

ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

ČASOPIS ČESKÉ PEDIATRICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ PEDIATRICKEJ SPOLOČNOSTI

VYDÁVÁ ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

Czech and Slovak Pediatrics

Journal of Czech and Slovak pediatric societies

Published by Czech Medical Association of J. E. Purkyně

2022 | ROČNÍK/VOLUME 77 | ČÍSLO/NUMBER 1 | LEDEN/JANUARY | ISSN 0069-2328



První číslo vyšlo 1. 4. 1946
pod názvem
PEDIATRICKÉ LISTY

ŠÉFREDAKTOR

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.

ZÁSTUPKYNĚ ŠÉFREDAKTORA

prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.

VÝKONNÍ REDAKTOŘI

MUDr. Jan David, Ph.D.

MUDr. Radana Kotalová, CSc.

ŠÉFREDAKTOR EMERITUS

prof. MUDr. Hana Hrstková, CSc.

REDAKČNÍ RADA

prof. MUDr. Peter Bánovčin, CSc.

prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.

doc. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.

doc. MUDr. Vladimír Bzdúch, CSc.

MUDr. Hana Cabrnachová, MBA

doc. MUDr. Peter Čižnár, CSc.

prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc.

MUDr. Martin Gregora

prof. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.

MUDr. René Hrdlička, Ph.D.

MUDr. Petr Jabandžiev, Ph.D.

doc. MUDr. Jan Janota, Ph.D.

prof. MUDr. Jan Janoušek, Ph.D.

doc. MUDr. Miloš Jeseňák, Ph.D., MBA

doc. MUDr. Alexander Jurko, Ph.D.

doc. MUDr. Miriam Kolníková, Ph.D.

MUDr. Gabriel Kolvek, Ph.D.

prof. MUDr. Karol Kráľinský, Ph.D.

doc. MUDr. Milan Kuchta, CSc., mim. prof.

doc. MUDr. Martin Magner, Ph.D.

doc. MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D.

MUDr. Ivan Peychl

prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc.

prof. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.

MUDr. Bohumil Procházka

prof. MUDr. Michal Rygl, Ph.D.

doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D.

prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.

prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.

prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.

doc. MUDr. Jana Trebatická, Ph.D.

prof. MUDr. Mirko Zibolen, CSc.



Václav Rabas:

Zima v Karlových Varech

ZE SBÍRKY MODERNÍHO ČESKÉHO A SLOVENSKÉHO UMĚNÍ
GALERIE UMĚNÍ KARLOVY VARY

Václav Rabas (1885–1954) je klasikem české krajinomalby 20. století. Pocházel z Krušovic na Rakovnicku, které se pro něj po studiích na AVU staly v další tvorbě rozhodující volbou. Při svých cestách do Francie a Německa se ještě před I. světovou válkou poučil o postimpresionismu a počátcích moderního umění. Na těchto základech si postupně vytvářel svůj styl. Než se plně vyhranil, věnoval se spíše figurální a portrétní malbě, poznamenané civilismem 20. let a sociálními náměty. Ale rozhodujícími se staly krajinomalby, pro které je typická červenohnědá barevnost, kombinovaná někdy s výraznějšími barvami. Obrazy se zemědělskou tematikou jsou obecným vyjádřením namáhavého a nikdy nekončícího lidského úsilí, ale i osobním vyznáním vztahu ke konkrétní krajině. Nejde v nich jen o vnější podobu krajiny, ale hlavně o obsah obrazu a jeho symboliku.

Rabasova Zima v Karlových Varech, kterou našim čtenářům představujeme, se váže k letům 1932–1935, kdy malíř dojížděl do lázeňského města za svým synem, který tam studoval na gymnáziu. Václav Rabas namaloval několik pláten také v zimních měsících roku 1935. Jedno z nich byla právě Zima v Karlových Varech. Malíř objevil jejich poněkud nostalgické kouzlo charakteristické pro toto roční období. Vystihl nejen atmosféru města pohrouženého do sebe, s melancholickým nádechem, ale vložil do obrazu i svůj pocit sounáležitosti s ním. Ostatně, jak řekl, jeho plátna zachycují i stopy jeho rodiny, a tedy i jeho samého.

JULIANA BOUBLÍKOVÁ JAHNOVÁ

ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

Časopis České pediatrické společnosti
a Slovenskej pediatrickej spoločnosti
2022 | ročník/volume 77 | číslo/number 1
leden/january 2021
ISSN 0069-2328 (PRINT)
ISSN 1805-4501 (ON-LINE)

Vydavatel: Česká lékařská společnost
J. E. Purkyně, Sokolská 31, 120 26 Praha 2
Nakladatel: Galén, spol. s r. o., Na Popelce
3 144/10a, 150 00 Praha 5, IČ 49356399
Odpovědná redaktorka: Mgr. Helena Kuthanová,
e-mail: kuthanova@galen.cz
Sazba a zlom: Petra Veverková, DTP Galén
(G421006)
Tisk: Printo, spol. s r. o., Gen. Sochora 1379,
708 00 Ostrava-Poruba
Inzerce: Lenka Příhonská, Galén,
Na Popelce 3 144/10a, 150 00 Praha 5,
tel.: 724 350 610, e-mail: prihonska@galen.cz

Předplatné: Časopis vychází 6x ročně;
cena jednotlivého výtisku 100 Kč,
cena celoroční předplatné 600 Kč
Členové České pediatrické společnosti:
předplatné v rámci členského příspěvku. Dotazy,
změny v doručování a reklamace Lenka Příhonská,
Galén, tel.: 724 350 610, prihonska@galen.cz
Ostatní předplatitelé v České republice:
SEND Předplatné spol. s r. o., Ve Žlábku 1800/77,
193 00 Praha 9.
Kontakt pro zákazníky (všední dny 8.00 – 18.00 h)
tel.: 225 985 225, 777 333 370, www.send.cz
Nové předplatné, dotazy a reklamace:
send@send.cz
Předplatitelé ve Slovenské republice:
Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s.,
oddelenie inej formy predaja, Stará Vajnorská 9,
P.O.BOX 183, 830 00 Bratislava 3.
Infolinka: 0800 188 826,
e-mail: predplatne@abompkapa.sk,
www.ipredplatne.sk

Určeno odborné veřejnosti. Zasláné příspěvky se nevracejí.
Nakladatel získá otiskem příspěvku výlučné nakladatelské
právo k jeho užití. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že
za obsah a jazykové zpracování inzerce odpovídá výhradně
inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována
a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv
formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo
elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek,
informačních databází na magnetických nosičích, bez písem-
ného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského
oprávnění.

Redakční uzávěrka pro toto číslo:

22. 11. 2021
Evidenční číslo MK ČR: E20795
Místo vydání: Praha
Číslo a datum vydání: 1/2022, 21. 1. 2022
© Česko-slovenská pediatrie, 2022
© Galén, 2022
www.cspediatrie.cz
www.galen.cz | www.pediatrics.cz | www.sls-sps.sk
www.cls.cz

Co jsme psali

Odkud jdeme a kam směřujeme? Cestu pediatrie od minulosti přes přítomnost do budoucnosti naznačí ohlédnutí prostřednictvím vybraných textů, které uveřejnil náš časopis před 75, 50 a 25 lety.

Co psal náš časopis před 75 lety,

v roce 1947

Syrovátka A.

NĚKOLIK POZNÁMEK KE KOJENECKÉ ÚMRTNOSTI V ROCE 1945

... Kojenecká úmrtnost v Čechách, na Moravě a ve Slezsku v posledních předválečných letech jevila mírně klesající tendenci, která se nezastavila ani v prvních válečných letech. Kdežto v roce 1938 umíralo z 1000 živě narozených českých dětí do konce 1. roku života 99,7 kojenců, v r. 1940 jen 95,8, což byl nejnižší bod kojenecké úmrtnosti. V následujících letech pak kolísá okolo 100 promile. V r. 1945 pak náhle vystoupila na 109,3 promile, na úroveň z roku 1931. (...)

V této válce se v našich zemích neobjevila ani větší epidemie, která by se svým rázem a vlivem na kojeneckou úmrtnost podobala pandemii chřipky z roku 1918. Lze tedy usuzovat, že kojenecká úmrtnost byla pak pod přímým vlivem války. Na jejím počátku politické poměry se jen zvolna zhoršovaly, obyvatelstvo bylo ve svém průměru po hospodářské stránce ještě dosti dobře zásobeno z mírových dob a válka k nám přímo nedoléhala. Po r. 1940 se poměry začaly náhle horšit. Tlak okupantské vlády se zvyšoval, obyvatelstvo začalo být hospodářsky vyčerpáno a později se projevila i u nás válka leteckými útoky. V roce 1945 pak obtíže války pro nás vyvrcholily přímými boji na našem území a vystupňováním leteckých útoků. Vidíme, že tyto události se odrážejí na křivce kojenecké úmrtnosti.

PEDIATRICKÉ LISTY 1947; 2: 27–32.

Co psal náš časopis před 50 lety,

v roce 1972

Havelka J, Franková A.

PŘÍSPĚVEK K VEDLEJŠÍM ÚČINKŮM CHLORAMFENIKOLU U NOVOROZENCŮ

O chloramfenikolu (dále jen Ch) bylo prokázáno, že je to lék na-prosto nevhodný k léčení nedonošených dětí. U novorozenců se nemá Ch používat v prvním týdnu života, podle některých autorů je nevhodným lékem pro celé novorozenecké období. Experimentálně bylo prokázáno, že toto antibiotikum je 14× toxičtější pro novorozená než pro dospělá zvířata. Tyto experimentální nálezy jsou v plném souladu s poznatky pediatrické praxe.

V popředí toxických reakcí u nedonošených dětí a novorozenců, léčených tímto antibiotikem, jsou dyspeptické potíže: nauzea, zvracení, meteorismus, průjemy, anorektální syndrom. Tyto příznaky se v průběhu pokračující léčby Ch mohou stupňovat až k tzv. gray syndromu, jenž se projevuje vzedmutím břicha, progresivní šedou cyanózou, poruchami dýchání, oběhovým selháním, které může vést až k smrti. Charakteristické je, že tyto vedlejší účinky Ch se vyvíjejí bezprostředně po zahájení léčby, na rozdíl od poškození krvetvorného aparátu a neurotoxických projevů, jež vznikají obvykle pozvolna, zpravidla po dlouhodobé terapii, po aplikaci vysokých dávek nebo až za několik týdnů po skončení léčby Ch.

ČESKOSLOVENSKÁ PEDIATRIE 1972; 27: 31–33.

Co psal náš časopis před 25 lety,

v roce 1997

Fedora M, Nekvasil R, Doležel Z, Šeda M, Klimovič M, Hanák R.

JE JIŽ ČAS POVAŽOVAT HFO ZA KONVENČNÍ ZPŮSOB MECHANICKÉ VENTILACE NOVOROZENCŮ S RESPIRAČNÍM SELHÁNÍM?

Práce uvádí soubor 22 novorozenců léčených vysoko-frekvenční oscilační ventilací (HFO) pro závažné respirační selhání s RDS. Podle délky konvenční ventilace (CMV) před napojením na HFO byli pacienti rozděleni do dvou skupin: A – „early application“ (do 3 h CMV) a B – „rescue application“ (nad 3 h CMV). Pacienti ze skupiny A měli signifikantně nižší porodní hmotnost a gestační věk, ostatní sledované parametry (délka HFO, délka CMV po HFO, celková délka intubace a podávání kyslíku, výskyt PNO, ROP, BPD a podání surfaktantu) nebyly ve svých rozdílech statisticky významné. Je proto možné účinně ventilovat a oxygenovat nezralé novorozence s RDS pomocí HFO bez vyššího rizika vedlejších účinků než při CMV.

ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE 1997; 52: 3–7.

Obsah

2

ZE SBÍRKY MODERNÍHO
ČESKÉHO A SLOVENSKÉHO
UMĚNÍ

3

CO JSME PSALI

7

EDITORIAL

9 – 48

ODBORNÉ ČLÁNKY

49

Z HISTORIE PEDIATRIE

51

PEDIATRICKÁ POEZIE

52

POKYNY PRO AUTORY

9

PEDIATRICKÉ POSTUPY V PRAXI
pediatric protocols in praxis

Vybrané poznámky
k psychofarmakoterapii
dětského a dorostového
věku

*Brief overview of child
and adolescent
psychopharmacotherapy*

Adam Žaludek

12

KAPITOLY K ATESTACI Z PEDIATRIE
chapters for specialization in pediatrics

Laboratorní
novorozenecký screening

*Laboratory newborn
screening*

Tomáš Honzík, Viktor Kožich,
Karolína Pešková, Felix Votava

19

PŮVODNÍ PRÁCE
original article

Hereditární angioedém
u dětí: čo potrebuje
vedieť pediater

*Hereditary angioedema
in children: what the
paediatrician needs to know*

Ivana Hulínková, Peter Čižnár

27

PŮVODNÍ PRÁCE
original article

Perinatální mortalita
a morbidita u infekce
SARS-CoV-2 v průběhu
těhotenství

*Perinatal outcome
of SARS-CoV-2 infection
in pregnancy*

Peter Korček, Hana Urbancová,
Šárka Hadravská, Zbyněk Straňák

34

KRÁTKÉ SDĚLENÍ
short communication

Diferenciální
diagnostika syndromu
multisystémové zánětlivé
odpovědi asociované
s nákazou SARS-CoV-2
u dětí a mladistvých

*Differential diagnosis
in paediatric inflammatory
multisystem syndrome
temporally associated
with SARS-CoV-2*

Jan David, Jan Lebl

39

KRÁTKÉ SDĚLENÍ
short communication

Kardiovaskulární
projevy u syndromu
multisystémové
zánětlivé odpovědi
asociované s covidem-19
u dětí (PIMS-TS)

*Cardiovascular
manifestations in paediatric
inflammatory multisystem
syndrome temporally
associated with SARS-CoV-2
(PIMS-TS)*

Veronika Stará

43

KAZUISTIKA
case report

Sekundární
hemofagocytující
lymfohistiocytóza při
infekci virem
SARS-CoV-2

*Secondary hemophagocytic
lymphohistiocytosis
in SARS-CoV-2 infection*

Radka Závodná, Lucie Šrámková,
Martina Suková, Jan Starý

Althéra.
HMO

Alfamino.
HMO

Alfaré.
HMO

POKROK V ŘEŠENÍ ALERGIE NA BÍLKOVINU KRAVSKÉHO MLÉKA

NOVĚ všechny formule s obsahem unikátních oligosacharidů mateřského mléka HMO (2'FL a LNnT) pro podporu imunitního systému kojenců a snížení rizika infekcí.

Každé dítě je
jedinečné.
Stejně tak
☆ ☆ ☆ jsou
jedinečné
díky HMO.

NOVINKA



SEZNAM ZKRATEK:
2'FL 2'-fukosyllaktóza
LNnT Lakto-N-neotetraóza

DŮLEŽITÁ UPOZORNĚNÍ: Kojení je během prvních měsíců života dítěte nejlepší způsob výživy, proto mu dáváme přednost před výrobky náhradní kojenecké výživy. Musí být podáváno na základě doporučení lékaře nebo kvalifikovaného pracovníka v oblasti klinické výživy.

Althéra HMO, Alfaré HMO a Alfamino HMO/Junior jsou potraviny pro zvláštní lékařské účely (PZLÚ), určené pro řízenou dietní výživu při alergii na bílkovinu kravského mléka. Přípravky jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výše uvedené přípravky jsou kompletní potraviny. Jsou vhodné jako jediný zdroj výživy od narození nebo jako součást smíšené stravy od ukončení 6. měsíce. Pokud bude přijato rozhodnutí o použití speciální formule určené pro kojení či batole, je důležité postupovat podle pokynů na etiketě.

Určeno výhradně pro odborné pracovníky ve zdravotnictví.

LITERATURA: Puccio Get al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64(4):624-631.; Nestlé Health Science, data on file. CINNAMON study; Vandenplas Y et al. Abstract presented at PAAM. Florence, Italy, October 19, 2019.

© 2021 Nestlé. Všechna práva vyhrazena.

Pokud není uvedeno jinak, všechny obchodní značky jsou vlastnictvím společnosti Société des Produits Nestlé SA, Avenue Nestlé 55, 1800 Vevey, Švýcarsko – 11/2021.

www.nestlehealthscience.cz

Nestlé
HealthScience®

xvi.



PEDIATRICKÝ KONGRES

s mezinárodní účastí

13. - 15. 10. 2022

Clarion Congress Hotel

OSTRAVA



www.pediatric2022.cz

Vážení čtenáři Česko-slovenské pediatrie, milí kolegové,

náš časopis vstupuje do svého 77. ročníku v nové úpravě, s novým vydavatelem, obnovenou redakční radou a s novým šéfredaktorem a jeho zástupkyní, kteří symbolizují spolupráci a odborné i osobní souznění slovenské a české pediatrie.

V mene všetkých čitateľov ďakujeme dlhoročnej šéfredaktorky profesorke Hane Hrstkovej, ktorá „kormidlovala“ náš časopis od roku 2013, a tiež redaktorky pani Božene Binedovej za jej neoceniteľnú pomoc a trpezlivosť s finálnou úpravou rukopisov.

„Nová“ Česko-slovenská pediatrie pokračuje v tradici časopisu, která trvá déle než tři čtvrti století. Současně bude usilovat být periodikem současným, moderním a atraktivním. V každém čísle naleznete tematické souborné články, označené jako Kapitoly k atestaci z pediatrie. Jejich cílem je poskytovat aktualizované studijní podklady pro dětské lékaře v profesní přípravě – a současně přispět k celoživotnímu vzdělávání pediatriů v nemocnicích i v primární péči. Jednotlivé kapitoly shrnují skutečné zkušební otázky k atestaci podle poslední české aktualizace a vytvoří postupně ucelený soubor.

Vedle původních prací, krátkých sdělení, kazuistik a kapitol z historie pediatrie nově zařazujeme rubriku Pediatrické postupy v praxi. Úspornou a přehlednou formou poskytne návod na řešení častých problémů v praxi primární péče i lůžkových oddělení. Tentokrát se věnujeme psychofarmakologii u dětí a dospívajících, která se bohužel v covidové éře stává klíčovou problematikou pediatrie.

Pro poučení i pro radost zařazujeme na titulní stránku výtvarné dílo s krátkým komentářem o autorovi i jeho obraze uvnitř čísla. V letošním roce budeme vycházet z bohaté sbírky Galerie umění v Karlových Varech, která je zaměřena na české a slovenské umění 20. a 21. století. Její expozice stojí za návštěvu při Vaší příští návštěvě lázeňského města, které v minulém roce vstoupilo do elitní společnosti světového kulturního dědictví UNESCO.

V každom čísle si pripomenieme, čo sa písalo v našom časopise pred 75, 50 a 25 rokmi. Krátka reminiscencia nám pomôže lepšie porozumieť, odkiaľ v našej profesii prichádzame a kam smerujeme. A na záver čísla poteší poetické zastavenie s Jiřím Žáčkom.

Covidová éra zatím nekončí. Tento motiv provází většinu odborných statí tohoto čísla. Nejen epidemiologie, ale zejména praktické postupy při řešení akutní nemoci COVID-19 i její pediatrické komplikace zvané PIMS-TS neboli MIS-C jsou proto hlavní náplní prvního čísla nového ročníku. Spolu s Vámi si přejeme, aby se v letošním roce podařilo pandemii covidu konečně účinně zvládnout a aby se statí o covidu postupně staly jen jednou z kuriózních kapitol historie moderní medicíny. Zatím jsou její žhavou současností.



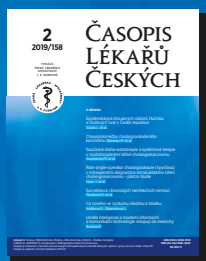
Spolu s Vámi symbolicky pripíjame
na lepší nový rok 2022!

Vaši

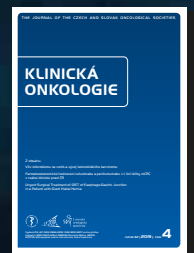
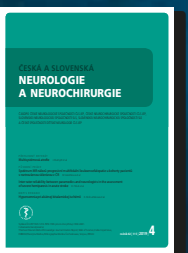
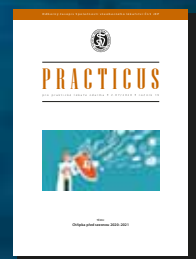
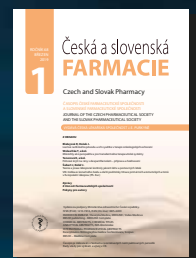
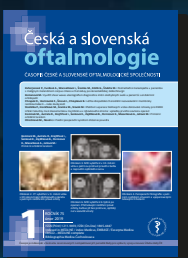
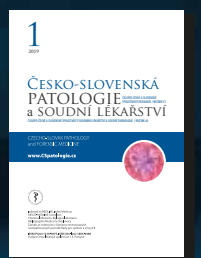
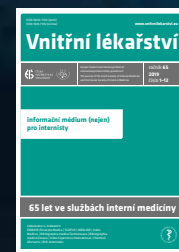
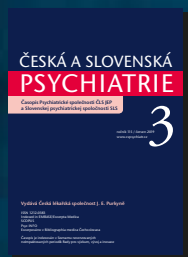
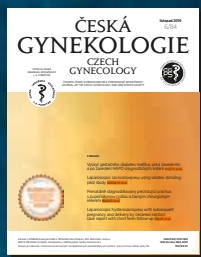
JAN LEBL A ĽUDMILA PODRACKÁ

NABÍDKA ČASOPISŮ

ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI J. E. PURKYNĚ



NAKLADATELSKÉ A TISKOVÉ ODDĚLENÍ ČLS JEP
SOKOLSKÁ 31, 120 26 PRAHA 2
tel./fax: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz
www.cls.cz



PEDIATRICKÉ POSTUPY V PRAXI

Vybrané poznámky k psychofarmakoterapii dětského a dorostového věku

Brief overview of child and adolescent psychopharmacotherapy

Adam Žaludek

Kabinet veřejného
zdravotnictví 3. LF UK, Praha

Psychiatrická a psychologická
klinika s. r. o., Praha

SOUHRN

Žaludek A. Vybrané poznámky k psychofarmakoterapii dětského a dorostového věku

Farmakoterapie duševních poruch dětského a adolescentního období představuje náročnou oblast. Předkládaný článek si klade za cíl upozornit na některá rizika a specifika, která se k psychofarmakoterapii v daném období pojí, a nabídnout přehled praktických poznámek u vybraných farmak.

Klíčová slova: farmakoterapie, psychofarmaka, pediatrie

SUMMARY

Žaludek A. Brief overview of child and adolescent psychopharmacotherapy

Pharmacotherapy of mental disorders in children and adolescents is a challenging area. This article reviews the considerations related to child and adolescent psychopharmacological treatment and describes the recommended practical information for medication use.

Key words: pharmacotherapy, psychotropic drugs, pediatrics

Korespondenční adresa:

MUDr. Ing. Adam Žaludek, MBA, LL.M.
3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
Kabinet veřejného zdravotnictví
Ruská 87
100 00 Praha 10
adam.zaludek@lf3.cuni.cz

Již od studia na fakultách jsou budoucím lékařům předávány informace, které dokazují, že dítě není „menší dospělý“. V oblasti psychofarmakoterapie pediatrické populace je situace totožná, navíc s přihlédnutím k tomu, že se různé diagnostické jednotky projevují různě v závislosti na věku.⁽¹⁾ Svízelné může být rovněž navazování terapeutického vztahu s klienty a jejich blízkými, stejně tak i komplikovaná

legislativa.⁽²⁾ Dalším přitěžujícím faktem budiž to, že zkušenosti byly získány primárně v dospělé populaci a teprve poté byly aplikovány u dětí a dospívajících; je proto nutné respektovat tuzemská registrační omezení stran indikace a věku a výsledky klinických studií. Léčba proto náleží zejména do rukou zkušeného dětského a dorostového psychiatra.⁽³⁾

Tab. 1: **Důsledky rychlejší jaterní biotransformace u dětí a mladistvých^(1,3)**

Dávkování (mg/kg)	Frekvence	Monitoring
Navýšení dávky o 100 % oproti dospělým u předškolních dětí	Zvýšit frekvenci podávání medikace	Pečlivé a časté měření krevních hladin (rovněž ověření adherence)
Navýšení dávky o 75 % oproti dospělým u preadolescentních dětí		
Navýšení dávky o 50 % oproti dospělým u adolescentů mladších 17 let	Rozdíl mezi toxickou a terapeutickou dávkou je malý (nižší vazba na sérové bílkoviny – vyšší podíl volné frakce, nižší tukový depozit)	Pečlivá edukace a sledování nežádoucích účinků i symptomů z vysazení
Poznámka: Neplatí pro lithium, valproát, karbamazepin		

Tab. 2: **Vybraná povolená psychofarmaka dětského a dorostového období^(2,5,12)**

	Od 3 let	Od 6 let	Od 8 let	Od 12 let	Od 15 let	Další
Antidepresiva	Dosulepin Imipramin Klomipramin	Sertralin (OCD)	Fluoxetin (deprese) Fluvoxamin (OCD)		Tianeptin	
Antipsychotika	Aripiprazol (autismus – iritabilita, od 13 let BAP – mánie, od 15 let SCH) Haloperidol Tiaprid	Chlorprothixen		Flufenazin dekanoát Levomepromazin Melperon	Amisulprid	Risperidon od 5 let Chlorpromazin není věkově specifikován Ziprasidon od 10 let (BAP) Sulpirid od 10 let Amisulprid „od puberty“
Anxiolytika	Klonazepam (epilepsie)	Guaifenesin Hydroxyzin			Chlordiazepoxid	Diazepam již od 6 měsíců
Thymoprotektiva (Poznámka: Dle SPC není lithium doporučováno pro pediatrickou populaci)	Valproát (pozor na teratogenní vlivy) Karbamazepin			Lamotrigin (od 2 let epilepsie)		
Ostatní	Biperiden	Atomoxetin Methylfenidát Piracetam Guanfacin (ADHD)				Pyritinol Promethazin (10 let)

SCH – schizofrenie, BAP – bipolární afektivní porucha, OCD – obsedantně-kompulzivní porucha, ADHD – porucha se zhoršenou pozorností / hyperaktivitou.

Psychofarmakoterapie musí respektovat biologická specifika dětského a dorostového věku, zejména rozdílný jaterní metabolismus. Rozdílná jaterní biotransformace ovlivňuje dávkování farmak jak co do množství, tak co do frekvence. Přehled těchto důsledků přináší tabulka 1.^(1,3) S výhodou je pak možné využívat monitorování hladin psychofarmak v krvi, přičemž dostupnost takových vyšetření se zvyšuje.⁽⁴⁾ U dětí a mladistvých je rovněž typická vyšší glomerulární filtrace, navíc mají obvykle nižší objem tukové tkáně. Všechny tyto faktory vedou mimo jiné k rychlejší eliminaci léků.⁽⁵⁾

V uvedeném vývojovém období je rovněž rozdílná vnímavost k nežádoucím účinkům, což jedince ovlivňuje nejen stran adherence, ale rovněž celé kvality

života.⁽⁶⁾ Konkrétním případem může být vyšší frekvence výskytu extrapyramidových nežádoucích účinků, například polékové parkinsonského syndromu, akutní dystonie a akutní akatie po podávání klasických antipsychotik, než je tomu v dospělosti.⁽⁷⁾ S ohledem na to, že organismus se s případnými metabolickými nežádoucími účinky, které jsou spojovány například s olanzapinem a klopazinem, bude muset vyrovnávat dlouhodobě, je potřeba velmi uvážlivého přístupu jak v léčbě, tak v preventivních opatřeních a edukaci (například doporučení vhodné tělesné aktivity, stravy).⁽⁸⁾ U druhého jmenovaného preparátu je pak nutné připomenout riziko agranulocytózy a náležitých kontrol krevního obrazu

Tab. 3: Dávkování vybraných psychofarmak používaných v dětství a adolescenci v naléhavých stavech spojených s tenzí^(5,12)

Léková skupina	Běžné dávkování	Poznámky do praxe
Antipsychotika		
Haloperidol	0,5–6 mg/den děti 0,5–16 mg/den adolescenti	Vhodné při stavech spojených s násilným jednáním, agitovaností, tikovými poruchami ad.; pozor na rychlost titrace a podávání (riziko extrapyramidových jevů polékových)
Risperidon	1–3 mg/den	Poruchy chování spojené s agresivitou
Olanzapin	2,5–10 mg/den	Off-label tlumení akutního neklidu
Aripiprazol	10 mg/den	Doporučeno titrovat v roztoku
Levomepromazin	Od 12,5 mg/den	Pozor na hypotenzi, do 12 let kontraindikován, tlumení akutního neklidu
Benzodiazepiny		
Diazepam	Maximum 0,6 mg/kg/den, od 3 let 2,5 mg, od 12 let 5 mg	Existují různé formy podání, pozor na paradoxní reakce
Midazolam	Přísně individuální	Doporučováno podání i.v., nutný monitoring

a diferenciálního rozpočtu, a to 1× týdně prvních 18 týdnů léčby a následně 1× za měsíc.⁽⁵⁾ Mezi účinky, které mohou léčbu komplikovat, bývá uváděna i paradoxní reakce na benzodiazepiny.⁽⁹⁾

Mezi nejčastější psychiatrické diagnózy, s kterými se lze v pediatrické populaci setkat, řadíme afektivní poruchy, poruchy chování spojené s různými jinými diagnostickými jednotkami, například navazující na poruchy autistického spektra, dále poruchy příjmu potravy, poruchy spojené s užíváním návykových látek, sebevražedné a násilné jednání.^(10,11) Vzhledem k faktu relativně časté indikace psychofarmak v této specifické populaci se v rámci vývoje nových léčiv postupně povolují další preparáty k léčbě duševních nemocí. Příkladem jsou antidepresiva, kdy původně rozšířená tricyklická antidepresiva jsou nahrazována novějšími generacemi. Tato situace je výhodná i z hlediska managementu

klinických rizik, neboť děti jsou zvýšeně vnímavé vůči nežádoucím účinkům uvedené skupiny, zejména kardiotoxicitě.⁽⁵⁾ Vybraná povolená psychofarmaka dětského a dorostového období uvádí tabulka 2.^(2,5,12)

Indikace zahájení léčby psychofarmaky u dětí a mladistvých jistě patří do rukou psychiatra, nicméně se v praxi setkáváme se situacemi, kdy podání indikuje i pediatr. Zejména se jedná o akutní psychiatrické stavy, například úzkost, agitovanost, násilné a sebevražedné chování a mnoho dalších. V těchto situacích lze užít například benzodiazepiny v různých formách (tablety, kapky, injekční formy) a antipsychotika (perorální roztok risperidonu, rychle rozpustné formy olanzapinu, haloperidol, levomepromazin, tiaprid).^(5,12) Obvyklé dávkování vybraných psychofarmak shrnuje tabulka 3, nicméně praxe a výběr se v různých státech liší. |

LITERATURA

- Hosák L, Hrdlička M. Psychiatrie a pedopsychiatrie. Praha: Karolinum Press 2016: 393–402.
- Uhrová T, Roth J, et al. Neuropsychiatrie. Praha: Maxdorf 2020: 940–941.
- Hort V, Malá E. Dětská a adolescentní psychiatrie. Praha: Portál 2008: 421–454.
- Schoretsantis G, Paulzen M, Unterecker S, et al. TDM in psychiatry and neurology: A comprehensive summary of the consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology, update 2017; a tool for clinicians. World J Biol Psychiatry 2018; 19(3): 162–174.
- Sadock BJ, Sadock VA, et al. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. 10. vyd. New York: Wolters Kluwer 2007: 1318–1326.
- Ninan A, Stewart SL, Theall LA, et al. Adverse effects of psychotropic medications in children: predictive factors. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry 2014; 23(3): 218–225.
- Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, et al. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. Neuropsychopharmacology 2004; 29(1): 133–145.
- Gentile S. Long-term treatment with atypical antipsychotics and the risk of weight gain: a literature analysis. Drug Saf 2006; 29(4): 303–319.
- Moon YE. Paradoxical reaction to midazolam in children. Korean J Anesthesiol 2013; 65(1): 2–3. doi: 10.4097/kjae.2013.65.1.2
- WHO. Adolescent mental health. Dostupné na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health>.
- Žaludek A, David J, Marx D. Časná identifikace sebevražedného chování u dětí a spolupráce mezi pediatrem a psychiatrem. Pediatr praxi 2020; 21(5): 320–322.
- Mohr P, Kopeček M, Brunovský M, Páleníček T. Klinická psychofarmakologie. Praha: Maxdorf 2017.

KAPITOLY K ATESTACI Z PEDIATRIE

Laboratorní novorozenecký screening

Laboratory newborn screening

Tomáš Honzík¹, Viktor Kožich¹, Karolína Pešková¹, Felix Votava²

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

²Klinika dětí a dorostu
3. LF UK a FN
Královské Vinohrady,
Praha

SOUHRN

Honzík T, Kožich V, Pešková K, Votava F. Laboratorní novorozenecký screening

Úvod: laboratorní novorozenecký screening (LNS) je preventivní celopopulační program, který umožňuje včasnou diagnostiku a účinnou léčbu pacientům s vybranými vrozenými a dědičnými nemocemi a podstatně zlepšuje kvalitu jejich života.

Metodika: vyšetření kapilární krve odebrané mezi 48. až 72. hodinou života ve formě suché krevní kapky metodami tandemové hmotnostní spektrometrie, fluorimetrie, imunoeseje či molekulárně genetickými.

Výsledky: v České republice byl LNS zahájen v roce 1975 vyhledáváním fenylketonurie (PKU), dále se rozšířil v roce 1985 o kongenitální hypotyreózu (CH), v roce 2006 o kongenitální adrenální hyperplazii (CAH), v roce 2009 o cystickou fibrózu (CF) a dalších 9 dědičných poruch metabolismu. K dalšímu rozšíření počtu onemocnění došlo v roce 2016. V letech 2010–2020 bylo vyšetřeno více než 1,2 milionu novorozenců zachyceno pomocí LNS celkem 1100 pacientů s některou z cílových nemocí. Kumulativní novorozenecká prevalence všech 18 nemocí činí 1 : 1100. Mezi nejčastější patří CH, PKU, CF a parciální deficit biotinidázy. Od roku 2022 je plánován start pilotního programu dalšího rozšíření LNS o spinální svalovou atrofii a těžké kombinované imunodeficity.

Závěr: LNS programy se díky pokrokům v technologiích a léčbě celosvětově rozšiřují za dodržení stále platných kritérií WHO dle Wilsona a Jungnera.

Klíčová slova: laboratorní novorozenecký screening, kongenitální hypotyreóza, kongenitální adrenální hyperplazie, cystická fibróza, fenylketonurie, dědičné poruchy metabolismu

SUMMARY

Honzík T, Kožich V, Pešková K, Votava F. Laboratory Newborn Screening

Introduction: laboratory newborn screening (LNS) is a preventive population-wide program that enables early diagnosis and efficient treatment of patients with selected congenital and hereditary diseases and improves significantly their quality of life.

Methodology: analysis of capillary blood collected between 48 and 72 hours of life in the form of a dried blood spot by tandem mass spectrometry, fluorimetry, immunoassay and molecular genetic methods.

Results: in the Czech Republic, LNS was started in 1975 with a search for phenylketonuria (PKU), further expanded in 1985 by congenital hypothyroidism (CH), in 2006 by congenital adrenal hyperplasia (CAH), in 2009 by cystic fibrosis (CF) and 9 other inborn metabolic diseases. The number of diseases was further expanded in 2016. In 2010–2020, a total of 1,100 patients with one of the target diseases were diagnosed with LNS by analysing more than 1.2 million newborns. The cumulative neonatal prevalence of all 18 diseases is 1 : 1,100. The most common diseases are CH, PKU, CF and partial biotinidase deficiency. From 2022, the start of a pilot program for further LNS expansion by adding spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiencies is planned.

Conclusion: advances in technology and treatment enable expansion of LNS programs worldwide in compliance with the still valid WHO criteria according to Wilson and Jungner.

Key words: laboratory newborn screening, congenital hypothyroidism, congenital adrenal hyperplasia, cystic fibrosis, inborn metabolic diseases

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Felix Votava, CSc.
Klinika dětí a dorostu 3. LF UK a FN Královské Vinohrady
Šrobárova 1150
100 34 Praha 10
felix.votava@fnkv.cz

Podpořeno RVO-VFN64165,
PROGRES Q26 a Q36

ÚVOD

Pojem screening (z anglického screen = síto) označuje systematické cílené vyhledávání osob se zvýšeným rizikem určité nemoci před její klinickou manifestací s cílem předejít včas jejím možným následkům. **Mimořádný dosah má tato forma sekundární prevence právě v pediatrii**, kde umožňuje včasný záchyt a včasné zahájení léčby některých vzácných vrozených či geneticky podmíněných nemocí, které by bez této intervence vedly k těžkému nevratnému poškození zdraví, nebo i k úmrtí.

OBECNÉ PRINCIPY SCREENINGOVÝCH PROGRAMŮ

Cílem screeningu je při vyšetření cílové populace identifikovat ty její členy, kteří trpí určitou skrytě probíhající nemocí. Screeningový test tak odděluje jedince, kteří s vysokou pravděpodobností trpí určitou nemocí, od těch, kteří jí pravděpodobně netrpí. Screeningová vyšetření nejsou testem jednoznačně potvrzujícím či vylučujícím onemocnění, konfirmační vyšetření jinými metodami je dalším nezbytným krokem u pozitivně screenovaných jedinců.

Podle zvolené populace, v níž je porucha vyhledávána, můžeme rozlišovat screening celoplošný nebo selektivní.

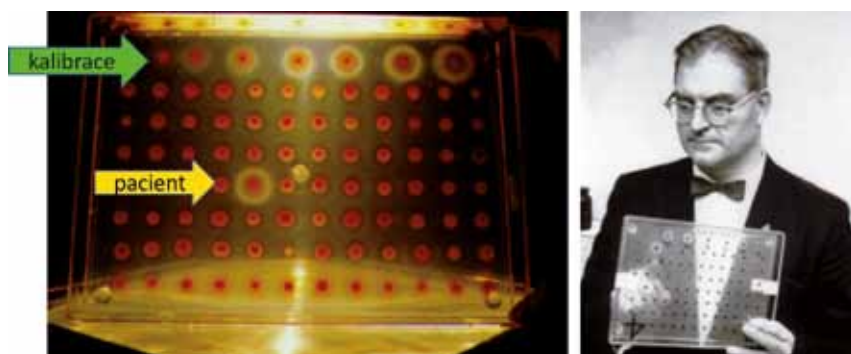
- **Celoplošný screening** se provádí u celé předem definované populace. Příkladem jsou screeningy nádorových onemocnění nebo novorozenecký screening. S jeho pomocí jsou u všech novorozenců narozených na daném území, většinou státu, vyhledávána vrozená a genetická onemocnění či vývojové vady. Další celoplošné screeniny jsou

součástí systému definovaných preventivních pediatrických prohlídek.

- **Selektivní screening** je zaměřen na vyhledávání konkrétní, většinou vzácně se vyskytující nemoci u pacientů, kteří manifestovali klinické projevy daného onemocnění, či vyhledávání v rizikové populaci, např. v rodinách probandů.

Novorozenecký screening slouží k časné identifikaci novorozenců, kteří trpí určitou zdravotní poruchou a kteří mohou mít prospěch z jejího včasného zjištění. Umožňuje identifikovat postižené jedince ve věku, kdy ještě příznaky nemoci chybějí nebo je lze snadno přehlédnout. V novorozeneckém věku jsou např. vyhledávány:

- některé vrozené vývojové vady včetně koarktace aorty – pátrání po nich je součástí prvního vyšetření pediatrem po narození;
- vrozená dysplazie kyčelních kloubů – první vyšetření se provádí ještě za pobytu dítěte na novorozeneckém oddělení, pak následuje ještě sonografické a ortopedické vyšetření;
- vrozené smyslové poruchy – provádí se vyšetření otoakustických emisí a oftalmologické vyšetření s cílem včasného zachytu poruch sluchu a vrozené katarakty či retinoblastomu;
- vrozené vývojové vady ledvin pomocí sonografického vyšetření;
- vybraná vrozená a dědičná onemocnění pomocí **laboratorního novorozeneckého screeningu (LNS)** založeného na vyšetřeních suché kapky krve analytickými laboratorními metodami. Pro efektivitu LNS je potřebný sofistikovaný způsob centrální organizace, obzvláště v současné době s nevídanými technologickými laboratorními a léčebnými možnostmi. Předmětem tohoto sdělení je



Obr. 1: Robert Guthrie (1916–1995) a laboratorní novorozenecký screening fenylketonurie (<http://pkuworld.org/home/docs/history/guthrie200.jpg>). Metoda využívá na fenylalaninu závislý růst kultury bakterií *Bacillus subtilis*, jež se lépe a rychleji dělí v přítomnosti vyšší hladiny fenylalaninu difundující do kultivačního média z papírku nasátého kapilární krví dítěte s fenylketonurií.

seznámit čtenáře s historií, současností a výhledy LNS v ČR.

HISTORIE LABORATORNÍHO NOVOROZENECKÉHO SCREENINGU

Zakladatelem LNS je profesor Robert Guthrie z Univerzity v Buffalu ve státě New York, USA. V roce 1963 vyvinul a následně i zavedl do celoplošného provádění jednoduchou, levnou a spolehlivou semikvantitativní metodu měření koncentrace fenylalaninu využívající na fenylalaninu závislý růst kultury bakterií *Bacillus subtilis* pro LNS fenylketonurie (obrázek 1).⁽¹⁾ Poprvé použil k tomuto účelu metodu zaschlých vzorků kapilární krve na speciálním filtračním papírku, tzv. suchých kapek krve (SKK). Na této metodě odběru krve stojí systém LNS dodnes a „Guthrieho kartičky“ jsou běžně používaným pojmem na celém světě.

Po roce 1965 se začal LNS celosvětově rychle rozšiřovat. Zahájení celoplošných screeningových programů (nejen LNS) si vyžádalo formulování obecných pravidel pro jejich provádění, což učinili zadáním Světové zdravotnické organizace (WHO) Wilson a Jungner v roce 1968.⁽²⁾ Předpoklady pro zahájení celoplošného screeningu jakéhokoliv onemocnění lze shrnout do následujících kritérií WHO dle Wilsona a Jungnera:

1. Představuje významný zdravotní/sociální problém (prevalence nestanovena).
2. Je jasně diagnosticky definovatelné (existuje konfirmační test).
3. Má latentní nebo nespecifické časné stadium.
4. Jeho přirozený průběh musí být znám.
5. Včasná detekce umožňuje takovou léčbu, která zásadně pozitivně ovlivní průběh nemoci.
6. Musí být odborný konsenzus koho a jak léčit.
7. Existuje obecně uznávaný screeningový test.

8. Společnost je schopna zabezpečit nejen screening, ale i následnou léčbu.
9. Přínos screeningu je vyšší než jeho náklady – rovnováha „cost/benefit ratio“.
10. Screening je kontinuální proces – efektivita musí být trvale vyhodnocována.

Počátky LNS v našich zemích časově nikterak významněji nezaostávaly a jsou spjaty se jmény prof. MUDr. Bohunky Blehové, CSc. (1917–1996), prof. MUDr. Josefa Hyánka, DrSc. (* 1933) a Ing. Antonína Mrskoše, CSc. (1923–2014) v případě fenylketonurie a prof. MUDr. Olgy Hníkové, CSc. (1931–2017) v případě vrozené hypotyreózy. Roky zahájení pravidelných celoplošných LNS jsou uvedeny v tabulce 1.

V následujících desetiletích byly vyvinuty technologicky pokročilé analytické metody, např. imunoeseje, fluorimetrie a především tzv. spřažená hmotnostní spektrometrie (tandem mass spectrometry – TMS či MS/MS) a molekulárně genetické metody umožňující významné rozšíření spektra nemocí či zvýšení specifity screeningu pro vyhledávané nemoci na základě vyšetření SKK.

SOUČASNOST LABORATORNÍHO NOVOROZENECKÉHO SCREENINGU

Systém LNS v ČR nespočívá pouze v samotné laboratorní analýze SKK, ale zahrnuje celou logistiku **preanalytické části** (informování rodičů a vyjádření informovaného souhlasu, způsob, podmínky, časování a event. opakování odběrů suché kapky krve), **analytické části** (jaké analyty, jakým způsobem a kde jsou měřeny) a **postanalytické části** (postupy screeningových laboratoří při pozitivním či nejednoznačném nálezu, návaznost na klinická pracoviště s optimalizací dalšího diagnostického postupu a zabezpečení dlouhodobé léčby a sledování pacientů,

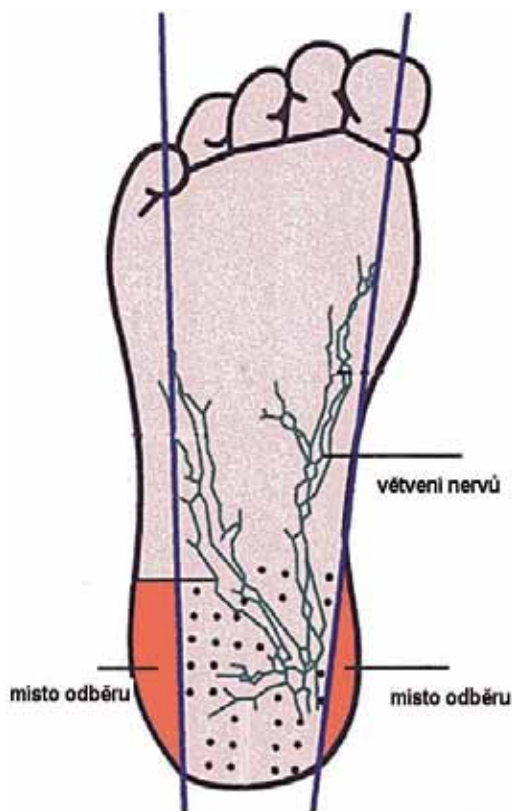
Tab. 1: Přehled 18 nemocí vyhledávaných pomocí celoplošného laboratorního novorozeneckého screeningu v České republice (řazeno chronologicky dle roku zahájení, reálná novorozenecká prevalence v České republice na základě vyšetření 1225358 novorozenců v období 1. 1. 2010 – 31. 12. 2020)

Onemocnění	Výskyt	Start	Analyt	Metoda	Léčba a klinický efekt včasného zachytu
PKU/HPA	1 : 5200	1975	fenylalanin, tyrosin	MS/MS	Speciální dieta s nízkým obsahem fenylalaninu suplementovaná směsí esenciálních aminokyselin bez fenylalaninu zabrání nevratnému poškození CNS
CH	1 : 3000	1985	TSH	I	Substituce hormonu štítné žlázy zabrání nevratnému poškození CNS
CAH	1 : 12 000	2006	17OHP	I	Substituce gluko- a mineralokortikoidy zabrání život ohrožující solné krizi, u lehčí formy zabrání předčasné pubertě a ztrátě dospělé výšky
CF	1 : 6000	2009	IRT, CFTR	I+MG	Komplexní léčba zahájena do 2 měsíců věku zlepší průběh a prognózu
MCADD	1 : 23 000		oktanoyl-karnitin profil acyl-karnitinů s dlouhým řetězcem	MS/MS	Režimová a dietní opatření s cílem prevence hypoglykemií zabrání život ohrožujícímu selhání energetického metabolismu a poškození jater a CNS
LCHADD	1 : 88 000				
VLCADD	1 : 245 000				
CPTID	< 1 : 1 200 000				
CPTIID	< 1 : 1 200 000				
CACTD	< 1 : 1 200 000				
MSUD	1 : 94 000		valin leucin isoleucin alloisoleucin		Nízkobílkovinná dieta suplementovaná směsí aminokyselin bez leucinu, valinu a isoleucinu snižuje riziko život ohrožujícího metabolického rozvratu a poškození CNS
GAI	1 : 204 000		glutaryl-karnitin		Nízkobílkovinná dieta suplementovaná směsí aminokyselin bez lysinu a se sníženým obsahem tryptofanu, L-karnitinem a riboflavinem snižuje riziko život ohrožujícího metabolického rozvratu a poškození CNS
IVA	1 : 204 000		isovaleryl-karnitin		Nízkobílkovinná dieta suplementovaná směsí aminokyselin bez leucinu, L-karnitinem snižuje riziko život ohrožujícího metabolického rozvratu a poškození CNS
ARG	< 1 : 518 000	2016	arginin	F	Restrikce bílkovin, speciální směsi aminokyselin a látek snižujících amoniak zabrání poškození CNS
CIT	1 : 518 000		citrulin		
MTHFRD HCU	< 1 : 518 000		methionin homocystein		Suplementace betainem a dalšími látkami zabrání u těžké formy úmrtí
CBSD HCU	1 : 518 000				Pyridoxin (B6) nebo nízkomethioninová dieta suplementovaná směsí aminokyselin bez methioninu a betainem u B6 non-respondérů zabrání vzniku trombóz, poškození CNS a luxaci čočky
BD	1 : 9000		biotinidáza		

PKU/HPA – fenylketonurie/hyperfenylalaninémie, CH – kongenitální hypotyreóza, CAH – kongenitální adrenální hyperplazie, resp. deficit 21-hydroxylázy, CF – cystická fibróza, MCADD – deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem, LCHADD – deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem, VLCADD – deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem, CPTID – deficit karnitinpalmitoyltransferázy I, CPTIID – deficit karnitinpalmitoyltransferázy II, CACTD – deficit karnitinacylkarnitintranslokázy, MSUD – leucinóza (nemoc javorového sirupu), GAI – glutarová acidurie typu I, IVA – isovalerová acidurie, ARG – argininémie, CIT – citrulinémie, MTHFRD HCU – homocystinurie z deficitu metylenetetrahydrofolátreduktázy, CBSD HCU – homocystinurie z deficitu cystationin beta-syntázy, BD – deficit biotinidázy.

Start – rok zahájení pravidelného celoplošného laboratorního novorozeneckého screeningu v České republice, analyt – měřený biomarker, TSH – tyreoidu stimulující hormon, 17OHP – 17-hydroxyprogesteron, IRT – imunoreaktivní trypsinogen, *CFTR* – gen pro cystickou fibrózu, metody – laboratorní analytické metody používané v ČR pro screeningové vyšetření.

Metody používané v ČR: I – imunoeesej, F – fluorimetrie, MS/MS – tandemová hmotnostní spektrometrie, MG – molekulárně genetické vyšetření.



Obr. 2: Odběr kapilární krve z paty pro LNS. Červeně jsou vyznačené oblasti vhodné k odběru.

Obr. 3: Odběrová „screeningová“ kartička. Správně provedený odběr = vyznačená políčka jsou dokonale prosáknutá krví. Před odběrem se vyplňují všechna políčka pro demografické údaje a informace o novorozenci.

vyhodnocování a zpracování dat screeningu, skladování a využití vzorků). Systém je natolik složitý, že jeho „lege artis“ provádění je definováno metodickým návodem (MN) vydávaným MZ ČR, který se aktualizuje dle rozvoje LNS. Poslední aktualizace je uvedena ve Věstníku MZ z roku 2016 a v budoucnu se bude jistě měnit a je povinností zainteresovaných pracovišť změny sledovat.⁽³⁾ Přehled v současné době v ČR screenovaných nemocí a jejich výskytu je uveden v tabulce 1. Pravděpodobnost, že novorozenec bude postižen některou ze screenovaných nemocí, (kumulativní novorozenecká prevalence všech 18 nemocí) činí 1 : 1100.

Preanalytická fáze

Pro zdravotníky pečující o novorozence je základní podmínkou správného fungování celého systému LNS dodržování pravidel zveřejňovaných ve zmíněném MN. Přesné znění MN a řadu dalších informací

ohledně LNS lze nalézt na webových stránkách www.novorozeneckyscreening.cz.

Důležitou podmínkou screeningových programů je vzájemná důvěra mezi vyšetřovanou populací a zdravotníky. Nezbytnou součástí LNS je poskytnutí přiměřených informací zákonným zástupcům novorozence, nejlépe v předporodní době a nejpozději před odběrem vzorku krve novorozenci. Nejvýznamnějším zdrojem informací pro rodiče jsou neonatologové a pediatri. Webová stránka a metodický návod obsahují různé informační materiály pro odborníky i laickou veřejnost, přesto reprezentativní vzorek 1,4 tisíce matek ukázal, že 18 % matek nevědělo o tom, že LNS byl proveden.⁽⁴⁾

V současnosti se odběr SKK provádí mezi 48.–72. hodinou života novorozence. Za správné provedení odběru a další kroky dle MN je zodpovědný lékař (poskytovatel zdravotních služeb), který má v této době novorozence v péči. Odběr lze provést pouze se souhlasem zákonného zástupce. Odběr se

provádí drobnou incizí patičky v oblasti dle obrázku 2. Kapky krve se zachycují na filtrační papírek, který je součástí speciální dvojité screeningové kartičky – obrázek 3.

Velmi důležitá je kvalita SKK. Krev musí zcela zaplnit předtěstěná políčka a prosáknout filtrační papír i do rubové strany. Kapky se ale nesmí slévat a čímkoliv kontaminovat. Po zaschnutí při pokojové teplotě se odesílají co nejdříve poštou nebo poslem s řádně vyplněnými demografickými údaji a informacemi o novorozenci. Jeden list do příslušných imunoanalytických laboratoří a druhý do laboratoří tandemové hmotnostní spektrometrie a fluorimetrie. **Rychlé dodání SKK je nezbytné pro včasnou diagnostiku** a léčbu pacientů s akutně probíhajícími formami vyhledávaných onemocnění, které se mohou manifestovat klinicky již ke konci prvního týdne života.

V některých klinických situacích novorozence je třeba odběr SKK opakovat – provést tzv. rescreeing. Za indikaci rescreeingu a jeho zajištění je opět odpovědný lékař, který má novorozence v době indikace rescreeingu v péči. Přesná pravidla jsou uvedena v MN. Zde jsou uvedeny příklady indikace rescreeingu:

- U novorozence s porodní hmotností < 1500 g v době, kdy dosáhne hmotnosti 1500 g.
- 8.–14. den života novorozence se provádí rescreeing pokud:
 - byla matce 48 hodin před porodem nebo novorozenci před prvním odběrem podána kortikoterapie;
 - byla matka v posledním trimestru léčena tyreostatiky nebo léky s vysokým obsahem jodu (nikoliv běžná jodidová suplementace v těhotenství);
 - byl novorozenec před prvním odběrem léčen dopaminem nebo léky s vysokým obsahem jodu;
 - byl novorozenci před prvním odběrem podán transfuzní přípravek;
 - byly novorozenci před prvním odběrem podány infuze aminokyselin, glukózy nebo lipidů.

Může nastat situace, zvláště v případě nezralých novorozenců, kdy bude o další odběr žádat screeningová laboratoř. V tomto případě se nejedná o rescreeing, ale buď o nekvalitní odběr vzorku krve na SKK, nebo nejasný nález hraničních koncentrací analytu v oblasti, která nedosahuje hodnot typických pro pozitivní nález. Tento typ opakování obvykle podezření na nemoc nepotvrdí a je následně klasifikován jako falešně pozitivní nález.

Analytická fáze

Základní analytické postupy metodami tandemové hmotnostní spektrometrie, fluorimetrie či imunoeseje a metodami molekulárně genetickými jsou zmíněny v tabulce 1. Pro vyšetření se používají jednak prvostupňové (primární) markery nemocí (koncentrace analytů či jejich poměry), u některých nemocí se v případě abnormálního nálezu před vyhodnocením výsledku doplňují ze zaslání vzorku SKK ještě druhostupňové markery (např. celkový homocystein při screeningu homocystinurie). V případě LNS cystické fibrózy se ke snížení falešné positivity u max. 1 % vzorků provádí molekulárně genetická analýza 50 nejčastějších patogenních variant v *CFTR* genu (zahrnuje 93 % alel pacientů s CF v Evropě). I když screeningové programy definují předem cílové nemoci, některé markery mohou vést i k zachycení tzv. sekundárních cílových nemocí s menší spolehlivostí zachytu nebo nižší efektivitou léčebných intervencí (v ČR je možné kromě cílových nemocí zachytit metodou MS/MS okolo 20 sekundárních cílových nemocí).

Postanalytická fáze

Pozitivní nález v LNS není potvrzením diagnózy. Znamená pouze, že vzniklo vysoké podezření na dané onemocnění. Naopak negativní nález neznamená jednoznačné vyloučení přítomnosti 18 screenovaných nemocí, ale znamená pouze to, že koncentrace laboratorních markerů v LNS nebyly v době odběru v rozmezích typických pro nemoc. Falešná negativita LNS je nízká a zpravidla se vyskytuje u klinicky lehkých forem onemocnění. Vznikne-li později klinické podezření na některou screenovanou nemoc, musí být diferenciálně diagnosticky zvažována i v případě provedení a negativního nálezu při LNS.

V případě pozitivního nálezu (= vzniku podezření na nemoc) za další neodkladné kroky k zajištění confirmace diagnózy, zahájení léčby a další sledování pacientů jsou zodpovědné laboratoře LNS ve spolupráci s příslušnými diagnostickými laboratořemi a klinickými pracovišti uvedenými v MN.

Falešná pozitivita LNS je prokázána až při konfirmacích vyšetřeních či při opakování screeningu dle požadavku laboratoří. Výskyt falešné positivity závisí do značné míry na typu markeru (např. 17-hydroxyprogesteron je zvýšený i nespecificky při stresu novorozence a nízké porodní hmotnosti). Na obrázku 4 je uveden příklad počtu falešně pozitivních nálezu dle hmotnosti novorozence a typu screenované nemoci v jednom reprezentativním roce.



Obr. 4: Počet vyšetřených novorozenců, zachycených pacientů a falešně pozitivních nálezů. Obrázek ukazuje výsledky LNS za rok 2020, počty falešně pozitivních (FP) nálezů se liší dle porodní hmotnosti a typu nemoci.

MEZINÁRODNÍ SROVNÁNÍ

Spektrum nemocí a celková organizace LNS je v jednotlivých zemích či regionech velmi rozmanitá. Ve všech státech USA je nyní doporučen screening 35 cílových nemocí, při jejich diagnostice je možné nalézt ještě 18 dalších chorob (<https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html>).⁽⁵⁾ V Evropě je situace mnohem pestřejší a počet nemocí se pohybuje mezi 2 a přibližně 40, rovněž organizace programů LNS je variabilní.⁽⁶⁾

BUDOUCNOST LABORATORNÍHO NOVOROZENECKÉHO SCREENINGU

Význam LNS s rozvojem analytických technologií, zejména v oblasti tandemové hmotnostní spektrometrie a molekulární genetiky, přitahuje pozornost zejména v komunitě věnující se vzácným nemocem (https://download2.eurordis.org/documents/pdf/eurordis_nbs_position_paper.pdf). Zásadními impulsy pro úpravy či rozšiřování LNS jsou nové vysoce efektivní terapeutické možnosti. Bude zapotřebí hledat nová etická i legislativní pravidla a celospolečenský konsenzus. V evropském prostoru je významnou platformou projekt Screen4rare (<https://www.isns-neoscreening.org/isns-position-concerning-recent-statements-by-ifcc-and-eurordis-on-neonatal-screening-policies/>). Příkladem tohoto vývoje je LNS spinální svalové atrofie (SMA) založený na molekulárně genetické (MG) analýze genu *SMN1* a těžké kombinované imunodeficiencie (SCID) založený na MG průkazu nedostatku cirkulárních zbytků DNA při vývoji receptorů lymfocytů (tzv. TREC – T cell receptor excision circles a/nebo KREC – k-deleting recombination excision circles). Start pilotní studie LNS SMA a SCID je připraven od 1. 1. 2022. V některých zemích je již rutinně používána pro druhostupňové vyšetření zaslaných SKK metoda sekvenování nové generace (NGS) pro panel nemocí.⁽⁷⁾ O vhodnosti použití NGS jako primárního postupu ve screeningu se vedou již delší dobu debaty,⁽⁸⁾ tento přístup však zatím v rutinní praxi není využíván. Ve vzdálenější budoucnosti nelze vyloučit LNS na základě analýzy fetální DNA z periferní krve matky. |

LITERATURA

- Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32: 338–343.
- Wilson JMC, Junger G. Principles and practise of screening for disease. *Public Health Papers* 1968; 34, Geneva World Health Organization.
- Metodický návod k zajištění celoplošného novorozeneckého laboratorního screeningu a následné péče. *Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR*, 2016; 6: 2–12.
- Franková V, Dohnalová A, Pešková K, et al. Factors influencing parental awareness about newborn screening. *Int J Neonatal Screen* 2019; 5(3): 35. doi: 10.3390/ijns5030035
- McCandless SE, Wright EJ. Mandatory newborn screening in the United States: History, current status, and existential challenges. *Birth Defects Res* 2020; 112(4): 350–366.
- Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, et al. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *Int J Neonatal Screen* 2021; 7(1): 15. doi: 10.3390/ijns7010015
- Tangeras T, Sæves I, Klingenberg C, et al. Performance of expanded newborn screening in Norway supported by post-analytical bioinformatics tools and rapid second-tier DNA analyses. *Int J Neonatal Screen* 2020; 6(3): 51. doi: 10.3390/ijns6030051
- Mohamed AE, van den Heuvel L. Editorial: Newborn screening for inborn errors of metabolism: Is it time for a globalized perspective based on genetic screening? *Front Genet* 2021; 12: 758142. doi: 10.3389/fgene.2021.758142

PŮVODNÍ PRÁCE

Hereditárny angioedém u detí: čo potrebuje vedieť pediater

Hereditary angioedema in children: what the paediatrician needs to know

Ivana Hulínková, Peter Čížnár

Detská klinika Lekárskej
fakulty Univerzity
Komenského a Národného
ústavu detských chorôb
v Bratislave

SÚHRN

Hulínková I, Čížnár P. Hereditárny angioedém u detí: čo potrebuje vedieť pediater

Hereditárny angioedém (HAE) je zriedkavé geneticky podmienené ochorenie charakterizované rekurentnými epizódami lokalizovaného, bradykinínom sprostredkovaného opuchu hlbokých tkanív kože, dýchacieho a gastrointestinálneho traktu, ktorý môže ohroziť pacientov život. Vo väčšine prípadov je HAE spôsobený nedostatkom inhibítora C1-esterázy (C1-inhibítora), najčastejšie vplyvom mutácie v géne SERPING1. Symptómy sa obvykle začínajú v detstve alebo adolescencii a smerom k dospelosti sa zhoršujú. Diagnostiku komplikuje značná variabilita klinických príznakov a/alebo prítomnosť sprievodných najmä alergických ochorení. V článku uvádzame súbor 6 pacientov z 3 rodín s geneticky potvrdeným HAE a ich klinický fenotyp.

Kľúčové slová: hereditárny angioedém, C1- inhibitor, bradykinín, diagnostika, kazuistiky

SUMMARY

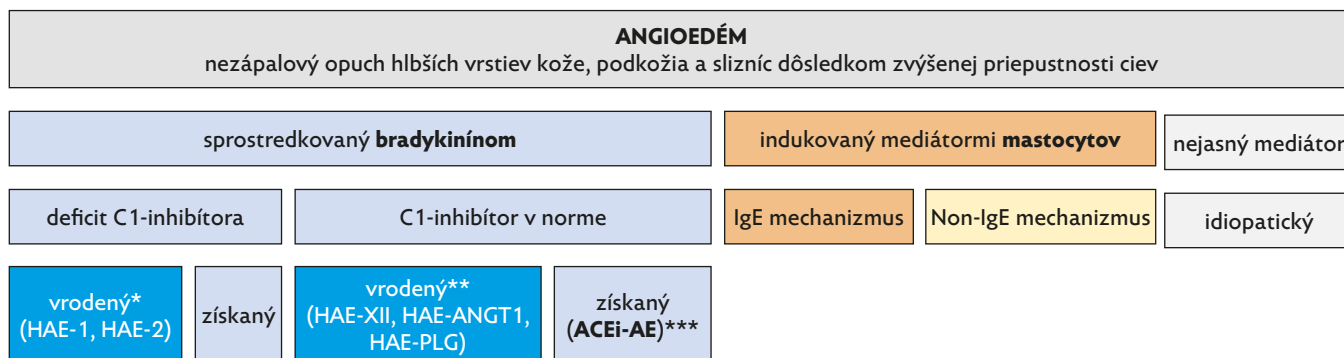
Hulínková I, Čížnár P. Hereditary angioedema in children: what the paediatrician needs to know

Hereditary angioedema (HAE) is a rare genetic disorder characterized by recurrent episodes of localized, bradykinin-mediated swelling of the deep tissues of the skin, respiratory and gastrointestinal tract, which can be life-threatening. In most cases, HAE is caused by C1-esterase inhibitor (C1-inhibitor) deficiency, most commonly due to a mutation in the SERPING1 gene. Symptoms usually begin in childhood or adolescence and worsen towards adulthood. Diagnosis is complicated by the considerable variability of clinical symptoms and/or the presence of concomitant, mainly allergic diseases. In this article, we describe a series of 6 patients from 3 families with genetically confirmed HAE and their clinical phenotype.

Key words: hereditary angioedema, C1-inhibitor, bradykinin, diagnostics, case reports

Korespondenční adresa:

MUDr. Ivana Hulínková
Detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného ústavu detských chorôb v Bratislave
Limbová 1
831 01 Bratislava
trochanova.ivana@gmail.com



*HAE-1 – deficit C1-inhibítora HAE-2 – porucha funkcie C1-inhibítora.

**HAE s normálnym C1-inhibítorm, spôsobený mutáciami génu pre faktor XII (HAE-XII), génu pre angiotenzín-1 (HAE-ANGT1), génu pre plazminogén (HAE-PLG), génu pre kininogén a ďalších génov.

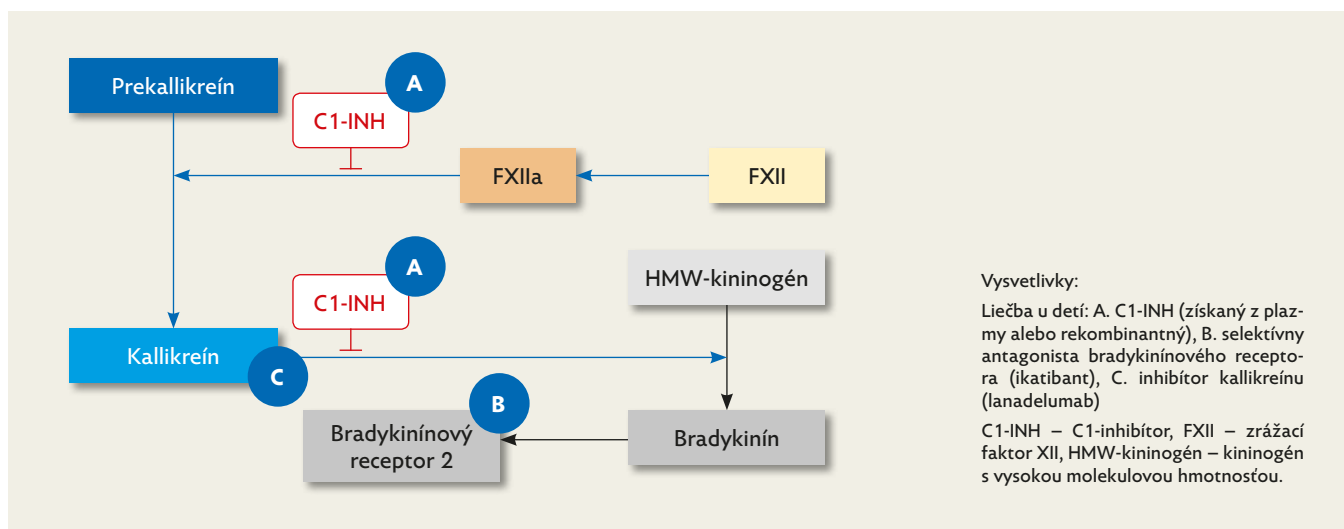
***ACEi-AE – angioedém indukovaný inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu.

Obr. 1: Rozdelenie angioedémov podľa etiológie

ÚVOD

Opakujúce sa opuchy kože a slizníc, viditeľné na tvári a končatinách alebo skryté v intestinálnom trakte, prejavujúce sa brušnými kolikami, prípadne spojené s obštrukciou horných dýchacích ciest sa obvykle pripisujú alergii. Zriedkavé hereditárne príčiny zvyknú dlho unikať pozornosti napriek tomu, že významne znižujú kvalitu života pacienta a sú príčinou opakovaných návštev lekára. Hereditárny angioedém (HAE) je zriedkavou príčinou angioedémov

(obr. 1). Prevalencia HAE sa odhaduje 1 prípad na 50000 ľudí.⁽¹⁾ Výskyt prvých symptómov je veľmi individuálny. U troch štvrtín pacientov sa prejaví do nástupu puberty.⁽²⁾ Rodinný výskyt s autozómovo dominantným typom dedičnosti má 80 % pacientov, v ostatných prípadoch ide o *de novo* mutáciu. Príčinou HAE sú mutácie v géne pre proteín inhibujúci serínové proteázy SERPING1, tiež označovaný ako C1-inhibítor, zriedkavo ide o mutácie v iných génoch.^(3,4) Defekt v tvorbe enzýmu (HAE-1), resp. defekt jeho



Obr. 2: Kinín-kallikreínový systém a jeho inhibícia

PŘEHODNOŤTE ZPŮSOB LÉČBY HAE

TAKHZYROTM ▼
lanadelumab subkutánní injekce

Prevence atak pomocí 1 subkutánní injekce každé 2 týdny

Přípravek je indikován k rutinní prevenci atak hereditárního angioedému (HAE) u pacientů 12 let a starších.

Studie HELP je mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s paralelními skupinami, která hodnotila účinnost a bezpečnost přípravku TAKHZYRO u 125 pacientů s HAE typu I nebo II (≥12 let věku) po dobu 26 týdnů (6,5 měsíce, kde 1 měsíc byl definován jako 28 dní). Primárním výstupem byla míra atak HAE během léčebného období potvrzených zkoušejícím.¹



Přehodnoťte prevenci:

- **Významné snížení atak od první dávky¹**
 - 87% relativní snížení atak¹⁻³
 - TAKHZYRO 300 mg každé 2 týdny vs. placebo (LS průměrná měsíční míra atak^{*}: 0,26 vs. 1,97; p<0,001) (**primární cíl**)
- **Signifikantní snížení závažnosti atak^{1,2}**
 - 83% relativní snížení počtu středně závažných nebo závažných atak HAE pomocí 300 mg přípravku TAKHZYRO každé 2 týdny (LS průměrná měsíční míra atak^{*}: 0,20 vs. 1,22 u placebo; p<0,001) (**sekundární cíl**)¹
- **Velký počet pacientů měl nulový počet atak¹**
 - V průběhu celé studie (dny 0–182), mělo 44 % (n=12/27) pacientů užívajících TAKHZYRO 300 mg každé dva týdny nulový počet atak vs. 2 % (n=1/41) pacientů užívajících placebo (**předem specifikovaný ověřovací výstup**)^{1*}
 - **Téměř 8 z 10 pacientů** – 77 % (n=20/26) užívajících TAKHZYRO 300 mg každé 2 týdny **mělo nulový počet atak po 6 dávkách** (dny 70–182) vs. 3 % (n=1/37) pacientů užívajících placebo.^{*} Předpokládaná doba pro dosažení ustálené koncentrace byla přibližně 70 dní.^{1,2}



Přenastavte dávkování a podávání

- **Jedna subkutánní injekce ve formě předplněné injekční stříkačky každé 2 týdny¹**

Zkrácené informace o léčivém přípravku TAKHZYRO 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Dříve než začnete přípravek předepisovat, seznáme se, prosím, s úplným souhrnem údajů o přípravku (SPC).

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4,8 SPC.

Složení: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje lanadelumabum 300 mg ve 2 ml roztoku. Pomocné látky: viz SPC. **Indikace:** Přípravek TAKHZYRO je indikován pro rutinní prevenci rekurentních atak hereditárního angioedému (HAE) u pacientů ve věku 12 let a starších. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená počáteční dávka je 300 mg lanadelumabu každé 2 týdny. U pacientů, kteří jsou při léčbě stabilní bez atak, lze zvážovat snížení dávky na 300 mg každé 4 týdny, zejména u pacientů s nízkou hmotností. Přípravek TAKHZYRO je určen pouze k subkutánnímu (s.c.) podání. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Pro lepší dohledatelnost biologických léčivých přípravků je nutno čitelně zaznamenat název a číslo šarže podaného přípravku. **Hypersenzitivní reakce:** Byly pozorovány hypersenzitivní reakce. V případě závažné hypersenzitivní reakce je nutno ihned zastavit aplikaci přípravku TAKHZYRO a zahájit vhodnou léčbu. Obecně: Přípravek TAKHZYRO není určen k léčbě akutních atak HAE. **Interference s testem koagulace:** Lanadelumab může zvyšovat aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) vzhledem k interakci lanadelumabu s analýzou aPTT. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné specializované studie lékových interakcí. Na základě vlastností lanadelumabu se nepředpokládají žádné farmakokinetické interakce se současně podávanými léčivými přípravky. **Hlavní nežádoucí účinky:** Reakce v místě vpichu injekce, hypersenzitivita, závratě, makulopapulózní vyrážka, myalgie, zvýšená alaninaminotransferáza a zvýšená aspartátaminotransferáza. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem. Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Předplněnou injekční stříkačku lze uchovávat při teplotách nižších než 25 °C po jednorázovou dobu 14 dnů, ale nikoli po datu použitelnosti. Po uchování při pokojové teplotě nevracejte přípravek TAKHZYRO do chladničky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Block 3, Miesian Plaza, 50–58 Baggot Street Lower, Dublin 2, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/18/1340/004–006. **Poslední revize SPC:** 09/2021. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplné znění SPC naleznete na www.sukl.cz.**

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na SÚKL nebo společnosti Takeda email na AE.CZE@takeda.com. Podezření na nežádoucí účinky hlase také podle národních legislativních požadavků.

¹LS průměrná měsíční míra atak, zkoušejícím potvrzené ataky/4 týdny. LS = metoda nejmenších čtverců.

²Tato zjištění mají průzkumný nebo post hoc charakter, a proto jejich potvrzení vyžaduje další šetření.

Reference: 1. TAKHZYRO (lanadelumab) Souhrn údajů o přípravku. Září 2021. 2. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al; for the HELP Investigators. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320(20):2108–2121. 3. ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety study of DX-2930 to prevent acute angioedema attacks in patients with type I and type II HAE – study results. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02586805>. Accessed August 8, 2018.



funkcie (HAE-2) vedie k dysregulácii kinín-kallikreínového systému. Konečným dôsledkom je zvýšené uvoľňovanie bradykinínu, ktorý má prozápalový a silný vazodilatačný účinok (obr. 2). V súčasnosti sú dostupné viaceré efektívne lieky, ktoré dokážu účinne tlmiť tento patologický proces.

Na Detskej klinike LFUK a NÚDCH sme v ostatných 5 rokoch diagnostikovali 6 pacientov z 3 rodín, ktorí názorne charakterizujú úskalia diagnostického procesu.

RODINA 1

Probandkou (P1) bolo 16-ročné dievča, ktoré odoslal lekár oddelenia urgentného príjmu pre opuch tváre a sťažené prehĺtanie. V čase prijatia užila 6. dávku penicilínu, ktorú ordinoval pediater pre akútnu tonzilitídu. Podľa osobnej anamnézy bola už hospitalizovaná pre alergickú reakciu po ibuprofene, ktorú sprevádzal opuch tváre. Pre symptómy astmy a polinózy bola v sledovaní alergológa. Užívala inhalačné bronchodilatancia a antihistaminiká podľa potreby, resp. pravidelne sezónne. V čase prijatia na Detskú kliniku LFUK a NÚDCH mala opuchnuté viečka a hornú peru (obr. 3). Iniciálne podané kortikoidy a antihistaminiká pre predpokladanú alergickú reakciu viedli len k čiastočnej regresii opuchu. Následná cielená anamnéza ukázala, že pacientka máva opakované, nesvrbivé opuchy s krátkym trvaním každý mesiac, počas celého posledného roku. Matka pacientky exitovala vo veku 42 rokov na opuchovú



Obr. 3: Pacientka 1, edém hornej pery a periorbitálne

Tab. 1: Diagnostické kritériá pre hereditárny angioedém

Kritérium		Charakteristika
Klinické	Symptómy	• Lokalizovaný nesvrbivý opuch podkožia a slizníc • Neprítomnosť žihľavky • Pretrvávajúci niekoľko hodín až dní • Spontánny ústup • Záchvatovité bolesti brucha
	Rodinná anamnéza	• Autozómovo dominantná dedičnosť • V ¼ prípadov ide o de novo mutácie
Laboratórne		• Trvalo znížená C4 zložka komplementu • Znížená hemolytická aktivita komplementu • Znížená koncentrácia C1-INH • Znížená funkčná aktivita C1-INH
Genetické		• Mutácie v géne SERPING1 • Mutácia v génoch FXII, ANGT1, PLG, KNG1

C1-INH – C1-inhibitor, FXII – zrážací faktor XII, ANGT1 – angiotensin-1, PLG – plazminogén, KNG – kininogén 1.

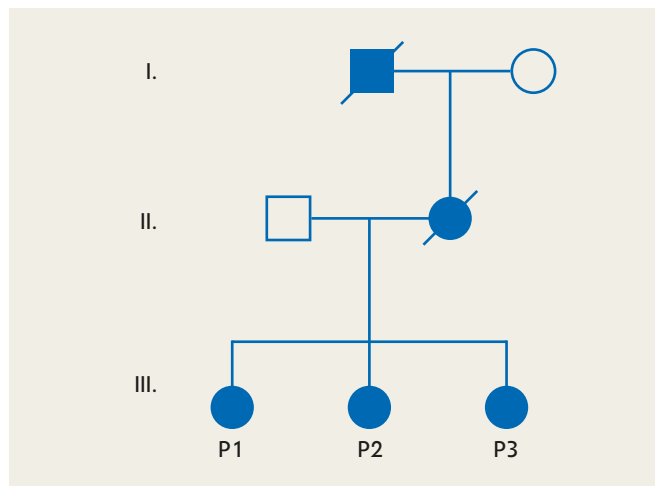
reakciu s edémom pľúc. Na podobné stavy trpel aj už nežijúci starý otec z matkinej strany.

Výsledky laboratórneho vyšetrenia u pacientky potvrdili prítomnosť atopickej multisenzibilizácie s vysokou koncentráciou IgE protilátok proti peľovému alergénom tráv, brezovitých stromov a burín (> 100 kU/ml). Stredne vysoké boli koncentrácie IgE protilátok proti alergénom zvierat a vzdušných plesní. Identifikovala sa významná senzibilizácia na primárne a skrížene reagujúce alergény potravín zo skupiny PR-10 (jablko, broskyňa, sója) a zásobných proteínov orechov (Jug r2). Tento typ alergie s istotou vyvolával respiračné príznaky, ale len s veľmi malou pravdepodobnosťou spôsoboval opakované systémové reakcie. Analýza komplementu opakovane potvrdila nízke koncentrácie zložky C4 a C1-inhibítora, čo je kľúčové diagnostické kritérium HAE 1. typu (tab. 1 a 2). Molekulárno-genetické vyšetrenie identifikovalo patogénnu mutáciu v géne SERPING1. U pacientky sa tak potvrdili dve nezávislé klinické jednotky, z ktorých HAE bol z hľadiska prognózy významne rizikovejší. Atopickú formu alergie môžeme v tomto prípade považovať za rizikový faktor, ktorý pôsobí ako jeden z mnohých spúšťačov a faktorov zosilňujúcich potenciálne riziko fatálnej komplikácie, tak ako sa to s vysokou pravdepodobnosťou stalo u pacientkinej matky.

Tab. 2: Klinické a laboratórne parametre u pacientov P1–P6

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	Súhrn
Pohlavie	žena	žena	žena	žena	žena	muž	Ž : M / 5:1
Vek prvých príznakov (rok)	14	asymptomatická	asymptomatická	4	25	13	priemer 14 (4–25)
Vek stanovenia diagnózy (rok)	16	12	12	5	42	14	priemer 16,8 (5–42)
Lokalizácia opuchov	tvár, bolesti brucha	asymptomatická	asymptomatická	ruky, členky, bolesti brucha, vracanie	ruky, tvár, laryngoedém	tvár (pery, viečka), ruky	senzitivita (%) 4/6 (66,6)
Rodinný výskyt	áno	áno	áno	áno	áno	áno	senzitivita (%) 6/6 (100)
C3 g/l (0,81–1,5)	0,94	0,88	0,78	0,91	0,92	0,83	senzitivita (%) 1/6 (16,6)
C4 g/l (0,12–0,39)	0,027	0,04	0,04	0,03	0,03	0,03	senzitivita (%) 6/6 (100)
CH50 U/ml (41,6–95)	12,2	49,9	27,7	14,2	<13,8	<13,8	senzitivita (%) 5/6 (83,4)
C1-INH g/l (0,21–0,38)	0,068	0,09	0,07	0,09	0,07	0,11	senzitivita (%) 6/6 (100)
C1-INH funkcia (> 41%)	32	40	41	42	20	27	senzitivita (%) 5/6 (83,4)
SERPING1 mutácia	c.51+3A>G	c.51+3A>G	c.51+3A>G	c.143-144delCA	c.143-144delCA	c.143-144delCA	senzitivita (%) 6/6 (100)

Za klinicky významný výsledok považujeme znížené koncentrácie C1-inhibítora a identickú mutáciu v gène SERPING1 u obidvoch mladších sestier probandky (P2, P3). Ich aktuálny asymptomatický priebeh podmieňuje nižší vek a čiastočne zachovaná funkcia C1-inhibítora (obr. 4).



Obr. 4: Rodokmeň rodiny 1

RODINA 2

5,5-ročné dosiaľ zdravé dievča (P4) bolo odoslané na vyšetrenie pediatrom pre pretrvávajúci opuch pravého chodidla nejasnej príčiny. Podľa osobnej anamnézy bola sledovaná alergológom pre selektívny deficit IgA a zvýšené plazmatické koncentrácie celkového IgE (2100 IU/ml), bez dôkazu špecifickej alergickej senzibilizácie. Bolestivé opuchy rúk (laktových kĺbov, dlaní a zápästia) (obr. 5) a nôh (členkov) v trvaní 1-2 dni sa objavovali v nepravidelných intervaloch od 4. roku života. V ostatnom roku mávala bolesti brucha spojené s vracaním, takmer v mesačných



Obr. 5: Pacientka 4, edém dlane a dorzálnych častí pravej ruky

intervaloch. Bolest' ustupovala spontánne, obvykle do nasledujúceho dňa. Nemala ordinovanú žiadnu pravidelnú farmakoterapiu. Príležitostne užívala ibuprofen v sirupe. Dodržiavala diétu s vylúčením „dráždivých“ jedál. Matka (P5) bola sledovaná pre polyvalentnú liekovú a potravinovú alergiu. Niekoľkokrát mesačne udávala opuchy pravého predlaktia, ktoré sa pripisovali neurologickým ťažkostiam bez ďalšieho vyšetrovania. Podobné ťažkosti mával matkin otec. Bratranec z matkinej strany exitoval vo veku 40 rokov z neznámych príčin.

Vyšetrenie komplementu potvrdilo nízke koncentrácie C4 zložky a C1-inhibítora u dieťaťa aj jeho matky (tab. 2). Funkčná aktivita u dieťaťa sa pri iniciálnom vyšetrení pohybovala na dolnej hranici pásma pre možnú poruchu. U matky bola v pásme závažnej poruchy. U oboch pacientiek sme potvrdili patogénnu mutáciu v géne SERPING1. Vyšetrenie matkinho otca potvrdilo HAE-1.

RODINA 3

14-ročný chlapec (P6) s geneticky potvrdeným Di-George syndrómom (del22q11.2) bol odporučený na vyšetrenie pre nesvrbivý opuch tváre, očí, pier a rúk po nezávažnom úraze – páde z kolobežky. V priebehu 2 dní opuchy spontánne ustúpili. Pacientov otec exitoval na anafylaxiu po úraze tváre. Mával opakované opuchy, pre ktoré však nebol nikdy vyšetrovaný. Laboratórne vyšetrenia komplementu u dieťaťa

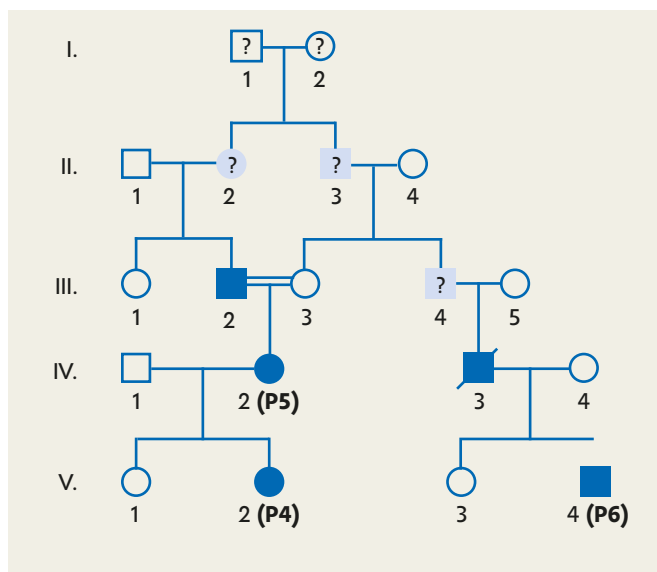
potvrdili nízku koncentráciu C4 zložky a nízku celkovú hemolytickú aktivitu komplementu (tab. 2). Koncentrácia aj funkčná aktivita C1-inhibítora boli patologicky znížené.

Molekulárno-genetická analýza identifikovala patologickú mutáciu v géne SERPING1. Vyšetrenie u staršej sestry HAE nepotvrdilo. Typ mutácie a lokalita bydliska však naznačili možný príbuzenský vzťah s rodinou 2, ktorý nebol dovtedy známy. Familiárny vzťah potvrdilo genealogické vyšetrenie (obr. 6).

DISKUSIA

Nástup symptómov HAE býva veľmi variabilný. Ochorenie sa u väčšiny pacientov manifestuje v priebehu puberty alebo krátko po nej. U našich chorých sa prvé klinické symptómy HAE prejavili v časovom období medzi 4. rokom života a dospelosťou. Je zaujímavé, že dvaja 12-roční súrodenci nemali žiadne príznaky v čase vyšetrenia napriek patologickým laboratórnym nálezom. V štúdii Donaldsona a spol. mala takmer polovica pacientov prvé symptómy priemerne vo veku 6 rokov, hoci boli menej závažné.⁽⁵⁾ Farkas a spol. zaznamenali prvé ataky edémov v mediáne 6,6 roka s rozsahom od 4 do 11 rokov.⁽⁶⁾ Nemecký súbor mal medián prvého záchvatu vo veku 11 rokov. U takmer 90 % pacientov sa symptómy prejavili pred 20. rokom života.⁽⁷⁾ Rozdielne mediány prvých symptómov uvádzajú aj práce z Dánska – 9,5 roka⁽⁸⁾ a zo Španielska – 12,5 roka.⁽⁹⁾ V našom súbore bol medián výskytu prvého záchvatu 13,5 roka. Tieto údaje potvrdzujú skutočnosť, že hoci väčšina pacientov máva prvé symptómy v detstve a puberte, časť pacientov ostáva asymptomatická resp. nediagnostikovaná až do dospelého veku, ako v prípade náhleho úmrtia rodičov detí v rodine 1 a 3 na „anafylaktickú reakciu“. Identifikovanie nositeľov patologickej mutácie v rodinách spolu s genetickou konzultáciou je významným nástrojom v prevencii akútnych fatálnych komplikácií.^(7,10)

Včasnější nástup symptómov a časté ataky v detstve predpovedajú vážny priebeh ochorenia v dospelosti.^(7,11) Zvyšujúca sa početnosť a závažnosť atakov v období puberty naznačuje úlohu endogénneho estrogénu u dievčat. Pre zhoršený priebeh u chlapcov uspokojivé patogenetické vysvetlenie zatiaľ nemáme. U našich pacientov sa symptómy líšili od veľmi miernych až po závažné. Vo všeobecnosti sa HAE prejavuje najmä opuchmi končatín, tváre, črevnej sliznice a sliznice žalúdka, zriedkavejšie edémom laryngu. Bolesti brucha sa môžu zamieňať za náhle



Obr. 6: Rodokmeň rodiny 2 a 3 (P4–P6 – pacient 4 až pacient 6; I/1, I/2, II/2, II/3, III/4 – pacienti s nejasnou anamnézou postihnutia)

príhody brušné a viesť k zbytočným a rizikovým chirurgickým intervenciám. Vyšetrenie komplementu má byť preto súčasťou diferenciálnej diagnostiky opakujúcich sa nejasných bolestí brucha. USG vyšetrenie črevnej sliznice počas akútnej fázy môže identifikovať typický obraz zhrubnutej črevnej steny.⁽¹²⁾ Smrteľné ataky sú v detstve zriedkavé. Dokumentuje to veková analýza 70 fatálnych prípadov v kohorte 728 pacientov s HAE, z ktorých traja zomreli boli mladší ako 21 rokov.⁽¹³⁾ Aj u matky pacientky P4 sa manifestoval život ohrozujúci edém laryngu až v dospelosti. Treba však zdôrazniť, že v každej z našich rodín sa v anamnéze vyskytlo úmrtie na retrospektívne stanovenú diagnózu HAE.

Sprievodné ochorenia vo všeobecnosti často modifikujú symptómy a oddávajú určenie primárnej diagnózy. Výskyt alergie je z epidemiologického hľadiska veľmi častý. Tretina populácie má niektoré z alergických ochorení,⁽¹⁴⁾ a preto sa príznaky angioedému pripisujú prevažne mediátorom mastocytov. Kombináciu 2 klinických jednotiek sme identifikovali v rodine č. 1 a vysoké koncentrácie IgE mala aj pacientka P4. Anamnéza alergie sa uvádzala v dokumentácii vo všetkých troch rodinách. Významný rozdiel, ktorý môže upozorniť na bradykinínom podmienený edém je absencia urtiky a pruritu. Pri koexistencii oboch mechanizmov vyžaduje hodnotenie stavu klinické skúsenosti. K odlišeniu môže pomôcť údaj o slabom a/alebo žiadnom účinku protialergickej liečby, ako sú antihistaminiká, glukokortikoidy či adrenalín.

Na rozdiel od dospelých, záchvaty HAE u detí bývajú menej nápadné, kolíšu v svojej intenzite a môžu sa podobat iným ochoreniam. Podľa viacerých aj novších štúdií sa udáva diagnostické oneskorenie dlhšie ako 10 rokov.^(8,9,15) Oddaľovanie efektívnej liečby (obr. 2) veľmi negatívne ovplyvňuje život pacientov a vedie k mnohým neopodstatneným vyšetreniam. Súčasné liečebné postupy pritom umožňujú dobrú kontrolu akútnych symptómov a prevenciu exacerbácií, ktoré môžu vyprovokovať plánované výkony (extrakcia zubov, chirurgické výkony). Nie všetky farmaká sú vhodné pre deti (napr. androgény). Navyše sú pediatrickí pacienti znevýhodnení pre nedostatočné a limitované dáta z klinických skúšaní nových typov liekov.

AKTUÁLNE DOSTUPNÁ TERAPIA PRE DETI A ADOLESCENTOV

V zásade existujú tri liečebné stratégie. Prvou je liečba náhodných akútnych exacerbácií. Druhou krátkodobá profylaxia pred plánovanými diagnostickými a terapeutickými výkonmi spojenými s poškodením tkanív a nakoniec dlhodobá profylaxia u pacientov s častými exacerbáciami (> 2× mesačne). Pre detských pacientov sú k dispozícii humánny C1-inhibitor z ľudskej plazmy (Berinert®) alebo rekombinantná forma ľudského C1-inhibítora (Ruconest®), ktorá je vhodná od 2 rokov veku. Na domácu aplikáciu je určený kompetitívny antagonist B2 bradykinínového receptora, ikatibant (Firazyr®), taktiež od 2 rokov. Na dlhodobú profylaxiu u detí nad 12 rokov je registrovaná monoklonálna protilátka proti kallikreínu, lanadelumab (Takhzyro®). Každý z pacientov vyžaduje individuálny terapeutický plán a dostupný účinný liek pre prípad akútnej exacerbácie.

Naši pacienti vyžadovali profylaktické podanie C1-inhibítora v priemere 1× ročne (0–3) a z dôvodu exacerbácie príznakov 1,8× ročne (0–6). Pacientke P5 sa pre časté exacerbácie indikovala liečba monoklonálnou protilátkou lanadelumab.

ZÁVER

Napriek tomu, že hereditárny angioedém I. a II. typu je vzácne ochorenie, treba ho diferenciálne-diagnosticky zvažovať pri opakujúcich sa opuchových stavoch. Detskí pacienti vyvíjajú symptómy menej zreteľne a diagnostické oneskorenie je časté. Opisované prípady našich rodín názorne ilustrujú význam cielenej osobnej a rodinnej anamnézy. Vyšetrenie C4 zložky komplementu je bežne dostupné v laboratóriách a pomáha identifikovať väčšinu prípadov. Na určenie optimálnej liečebnej stratégie u detí s HAE sú potrebné ďalšie prospektívne pediatrické štúdie.

V najbližších rokoch sa očakávajú výsledky klinických skúšaní s orálnymi prípravkami na liečbu a prevenciu, ktoré majú veľký potenciál významne zlepšiť kvalitu života pacientov. |

LITERATÚRA

1. **Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M.** Epidemiology of Bradykinin mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 73.
2. **Bennett G, Craig T.** Hereditary angioedema with a focus on the child. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36: 70–73.
3. **Davis AE 3rd.** The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol* 2005; 114: 3–9.
4. **Hakl R, Kuklínek P, Chovancová P, Litzman J.** Vrozené poruchy komplementu II. – hereditární angioedém. *Čes Slov Pediat* 2021; 76 (4): 218–221.
5. **Donaldson VH, Rosen FS.** Hereditary angioneurotic edema: a clinical survey. *Pediatrics* 1966; 37:1017–27.
6. **Farkas H.** Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 18–27.
7. **Bork K, Meng G, Staubach P, Jarde J.** Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006; 119: 267–74.
8. **Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al.** The international WAO/ EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2017 revision and update. *World Allerg Org J* 2018; 11: 5.
9. **Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al.** International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017; 72: 300–313.
10. **Roche O, Blanch A, Caballero T, et al.** Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 498–503.
11. **Bygum A, Fagerberg CR, Ponard D, et al.** Mutational spectrum and phenotypes in Danish families with hereditary angioedema because of C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2011; 66: 76–84.
12. **Gakhal MS, Marcotte GV.** Hereditary angioedema: imaging manifestations and clinical management. *Emerg Radiol* 2015;22(1): 83–90.
13. **Bork K, Hardt J, Witzke G.** Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 692–7.
14. **Skoczylas D, Gujski M, Bojar I, Raciborski F.** Importance of food allergy and food intolerance in allergic multimorbidity. *Ann Agric Environ Med* 2020; 27(3): 413–417.
15. **Cancian M, The Italian Network for C1-INH-HAE (ITACA).** Diagnostic and therapeutic management of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: the Italian experience. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15: 383–391.

PŮVODNÍ PRÁCE

Perinatální mortalita a morbidita u infekce SARS-CoV-2 v průběhu těhotenství

Perinatal outcome of SARS-CoV-2 infection in pregnancy

Peter Korček^{1,2}, Hana Urbancová³, Šárka Hadravská^{4,5}, Zbyněk Straňák^{1,2}

¹Ústav pro péči o matku a dítě – neonatologie, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

³Ústav pro péči o matku a dítě – klinická patologie, Praha

⁴Biopstická laboratoř s.r.o., Plzeň

⁵Šiklův ústav patologie, Fakultní nemocnice Plzeň

SOUHRN

Korček P, Urbancová H, Hadravská Š, Straňák Z. Perinatální mortalita a morbidita u infekce SARS-CoV-2 v průběhu těhotenství

SARS-CoV-2 placentitis je vzácnou, ale významnou komplikací onemocnění covid-19 v těhotenství (zejména v případě symptomatologického průběhu). Koronavirová infekce placenty může vést k materní a fetální vaskulární malperfuzi (která je navíc potencovaná protrombotickým stavem v graviditě), úmrtí plodu, intrauterinní hypoxii, fetální růstové restrikci nebo předčasnému porodu s následnou odpovídající neonatální morbiditou. Další riziko představuje adnatní virová pneumonie při transplacentární transmissi SARS-CoV-2. S ohledem na výše uvedené komplikace je nutná implementace zvýšených epidemiologických opatření v průběhu gravidity (pravidelné testování, trasování kontaktů, vakcinace). U covid-pozitivních těhotných žen stojí za zvážení antikoagulační profylaxe (nízkomolekulární heparin) a důslednější monitorace plodu, zvláště v případech již existující placentární insuficience.

Klíčová slova: SARS-CoV-2, covid-19, placenta, perinatologie, perinatální morbidita

SUMMARY

Korček P, Urbancová H, Hadravská Š, Straňák Z. Perinatal outcome of SARS-CoV-2 infection in pregnancy

SARS-CoV-2 placentitis is a rare and serious complication of COVID-19 disease in pregnancy. The coronavirus placental infection may lead to maternal and fetal vascular malperfusion (pregnancy itself is a prothrombotic state), fetal demise, intrauterine hypoxia, fetal growth restriction, or preterm birth with the accompanying neonatal morbidity. In case of transplacental transmission of SARS-CoV-2, newborns can also suffer from early-onset viral pneumonia. Consequently, comprehensive epidemiology control should be implemented during pregnancy (frequent testing, contact tracing, vaccination). Furthermore, anticoagulation prophylaxis (low-molecular-weight heparin) and thorough fetal surveillance may be employed in COVID-positive pregnancies, especially in high-risk cases with preexisting placental insufficiency.

Key words: SARS-CoV-2, covid-19, placenta, perinatology, perinatal morbidity

Korespondenční adresa:

MUDr. Peter Korček, Ph.D.
Ústav pro péči o matku a dítě – Neonatologie
Podolské nábřeží 157
Praha 147 00, Česká republika
peter.korcek@upmd.eu

ÚVOD

Covid-19 představuje infekční pandemické onemocnění způsobené beta koronavirem SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2). Globální virová infekce již postihla necelých 220 milionů lidí a v souvislosti s onemocněním zemřelo zhruba 4,6 milionu lidí (data k září 2021).⁽¹⁾ Ačkoli je podle některých literárních zdrojů incidence covidu-19 v graviditě přibližně dvojnásobná oproti běžné populaci, většina těhotných má asymptomatický nebo velmi mírný průběh infekce.⁽¹⁾ Pravděpodobnost, že SARS-CoV-2 pozitivní těhotná žena bude mít novorozence s pozitivním průkazem viru, se pohybuje od < 1% do 5%. Odhaduje se, že 71% pozitivních novorozenců získává virus postnatální expozicí (členové rodiny, zdravotnický personál, prostředí) a pouze 5,7% intrauterinním přenosem (obr. 1).⁽²⁾ Současná literární data předpokládají minimální fetální a neonatální morbiditu v důsledku infekce SARS-CoV-2 u těhotných žen, nejspíše na podkladě nízkého rizika intrauterinní transmise.⁽³⁾

Existují však také zprávy o maternálních komplikacích (úmrtí, nutnost umělé plicní ventilace), nitroděložním úmrtí plodu, fetální růstové restrikci a předčasném porodu v graviditě komplikované onemocněním covid-19.⁽⁴⁾ Mezi rizikové faktory patří obezita, hypertenze, diabetes mellitus, pokročilejší těhotenství (> 20. gestační týden) a omezený přístup ke zdravotní nebo intenzivní péči.⁽⁴⁾ Výsledná perinatální mortalita a morbidita je asociovaná s tíží průběhu

infekce u matky a histopatologickými změnami placenty, zvláště v případech, kde je preexistující placetární insuficience (preeklampsie, vícečetná gravidita, monochoriální gravidita, vyšší věk matky).^(5,6)

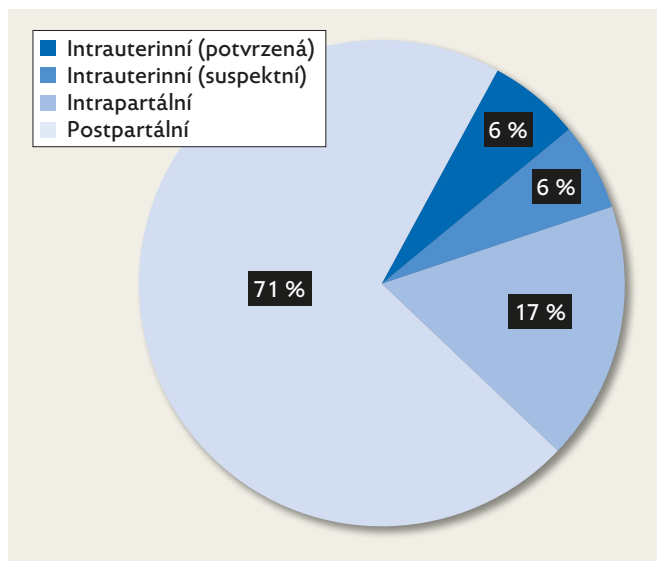
Podkladem pro následnou detailnější analýzu je prezentace kazuistiky středně nezralého novorozence velmi nízké porodní hmotnosti, který se narodil těhotné ženě s těžkou peripartální infekcí covid-19.

KAZUISTIKA

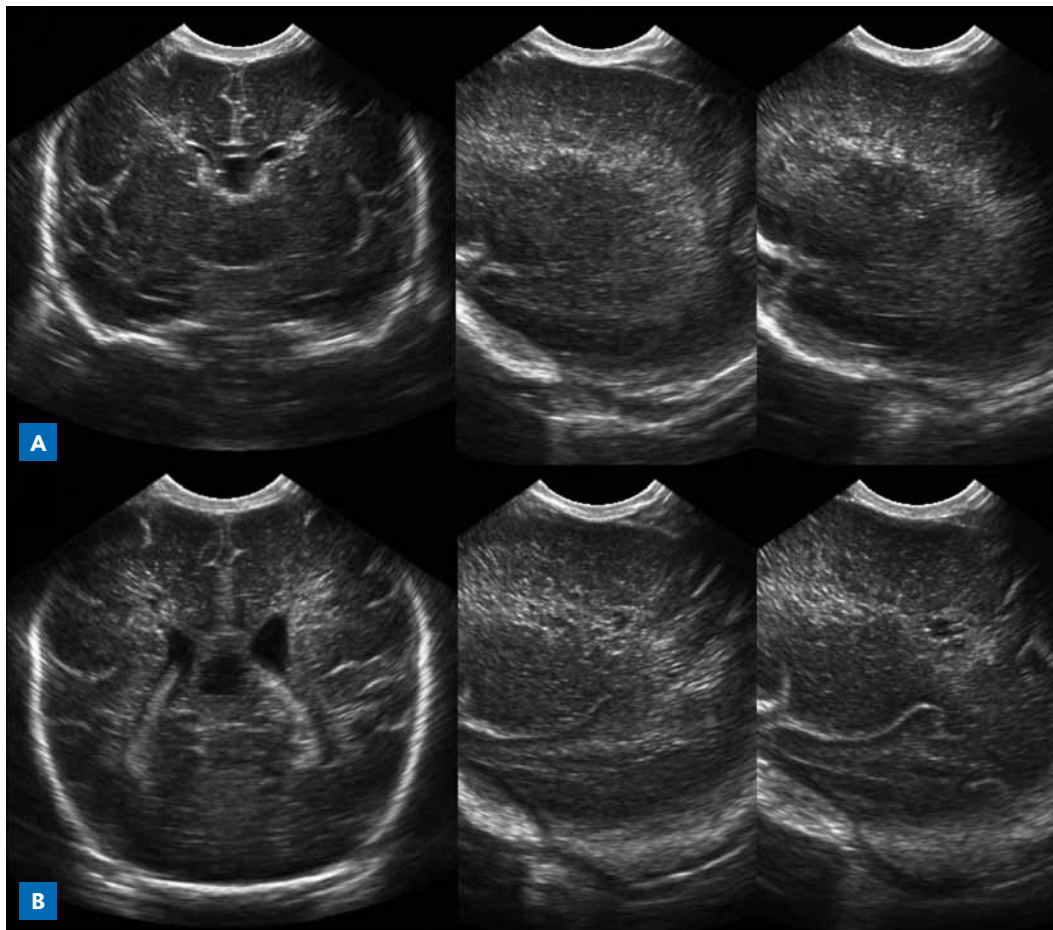
45letá multigravida byla přijata v gestačním týdnu 29⁺⁵ pro snížené vnímání pohybů plodu, bez odtoku plodové vody nebo děložních kontrakcí. Symptomatologie onemocnění covid-19 zahrnovala teplotu 38,3 °C a suchý kašel, infekce byla potvrzena PCR vyšetřením (LightCycler® 480 Instrument II, Real-Time PCR System, Roche Diagnostics International AG, Rotkreuz, Švýcarsko). Kromě gestačního diabetu bylo těhotenství jinak bezproblémové. Vzhledem ke zhoršení stavu plodu (patologická dopplerovská flowmetrie, kardiokografie) bylo indikováno operativní ukončení těhotenství v gestačním týdnu 30⁺¹.

Císařský řez byl proveden na speciálně upraveném sále s příslušnými ochrannými prostředky. Byl porozen středně nezralý novorozenec ženského pohlaví (porodní hmotnost 1200 gramů), který vyžadoval kardiopulmonální resuscitaci (intubace a umělá plicní ventilace, 100% kyslík, nepřímá srdeční masáž). Dítě bylo přijato na izolační místnost na novorozenecké jednotce intenzivní péče.

V klinickém a laboratorním obraze dominovala perinatální asfyxie se syndromem akutní dechové tísně vyžadující 2 dávky surfaktantu (kumulativní dávka 300 mg/kg) a nekonvenční vysokofrekvenční oscilační ventilaci po dobu 2 dnů. Vzhledem k myokardiální dysfunkci, systémové hypotenzi a perzistující plicní hypertenzi pacient vyžadoval kardiovaskulární podporu (volumoterapie, mražená plazma, noradrenalin s max. dávkou 1,2 µg/kg/min, dobutamin s max. dávkou 30 µg/kg/min, hydrokortizon) a oxid dusnatý (20 ppm) po dobu 27 hodin. Vnitřní prostředí bylo vstupně s laktátovou metabolickou acidózou s pH 6,98 a laktátem 17 mmol/l. Byla zahájena parentální nutrice, která byla podávána celkově 2 týdny. Po stabilizaci a normalizaci vnitřního prostředí byla provedena 3. den života elektivní extubace na nazální distenzi CPAP (continuous positive airway pressure) a od 19. dne života byl pacient bez ventilační podpory nebo oxygenoterapie. Vstupní ultrazvuk mozku prokázal hyperechogenitu v periventrikulární bílé hmotě. Ultrazvukový nález se postupně zhoršoval



Obr. 1: Zastoupení jednotlivých typů transmise koronaviru SARS-CoV-2 v případech covid-pozitivní matky a novorozence



Obr. 2: Postižení bílé hmoty mozkové detekované ultrazvukem (koronární a sagitální projekce přes anteriorní fontanelu). Hyper-echogenity v periventrikulární bílé hmotě (1. den života) (A) s postupnou progresí do cystické periventrikulární leukomalacie (17. den života) (B).

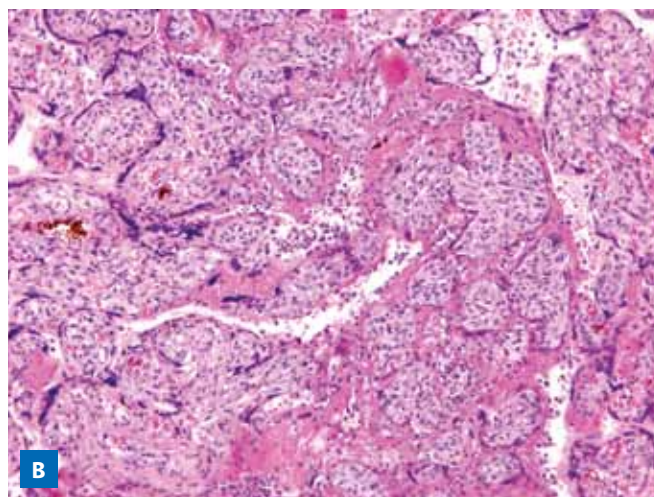
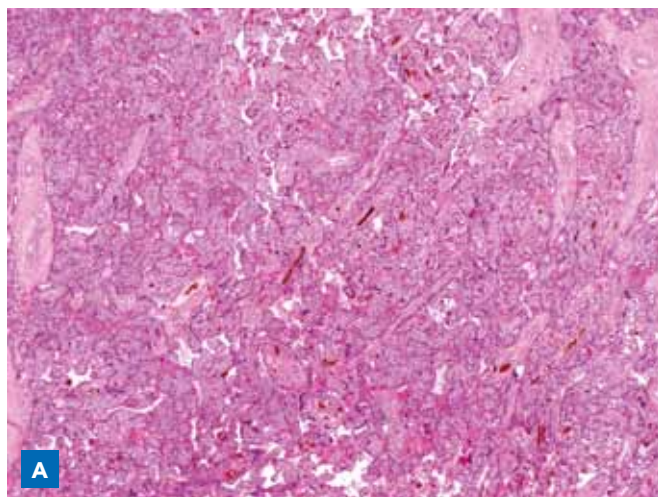
a 17. den života byla diagnostikována bilaterální cystická periventrikulární leukomalacie (obr. 2).

Časná novorozenecká infekce nebyla prokázána, hemokultura a parametry zánětu zůstaly negativní. SARS-CoV-2 nebyl detekován v nasopharyngu (metoda PCR, 1., 3. a 7. den života) ani v krvi (PCR, sérologie IgM, IgG). Koronavirus byl detekován ve stěru z rektu 1. den života (PCR), opakované kontroly však byly negativní (metoda PCR, 3. a 7. den života).

Makroskopická patologie placenty reflektovala parenchymatózní alterace způsobené depozity fibrinu, postižena byla většina placentární tkáně (obr. 3). Histopatologický nález zahrnoval chronickou histiocytární intervillózní s masivními depozity perivillózního fibrinoidu se současnou signifikantní redukcí intervillózních prostorů (obr. 4). Zánětlivý infiltrát se skládal převážně z CD68 pozitivních histiocytů (mateřské makrofágy) v perivillózním prostoru, kde byla pozorována nekróza syncytiotrofoblastu (obr. 5A). Molekulárně genetické vyšetření (RT-PCR, detekce 3 cílových míst na genomu viru) na přítomnost SARS-CoV-2 v placentě bylo pozitivní, stejně jako



Obr. 3: Makroskopická patologie placenty s patrnou signifikantní abundancí fibrinoidu, postižená je většina placentární tkáně – placenta výrazně tuhé konzistence



Obr. 4: Histopatologické vyšetření placenty (hematoxylin/eosin barvení). Intervilózní prostory jsou obliterovány masivními depozity fibrinoidu (A). Histiocytární intervilloisitis (histiocyty místy formují větší skupiny), perivilózní fibrinová depozita, nekróza syncytiotrofoblastu, stroma klků nepostížené (B).

imunohistochemický průkaz koronaviru (nukleokapsidový protein SARS-CoV-2) v syncytiotrofoblastu (obr. 5B). Předpokládáme, že závažná neonatální morbidita byla způsobena placentární insuficí na podkladě difúzní histiocytární intervilloisitis v kombinaci s nasedající infekcí SARS-CoV-2.

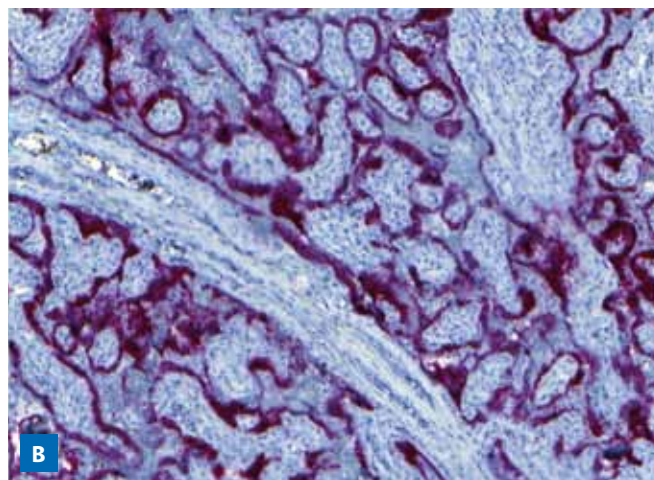
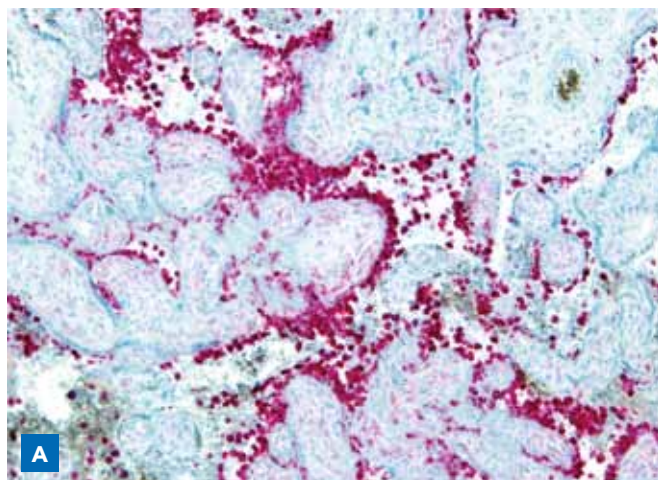
Tab. 1: Kategorizace případů podle průkazu SARS-CoV-2

Kategorie	Matka	Placenta	Dítě
A	pozitivní	negativní	negativní
B	pozitivní	pozitivní	negativní
C	pozitivní	pozitivní	pozitivní

SARS-COV-2 V GRAVIDITĚ

Kategorizace případů podle průkazu SARS-CoV-2 (u matky, v placentě, u plodu nebo novorozence)

a následná analýza placentární tkáně nám může objasnit riziko zvýšené fetální a neonatální mortality a morbidity v graviditě komplikované infekcí covid-19 (tab. 1).



Obr. 5: Imunohistochemické vyšetření placenty. Histiocytární (CD68-pozitivní, červené barvení) intervilloisitis, klky se barví modře (A). Silně pozitivní přítomnost SARS-CoV-2 (monoklonální protilátka proti SARS2-Bio-SB, červené barvení), koronavirus primárně lokalizován v oblasti syncytiotrofoblastu (B).

Kategorie A

Nejčastěji uváděná placentární patologie zahrnuje maternální vaskulární malperfuzi (centrální a periferní placentární infarkty, deciduální arteriopatie, vaskulopatie, intervillózní tromby) a fetální vaskulární malperfuzi (snížený průtok fetální krve placentou, snížená hmotnost placenty, fetální růstová restrikce, tromby ve fetálních cévách).⁽⁷⁾ Oba typy malperfuze mohou významně přispívat ke zvýšené fetální morbiditě a mortalitě i přes negativní průkaz koronaviru v placentě. Navíc byla v těchto případech i vyšší pravděpodobnost porodu císařským řezem a poporodních komplikací u matky.⁽⁸⁾ Histopatologie placenty může dále odhalit různé stupně nekonstantních zánětlivých změn (intervillositis, villitis, chorioamnionitis, funisitis).

Pro úplnost zmiňujeme i případy, kde vyšetření na covid-19 v placentě provedeno nebylo, ale u novorozenců nebyl prokázán SARS-CoV-2 (metoda RT-PCR). Z hlediska histopatologie placenty se uvádí širokospektrá patologie bez konkrétních patognomických znaků, ale existují i případy se signifikantně vyšším výskytem maternální (75 %) a fetální (48 %) vaskulární malperfuze.^(9,10)

Kategorie B

Větší uniformita histopatologických změn se pozoruje v případech, kdy byly placenty pozitivně testovány na SARS-CoV-2 (novorozenci byli negativní na covid-19 metodou RT-PCR).^(11,12) Optimální je detekce virových antigenů pomocí imunohistochemie (obr. 5B) nebo provedení *in situ* hybridizace (RNAaskopie). Metoda RT-PCR nemusí nutně znamenat definitivní placentární infekci (placentalitis), protože vzorek může být kontaminován mateřskými buňkami.

Uniformita placentární patologie spočívá v přítomnosti histiocytární intervillositis (inflamatorní infiltrát tvořený převážně histiocyty) s ukládáním perivillózního fibrinu a nekrózou syncytiotrofoblastu. Velmi častým nálezem jsou oba výše zmíněné typy malperfuze, SARS-CoV-2 se identifikuje převážně v syncytiotrofoblastu (v některých případech lze použít průkaz virionů pomocí elektronové mikroskopie).^(12,13) Fetální a neonatální morbidita a mortalita jsou následně determinovány stavem matky (možný těžký průběh onemocnění covid-19 s nutností umělé plicní ventilace), mírou intrauterinní hypoxie (placentární patologie s redukcí volných intervillózních prostorů a možnosti výměny krevních plynů) a rizikem předčasného porodu.^(11–13) Srovnatelné nálezy (placentární patologie, detekce koronaviru

v placentě) byly pozorovány také v případech úmrtí plodu, kde byly fetální tkáně (myokard, plíce) negativní na SARS-CoV-2.⁽¹⁴⁾

Kategorie C

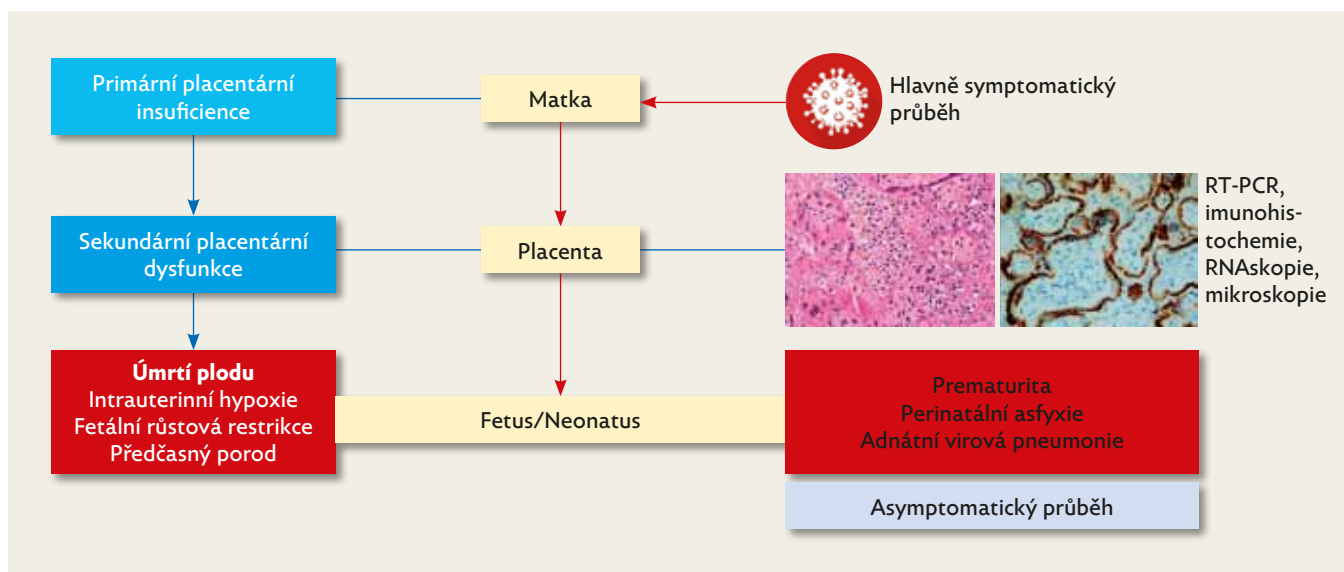
Histopatologické změny jsou obdobné jako u kategorie B (histiocytární intervillositis – CD68-pozitivní mateřské makrofágy, depozita perivillózního fibrinoidu, nekróza syncytiotrofoblastu a vaskulární malperfuze).⁽¹⁵⁾ SARS-CoV-2 se opět identifikuje převážně v syncytiotrofoblastu, je zde ale i častější nález virionů v endotelu fetálních kapilár a fibroblastů. Novorozenci v této skupině mají pozitivní průkaz SARS-CoV-2 (metoda RT-PCR), nejčastěji se přítomnost viru potvrdí ze vzorků z horních nebo dolních dýchacích cest a v krvi.^(15,16)

Perinatální morbidita a mortalita jsou determinovány stavem matky (prakticky vždy symptomatická rodička), intrauterinní hypoxií (výraznější placentární patologie) a rizikem předčasného porodu. Z hlediska neonatální nemoci je zde také podíl syndromu dechové tísně (respiratory distress syndrome) na podkladě transplacentárního přenosu SARS-CoV-2 a rozvoje adnatní virové pneumonie. Pacienti mohou vyžadovat oxygenoterapii nebo ventilační podporu včetně intubace a umělé plicní ventilace.^(16,17)

TRANSPLACENTÁRNÍ INFEKCE SARS-COV-2

Vzhledem k poměrně specifickým placentárním změnám a přítomnosti koronaviru v syncytiotrofoblastu a endotelu fetálních kapilár se placenty z kategorie B a C označují jako „transmitting“ placenty (riziko transplacentárního přenosu viru).⁽⁶⁾ SARS-CoV-2 může prostřednictvím nekrózy syncytiotrofoblastu (narušení protektivní vrstvy fetomaternální jednotky) a sekundární zánětlivé reakce proniknout do jader buněk stromatu choriových klků (Hofbauerovy buňky, fibroblasty, fetální endotel) a potenciálně způsobit infekci plodu.^(1,18) Riziko vertikálního přenosu (přímá placentární infekce nebo aspirace infikované plodové vody) se nicméně jeví jako nízké, přičemž se nabízí několik vysvětlení.⁽¹⁸⁾

SARS-CoV-2 infikuje tkáně prostřednictvím angiotensin konvertujícího enzymu 2 (ACE2) a vstup do buněk vyžaduje štěpení spike proteinu serinovou proteázou TMPRSS2.⁽⁵⁾ ACE2 je v syncytiotrofoblastu nejsilněji exprimován na stromální straně trofoblastu, odvrácené od intervillózních prostorů s mateřskou krví. Zároveň žádné stromální buňky



Obr. 6: Možné následky infekce covid-19 v graviditě s ohledem na perinatální morbiditu a mortalitu

choriových klků neexprimují ACE2. Transplacentární transmissi viru dále limituje minimální exprese TMPRSS2 v endotelu fetálních cév a syncytiotrofoblastu.⁽¹⁸⁾ V neposlední řadě je nutné zmínit poměrně zanedbatelnou koexpresi ACE2 a TMPRSS2 v choriových klcích.⁽¹⁹⁾

Rozsáhlá placentární dysfunkce způsobená koronavirovou infekcí může sama o sobě přispívat k hypoxicko-ischemickému poškození plodu, přičemž dojde dříve k fetální růstové restrikci, úmrtí plodu nebo předčasnému porodu než k fetální virové infekci (obr. 6). V případech již existující placentární insuficience se může akcelarovat placentární patologie a rapidně se zvyšuje riziko perinatální morbidity a mortality.⁽⁶⁾ Otázkou zůstává, do jaké míry je histopatologie placenty z výše uvedených případů výsledkem koronavirové infekce nasedající na primární placentární lézi.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Chronická histiocytární intervillozitis je vzácná placentární léze (< 1%) charakterizovaná difúzní infiltrací intervillózního prostoru zánětlivým infiltrátem (dominují histiocyty). Patofyziologie léze spočívá v abnormální maternální imunitní reakci na fetální antigeny paternálního původu v placentě. Intervillozitis může být doprovázena masivním ukládáním perivillózního fibrinu.⁽¹⁾

Nejvýznamnější diferenciální diagnózou pro chronickou histiocytární intervillozitis je **chronické**

stadium placentární malárie. V placentě postižené malárií ale také typicky najdeme Plasmodiem parazitované červené krvinky, chybí zde nekróza syncytiotrofoblastu, nejsou patrná fibrinová depozita a intervillozitis není konstantní.⁽⁶⁾ **TORCH infekce** mohou také způsobit podobnou histopatologii placenty, ale typicky se vyskytuje chronická villitis (často chybí u SARS-CoV-2 placentitis) a opět je nutný průkaz příslušného agens.⁽²⁰⁾

ZÁVĚR

SARS-CoV-2 placentitis je vzácnou, ale významnou komplikací onemocnění covid-19 v těhotenství (zejména v případě symptomatologického průběhu). Koronavirová infekce placenty může vést k maternální a fetální vaskulární malperfuzi (která je navíc potencovaná protrombotickým stavem v graviditě), úmrtí plodu, intrauterinní hypoxii, fetální růstové restrikci nebo předčasnému porodu s následnou odpovídající neonatální morbiditou. Další riziko představuje adnátní virová pneumonie při transplacentární transmissi SARS-CoV-2. S ohledem na výše uvedené komplikace je nutná implementace zvýšených epidemiologických opatření v průběhu gravidity (pravidelné testování, trasování kontaktů, vakcinace). U covid-pozitivních těhotných žen stojí za zvážení antikoagulační profylaxe (nízkomolekulární heparin) a důslednější monitorace plodu, zvláště v případech již existující placentární insuficience. |

LITERATURA

1. **Linehan L, O'Donoghue K, Dineen S, et al.** SARS-CoV-2 placentitis: An uncommon complication of maternal covid-19. *Placenta* 2021; 104: 261–266.
2. **Raschetti R, Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, et al.** Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun* 2020; 11(1): 5164.
3. **Trevisanuto D, Cavallin F, Cavicchiolo ME, et al.** Coronavirus infection in neonates: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021; 106(3): 330–335.
4. **Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al.** Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 370: m3320.
5. **Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, et al.** A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta* 2020; 101: 13–29.
6. **Schwartz DA, Morotti D.** Placental Pathology of covid-19 with and without Fetal and Neonatal Infection: Trophoblast Necrosis and Chronic Histiocytic Intervillositis as Risk Factors for Transplacental Transmission of SARS-CoV-2. *Viruses* 2020; 12(11): 1308.
7. **Smithgall MC, Liu-Jarin X, Hamele-Bena D, et al.** Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathology* 2020; 77(6): 994–999.
8. **Prabhu M, Cagino K, Matthews KC, et al.** Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York City: a prospective cohort study. *BJOG* 2020; 127(12): 1548–1556.
9. **Gulersen M, Prasannan L, Tam Tam H, et al.** Histopathologic evaluation of placentas after diagnosis of maternal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; 2(4): 100211.
10. **Shanes ED, Mithal LB, Otero S, et al.** Placental Pathology in Covid-19. *Am J Clin Pathol* 2020; 154(1): 23–32.
11. **Schoenmakers S, Snijder P, Verdijk RM, et al.** Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Placental Infection and Inflammation Leading to Fetal Distress and Neonatal Multi-Organ Failure in an Asymptomatic Woman. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021; 10(5): 556–561.
12. **Mongula JE, Frenken MWE, van Lijnschoten G, et al.** Covid-19 during pregnancy: non-reassuring fetal heart rate, placental pathology and coagulopathy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56(5): 773–776.
13. **Algarroba GN, Rekawek P, Vahanian SA, et al.** Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223(2): 275–278.
14. **Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, et al.** SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest* 2020; 130(9): 4947–4953.
15. **Patanè L, Morotti D, Giunta MR, et al.** Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019-positive mothers and neonates at birth. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; 2(3): 100145.
16. **Facchetti F, Bugatti M, Drera E, et al.** SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of placenta. *EBioMedicine* 2020; 59: 102951.
17. **Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al.** Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2020; 11(1): 3572.
18. **Hecht JL, Quade B, Deshpande V, et al.** SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from Covid-19-positive mothers. *Mod Pathol* 2020; 33(11): 2092–2103.
19. **Pique-Regi R, Romero R, Tarca AL, et al.** Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? *Elife* 2020; 9: e58716.
20. **Bos M, Nikkels PGJ, Cohen D, et al.** Towards standardized criteria for diagnosing chronic intervillitis of unknown etiology: A systematic review. *Placenta* 2018; 61: 80–88.

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Diferenciální diagnostika syndromu multisystémové zánětlivé odpovědi asociované s nákazou SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých

Differential diagnosis in paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2

Jan David, Jan Lebl

Pediatrická klinika
2. lékařské fakulty
a Fakultní nemocnice
v Motole

SOUHRN

David J, Lebl J. Diferenciální diagnostika syndromu multisystémové zánětlivé odpovědi asociované s nákazou SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých

Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s nákazou SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých (PIMS-TS) se již dostává do povědomí české pediatrické odborné veřejnosti a je součástí diferenciální diagnostiky u pacientů s minimálně tří denní horečkou. Níže předkládané sdělení vychází nejen z recentních publikovaných studií, ale i ze zkušeností našeho pracoviště a věnuje se diferenciální diagnostice tohoto nového onemocnění.

Klíčová slova: covid-19, PIMS-TS, děti

SUMMARY

David J, Lebl J. Differential diagnosis in paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2

Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) is already becoming known to the Czech paediatric specialist public and is part of a differential diagnosis in patients with a minimum of three days' fever. The presented article is based on recent published studies, but also on the experience of our department and is dedicated to differential diagnosis of this new disease.

Key words: covid-19, PIMS-TS, children

Korespondenční adresa:

MUDr. Jan David, Ph.D.
Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty a Fakultní nemocnice v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha
jan.david@fnmotol.cz

ÚVOD

Přestože je infekce SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), vyvolaná beta koronavirem (coronavirus disease 2019, covid-19), vysoce nakažlivá, pediatričtí pacienti představují jen nepatrnou část ze všech diagnostikovaných nemocných. Pozornost vzbudil v jarních měsících roku 2020 výskyt neobvyklého klinického obrazu abnormální systémové imunitní odpovědi s multiorgánovým poškozením.^(1,2) Tento stav byl ve většině evropských zemí označen jako syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s nákazou SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých (paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2, PIMS-TS). Na severoamerickém kontinentu se vžilo označení multisystémový zánětlivý syndrom u dětí (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C).^(1,2)

PIMS-TS se již dostává do povědomí české pediatrické odborné veřejnosti a je součástí diferenciální diagnostiky u pacientů s minimálně tří denní horečkou. Diagnostická kritéria PIMS-TS stanovená Světovou zdravotnickou organizací vyžadují splnění několika klinických i laboratorních parametrů (obr. 1).⁽³⁾ Úskalí však přináší podobnost klinických příznaků PIMS-TS s jinými vážnými stavy, například se sepsí, syndromem toxického šoku, myokarditidou, bakteriální gastroenteritidou nebo meningitidou. Kromě infekčních příčin je nutno vyloučit i chirurgické stavy, autoimunitní či nádorová onemocnění. Níže předkládané sdělení vychází nejen z recentních publikovaných studií, ale i ze zkušeností našeho pracoviště a věnuje se diferenciální diagnostice PIMS-TS.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

V úvodní fázi je nutno nejprve odlišit od PIMS-TS akutní průběh covidu-19. U symptomatických dětí s covidem-19 obvykle dominují respirační příznaky, které jsou naopak u PIMS-TS méně časté. Pomoci může i mikrobiologické vyšetření SARS-CoV-2 metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) z výtěru nosohltanu, které bývá u PIMS-TS s ohledem na odstup od akutní fáze onemocnění obvykle negativní. Naopak pozitivní výsledek u PIMS-TS přináší ve většině případů sérologie (průkaz protilátek proti SARS-CoV-2). Rozdílnost některých klinických charakteristik mezi PIMS-TS a covidem-19 shrnuje tabulka 1.⁽⁴⁾

Po vyloučení akutního průběhu covidu-19 lze pacienty s PIMS-TS stratifikovat podle v úvodu převažující symptomatologie. Kromě horečky totiž dominují

1. Pacient splňuje:

- věk 0–19 let
- febrilie ≥ 3 dny

2. zároveň splňuje 2 z následujících:

- exantém nebo bilaterální nehnisavá konjunktivitida/ konjunktivální injekce nebo kožní/slizniční projevy** (dutina ústní, ruce, nohy)
- hypotenze nebo šok**
- známky dysfunkce myokardu, perikarditidy, valvulitidy nebo koronárních abnormalit** (podle echokardiologického nálezu nebo zvýšeného troponinu/N-terminálního konce natriuretického faktoru)
- koagulopatie** (prodloužení protrombinového či aktivovaného parciálního tromboplastinového času, elevace D-dimerů)
- akutní gastrointestinální obtíže** (průjem, zvracení nebo bolest břicha)

3. a zároveň:

- elevace zánětlivých parametrů

4. a zároveň:

- absence jiné zjevné infekční příčiny

5. a zároveň:

- průkaz covidu-19 v anamnéze nebo kontakt s covid-pozitivním jedncem

covid-19 – coronavirus disease 2019

Obr. 1: Diagnostická kritéria syndromu multisystémové zánětlivé odpovědi asociované s nákazou SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých (PIMS-TS) dle Světové zdravotnické organizace (WHO)

Tab. 1: Rozdílnost vybraných klinických charakteristik mezi syndromem multisystémové zánětlivé odpovědi asociované s nákazou SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých (PIMS-TS) a novým koronavirovým onemocněním (covid-19)⁽⁴⁾

	PIMS-TS n = 539	Covid-19 (bez PIMS-TS) n = 577
Věk dětí (medián)	8,9 roku	11,7 roku
Nejméně jedna komorbidita	31 %	62 %
Respirační příznaky	74 %	94 %
Kardiovaskulární příznaky	68 %	10 %
Trombocytopenie	41 %	17 %
C-reaktivní protein (mg/l, medián)	152	33
Mortalita	1,9 %	1,4 %

Tab. 2: Návrh vstupního vyšetřovacího programu u pacienta se suspektním syndromem multisystémové zánětlivé odpovědi asociované s nákazou SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých (PIMS-TS)⁽⁵⁾ (nutno vždy individualizovat)

Hematologie, biochemie

- KO+dif.
- Koagulace (koagulační časy, fibrinogen, D-dimery)
- Sedimentace
- Na, K, Cl, Ca, P, ALP, AST, ALT, GGT, bilirubin, LDH, CB, albumin, urea, kreatinin, TAG, lipáza, glykemie, myoglobin, CK, NT-proBNP, troponin, CRP, feritin, prokalcitonin
- Krevní plyny a ABR, vč. laktátu
- Moč chemicky a morfologicky

Mikrobiologie

- Výtěr z krku a rektu
- Moč
- Hemokultury
- PCR a sérologie SARS-CoV-2
- Event. aspirát z DC, likvor
- Event. sérologie CMV, EBV, adenoviry, enteroviry, borelie
- Event. PCR respirační viry

Imunologie

- IgG, IgA, IgM, IgD, C3, C4
- Event. CIK, ANA, ANCA, ENA

Ostatní

- Echokardiografie
- Skiagram hrudníku
- Ultrazvuk břicha

další příznaky, nejčastěji se jedná o gastrointestinální projevy či příznaky podobné Kawasakiho nemoci, tedy konjunktivální injekce, slizniční změny, krční lymfadenopatie a exantém (tzv. Kawasaki-like fenotyp), méně často převažují projevy kardiální či neurologické. Proto je možné tyto pacienty didakticky rozdělit do čtyř fenotypů, označme je jako fenotyp gastrointestinální, Kawasaki-like, kardiální a neurologický.

Gastrointestinální fenotyp

U většiny pacientů s PIMS-TS se v úvodu onemocnění objevují gastrointestinální příznaky. Jedná se zejména o výrazné bolesti břicha, nevolnost, zvracení či průjem. Pokud tyto příznaky dominují, často pak stěžují celý diagnostický proces. PIMS-TS může svým průběhem imponovat jako akutní infekční průjemové onemocnění. Proto se, mimo jiné, odesílají mikrobiologické vzorky z rektálního výtěru k vyloučení původců bakteriálních enteritid (zejména *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enteritidis*). Návrh vstupního vyšetření u pacienta se suspektním PIMS-TS shrnuje

tabulka 2.⁽⁵⁾ Panel vyšetření je však vždy nutno individualizovat dle konkrétní anamnézy a klinických nálezů u daného nemocného.

Nutno též připomenout, že PIMS-TS může napodobovat náhlou příhodu břišní. V těchto případech je spolupráce s dětským chirurgem nezbytná. Proto i některé děti podstoupí v úvodu chirurgickou intervenci, například pod pracovní diagnózou akutní apendicitida, avšak s negativním nálezem. Definitivní diagnóza PIMS-TS je pak stanovena až v dalším průběhu. Z těchto důvodů je nutno dbát nejen na pečlivé fyzikální vyšetření břicha, ale již v úvodu onemocnění provést i ultrazvukové vyšetření břicha (tab. 2). U pacientů s PIMS-TS bývá často sonograficky popisována mezenterická lymfadenopatie a/nebo ascites.

Kawasaki-like fenotyp

Příznaky PIMS-TS se částečně překrývají s Kawasakiho nemocí. Hlavní rozdíl spočívá v tom, že PIMS-TS postihuje pacienty v celém rozsahu pediatrického věkového období (tab. 3).⁽⁶⁾ V některých případech je odlišení od Kawasakiho nemoci obtížné, dokonce jen arbitrární. Ukazuje se, že dobrý rozdílný parametr pro rozlišení těchto dvou stavů představují dva laboratorní ukazatele. Prvním je sérologie, neboť u PIMS-TS jsou popisovány signifikantně vyšší titry protilátek třídy IgG proti SARS-CoV-2.^(7,8) Druhým ukazatelem je počet krevních destiček. Trombocytóza, typická u Kawasakiho nemoci, u PIMS-TS obvykle v prvních dnech nemoci chybí, naopak převažuje trombocytopenie. Tento jev se vysvětluje rozdílným imunopatologickým mechanismem (imunokomplexově mediované onemocnění versus hyperinflatorní syndrom asociovaný s virovým onemocněním). Pravdou však zůstává, že léčba Kawasakiho nemoci i PIMS-TS je obdobná.^(7,8)

Je nutno myslet i na jiná autoimunitní onemocnění, která se mohou manifestovat obdobně s Kawasaki-like fenotypem, jmenovitě systémová forma juvenilní idiopatické artritidy, systémový lupus erythematodes a systémové vaskulitidy (kromě Kawasakiho nemoci též polyarteriitida nodosa či granulomatóza s polyangiitidou). Podobně se mohou projevovat nádorová onemocnění (např. leukemie) či hemofagocytující lymfohistiocytóza, resp. syndrom aktivace makrofágů (MAS, macrophage activation syndrome).

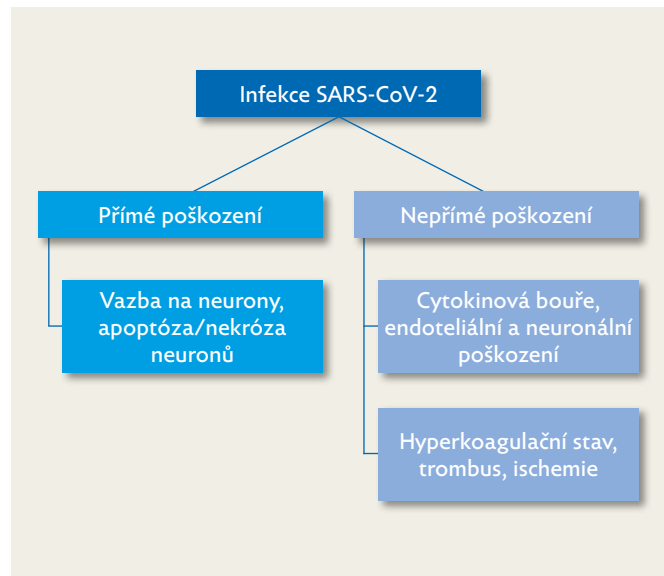
Tab. 3: Rozdíly mezi Kawasakiho nemocí a syndromem multisystémové zánětlivé odpovědi asociované s nákazou SARS-CoV-2 u dětí a mladistvých (PIMS-TS)⁽⁶⁾

Parametr	Kawasakiho nemoc	PIMS-TS
Věk	6 měsíců – 5 let	4–17 let
Symptomy typické pro inkompletní formu Kawasakiho nemoci	5–20 %	48 %
Gastrointestinální symptomy	vzácně	100 %
Šok	2–7 %	57 %
Myokarditida / dysfunkce levé komory	< 1 %	76 %
Potřeba intenzivní péče	4 %	81 %
Zánětlivé parametry	↑	↑↑
Lymfopenie	vzácně	81 %
Postižení koronárních arterií – dilatace/aneurysmata	4–13 %	6–24 %
Rezistence na intravenózní imunoglobuliny	10–20 %	24 %

Kardiální fenotyp

Závažnost klinického stavu při PIMS-TS souvisí zejména s postižením myokardu a oběhovou nestabilitou (hypotenze, šok). Kromě různého stupně myokardiální dysfunkce se u pacientů popisují výpotky, valvulitida, insuficience chlopní či postižení koronárních arterií (dilatace/aneurysmata). Za signifikantní dilataci koronárních arterií lze považovat jejich šíři se Z-skóre > 2,0. Dále se mohou objevit dysrytmie (např. atrioventrikulární blokády, prodloužení QTc intervalu).^(1,2)

Určitá část pacientů se manifestuje již v úvodu srdečním selháním (hypotenze, prodloužený kapilární návrat, otoky, hepatomegalie, oligoanurie, porucha vědomí) s potřebou inotropní podpory. Klinické i laboratorní nálezy se pak mohou snadno zaměnit se sepsí, resp. septickým šokem, syndromem toxického šoku či těžkou myokarditidou. Proto patří do vstupního vyšetřovacího programu mimo jiné odběr hemokultur (tab. 2) a stejně tak zajištění širokospektrým antibiotikem (nejčastěji cefalosporiny III. generace) do vyloučení bakteriální příčiny obtíží. Je nutno též připomenout, že i při vstupním normálním nálezu je možná rychlá progresie onemocnění. Pečlivá monitorace pacienta je pak stěžejní, stejně tak nutnost v čase opakovat echokardiografické vyšetření.⁽⁹⁾



Obr. 2: Patogeneze vzniku poškození centrálního nervového systému při infekci SARS-CoV-2⁽¹⁰⁾

Neurologický fenotyp

V některých případech v časně fázi PIMS-TS dominují neurologické symptomy. Nejčastěji se popisují bolest hlavy, podrážděnost, apatie, meningismus, porucha vědomí a křeče. I tak je třeba při jakékoli diagnostické pochybnosti provést lumbální punkci k vyloučení neuroinfekce. Likvorové nálezy u pacientů s PIMS-TS bývají negativní, méně často serózní, kultivačně však vždy negativní. Někdy může neurologický nálezy a vážnost stavu pacienta vyžadovat i zobrazení mozku (výpočetní tomografií, eventuálně magnetickou rezonancí) k vyloučení jiného intrakraniálního procesu či komplikace samotného PIMS-TS (trombóza/ischemie, krvácení).^(10,11)

Poškození centrálního nervového systému může u infekce SARS-CoV-2 nastat dvojím způsobem – přímým a nepřímým (obr. 2).⁽¹⁰⁾ U PIMS-TS se spíše uplatňuje nepřímý mechanismus. Zvažuje se poškození při imunitně zprostředkovaném zánětu (tzv. cytokinové bouři), která je spojena s vysokou produkcí prozánětlivých cytokinů (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-17, INF- γ , TNF- α). Ty vedou k endoteliálnímu poškození a sekundární alteraci neuronů. Druhým nepřímým mechanismem je hyperkoagulační stav, který je s PIMS-TS spojen. V krajních situacích může vést k mozkové arteriální trombóze a následné mozkové ischemii.^(10,11)

ZÁVĚR

Výše uvedené sdělení se věnuje široké diferenciální diagnostice PIMS-TS a poukazuje na několik aspektů: (1) U febrilního pediatrického pacienta s nejasným fokusem je nutno v diferenciální diagnostice myslet na PIMS-TS, avšak až po vyloučení jiných, zejména

infekčních příčin. (2) Při jakýchkoli pochybnostech je nutno provést lumbální punkci k vyloučení neuroinfekce a pacienta zajistit adekvátní antibiotickou a eventuálně virostatickou léčbou. (3) Pečlivá monitorace vitálních funkcí včetně kardiologického a neurologického nálezu je u pacientů s PIMS-TS nezbytná. |

LITERATURA

1. **Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al.** Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4(9): 669–677.
2. **Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al.** Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020; 383(4): 334–346.
3. **World Health Organization.** Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. (Internet) Dostupné na: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
4. **Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al.** Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA* 2021; 325(11): 1074–1087.
5. **David J, Šibíková M, Jonáš J, et al.** Závažná komplikace COVID-19 u dětí: syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi. *Pediatr Praxi* 2021; 22(1): 8–11.
6. **Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al.** Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020; 369: m2094.
7. **Rostad CA, Chahroudi A, Mantus G, et al.** Quantitative SARS-CoV-2 Serology in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). *Pediatrics* 2020; 146(6): e2020018242.
8. **Yeo WS, Ng QX.** Distinguishing between typical Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2. *Med Hypotheses* 2020; 144: 110263.
9. **Fendl F, Šibíková M, David J, Malcová H.** Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s COVID-19 u dětí. Doporučený postup. *Ces Slov Pediatr* 2021; 76(1): 4–9.
10. **Aghagholi G, Gallo Marin B, Katchur NJ, et al.** Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. *Neurocrit Care* 2021; 34(3): 1062–1071.
11. **Lad SS, Kait SP, Suryawanshi PB, et al.** Neurological Manifestations in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS). *Indian J Pediatr* 2021; 88(3): 294–295.

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Kardiovaskulární projevy u syndromu multisystémové zánětlivé odpovědi asociované s covidem-19 u dětí (PIMS-TS)

Cardiovascular manifestations in paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS)

Veronika Stará

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

SOUHRN

Stará V. Kardiovaskulární projevy u syndromu multisystémové zánětlivé odpovědi asociované s covidem-19 u dětí (PIMS-TS)

Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s covidem-19 u dětí (paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2, PIMS-TS) je vzácnou komplikací infekce SARS-CoV-2 u dětí a postižení kardiovaskulárního aparátu je významným faktorem morbidity tohoto onemocnění. Kardiovaskulární komplikace zahrnují dysfunkci levé komory, dilatace nebo aneurysmata koronárních arterií, poruchy rytmu, perikarditidu a valvulitidu. U části pacientů může onemocnění probíhat pod obrazem šokového stavu, závažnou komplikací mohou být tromboembolické příhody. Klíčovými diagnostickými metodami kardiovaskulárních komplikací při PIMS-TS jsou transtorakální echokardiografie a elektrokardiografie. Přestože u většiny pacientů dochází při adekvátní léčbě k úplné restituci srdeční funkce, měli by být pacienti během prvního roku po prodělaném onemocnění pravidelně kardiologicky sledováni.

Klíčová slova: systolická dysfunkce, aneurysmata, echokardiografie, sledování

SUMMARY

Stará V. Cardiovascular manifestations in paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS)

COVID-19-associated multisystem inflammatory response syndrome in children (PIMS-TS) is a rare complication of SARS-CoV-2 infection in children, and cardiovascular involvement is a significant factor in the morbidity of this disease. Cardiovascular complications include left ventricular dysfunction, coronary artery dilatations or aneurysms, rhythm disturbances, pericarditis and valvulitis. In some patients, the disease may present with shock, and thromboembolic events may also be a serious complication. The key diagnostic methods for cardiovascular complications in PIMS-TS are transthoracic echocardiography and electrocardiography. Although most patients experience complete restitution of cardiac function with adequate treatment, patients should undergo regular cardiac follow-up during the first year after the disease.

Key words: systolic dysfunction, aneurysms, echocardiography, follow up

Korespondenční adresa:

MUDr. Veronika Stará
 Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole
 V Úvalu 84
 150 06 Praha 5
 veronika.stara@fnmotol.cz

ÚVOD

Postižení kardiovaskulárního aparátu patří mezi nejzávažnější komplikace syndromu multisystémové zánětlivé odpovědi asociované s covidem-19 u dětí (PIMS-TS), podle dostupných retrospektivních studií je v určité míře přítomno u 35–100 % pacientů s PIMS-TS v závislosti na definici a vstupních kritériích.^(1,2) Zahrnuje jednak dysfunkci levé komory, vzácněji i pravé komory, dilatace nebo aneurysmata koronárních arterií, arytmie, zvláště pak převodní poruchy, perikarditidu a valvulitidu. U části pacientů může onemocnění probíhat pod obrazem kardiogenního nebo distribučního šoku. Potenciálně velmi závažné jsou také tromboembolické komplikace.

TYPY KARDIOVASKULÁRNÍHO POSTIŽENÍ

Dysfunkce levé komory je nejčastějším nálezem u pacientů s rozvinutým PIMS-TS. Určitý stupeň myokardiální dysfunkce se vyskytuje u 50–60 % pacientů, přičemž u části pacientů může vést až k šokovému stavu vyžadujícímu komplexní resuscitační péči s inotropní podporou a umělou plicní ventilací, v krajním případě i použití mimotělní oxygenace (ECMO).^(1,3)

Etiopatogeneze myokardiálního poškození je multifaktoriální a pravděpodobně odlišná od „klasické“ virové myokarditidy nebo od poškození myokardu při akutní infekci SARS-CoV-2. V případě PIMS-TS se mimo jiné uplatňuje především systémová imunitní odpověď s cytokiny indukovaným postižením, vedoucí k tzv. stunningu, tedy „omráčení“ myokardu.⁽⁴⁾ Pro tuto teorii svědčí vztah mezi výší zánětlivých parametrů a tíží myokardiálního postižení a korelace poklesu systémové zánětlivé odpovědi při adekvátní léčbě se zlepšením systolické funkce. Pro rozdílnost etiopatogenetického mechanismu ve srovnání s myokarditidami jiné etiologie svědčí také rychlá a úplná restituce myokardiální dysfunkce u naprosté většiny pacientů po zvládnutí akutního stavu adekvátní léčbou základního onemocnění, a to i u pacientů původně ve vážném stavu.⁽²⁾

Pro poškození myokardu svědčí i elevace kardiálních markerů. Zvýšení troponinu I se vyskytuje u 64–95 % pacientů, zvýšení NT-proBNP (N terminální fragment natriuretického peptidu typu B) u 73–95 % pacientů.⁽¹⁾ Zvýšené hodnoty těchto markerů prokazujeme i u pacientů, kteří mají echokardiograficky zcela normální systolickou funkci a fyziologický elektrokardiografický záznam (EKG). To svědčí o subklinickém poškození myokardu u téměř všech pacientů s PIMS-TS. Elevace zejména NT-proBNP může být ovšem ovlivněna i dalšími faktory, které je nutno vzít v úvahu v diferenciální diagnostice srdečního selhání – především se jedná o renální postižení nebo objemové přetížení.

Abnormality koronárních arterií podobně jako u Kawasakiho nemoci zahrnují rozvoj povšechných dilatací nebo aneurysmat (obr. 1). Incidence kolísá dle dostupných zdrojů mezi 6–24 % pacientů s PIMS-TS. Většinou jde o prosté difúzní rozšíření koronárních tepen s perivaskulárním projasněním nebo malá aneurysmata, u některých pacientů byl ale popisován i rozvoj obrovských (tzv. giant) aneurysmat.^(1,2) Rozměry koronárních aneurysmat posuzujeme podle Z-skóre, které vztahujeme k věku a povrchu těla pacienta. Mechanismus poškození koronárních arterií je nejasný, opět se pravděpodobně uplatňují jednak systémové zánětlivé mediátory, ale také přímé narušení cévní stěny spojené s rozvojem vaskulitidy. Dilatace nebo aneurysmata vznikají obvykle v akutní fázi onemocnění, mohou se však objevit i ve fázi rekonvalescence.

Arytmie a změny na EKG. Nejčastějším nálezem na EKG křivce u pacientů s PIMS-TS je prodloužení PQ intervalu až AV blok 1. stupně. Klinicky se tyto nálezy neprojeví a spontánně po zvládnutí akutního stavu vymizí. Bloky vyššího stupně, komorové extrasystoly nebo tachyarytmie se vyskytují spíše u pacientů se závažným kardiálním postižením. Časté jsou také nespecifické změny repolarizační fáze – změny ST/T úseku, T vlny, prodloužení QTc intervalu.^(1,2,5) Tyto změny mohou mimo základní onemocnění souviset i s iontovými dysbalancemi nebo s podávanou medicínou (obr. 2 a 3).

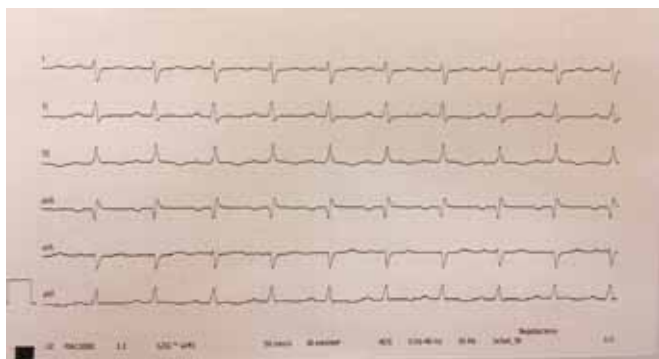


Obr. 1: Dilatace levé koronární arterie s patrným perivaskulárním projasněním (šipka), zdroj vlastní

Perikarditida. Rozvoj perikardiálního výpotku může být součástí kardiovaskulárního postižení při PIMS-TS asi u čtvrtiny pacientů. Není ale vedoucím příznakem, obvykle nebývá většího rozsahu a nevyžaduje drenáž nebo specifickou léčbu.⁽⁶⁾

Valvulitida. Naopak regurgitace na chlopních jsou běžné, echokardiograficky je prokážeme v určité míře u velké části pacientů a po zvládnutí akutní fáze onemocnění regredují.⁽⁶⁾

Tromboembolické komplikace. Vznik trombů a následně případné periferní embolizace (zejména do centrálního nervového systému) jsou závažnou komplikací PIMS-TS. Ten je sám o sobě hyperkoagulačním stavem a je jasnou predispozicí tromboembolických příhod. Těmi jsou ohroženi zejména pacienti s porušenou kontraktilitou levé komory.⁽¹⁾



Obr. 2: Změny repolarizační fáze – oploštělé až negativní vlny T – standardní svody, zdroj vlastní

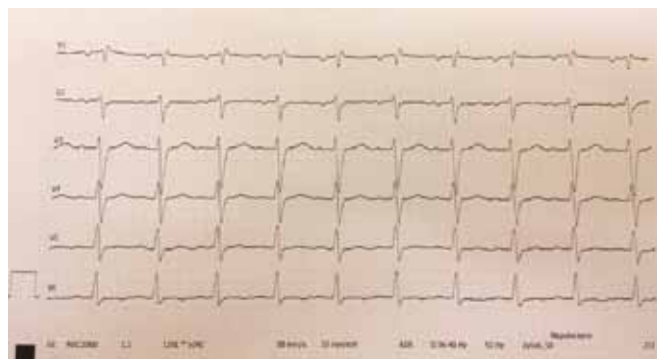
Diagnostika **oběhového postižení** při PIMS-TS zahrnuje mimo klinická a laboratorní vyšetření především transtorakální echokardiografii a EKG. Tato vyšetření by měla být vstupně provedena u všech pacientů s diagnózou PIMS-TS a měla by být opakována podle vývoje klinického stavu a laboratorních parametrů. U pacientů se záchytem poruch rytmu na klidovém EKG doplňujeme 24hodinovou monitoraci EKG – Holter.⁽¹⁾

SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ

PIMS-TS je nová nozologická jednotka. Přestože se jeví, že prakticky u všech pacientů dochází časně k úplné restituci srdeční funkce i k regresi změn na koronárních arteriích, měli by být pacienti během prvního roku po prodělaném onemocnění pravidelně kardiologicky sledováni.^(1,2) Dosud však neexistují jednoznačná doporučení pro frekvenci a rozsah kardiologických kontrol. U pacientů s přetrvávajícím postižením koronárních arterií se postupuje dle doporučených postupů pro sledování pacientů s Kawasakiho nemocí.^(1,7)

ZÁVĚR

PIMS-TS je vzácná komplikace infekce SARS-CoV-2 u dětí a postižení kardiovaskulárního aparátu je významným faktorem morbidit tohoto onemocnění. Pacienty s podezřením na PIMS-TS je proto nutné hospitalizovat na pracovišti, kde je k dispozici pediatrická jednotka intenzivní a resuscitační péče a kde je dostupná specializovaná dětská multioborová péče (intenzivista, kardiolog, imunolog, revmatolog, infektolog).⁽⁸⁾



Obr. 3: Změny repolarizační fáze – oploštělé až negativní vlny T – hrudní svody, zdroj vlastní

LITERATURA

1. **Alsaied T, et al.** Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation* 2021; 143(1): 78–88. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049836.
2. **Sperotto F, et al.** Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr* 2021; 180: 307–322.
3. **Yasuhara J, et al.** COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2021. Dostupné na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.25245>.
4. **Belhadjer Z, et al.** Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-Pandemic. *Circulation* 2020; 142(5): 429–436.
5. **Choi NH, et al.** MIS-C and Cardiac Conduction Abnormalities. *Pediatrics* 2020; 146(6): e2020009738. doi: 10.1542/peds.2020-009738.
6. **Ahmed M, et al.** Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *Clin Med* 2020; 26: 100527.
7. **McCrindle BW, et al.** Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e927–e999.
8. **Fendl F, et al.** Syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi asociovaný s COVID-19 u dětí. Doporučený postup ČPS ČLS JEP. *Ces Slov Pediatr* 2021; 76(1): 4–9.

KAZUISTIKA

Sekundární hemofagocytující lymfohistiocytóza při infekci virem SARS-CoV-2

Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in SARS-CoV-2 infection

Radka Závodná, Lucie Šrámková, Martina Suková, Jan Starý

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

SOUHRN

Závodná R, Šrámková L, Suková M, Starý J. Sekundární hemofagocytující lymfohistiocytóza při infekci virem SARS-CoV-2

Hemofagocytující lymfohistiocytóza neboli HLH je heterogenní skupina onemocnění charakterizovaná nekontrolovatelnou aktivací a proliferací T lymfocytů a makrofágů, která vede k nadprodukci cytokinů a k hemofagocytóze v kostní dřeni a tkáních. Jedná se o stav, který bez adekvátní a včasné léčby ohrožuje pacienta na životě. V našem sdělení představujeme kazuistiku kojence, který byl u nás na klinice hospitalizován s rozvojem sekundární HLH při infekci virem SARS-CoV-2. Covid-19 přináší do medicíny celou řadu výzev, jednou z nich je i včasné rozpoznání vzácných komplikací, které pacientovi přináší.

Klíčová slova: hemofagocytující lymfohistiocytóza, covid-19, pancytopenie, hepatosplenomegalie

SUMMARY

Závodná R, Šrámková L, Suková M, Starý J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in SARS-CoV-2 infection

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is heterogeneous disease characterized by uncontrolled proliferation of T lymphocytes and macrophages result of which is overproduction of cytokines and hemophagocytosis. Without adequate therapy this condition could be life-threatening. We present a case of infant with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in SARS-CoV-2 infection.

Key words: hemophagocytic lymphohistiocytosis, COVID-19, pancytopenia, hepatosplenomegaly

Korespondenční adresa:

MUDr. Radka Závodná
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84/1
150 06 Praha 5
Radka.Zavodna@fnmotol.cz

ÚVOD

Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH) je heterogenní skupina onemocnění charakterizovaná nekontrolovatelnou aktivací a proliferací T lymfocytů a makrofágů, která vede k nadprodukci cytokinů a k hemofagocytóze v kostní dřeni a tkáních. HLH vzniká na podkladě vrozené (primární) či získané (sekundární) poruchy imunitního systému, který reaguje neadekvátně, aniž by byl schopen vytvořit účinnou imunitní odpověď. Klinicky se jedná o syndromický obraz charakterizovaný horečkami, hepatosplenomegalií, rychle se rozvíjející pancytopenií v důsledku hemofagocytózy. Bez léčby vede rychle k multiorgánovému selhání. K laboratorním markerům HLH patří hypertriacylglycerolemie, hypofibrinogenemie, hyperferitinemie a hemofagocytóza v kostní dřeni.⁽¹⁾ U pacientů nalézáme zvýšené hladiny cytokinů, typicky interferonu gama (IFN- γ), tumor necrosis faktoru alfa (TNF- α), dále interleukinů (IL), jako je IL-6, IL-10 a IL-12, a také solubilního receptoru pro IL-2 (sCD25).⁽²⁾

Primární HLH je typická pro raný dětský věk, ale může postihovat i mladé dospělé. Je podmíněna mutacemi v genech účastnících se v cytotoxických funkcích NK buněk a T lymfocytů. Mezi primární HLH řadíme: familiární hemofagocytující lymfohistiocytózu (FHL), Chediakův–Higashiho syndrom, Griscelliho syndrom a X-vázaný lymfoproliferativní syndrom (XLP). Bližší specifikace těchto onemocnění není cílem tohoto textu.

Se sekundární HLH se setkáváme v každém věku, může být vyvolána různými spouštěči, jako jsou infekce, malignita či autoimunitní onemocnění. Z infekcí se nejčastěji jedná o herpetické viry, a to zejména EBV, ale vyvolávajícím stimulem mohou být i bakterie, parazité či houby.⁽¹⁾

Rozlišení mezi primární a sekundární HLH je zásadní vzhledem k určení léčebného postupu. Rychlá diagnostika a včasné zahájení cytotoxické (anticytokinové) terapie jsou zásadní pro prognózu. V diferenciální diagnostice HLH myslíme zejména na sepsi, hematologické malignity, některé metabolické vady a histiocytózu z Langerhansových buněk (LCH). Na rozdíl od LCH není v případě HLH populace histiocytů klonální.^(2,4)

Zásadním léčebným zásahem u HLH je potlačení cytokinové bouře. Využíváme k tomu kombinovanou cytotoxickou léčbu, která zahrnuje dexamethason, cyklosporin A a etoposid (protokol HLH-2004). Kauzální je pak alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby. U sekundární HLH lze od cytotoxické léčby (různé intenzity) očekávat úplné potlačení projevů HLH, nezbytná je léčba příčiny.⁽³⁾

Akutní infekční onemocnění způsobené SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) se označuje covid-19 a bylo poprvé identifikováno ve Wu-chanu v Číně. V březnu 2020 vyhlásila Světová zdravotnická organizace pandemii covidu-19. K 6. 6. 2021 uvádí WHO přes 170 milionů potvrzených případů a přes 3,5 milionu úmrtí ve spojitosti s touto infekcí.⁽⁵⁾ Ve světové literatuře jsou popisovány případy těžkého průběhu covidu-19, kdy pacienti splnili diagnostická kritéria pro HLH.^(2,6) V našem sdělení uvádíme případ kojence, kterého jsme hospitalizovali na naší klinice s rozvojem sekundární HLH při infekci virem SARS-CoV-2.

KAZUISTIKA

2,5měsíční dívka byla původně přijata na dětské oddělení spádové nemocnice s obrazem těžké dehydratace po krátké anamnéze vodnatých průjmu a odmítání kojení. Jeden den před hospitalizací byla u dítěte PCR testem prokázána pozitivita SARS-CoV-2. Vyšetření bylo indikováno při pozitivním nález u symptomatické kojící matky. Při přijetí byla dívka spavá a měla naznačenou centralizaci oběhu. Byla zahájena parenterální a následně i perorální rehydratace. Po 16 hodinách hospitalizace došlo k poruše vědomí, hypertonu a rytmickým záškubům pravé horní a dolní končetiny provázeným tachykardií (180 tepů za minutu) a desaturacemi k 60 %. Byly podány benzodiazepiny, po kterých došlo k odeznění křečí a obnově vědomí. Pacientka byla následně přeložena na vyšší pediatrické pracoviště.

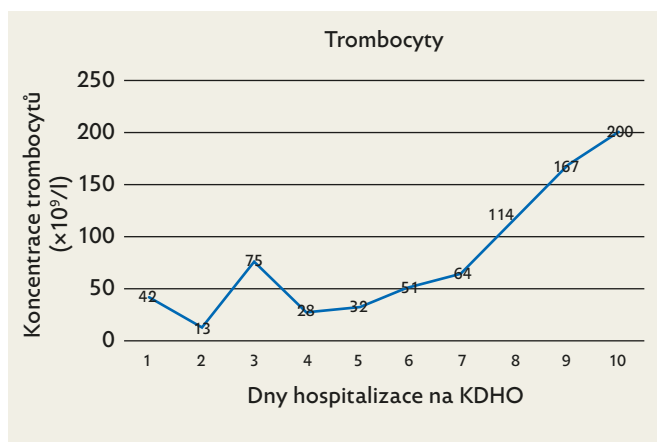
Zde laboratorně dominovala metabolická acidóza s nízkými zánětlivými parametry a rychle se rozvíjející pancytopenií (anemie, leukopenie, trombocytopenie). Lumbální punkce a vyšetření na metabolické vady neprokázaly příčinu tonicko-klonických křečí, pravděpodobně se jednalo o projev metabolického rozvratu při dehydrataci. Vyšetření na původce virových gastroenteritid bylo negativní. Jediným prokázaným patogenem zůstal tedy v té době SARS-CoV-2. Klinický stav se během hodin dále zhoršil, došlo k prudké elevaci zánětlivých parametrů. Pacientka byla zajištěna empirickou dvoukombinací antibiotik (ampicilin/sulbaktam a gentamicin). Podezření na enterogenní sepsi bylo potvrzeno nálezem *E.coli* v hemokultuře. Při rychle progredujícím septickém stavu byl do antibiotické kombinace přidán meropenem. Laboratorně byly přechodně patrné známky zatížení myokardu – elevace troponinu a NT-proBNP, což bylo hodnoceno jako přetížení oběhu tekutinami. Z dalších laboratorních markerů byla

Tab. 1: Vývoj laboratorních nálezů v průběhu hospitalizace na Klinice dětské hematologie a onkologie FN Motol

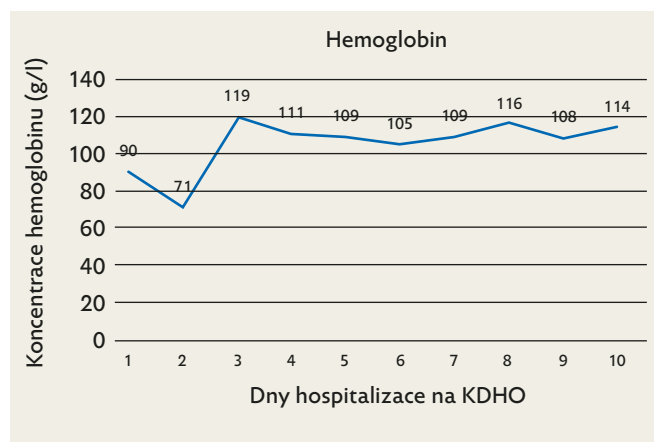
Den hospitalizace	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Leukocyty ($\times 10^9/l$)	19,5	12	7	8	8,3	4,1	23	20,7	20,7
RBC ($\times 10^{12}/l$)	3,9	2,5	2,4	2,45	2,7	2,45	3,58	3,85	3,23
Hgb (g/l)	120	77	74	74	83	75	66	117	97
MCHC (g/l)		339	355	346	349	349	342	350	352
MCV (fl)	95,1	90,8	87,1	87,3	88,1	89,4	86,9	86,2	85,8
RDW (%)		15,7	15,3	15,3	15,4	15	14,2	14,2	14,5
Trombocyty ($\times 10^9/l$)	710	368	409	389	425	274	28	12	51
Lymfocyty ($\times 10^9/l$)		1,93	1,94	3,15	2,54	1,28	3,45	4	2,44
Neutrofilý ($\times 10^9/l$)		8,02	3,14	3,52	4,27	2,57	19,32	15,86	15,86
Eosinofily ($\times 10^9/l$)		0	0	0,05	0,05	0,01	0	0	0,05
Monocyty ($\times 10^9/l$)		1,93	1,06	1,17	1,37	0,16	0,05	0,75	0,75
Bazofily ($\times 10^9/l$)		0,12	0	0,02	0,01	0,01	0	0,1	0
CRP (mg/l)	12,7	5,3	54,9	46,5	26,1	15,3	216	277	226
PCT ($\mu g/l$)		0,36	6,27	2,91	0,96	0,94	33,7	41,6	78,6
LD ($\mu kat/l$)							7,47		
TAG (mmol/l)								1,79	
Feritin ($\mu g/l$)								1428	
hsTnT (ng/l)								70	
NT-proBNP (ng/l)								29 688	
FW	85/109								

Tab. 2: Diagnostická kritéria hemofagocytující lymfohistiocytózy (požadováno splnění minimálně 5 z 8 kritérií)

Diagnostická kritéria HLH dle protokolu HLH-2004	Patofyziologie
A) Molekulární průkaz HLH	
B) Přítomnost minimálně 5 kritérií z následujících:	
1. Horečka (trvajících > 7 dní, se špičkami > 38,5°C)	Působení prozánětlivých cytokinů
2. Splenomegalie (> 3 cm pod žeberní oblouk)	Infiltrace lymfocyty, makrofágy
3. Cytopenie (alespoň 2 ze 3 krevních řad + příčinou není hypoplazie či dysplazie kostní dřeně): Hgb < 90 g/l, Plt < $100 \times 10^9/l$, neutrofilý < $1,0 \times 10^9/l$	Fagocytóza aktivovanými makrofágy + tlumivý efekt TNF- α , INF- γ
4. Hypertriglycerolemie a/nebo hypofibrinogemie: TAG > 2,0 mmol/l nebo > 3 SD normální hodnoty, fibrinogen < 1,5 g/l nebo < 3 SD	TNF- α inhibuje lipoproteinovou lipázu + zvýšená hladin a aktivátoru plasminogenu
5. Hemofagocytující makrofágy v kostní dřeni, slezině, lymfatických uzlinách	
6. Nízká nebo nulová aktivita NK buněk	
7. Feritin > 500 $\mu g/l$	Uvolňován z aktivovaných makrofágů
8. Solubilní CD25 (IL-2 rec) > 2400 U/ml	Receptor na aktivovaných T lymfocytech



Graf 1: Vývoj počtu trombocytů v průběhu hospitalizace na Klinice dětské hematologie a onkologie FN Motol



Graf 2: Vývoj hladiny hemoglobinu v průběhu hospitalizace na Klinice dětské hematologie a onkologie FN Motol

zjištěna elevace feritinu, TAG a hyperlaktacidemie. Při intenzivní antibiotické a infuzní terapii došlo sice ke stabilizaci stavu, ale zároveň se v řádu hodin vyvinula hepatosplenomegalie, anemie a trombocytopenie, která progredovala až k potřebě substituce krevními deriváty. Podrobně vývoj laboratorního obrazu zachycuje tabulka 1. Pro suspekci z rozvoje hemofagocytující lymfohistiocytózy (HLH) byla provedena aspirace kostní dřeně, která byla dobře buněčná, bez atypických buněk, ale s přítomností aktivovaných a hemofagocytujících makrofágů. S tímto obrazem byla pacientka přeložena na naše pracoviště. Při příjmu byla pacientka febrilní s výraznou hepatosplenomegalií a tachydyspnoí při kapilárním leaku. V krevním obraze byla bicytopenie (Hgb 71g/l, Tr $13 \times 10^9/l$), koagulační časy a hladina fibrinogenu byly v normě, dále dominoval nízký antitrombin a vysoká (neměřitelná) hladina solubilního receptoru IL-2. Zánětlivé parametry byly v poklesu.

Pacientka splnila laboratorně-klinické parametry pro HLH (tab. 2), proto jsme i vzhledem ke klinickému stavu zahájili neodkladně anticytokinovou terapii kombinací dexamethasonu v dávce 10 mg/m² a intravenózních imunoglobulinů v dávce 2×1 g/kg. Tato léčebná dvoukombinace je doporučována i ve světové literatuře při terapii sekundární HLH vyvolané infekcí virem SARS-CoV-2.⁽⁶⁾ Vzhledem k věku jsme vylučovali i primární HLH, exprese perforinu i degranulační testy byly v normě.

Ze zkušeností víme, že u pacientů se sekundární HLH je dostačující právě terapie dexamethasonem, výjimečně v kombinaci s etoposidem, současně s léčbou eventuální příčiny HLH, kdežto primární HLH vždy vyžaduje celou cytotoxickou terapii dle

léčebného protokolu HLH-2004, která má za cíl navození remise onemocnění, a následně je indikována transplantace kostní dřeně.^(1,6)

Již jeden den od zahájení kortikoterapie byla pacientka celkově zlepšena, došlo k ústupu febrilií, regredovala nejdříve splenomegalie a postupně i hepatomegalie, již 4. den léčby se normalizovaly hodnoty krevního obrazu. Pacientka začala tolerovat stravu a aktivně se přisávala k prsu. Při stabilizaci trombocytopenie jsme zahájili i antikoagulační terapii LMWH v profylaktické dávce v rámci prevence tromboembolické nemoci, která je častá při infekci SARS-CoV-2. Zvýšené riziko trombózy jsme vnímali i díky opakovaně zvýšeným D-dimerům a nízkým hladinám antitrombinu. Terapie kortikoidy byla komplikována hypertenzemi a bradykardií. Před dimisí byla provedena kontrolní echokardiografie a EKG, oboje bez patologického nálezu. Po zhodnocení kontrolního EEG pacientka nevyžadovala profylaktické podávání antiepileptik.

Po 15 dnech od zahájení kortikoterapie jsme pacientku propustili do ambulantního sledování. Při klinicky dobrém stavu a v laboratorní remisi byl po 21 dnech vysazen dexamethason, na který se při hypokortikalismu navázalo substitučním hydrokortisolem. Zároveň byla pacientka přechodně zajištěna antiagregačně kyselinou acetylsalicylovou, která byla indikována pro možný překryv s hyperinflamatorní odpovědí na infekci covid-19 (PIMS-TS).⁽⁷⁾ V současnosti je dítě 4 měsíce po stanovení diagnózy v celkově dobrém stavu, bez léčby, v kompletní remisi HLH. Imunologická vyšetření provedená s odkladem od kortikoterapie vylučují primární imunodeficit jako podklad původního stavu. Očkování pacientky bude řízeno ve spolupráci s Očkovacím centrem FN Motol.

DISKUSE

Hemofagocytující lymfohistiocytóza může být způsobena virovou infekcí, a tedy i SARS-CoV-2, což by mohlo vysvětlit závažný průběh onemocnění u některých pacientů. Na iniciální poškození respiračního traktu virem může navazovat hyperinflamatorní odpověď. Hyperinflamatorní syndrom spojený s covidem-19 může mít vícero podob, může probíhat pod obrazem PIMS-TS (paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2), CRS (cytokine-release syndrom), ARDS (acute respiratory distress syndrome) či právě pod obrazem HLH. Do určité míry jsou si jednotlivé syndromy podobné a hranice mezi nimi nejsou přesně vytyčeny.⁽⁹⁾ V dospělé populaci jsou hyperinflamatorní stavy spojené s vyšší mortalitou covid-19.⁽⁶⁾

V pediatrické populaci je opakovaně zmiňován syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi (PIMS-TS), stejně jako v případě HLH se jedná o neadekvátní imunitní odpověď organismu na SARS-CoV-2. Typicky se manifestuje 4–6 týdnů po expozici virionu, kdežto HLH se projevuje v akutní fázi covidu-19. Klinicky nejzávažnějším projevem PIMS-TS je postižení kardiovaskulárního systému a může vést až k multiorgánovému selhání.^(7,9) V průběhu hospitalizace naši pacientky jsme měli PIMS-TS na paměti, ale dívka nesplnila diagnostická kritéria a opakované kardiologické vyšetření neprokázalo patologii.

Hlavními projevy HLH jsou vysoká horečka, splenomegalie, cytopenie, koagulopatie, ikterus, neurologické symptomy a multiorgánové selhání, jmenovitě respirační, tam kde jsou spouštěčem infekce respirační viry.^(1,9) V anamnéze je důležitá jak rodinná (nevyjasněné úmrtí malých kojenců), tak cestovatelská anamnéza (viscerální leishmanióza). V klinickém vyšetření je důležité zhodnocení hepatosplenomegalie a dynamiky vývoje stavu. Laboratorní vyšetření při podezření na HLH zahrnuje:

- krevní obraz a mikroskopický diferenciál – opakovaně, důležitá je dynamika změn;
- biochemismus: zejména LDH, TAG, feritin, transaminázy, bilirubin;
- koagulace (hladina fibrinogenu);
- sCD25 (solubilní IL-2 receptor).

Diagnostická kritéria HLH jsou postavena na kombinaci klinických a laboratorních parametrů, pro stanovení diagnózy je potřeba 5 z 8 kritérií (tab. 2). Naše pacientka splnila 7 z 8.

V kojeneckém věku myslíme na prvním místě na primární HLH, kromě základních laboratorních parametrů je potřebné odeslat vzorek i k vyšetření

průtokovou cytometrií. Stanovení aktivovaných cytotoxických T lymfocytů není specifické, zvýšenou hladinu můžeme vidět například i u pacientů se sepsí či multiorgánovým selháním, naopak negativní výsledek nevylučuje HLH. Dále se provádí test exprese perforinu a degranulační testy, které nám pomohou odlišit jednotlivé typy primární HLH, který definitivně určí až průkaz specifické mutace.

V diagnostickém algoritmu je důležité vyšetření kostní dřeně, specifický je nález hemofagocytujících buněk, ale ani ten nemusí být u všech pacientů.⁽²⁾ Lumbální punkci provádíme vždy u pacientů při podezření na primární HLH, u pacientů se sekundární HLH v indikovaných případech. Lumbální punkce se provádí až po stabilizaci stavu pacienta, není potřebné vyšetření provést před zahájením terapie, jako je tomu například u podezření na hemoblastózu. Nález pleiocytózy, zvýšené bílkoviny v likvoru, charakterizuje postižení CNS.

Článek argentinských autorů, který byl publikován v lednu letošního roku, poukazuje na blízký vztah mezi vážným průběhem infekce covid-19 a HLH. Uvádá, že rozvoj HLH byl prokázán pouze u méně než 5 % dospělých pacientů s vážným průběhem infekce. Naproti tomu splenomegalie či hepatomegalie je popsána až u 15 % pacientů s infekcí covid-19, což vede autory k myšlence poddiagnostikování HLH u těchto pacientů. Je velice důležité u pacientů, u kterých pozorujeme perzistentní horečky, progresi pancytopenie a hepatosplenomegalii, myslet na HLH a cíleně screenovat její laboratorní známky. Pokud zjistíme hyperferitinemii, hypertriacylglycerolemii a hypofibrinogenemii, je suspekce na HLH vysoká. Hladina triacylglycerolů nebývá zvýšená u pacientů s covidem-19, také u nich spíše vidíme hyperfibrinogenemii, která vzniká nadprodukcí IL-6, hypofibrinogenemie se může objevit při rozvoji DIC či právě HLH. Naopak hyperferitinemii vidíme jak u pacientů s covidem-19, tak i u pacientů s HLH. Specifičtější nálezem je pak snížená aktivita NK buněk či zvýšená hladina solubilní CD25.⁽⁹⁾

Na závěr je také nutné zmínit možný podíl enterogenní sepsy *E.coli* na rozvoji HLH v případě námi prezentovaného případu.⁽¹⁰⁾ Sepse je definována jako život ohrožující stav, který vzniká na podkladě dysregulované odpovědi organismu na infekci a je spojen s orgánovou dysfunkcí.⁽¹¹⁾ Sepse a HLH sdílí velké množství laboratorních známek, jako je cytopenie, hypofibrinogenemie, hypertriacylglycerolemie, elevace feritinu a solubilního receptoru pro IL-2, také hemofagocytózu můžeme často vidět u pacientů se sepsí. Při sepsi může být hyperinflamatorní odpověď natolik vystupňovaná, že HLH kritéria budou

splněna. Proto se nemůžeme dívat na HLH jako na samostatné onemocnění, ale jako na důsledek závažné nekontrolovatelné zánětlivé odpovědi, která je předzvěstí neschopnosti organismu zvládnout infekci.⁽¹⁰⁾

Covid-19 přináší do medicíny celou řadu nových poznání a výzev. Jednou z nich je i včasné

rozpoznání komplikací, které pacientovi přináší. V případě vážného průběhu infekce musíme myslet, a to i v pediatrické populaci, na možný rozvoj hemofagocytyjící lymfohistiocytózy, která vzniká jako neadekvátní imunitní odpověď na infekci SARS-CoV-2.

LITERATURA

1. Suková M, Mejstříková E, Vodičková E, et al. Hemofagocytyjící lymfohistiocytóza. Vnitr Lek 2010; 56(2): 157–169.
2. Lima R, Filho CC, Ferreira Filho CM, et al. Hemophagocytic syndrome and COVID-19. [online]. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7347481>.
3. Paul La Rosée, AnnaCarin Horne, Melissa Hines, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Blood 2019; 133(23): 2465–2477.
4. Rosado FGN, Kim AS. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: An Update on Diagnosis and Pathogenesis. Am J Clin Pathol 2013; 139(6): 713–727.
5. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, 2021. [online]. Dostupné na: <https://covid19.who.int/>.
6. Opoka-Winiarska V, Grywalska E, Roliński J. Could hemophagocytic lymphohistiocytosis be the core issue of severe COVID-19 cases? [online]. Dostupné na: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01682-y>.
7. David J, Šibíková M, Jonáš J, et al. Závažná komplikace COVID-19 u dětí: syndrom multisystémové zánětlivé odpovědi. Pediatr Praxi 2021; 22(1): 8–11.
8. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. Am J Clin Pathol 2021; 191(1): 4–17.
9. Retamozo S, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, et al. Haemophagocytic syndrome and COVID-19. Clin Rheumatol 2021; 40: 1233–1244.
10. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes--an update. Blood Rev 2014; 28(4): 135–42.
11. Máca J, Sklienka P, Reimer P, Holub M. Nová definice sepse (Sepsis-3): cíle, přednosti a kontroverze. [online]. Dostupné na: <https://www.prolekare.cz/casopisy/epidemiologie/2018-1-12/nova-definice-sepse-sepsis-3-cile-prednosti-a-kontroverze-63471>. (Accessed July 01, 2021).





EUROPEAN
SOCIETY

**OF PAEDIATRIC
CLINICAL RESEARCH**

30th meeting

**16 - 17th
June 2022**

BRNO CZECH REPUBLIC



UNIVERSITY
HOSPITAL
BRNO

DEPARTMENT
OF PEDIATRICS

BRNO
FACULTY
OF MEDICINE

MASARYK UNIVERSITY

Z historie pediatrie

Prof. Dr. med. Hermann Mai (2. 1. 1902 – 10. 3. 2001) – přednosta německé univerzitní kliniky v Praze na Karlově v letech 1939–1940 a jeho kontakty s Prahou po roce 1945

Hermann Mai se narodil v Mnichově a po maturitě studoval na univerzitě v německém Würzburgu přírodní vědy. Od roku 1924 tam pracoval jako asistent na univerzitním ústavu chemie a v roce 1925 byl promován jako Dr. phil. Nakonec se ale rozhodl pro další studium medicíny, tentokrát v rodném Mnichově. Jak bylo tehdy běžné, přesunul se jako student do švýcarské Basileje, kde pracoval ve fyziologickém a chemickém ústavu.

Ve Švýcarsku promoval jako Dr. med. v roce 1930 a v témže roce se vrátil do Mnichova, kde nastoupil na dětskou univerzitní kliniku. Během dvou let se habilitoval a v době německé okupace Československa byl německou lékařskou fakultou v Praze koncem roku 1939 povolán do Prahy, aby se stal přednostou obou německých dětských univerzitních klinik, sídlících v Nalezinci, resp. v areálu české dětské nemocnice na pražském Karlově. V pražském Nalezinci se stal nástupcem prof. Bertholda Epsteina, který byl z rasových důvodů donucen odejít z německé fakulty a rezignovat na funkci přednosta kliniky.⁽¹⁾

Již předtím, v listopadu 1939, byly okupanty uzavřeny české vysoké školy a česká dětská klinika v Nalezinci, kde pracovali profesori Brdlík a Švejcar, byla oficiálně vedena jako pouhé dětské oddělení.⁽²⁾ Češi byli před příchodem Maie informováni, že do Prahy míří přesvědčený nacist, což budilo obavy. Po příchodu do Prahy se Mai překvapivě ohlásil u Brdlíka a Švejcara, jednal s nimi jako mladší kolega, velmi slušně a vstřícně. Hned navrhl společné semináře, kde byli demonstrováni a diskutováni čeští i němečtí pacienti. To bylo pro Čechy velké překvapení ve srovnání s předchozím přednostou profesorem Epsteinem, který se od českých kolegů prakticky distancoval. Mai považoval české pediatrie za profesní kolegy a takto s nimi i jednal.

Manželka Hermannova Maie Hildegarda byla, podle dnešního názvosloví, rehabilitační pracovnící. V době pražského pobytu naučila dceru profesora Švejcara Bělu základům fyzioterapie. Tato aktivita nalezla po válce na dětské klinice na Karlově pokračovatele a v 60. letech vedla k ustavení samostatné Kliniky pro rehabilitaci a sportovní medicínu. Češi oceňovali Maiovo vstřícné chování, které se lišilo od přístupu jiných německých pediatriů v Praze. Mai však v Praze setrval necelý rok. Poté odešel na frontu a pracoval jako štábní lékař. Za svou činnost byl vyznamenán válečným křížem.

Hermann Mai brzy po válce znovu kontaktoval profesory Brdlíka a Švejcara, posílal do Prahy své publikace a odbornou literaturu. Švejcar s Maiem vedli léta přátelskou korespondenci.

Obnovily se i kontakty s paní Maiovou, která po roce 1945 pomáhala při etablování léčebné gymnastiky na I. dětské klinice.

Mai byl v roce 1954 jmenován přednostou dětské univerzitní kliniky v Münsteru. Tuto vedoucí funkci zastával po dobu 16 let až do roku 1970. Jeho první publikace vycházely z prací realizovaných v ústavech fyziologie a chemie, později se zabýval problematikou kalciofosfátového metabolismu, podrobně studoval roli vitamínu D a upozorňoval na chemické rozdíly mezi ženským a kravským mlékem. Další práce byly zaměřeny na tropickou medicínu dětí a dorostu. Byl hlavním autorem několika monografií, např. se spoluautorem Windorferem to byla *Kurzes Lehrbuch der Kinderheilkunde*, která se dočkala čtyř vydání.

Brzy po příchodu do Münsteru navázal Hermann Mai kontakt s Adalbertem Schweitzerem, který vedl dětskou nemocnici v africkém Lambaréne v Gabonu již od roku 1913. Tehdy se toto území nazývalo Francouzská rovníková Afrika. Mai se stal blízkým Schweitzerovým spolupracovníkem a kolegou. Opakovaně pobýval v Lambaréne během fakultního semestrálního volna, po penzionování byly jeho pobyty daleko delší. Pomáhal také při budování a stavbě dětské vesničky, nakonec se stal jejím prvním ředitelem. Od roku 1976 převzal – již jako emeritus – na určitou dobu místo šéflékaře celé nemocnice.⁽³⁾ Německá pediatriká společnost (DGKJ) založila v roce 1983 nadaci podporující zdravotní péči o děti v rozvojových zemích a pojmenovala ji Hermann Mai Stiftung. Cílem nadace bylo podporovat aktivity německých lékařů směřující ke zlepšení zdraví dětské populace v rozvojových zemích.

Aktivity profesora Maie byly široce oceňovány, stal se čestným členem DGKJ, ale i německé společnosti pro dětskou chirurgii. Jmenován byl čestným doktorem univerzity v Münsteru, od roku 1978 byl i nositelem Paracelsus Medaille, což je vůbec nejvyšší vyznamenání pro německé lékaře.⁽⁴⁾ Profesor Švejcar udržoval s Maiem dlouhá léta kontakty prostřednictvím korespondence a telefonu. Navrhl České pediatriké společnosti udělit Maiovi Purkyňovu medaili s latinsky psaným diplomem, předána měla být při příležitosti jeho návštěvy na konferenci o Adalbertu Schweitzerovi v Československu.

Na této konferenci se po mnoha letech Mai v Praze osobně setkal se Švejcarem. Administrativní chybou se stalo, že medaile byla Maiovi poslána až následně poštou, on potvrdil její přijetí a rukou psaným dopisem poděkoval za udělení vyznamenání.⁽⁵⁾

Česká pediatriká společnost požádala Hermanna Maie, aby napsal vzpomínku na prof. Švejcar k jeho stým narozeninám. Těch se, bohužel, prof. Švejcar nakonec nedožil.

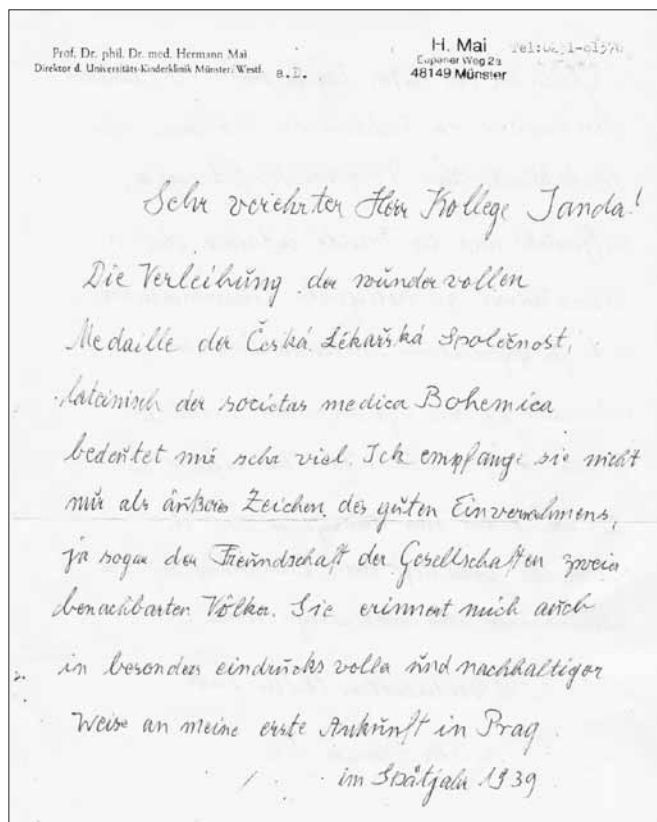
„Kostlivci ve skříní“ profesora Hermanna Maie

Po Maiově smrti v roce 2001 se postupně objevila fakta o jeho aktivitách v době nacistického režimu v Německu. Byl aktivním členem NSDAP, jsou i doklady o tom, že byl kandidátem Sicherheitsdienst SS. Vyšlo také najevo, že se dobrovolně podílel jako přísedící na zasedáních speciálního soudu posuzujícího rasové otázky v Mnichově, kde se rozhodovalo o sterilizaci dvanácti žen a mužů. Tyto skutečnosti byly posouzeny DGKJ a vedly roce 2017 k přejmenování nadace Hermann Mai Stiftung na Stiftung für internationale Kindesgesundheit der DGKJ (vornals Hermann Mai Stiftung). Na webové stránce společnosti s novým jménem se přesto Maiovo jméno objevuje <https://globalchildhealth.de/stiftung>.

Dnes již prakticky nežijí pamětníci událostí po nástupu nacistů k moci v roce 1933 ani období Maiova působení v Mnichově. I když archivní materiály jistě nelžou, jsou uloženy i v Praze, je obtížné posoudit, do jaké míry byly Maiovy postoje v době před válkou a během ní jeho vnitřním přesvědčením, či zda byl k nim určitým způsobem nucen. Příkladů postojů obtížně hodnotitelných současnou optikou máme i u nás celou řadu, ať již z doby německé okupace, nebo z doby komunistického režimu. Nevíme, zda Maiovy obdivuhodné humanitární aktivity v Africe mohly mít v pozadí pocit viny za činy, na kterých se podílel za nacismu. V každém případě jeho činnost v Africe nepochybně sledovala cíle humánní. Byla to z jeho strany nezištná pomoc, zvláště v době, kdy jako emeritní profesor působil v Lambaréne, když si mohl užívat svůj důchod doma v Německu. Autor této vzpomínky pochybuje, zda Maiova čestná členství byla vyškrtuta ze seznamů řady společností nebo zda mu byla odňata Paracelsova medaile. Takže v tomto kontextu nemusí ČPS tolik mrzet, že Maiovi udělila Purkyňovu medaili. Nakonec o zdrženlivém postoji DGKJ svědčí i to, že jméno Hermanna Maie zůstává i dnes v názvu přejmenované společnosti, byť jen v podtitulu.

JAN JANDA

PEDIATRICKÁ KLINIKA 2. LÉKAŘSKÉ FAKULTY
A FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE



LITERATURA

1. Janda J. Německá pediatrie v Praze – profesor Dr. med. Berthold Epstein (1890–1962). Ces Slov Pediat 2021; 76: 352–353.
2. Svejcar J. Betrachtungen über die deutsche Pädiatrie in der Prager Findelanstalt. Kinderarzt 1984; 15: 389–394.
3. Topp S. Und jetzt nach Lambaréné. Hermann Mai – Direktor der Universitäts-Kinderklinik Münster 1950–1970. Monatsschr Kinderheilkd 2016; 164 S1: 34–40.
4. Verzeichnis der Träger der Paracelsus Medaille: <http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=0.2.1825.1830>
5. Janda J. Osobní sdělení – děkovný dopis prof. H. Maie po udělení Purkyňovy medaile.

Rukou psaný dopis prof. Maie s poděkováním za udělení Purkyňovy medaile

Pediatrická poezie



PŘEVZATO Z KNIHY
JIŘÍ ŽÁČEK: JAK ROZESMÁT MONU LISU

(Praha: Šulc–Švarc 2015: 60).
Publikováno se souhlasem autora.

Jiří Žáček

Dítě maluje

Dítě maluje a je tu tátamáma,
dítě maluje a stvoří celý svět.
Namaluje cestu do neznáma,
po které se jednou vrátí zpět.

Dítě maluje a roky rychle pádí,
a než domaluje, jsme už dospělí.
Přičaruje světu věčné mládí;
bůhví co nám ještě nadělí.

Namaluje lásku, toužení a hoře,
namaluje zlatou rybku z moře,
jednorozce, bájný modrý květ,
svoje srdce, které něžně bije,
jak mu velí božská fantazie...
Dítě maluje a stvoří šťastný svět.



PŘEVZATO Z KNIHY JIŘÍ ŽÁČEK: SONETY

(Praha: Šulc–Švarc 2015: 112–113).
Kresba Ela Cíglarová: Táta, máma a Ela.
Publikováno se souhlasem autora.

Pokyny pro autory ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

(zkratka pro citování Ces-slov Pediat)

Uveřejňujeme původní vědecko-výzkumné práce, klinická pozorování a krátká původní sdělení z příslušných oborů, přehledné referáty, editoria, zprávy z vědeckých sjezdů a studijních pobytů, dopisy redakci, úvodníky a osobní zprávy.

Náležitosti nezbytné k přijetí práce k publikování

- ▶ K publikaci v časopise Česko-slovenská pediatrie jsou přijímány příspěvky v českém, slovenském a anglickém jazyce. Autor souběžně s nabídnutou prací doručí na níže uvedenou e-mailovou adresu prohlášení, v němž potvrdí, že práce nebyla a nebude zadána k publikování v jiném časopise a že autor s jejím uveřejněním v Česko-slovenské pediatrii souhlasí. Užívaná odborná terminologie, zkratky a symboly musí odpovídat platným normám.
- ▶ Autor uveřejněného článku v rubrice „Oficiální stanovisko České nebo Slovenské pediatrické společnosti a jejich pracovních skupin (sekcí)“ musí písemně prohlásit, že článek je publikován s vědomím předsedy ČPS nebo SPS nebo vedoucího pracovní skupiny (sekce).

Posouzení nabízené práce

- ▶ Práce je po stránce formální a odborné posouzena 1–2 anonymními oponenty, a na základě jejich posudku rozhodne definitivně vedoucí redaktor o jejím přijetí či nepřijetí k uveřejnění.
- ▶ Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné úpravy, eventuálně zkrácení rukopisu. Autor je povinen reagovat na připomínky recenzního řízení. Nevyžádané rukopisy a přílohy se nevracejí.

Forma dodání příspěvku

- ▶ Výhradně v elektronické podobě.
- ▶ Grafy a obrázky/fotodokumentaci je nutné umístit do samostatných souborů - ne vkládat do powerpointu a wordu!

Formát textu a příloh

- ▶ Text práce musí být napsán v některém z běžných textových editorů (v operačním systému Windows, ne Macintosh), nejlépe ve formátu .doc.

- ▶ Tabulky a grafy by měly být ve formátu .xls (MS Excel), v případě grafů včetně zdrojových dat.
- ▶ Fotodokumentace ve formátu .jpg nebo .tif, v potřebném tiskovém rozlišení minimálně 300 dpi; redakce zajistí vyretušování identifikačních údajů pacientů (jméno, RČ, páska přes oči), pokud není přiložen písemný souhlas rodičů s jeho zveřejněním.

Struktura původní práce

Délka prací

Rozsah abstraktu: 200–250 slov.

Rozsah původní práce (bez abstraktu, literárních odkazů a příloh): maximálně 3000 slov.

Rozsah krátkého sdělení: maximálně 1500 slov.

1. **Stručný, jasný a výstižný název článku**, podtitul pouze v případě nutnosti.
2. **Celé jméno autora/autorů** a přesný název a adresa pracoviště autora/autorů.
3. **Adresa, e-mail, mobilní telefon prvního autora** (nebo kontaktní osoby) pro komunikaci a korektury.
4. **U původních prací se přikládá strukturovaný souhrn v českém/slovenském a anglickém jazyce** – Název práce, Cíl studie (Objective), Metody (Methods), Výsledky (Results), Závěry (Conclusion); rozsah souhrnu by neměl přesahovat 250 slov.
5. **Klíčová slova** (key words) se uvádějí pod souhrnem na zvláštním řádku. Doporučený rozsah 3 až 10 slov, mají podat výstižně hlavní problematiku, o které se pojednává.
6. **Styl vlastního textu** by měl odpovídat zvyklostem v biomedicínských časopisech s následujícími kapitolami: Úvod, Metody, Výsledky, Diskuse, Závěry.
7. **Literatura** – uvádí se pouze literatura, z níž autor čerpal informace či podněty, a nebo s níž srovnává vlastní výsledky (předpokládá se nejvýše 30 citací, větší na ne starších pěti let); je vhodné omezit autocitace; smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává; odkazy na literaturu jsou v textu uváděny arabskou číslicí v kulatých závorkách v horním indexu a citovaná literatura v textu je v seznamu citací

(„Literatura“) řazena podle pořadí výskytu v textu, nikoli podle abecedního pořadí jmen prvního autora.

8. **Přílohy s popisky** (tabulky, grafy, obrázky); přílohy je vhodné umístit až za text práce (tj. až za literaturu) v náležitém pořadí; v textu vyznačte místa, kam vložit grafické přílohy (obr. 1, graf 1, schéma 1...).
9. **Zkratky** užívejte v omezené míře, každou zkratku je třeba vysvětlit; fyzikální a biochemické hodnoty uvádějte v jednotkách SI.

a) monografická publikace

Kršek P, Zumrová A, et al. Základy dětské neurologie. 3. vyd. Praha: Galén 2021; 214.

Ogilvy-Stuart A, Midgley P. Practical Neonatal Endocrinology. Cambridge: University Press, 2006; 218.

b) příspěvek v monografické publikaci

Šumník Z, Souček O. Diagnostika a terapie rachitid. In: Lebl J, Šumník Z, Souček O, et al. Onemocnění skeletu u dětí. Motolské pediatrické semináře 4. Praha: Galén 2019; 15–23.

Yaffe SJ, Aranda JV. Pediatric pharmacology. In: Assael B, Rusconi F, eds. Aminoglycoside Antibiotics. 2nd ed. Philadelphia: Saunders 1992; 244–251.

c) příspěvek ve sborníku

Dunovský J. Úmluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech. České Budějovice: Zdravotně sociální fakulta JU 2003; 5–15.

e) článek v časopise

Lebl J, Koloušková S, Toni L, et al. Syndrom Noonanové a další RASopatie: Etiologie, diagnostika a terapie. Ces-slov Pediat 2020; 75(4): 219–226.

f) příspěvek na internetu

Horák J. Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. [online]. Dostupné na: <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=43>.

Adresa vedoucího redaktora časopisu:

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.

Pediatrická klinika 2. LF UK

FN v Motole

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail: jan.lebl@lfmotol.cuni.cz