jeho odlišení v obrazu, průběhu a léčbě včetně nežádoucích účinků je také problematické. Například kojenci se zde zásadně liší od batolat a ty zase od předškolních dětí, stejně jako věková hranice pro termíny wheezing a astma je neostrá. V zájmu sladění postupů s mezinárodními konsenzy je však vhodné přistoupit na věkové vymezení podle Globální iniciativy pro astma (GINA 2015) (1) a za malé děti považovat věkovou skupinu od novorozeneckého věku po 6. narozeniny, tedy **0 až 5 let včetně**.

Epidemiologie. Podle uznávaných průzkumů minimálně 1 ataku wheezing prodělá polovina ze všech dětí do 5 let. Současně polovina z dětí hospitalizovaných pro těžší wheezing před 2 lety života byla v 5 letech bez projevů obstrukce a 70% z nich v 10 letech, ale pouze 57% v 17–20 letech. Toto ukazuje na pozdní relapsy v době dospívání, které někdy nastávají ještě i v pozdějším věku.

Předpověď či diagnóza astmatu. Predikční indexy astmatu (Martinez, Castro-Rodriguez, Guilbert a další) mají svoje nedostatky, zejména v nezařazení některých významných a někdy dokonce jediných projevů AMD. GINA 2015 tyto predikce nedoporučuje jako nedostatečně ověřené. Místo nich nabízí podrobné spektrum známek a symptomů, směřujících k diagnóze astmatu dětí do 5 let.

Údaje a symptomy, směřující k diagnóze astmatu podle GINA 2015

RA: významné jsou údaje astmatu, alergie a atopického ekzému v příbuznosti I. stupně.

OA, NO: atopický ekzém, alergická rhinitis. Opakované respirační infekce. IgE mediovaná senzitivita, eosinofilie.

Kašel neinfekční nebo přetrvávající po infektu. Rekurentní, persistující, protrahovaný, neproduktivní. Objevuje se při cvičení, smíchu, pláči, expozici znečištěnému vzduchu anebo jako noční záchvaty.

Hvízdavé dýchání (wheezing), ztížené dýchání nebo zkrácený dech. Objevují se po spouštěcích jako je tělesná zátěž, smích, pláč, znečištěný vzduch nebo během spánku. Přichází také při infektech, kdy jsou astmatické projevy běžné, ale stejně tak jsou běžné i symptomy neastmatických obstrukčních bronchitid. V každém případě je potřebné lékařské ověření alespoň jednoho bronchitického nálezu, protože hodnocení pískotů rodiči bývá obecně méně spolehlivé.

Nízká tolerance tělesné zátěže je u astmatu malých dětí také běžný příznak. Často pak nastává celkově snížená fyzická aktivita, ev. se symptomy po zátěži. Pacient nemůže běhat, hrát si a smát se tak jako ostatní děti. Časnější únava je někdy i při chůzi a dítě se nechává nosit. Nezúčastňuje

se hry či cvičení – vyhýbá se zátěži a tím i symptomům. Někdy potom bývá dítě zvýšeně dráždivé, se špatnou náladou, může se změnit sociální chování.

Některé zkušenosti z praxe nelze dobře zadat do tabulek konsenzů. U AMD indikaci nebo dávkování léků může např. ovlivnit celkový zdravotní stav dítěte, zhoršené prospívání nebo jiné nemoci než astma, kdy dítě již špatně snáší další stonání. Nízký věk dítěte (pod dva roky) statisticky snižuje riziko astmatu a zvyšuje výskyt systémových nežádoucích účinků inhalačních kortikosteroidů (IKS). Toto riziko stoupá i u malého vzrůstu a hmotnosti. Spontánně pohybově velmi aktivní dítě má blíže k pravidelné antiastmatické medikaci než dítě přirozeně klidné. Záleží i na spolupráci PLDD – jak dítě sleduje, vyšetřuje a podává zprávy. Návštěva dětského kolektivu jako zdroj respiračních infekcí. Roční období: na podzim stoupá riziko respirační infekce a přibývají roztočové alergenů, na jaře zase začínají alergenů pylové. Povaha rodičů a jejich přístup k nemoci dítěte může hrát také zásadní roli. Jejich spolupráce např. v eliminaci alergenů či prevenci infekce je někdy rozhodující. Běžný je také problém opakovaných návštěv u prarodičů s alergenů, např. zvířecími, způsobujícími pravidelné dýchací obtíže. Stejně tak víkendové pobyty na chalupě někdy vedou k pravidelným bronchiálním obstrukcím u dítěte. Organizované cvičení se dnes pořádá i pro děti jen lehce přesahující věk jednoho roku a astma se může projevovat také jenom zde.

Terapie astmatu malých dětí dle GINA 2015

Přes všechny teoretické pochybnosti musí klinik zaujmout k potížím dítěte konkrétní stanovisko a navrhnout léčebný postup. Léčba astmatu malých dětí dle GINA 2015 kopíruje GINA 2014, oba konsenzy navazují na GINA z r. 2009. Poslední dva dokumenty GINA rozšiřují možnosti léčby astmatu malých dětí inhalačními kortikosteroidy o intermitentní schéma aplikace. Základním postupem u nekontrolovaných projevů podezřelých na AMD však zůstává kontinuální protizánětlivá léčba nízkými dávkami IKS. Zhodnocení reakce na léčbu po 3 měsících je v diagnostice AMD klíčovým krokem.

Nefarmakologická opatření. Prevence respirační infekce. Eliminace alergenů (nejčastěji zvířata, roztoči, plísně, pyly) a iritancí dýchacích cest. ORL s rhinoendoskopií u chronické rhinitis či susp. AV. Diagnostika GERD. Důležitá je i rehabilitace s nácvikem správného dýchání. U dětí blízkých se školnímu věku specifická imunoterapie u vhodných pacientů. Další nefarmakologické postupy.

Farmakoterapie astmatu se doporučuje vést podle celosvětového konsenzu GINA.

Pro každou farmakoterapii dosud platí: žádná léková intervence nezabrání vzniku astmatu a neovlivní jeho dlouhodobý přirozený vývoj (GINA 2015).

1. stupeň farmakologické léčby – SABA podle potřeby.

Indikace. Při podezření na funkční obstrukci průdušek jsou jako úlevová léčba doporučeny SABA.

SABA (Short-acting inhaled β_2 -agonist = krátkodobě působící inhalační β_2 agonisté). Jde např. o Ventolin, Ecosal. Inhalace jsou doporučeny přes inhalační nástavec v dávkování 1–2 dávky/4–6 hod. Orální bronchodilatační léčba není doporučena.

Inhalační kortikosteroidy (IKS) lze zde zvážit pro intermitentní aplikaci u dětí, kde mezi virovými bronchiálními obstrukcemi nejsou symptomy a samotné SABA na epizody nestačí. Vzhledem k riziku nežádoucích účinků IKS je však GINA doporučuje indikovat pouze tehdy, pokud je lékař o jejich vhodnosti zcela přesvědčený.

2. stupeň léčby – počáteční kontrolní léčba a SABA dle potřeby.

Indikace pravidelné kontrolní léčby

1. Astma nekontrované (tab. 1). Hodnotí se období posledních 4 týdnů.
2. Častý wheezing u astmatu $\geq 3x$ za roční období (např. podzim).
3. Méně časté, ale těžké epizody viry indukovaných obstrukcí průdušek.
4. Dg. astma není zřejmá, ale užívání SABA je častější než po 6–8 týdnech. Léčebný pokus s pravidelnou kontrolní léčbou by měl odpovědět na otázku, zda nejde přeci jen o astma.
5. Exacerbace astmatu je nejméně 3x za rok.

Posuzuje se též riziko do budoucna – exacerbací, irreverzibilní obstrukce dýchacích cest a nežádoucích účinků léků. Medikace vždy až po projednání s rodiči, které má zahrnovat riziko i prospěch léčby.

2. stupeň léčby astmatu většinou znamená zahájení pravidelné kontrolní léčby.

a) Inhalační kortikosteroidy – preferovaná iniciální léčba.

Zahájení vždy nízkými dávkami (tab. 1) u každého stupně astmatu (nerozlišuje se).

b) Antagonisté leukotrienů (LTRA) je možná, nepreferovaná alternativa léčby druhého stupně. Jejich použití je méně účinné než IKS, indikované na astma i neastmatický wheezing.

c) IKS intermitentně - podle potřeby nebo epizodicky. Dětem s frekventním, viry indukovaným wheezing. Intervalově též na symptomy astmatu v určitých obdobích (např. pylové astma). Toto může být zvaženo, ale poprvé by měl být většinou proveden léčebný pokus s pravidelnou aplikací.

Tab. 1.

STANOVENÍ KONTROLY ASTMATU U DĚTÍ VE VĚKU 5 LET A MÉNĚ DLE GINA 2015

Denní symptomy astmatu delší než několik minut, více než 1x týdně ?	ano ne
Omezení nějaké aktivity astmatem? Běh či hra méně než ostatní děti snadná únava i při chůzi nebo hraní	ano ne
Úlevová léčba je třeba více než 1 x týdně	ano ne
Noční buzení nebo noční kašláním z astmatu	ano ne
Hodnocení kontroly astmatu dle odpovědí. Žádná kladná odpověď: astma dobře kontrované. 1–2 kladné odpovědi: částečná kontrola astmatu. 3–4 kladné odpovědi: astma nekontrované.	

Tab. 2.

NÍZKÉ DÁVKY INHALAČNÍCH KORTIKOSTEROIDŮ U DĚTÍ (ug/24 hod., MDI + NÁSTAVEC).

	ICON – do 12 let	GINA – do 5 let
	Ekvivalentní nízké dávky ug/24 hod.	Nízké dávky bez klinických nežádoucích účinků ug/24 h.
Beklometason dipropionát (BDP)	100	100
Budesonid (BUD)	100	200
Flutikason propionát (FP)	100	100

Nízké dávky IKS u dětí jsou stanoveny konsenzí GINA (1) i ICON (2). ICON stanovuje nízké dávky podle farmakologické účinnosti. U beklometasonu, budesonidu i propionátu flutikasonu jde o denní dávku **100 ug/24 hod.** ve formě MDI. Podle GINA, která určuje nízké dávky

dle absence nežádoucích účinků, je u beklometasonu a flutikasonu tato dávka stejná – 100 ug denně. Budesonid má počínající nežádoucí účinky a tím i stanovení horní hranice nízké dávky na 200 ug/24 hod. Podle našeho SPC je však budesonid z nejasného důvodu doporučen až dětem ve věku 5 let a více (!). **Středně vysoké dávky** jsou dvojnásobkem dávek nízkých (BDP a FP 200ug/24hod.) a **vysoké** čtyřnásobkem nízkých, tedy 400 ug beklometasonu či flutikasonu za 24 hod.

Pružný léčebný pokus s inhalačními kortikosteroidy a test s jejich eliminací. U všech projevů astmatu malých dětí se při správné diagnóze očekává pozitivní výsledek léčebného testu s inhalačními kortikosteroidy a návrat symptomů po jejich vysazení, ev. s opětovnou úzdavou po dalším zavedení léčby.

3. STUPEŇ léčby – přídatná kontrolní léčba a SABA dle potřeby.

Indikace. Jestliže zahajovací léčba 2. stupně, tedy nízkými dávkami IKS po 3 měsících užívání selhává a nejde o nedodržení či chybné vedení léčby, ponechání alergenů, jinou dg. atd., je třeba medikaci upravit.

a) Preferovaná možnost: Navýšení IKS na střední dávku (FP, BDP - 200 ug/24 hod.). Zjistit odpověď na zvýšení dávky za 3 měsíce.

b) Nepreferovaná alternativa: Přidat antileukotrieny k nízké dávce IKS.

4. stupeň léčby astmatu MD

Preferovaná možnost: Při špatné kontrole astmatu ev. nežádoucích účincích léků referovat nebo předat dítě expertovi na danou problematiku.

Jestliže léčba IKS středního stupně v dávce 200 ug/24h v dosažení kontroly astmatu selhává, je nutné pečlivě prověřit inhalační techniku a adherenci k léčbě. Též ověřit faktory prostředí a správnost diagnózy. Jako u 3. stupně léčby.

Další možnosti: Nejlepší léčba zde nebyla stanovena.

- Navýšení dávky IKS, spíše i s častější frekvencí podávání, na několik týdnů, do zlepšení kontroly.
- Přidat LTRA, teofylin ev. nízkou dávku orálních KS (pouze na několik týdnů, do zlepšení kontroly).

Dle světového konsenzu GINA 2015 může být někdy nutné akceptovat persistující symptomy astmatu v zájmu vyloučení nadměrných a škodlivých dávek IKS (1).

Kombinace inhalačních kortikosteroidů s dlouhodobě působícími β_2 mimetiky (**kombinace IKS + LABA**) není dle GINA 2015 dětem do 5 let doporučena pro žádný stupeň léčby! Jde o preparáty typu Seretide, Combair, Symbicort, Flutiform a pod. Tato léčba není doporučena ani dle konsenzů EPR III (USA), ICON 2012, GINA 2009 pod. (1).

Základní principy léčby astmatu malých dětí inhalačními kortikosteroidy dle GINA 2015:

1. Léčba AMD probíhá jako trvalé přehodnocování stupně léčby v závislosti na stupni kontroly a opakované ověřování, zda jsou IKS k léčbě ještě potřebné nebo dávkování není zbytečně vysoké.
2. Potřeba přídatné kontrolní léčby (u 3. a 4. stupně) by měla být hodnocena při každé návštěvě a tato léčba udržována po tak krátkou dobu, jak je jen možné – při zohlednění potenciálního rizika a prospěchu.
3. Cíle léčby a jejich uskutečnitelnost by měly být opakovaně diskutovány s rodiči.
4. Předkládá se i možnost intermitentní léčby IKS (1. i 2. stupeň).
5. Léčebné testy s nasazením a vysazením IKS jsou často vhodné.
6. Použití LABA není doporučeno pro žádný stupeň léčby astmatu malých dětí.

Základní princip bronchodilatační léčby akutního astmatu malých dětí

Dávka 2–6 dávek salbutamolu po 100 ug/20' pro první hodinu léčby je doporučena **pro aplikaci lékařem**.

Pro rodiče je indikována počáteční léčba 1–2 dávkami salbutamolu po 100 ug, ev. v případě nutnosti další 2 x 2 dávky po 20'. Jestliže v prvních 2 hodinách bylo třeba k dosažení úlevy od symptomů více než 6 dávek, je doporučeno volat urgentně lékaře nebo zařídit hospitalisaci. Limitem pro domácí léčbu na 24 hod. je 10 dávek, ev. nelepšení stavu.

Nežádoucí účinky inhalačních kortikosteroidů

Obecným kritériem indikace léčby je její pomyslný index risk: benefit. U léčby astmatu MD pomocí IKS není tento index snadno hodnotitelný. Prospěch léčby závisí také na prognóze, která je individuální. Asi polovině dětem symptomy spontánně vymizí. Část pacientů je třeba po celý život léčit a stav zůstává více či méně stabilní. Jindy může mít nemoc progresivní charakter. Není jasné, koho postihne remodelace stěny bronchů a zda jí může být alespožabráněno léčbou IKS. Zcela individuální je i riziko nežádoucích účinků léčby. Všechny IKS určené pro dětský věk se absorbují do krve, což může vést k nežádoucím systémovým účinkům. Ty závisí vedle individuální dispozice také na dávce léku, stupni onemocnění, příjmu ostatních forem kortikosteroidů, věku a hmotnosti dítěte i dalších faktorech. Americkými studiemi byla potvrzena možnost trvalé poruchy tělesného růstu v důsledku léčby IKS. Známa je i suprese nadledvinek, pokles kostní density a další nežádoucí účinky svým výčtem odpovídající NÚ při léčbě celkovými kortikosteroidy.

Pro léčbu IKS je velmi výhodná skutečnost, že žádoucí účinky nastávají při nižší dávce než účinky nežádoucí. Ty nežádoucí začínají u malých dětí v průměru někde mezi dávkami 150–200 ug/24 h., zatímco léčebné zde již podstatně nestoupají. Maximální léčebný účinek nastává v průměru u hranice pro střední dávkování, tedy při 200 ug/24 hod. Dle Szefflera je maximální léčebný účinek IKS dosažen již denními dávkami 88 ug FP a 168 ug BDP.

Lokální nežádoucí účinky IKS: steroidní rash a atrofie kůže. Při **aplikaci maskou** je třeba dávat pozor na kůži kol úst, očí a nosu, kterou je vhodné po aplikaci omývat.

Systémové nežádoucí účinky inhalačních kortikosteroidů

Ze systémových nežádoucích účinků se zde budeme zabývat pouze poruchou růstu. **Vztah IKS a růstu malých dětí dokládá velmi přesně studie PEAK (3).** Jde o multicentrickou, dvojitě zaslepenou, randomizovanou a placebem kontrolovanou studii. Zúčastnilo se jí 285 dětí s pozitivním prediktivním indexem astmatu dle Guilbertové ve věku a) 2–3 let, b) 3–4 let. Děti byly léčeny propionátem flutikasonu (FP) MDI v dávce 2 x 88 ug/24hod. Po dvou letech léčby byl FP všem pacientům vysazen. Primárním cílem studie bylo zhodnocení lineárního růstu za 4 roky od začátku léčby (2 roky po ukončení dvouleté medikace). Tato studie byla vysokou prioritou Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network (USA).

Při hodnocení výsledků studie zaujala skupina dětí se zahájením léčby ve věku 2–3 r. a váhou pod 15 kg. **Po 2 letech léčby bylo zde zjištěno vysoce signifikantní zpomalení růstu o 1,3 cm u skupiny s flutikasonem 2x 88 ug denně oproti kontrolám s placebem (p = 0,002). Za další 2 roky po vysazení léčby (4 r. od zahájení) rozdíl v růstu stoupá na 1,6 cm (p = 0,008), nadále v neprospěch dětí s flutikasonem.** Děti při zahájení ve věku 2–3 r. a váhy pod 15 kg měly oproti větším a těžším dětem relativně vyšší dávku FP (2x 88 ug). Podle klinických hodnocení jejich léčba flutikasonem snížila projevy obstrukce dýchacích cest, ale neovlivnila přirozený

vývoj astmatu. Současně přinesla v průměru dlouhodobou poruchu růstu i po vysazení FP, a to bez odpovídajícího zvýšení léčebného účinku. Orientační dávka, kdy průměrné dítě ve věku 2–3 r. ještě nereaguje dlouhodobým zpožděním růstu na flutikason propionát se odhaduje na 10 ug/kg/24 hod. Navíc je však nutné zvažovat velké individuální rozdíly v citlivosti na systémové účinky IKS. Děti starší tří let a vážící více než 15–17 kg poruchou růstu na léčbu flutikasonem 2 x 88 ug/24 hod. v průměru nereagovaly.

Studie PEAK potvrzuje výsledky práce Murray a spol.: IKS mají větší účinek na lineární růst u mladších dětí (2–3 r.) s menší hmotností. Podobné výsledky dlouhodobé ev. trvalé růstové retardace jsou u starších dětí prokázány například ve studiích CAMP a START. Nepotvrzují se tím negativní výsledky studie Agertoft a Pedersen, která měla zcela chybnou metodiku i vlastní provedení. Tato studie by již neměla být předkládána jako „důkaz“ neovlivnění růstu inhalačními kortikosteroidy.

Vedle poruchy růstu je doporučen včasný záchyt i dalších systémových účinků IKS u středního a vysokého dávkování, tedy 200–400 ug/24 hod. (4).

Na základě vyhodnocení českého souboru 221 dětí z r. 2011 bylo prokázáno, že dětské astma je u nás v průměru extrémně přeléčováno jak zbytečně vysokými dávkami IKS, tak nesprávnými indikacemi. Jejich spotřeba byla 9 x vyšší, než by odpovídalo tehdejšímu konsenzu GINA. Stejně tak bylo v rozporu se všemi konsenzy zjištěno přemrštěné využívání LABA, které bylo ve srovnání s doporučením GINA indikováno 64 x častěji a také nezřídka chybně dávkováno (5).

Souhrn

Astma malých dětí se liší od astmatu dětí starších svými vlastnostmi, diagnostikou, léčbou i nežádoucími účinky léků. V ČR je astma vysoce přeléčováno. Bylo by vhodnější, kdyby astma malých dětí léčili specialisté na tento věk.

Literatura

1. Global Initiative for Asthma (GINA) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, updated 2015. [http://www.ginasthma.org/documents/GINA Report](http://www.ginasthma.org/documents/GINA_Report), Global Strategy for Asthma Management and Prevention.
2. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH et al. International Consensus ON (ICON) Pediatric Asthma. *Allergy* 2012; 67: 976–997.
3. Guilbert TW., Mauger DT., Allen DB et al. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticason. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 956–63.
4. Issa-El-Khoury K., Kim H., Chan E.S.ACSACI position statement: Systemic effect of inhaled corticosteroids on adrenal suppression in the management of pediatric asthma. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2015 11:1.
5. Novák J. Výsledky analýzy léčby dětského astmatu v České republice. Astma a alergie z různých pohledů. *Supplementum* 2013. Z 12. Setkání lékařů ČR a SR v Litomyšli.

Záněty plic a průdušek u těhotných a kojících žen

Milan Teřl

Klinika pneumologie a ftizeologie FN a LF UK v Plzni

Záněty plic a průdušek u těhotných a kojících žen

Milan Teřl

Klinika pneumologie a ftizeologie FN a LF UK v Plzni

Při péči o těhotnou pacientku s respirační infekcí musíme mít na paměti **imunologické, fyziologické a farmakologické** zvláštnosti těhotenství.

Princip tolerance plodu imunitním systémem matky vede k preferenci její Th2 buněčné imunitní odpovědi a v důsledku těchto změn jsou těhotné ženy obecně náchylnější k infektům.

K vyššímu sklonu k infekcím, zvláště respiračního traktu, přispívá řada dalších fyziologických těhotenských zvláštností: lehká respirační alkalóza, menší tolerance acidózy (v důsledku snížené kapacity pufřů), zvýšená spotřeba kyslíku, snížená funkční reziduální kapacita (FRC) – to vše vede k tomu, že snadněji dochází k hypoxemii a acidóze.

Vyšší stav bránice s poklesem FRC, spolu se sníženou pohyblivostí řasinek a zvýšenou aktivitou žlázek přispívá ke snížení výkonnosti mukociliární clearance. Snadněji dojde ke vzniku plicního edému (úniku tekutin alveolárně i do intersticia) – v důsledku hypervolémie a zvýšení intravaskulárního objemu v plicích, hypalbuminémie se snížením onkotického tlaku plazmy, díky větší permeabilitě kapilár a zranitelnosti endotelu těhotných vůči působení endotoxinů. Snížená motilita žaludku a progesteronem navozená relaxace jícnového svěrače zvyšuje riziko aspirace.

V důsledku fyziologických změn v těhotenství dochází v těle matky k ovlivnění farmakokinetiky velké řady léků. V průběhu těhotenství se zvyšuje objem plazmy i extracelulární tekutiny, čímž klesá hladina albuminu, na který se řada léků váže (např. warfarin 98 %, diazepam 96 %). Dále je zvýšen průtok ledvinami o cca 25 %, přičemž glomerulární filtrace se zvyšuje až o cca 50 % (což významně ovlivňuje vylučování např. penicilinových antibiotik). Vyšší, tj. zásadité pH těhotenské moče přispívá ke zvýšené exkreci slabě kyselých léků (tzv. forsírovaná alkalická diuréza – salicyláty, sulfonamidy). Progesteron akceleruje metabolismus některých léků v játrech. Snížením motility a perfuze žaludku a střev je snížena absorpce mnoha léků z gastrointestinálního traktu. Vyjmenované změny jsou nejvýraznější ve III. trimestru gravidity a vedou většinou ke snížení absorpce, zvýšení distribučního objemu, zvýšené metabolizaci a eliminaci léků.

Na placentu lze zjednodušeně nazírat jako na zvláštní semipermeabilní membránu s relativně velkými „oky“ a významným zastoupením lipofilních struktur.

Ze všech výše uvedených důvodů jsou v těhotenství k dosažení účinných hladin v těle matky obvykle potřebné vyšší dávky léků. Poddávkování může omezit účinnost a u antibiotik zvýšit riziko vzniku rezistence. Poměrně široce rozšířené povědomí o placentární bariéře platí spíše pro některá infekční agens než pro léky.

Vyšetřovací postupy a léčba infekcí dýchacích cest se od netěhotných žen příliš neliší – **při konkrétním rozhodování je třeba vždy vážit přínos svého diagnosticko-terapeutického konání ve prospěch matky s riziky, která zároveň představují pro dítě.**

Přednáška se snaží představit racionální východiska pro konkrétní rozhodování – přehnané obavy z poškození plodu (např. z radiační zátěže při SKGM hrudníku, nežádoucích účinků ATB) mohou být v konečných důsledcích škodlivé pro matku i její očekávané dítě.

Doporučovaná antimikrobiální léčba komunitních pneumonií u těhotných žen

Typ pneumonie	1. volba	Alternativa	Kontraindikace
Iniciální empirická léčba CAP			
spíše typické agens	aminopeniciliny (amoxicilin, ampicilin) aminopeniciliny + inhibitory beta-laktamáz (tzv. co-amoxiciliny)	makrolidy (azitromycin) cefalosporiny II., generace	tertacykliny (FDA D)
spíše atypické agens	makrolidy		
Iniciální empirická nemocniční terapie CAP			
středně těžká CAP bez komorbidit	makrolidy (azitromycin) + peniciliny (ev. s IBL) i. v.	makrolidy + cefalosporinyx II.–III. generace (ceftriaxon) i. v.	fluorochinolony (FDA C)
těžká CAP	makrolidy (AZT) + peniciliny (ev. s IBL) nebo + cefalosporiny II.–III. generace i. v.	klindmycin karbapenemy	klaritromycin (FDA C)
podezření na pseudomonádovou infekci	antipsudomonádové beta-laktamy i. v. (ceftazidim, cefepim, imipenem, meropenem, co-piperacillin)	+ aminoglykosidy (amikacin, gentamicin, FDA C) – při závažné infekci, krátkodobě i. v.	

Zkratky: IBL – inhibitory betalaktamáz, CAP – komunitní pneumonie, KI – kontraindikace. Uváděné pořadí není závazné.

Alergie na řepku

Sáva Pešák

ÚKIA LF MU a FNUSA Brno

Alergie na řepku

Sáva Pešák

ÚKIA LF MU a FNUSA Brno

Řepka olejka (Brukev řepka olejka – Brassica napus var.napus) je jednoletá až dvouletá plodina z čeledi Brukvovitých, pěstovaná nejčastěji pro olejnatá semena, využívaná k potravinářským a technickým účelům. Řepka kvete v květnu až říjnu, opylení v 90% zajišťuje hmyz. Pylová zrna díky lepivým látkám hrudkují, jejich transport větrem na větší vzdálenost je omezený a proto příznaky způsobují typicky v bezprostřední blízkosti osevních ploch, jejichž velikost od roku 1989 vzrostla čtyřnásobně. V příspěvku je hodnocen dopad na vznik polinotických příznaků v souboru 326 pacientů.

Spolupráce alergologa s jinými odbornostmi

Bronislava Novotná
Alergologie, interní gastroenterologická klinika MU,
FN Brno

Spolupráce alergologa s jinými odbornostmi

Bronislava Novotná

Alergologie, interní gastroenterologická klinika MU, FN Brno

První Setkání lékařů ČR a SR v Litomyšli již ve svém logu uvedlo pojetí celé konference, která představuje alergii a astma z různých pohledů. Toto pojetí se prolínalo všemi dosavadními ročníky, protože alergolog a klinický imunolog široce spolupracuje s kolegy z jiných odborností z mnoha pohledů. Z pohledu diferenciálně-diagnostického, z pohledu řešení komorbidit, řešení souběžně probíhajících chorob daného pacienta, lékových interakcí, v péči o gravidní pacientky, při přípravě pacientů k operacím, nebo jiným diagnosticko-terapeutickým výkonům. K podpoře chronicky nemocných pacientů spolupracuje s psychology a psychiatry. Pokud řeší problém špatného dechového vzoru (hyperventilace), snížené síly dech svalů, blokády hrudní páteře atd. spolupracuje také s kolegy z rehabilitace. Klinického farmakologa potřebuje alergolog čím dál více pro možné lékové interakce u pacientů s polymorbiditami.

Spolupráce se odvíjí např. od **příznaků** se kterými pacient přichází. KAŠEL bude tedy řešit pneumolog (k vyloučení astmatu typu kašle, CHOPNu, intersticiálního plicního procesu, tumorů atd.), ale také ORL odborník u chronické rhinosinusitis a gastroenterolog k vyloučení gastroezofageálního refluxu (GERu) a extraezofageálního refluxu (EERu). DUŠNOST mimo pneumologa a kolegy z funkční diagnostiky k vyloučení hyperventilace, snížené síly dechových svalů, bude vyšetřovat kardiolog a také ortoped (blokády Th páteře). A tak bychom mohli uvádět další příznaky jednotlivých alergických onemocnění a další odborníky, kteří by je pomáhali řešit.

Pro praktickou potřebu můžeme provést souhrn spolupráce **podle jednotlivých odborností**.

ORL odborník vyšetřuje pacienta s kašlem (k vyloučení chronické rhinosinusitis, ale i GER a EER a u dětí k vyloučení aspirace cizího tělesa). Dále řeší pacienty s chronickou rýmou (u rhinosinusitis s nosní polypózou, medikamentózní rýmou z nadužívání alfa-mimetik, hormonální rýmou (v těhotenství) a u dětí k vyloučení adenoidní vegetace.

Pneumolog vč. kolega z funkční diagnostiky vyloučí astma typu kašle, CHOPN, intersticiální plicní proces, tumor u pacienta s kašlem a dušností. Diagnostikuje i vzácnější choroby jako je TBC, aspergilóza, plicní formy vaskulitid aj.

Gastroenterolog vyšetří GER nebo EER u pacientů s kašlem i dušností a vyloučí nespecifický střevní zánět, dráždivý tračník a jiná onemocnění gastrointestinálního traktu u pacientů s opakovanými bolestmi břicha a průjmy v rámci dif dg. Dále pomůže diagnostikovat celiakii, pokud je podezření z klinického průběhu nebo laboratorního vyšetření (pozitivita transglutaminázy).

Dermatolog provede kožní biopsii k vyloučení kožní formy vaskulitidy, psoriázy, lupu erythematosu u pacientů s převážně polékovými reakcemi. Jeho místo je také v určení typu exantému u pacientů s polékovými reakcemi, protože podle toho se řídí podávání léků nezbytně nutných metodou indukce lékové tolerance (dříve desenzitizace). V dětském věku pomáhá suspektní polékovou reakci odlišit od běžných infekčních exantémových reakcí. V ČR je léčba atopické dermatitidy zcela v rukou dermatologů, neboť preskripce exteren s topickými kortikosteroidy je omezena na jejich odbornost. Alergolog přispívá ke zjištění (zvl. v dětském věku) alergické příčiny.

Internista upraví léčbu hypertenze a poruch srdečního rytmu u pacientů s astmatem a anafylaxi s vyloučením ACE inhibitorů a beta-blokátorů, dále vyloučí kardiální příčinu dušnosti, u dětí vrozenou srdeční vadu.

Psycholog a psychiatr pomáhá zvládat stavy úzkosti, deprese a neurózy u pacientů s chronickým onemocněním (těžké astma, anafylaxe na hmyz, mnohočetná alergie na léky a na potraviny).

Gynekolog a porodník spolupracuje v péči o gravidní ženy s alergickým onemocněním vč. astmatu. V poslední době se zvyšuje počet žen na hormonální léčbě v řešení potíží s početím (hormonální cykly před a po IVF (in vitro fertilizaci). Alergolog (astmatolog) vybaví ženu písemným doporučením před porodem.

Ostatní odborníci pokud léčí alergické pacienty využívají alergology v přípravách na plánované operace a diagnostické výkony (lékové hypersenzitivity, příprava těžkého astmatika k výkonu atd.)

Praktičtí lékaři mají nezastupitelnou roli ve spolupráci s alergologem, protože nejlépe znají pacienta a jeho rodinné zázemí. Vedou dokumentaci o všech onemocněních a jejich léčbě, kterými pacient trpí. Mohou být nápomocni v doplnění anamnézy průběhu alergických zvl. těch život ohrožujících (u anafylaktického šoku poskytnou údaje o názvu léku a klinickém průběhu nežádoucí reakce).

Spolupráce s lékaři z jiných odborností přispívá ke kvalitnímu vyšetření a léčbě našich pacientů podle zjištěné příčiny.

Texty neprošly redakční úpravou.

© 2015

Vydal Nadační fond pro pomoc nemocným dětem

Tisk HRG Litomyšl

72