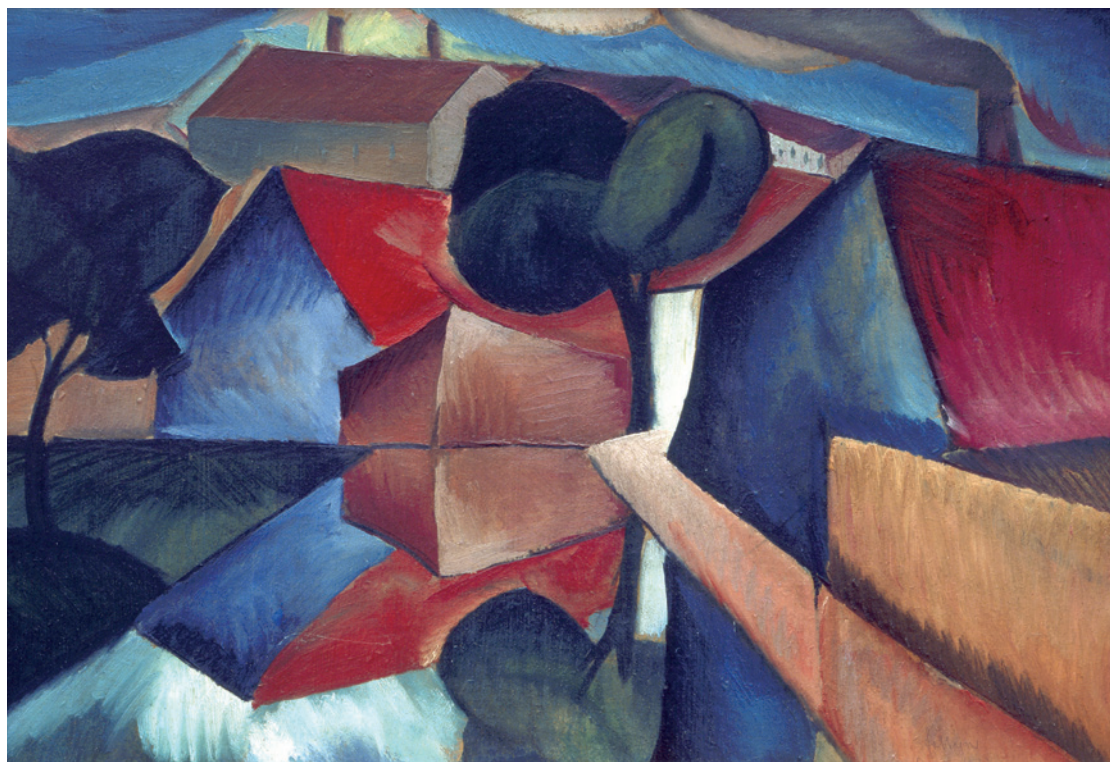


ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

Czech and Slovak
Pediatrics

ČASOPIS ČESKÉ PEDIATRICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ PEDIATRICKEJ SPOLOČNOSTI

VYDÁVÁ ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ



František Foltýn: Z Podkarpatské Rusi, 1922



INDEXACE

EMBASE/Excerpta Medica,
Chemical Abstracts
EBSCO – Academic Search
Complete
Bibliographia medica
Čechoslovaca, SCOPUS
Seznam recenzovaných
neimpaktovaných periodik
Rada pro výzkum,
vývoj a inovace

4

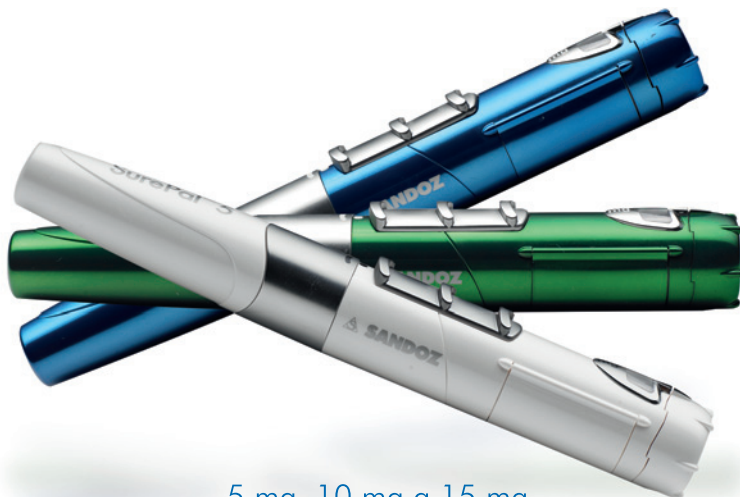
2022
ročník 77



ISSN 0069-2328

Omnitrope®

růstový hormon



5 mg, 10 mg a 15 mg

Aplikace jednoduchým a uživatelsky příjemným perem SurePal™

- Předplněné zásobní vložky k okamžitému použití
- Unikátnost zásobních vložek vylučující záměnu
- Paměť denní dávky s ochranným víčkem
- Otočný dávkovač pro kontrolu průběhu aplikace

Zkrácená informace o přípravku:

Název přípravku: Omnitrope 5 mg/1,5 ml, Omnitrope 10 mg/1,5 ml, Omnitrope 15 mg/1,5 ml. **Složení:** Jeden ml roztoku obsahuje somatotropin 3,3 mg (10 IU) nebo 6,7 mg (20 IU) nebo 10 mg (30 IU). Jedna zásobní vložka obsahuje 1,5 ml, což odpovídá 5 mg, 10 mg nebo 15 mg somatotropinu. **Indikace:** *Kojenci, děti a dospívající:* Porucha růstu způsobená nedostatečnou sekrecí růstového hormonu (GHD). Poruchy růstu spojené s Turnerovým syndromem, chronickou ledvinovou nedostatečností. Porucha růstu (SDS tělesné výšky < 2,5 a upravená hodnota SDS podle rodičů < 1) u dětí/dospívajících malého vzrůstu, které se narodily malé vzhledem k SGA s porodní hmotností a/nebo délkou pod 2 směrodatné odchylky (SD), které nevykázaly vyrovnání růstu (hodnota SDS rychlosti růstu (HV) < 0 během posledního roku) do věku 4 let ani později. Praderův-Williho syndrom, ke zlepšení tělesného růstu a stavby těla. *Dospělí:* Substituční léčba při výrazném nedostatku růstového hormonu. *Začátek v dospělosti:* závažný nedostatek růstového hormonu spojený s nedostatkem více hormonů jako následek prokázaného hypotalamického nebo hypofyzárního onemocnění a kteří měli nedostatek nejméně jednoho hormonu hypofyzy, s výjimkou prolaktinu. *Začátek v dětství:* nedostatek růstového hormonu v dětství způsobený kongenitálními, genetickými, získanými nebo idiopatickými případy. U pacientů se začátkem GHD v dětství by se mělo opakovat vyhodnocení sekreční kapacity růstového hormonu po ukončení longitudinálního růstu. U pacientů se zvýšenou pravděpodobností perzistentního GHD, tj. s kongenitální příčinou nebo sekundárním GHD z důvodu hypotalamického nebo hypofyzárního onemocnění nebo infarktu, se za dostatečný průkaz hlubokého GHD považuje koncentrace inzulinu podobného růstového faktoru-I (IGF-I) SDS < 2 při léčbě růstovým hormonem po dobu alespoň 4 týdnů. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu somatotropinem by měli zahájit a sledovat lékaři s odpovídající kvalifikací a zkušenostmi s diagnózou a léčbou pacientů s poruchami růstu. *Pediatrická populace:* viz dávkovací tabulka dle indikace a hmotnosti pacienta v plné verzi SPC. *Dospělí:* U pacientů, kteří pokračují v léčbě po GHD v dětství je doporučená počáteční dávka 0,2 – 0,5 mg denně. U pacientů se začátkem GHD v dospělosti je zahájecí dávka 0,15 – 0,3 mg denně. Dávka je zvyšována podle koncentrace IGF-I. V obou případech je cílem léčby dosažení koncentrace insulín-like growth faktoru (IGF-I) v rozmezí 2 SDS od průměru přepočteného podle věku. Podrobné instrukce a další informace k dávkování viz plná verze SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Aktivní nádorové onemocnění. Uzavřené epifyzy u dětí. Pacienti s těžkým akutním onemocněním s komplikacemi po operaci na otevřeném srdci, operaci břišní dutiny, vícečetným poraněním, akutním respiračním selháním nebo podobných stavech nesmí být somatotropinem léčeni. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Nasazení léčby somatotropinem může mít za následek inhibici 11βHSD-1 a snížení sérové koncentrace kortisolu. Somatotropin může snižovat senzitivitu na inzulin. Růstový hormon zvyšuje extratyreoidální konverzi T4 na T3, která může vést ke snížení koncentrace T4 a zvýšení koncentrace T3 v séru. Benigní intrakraniální hypertenze. Malé procento pacientů může vytvářet protilátky proti přípravku Omnitrope. Akutní onemocnění v kritickém stavu. PWS. Ačkoli je pankreatitida u dětí vzácná, měla by být zvažována u dětí léčených somatotropinem, u nichž se objevila bolest břicha. Další upozornění viz plná verze SPC. **Interakce:** Současná léčba glukokortikoidy snižuje růst podporující účinek přípravku Omnitrope. Pacientům s deficitem ACTH má být náhradní léčba glukokortikoidy pečlivě upravena, aby se předešlo inhibičnímu účinku na růst. Látky metabolizované cytochromem P 450 3A4 (např. pohlavní steroidy, kortikosteroidy, antikonvulziva, cyklosporin). **Těhotenství a kojení:** Podávání somatotropinu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Při podávání přípravku v období kojení je třeba opatrnosti. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Žádný nebo zanedbatelný vliv. **Nežádoucí účinky:** Parestezie, benigní intrakraniální hypertenze, syndrom karpálního tunelu, reakce v místě injekce, periferní edém, alergie, myalgie. Výskyt nežádoucích účinků je pestrý, pro úplný výčet viz plná verze SPC. **Uchovávání:** V původním obalu chlazené (2°C – 8°C). Chraňte před mrazem. **Druh obalu a velikost balení:** 1,5 ml roztoku v zásobní vložce (z bezbarvého skla typu I) se silikonem potaženým brombutylovým pístem na jednom konci a brombutylovým terčíkem a s hliníkovým uzávěrem na druhém konci. Velikosti balení 1, 5 a 10. **Doba použitelnosti:** Omnitrope 5 mg/1,5 ml: 2 roky. Omnitrope 10 mg/1,5 ml; 15 mg/1,5 ml 18 měsíců. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz GmbH, A-6250 Kundl, Rakousko. **Registrační čísla:** Omnitrope 5 mg/1,5 ml: EU/1/06/332/004, EU/1/06/332/005, EU/1/06/332/006. Omnitrope 10 mg/1,5 ml: EU/1/06/332/007, EU/1/06/332/008, EU/1/06/332/009. Omnitrope 15 mg/1,5 ml: EU/1/06/332/010, EU/1/06/332/011, EU/1/06/332/012. **Datum registrace/prodloužení registrace:** 12.4.2006/12.4.2011. Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLU hrazených ze zdravotního pojištění na www.sukl.cz. Před předepsáním léku se, prosím, seznámte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese společnosti Sandoz.

Sandoz s.r.o., Gemini, budova B; Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, tel.: +420 225 775 111, web: www.sandoz.cz, e-mail: office.cz@sandoz.com

Společně + pomáháme + léčit

SANDOZ A Novartis
Division

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 4 | ČERVENEC/JULY | 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.

prof. 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.

doc. MUDr. Petr Jabandžiev, Ph.D.

doc. MUDr. Jan Janota, Ph.D.

prof. MUDr. Jan Janoušek, Ph.D.

prof. Mgr. MUDr. Miloš Jeseňák, Ph.D., MBA

prof. 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 Wagner, Ph.D.

doc. MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D.

MUDr. Ivan Peychl

prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc.

prof. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.

MUDr. Bohuslav Procházka

prof. MUDr. Michal Rygl, Ph.D.

doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D.

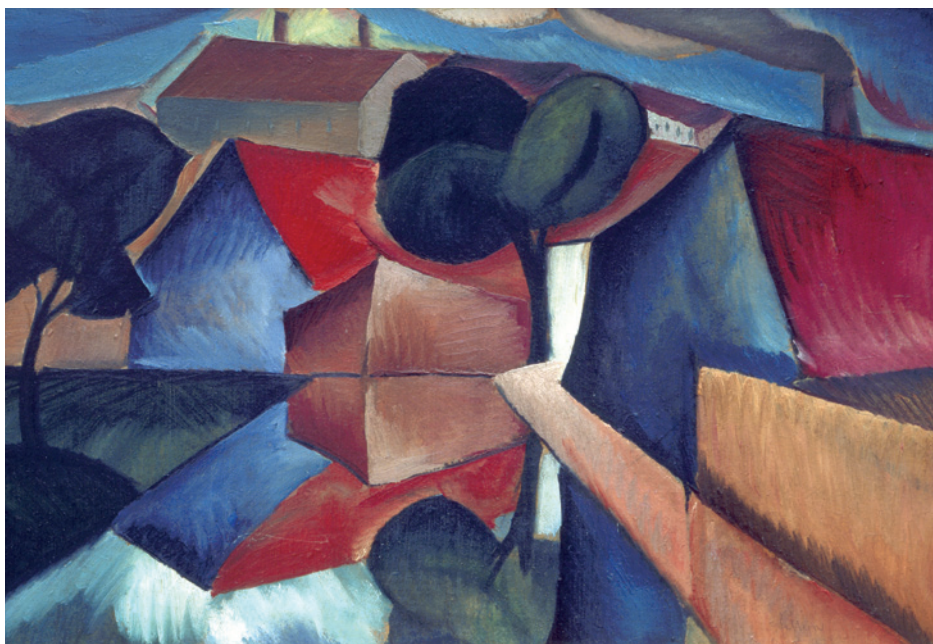
prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.

prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.

prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.

doc. MUDr. Jana Trebatická, Ph.D.

prof. MUDr. Mirko Zibolen, CSc.



František Foltýn: Z Podkarpatské Rusi

GALERIE UMĚNÍ KARLOVY VARY,
FOTO BOŘIVOJ HOŘÍNEK

K nejzajímavějším osobnostem českého moderního umění patří František Foltýn (1891–1976), jihočeský rodák, který značnou část svého života strávil v Brně, ale také v Paříži. Pocházel z chudé rodiny, brzy osiřel, a tak ho i s jeho sestrou vychovala babička. V jeho realisticky, expresionisticky i kubisticky pojímané tvorbě je proto výrazný sociální tón. Protože byl Foltýn umělcem mnohostranným, patří k jeho významným uměleckým projevům dokonce svébytně uchopená abstrakce. František Foltýn se vyučil malířem porcelánu a pokračoval

ve studiu na Uměleckoprůmyslové škole v Praze. Jeho studia ale přerušila 1. světová válka, kdy musel narukovat. Po jejím skončení odešel na Slovensko, nejprve do Bratislavy a poté do Košic. A právě odtud podnikal cesty na Podkarpatskou Rus, tehdy součást Československé republiky. Foltýn si Podkarpatskou Rus oblíbil a namaloval tam mnoho obrazů, které jsou svědectvím toho, jak postupně přecházel ke kubistickým formám. Typickým příkladem jeho směřování k osobitě pojatému kubismu je reprodukováný obraz Z Podkarpatské Rusi z roku 1922. Zachycuje venkovská nebo předměstská stavení a stromy zrcadlící se na vodní ploše v popředí, v pozadí pak kouřící tovární komín. Foltýn tu výrazně redukuje jakékoli detaily z viděné reality, takže dospívá k základním geometrickým tvarům. Čistě výtvarné působení přiděluje barvám, které povyšují zčásti venkovskou a zčásti průmyslovou krajinu na úroveň nezaměnitelného obrazu. Zvláště charakteristické jsou pro Foltýna růžovoookrové a cihlové barevné odstíny, které dává do sousedství modrých a zelených tónů.

Po pobytu na Slovensku zamířil Foltýn do Paříže, kde žil deset let. Byl v kontaktu s významnými moderními umělci a stal se i členem uznávaných skupin Cercle et carré a Abstraction-Création. Právě v této době vytvořil mnoho pozoruhodných abstraktních kompozic. Ještě před vypuknutím 2. světové války odešel do Čech a usadil se v Brně. Pokračoval v tvorbě nefigurativních obrazů, ale za války se věnoval realistické malbě. K abstrakci se vrátil po válce a pak ještě do jisté míry v 60. letech.

JULIANA BOUBLÍKOVÁ JAHNOVÁ

ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

Časopis České pediatrické společnosti
a Slovenskej pediatrickej spoločnosti
2022 | ročník/volume 77 |

číslo/number 4

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
3144/10a, 150 00 Praha 5, IČ 49356399

Odpovědná redaktorka: Mgr. Helena Kuthanová,
e-mail: kuthanova@galen.cz

Sazba a zlom: Petra Veverková, DTP Galén
(G421006)

Autor fotografie na obálce Bořivoj Hořínek

Tisk: Printo, spol. s r. o., Gen. Sochora 1379, 708 00
Ostrava-Poruba

Inzerce: Lenka Příhonská, Galén,

Na Popelce 3144/10a, 150 00 Praha 5,

tel.: 724 350 610, e-mail: prihonska@galen.cz

Předplatné: Časopis vychází 6× 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 Žlíbku 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 otištěním 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 jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Redakční uzávěrka pro toto číslo:

4. 7. 2022

Evidenční číslo MK ČR: E20795

Místo vydání: Praha

Číslo a datum vydání: 4/2022, 22. 7. 2022

© Česko-slovenská pediatrie, 2022

© Galén, 2022

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

Hejlová E. PSYCHICKÝ STAV DĚTÍ NĚKOLIK TÝDNŮ PO OSVOBOZENÍ Z KONCENTRAČNÍCH TÁBORŮ

(...) Zážitky dětí za pobytu v koncentračních táborech nebyly stejné. Ty nejšťastnější žily po celou dobu s rodinou v Terezíně a nikoho z rodiny neztratily. Tak šťastných však bylo pouze 20. Jiné byly od rodičů odloučeny a žily v dětských útulcích v Terezíně, mohly však rodiče navštěvovati. V útulcích žily též děti, jejichž rodiče již nežili, neb byli zavražděni do jiných koncentračních táborů. Starší děti musely i v Terezíně pracovat pro Němce. (...)

Vyučování bylo zakázáno a jen potají se někdy učily. Výživa, především kvalitativně, byla velmi nedostačující. Nemocnost byla vysoká. Duševně nejzlobněji působil na děti i dospělý stálý strach před odloučením a dalším odtransportováním ostatních členů rodiny. Vždy v určitých intervalech byl sestaven transport, který odvezl jednotlivé členy rodiny do neznáma. Později bylo již známo, že většina těchto lidí, zejména starší, nemocní a děti, hynou v plynových komorách. Děti v Terezíně žily ve stálém strachu, že budou odvezeny samy nebo že půjde do transportu otec nebo matka. (...)

PEDIATRICKÉ LISTY 1947; 2: 113–118.

Co psal náš časopis před 50 lety, v roce 1972

Vítek B. NAŠE ZKUŠENOSTI S RASHKINDOVOU ATRIOSEPTOSTOMIÍ U KOJENCŮ S TRANSPOZICÍ VELKÝCH CÉV

Prvním předpokladem přežití kojenců s pravou transpozicí velkých cév je možnost vzájemného míšení krve v srdci mezi jinak odděleným systémovým a plicním oběhem. Nejhuře jsou na tom novorozenci s intaktním mezisíňovým a mezikomorovým septem, jelikož patentní foramen ovale dovoluje jen minimální pravolevý zkrat, ale znemožňuje levoprávní zkrat, takže se rychle vytváří těžká hypoxie s acidózou a dítě zmírá již v prvních hodinách nebo dnech po narození. (...)

Rashkindova atrioseptostomie spočívá v protržení předsíňového septa v místě foramen ovale. Cévkou s nenaplněným balónkem lze zavést femorální nebo umbilikální žílou přes dolní dutou žílu, pravou předsíň a patentní foramen ovale do levé předsíně. Po naplnění balónku kontrastní látkou rychlým povytažením cévky protřhneme chlopu oválného otvoru, čímž vznikne umělý defekt. Velkou předností atrioseptostomie je její snadné provedení, možnost opakování a malé riziko z poškození nemocného.

Rashkindovu atrioseptostomii používáme od roku 1968. Celkem jsme ji provedli u 14 kojenců ve věku 4–91 dní. Jednou jsme ji opakovali za 40 dní, protože přetrvávala acidóza a dítě neprosplávalo. Je to náš nejmenší pacient s porodní váhou 2100 g. (...)

ČESKOSLOVENSKÁ PEDIATRIE 1972; 27: 500–502.

Co psal náš časopis před 25 lety, v roce 1997

Štarha J, Blatný J, Kršková K, Zdráhalová J. JAK BÝT „BABY FRIENDLY“ (zkušenosti ze studijního pobytu)

V září 1996 jsme se zúčastnili 14denní stáže na dětském oddělení Royal Gwent Hospital ve Velké Británii. Pobyt byl sponzorován nadací Catching Up Trust. Cílem bylo seznámit se s provozem dětského oddělení, které můžeme považovat za příklad tzv. baby friendly čili k dětem přátelského. V krátkém přehledu a s pomocí fotografií chceme upozornit na nejzajímavější poznatky z provozu a na nejkřiklavější rozdíly při srovnání s naší praxí. (...)

Pro lékaře je samozřejmostí civilní oblečení, vždy doplněné vizitkou. Civilní oblečení bylo pro nás snad nejpřekvapivější na jednotkách intenzivní péče pro nezralé novorozence. Důraz je kladen spíše než na oděv na osobní hygienu. Nozokomiální infekty nejsou časté. Charakteristické pro kontakt lékařů s dětmi a rodiči byly „velké vizity“. Začínaly v seminární místnosti, kde se formou diskuse probíraly diagnosticko-terapeutické postupy hospitalizovaných pacientů a až poté následovala návštěva dětí a rodičů na jednotlivých pokojích, kde lékaři již v podstatě jen vysvětlovali a konzultovali s rodiči a dle možnosti i s dětmi daný jednotný postup ošetřování. (...)

ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE 1997; 52: 212–213.

Obsah

182

ZE SBÍRKY MODERNÍHO
ČESKÉHO A SLOVENSKÉHO
UMĚNÍ

183

CO JSME PSALI

187

EDITORIAL

189–254

ODBORNÉ ČLÁNKY

255

OSOBNÍ ZPRÁVY

256

PEDIATRICKÁ POEZIE

189

SOUBORNÝ REFERÁT

comprehensive paper

Gregor Mendel slaví 200 let:
ze zahrad augustiniánského
kláštera v Brně až ke kauzální léčbě
monogenně podmíněných chorob

*Gregor Mendel celebrates 200 years:
from the gardens of the Augustinian
monastery in Brno to the causal
treatment of monogenic diseases*

Ondřej Slabý, Ondřej Dostál, Kateřina Slabá

206

SOUBORNÝ REFERÁT

comprehensive paper

Gregor Mendel a řízení růstu
dítěte: geny, molekuly a pediatriká
klinická praxe

*Gregor Mendel and regulation
of child's growth: genes, molecules,
and paediatric clinical routine*

Ledjona Toni, Lukáš Plachý, Shenali Anne Amaratunga,
Petra Dušátková, Aneta Kodytková, Stanislava Koloušková,
Štěpánka Průhová, Jan Lebl

198

SOUBORNÝ REFERÁT

comprehensive paper

Dystrofinopatie

Dystrophinopathies

Patrícia Balážová, Karin Viestová,
Miriam Kolníková

214

ABSTRAKT Z UKRAJINY

abstract from Ukraine

Genetic diversity of
monogenic diabetes
in Ukraine

*Genetická rôznorodosť
monogenného diabetu
na Ukrajině*

Evgenia Globa, Natalia Zelinska, Jan Lebl,
Elisa De Franco, Kevin Colclough

215

KAZUISTIKA

case report

Syndrom intelektuálního
postižení související
s *DYRK1A*

*DYRK1A-related intellectual
disability syndrome*

Kateřina Slabá, Hana Pálová, Petra Pokorná,
Ondřej Slabý, Petra Konečná, Lucie Kolbová,
Petr Jabandžiev, Dagmar Procházková

219

KAZUISTIKA

case report

Fabryho choroba v dětském věku –
přehled a kazuistika

*Fabry disease in childhood –
overview and a case report*

Petr Munzar, Stella Mazurová,
Zora Dubská

226

KAZUISTIKA

case report

Klinický fenotyp a genetická
diagnostika raritního
syndrómu cutis laxa
u polystigmatizovaného
novorodence

*The clinical phenotype and
genetic diagnosis of a rare cutis
laxa syndrome in a newborn
with multiple anomalies*

Nina Lenhartová, Jana Kršiaková,
Katarína Maťašová, Mirko Zibolen

232

SETKÁNÍ S PACIENTEM

meet the patient

Pacient s Williamsovým–
Beurenovým syndromem
v ordinaci dětského lékaře

*Patient with Williams-Beuren
syndrome in paediatrician's
office*

Wanda Urbanová, Hana Kubíková, Ivana
Dubovská, Petr Chramosta, Jana Pelánová

236

PEDIATRICKÉ POSTUPY V PRAXI

pediatric protocols in praxis

Diferenciální diagnostika
mikroskopické hematurie

*Differential diagnosis of microscopic
hematuria*

Patrik Konopásek, Vlasta Krejčová, Jakub Zieg

241

PATOFYZIOLOGIE V PEDIATRII

pathophysiology in pediatrics

Hypertermie, její
příčiny a rizika
z pohledu patofyziologa

*Hyperthermia, its
causes and risks from
the pathophysiology's
perspective*

Klára Bernášková

246

KAPITOLY K ATESTACI Z PEDIATRIE

chapters for specialization in pediatrics

Sepse u dětí

Sepsis in children

Jiří Fremuth, Lumír Šašek, Michal Huml,
Alexandra Kotková, Jan Forejt, Josef Sýkora

Althéra.
HMO

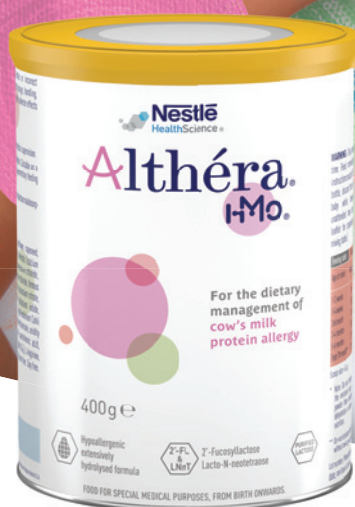
Alfamino.
HMO

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®

Purkyňova cena za rok 2022 byla udělena prof. MUDr. Otto Hrodkovi, DrSc.



Dne 8. dubna 2022 rozhodlo předsednictvo ČLS JEP o udělení letošní Ceny Jana Evangelisty Purkyně. Na základě opakovaných návrhů České pediatrické společnosti a České hematologické společnosti ČLS JEP byly výsledky volby jednoznačné – laureátem se stal prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc., zakladatel české dětské hematologie a vědec světového jména, který by se 8. října 2022 dožil 100 let. Prof. Hrodek si této pocty za celoživotní práci velmi vážil a upřímně se z ní radoval. Bohužel osud zasáhl a prof. Hrodek po krátké hospitalizaci dne 4. června 2022 zemřel. Cenu JEP za něho na zámku v Libochovicích převzal vnuk Tomáš Hrodek.



Cena JEP byla slavnostně předána dne 15. června 2022 v Saturnově sále libochovického zámku v rámci 64. Purkyňova dne, kde se shromáždili pozvaní hosté včetně delegace Slovenské lékařské společnosti. Ta už předchozího dne zavítala do Prahy na společná jednání s předsednictvem ČLS JEP o vzájemné spolupráci a cestou do Libochovic také navštívila hrob bývalého předsedy ČLS JEP prof. MUDr. Jaroslava Blahoše, DrSc. v Roudnici nad Labem.



Tradiční průběh ceremoniálu zahájili hosté minutou ticha za prof. Hrodka a poté Cenu převzal a poděkoval dojatý vnuk profesora Hrodka. Nato zazněly příspěvky dokumentující osobnost a životní dílo laureáta spojené především se 2. lékařskou fakultou UK v Praze:

- Profesor Otto Hrodek – zakladatel české dětské hematologie (prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.)
- Vznik a vývoj leukemického klonu u dětských akutních lymfoblastických leukemií (prof. MUDr. Jan Trka, Ph.D.)
- Historie a současnost komplexní péče o dětské hemofiliky (MUDr. Vladimír Komrská, CSc.)
- Český registr Diamondovy-Blackfanovy anemie (doc. MUDr. Jana Volejníková, Ph.D.)
- Osobní vzpomínka prim. MUDr. Aleny Štolcové



Slavnostní program zakončilo hudební vystoupení klavíristy Martina Levického.

Největšího vědeckého úspěchu dosáhl prof. Hrodek výzkumem vývoje hemokoagulace a hemostázy v novorozeneckém věku. Jeho práce z 50.–70. let minulého století jsou dodnes citovány v mezinárodních učebnicích hematologie zaměřené na novorozenecký věk. Intenzivně se věnoval diagnostice a léčbě dětské leukemie, jakož i hemofilie. V klinické praxi přispěl k obrovským pokrokům medicíny v této oblasti zásadní měrou. Dlouhá léta rovněž ovlivňoval československou pediatrii z pozice člena redakční rady časopisu Československá pediatrie.

Čest jeho památce.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
předseda České lékařské společnosti J. E. Purkyně



Editorial

Jako lekárka a univerzitní pedagog si vážim toho, že jsem se dočkala plné rehabilitace genetických objevů Gregora Mendela a důstojných oslav 200. výročí jeho narození. Udivuje mne, jak všestranně nadaný člověk to byl – myslitel, pedagog, botanik, ale i skvělý a systematický organizátor. I v současné generaci jsou takové osobnosti vzácné.

Je pozoruhodné, že při vzdělání převážně církevního typu dokázal definovat zákony dědičnosti, a tím i princip vývoje a změny organismů. Vždyť v době jeho narození katolická církev nekompromisně trvala na stvoření světa a člověka v sedmi dnech.

Byla jsem svědkem toho, kdy komunismem sešněrovaná věda a školství násilně utály veškerý rozvoj genetiky v naší republice a kdy tento vědecký směr, hanlivě nazývaný weismann-mendel-morganismus, byl označen za kapitalistickou pavědu, protože odporoval „vědě“ Lysenka, Mičurina a Lepešinské. Pan profesor Sekla, který nahlas kritizoval sovětské vědátory, byl jednou z mnoha obětí čistky mezi naší vědeckou elitou.

I když ve druhé polovině šedesátých let zuřivý hon na genetiky potichu ustával, nedokázali jsme si v době našeho vysokoškolského studia představit, kam se za další dekády genetiky a její aplikace dostanou. Umíme přechíst jednu z nejsložitějších genetických spirál – DNA člověka. Zjišťujeme, které z jejích částí se podílejí na vzniku dědičných onemocnění, některé tyto poruchy umíme léčit nebo jejich dopady omezit.

Genetika sa stala najdynamickejšie sa rozvíjajúcim odborom medicíny. Zvlášť v pediatrii nadobúda stále väčší význam. Okrem nových diagnostických metód začína byť genetiky úspešná aj na poli liečby niektorých geneticky podmienených ochorení. Teší nás, že na začiatku vedeckej cesty genetiky stál moravský kňaz Gregor Johann Mendel. Sme hrdí, že celý vedecký svet sa musel nakoniec skloniť pred jeho genialitou a mesto Brno, kde Mendel robil svoje úspešné experimenty, sa zapísalo zlatými písmenami do dejín genetiky.

Osobnosť Johanna Gregora Mendela je príkladom talentu spojeného s vytrvalým úsilím objasniť dovtedy nepoznané zákonitosti v oblasti biologických vied. Naplnil svoj život láskou k tvorivej práci. Miloval biológiu a jeho myšlienky smerovali k objasneniu najväčšej záhady sveta, života, s dovtedy nepoznanými princípmi dedičnosti. Výrazne prispel k vedeckému poznaniu, hoci sa počas svojho života nedožil ani uznania, ani slávy.

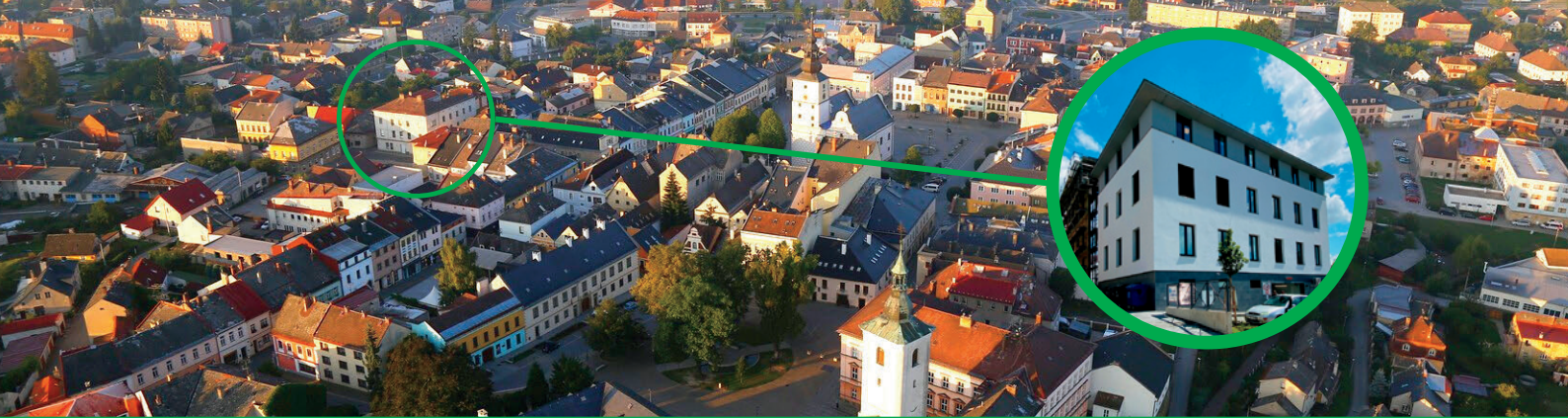
V čom spočívala Mendelova genialita? Dokázal spojiť biológiu s matematickými vedami a vytvoriť dovtedy nepoznané zákonitosti v prenose dedičných informácií. V žiadnom prípade to neboli náhodné objavy, pretože celý svoj pomerne kludný kláštorň život venoval štúdiu prírodných vied. Jeho vedecký prínos v biologických vedách by sme mohli porovnať jedine s Darwinovou evolučnou teóriou, ku ktorej sa Mendel výstižne vyjadril: „To ešte nie je všetko, ešte niečo tu chýba.“ Darwin tvorivo syntetizoval nadobudnuté poznatky a Mendel ich detailne a nakoniec úspešne analyzoval svojimi experimentami.

Okrem inovácií diagnostických metód smeruje genetiky ku génovej liečbe. Predpokladá sa, že v roku 2025 bude schválených približne 20 nových terapeutických prístupov. Na otázku, čoho sa od genetiky dočkáme v nasledujúcich rokoch, nemáme zatiaľ jasnú odpoveď.

Zakladateľ vedeckej genetiky Gregor Johann Mendel, ktorého 200. výročie narodenia si pripomíname, ďaleko predstihol myslenie svojej doby. V 60. rokoch 19. storočia vedecký svet nebol pripravený na to, aby sa dozvedel o „časticiach“ dedičnosti, ktoré dnes nazývame génmi. Mendel posunul myslenie v biologických vedách milovými krokmi vpred. Bol to skutočný vedec a v žiadnom prípade podivínsky mních, ako sa o ňom často trduje. Okrem toho bol skromný a zdržanlivý človek s ušľachtilým duchom. Keď sa stal opäť, rozdelil svoj posledný učiteľský plat medzi troch najchudobnejších chlapcov v triede. Naplnil svoj život nielen tvorivou vedeckou prácou, ale i mimoriadnou láskou k ľuďom. Právom sa stal nesmrteľným.



HANA HRSTKOVÁ, VLADIMÍR BZDÚCH



MĚSTO LANŠKROUN HLEDÁ PEDIATRA

NABÍZÍME:

- MODERNÍ ORDINACI V NOVÉ POLIKLINICE V CENTRU MĚSTA
- MĚSTSKÝ BYT ČI STAVEBNÍ PARCELU

DALŠÍ INFORMACE POSKYTNĚ:

Mgr. Radim Vetchý, starosta města, tel.: 778 539 995

www.lanskroun.eu



KINEDRYL®

Léčivý přípravek k předcházení a léčbě kinetózy.

www.kinedryl.cz

www.noventis.cz



Zkrácená informace o přípravku KINEDRYL® 25 mg/30 mg tablet:

Léčivé látky: 1 tableta obsahuje moxastini teodas 25 mg a coffeinum anhydricum 30 mg. **I Indikace:** léčba dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let. Používá se k profylaxi a léčbě kinetózy (nevolnost při jízdě automobilem, letadlem, vlakem, lodí) a terapii vertiga, nauzey a vomitu při vestibulárních poruchách. Antivertiginózní účinek se využívá při léčbě Meniérových chorob. **I Dávkování a způsob podávání:** dávkování a doba léčby jsou individuální a závisí na indikaci, klinickém obrazu a citlivosti pacienta. Dospělí: 1 tableta 60 minut před začátkem cesty. Při dlouhotrvajícím cestování stačí podávat 1/2 – 1 tabletu v intervalu 2 – 3 hodin. V terapii akutně vzniklé kinetózy se užívají 2 tablety jednorázově, při nedostatečném účinku potom v intervalech 30 minut 1/2 – 1 tabletu až po maximálně 4 tablety. Při náhlém zvracení je účelnější počáteční dávku 2 tablet nepodat najednou, ale rozdělenou do 4 dávek v intervalu několika minut. Děti do 15 let: Dětem ve věku 2 – 6 let se podává 1/4 tablety, ve věku 6 – 15 let 1/2 tablety. První dávka se užije 60 minut před začátkem cesty, při dlouhotrvajícím cestování se může podání dvakrát zopakovat v intervalu 2 – 3 hodin. Děti do 2 let: Přípravek Kinedryl se nesmí podávat dětem do 2 let. Meniérová choroba a další vestibulární poruchy: Dospělí ležící pacienti užívají 2 – 4 tablety 2 – 3 krát denně. U ostatních se podává až 8 tablet denně. Tabletu je potřeba zapít dostatečným množstvím tekutiny. **I Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 SPC, akutní intoxikace léky tlumícími CNS, terapie inhibitory MAO včetně období 14 dní po jejím ukončení, glaukom, retence moči při obstrukci močových cest, hypertrofie prostaty, obstrukce trávicího systému, ulcerózní kolitida, gravidita a laktace, děti ve věku do 2 let. Kinedryl není vhodný ve všech případech, kde je nežádoucí únava a ospalost. Opatrnosti je třeba u epilepsie. **I Zvláštní upozornění:** Současným užitím alkoholu a léků s tlumivým účinkem se zvyšují tlumivé účinky přípravku na CNS i při běžném dávkování. Při dlouhodobějším užívání je nutno akceptovat snížení účinnosti nepřímých antikoagulancií, je nutné sledovat hemokoagulační parametry, při podávání perorálních antidiabetik je nutná kontrola glykémie a případná úprava terapie. Zvýšená opatrnost je potřeba při podání léků pacientům se závažným kardiovaskulárním onemocněním a epilepsií, peptickým vředem, hyperfunkcí štítné žlázy, při těžké poruše funkce jater, při akutních horečnatých stavech, při závažné hypoxii a cor pulmonale. U dětí je možný vznik excitace a výskyt křečí. Starší lidé mají zvýšenou citlivost na anticholinergní účinky přípravku (sucho v ústech, poruchy mluvy), může u nich vzniknout zmatenost, hypotenze, tachykardie, ale i paradoxní excitace reakce. Při vyšších dávkách mohou nastat poruchy srdečního rytmu. Lék může ovlivnit pozitivitu alergenových kožních testů, proto je potřeba Kinedryl několik dní před testy nepodávat. Během terapie přípravkem Kinedryl je třeba vyvarovat se pití alkoholických nápojů. Přípravek může v ojedinělých případech provokovat status epilepticus. Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat. **I Interakce:** Lék zvyšuje sedativní účinek jiných centrálně tlumivých látek včetně alkoholu, hypnotik, sedativ a spasmolytik. Moxastini teodát potenciálně antimuskarinový účinek ostatních antimuskarinik jako je atropin a tricyklická antidepresiva. Snižuje účinek nepřímých antikoagulancií, perorálních antidiabetik, hydrantoinů, steroidů a steroidních kontraceptiv. Účinnost léku zvyšují inhibitory monoaminoxidázy a inhibitory acetylcholinesterázy, hypnosedativní působení zvyšuje zejména alkohol, hypnotika, sedativa, neuroleptika a anxiolytika. Účinnost léku snižují barbituráty a pyrazolonové deriváty. Při současném podání kofeinu a sympatomimetik nebo jiných xantinových derivátů se zvyšují jejich bronchodilatační a nežádoucí účinky. **I Těhotenství a kojení:** kontraindikováno. **I Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Kinedryl ovlivňuje nepříznivě pozornost pacienta a jeho schopnost soustředění. Přípravek Kinedryl není určen pro řidiče, piloty letadel a obsluhu strojů. **I Nežádoucí účinky:** poruchy koncentrace, celkový útlum, spavost, slabost, zvýšená podrážděnost a bolest hlavy, paradoxní excitace a zmatenost, ztížené vidění, poruchy akomodace, zvýšení nitroočního tlaku, sucho v ústech, snížená sekrece bronchů, těžkosti s močením a retence moči, obstrukce, průjem, nauzea, zvýšení žlučového refluxu, tachykardie, hypotenze. Velmi vzácně jsou poruchy krvetvorby s agranulocytózou, leukopenií a trombocytopenií, epileptický záchvat, svalové křeče, status epilepticus a kožní přecitlivělost. Starší lidé mají zvýšenou citlivost na anticholinergní účinky přípravku (sucho v ústech, poruchy mluvy), může se u nich vyskytnout sedace, zmatenost, hypotenze, tachykardie, ale i paradoxní excitace reakce. Při vyšších dávkách mohou nastat poruchy srdečního rytmu (viz bod 4.4). Zejména u mladších dětí může dojít k paradoxní excitaci a vzácně i ke vzniku epileptických paroxysmů. Frekvence nežádoucích účinků viz úplný souhrn SPC. **I Předávkování:** viz úplný souhrn SPC. **I Uchovávání:** uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. **I Druh obalu a velikost balení:** blister PVC/Al, krabička. Velikost balení 10 tablet. **I Držitel rozhodnutí o registraci:** Noventis, s. r. o., Filmová 174, 761 79 Zlín, Česká republika. **I Registrační číslo:** 20/195/69-S/C. **I Datum první registrace:** září 1969 **I Datum prodloužení registrace:** 15.12.2010 **I Datum revize textu:** 1. 3. 2016

Výdej léčivého přípravku není vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve než léčivý přípravek doporučíte nebo předepíšete si, prosím, pečlivě přečtěte úplný souhrn údajů o léčivém přípravku. Podrobnější informace jsou dostupné také na adrese: Noventis, s. r. o., Filmová 174, 761 79 Zlín, Česká republika, www.noventis.cz.

Reference: SPC přípravku Kinedryl | Učeno pro osoby oprávněné předepisovat a vydávat léky.

SOUBORNÝ REFERÁT

Gregor Mendel slaví 200 let: ze zahrad augustiniánského kláštera v Brně až ke kauzální léčbě monogenně podmíněných chorob

*Gregor Mendel celebrates 200 years:
from the gardens of the Augustinian monastery in Brno
to the causal treatment of monogenic diseases*

Ondřej Slabý^{1,2}, Ondřej Dostál¹, Kateřina Slabá³

¹Biologický ústav,
Lékařská fakulta,
Masarykova univerzita, Brno

²Ústav patologie, FN Brno

³Pediatrická klinika, FN Brno

SOUHRN

Slabý O, Dostál O, Slabá K. Gregor Mendel slaví 200 let: ze zahrad augustiniánského kláštera v Brně až ke kauzální léčbě monogenně podmíněných chorob

Letos slavíme 200. výročí narození Gregora Mendela. Za svoji vědeckou práci nebyl Mendel za svého života oceněn. Jeho dílo bylo znovuobjeveno až dlouhých 16 let po jeho smrti, aby položilo základy nového oboru – genetiky. Mendelův přínos nespočíval jen ve vlastním experimentu a jeho výsledcích, ale především v metodologické inovaci – použití matematiky a statistiky v biologickém výzkumu, což bylo pro tehdejší ryze deskriptivní biologické vědy něčím zcela novým. Zajímavé je, že Mendelovou motivací nebyla snaha o rozšíření lidského poznání. Mendela, jak sám uvedl v úvodu svojí práce Pokusy s rostlinnými hybridy, zajímaly principy dědičnosti, aby mohl šlechtit lepší a kvalitnější okrasné rostliny. Tato jeho touha po zdokonalování a nalézání nových řešení se promítala také do jeho dalších badatelských aktivit v oblasti včelaření nebo meteorologie. I když nikdy neměl vysokoškolský diplom, byl Mendel velmi oblíbeným pedagogem. Stál v čele jednoho z největších a nejbohatších klášterů na Moravě. Jeho životem a dílem, jeho následovníky a budovateli jeho odkazu, historií lékařské genetiky u nás, ale také dopady mendelistické genetiky do moderní medicíny se zabýváme v našem souborném referátu.

Klíčová slova: Gregor Mendel, život, dílo, následovníci, lékařská genetika

SUMMARY

Slabý O, Dostál O, Slabá K. Gregor Mendel celebrates 200 years: from the gardens of the Augustinian monastery in Brno to the causal treatment of monogenic diseases

This year we celebrate the 200th anniversary of Gregor Mendel's birth. Mendel was not recognized for his scientific work during his lifetime. It was not until 16 long years after his death that his work was rediscovered to lay the foundations for a new field – genetics. Mendel's contribution lay not only in his own experiments and their results, but above all in the methodological innovation that consisted in the use of mathematics and statistics in biological research, which was something completely new for the then purely descriptive biological sciences. Interestingly, Mendel's motivation was not to expand human knowledge. Mendel, as he himself stated in the introduction to his work, was interested in the principles of heredity so that he could breed better and better ornamental plants. This desire for improvement was also reflected in his other research activities in the field of beekeeping or meteorology. Although he never had a university degree, Mendel was a very popular teacher. He was the head of one of the largest and richest monasteries in Moravia. His life and work, his followers and the builders of his legacy, the history of medical genetics in our country, as well as the contributions of Mendelian genetics to modern medicine are discussed in our review.

Key words: Gregor Mendel, life, scientific work, followers, medical genetics

Korespondenční adresa:

prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
Univerzitní kampus Bohunice
Biologický ústav, Lékařská fakulta
Masarykova univerzita
Kamenice 5
625 00 Brno
oslaby@med.muni.cz

MENDELOVO DĚTSTVÍ A STUDIA

Johann Mendel se narodil 22. července (podle některých zdrojů 20. července) roku 1822 do rodiny Antona a Rosiny Mendelových bydlících v domě čp. 58 v malé vsi Hynčice (německy Heinzendorf) na Kravařsku ve Slezsku. Přišel na svět jako druhé ze tří dětí; jeho starší sestra se jmenovala Veronika a po něm přišla ještě mladší sestra Terezie. Rodiče pracovali jako rolníci a stejně jako většina obyvatel Slezska byli německé národnosti. Rodným jazykem byla Johannovi němčina. Vzhledem k tomu, že Mendel téměř celý svůj život prožil v Brně, je považován za moravského přírodovědce německého původu.

Základní škola v Hynčicích měla na tehdejší dobu nadprůměrně kvalitní vyučující. Učitel Tomáš Makitta a farář Josef Schreiber neučili děti pouze z osnov. Přidávali do výuky i zcela praktické dovednosti, a to především ze sadarství či chovu včel. Oba vyučující poznali Johannovo nadání a doporučili Johannovým rodičům novou školu – piaristickou kolej v Lipníku nad Bečvou. Piaristé byli řádem, který se soustředil na vzdělávání, zřizování škol, výuku, výchovu dětí a misii. Mezi slavné absolventy jejich výchovy patří např. Jan Evangelista Purkyně, který studoval kolej v Mikulově. Mladý Mendel zde strávil na studiích jen rok a v roce 1834 přechází studovat do Opavy. Roku 1838 se však jeho život komplikuje. Rodiče nemohou mladého Mendela dále podporovat na studiích. Je to zapříčiněno těžkým zraněním otce Antona. Při práci v lese na něj spadl strom a málem mu rozdrtil hrudník. Rodina se ocitla ve finančních problémech. Mendel si pak v Opavě musel zajišťovat prostředky na obživu sám, a působil proto jako soukromý učitel především svých méně nadaných spolužáků. Z toho důvodu absolvuje kurz pro soukromé učitele na Krajské škole v Opavě.⁽¹⁾ V srpnu roku 1840 opouští Opavu a nastupuje na Filozofický ústav c. k. Františkovy univerzity v Olomouci (dnes Univerzita Palackého). Zde poprvé přišel do úzkého kontaktu s češtinou, kterou se zde musel začít učit. Rodina stále nebyla schopná Johanna podporovat na studiích, a proto se jeho sestra Terezie vzdala věna v jeho prospěch, díky čemuž mohl školu dokončit.⁽²⁾ Johann na tento dar nikdy nezapomněl, byl Terezii stále vděčný a zavázán a snažil se jí tento dluh splatit. Když pak později nabyl jako opat bohatého kláštera značného jmění, vystudovali všichni tři její synové univerzitu na jeho náklad. Mendel během studií v Olomouci absolvoval filozofii, náboženství, klasickou literaturu, ovšem nejvíce jej zajímala fyzika. Vyučoval ji Friedrich Franz, který pak doporučil Mendela starobrněnským augustiniánům. Opat augustiniánského

kláštera sv. Tomáše na Starém Brně **Cyril František Napp** ho do jeho konventu na podzim roku 1843 přijal. Mendel později svoji tehdejší situaci vyjádřil těmito slovy: „Viděl jsem se nucen vstoupit do stavu, který by mne zbavil trpkých starostí o výživu, a moje poměry rozhodly o mé volbě.“⁽³⁾

MENDELŮV VSTUP DO ŘÁDU

Dne 9. října 1843 se Johann jako 21letý muž stává novicem řádu sv. Augustina na Starém Brně, přijímá řeholní jméno Gregor (Řehoř) a stává se z něj Gregor Johann Mendel (jméno řádové se uvádí vždy jako první). Gregor se hned po nástupu do kláštera zapojuje do jeho činnosti a pokračuje ve studiích. Z vlastní iniciativy studuje na Filozofickém učilišti sadarství, ovocnářství a ekonomii.⁽⁴⁾ V rámci svých řádových povinností začíná od roku 1845 se studiem teologie na Teologické koleji. Studoval zde teologii, církevní historii, dogmatiku, ale i novozákonní jazyky a hebrejštinu. Roku 1846 skládá přísahu řehole sv. Augustina. Roku 1847 je pak vysvěcen na kněze, a to i z důvodu chybějících kněží pro pastorační službu.⁽⁵⁾ Stává se kaplanem na starobrněnské faře, k níž patřila také blízká nemocnice u sv. Anny v Pekařské ulici. Práce s nemocnými ho však enormně vysiluje, a proto po přímluvě opata Nappa k brněnskému biskupovi se Mendel stává suplujícím učitelem. Opat Napp se k tomu vyjádřil takto: „Mendel při pohledu na nemocné a trpící bývá postížen nepřekonatelnou bázní, která přechází až na okraj nebezpečného onemocnění.“⁽²⁾ Jeho novým působištem se stává Znojmo. Od října roku 1849 se stává zastupujícím profesorem na gymnáziu, kde učí ve vyšších ročnících řečtinu a matematiku. Mendel byl oblíbený nejen mezi žáky, ale i mezi profesory. Ředitelem školy mu byla nabídnuta řádná profesura, která je však spojena s řádnou univerzitní kvalifikací. Mendel ji neměl a pravděpodobně i na popud svých kolegů se zapsal ke zkoušce na univerzitu ve Vídni.⁽⁶⁾

MENDEL JAKO PROFESOR BEZ DIPLOMU

Mendel měl absolvovat zkoušky způsobilosti vyučovat přírodopis a fyziku. Tematicky se jednalo o biologii, geologii, meteorologii a fyziku. Musel připravit eseje, zaslat je do Vídně a následně jej čekala ústní zkouška. Eseje byly hodnoceny poměrně kriticky, nicméně byl přizván na ústní zkoušky konající se v srpnu roku 1850. Výsledek Mendel obdržel v říjnu. Komise ohodnotila Mendelův výkon za nedostatečný,



Obr. 1: Členové augustiniánského kláštera na Starém Brně v letech 1861–1864. Stojící zleva: Benedikt Fogler, Pavel Křížkovský, Tomáš Bratranek, Josef Lindenthal, Gregor Mendel, Anselm Rambousek, Antonín Alt, Matouš Klácel. Sedící zleva: Baptist Vorthhey, Cyril Napp, Václav Šembera.

a to jak v přírodopise, tak ve fyzice, a doporučila studium na univerzitě s přihlášeniím se ke zkoušce nejdříve za rok.⁽²⁾ Protože byl Mendel výsledkem velmi zklamán, opat Cyril Napp se oficiálně dotázal na důvod Mendelova neúspěchu u prof. Baumgartnera – předsedy zkušební komise. Ten opatu Nappovi doporučil, aby Mendela poslal studovat do Vídně. Hlavním důvodem neúspěchu byla pravděpodobně skutečnost, že tyto obory nestudoval na univerzitě a jeho soukromá příprava nebyla dostatečná.

To se nakonec i stalo a Mendel vyráží v říjnu roku 1851 do Vídně, kde v průběhu tří let studoval předměty jako experimentální fyzika, konstrukce a použití fyzických přístrojů/aparátů, vyšší matematická fyzika, chemie, zoologie, systematická botanika, fyziologie a paleontologie rostlin, obecná paleontologie a matematika. Mendel průběžně pobýval ve Vídni a ve volném čase jezdil i do Brna. Roku 1853 se dostává na setkání Zoologicko-botanické společnosti ve Vídni, stává se jejím členem a setrvává jako člen až do konce života. V rámci setkání společnosti přednesl i svoje dvě první vědecké práce. První se věnuje napadení ředkviček motýlkem *Botys marginalis*, druhá pojednává o parazitu hrachu, brouku *Bruchus pisi*.⁽¹⁾

V polovině roku 1853 se Mendel vrátil do Brna. Od roku 1854 nastupuje jako suplující profesor na Německou vyšší reálku, kde zůstal dlouhých 14 let až do svého zvolení opatem. Mendel byl velice oblíbený a uznávaný mezi kolegy a studenty především pro své vynikající pedagogické metody. Mendelovi žáci také podali svědectví o jeho zálibě v chovu zvířat. Svým studentům podával výklad o chovu včel, sadaření, ale i rozmnožování rostlin, což bylo velmi pokrokové a pro kněze téměř nevhodné. Mendel měl údajně rád veškeré živočichy až na hady, kterých se bál.⁽²⁾

Mendel se roku 1855 opět přihlásil ke zkouškám na univerzitu ve Vídni. V květnu 1856 se pokusil složit zkoušku

a neuspěl. Důvod neúspěchu není znám. Jeho přátelé hovořili o sporu se zkoušejícím v botanice. Mendel tedy nikdy nezavršil univerzitní vzdělání v oblastech, kterým se vědecky věnoval. Zkušební komise do protokolu uvedla, že má nedostatek „filozofického myšlení“ a „jasnosti v poznání“.⁽²⁾

POKUSY S ROSTLINNÝMI HYBRIDY

Do Mendelova profesorského období patří i jeho jedinečný výzkum zaměřený na studium rostlinných hybridů. I když zkoušky na Vídeňské univerzitě nesložil, vlastní studium bylo pro jeho další práci velice důležité. Význam fyziky a matematiky poznal především v ústavu **Christiana Dopplera**, kde se seznámil s metodami experimentálního výzkumu. Pro Mendelův výzkum bylo významné především matematické zevšeobecnování výsledků fyzikálních pokusů, které zdůrazňoval ve svých přednáškách **Andreas von Ettingshausen**. Významně ho formoval také výzkum významného rostlinného fyziologa prof. **Franze Ungera**, který se zabýval křížením rostlin a zkoumáním příčin proměnlivosti znaků.⁽⁷⁾ Všechny získané poznatky byly důležité při plánování jeho vlastních hybridizačních pokusů. Díky podpoře opata Nappa mohl využívat zahradu i skleník. Osobnosti augustiniánského kláštera té doby jsou vyobrazeny na obr. 1. Malý kousek zahrady poskytl pro Mendelovy pokusy obrovské množství dat – **osmadvacet tisíc rostlin, čtyřicet tisíc květů a téměř čtyři sta tisíc semen**.⁽⁸⁾ Přípravě pokusů věnoval dva roky, vlastní experimentální práci prováděl přibližně osm let, v **období 1856 až 1863**. Mendel si pro svůj výzkum vybral jako modelovou rostlinu **hrách setý (*Pisum sativum*)**. Jeho odrůdy mají stále a snadno rozlišitelné znaky, je autogamní (rozmnožuje se samoopylením) a lze z něj dobře provádět umělé křížení.⁽⁷⁾

Nejdříve se zabýval především výběrem znaků, které bude následně zkoumat. Znaky, které si vybral, byly dobře sledovatelné:

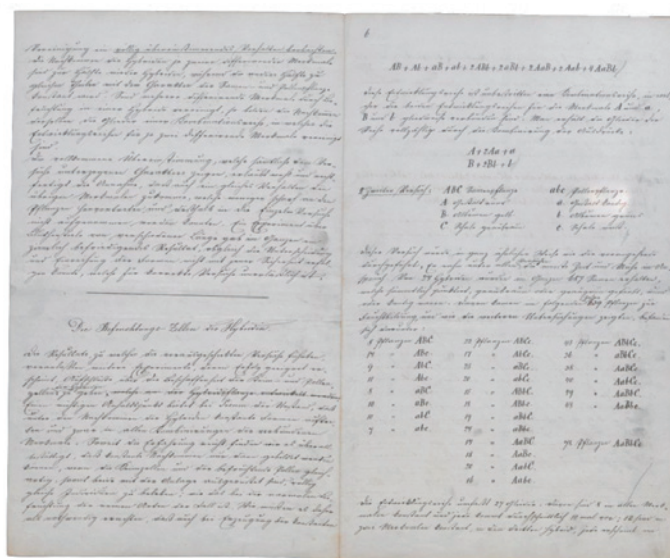
1. tvar semen (kulatý versus hranatý/svraštělý);
2. zbarvení semene (žluté versus zelené);
3. barva květu (bílá versus fialová);
4. umístění květů (úžlabní versus vrcholové);
5. barva lusku (zelená versus žlutá);
6. tvar lusku (klenutý versus zaškrbovaný);
7. výška rostliny (vysoká versus nízká).

Jak již bylo řečeno, hrách se rozmnožuje samoopylením, takže jeho květy obsahují samčí orgány (prašníky tvořící pylová zrna) i samičí orgány (semeník s vajíčky). Korunní plátky jsou uzavřeny, a brání tak pylu dostat se ven nebo dovnitř květu, čímž je zajištěno samooplození, při kterém splynou samčí i samičí gamety z téhož květu a vzniknou semena. Mendel u příjemců pylu prováděl **semikastraci** tak, že odstranil prašníky, např. u vysoké varianty rostliny. Na bliznu, a tedy i semeník následně přenesl pyl od dárce, odebraný např. z nízké varianty rostliny. Vzniklá semena byla vyseta a vznikly **hybridní rostliny**.⁽⁹⁾

První otázka, kterou si Mendel položil, byla: *Když zkrřížím vysokou rostlinu s nízkou, vznikne rostlina střední velikosti?* Mendel díky svým poznatkům z fyziky věděl, že je třeba pokusy provádět s vysokým počtem rostlin, protože teprve při vysokém počtu pozorování lze objevit zákonitosti, které u malého souboru nemusí být zjevné.⁽⁷⁾ V rámci pokusu, kde křížil homozygotní formy rodičů pro jednotlivé sledované znaky (např. rostlinu s vysokým a nízkým stonkem), vyhodnotil celkem asi dvacet tisíc jedinců a jejich dvojice znaků. Jedinci vzniklí tímto křížením byli monohybridní. Zaznamenat zákonitost v tomto experimentu nebylo obtížné. Znaky hybridů nebyly průměrné, ale „podobaly se vždy jednomu z rodičů“. Tyto vyjádřené znaky označoval jako **dominantní** a ty, které zmizely, za **recesivní**.

Další otázkou bylo, zda recesivní znak opravdu zmizel, zda ho dominantní znak pohltí, nebo eliminoval. Při dalším experimentu proto vysel semena hybridních rostlin získaných křížením například vysokých a nízkých rostlin (které byly všechny vysoké), aby získal potomstvo další generace. Mendel překvapivě zjistil, že navzdory tomu, že předchozí generace vykazovala výhradně dominantní znak, tj. vysoký vzrůst, v další generaci kříženců se u některých jedinců opět objevili jedinci vykazující nízký vzrůst. Stejně pozorování učinil v případě všech sedmi zkoumaných znaků. Monohybridní rostliny tedy musely být nositeli obou forem (dnes alel) pro daný znak. U části jejich potomstva se objevili jedinci, kteří byli nositeli pouze recesivních alel, a proto vykazovali např. nízký vzrůst. Na základě studia matematických vztahů, tj. poměrů mezi různými variantami potomstva vzešlého z každého křížení, začal Mendel sestavovat model, který by dědičnost znaků vysvětlil.⁽⁸⁾ Popis jednotlivých Mendelových pokusů včetně pozorovaných štepových poměrů apod. přesahuje rámec tohoto sdělení a lze ho snadno dohledat v řadě odborných článků nebo učebnic.⁽⁹⁾

Z Mendelových výsledků jednoznačně vyplývá, že jím pozorované vzory dědičnosti lze vysvětlit pouze existencí



Obr. 2: Mendelův rukopis Pokusů s rostlinnými hybridy v Mendelově muzeu ve Starobrněnském opatství

samostatných jednotek dědičnosti podmiňujících dané znaky a zajišťujících jejich přenos z rodičů na potomstvo. Mendel tyto jednotky označoval jako *elementy*, aniž tušil, že popisuje základní vlastnosti genu.⁽⁸⁾ Nepřenáší se tedy znaky jako takové, ale *elementy*, které projevy těchto znaků řídí. Samčí gameta nese jednu kopii (alelu) tohoto elementu, samičí gameta nese druhou, potomek potom zdědí jednu od každého z rodičů. Když tento jedinec tvoří pohlavní buňky, dvě kopie těchto elementů se opět segregují a do každé pohlavní buňky jde vždy pouze jedna kopie, aby se kombinovaly v další generaci. Dalšími pokusy pak Mendel sledoval, jestli tato pravidla platí pro dva a více znaků, přičemž nejnáročnější byl pokus se třemi znaky (trihybridy). Výsledky z těchto pokusů ukázaly Mendelovi významný princip **volné kombinovatelnosti alel**.⁽⁷⁾

Po ukončení experimentální práce pracoval Mendel dva roky na zpracování získaných dat a přípravě přednášky, kterou přednesl ve dvou dílech – 8. února a 8. března roku 1865 při pravidelném zasedání **Přírodovědného spolku v Brně**, kterého byl aktivním členem. Přednášku zhlédlo přibližně 40 členů spolku a byla přijata bez projevu většího zájmu. Mendel svoji přibližně čtyřicetistránkovou práci **Pokusy s rostlinnými hybridy** (v originále *Versuche über Pflanzen-Hybriden*, obr. 2) otiskl roku 1866 v rámci **sborníku Přírodovědného spolku**.⁽¹⁰⁾ Mendel pak sám rozeslal 40 separátů a sborník byl dále rozeslán redakcí na pravidelných 120 adres po celém světě. Mendelovo dílo se nedočkalo téměř žádného ohlasu, a jeho význam tak zůstal za jeho života zcela nedoceněn.

Zajímavostí je, že mezi adresáty byl i **Charles Darwin** a nerozbalený výtisk sborníku byl nalezen v jeho pozůstatosti. Sborník vyšel v němčině, v jazyce, kterému Darwin nerozuměl. Mendel začal s pokusy dřív, než v roce 1859 vyšel Darwinův *Původ druhů přirozeným výběrem*. Když však sepišoval *Pokusy s rostlinnými hybridy*, měl Darwinovu knihu

důkladně prostudovanou a opatřenou četnými poznámkami. Význam předávání vloh pro evoluci si uvědomoval. Jasně to napsal jak v úvodu, tak i v závěru své studie. V diskusi s předsedou Přírodovědného spolku v Brně Niesslem údajně Mendel o Darwinově teorii prohlásil: „To ještě není všechno. Ještě tu něco chybí.“⁽¹¹⁾ A to „něco“ byla podstata dědičnosti.

Zpětně lze usuzovat, že jednou z příčin nepochopení významu Mendelova díla byla tehdejší deskriptivní metoda používaná v rámci botaniky a zoologie. **Metodologická inovace** v přípravě a v hodnocení výsledků za použití fyzikálních jednotek a matematického vyhodnocení nebyla akceptována. Mendelův způsob matematického vyhodnocení jeho pozorování biologických experimentů byl něčím zcela novým a byl historicky významným momentem také z hlediska oborů, jako je biostatistika nebo matematická biologie.⁽⁷⁾

Velice nešťastná se ukázala být komunikace se slavným botanikem té doby, mnichovským profesorem **Carlem von Nägellim**, který byl vůči Mendlově práci skeptický a doporučil mu zopakovat jeho pozorování na rostlině **jestřábníku (Hieraceum)**, kterou Nägelli sám studoval. Mendel ani Nägelli v té době nevěděli, že jestřábník se rozmnožuje nepohlavně pomocí diploidní partenogeneze. Mendelovo pozorování získané u hrachu setého tak na tomto modelu nebylo možné zreprodukovat. To vyvolalo u Mendela pochybnosti o výsledcích jeho vlastní práce s hrachem a dále se již tomuto druhu bádání nevěnoval.

MENDEL METEOROLOG A VČELAŘ

Mendel byl nejen zapáleným šlechtitelem a botanikem, ale také vášnivým **meteorologem**. Tento obor ho zaujal již při studiích fyziky. Vzorem mu byl dr. Pavel Olexík – primář nemocnice u sv. Anny v Pekařské ulici, která leží nedaleko opatství. Olexík započal se svými měřeními u sv. Anny již v roce 1848 a pokračoval s nimi až do července 1878. Od srpna 1878 je již prováděl Mendel. V letech 1863–1866 a v roce 1869 Mendel pracoval a publikoval Meteorologische Beobachtungen aus Mähren und Schlesien (Meteorologická pozorování z Moravy a Slezska).⁽¹⁾ Od roku 1878 prováděl pozorování pro **c. k. Centrální ústav pro meteorologii a geodynamiku ve Vídni** na stanici v areálu opatství. Kromě počasí se soustředil i na zjišťování hladiny podzemní vody ve studni, stav ozonu ve vzduchu, pozoroval i sluneční skvrny. Zájem o mimořádné meteorologické úkazy dokládá odborný článek Die Windhose vom 13. October 1870 (Smršť z 13. října 1870), kterému předcházela Mendelova přednáška v Přírodovědeckém spolku v Brně. Mendel v ní popsal větrnou smršť z 13. října 1870, která poničila opatství a část Brna, a jako první na světě vědecky popsal výskyt **tromby (tornáda)**. Mendel zapisoval svá meteorologická pozorování pět let a jeden měsíc. Meteorologie mu byla velmi blízká a i zde se projevila jeho pečlivost, přesná vědecká práce a výborné znalosti přírody.⁽³⁾

Již od dětství se Mendel zajímal také o **včelaření**. Se základy včelaření ho seznámil jeho otec Anton, který měl v Hynčicích svůj včelín. V zahradě opatství Mendel našel pro tuto svou zálibu ideální podmínky. V Brně vznikla v roce

1854 včelařská sekce Moravskoslezské společnosti pro zvelebení orby, přírodovědnosti a vlastivědy. Tato instituce přerostla mezi lety 1868 a 1869 ve **Včelařský spolek moravský**. Jeho významným předsedou byl F. X. Žiwanský, který v roce 1870 uvedl do spolku také Mendela. Mendel byl vynikající odborník a chovatel, což bylo také oceněno a již v roce 1871 se stal 1. náměstkem starosty Včelařského spolku. V témže roce si Mendel nechal dle vlastních návrhů postavit v zahradě opatství **včelín s malou pracovnou**. Tato stavba, koncipovaná pro umístění 15 včelích úlů, se zachovala dodnes. V období neaktivnější včelařské činnosti zde měl na 50 včelstev. O Mendelově včelaření (mimo postavení včelína) víme pouze díky krátkým sdělením, která jsou zaznamenána v časopise **Včela brněnská**. Mendel se pokoušel o kontrolované křížení včel se snahou o získání lepších vlastností včelstev. Dále pracoval na zjednodušení včelího úlu a zlepšení možností manipulace uvnitř úlu. Mendel se stejně jako ve všech ostatních oblastech svých zájmů snažil i zde nalézat nová řešení, která by posunula daný obor kupředu. Aktivně včelařil až do roku 1878, kdy kvůli funkci opata již neměl na své záliby tolik času. V témže roce se stal čestným členem Včelařského spolku.

MENDEL OPAT, JEHO UZNÁNÍ A POCTY

Roku 1867 umírá opat Cyril Napp a opatství přichází po více než 40 letech o svoji vůdčí osobu. Gregor Mendel nastupuje jako nový opat do funkce poslední březnový den roku 1868. Znamená to ukončení práce suplujícího profesora. Mendel rozdal svůj poslední plat svým třem nejchudším studentům. Byl v kontaktu se svými synovci, které finančně podporoval, a oni jej navštěvovali v klášteře. Finančním darem umožnil vznik hasičské zbrojnice v Hynčicích a na oplátku se stal **čestným členem hasičského sboru Hynčice**. Koncem roku 1869 se stal **místopředsedou Přírodovědného spolku v Brně**, což bylo pravděpodobně nejvyšší vědecké ocenění, kterého se mu v životě dostalo. Nicméně již roku 1870 spolek opouští, pravděpodobně pro názorové neshody. Stal se členem částečně konkurenčního **Zemědělského spolku** a následně také zkoušejícím pro ovocnářství a sadařství v Brně. Je veřejně známou osobou a významné funkce stále přicházejí. Mendel se stal členem krajské komise pro výběr daní, členem rady Moravské hypoteční banky apod. Za zásluhy je odměněn cenou Františka Josefa I., tzv. **komturským křížem**. Jedná se o prestižní ocenění pro nešlechtické osoby.⁽²⁾

Roku 1875 obdržel klášter nové daňové určení kláštera. Mendel jako opat s ním zásadně nesouhlasí a zahajuje boj s úřady, který jej absolutně vyčerpá. Mendel svojí zarputilostí rozpoutal válku, která skončila až po jeho smrti. Spor jej připravil o řadu přátel mimo klášter, ale i o podporu v klášteře a mezi ostatními kláštery na Moravě. Paradoxně boj s úřady neměl vliv na Mendelovu další pozici, kterou byla funkce **ředitele Moravské hypoteční banky**, kterým se stal roku 1881. Nejednalo se čistě o bankéřskou pozici, ale spíše o pozici politickou.

V roce 1883 se Mendelovo zdraví začalo výrazně zhoršovat. Oficiální portrét Mendela jako opata z této doby je vyobrazen na obr. 3. Mendel umírá v brzkých ranních hodinách



Obr. 3: **Obraz Gregora Mendela** byl vytvořen v roce 1884 jako oficiální podobizna opata augustiniánského kláštera na Starém Brně. Autorem je brněnský malíř Alois Zenker (1845–1903). Portrét zachycuje opata Mendela s atributy jeho úřadu – berlou, mitrou a prstenem. Pravděpodobně vznikl těsně před jeho smrtí, nebo spíše až po ní, protože Mendel zemřel v prvních dnech téhož roku. Předlohou autorovi byla patrně fotografie umístěná dnes v Moravském zemském muzeu v Brně.

dne 6. ledna roku 1884. Pohřeb se uskutečnil o tři dny později. Pohřeb oblíbeného opata byl pompézní. Ale ani jediný člověk tehdy netušil, že to byl „veliký, nesmrtelný badatel“, jak napsal Hugo Iltis v závěru prvního dílu své knihy o životě Gregora Mendela.⁽⁴⁾ Rekviem, které složil Mendelův přítel augustinián Pavel Křížkovský, řídil **Leoš Janáček** a proběhlo v kostele starobrněnského kláštera. Mendel je pochován v augustiniánské hrobce na Ústředním hřbitově v Brně. Příznačné je, že si Mendel potají závčas zařídil, aby byl po své smrti pitván, a aby tak bylo možné zjistit jeho přesnou diagnózu. Jako příčina úmrtí byl stanoven chronický zánět ledvin a komplikace související s hypertrofií srdce.

Jeho mimořádný přínos světové vědě byl oceněn mimo jiné tím, že je po něm pojmenován velký kráter o průměru 138 km při jihozápadním okraji odvrácené strany měsíce. O uznání mezi českými vědci svědčí například fakt, že je po Mendelovi pojmenována česká polární stanice v Antarktidě.

ZNOVUOBJEVENÍ MENDELA, ZÁKONY DĚDIČNOSTI A POČÁTKY GENETIKY

Jedním z vědců, kteří se na sklonku 19. století zabývali dědičností a jejím podílem na evoluci, byl **William Bateson**. Bateson plánoval experimenty, při nichž chtěl křížit živočichy i rostliny a sledovat přenos vlastností z rodičů na potomstvo. Od plánů údajně upustil (dle vzpomínek své ženy) 8. května 1900 během jízdy rychlíkem z Cambridge do Londýna, kam se vydal přednášet o dědičnosti členům Královské zahradnické společnosti. Na cestu si vzal pětatřicet let starou Mendelovu studii. Když dorazil do Londýna, Bateson věděl, že hlavním tématem jeho přednášky budou Mendelovy pokusy s hrachem. Zároveň pustil z hlavy pokusy zaměřené na odhalení zákonitostí dědičnosti. Bylo by to zbytečné. Přesně takové pokusy už totiž provedl Mendel v Brně.⁽¹¹⁾

Odkazy na Mendelovu studii našel Bateson ve studii **Huga de Vriese** z univerzity v Amsterdamu. Nizozemský botanik v ní popsal své pokusy odhalující zákony dědičnosti a odvolával se i na Mendelovy poznatky s hrachem. Kromě de Vriese se v témže roce na Mendelovu práci o rostlinných hybridech odvolává i německý botanik **Carl Erich Correns**, působící na univerzitě v Tübingenu, a mladý rakouský agronom **Erich Tschermak von Seysenegg**, pracující na císařském statku v Esslingenu u Vídně. Všichni tři jsou v učebnicích genetiky uváděni jako Mendelovi „znovuobjevitelé“.⁽⁹⁾ Každý z nich zřejmě samostatně odhalil zákonitosti genetiky a teprve dodatečně zjistil, že ho už předběhl moravský mnich. Někteří historici jsou přesvědčeni, že Tschermak dost dobře nechápal, k čemu došel, a z řad „znovuobjevitelů“ jej vylučují.⁽¹¹⁾ Jiní historici předpokládají, že jak Hugo de Vries, tak Carl Erich Correns byli s Mendelovým dílem seznámeni již při provádění svých experimentů a přizpůsobili jim svá vlastní pozorování.⁽¹²⁾ V této době také byly mnohými autory formulovány tzv. **Mendelovy zákony dědičnosti**. Díky nesprávné interpretaci Mendelových pozorování nebyly tyto formulace vždy správné. Mendel sám publikoval postupy a výsledky svých experimentů, ale žádné zákony nikdy neformuloval.⁽⁷⁾

Od Mendelovy smrti tak muselo k ocenění jeho díla uplynout ještě 16 let. Mnozí Mendelovi následovníci považovali za čest, že mohou sloužit propagaci jeho objevů a jména. Nejvýznamnějším z nich se stal právě William Bateson, který bezprostředně po své přednášce v Královské zahradnické společnosti překládá Mendelovu studii do angličtiny a roku 1902 vydává knihu s výmluvným názvem: **Mendelovy zákony dědičnosti: obhajoba**. V této knize poukázal na skutečnost, že výsledky Mendelových pozorování lze aplikovat nejen na rostliny, ale také na živočichy a v principu na všechny pohlavně se rozmnožující organismy. Objevila se zde poprvé také klíčová terminologie, termíny jako **alela**, **homozygot** a **heterozygot**. Bateson brzy získal přezdívku „**Mendelův buldok**“ podle psa, kterého připomínal jak svou podobou, tak temperamentem. Mendelovy objevy zapáleně prezentoval ve svých přednáškách v Německu, Itálii, Francii a Spojených státech.⁽¹³⁾

V roce 1906 proběhla třetí mezinárodní konference o křížení rostlin (Third International Conference on Plant

Hybridization). Bateson na této konferenci navrhl používat pro vědu o dědičnosti založenou na Mendelových zákonech označení „**genetika**“. Termín odvodil z řeckého slova *genno*, „porodit“. Mohlo by se zdát, že tento termín Bateson vytvořil na základě slova *gen*. To bylo ale poprvé použito až v roce 1809 profesorem botaniky Zemědělské fakulty Královské univerzity v Kodani **Wilhelmem Johannsenem**, který jako první použil termíny **gen**, **genotyp** a **fenotyp**. Termín *gen* odvodil z termínů *pangen* a *pangeneze*, dříve použitých Hugem de Vriesem.

V jednom z dopisů svému příteli Francisi Galtonovi William Bateson napsal: „Rád bych vás požádal, abyste se podíval na práci Mendela. Vypadá to, že se jedná o jednu z nejpozoruhodnějších studií, jaké kdy byly v oblasti dědičnosti provedeny, a je neuvěřitelné, že mohla upadnout v zapomnění.“⁽⁸⁾

MENDEL, BIOSTATISTIKA A KONTROVERZE S RONALDEM A. FISHEREM

Zapojení matematických postupů a biostatistiky byl z metodologického hlediska vysoce inovativní aspekt Mendelova výzkumu. Vysoký počet rostlin, se kterými pracoval, a možnost statistického zhodnocení jeho výsledků s sebou však přinesly i jistou kontroverzi. Několik statistiků prověřovalo Mendelova původní data a obvinili ho z jejich falšování. Mendelovy štěpné poměry se jim totiž zdály až příliš dokonalé, jako by se ve svých pokusech vůbec nesetkal se statistickou nebo přirozenou chybou, což není možné.⁽¹⁴⁾

Britský statistik a genetik **Ronald A. Fisher** se pokusil o velice pečlivou rekonstrukci Mendelovy práce a svoji analýzu publikoval v roce 1936 v historickovědním časopise *Annals of Science*. Zabýval se zde právě otázkou, zda Mendelova experimentální pozorování nevysvětlují až příliš nápadný soulad s výsledky očekávanými dle hypotéz. Fisher dospěl k závěru, že „nemůže být pochyb o tom, že údaje z pozdějších let byly silně zkresleny ve prospěch souladu s očekávanými výsledky“. Dále uvádí, že nízkou odchylku Mendelových pozorovaných hodnot od těch předpovězených lze teoreticky očekávat pouze u jednoho z devětatváceti pokusů.⁽¹⁵⁾

Na toto téma se následně rozpoutala veřejná diskuse a různí vědci hledali různá vysvětlení pro tyto skutečnosti. Fisher se domníval, že Mendelova data zkresloval některý z jeho asistentů, který dobře věděl, jaká data se od něj očekávají. Uznávaný genetik **Edward Novitski** našel několik objektivních aspektů v designu a realizaci Mendelových experimentů, které mohou vysvětlovat Fisherovy nálezy, a považuje jeho obvinění Mendela z falšování za nepodložené.⁽¹⁶⁾ Jiní autoři se odvolávají na skutečnost, že Mendel byl zkušený a úspěšný středoškolský učitel, a zkreslení výsledků přičítají na vrub jeho snaze o vyšší míru didaktičnosti. Novitski přirovnává Mendelovu situaci k pozici „středoškolského učitele, který se při vysvětlování struktury atomu svým studentům uchýlí k jednoduchému Bohrovu modelu, neboť si uvědomuje, že i když to není přesný popis, je přiměřený pro posluchače, jimž je určen.“⁽⁹⁾



Obr. 4: Slavnostní odhalení pomníku Gregora Mendela od vídeňského sochaře T. Charlemonta v zahradě starobrněnského opatství proběhlo 1. října 1910. Pomník byl zbudován na popud brněnského Přírodovědného spolku (konkrétně Hugo Iltise) a události se zúčastnili přední světoví botanici a genetici, např. William Bateson nebo Herman Nilsson-Ehle.

Je nutné uvažovat také v dobových souvislostech. Matematické hodnocení bylo pro tehdejší deskriptivní biologii zcela novým fenoménem a standardy vědecké práce nebyly jasně definovány. Na druhou stranu, v tehdejší fyzice bylo běžné, že se na základě prvních pokusů stanovila hypotéza a ta byla dalšími experimenty potvrzována, jakmile vše odpovídalo očekávaným hodnotám, experiment skončil. Mendel byl vzdělán v tomto oboru. Ať už byly důvody Fisherových nálezů jakékoliv, slova jako podvod nebo nepoctivost by měla být v souvislosti s Mendelem používána velice obezřetně.

ZAVAZUJÍCÍ KOŘENY A POČÁTKY LÉKAŘSKÉ GENETIKY V ČESKÉ REPUBLICE

Naše vědomosti o Mendelově osobnosti a díle se neobjevily náhodně. Kromě vědeckých pokračovatelů Mendelova díla byla také řada významných osobností, které pociťovaly závazek spravovat a dále rozvíjet Mendelův odkaz. Byli to především Hugo Iltis, Jaroslav Kříženecký a Vítězslav Orel. **Hugo Iltis** se narodil se v Brně roku 1882, dva roky před Mendelovou smrtí. V roce 1906 se vrátil ze studií do Brna a pracoval zde jako sekretář Přírodovědného spolku, ve kterém Mendel publikoval své poznatky. Dr. Iltis vybral prostředky pro výstavbu **Mendelova pomníku v Brně** roku 1910 (obr. 4) a byl také významným Mendelovým životopiscem.⁽⁴⁾ Roku 1932 založil a poté vedl **Mendelovo muzeum**, a to až do roku 1937, kdy emigroval do USA. **Jaroslav Kříženecký** se v roce 1921 přistěhoval do Brna a nastoupil na zcela novou **Zemědělskou univerzitu**, kde později učil jako profesor. Zde začal se svým výzkumem v oblasti genetiky. Pochopil důležitost genetiky v oblasti křížení zvířat a sledoval

podstatu dědičnosti ve znacích živých organismů. Díky Rockefellerově stipendiu pobýval na stáži v Cold Spring Harbor Laboratory v USA. Jeho kniha **Fundamenta Genetica** byla jednou ze základních knih o genetice v Československu v 60. a 70. letech 20. století. **Vítězslav Orel** studoval na Zemědělské univerzitě v Brně, kde se posléze seznámil s profesorem Kříženeckým. Díky propagaci Mendela měl problémy s komunistickým režimem a do konce 60. let měl zakázáno pracovat v Brně. Po smrti profesora Kříženeckého v roce 1964 se stal vedoucím muzea zvaného **Mendeliánum**. Založil nový časopis **Folia Mendeliana**, který byl svého času jedním z nejdůležitějších periodik zabývajících se vědou ve spojitosti s Mendelem a spolupracoval s vědci po celém světě. Jeho monografie o Mendelovi byla historicky první českou Mendelovou biografií.⁽⁵⁾

Z hlediska **lékařské genetiky** lze její počátky u nás datovat do roku 1915. V tomto roce publikoval profesor **Vladislav Růžička**, přednosta Ústavu pro všeobecnou biologii a pokusnou morfologii České lékařské fakulty v Praze, v Časopise lékařů českých práci **O konstituci, dědičnosti u člověka a významu mendelismu pro eugeniku**. V roce 1917 následovala monografie stejného autora **Dědičnost člověka ve zdraví a nemoci** a v roce 1923 potom rozsáhlá monografie **Biologické základy eugeniky**, ve které jednu z úvodních kapitol napsal profesor Kříženecký. V roce 1915 byla založena také **Česká eugenická společnost**. Je třeba si ale uvědomit, že v této době byly pojmy jako antropologie, genetika člověka a eugenika často zaměňovány a od roku 1907 až do konce druhé světové války se genetické společnosti ve světě často nazývaly „eugenické“. Z dochovaných dokumentů je zřejmé, že tato společnost nikdy nepodporovala ani neospravedlňovala zneužití genetiky ve smyslu rasové hygieny, rasových zákonů apod.⁽¹⁷⁾

K dalším předválečným zakladatelům a zastáncům lékařské genetiky i v těžkých dobách, které následovaly, patřil především profesor **Bohumil Sekla**, dlouholetý přednosta Biologického ústavu Fakulty všeobecného lékařství Univerzity Karlovy v Praze. Mezi Seklovy zásadní monografie patří především **Dědičnost v přírodě a společnosti** z roku 1937 a **Dědičné zdraví** z roku 1941. Jak již bylo uvedeno, čeští genetické zneužití genetiky fašistickým Německem svorně odmítli a odsoudili.⁽¹⁷⁾

Komunistické Rusko německé „eugenické aktivity“ odmítlo také, ale současně odmítlo genetiku jako celý obor. Sovětský botanik a agrární biolog profesor **Trofim Lysenko** (Stalinův přítel) ve svém referátu **O stavu současné biologie** odmítl Mendelovy zákony dědičnosti, popřel i existenci genů a chromozomy označil za „**artefakt buržoazních pavědců**“. Oproti tomu preferoval koncept dědičnosti získaných znaků a určující vliv zevního prostředí. Významnou Lysenkovou následovnicí byla **Olga Borisovna Lepešinská**, která svými podvodnými experimenty o vzniku buněk z ne-buněčného materiálu popírala buněčnou teorii. Největší problém **lysenkismu** ovšem nespočíval ve zcela nesprávných, ideově poplatných vědeckých názorech, ale ve způsobu, jakým byly mocensky prosazovány. Někteří světově proslulí genetici (např. prof. Vavilov) dokonce pro odlišné vědecké názory zahynuli ve Stalinových gulazích. U nás sice

nebyly represe v období lysenkismu tak těžké jako v Sovětském svazu, ale rozhodně existovaly. Profesor Sekla nikdy lysenkismus nepřijal, dokonce ho i veřejně kritizoval. Z toho důvodu byl zbaven vedení Biologického ústavu a měl zákaz přednášet studentům. Pro odmítnutí lysenkismu byl komunistickým režimem perzekuován také prof. Kříženecký.

V 60. letech došlo ke kritice a odsouzení lysenkismu a započal rozvoj genetiky u nás. V roce 1967 byla založena samostatná **Společnost lékařské genetiky (SLG)** České lékařské společnosti J. E. Purkyně a prvním předsedou byl zvolen prof. Sekla. Další vývoj lékařské genetiky v České republice přehledně zpracovává ve své práci například prof. Petr Goetz.⁽¹⁷⁾

SOUČASNOST LÉKAŘSKÉ GENETIKY: OD McKUSICKOVA KATALOGU PO KAUZÁLNÍ LÉČBU

Po znovuobjevení Mendelova díla se velmi rychle ukázalo, že také některé lidské znaky/onemocnění (tzv. monogenní) se dědí mendelisticky, tedy v souladu s Mendelovými zákony dědičnosti. Již William Bateson upozornil na skutečnost, že vrozené poruchy metabolismu popsané Archibaldem Garrodem odpovídají recesivnímu způsobu dědičnosti. Popsal také dominantní dědičnost u brachydaktylie a dalších poruch a celkově otevřel cestu směrem k dalšímu rozvoji lékařské genetiky.⁽¹⁷⁾

Pokud bychom nyní chtěli sledovat vývoj poznání a technologický pokrok, který umožnil současnou podobu oborů genetika a lékařská genetika, potřebovali bychom celou monografii. Poslední kapitola této přehledové práce by nám určitě nestačila. Přeskočíme proto celé období klasické genetiky založené na chromozomální dědičnosti (např. Walter Sutton, Theodor Boveri, Thomas Hunt Morgan) až po molekulární genetiku a současnou definici genu (např. Francis Crick, James Watson, Francois Jacob, Jacques Monod) a sekvenaci lidského genomu.⁽¹⁸⁾ Dopustíme se velikého zjednodušení a zaměříme se pouze na dva významné milníky z hlediska diagnostiky a léčby monogenně podmíněných chorob. Přitom nesmíme zapomínat, že celá genetika monogenně podmíněných chorob je založena na aplikaci Mendelových zákonů, které tvoří pevné základy, na kterých je celý tento obor vystavěn.

Za jednoho z otců oboru lékařská genetika je právem považován **Victor McKusick**. Narodil se v roce 1921 na farmě v americkém státě Maine a zemřel v roce 2018. V roce 1943 nastoupil na lékařskou fakultu Univerzity Johnse Hopkinse, v roce 1946 zde získal titul doktora medicíny a začal se zde věnovat kardiologii. V roce 1957 v rámci Nemocnice Johnse Hopkinse zakládá historicky první oddělení klinické genetiky, které také po mnoho let vedl. V tomto období, kdy ještě ani zcela neodezněl eugenický stín válečného a předválečného období, se McKusick rozhodl zanechat slibné kariéry na kardiologické klinice a věnovat se zcela novému oboru. Někteří jeho kolegové vnímali toto jeho rozhodnutí jako profesionální sebevraždu. Nejvýznamnějším dílem McKusicka je zcela jistě encyklopedie **Mendelian Inheritance**

in Man (MIM), což je katalog lidských genů, nemocí a znaků. Poslední tištěná, 12. edice vyšla v roce 1998 ve 3 svazcích. Dnes je dostupná on-line verze tohoto katalogu: **Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)** na webu NCBI – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>. OMIM obsahuje téměř 9000 různých fenotypů a 16 000 genů.⁽¹⁹⁾ Kdysi se možná McKusickova myšlenka, že k většině dědičných chorob najdeme kauzální gen, jevila jako utopická. Dnes je to již víceméně realita, samozřejmě ne pro všechny choroby, nová vzácná dědičná onemocnění jsou stále objevována a informace o nich ukládány do McKusickova katalogu. Dostupnost těchto informací umožňuje lékařům po celém světě stanovení diagnózy a pacientům se vzácnými chorobami následně lepší kvalitu života.

Když si do vyhledávače v databázi OMIM zadáte gen **ADA (adenosindeamináza)**, jako první fenotyp se vám objeví závažný kombinovaný imunodeficit T-, B-, NK- způsobený ztrátou adenosindeaminázy (**ADA-SCID**). Dozvíme se, že se jedná o onemocnění s mendelistickou autozomálně recesivní dědičností. Jedinci s touto chorobou nemají aktivní ani jednu ze dvou kopií (alel) genu pro ADA. Desítky let mohli lékaři pouze konstatovat tuto skutečnost, uzavřít diagnózu, a kde to bylo možné, poskytnout symptomatickou léčbu. U tohoto typu chorob je častá také trvalá enzymoterapie.

To se ovšem změnilo v září roku 1990 v Národním ústavu zdraví v Marylandu, kde genetik **William French Anderson**

aplikoval historicky první genovou terapii čtyřleté holčičce **Ashanti DeSilva**, trpící ADA-SCID. Děti trpící tímto imunodeficitem žily jako tzv. bublinové děti, musely být dokonale izolovány od vnějšího prostředí před možnými patogeny. Holčičce byly odebrány její T-lymfocyty a *ex vivo* geneticky modifikovány pomocí retrovirového vektoru, který do jejich DNA doručil funkční kopii genu pro ADA. Po provedení této modifikace byly T-lymfocyty vpraveny zpět do těla a začaly produkovat funkční enzym ADA. Klinický stav Ashanti se významně zlepšil a po několika měsících mohla začít chodit do školy a přiblížit se normálnímu způsobu života. Tento úspěch nastartoval obrovský zájem o problematiku genových terapií a výzkum v této oblasti probíhal velice rychle. Přes prvotní potíže, spojené s bezpečností těchto terapií, dnes máme registrované první léčivé přípravky na bázi genové terapie. Vůbec prvním přípravkem genové terapie registrovaným Evropskou lékovou agenturou byl Strimvelis v roce 2016.⁽²⁰⁾ Jedná se o kauzální genovou terapii s retrovirovým vektorem modifikujícím hematopoetické kmenové buňky pro pacienty trpící ADA-SCID. V současné době probíhají stovky klinických hodnocení s léčivými přípravky pro genovou terapii a každoročně přibývají také jejich nové registrace. Postupně se tak kauzální léčba chorob s mendelistickou dědičností stává pro pacienty s těmito chorobami dostupnější. Věřím, že toto je ten nejkrásnější dárek, jaký mohl Gregor Mendel ke svému 200. výročí dostat. |

LITERATURA

1. **Dostál O.** Gregor Johann Mendel – člověk, opat a vědec. Brno: Masarykova univerzita a Mendelovo muzeum 2011.
2. **Laudátová H, Dostál O.** Gregor Johann Mendel – životní osudy a jeho působení na Moravě. Živa 2012; 6: 266–268.
3. **Šmarda J.** Johann Gregor Mendel – výjimečný člověk a geniální vědec. Universitas 2012; 2: 2–10.
4. **Iltis H, Paul E, Paul C.** Life of Mendel. New York: W. W. Norton & Company 1932.
5. **Orel V.** Gregor Mendel a počátky genetiky. Praha: Academia 2003.
6. **Klein J, Klein N, Klein P.** Solitude of a Humble Genius – Gregor Johann Mendel: Volume 1. New York: Springer 2013.
7. **Kuciel J, Urban T.** Principy genetiky. Brno: Mendelova univerzita v Brně 2016.
8. **Mukherjee S.** Gen: o dědičnosti v našich osudech. Překlad Jan Šmarda. Brno: Masarykova univerzita 2019.
9. **Snustad PD, Simmons MJ.** Genetika. 2. vyd. Brno: Masarykova univerzita 2017.
10. **Mendel G.** Versuche über Pflanzen-Hybriden. Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn. 1866: Abhandlungen 3–47.
11. **Petr J.** Osobnost: Hrách mu vydal velké tajemství. Lidové noviny, 18. 7. 2015.
12. **Corcos A, Monaghan F.** Role of de Vries in the recovery of Mendel's work. I. Was de Vries really an independent discoverer of Mendel? J Hered 1985; 76: 187–90.
13. **Gayon J.** From Mendel to epigenetics: History of genetics. C R Biol 2016; 339: 225–30.
14. **Radick G.** Mendel the fraud? A social history of truth in genetics. Stud Hist Philos Sci 2022; 93: 39–46.
15. **Fisher RA.** Has Mendel's work been rediscovered? Ann Sci 1936; 1: 115–137.
16. **Novitski E.** On Fisher's criticism of Mendel's results with the garden pea. Genetics 2004; 166: 1133–1136.
17. **Goetz P.** Historie lékařské genetiky v České republice. Čas Lék Čes 2006; 145: 88–92.
18. **Slabý O, et al.** Molekulární medicína. Praha: Galén 2015.
19. **Scott AF, Amberger JS.** The genes of OMIM: A legacy of Victor McKusick. Am J Med Genet A 2021; 185: 3276–3283.
20. **Ferrua F, Aiuti A.** Twenty-five years of gene therapy for ADA-SCID: from bubble babies to an approved drug. Hum Gene Ther. 2017; 28: 972–981.

SOUBORNÝ REFERÁT

Dystrofinopatie

Dystrophinopathies

Patrícia Balážová, Karin Viestová, Miriam Kolníková

Klinika detskej neurológie,
Lekárska fakulta Univerzity
Komenského Národný ústav
detských chorôb, Bratislava

SÚHRN

Balážová P, Viestová K, Kolníková M. Dystrofinopatie

Dystrofinopatie predstavujú hereditárne podmienené neuromuskulárne ochorenia zo skupiny svalových dystrofií charakterizované úplnou absenciou alebo zníženou funkciou dystrofinového proteínu. Medzi dystrofinopatie radíme predovšetkým Duchennovu svalovú dystrofiu (DMD), Beckerovu svalovú dystrofiu (BMD) a DMD-asociovanú dilatáciu kardiomyopatiu (DCM). Vzhľadom na incidenciu ochorenia v populácii patria dystrofinopatie medzi najčastejšie neuromuskulárne ochorenia detského veku. V klinickom obraze sa typicky vyskytuje oneskorený motorický vývoj, progresívna svalová slabosť, pseudohypertrofia v oblasti lýtok a Gowersov príznak. Na základe klinických symptómov a pomocných vyšetrení (nález zvýšenej hodnoty kreatínkinázy) je následne diagnóza stanovená molekulárno-genetickým vyšetrením. V terapii je štandardne odporúčaná kortikosteroidná liečba pri súčasnom multidisciplinárnom manažmente pacienta v špecializovaných centrách pre neuromuskulárne ochorenia.

Kľúčové slová: Duchennova svalová dystrofia, Beckerova svalová dystrofia, dystrofinopatie

SUMMARY

Balážová P, Viestová K, Kolníková M. Dystrophinopathies

The dystrophinopathies are a spectrum of progressive muscular dystrophies that are caused by the absence of or decrease in the function of dystrophin protein. The dystrophinopathies include Duchenne muscular dystrophy (DMD), Becker muscular dystrophy (BMD) and DMD-associated dilated cardiomyopathy (DCM). Due to the incidence in the population, dystrophinopathy is one of the most common neuromuscular diseases of childhood. In clinical picture we can usually find delayed motor development, progressive muscle weakness, calf pseudohypertrophy and Gowers' sign. Based on clinical symptoms and initial tests (the finding of elevated creatine kinase), the diagnosis is made by molecular genetic testing. In therapy, corticosteroid therapy is recommended as standard treatment with multidisciplinary management of the patient in specialized centres for neuromuscular diseases.

Key words: Duchenne muscular dystrophy, Becker muscular dystrophy, dystrophinopathies**Korešpondenčná adresa:**

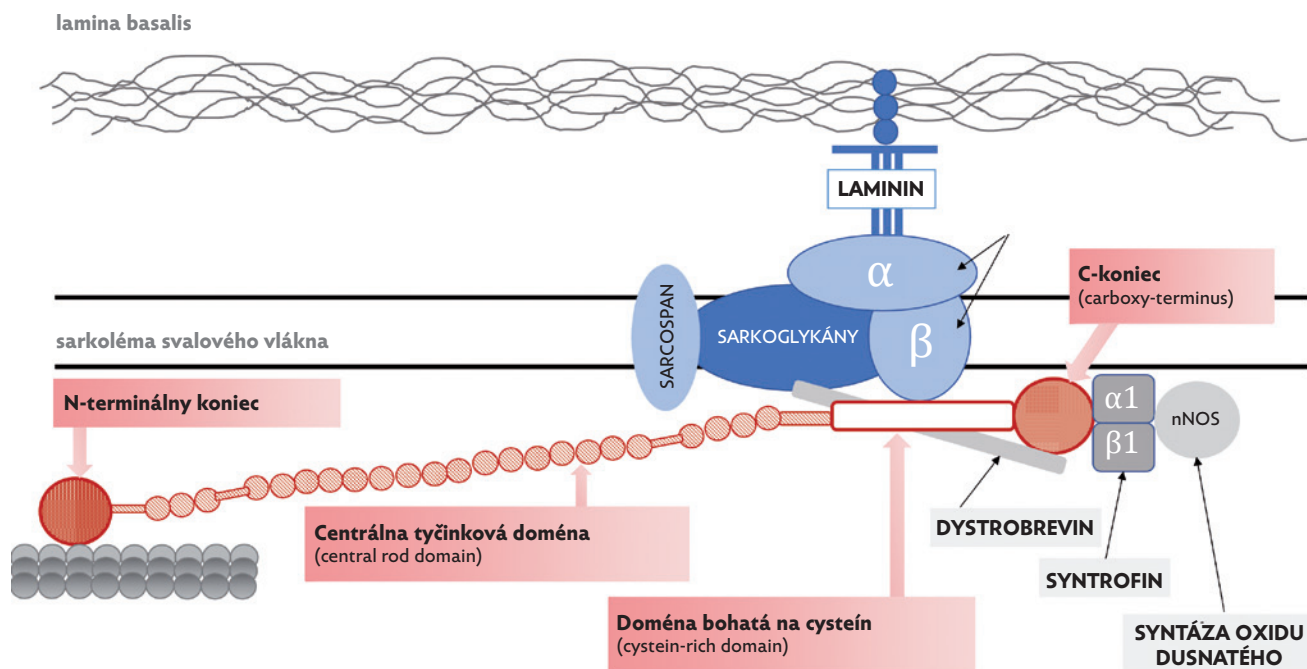
MUDr. Patrícia Balážová
Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH
Limbová 1
833 40 Bratislava
patricia.balazova@nudch.eu

ÚVOD

Dystrofinopatie zaraďujeme medzi hereditárne podmienené neuromuskulárne ochorenia zo skupiny svalových dystrofií charakterizované úplnou absenciou alebo zníženou funkciou dystrofinového proteínu. Pojem dystrofinopatie zastrešuje spektrum ochorení, medzi ktoré radíme predovšetkým Duchennovu svalovú dystrofiu (DMD), Beckerovu svalovú dystrofiu (BMD) a DMD-asociovanú dilatáciu kardiomyopatiu (DCM). Dystrofinopatie sa v populácii vyskytujú s frekvenciou 1 : 5000 novorodencov mužského pohlavia, čím sa ochorenie zaraďuje medzi najčastejšie neuromuskulárne ochorenia

detského veku.⁽²⁾ Globálna prevalencia DMD vrátane novorodencov a najstarších žijúcich pacientov sa pohybuje v rozmedzí 0,9 až 16,8 prípadov na 100 000 mužov.⁽³⁾

Prvé sporadické prípady pravdepodobne Duchenneovej svalovej dystrofie boli popisované už v prvej polovici 19. storočia. V roku 1836 talianski lekári Gaetano Conte (1798–1858) a L. Gioja popisali v *Annali Clinici dell'Ospedale degli Incurabili di Napoli* klinický obraz dvoch bratov s progresívnou svalovou slabosťou, pseudohypertrofiou lýtok a kontraktúrami, ktoré vznikali v priebehu ochorenia. Francúzsky neurológ Guillaume Benjamin Amand Duchenne de Boulogne



Obr. 1: Dystrofín-asociovaný glykoproteínový komplex – DAGC (upravené podľa Gieron-Korthals a Fernandez 2020)

v roku 1861 prezentoval svoj prvý prípad DMD pacienta, pričom ochorenie označil ako „paraplegia cerebrale, congenitale, hypertrophique“. Neskôr vo svojich prácach navrhol nový názov ochorenia – tzv. pseudohypertrofická paralýza. Duchenne nebol síce prvým autorom popisujúci fenotyp ochorenia, bol však prvým, ktorý definoval hlavné kľúčové znaky ochorenia. Tiež správne predpokladal, že ochorenie vzniká v dôsledku primárneho postihnutia svalového tkaniva a nie ako následok postihnutia miechy alebo mozgu. Zároveň vyvinul prístroj s názvom „histologická harpúna“, ktorý použil v roku 1865 na bioptický odber svalového tkaniva u 8-ročného DMD pacienta.⁽⁴⁾ V roku 1950 bol popísaný miernejší variant ochorenia nemeckým lekárom Petrom Emilom Beckerom.⁽⁵⁾

ETIOPATOGENÉZA

Dystrofín predstavuje intracelulárny proteín nachádzajúci sa v svalových vláknach ako dôležitá súčasť tzv. dystrofín-asociovaného glykoproteínového komplexu (DAGC). Predpokladá sa, že hlavnou funkciou dystrofínu je zabezpečenie stabilizácie membrány svalového vlákna počas svalovej kontrakcie. Umožňuje to priama väzba dystrofínu s intracelulárnymi a transmembránovými proteínmi a nepriama väzba s proteínmi extracelulárnej matrix.

V rámci dystrofínu rozoznávame štyri domény (obr. 1):

- **N-terminálny koniec** (actin-binding domain 1 – ABD1) – viaže sa s kontraktilným proteínom aktínom;
- **centrálna tyčinková doména** (central rod domain) – úsek je svojim zložením podobný proteínu nazvanému spektrín a zabezpečuje flexibilitu počas svalovej kontrakcie;

- **doména bohatá na cysteín** (cystein-rich domain) – priamo sa viaže s β -dystroglykánmi, ktoré sa ďalej spájajú s α -dystroglykánmi, sarkoglykánmi a sarcospanom. Následne je cez molekulu laminínu-2 sprostredkované spojenie α -dystroglykánov s extracelulárnou matrix;
- **C-koniec** (carboxy-terminus) – sa viaže s viacerými intracelulárnymi proteínmi svalového vlákna (syntrofín a dystrobrevín), ktoré súbežne umožňujú naviazanie enzýmu syntázy oxidu dusnatého (nNOS) s funkciou modulatora cievného tonusu.⁽⁶⁾

Gén *DMD* kódujúci proteín dystrofín je lokalizovaný na krátkom ramienku chromozómu X v oblasti Xp21.1 a je zložený zo 79 exónov a 78 intrónov.⁽⁷⁾ *DMD* gén zároveň obsahuje najmenej 7 nezávislých tkanivovo špecifických promótorov, ktoré umožňujú tvorbu rôznych izoforiem proteínu dystrofínu.

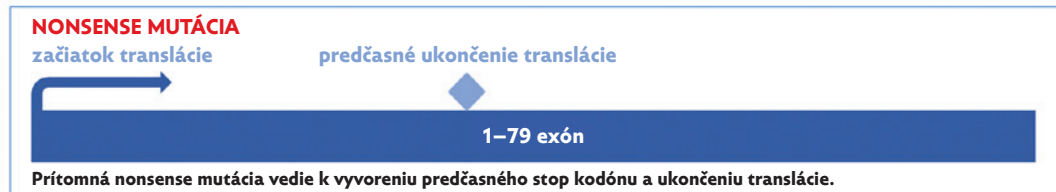
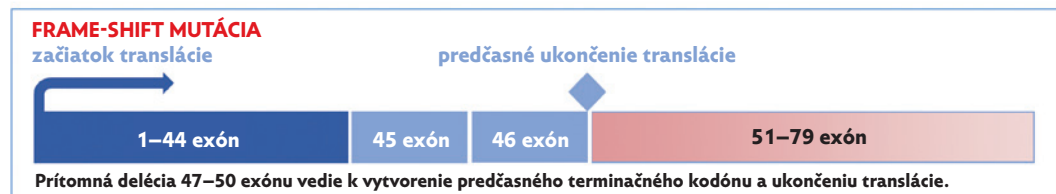
Izoformy dystrofínového proteínu (Dp – dystrophin protein variants) boli pomenované na základe miesta ich tvorby a dĺžky v kilodaltonoch. Ich vznik je umožnený použitím promótorov, alternatívneho zostrihu alebo rôznych polyadenylačných signálov.⁽⁹⁾ Svalová izoforma dystrofínového proteínu Dp427m, ktorá je exprimovaná v plnej dĺžke a podieľa sa na tvorbe dystrofín-glykoproteínového komplexu, je pomerne známa. V súčasnosti pribúdajú štúdie zamerané na objasnenie funkcií kratších izoforiem dystrofínového proteínu, exprimovaných v ostatných tkanivách ako napr. v CNS alebo retine.

DMD gén je svojou veľkosťou 2,4 Mb považovaný za najväčší ľudský gén, čo ho zároveň do istej miery predisponuje ku vzniku *de novo* mutácií – až jeden z troch prípadov DMD je spôsobený *de novo* mutáciou. Najčastejšími mutáciami zapríčínujúcimi rozvoj ochorenia sú delécie

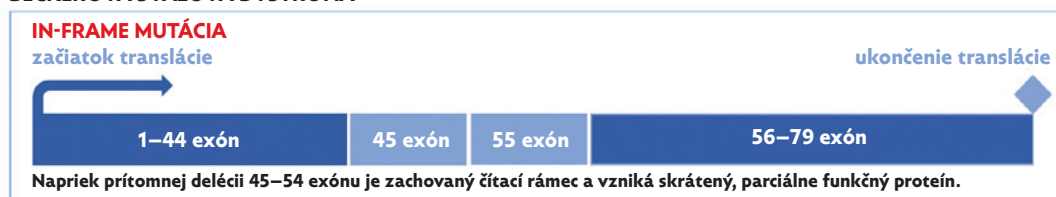
FYZIOLOGICKÁ EXPRESIA DMD GÉNU



DUCHENNOVA SVALOVÁ DYSTROFIA



BECKEROVA SVALOVÁ DYSTROFIA



Obr. 2: **Expresia dystrofinu u DMD/BMD pacientov** (upravené podľa Birnkrant et al. 2018)

a duplikácie v géne *DMD*. Delécie a duplikácie sa združujú prevažne v dvoch tzv. hot-spot oblastiach – medzi 45–55 exónom a 2–10 exónom.⁽¹⁰⁾ Okrem uvedených delécií (65%) a duplikácií (6%) exónov u DMD pacientov nachádzame aj zriedkavejšie typy mutácií, ako sú bodové mutácie typu nonsense mutácie (13%) a missense mutácie (4%), malé inzercie a delécie (3%) – percentuálne rozloženie typov mutácií sa podľa rôznych štúdií mierne odlišuje. U časti pacientov s fenotypovým a histopatologickým obrazom dystrofinopatií sa súčasnými metódami molekulárno-genetickej diagnostiky nepodarí potvrdiť mutáciu v *DMD* géne. V uvedenom prípade možno predpokladať napr. hlboké intrónové mutácie, ktoré spôsobujú začlenenie intrónovej sekvencie do mRNA a vytvorenie tzv. pseudoexónu *DMD* génu.⁽¹¹⁾ Začlenenie intrónovej sekvencie do mRNA môže následne narušiť čítací rámec génu alebo vedie k vytvoreniu predčasného stop kodónu.⁽¹⁰⁾

Vo väčšine prípadov je možné použiť pri korelácii genotypu a fenotypu DMD/BMD tzv. reading frame rule. Uvedené pravidlo vo všeobecnosti sleduje, či daná mutácia zachováva pri syntéze proteínu čítací rámec génu. V prípade porušenia čítacieho rámca (frame-shift mutácia) vzniká predčasné ukončenie translácie v dôsledku prítomnosti predčasného stop kodónu a syntéza skrátenej a nefunkčnej proteínu. Frame-shift mutácie v géne *DMD* vedú k rozvoju závažnejšej formy ochorenia. Ak mutácia v *DMD* géne nenaruší čítací rámec (in-frame mutácia) dochádza k syntéze skrátenej proteínu.⁽⁷⁾ Napriek skrátenej dĺžke je vo výslednom proteíne

prítomný N-terminálny koniec a C-koniec, zohrávajúci kľúčovú úlohu pri spájaní kontraktilných proteínov a extracelulárnej matrix. Uvedený dystrofin tak parciálne plní svoju fyziologickú funkciu, preto in-frame mutácie bývajú zväčša pozorované u fenotypu BMD (obr. 2).⁽¹⁰⁾

KLINICKÝ OBRAZ

Variabilita klinických príznakov pozorovaných u dystrofinopatií priamo koreluje s množstvom syntetizovaného dystrofinového proteínu. Dystrofinopatie je vo všeobecnosti možné rozdeliť na viaceré fenotypy:

- Duchennova svalová dystrofia (DMD);
- Beckerova svalová dystrofia (BMD);
- DMD-asociovaná dilatčná kardiomyopatia / X-viazaná dilatčná kardiomyopatia (DCM);
- syndróm krampov s myoglobínúriou;
- syndróm s postihnutím intelektu bez svalovej slabosti;
- ženy s fenotypom Duchenneovej svalovej dystrofie;
- symptomatické prenášačky.⁽¹²⁾

DUCHENNOVA SVALOVÁ DYSTROFIA

Duchennova svalová dystrofia sa typicky manifestuje v predškolskom veku medzi 3. až 5. rokom života oneskoreným

motorickým vývojom alebo príznakmi svalovej slabosti.⁽¹³⁾ Ako priemerný vek chlapca s Duchennovou svalovou dystrofiou v čase stanovenia diagnózy sa uvádzajú 4 roky a 10 mesiacov. Napriek pokroku v diagnostike a manažmente DMD pozorujeme významnú latenciu medzi rozvojom klinického obrazu a stanovením diagnózy genetickým vyšetrením.⁽¹²⁾

Medzi prvé pozorované príznaky v dôsledku proximálnej svalovej slabosti patrí kolísavá chôdza, neschopnosť chodiť po schodoch, skákať, bežať alebo postaviť sa. Typicky býva pozorovaný Gowersov príznak (šplhanie sa po stehnách za pomoci rúk), ktorý opísal v roku 1879 neurológ sir William Richard Gowers ako charakteristický príznak pacientov s DMD, vznikajúci v dôsledku svalovej slabosti panvového pletenca a dolných končatín. S ohľadom na súčasné vedomosti Gowersov príznak považujeme za nešpecifický príznak vyskytujúci sa u rôznych klinických jednotiek asociovaných so slabosťou v oblasti panvového pletenca a dolných končatín, zahrňujúcich napr. pletencové svalové dystrofie, spinálnu muskulárnu atrofiu alebo sarkoglykanopatie.⁽¹⁴⁾ Ďalším príznačným fenotypovým znakom je prítomnosť pseudohypertrofií v oblasti lýtok, vznikajúcich v dôsledku depozície tuku a spojivového tkaniva. Zmeny postihujúce zadný kompartment dolných končatín vedú k strate svalov umožňujúcich plantárnu flexiu a následne k rozvoju chôdze po špičkách.⁽¹⁵⁾

Po úvodnej manifestácii ochorenia u pacientov s DMD pozorujeme tzv. honeymoon phase medzi 3. a 6. rokom života s typickým krátkodobým zlepšením stavu. Nasleduje plató fáza v trvaní niekoľkých mesiacov až jedného roka, ktorá je vystriedaná progresiou ochorenia s lineárnym poklesom svalovej sily smerujúcim k invalidizácii pacienta.⁽¹²⁾ Do 13. roku života u väčšiny pacientov s klasickým fenotypom DMD dochádza k strate samostatnej hybnosti. S postupnou progresiou svalovej slabosti a zníženou mobilitou pacienta nastupujú muskuloskeletálne komplikácie ochorenia ako kontraktúry, skolióza a fraktúry v dôsledku osteoporózy ako následok základného ochorenia a súčasnej kortikosteroidnej terapie.⁽¹⁷⁾

U časti DMD pacientov je prítomné kognitívne postihnutie, neurovývojové poruchy (poruchy autistického spektra, poruchy pozornosti s hyperaktivitou) alebo obsesívno-kompulzívna porucha.⁽¹¹⁾ Riccotti et al. vo svojej práci pomenovali uvedený súbor porúch vyskytujúcich sa u pacientov s Duchennovou svalovou dystrofiou ako **tzv. DMD neuropsychiatrický syndróm**.⁽¹⁸⁾ V prípade, že sa neuropsychiatrické príznaky manifestujú pred rozvojom svalovej slabosti, môže dochádzať ku stanoveniu nesprávnej diagnózy a prehliadnutiu diagnózy svalovej dystrofie. Výsledky štúdií zaoberajúcich sa postihnutím CNS u pacientov s DMD nie sú úplne jednoznačné. Pribúdajú však dôkazy, ktoré spájajú popisované neuropsychiatrické príznaky a kognitívne postihnutie v súvislosti s nedostatkom dystrofínu v mozgu. Ako už bolo uvedené, expresia dystrofínu je tkanivovo špecifická a s použitím promótorov, alternatívneho zostrihu polyadenylačných signálov dochádza k syntéze kratších izoform dystrofínového proteínu. Mutácie v DMD géne lokalizované v proximálnej oblasti (exón 1–43) sú asociované s absenciou Dp427_{p,c,m}, pričom mutácie v distálnej oblasti (intrón 44 – exón 79) ovplyvňujú expresiu Dp140 a Dp71/Dp40. Práve

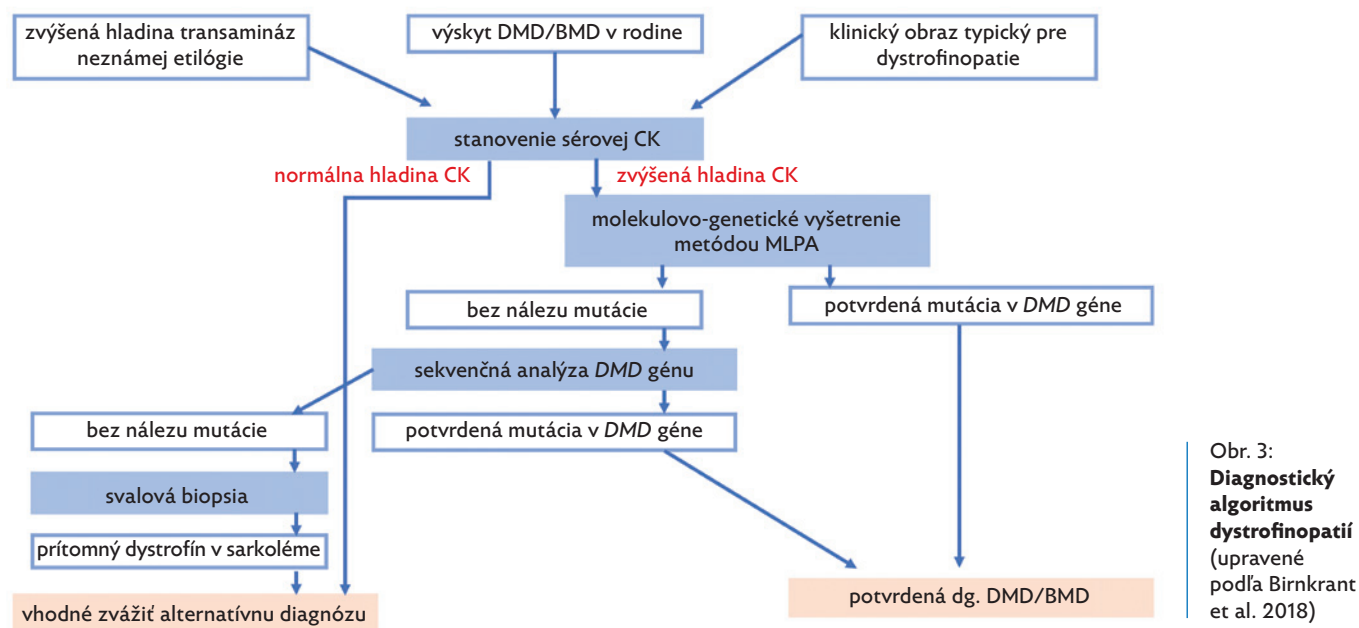
distálne mutácie DMD génu sú spájané s kognitívnym postihnutím pozorovaným u pacientov s Duchennovou svalovou dystrofiou. V súvislosti s postihnutím CNS je uvádzaná aj vyššia prevalencia epilepsie (6,3%) medzi DMD pacientami v porovnaní s prevalenciou epilepsie v detskej populácii. Aj v tomto prípade sa v patofyziológii vzniku epilepsie predpokladá význam izoform dystrofínu a ich rozdielnej regionálnej a subcelulárnej distribúcie. Štúdia s kohortou 14 DMD pacientov ukázala zvýšené riziko epilepsie (7,5%) u nosičov mutácie v oblasti medzi exónom 44 až 63 DMD génu, avšak ide o štúdiu s malým množstvom participantov.⁽¹⁹⁾

Hlavnú príčinu morbiditu a mortality DMD pacientov predstavujú respiračné komplikácie, ako je slabosť respiračných svalov, atelektázy, recidivujúce respiračné infekcie a respiračné zlyhanie. Progresívny pokles pľúcnych funkcií je pozorovaný od skorého adolescentného veku. Kardiologické postihnutie tvorí závažnú súčasť klinického obrazu DMD. Vzhľadom na zlepšujúci sa manažment respiračných funkcií je pozorovaný nárast úmrtí v dôsledku kardiálneho zlyhania. Manifestáciou kardiálneho postihnutia sú zmeny na EKG, rozvoj kardiomyopatií a arytmií. Napriek závažnému kardiálnemu postihnutiu môžeme zaznamenať mierny až asymptomatický klinický obraz ochorenia v dôsledku zníženej fyzickej aktivity u DMD pacientov.⁽²⁰⁾

V dôsledku zlepšovania kvality multidisciplinárneho manažmentu a zavedenia kortikosteroidov sa predlžuje priemerné prežívanie DMD pacientov. Jedna zo štúdií zaoberajúca sa mortalitou DMD pacientov porovnávala priemerné prežívanie DMD pacientov narodených v rokoch 1955–1969 s pacientami narodenými v rokoch 1970 až 1994. Autori pozorovali predĺženie priemerného prežívania DMD pacientov z 25,77 rokov na 40,95 rokov v skupine narodených po roku 1970.⁽²¹⁾

BECKEROVA SVALOVÁ DYSTROFIA

Beckerova svalová dystrofia patrí medzi dystrofinopatie s výraznou variabilitou fenotypu. Výskyt Beckerovej svalovej dystrofie v populácii je v porovnaní s DMD zriedkavejší. Medzi jednotlivcami nachádzame klasický fenotyp s pletencovým typom svalovej slabosti, ale aj zriedkavejšie formy ochorenia s klinickým obrazom krampov, myalgiami, myoglobínúriou alebo hyperCKémiou.⁽²²⁾ V klinickom obraze BMD pacientov môže dominovať kognitívne postihnutie, poruchy správania, ADHD alebo poruchy učenia.⁽²³⁾ Určitá variabilita je pozorovaná aj v nástupe samotného ochorenia – prvé príznaky sa objavujú medzi 3. až 20. rokom života, pričom priemerný vek pacienta je 12 rokov. Vzhľadom na zvyčajne miernejší priebeh ochorenia v porovnaní s DMD dochádza k strate samostatnej chôdze po 16. roku života a priemerný vek v čase smrti je okolo 40. roka života. Kardiálne zlyhanie patrí u pacientov s BMD medzi časté príčiny smrti.⁽¹²⁾ Z hľadiska kardiálneho postihnutia je úvod ochorenia typický dlhou asymptomatickou periódou, v ktorej môžeme zaznamenať asymptomatické arytmie, nešpecifické zmeny na EKG alebo asymptomatickú hypertrofiu kardiomyopatiu. Je potrebné zdôrazniť, že neexistuje korelácia medzi závažnosťou postihnutia kostrového svalstva



a kardiálnym postihnutím. V neskoršom období ochorenie sprevádza rozvoj závažných arytmií, hypertrofickej a dilatanej kardiomyopatie alebo zlyhanie srdca.⁽²⁴⁾

DMD-ASOCIOVANÁ DILATAČNÁ KARDIOMYOPATIA (X-VIAZANÁ DILATAČNÁ KARDIOMYOPATIA, X-LDCM)

Ochorenie sa najčastejšie manifestuje okolo 10. až 20. roku života progresívnym kongestívnym srdcovým zlyhaním v dôsledku dilatanej kardiomyopatie. V klinickom obraze sa u časti pacientov popisujú krampy alebo myalgie počas fyzickej aktivity, pričom svalová slabosť s atrofiami svalov nemusí byť konštantne prítomná.⁽²⁵⁾

PRENÁŠAČKY A ŽENY S FENOTYPOM DUCHENNOVEJ SVALOVEJ DYSTROFIE

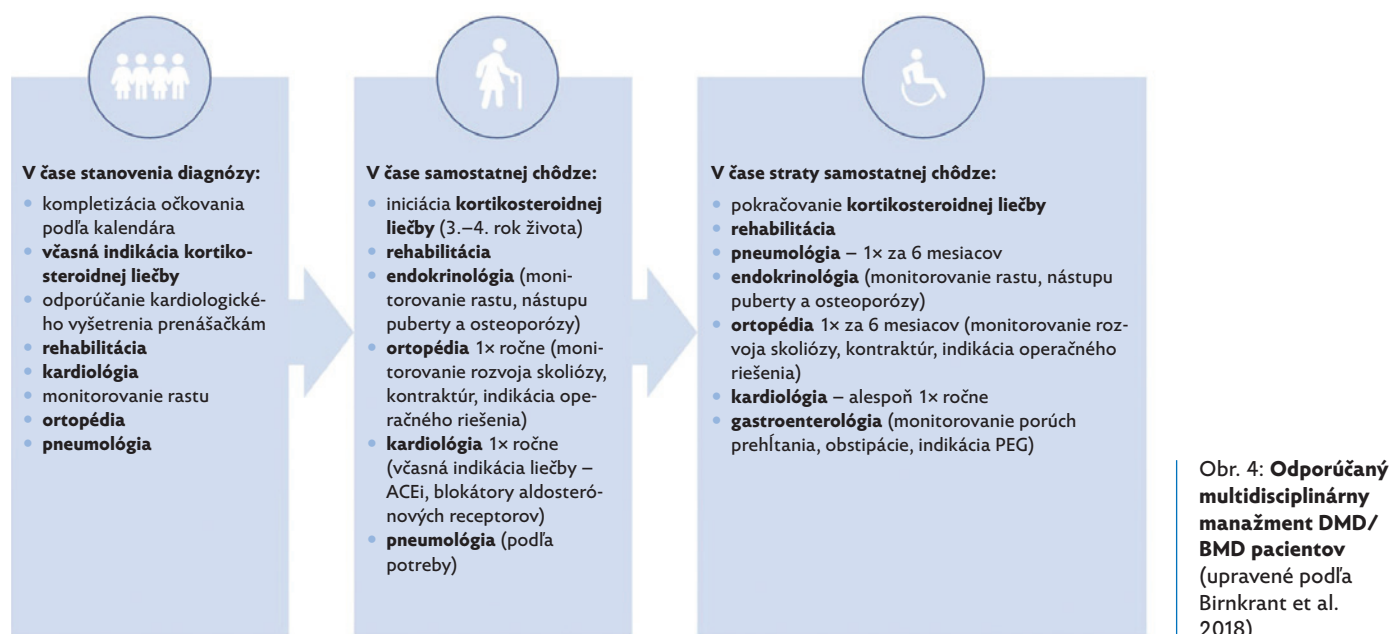
Dystrofinopatie patria z hľadiska dedičnosti medzi X-viazané ochorenia, s čím súvisí aj výskyt prenášačstva u pacientov ženského pohlavia. Vo väčšine prípadov ide o asymptomatické prenášačky DMD/BMD, avšak až u 40% prenášačiek DMD/BMD dochádza k rozvoju klinického obrazu (manifesting carriers – MCs).⁽²⁶⁾ U časti pacientiek je pozorovaný závažnejší priebeh typický pre svalové dystrofie, v ostatných prípadoch sa rozvíja skôr mierna svalová slabosť, opakované pády, chôdza po špičkách, ťažkosti pri vstávaní z podlahy alebo oneskorenie motorického vývoja. Hladina kreatínkinázy môže byť v norme alebo zvýšená – vyšetrenie kreatínkinázy tak predstavuje pomerne senzitivnú metódu určenú na skrínning prenášačiek DMD/BMD.⁽²⁷⁾ V prípade potvrdenia prenášačstva je odporúčané u pacientov doplniť

kardiologické vyšetrenie vo včasnom adolescentnom veku, ktoré by malo zahŕňať echokardiografiu a neinvazívne zobrazovacie vyšetrenie, ako je MR vyšetrenie srdca. V prípade normálneho kardiologického nálezu sa odporúča sledovanie vo frekvencii každých 3–5 rokov.⁽¹⁷⁾

V zriedkavých prípadoch sa môže Duchennova svalová dystrofia manifestovať aj u žien. Rozvoj fenotypu DMD vzniká ako následok delécie / chromozomálnej prestavby v oblasti Xp21.2, absencie X-chromozomu (napr. Turnerov syndróm), uniparentálnej dizómie, prítomnosti zloženej heterozygotnej mutácie v DMD géne alebo inaktívacie X-chromozómu.⁽¹²⁾

DIAGNOSTIKA A MANAŽMENT PACIENTOV

Diagnostika dystrofinopatií je založená na typickom klinickom obraze a výsledkoch pomocných vyšetrení (obr. 3). V laboratórnych vyšetreniach u pacientov nachádzame zvýšenú hladinu sérovej kreatínkinázy (CK), laktátdehydrogenázy (LD) spolu so zvýšenou hladinou transamináz (AST, ALT). U pacientov s DMD zvyčajne nachádzame zvýšenú hladinu CK viac ako 10× normy, u BMD viac ako 5× normy a u prenášačiek môže byť hladina CK v norme alebo až 10× zvýšená.⁽¹²⁾ Na základe nálezu elevácie sérových transamináz sú pacienti v mnohých prípadoch odosielaní na gastroenterologické ambulancie s potrebou opakovaných vyšetrení, ktoré zriedkavo končia až biopsiou pečene.⁽¹¹⁾ Sérové transaminázy (AST, ALT) nie sú špecifické hepatálne enzýmy a k ich uvoľneniu dochádza aj pri poškodení svalových vlákien. Eleváciu transamináz myogénneho pôvodu vždy sprevádza zvýšená hladina CK, pričom hladina GMT a bilirubínu je v referenčnom rozmedzí.⁽²⁸⁾ Ďalším diagnostickým krokom je v súčasnosti molekulárno-genetické vyšetrenie metódou MLPA za účelom identifikácie delécií a duplikácií v DMD géne. V prípade MLPA negatívneho



nálezu sa u pacientov dopĺňa sekvenčná analýza génu, ktorá má vyhľadať zriedkavejšie typy mutácií (bodové mutácie typu nonsense/missense, malé delécie, duplikácie alebo inzercie). Sekvenčnú analýzu možno realizovať Sangerovým sekvenovaním alebo metódou NGS – sekvenovaním novej generácie.⁽⁷⁾ V minulosti sa v diagnostike DMD/BMD uplatňovala svalová biopsia, ktorú v súčasnosti nahradili metódy molekulovej genetiky. Pri svalovej biopsii dochádza k stanoveniu prítomnosti dystrofínového proteínu v biopstickej vzorke pomocou imunohistochemie alebo metódou Western blot.⁽¹⁷⁾ V histopatologickom vyšetrení nachádzame nešpecifický obraz nekrózy a regenerácie svalových vlákien s variabilitou ich veľkosti, sprevádzané prítomnosťou vnútorných jadier a endomyziálnou fibrózou.⁽²⁹⁾

Rovnako ako svalová biopsia aj elektromyografia už v súčasnosti nepatrí do diagnostického algoritmu DMD/BMD. V EMG nachádzame myogénny nález charakterizovaný prítomnosťou spontánnej aktivity v zmysle fibrilácií a pozitívnych ostrých vĺn, zmenami potenciálov motorických jednotiek (krátkeho trvania s nízkou amplitúdou, často polyfázické potenciály motorických jednotiek) s ich predčasným náborom.⁽³⁰⁾

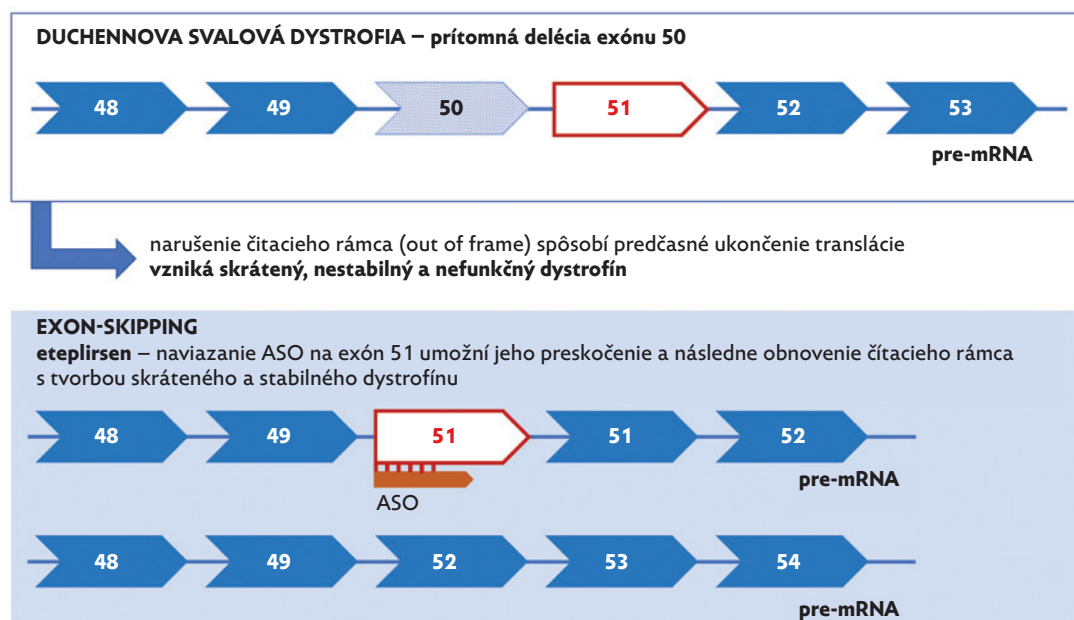
Napriek tomu, že DMD patrí medzi najčastejšie neuromuskulárne ochorenia detského veku, manažment pacientov by mal byť zabezpečený špecializovanými centrami pre neuromuskulárne ochorenia. Špecializované centrá pre neuromuskulárne ochorenia predstavujú ideálny nástroj na poskytovanie multidisciplinárnej starostlivosti o pacienta s ohľadom na aktuálne medzinárodné odporúčania (obr. 4). Pacientom zároveň umožňujú prístup k novým terapeutickým možnostiam. U DMD pacientov je pred výkonom v celkovej anestézii potrebné zohľadniť riziká súvisiace so samotnou anestéziou. Nie je pozorované zvýšené riziko rozvoja malígnej hypertermie v porovnaní s bežnou populáciou. Avšak pri použití depolarizujúcich anestetík

(napr. sukcinylcholin) a volatilných plynov (napr. sevofluran, desfluran, halotan) je u dystrofinopatií riziko rozvoja anestéziou indukovanej rhabdomyolýzy a hyperkalémie, preto sa ich použitie neodporúča.^(17,31) Očkovanie neuromuskulárnych pacientov nie je vo všeobecnosti spájané so zvýšeným rizikom. V prípade DMD pacientov s plánovanou chronickou kortikosteroidnou liečbou sa odporúča ukončenie vakcinácie podľa očkovacieho kalendára pred začatím samotnej liečby. Počas vysokodávkovej kortikosteroidnej liečby je možné očkovanie inaktivovanými vakcínami, avšak pri očkovaní živými vakcínami sa odporúča prerušiť liečbu na dobu aspoň 1 mesiaca. Súčasne sa odporúča pred začatím kortikosteroidnej liečby očkovanie proti VZV, ak nie je dôkaz o prekonaní ochorenia.⁽³²⁾

TERAPIA DMD/BMD PACIENTOV

Kortikosteroidná liečba

Použitie kortikosteroidov za účelom využitia ich protizápalového účinku je vo všeobecnosti považované za zlatý štandard v liečbe DMD pacientov. Medzi benefity dlhodobej kortikosteroidnej liečby zaraďujeme neskoršiu stratu samostatnej chôdze, zachovanie respiračných funkcií a motoriky na horných končatinách. V liečbe sa aktuálne využíva prednizón (v dávke 0,75 mg/kg/deň) a deflazacort (v dávke 0,9 mg/kg/deň), pričom štúdie potvrdili u oboch preparátov efekt na zvýšenie svalovej sily v porovnaní s placebom. Za účelom dosiahnutia maximálneho benefitu je dôležité načasovanie liečby – terapiu sa odporúča indikovať v čase pred signifikantným poklesom motorických schopností pacienta.⁽¹⁷⁾ Okrem uvedeného prednizónu a deflazacortu prebiehajú štúdie u DMD pacientov s kandidátnym syntetickým steroidom – vamorolonom.⁽³³⁾



Obr. 5: **Schematické znázornenie exon-skipping terapie** (upravené podľa Fortunato et al. 2021)

Terapeutické možnosti ovplyvnenia expresie dystrofínu

Posledné desaťročie prináša významné úspechy v oblasti gémovej liečby, čím výrazne mení pohľad na terapiu hereditárne podmienených neuromuskulárnych ochorení. Gémová terapia otvorila rôzne možnosti ovplyvnenia syntézy dystrofínového proteínu s cieľom obnovenia jeho tvorby a následného zmiernenia fenotypu ochorenia. V prípade potvrdenia nonsense mutácie *DMD* génu u časti pacientov možno využiť tzv. **nonsense supresiu**, ktorá bráni vzniku predčasného stop kodónu a následne ukončeniu translácie so vznikom skrátенého nefunkčného proteínu. Ataluren (predtým nazývaný tiež PTC124) predstavuje perorálne podávané liečivo zo skupiny aminoglykozidov. Od roku 2014 je schválený Food and Drug Administration (FDA) a European Medicines Agency (EMA) na liečbu DMD pacientov s nonsense mutáciou, pričom uvedenú mutáciu možno potvrdiť u približne 13% pacientov. Metaanalýza dvoch placebo kontrolovaných štúdií s atalurenom v trvaní 48 týždňov ukázala spomalenie progresie ochorenia, pričom signifikantný benefit bol zaznamenaný v skupine pacientov s dosiahnutým výsledkom 6-minútového testu chôdze (6MWD) v rozmedzí 300 až 400 metrov. U pacientov s miernejším fenotypom (6MWD > 400m) nebolo pozorované významné zlepšenie – pravdepodobne v dôsledku nedostatočnej dĺžky štúdie.⁽³⁴⁾

Ďalšiu potenciálnu možnosť ovplyvnenia syntézy dystrofínu predstavuje využitie **antisense oligonukleotidov** (ASO), ktoré umožňujú moduláciu expresie proteínu pomocou krátkych DNA komplementárnych oligonukleotidov. Napriek tomu, že potenciál ASO je v medicíne známy už dlho, v priebehu rokov bolo potrebné dosiahnuť ich vyhovujúcu stabilitu (tj. odolnosť voči pôsobeniu nukleáz), afinitu, dostatočný prienik do buniek a efektívnosť.⁽³⁵⁾ Aktuálne sa na Slovensku uvedený typ gémovej liečby využíva v terapii

inéno neuromuskulárneho ochorenia detského veku – spinálnej muskulárnej atrofie (nusinersen). V prípade DMD v súčasnosti prebiehajú viaceré klinické štúdie s rôznymi potenciálnymi antisense oligonukleotidmi – eteplirsén (exon 51 skipping), golodirsén (exon 53 skipping), casimersén (exon 45 skipping), viltolarsén (exon 53 skipping), DS-5141b (exon 45 skipping), SRP-5051 (exon 51 skipping) a suvodirsén (exon 51 skipping). Jednotlivé molekuly sa však medzi sebou odlišujú nie len v zložení, ale aj vo svojej efektívnosti a spektre nežiaducich účinkov.⁽³⁶⁾ Termín „exon skipping“ v tomto prípade vyjadruje naviazanie antisense oligonukleotidu na špecifický exón s následným preskočením delécie, pričom dochádza k zachovaniu čítacieho rámca a tvorby parciálne funkčného proteínu (obr. 5).⁽³⁷⁾ Aktuálne je v terapii DMD schválený americkou FDA eteplirsén (Exondys 51) od roku 2016, golodirsén (Vyondys 53) od roku 2019, casimersén (Amondys 45) od roku 2021 a viltolarsén (Vitepro) od roku 2020, pričom ani jeden z liekov nie je registrovaný v EÚ.

Možnosť jednoduchšej opravy poškodeného génu u hereditárne podmienených ochorení bola dlho považovaná skôr za fantáziu. Napriek tomu nám 21. storočie ponúka gémovú terapiu umožňujúcu náhradu alebo modifikáciu génov pomocou vektorov ako nový terapeutický nástroj v liečbe neuromuskulárnych ochorení. Za účelom transferu génov možno využiť **adeno-asociované vírusové vektory (AAV – gene replacement therapy)**, ktoré sú charakteristické vysokou schopnosťou infikovať rôzne cieľové tkanivá bez potreby integrácie bunkového genómu.⁽³⁸⁾ Vzhľadom na veľkosť dystrofínového génu, ktorá presahovala možnosti AAV, bol navrhnutý tzv. mini- a mikrodystrofín. Aktuálne prebiehajúce štúdie s využitím systémovej AAV mikrodystrofín gémovej liečby demonštrujú zlepšenie motorických funkcií pacienta pri súčasnej zvýšenej expresii mikrodystrofínu v biopsických vzorkách. Medzi nežiadúcimi účinkami sú uvádzané

trombocytopenie, akútne obličkové zlyhanie, zvýšenie GMT, atypický hemolyticko-uremický syndróm alebo vracanie.⁽³⁶⁾

Ďalšie potenciálne terapeutické ciele

V terapii DMD/BMD majú svoje miesto aj liečivá, ktorých primárny účinok nie je zameraný na ovplyvnenie expresie dystrofinu. Medzi nádejnú terapeutickú skupinu patria **inhibitory/blokátory myostatínu** (napr. intravenózna monoklonálna protilátka domagrozumab, solubilný ActRIIB ligand alebo taldefgropbep- α), ktoré však nepreukázali svoju efektivitu v doteraz realizovaných štúdiách.⁽³⁹⁾ Medzi ďalšie zvažované liečiva patria napr. antioxidanty (napr. idebenon), selektívne modulátory androgénových receptorov (SMARs) alebo **inhibitory nukleárneho faktoru – kappa B**.

ZÁVER

Dystrofinopatie patria medzi najčastejšie nervosvalové ochorenia. S rýchlo pribúdajúcimi terapeutickými možnosťami je veľmi dôležité správne a rýchle stanovenie diagnózy, čo otvára možnosti nie len nových terapeutických stratégií, ale aj otázku potreby novorodeneckého skrínningu DMD. V niektorých štátoch prebehli pilotné programy založené na stanovení hladiny sérovej kreatínkinázy v rámci novorodeneckého skrínningu. Okrem úspešne diagnostikovaných DMD pacientov súčasne odhalili aj možné nedostatky skrínningu, akými sú falošne pozitívne nálezy hyperCKémie v novorodeneckom veku. Vyšetrenie kreatínkinázy však vidíme ako veľmi užitočné a odporúčame ho zaradiť ako vyšetrenie u všetkých chlapcov vo veku 4–6 mesiacov a u tiež u detí s oneskorením PMV a hypotóniou. |

LITERATÚRA

1. **Thangarajh M.** The Dystrophinopathies. Continuum (Minneapolis Minn) 2019; 25(6): 1619–1639.
2. **Duan D, Goemans N, Takeda S, et al.** Duchenne muscular dystrophy. Nat Rev Dis Primers 2021; 7(1): 1–19.
3. **Crisafulli S, Sultana J, Fontana A, et al.** Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis 2020; 15(1): 141.
4. **Tyler KL.** Origins and early descriptions of “Duchenne muscular dystrophy”. Muscle Nerve 2003; 28(4): 402–422.
5. **Mrázová L.** Duchennova svalová dystrofia – patogeneza, klinický obraz, diagnostika, aktuálne možnosti terapie. Neurológia 2016; 11(1): 13–15.
6. **Gieron-Korthals M, Fernandez R.** New developments in diagnosis, treatment, and management of Duchenne muscular dystrophy. Adv Pediatr 2020; 67: 183–196.
7. **Petrovič R, Fischerová K, Chandoga J.** Duchennova muskulárna dystrofia – diagnostika a štruktúra molekulárno-genetických patológií na Slovensku. Neurológia. 15(1): 25–28.
8. **Doorenweerd N.** Combining genetics, neuropsychology and neuroimaging to improve understanding of brain involvement in Duchenne muscular dystrophy – a narrative review. Neuromuscul Disord 2020; 30(6): 437–442.
9. **Naidoo M, Anthony K.** Dystrophin Dp71 and the Neuropathophysiology of Duchenne Muscular Dystrophy. Mol Neurobiol 2020; 57(3): 1748–1767.
10. **Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K.** The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. J Med Genet 2016; 53(3): 145–151.
11. **Flanigan KM.** Duchenne and Becker muscular dystrophies. Neurol Clin 2014; 32(3): 671–688, viii.
12. **Brandsema JF, Darras BT.** Dystrophinopathies. Semin Neurol 2015; 35(4): 369–384.
13. **Yiu EM, Kornberg AJ.** Duchenne muscular dystrophy. J Paediatr Child Health 2015; 51(8): 759–764.
14. **Shrestha S, Munakomi S.** Gower Sign. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2022. Accessed March 9, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540973/>
15. **Torriani M, Townsend E, Thomas BJ, et al.** Lower leg muscle involvement in Duchenne muscular dystrophy: an MR imaging and spectroscopy study. Skeletal Radiol 2012; 41(4): 437–445.
16. **Bello L, Morgenroth LP, Gordish-Dressman H, et al.** DMD genotypes and loss of ambulation in the CINRG Duchenne Natural History Study. Neurology 2016; 87(4): 401–409.
17. **Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al.** Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. Lancet Neurol 2018; 17(4): 347–361.
18. **Ricotti V, Mandy WPL, Scoto M, et al.** Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. Dev Med Child Neurol 2016; 58(1): 77–84.
19. **Pane M, Messina S, Bruno C, et al.** Duchenne muscular dystrophy and epilepsy. Neuromuscul Disord 2013; 23(4): 313–315.
20. **Shih JA, Folch A, Wong BL.** Duchenne muscular dystrophy: the heart of the matter. Curr Heart Fail Rep 2020; 17(3): 57–66.
21. **Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, et al.** The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. Orphanet J Rare Dis 2017; 12(1): 79.
22. **Yuan R, Yi J, Xie Z, et al.** Genotype-phenotype correlation in Becker muscular dystrophy in Chinese patients. J Hum Genet 2018; 63(10): 1041–1048.
23. **Ferrero A, Rossi M.** Cognitive profile and neuropsychiatric disorders in Becker muscular dystrophy: A systematic review of literature. Neurosci Biobehav Rev 2022; 137: 104648.
24. **Finsterer J, Stöllberger C.** Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. Can J Cardiol 2008; 24(10): 786–792.
25. **Nakamura A.** X-linked dilated cardiomyopathy: a cardiospecific phenotype of dystrophinopathy. Pharmaceuticals (Basel) 2015; 8(2): 303–320.
26. **Imbornoni L, Price ET, Andrews J, et al.** Diagnostic and clinical characteristics of early-manifesting females with Duchenne or Becker muscular dystrophy. Am J Med Genet A 2014; 164A(11): 2769–2774.
27. **Zhong J, Xie Y, Bhandari V, et al.** Clinical and genetic characteristics of female dystrophinopathy carriers. Mol Med Rep 2019; 19(4): 3035–3044.
28. **Špalek P.** HyperCKémia – etiológia, klinický význam a diferenciálna diagnostika. Via practica 2008; 15: 259–264.
29. **Bednařík J.** Svalové dystrofie. Neurol Praxi 2004; 3: 137–141.
30. **Paganoni S, Amato A.** Electrodiagnostic evaluation of myopathies. Phys Med Rehabil Clin N Am 2013; 24(1): 193–207.
31. **van den Bersselaar LR, Riazi S, Snoeck M, et al.;** Anaesthesia and Neuro-muscular Disorders Working Group. 259th ENMC international workshop: Anaesthesia and neuromuscular disorders 11 December, 2020 and 28–29 May 2021. Neuromuscul Disord 2022; 32(1): 86–97.
32. **Golli T, Kastrin A, Pokorn M, Renner-Primec Z.** Immunosuppression and immunization: Vaccination in pediatric patients with neuromuscular diseases treated with steroids or immune-modulating drugs. Eur J Paediatr Neurol 2021; 35: 158–164.
33. **Mah JK, Clemens PR, Guglieri M, et al.** Efficacy and safety of vamorolone in Duchenne muscular dystrophy: a 30-month nonrandomized controlled open-label extension trial. JAMA Netw Open 2022; 5(1): e2144178.
34. **Campbell C, Barohn RJ, Bertini E, et al.** Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. J Comp Eff Res 2020; 9(14): 973–984.
35. **Brenner D, Ludolph AC, Weishaupt JH.** Gene specific therapies – the next therapeutic milestone in neurology. Neurol Res Pract 2020; 2: 25.
36. **Fortunato F, Rossi R, Falzarano MS, Ferlini A.** Innovative therapeutic approaches for Duchenne muscular dystrophy. J Clin Med 2021; 10(4): 820.
37. **Shieh PB.** Emerging strategies in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Neurotherapeutics 2018; 15(4): 840–848.
38. **Mendell JR, Al-Zaidy SA, Rodino-Klapac LR, et al.** Current clinical applications of in vivo gene therapy with AAVs. Mol Ther 2021; 29(2): 464–488.
39. **Rybalka E, Timpani CA, Debruin DA, et al.** The failed clinical story of myostatin inhibitors against Duchenne muscular dystrophy: Exploring the biology behind the battle. Cells 2020; 9(12): E2657.

SOUBORNÝ REFERÁT

Gregor Mendel a řízení růstu dítěte: geny, molekuly a pediatrická klinická praxe

Gregor Mendel and regulation of child's growth: genes, molecules, and paediatric clinical routine

Ledjona Toni*, Lukáš Plachý*, Shenali Anne Amaratunga*, Petra Dušátková, Aneta Kodytková, Stanislava Koloušková, Štěpánka Průhová, Jan Lebl

Pediatrická klinika
2. lékařské fakulty UK
a Fakultní nemocnice v Motole,
Praha

SOUHRN

Toni L, Plachý L, Amaratunga SA, Dušátková P, Kodytková A, Koloušková S, Průhová Š, Lebl J. Gregor Mendel a řízení růstu dítěte: geny, molekuly a pediatrická klinická praxe

Růst člověka je řízen z 80 % geneticky, jen 20 % se na něm podílejí vlivy prostředí. Pro růst jsou klíčové geny kódující proteohormony a podobné molekuly (růstový hormon, IGF-1, IGF-2, acidolabilní podjednotku ALS), hormonální receptory (receptor pro růstový hormon, pro IGF a pro spouštěcí hormony hypofýzy – GHRH a ghrelin) a v omezené míře enzymy (PAPPA2). Důležité jsou geny pro transkripční faktory, které řídí morfogenezi (kaskáda sonic hedgehog a další) a diferenciaci adenohypofýzy (PROP1, POU1F1), ale také geny kódující transkripční faktory chondrocytů (SHOX). Ze strukturálních molekul jsou v popředí zájmu součásti chrupavčité mezibuněčné matrix (geny pro aggrecan, kolageny, matrilin, fibrilin a další). Spektrum genů zodpovědných jak za závažné růstové poruchy, tak za běžnou variabilitu růstu doplňují geny pro parakrinní signalizaci chondrocytu (systém FGFR3/NPR2), pro nitrobuněčnou signalizaci (Ras-MAPK kaskáda, JAK-STAT signální dráha) a pro fundamentální nitrobuněčné procesy, mezi které patří regulace epigenetických modifikací DNA a kontrola integrity DNA. Genetické testování má dvojí smysl: okamžitý, protože přináší důležitou informaci pro pacienta a jeho rodinu o podstatě odchylky, o jejím budoucím vývoji a o dědičném přenosu – a dlouhodobý, protože pomáhá porozumět mechanismu nemoci a navrhnout nové terapie.

Klíčová slova: Mendel, geny, regulace longitudinálního růstu, hypofýza, chondrocyt

SUMMARY

Toni L, Plachý L, Amaratunga SA, Dušátková P, Kodytková A, Koloušková S, Průhová Š, Lebl J. Gregor Mendel and regulation of child's growth: genes, molecules, and paediatric clinical routine

Determination of human growth is mostly genetic (80%) and only partially environmental (20%). The key genes regulating growth include genes encoding proteohormones and related molecules (growth hormone, IGF-1, IGF-2, acid-labile subunit ALS), hormonal receptors (receptors for growth hormone, IGF and pituitary releasing hormones – GHRH and ghrelin), with a limited role of enzymes (PAPPA2). Genes encoding transcription factors regulate pituitary morphogenesis (sonic hedgehog cascade and others) and differentiation (PROP1, POU1F1) and also chondrocytes (SHOX). Structural molecules include components of cartilaginous extracellular matrix (genes encoding aggrecan, collagens, matrilin, fibrillin and others). The spectrum of genes responsible for both severe growth failure and minor variability of height includes genes for paracrine chondrocyte signalisation (FGFR3/NPR2 system), for intracellular signalisation (Ras-MAPK cascade, JAK-STAT signalling pathway) and for fundamental intracellular processes – regulation of DNA epigenetic modifications and control of DNA integrity. Genetic testing offers dual benefits: Immediate, as it bears an important information for the patient and his/her family about the disease nature, its future outcome and its inheritance – and a long-term – each testing contributes to understanding of disease mechanisms and to proposing novel therapies.

Key words: Mendel, genes, regulation of longitudinal growth, pituitary, chondrocyte

*tito tři autoři přispěli ke vzniku článku stejnou měrou

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.
Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha
jan.lebl@lfmotol.cuni.cz

Gregor Johann Mendel představil výsledky svých experimentů a základní zákony dědičnosti na setkání Brněnského přírodovědného spolku (Naturforschendes Verein in Brunn) v roce 1865.⁽¹⁾ O několik let později, v roce 1869, objevil Friedrich Miescher v jádře buňky sloučeninu s nejasnou funkcí – deoxyribonukleovou kyselinu (DNA). V roce 1896 začal Archibald Edward Garrod studovat původ alkaptonurie – nápadné enzymatické poruchy. Nositelé patogenní varianty genu *HGD*, který kóduje enzym homogentisát 1,2-dioxygenázu, vylučují moč tmavnoucí na vzduchu. Na příkladu alkaptonurie ukázal, že enzymatické poruchy se v rodinách přenášejí podle Mendelových zákonů dědičnosti. Mendelovy zákony přenesl do klinické medicíny.⁽²⁾

V roce 1941 George Beadle a Edward Tatum prokázali, že geny kódují proteiny a předložili hypotézu „jeden gen = jeden protein“. Nastával zlatý věk genetiky. V roce 1953 Francis Crick a James Watson rozpoznali dvoušroubovici DNA jako nositelku genetické informace a za svůj objev byli oceněni Nobelovou cenou. V roce 1958 Crick navrhl systém tripletů jako klíčový princip zápisu genetické informace v DNA, rozpoznal výkonnou roli molekuly RNA a definoval „centrální dogma“ transkripce a translace genetické informace.

V roce 1961 další budoucí nobelista Marshall Nirenberg, mladý biochemik v americkém Národním institutu kloubních a metabolických onemocnění, identifikoval první triplet kódující aminokyselinu (TTT pro fenylalanin) a v následujících pěti letech se osobně přičinil o identifikaci kompletní sady 64 tripletů.⁽³⁾ Začalo čtení genetické informace.

V roce 1972 Walter Fiers určil první genovou sekvenci a Fred Sanger v roce 1977 přečetl genom prvního celého organismu, fágu Phi-X174. Jeho tým v roce 1981 sekvenoval genom lidské mitochondrie.

Na přelomu tisíciletí byla postupně publikována sekvence celého lidského genomu jako výsledek jednoho z nejambicióznějších vědeckých projektů historie biomedicíny – Human Genome Project.⁽⁴⁾ Díky technikám sekvenování nové generace (NGS) poznáváme v posledním desetiletí téměř každý týden funkce dalších a dalších genů, stále lépe rozumíme etiopatogenezi geneticky přenosných znaků, vývojových a funkčních variant i skutečných nemocí a umíme je mnohem lépe diagnostikovat a některé z nich cíleně léčit.

GENY, BÍLKOVINY A RŮST DÍTĚTE

Poznávání spektra strukturálních i funkčních proteinů a jejich biologické úlohy v lidském organismu krok za krokem odhalovalo podstatu biologických procesů.

Geny kódují: (1) proteohormony, (2) hormonální receptory, (3) enzymy, (4) transkripční faktory, (5) strukturální proteiny, (6) parakrinní regulační molekuly a jejich receptory, (7) nitrobuněčné signální molekuly, (8) molekuly řídící epigenetické modifikace – které řídí strukturu a přístupnost chromatinu, acetylaci a metylaci histonů či metylaci DNA, (9) reparační molekuly potřebné k zachování integrity DNA, (10) řadu dalších. Tyto jednotlivé skupiny proteinů se uplatňují také v řízení longitudinálního růstu člověka.



Obr. 1: Dívka s patogenní variantou *GH1* genu. Pro děti s těžkým deficitem růstového hormonu je typický vpáčený kořen nosu a široce prominující čelo. (foto archiv autorů)

Genetické testování má dvojí smysl. Okamžitý – protože přináší důležitou informaci pro pacienta a jeho rodinu o podstatě poruchy, o jejím budoucím vývoji a dědičném přenosu. A dlouhodobý – protože pomáhá porozumět mechanismu nemoci a vývojových odchylek a navrhnout nové léčebné postupy.

PROTEOHORMONY

Prvními kandidáty při hledání genetické podmíněnosti růstu byly geny, které kódují cirkulující hormony s přímým vlivem na tělesný růst. Patří mezi ně gen *GH1* pro molekulu **lidského růstového hormonu** a geny *IGF1* a *IGF2*, které kódují oba růstové faktory podobné inzulinu – IGF-1 a IGF-2.

Těžký **izolovaný deficit růstového hormonu** (IGHD) je vzácnou nemocí s incidencí 1 : 4000 až 1 : 10 000.⁽⁵⁾ Patogenní varianty *GH1* genu jsou málo častou příčinou IGHD. Autozomálně recesivní přenos IGHD byl nejdříve prokázán u dětí s homozygotní **delecí celého *GH1* genu**.⁽⁶⁾ Děti s delecí genu *GH1* mají nulové hladiny růstového hormonu a těžce zaostávají v růstu od prvního půlroku života. Některé z nich při léčbě růstovým hormonem začnou vytvářet neutralizační protilátky, protože si vůči molekule růstového hormonu nevyvinuly imunologickou toleranci (obr. 1).

Patogenní varianty genu *IGF1* byly u člověka dlouho považované za neslučitelné s přežitím, i když knock-out model myši s chybějícím *Igf1* genem je dlouho známý a přežití umožňuje. Až v roce 1996 Woods se spolupracovníky popsala 15letého chlapce s částečnou delecí *IGF1*. Po těžké intrauterinní růstové restrikci (37. t.t., 1400 g / 38 cm, obvod hlavy 27 cm) následovala postnatálně závažná růstová retardace spojená s progredující mikrocefálií, senzorieurální hluchotou a mentálním deficitem (obr. 2).⁽⁷⁾

IGF-1 cirkuluje v krvi převážně ve formě ternárního komplexu – ve spojení s vazebným proteinem IGFBP-3 a s acidolabilní podjednotkou (ALS). Tento ternární komplex chrání IGF-1 před rychlou degradací, významně prodlužuje jeho biologický poločas, a zajišťuje tak jeho dlouhodobé



Obr. 2: První pacient s prokázanou delecí *IGF1* genu ve věku 15 let. Převzato ze⁽⁷⁾

a vyvážené působení. Zatímco v genu *IGFBP3* dosud patogenní varianty popsány nebyly, patogenní varianty genu *IGFALS*, který kóduje molekulu ALS, způsobují mírnou až střední růstovou retardaci a mohou se přenášet autozomálně dominantně (monoalelicky).⁽⁸⁾

Molekula IGF-2 je důležitá zejména pro intrauterinní růst. Expresí genu *IGF2* je narušena u nejčastější varianty **Silverova–Russelova syndromu (11p15-SRS)**, v tomto případě ale jde o imprintingovou poruchu, nikoliv o mendelovskou dědičnost. Nedávno byla nalezena autozomálně dominantně přenesená patogenní varianta genu *IGF2*. Klinický obraz a růstový vzorec intrauterinní růstové restrikce s pomalým růstem v dětství se podobá Silverovu–Russelovu syndromu, nejsou vyznačené další známky syndromu.⁽⁹⁾

Zatím nebyly nalezeny patogenní varianty v genech, které kódují regulátory hypofyzární sekrece růstového hormonu – GHRH, somatostatin a ghrelin.⁽¹⁰⁾



Obr. 3: Fenotyp chlapce s necitlivostí k růstovému hormonu (Laronovým syndromem) v důsledku patogenní varianty *GHR* genu (foto laskavě poskytl prof. M. Savage ze svého archivu)

HORMONÁLNÍ RECEPTORY

Patogenní varianty genu *GHR*, který kóduje **receptor pro lidský růstový hormon**, jsou příčinou **necitlivosti k růstovému hormonu**, pro kterou se vžil název Laronův syndrom – na počest objevitele této poruchy, žijícího klasika dětské endokrinologie prof. Zvi Laron z Izraele, který ji popsal již v roce 1966 v populaci aškenázských Židů (obr. 3).⁽¹¹⁾ Nositelé poruchy měli vysoké hladiny růstového hormonu, ale nízké IGF-1. Podávání růstového hormonu po dobu 7 dnů hladinu IGF-1 nezvýšilo.⁽¹²⁾ Její molekulární podstata – neschopnost vazby růstového hormonu na receptor – byla prokázána v roce 1984.⁽¹³⁾

Stejná porucha byla rozpoznána v židovských i arabských populacích severní Afriky, Blízkého východu a v importované podobě v několika vesnicích v ekvádorských Andách. V oblastech se zvýšeným výskytem je příčinou kombinace příbuzenských sňatků a tzv. efektu zakladatele – tedy vznik patogenní varianty u dávného předka, od kterého se varianta začala šířit v uzavřených populacích. Úlohu konsanguinity v hledání molekulární podstaty autozomálně recesivně podmíněných onemocnění, včetně porušené regulace růstu, jsme nedávno popsali v souborném článku, ze kterého částečně čerpá i tento přehled.⁽¹⁴⁾

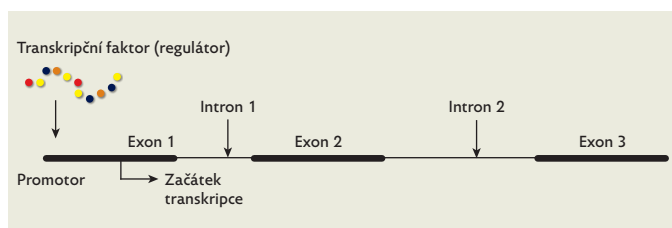
Gen *GHRHR* kóduje **receptor pro growth hormone-releasing hormone (GHRH)**. Tento receptor se exprimuje na somatotrofních buňkách adenohypofýzy a jeho stimulace prostřednictvím molekuly GHRH je předpokladem pro syntézu a sekreci růstového hormonu. Patogenní varianty *GHRHR* tedy vedou ke geneticky odlišné, ale klinicky podobné formě **izolovaného deficitu růstového hormonu**. Tato porucha byla poprvé popsána u sourozenecké dvojice z konsanguinní rodiny v Indii⁽¹⁵⁾ a následně ve větším rozsahu u dětí i dospělých ze dvou vesnic v provincii Sindh v jižním Pákistánu – opět v důsledku kombinace efektu zakladatele a konsanguinity. Nositelé poruchy mají extrémně nízkou tělesnou výšku, prominující čelo, jsou obézní, ale zpravidla nemají jiné zdravotní problémy a jsou fertilní.⁽¹⁶⁾ V jiných populacích jsou patogenní varianty *GHRHR* vzácné, ale při cíleném vyšetřování je lze mezi osobami s těžkým izolovaným deficitem růstového hormonu občas nalézt.

V nedávné době byl popsán také deficit růstového hormonu způsobený patogenní variantou genu *GHSR* (growth hormone secretagogue receptor), který kóduje receptor pro ghrelin – druhý ze „spouštěcích“ hormonů, který se podílí na řízení somatotrofních buněk hypofýzy.⁽¹⁷⁾

Gen *IGFR* kóduje receptor pro obě molekuly IGF – pro IGF-1 i IGF-2. Jeho monoalelické patogenní varianty jsou spojené s malým vzrůstem, který se v rodinách může dědit autozomálně dominantně. Jedná se o jednu z poměrně častých geneticky podmíněných forem familiárně malého vzrůstu s různým stupněm závažnosti podle tíže genové mutace.⁽¹⁸⁾

ENZYMY

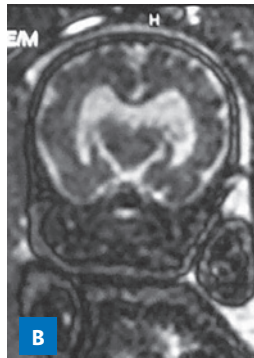
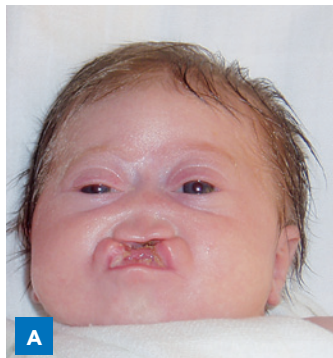
Enzymy se v regulaci růstu uplatňují omezeně, protože na rozdíl od steroidních a tyreoidálních hormonů je syntéza proteohormonů na enzymech nezávislá.



Obr. 4: Schematické znázornění funkce transkripčního faktoru. Transkripční faktor (regulátor) se váže na promotor cílového genu. Touto vazbou indukuje (případně potlačuje) transkripci tohoto genu.



Obr. 7: Příznačný faciální fenotyp při mutaci *POU1F1* genu. Chlapec měřil ve věku 2,5 roku 70 cm, měl růstový hormon po stimulaci 0,6 µg/l, centrální hypotyreózu a hladinu prolaktinu pod dolní hranici detekce. (foto archiv autorů)



Obr. 5: Dívka se semilobární holoprosencefalií v důsledku mutace *SHH* genu. Narodila se s rozštěpem rtu a patra, deformací nosu, hypotelorismem, mikrocefalií a závažnou deformací mozku. Trpěla poruchami termoregulace, neurogení hypernatremií, deficitem ACTH, ale zejména progredujícími křečemi s apnoickými pauzami a desaturacemi na podkladě heteropie mozkové tkáně. A – ve věku 2 měsíců. B – fetální MR v gestačním věku 30 týdnů. (foto archiv autorů)

Jednou z mála výjimek je nedávno objevený enzym PAPP2 (pregnancy-associated plasma protein A2), kódovaný genem *PAPP2*. Tento enzym štěpí ternární komplex IGF-1/IGFBP3/ALS a zajišťuje dostupnost a biologickou účinnost volného IGF-1. Děti s bialelickými patogenními variantami genu *PAPP2* špatně rostou, přestože mají nápadně vysoké



Obr. 6: Fenotyp sedmiletého chlapce, který je složeným heterozygotem s dvěma patogenními variantami *PROP1* genu. Měří 99 cm (– 4,5 SD), výškový věk odpovídá 3,4 roku. (foto archiv autorů)

TRANSKRIPČNÍ FAKTORY

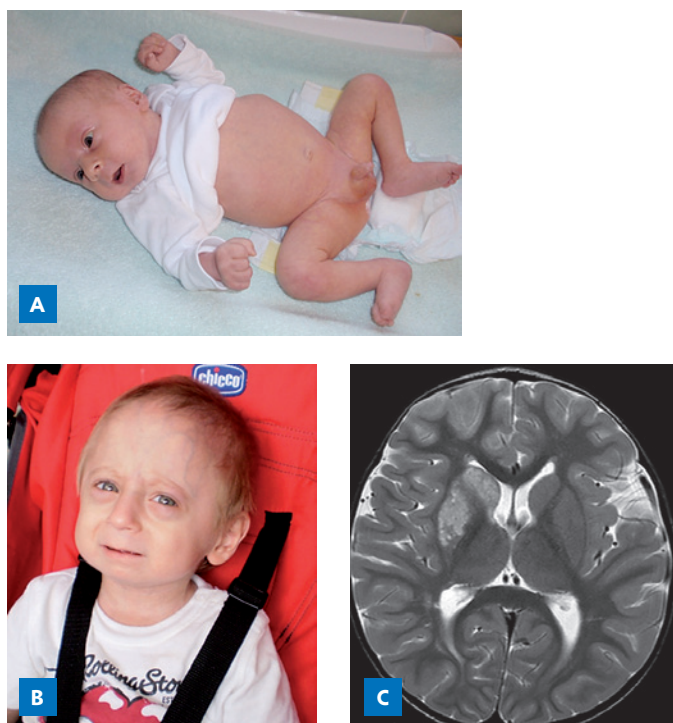
Morfogeneze hypofýzy je součástí embryonálního vývoje středočárových struktur mozku, očí, zrakových nervů, chiasmatu a zrakových drah. Tento proces koordinuje kaskáda transkripčních faktorů, která v dokonalé souhře zajišťuje časově ohraničenou transkripci cílových genů a diferenciaci buněčných populací, které utvářejí struktury CNS (obr. 4). Čím dříve ve vývoji nastává porucha, tím závažnější dysmorphie vznikají – od **anencefalie** přes **kyklopii**, **anoftalmii**, různě vyjádřené formy **holoprosencefalie** (obr. 5) až po nezřídka klinicky málo nápadný obraz **septo-optické dysplazie**. Tyto poruchy jsou spojeny s variabilními formami hypopituitarismu – **izolovaného deficitu růstového hormonu** (IGHD) či **kombinovaného deficitu hypofyzárních hormonů** (CPHD).⁽²⁰⁾

Typickou příčinou poruchy morfogeneze hypofýzy jsou patogenní varianty genů kaskády sonic hedgehog (*SHH*, *PTCH1*, *GLI2*) a dále např. genů *OTX2*, *FGF8*, *HESX1*, *RIEG*, *SOX2*, *SOX3*, *LHX3*, *LHX4* a *FOXA2*, které kódují jednotlivé transkripční faktory.^(11,21)

Na morfogenezi hypofýzy navazuje **diferenciace hypofýzy** – vznik pěti buněčných linií se specifickou hormonální produkcí, tedy somatotrofů (růstový hormon), tyreotrofů (TSH), gonadotrofů (FSH, LH), kortikotrofů (ACTH) a laktotrofů (prolaktin). Tuto fázi koordinují především transkripční faktory kódované geny *PROP1* a *POU1F1*. Patogenní varianty *PROP1* jsou nejčastější příčinou kombinovaného deficitu hypofyzárních hormonů ve střední a východní Evropě (obr. 6).^(22–24)

Bialelická patogenní varianta genu *POU1F1* (původně nazvaného *PIT1*) byla poprvé popsána v roce 1992 u dvou sester z konsanguinní rodiny s klinickým obrazem podobným kretenismu. Dívky měly téměř nulové hladiny růstového hormonu, TSH a prolaktinu. Na tomto příkladu se podařilo poprvé prokázat, že defekt transkripčního faktoru ovlivní transkripci několika cílových genů (obr. 7).⁽²⁵⁾

Transkripční faktory se uplatňují nejen v embryonálním a fetálním vývoji tkání a orgánů, ale mohou být



Obr. 8: Chlapec s Hutchinsonovou–Gilfordovou progerií (HGPS) v důsledku patogenní varianty genu *LMNA*. A – ve věku 1 měsíc. B – ve věku 3 roky. C – příčinou smrti ve 4 letech byla ischemie oblasti bazálních ganglií vpravo a kortexu a subkortikálních oblastí frontálního laloku vpravo. (foto archiv autorů)

i předpokladem jejich další funkce. Jedním z příkladů je *SHOX* protein, který je kódován genem *SHOX* – short stature homeobox-containing gene na X chromozomu. Ten je potřebný pro správnou funkci chondrocytů v růstové chrupavce. I když jeho přesná úloha není jasná, je zřejmé, že homozygotní mutace způsobují těžkou kostní dysplazii Langerova typu, zatímco monoalelické patogenní varianty stejně jako chybění genu u Turnerova syndromu vyvolají růstovou poruchu, která je někdy spojena s mírnou mezomelickou kostní dysplazií a s Madelungovou deformitou předloktí.^(26,27)

STRUKTURÁLNÍ MOLEKULY

Longitudinální růst probíhá v chrupavčité **epifyzární růstové ploténce**. Ta je efektorovou tkání, která zajišťuje prodlužování dlouhých kostí, zvyšování tělesné délky a výšky. Chondrocyty epifyzární růstové chrupavky procházejí řízenou buněčnou diferenciací z pluripotentních progenitorových buněk směrem k rychle proliferujícím buňkám a konečně k chondrocytům hypertrofické zóny novotvořené kosti.

Aktivní chondrocyty růstové chrupavky secernují chrupavčitou matrix, mezibuněčnou strukturu bohatou na kolageny a proteoglykany s řadou funkčních molekul významných pro tělesný růst.⁽¹¹⁾

Gen *ACAN* kóduje bílkovinnou část proteoglykanu **aggrecan**. Aggrecan je hydrofilní proteoglykan, který přispívá

k pružnosti chrupavky a podílí se na absorpci dynamického zatížení kloubů, kostí i páteře. Monoalelické patogenní varianty genu *ACAN* vedou ke klinickému obrazu familiárně malého vzrůstu, který může být u dospělých nositelů poruchy spojen s časnými kloubními a páteřními obtížemi.⁽²⁸⁾

Mezi další součásti mezibuněčné matrix patří některé **kolageny, fibrilin a matrilin**, kódované geny *COL2A1*, *COL9A1*, *COL10A1*, *COL11A1*, *FBN1*, *MATN3*.^(26,29,30) Patogenní varianty těchto genů v heterozygotní (monoalelické) formě způsobují mírnější růstovou poruchu, která může být dominantně dědičná (familiárně malý vzrůst). Homozygotní (bialelické) mutace se vyskytují častěji v konsanguinních rodinách – např. mutace *MATN3* způsobuje těžkou formu autozomálně recesivní spondyloepimetafyzeální dysplazie (SEMD).⁽³¹⁾

Také poruchy strukturálních proteinů mimo epifyzární chrupavku mohou způsobit růstovou poruchu. Jedním z nich je lamin, protein tvořící vnitřní skelet membrány buněčného jádra. Je kódován genem *LMNA*. Některé patogenní varianty *LMNA* způsobují velmi závažný klinický obraz **Hutchinsonovy–Gilfordovy progerie**, syndromu předčasného stárnutí, který vede k časným úmrtím v důsledku cévních mozkových příhod (obr. 8).⁽³²⁾

PARAKRINNÍ REGULAČNÍ MOLEKULY A JEJICH RECEPTORY

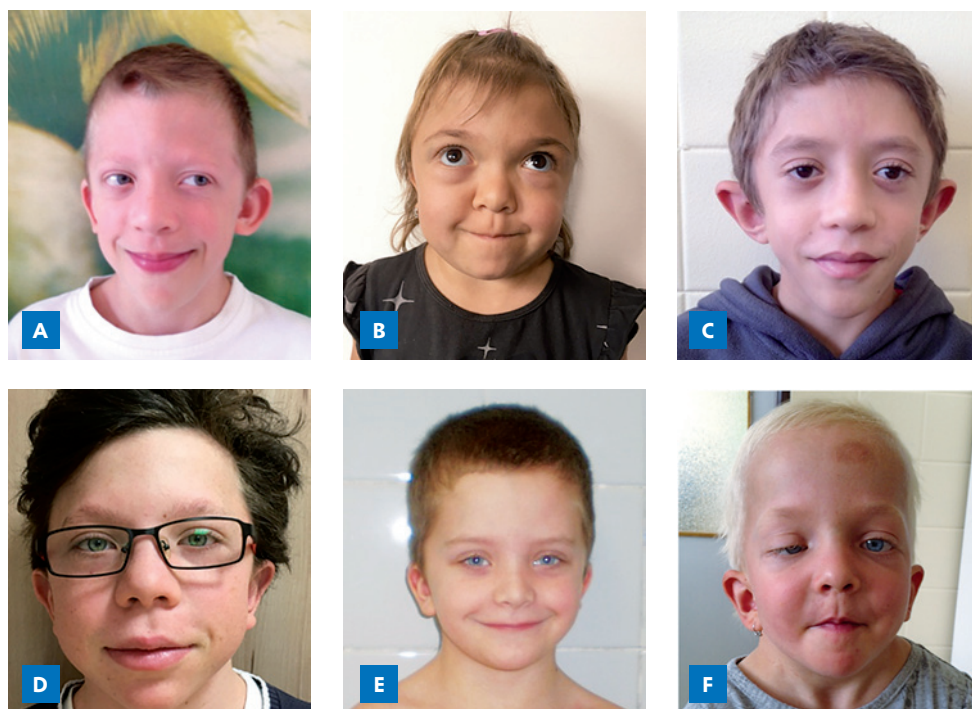
Parakrinní signalizace je součástí řízení proliferace a diferenciace chondrocytů růstové ploténky a tvorby extracelulární matrix.⁽³³⁾ Důležité místo v parakrinní regulaci mají fibroblastové růstové faktory (FGF). Patogenní varianty genu *FGFR3*, který kóduje receptor pro FGF 3. typu, nepříznivě ovlivňují růst kosti a vedou ke spektru klinických fenotypů od **tanatoformní dysplazie** (fatální forma při bialelických patogenních variantách) přes **achondroplazii**, **hypochondroplazii** a „**idiopatický malý vzrůst**“ při monoalelických variantách různé tíže.⁽²⁶⁾

Natriuretický peptid typu C (CNP) a jeho receptor NPR2 představují další parakrinní systém přímo spázaný se systémem FGF. Homozygotní inaktivační mutace genu *NPR2* způsobují závažnou akromezomelickou **kostní dysplazii typu Maroteaux**, zatímco heterozygotní inaktivační mutace vedou k mírnější formě růstové poruchy, která se dědí autozomálně dominantně, a přestavuje tak další formu familiárně menšího vzrůstu. Vzhledem k odhadované četnosti heterozygotů 1:700 v běžné populaci je častou formou monogenně dědičného malého vzrůstu.^(26,34,35) Aktivační mutace genu *NPR2* způsobují naopak vysoký vzrůst, také dominantně dědičný.⁽³⁶⁾

Mezi další geny zodpovědné za parakrinní regulaci chondrocytu patří například *IHH*, *PTH1H* a kostní morfogenní faktory (BMPs).⁽²⁶⁾

NITROBUNĚČNÉ SIGNALIZAČNÍ MOLEKULY

Poruchy nitrobuněčné signalizace způsobují široké spektrum poruch, pro jejichž klinický obraz je typická také porucha růstu. Nejčastějšími jsou tzv. **RASopatie**, poruchy Ras/



Obr. 9: **Faciální fenotypy dětí se syndromem Noonanové na podkladě patogenních variant jednotlivých genů Ras/MAPK signální kaskády.** A – *SOS1*; B – *KRAS*; C – *SOS1*; D – *PTPN11*; E – *PTPN11*; F – *SHOC2* (foto archiv autorů)

MAPK signální kaskády, které podle odhadů postihují 1 : 1000 osob. RASopatie zahrnují skupinu příbuzných stavů – syndrom Noonanové, Coffinův–Lowryho syndrom, Costelloův syndrom, syndrom LEOPARD, Noonan-like syndrom with loose anagen hair a několik dalších.

Příčinou je abnormální aktivace Ras/MAPK signální dráhy, která přenáší informaci mezi membránovým receptorem pro růstové faktory a buněčným jádrem, ve kterém ovlivňuje transkripci genů důležitých pro buněčnou proliferaci, migraci, diferenciaci a apoptózu.^(26,37) Pro Ras/MAPK kaskádu jsou klíčové geny *PTPN11*, *KRAS*, *HRAS*, *SOS1*, *BRAF* a *SHOC2*. 60 % případů vzniká jako *de novo* heterozygotní patogenní varianta, ve 40 % případů se varianta přenáší autozomálně dominantně (obr. 9).⁽³⁷⁾

Další nitrobuňčnou signální kaskádou důležitou pro růst je **JAK-STAT systém**. Přenáší do jádra buňky informaci

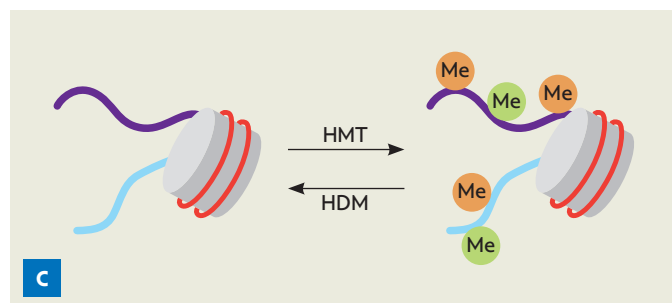
o stimulaci receptoru pro růstový hormon. Patogenní varianty genu *STAT5B*,⁽³⁸⁾ které znemožňují přenos signálu, vedou k rezistenci vůči růstovému hormonu (jedna z variant Laronova syndromu), často ve spojení se závažnými infekcemi, protože stejná signalizace je klíčová pro funkci imunitního systému. Nedávno jsme popsali chlapce s patogenní variantou genu *STAT3*, který měl rezistenci vůči růstovému hormonu a spektrum časně nastupujících imunopatologických projevů – diabetes 1. typu, tyreoiditidu, bicytopenii, lymfoproliferaci a časté závažné infekce.⁽³⁹⁾

ŘÍZENÍ EPIGENETICKÝCH MODIFIKACÍ

Molekuly, které řídí epigenetické modifikace, ovlivňují strukturu a přístupnost chromatinu, acetylaci a metylaci



Obr. 10: **Syndrom kabuki.** A – fenotyp chlapce se syndromem kabuki na podkladě patogenní varianty genu *KMT2D*. B – způsob líčení herců při tradičním japonském divadle kabuki. C – dynamická metylace histonů, která zvyšuje či tlumí expresi jednotlivých genů. HMT – H3-lysin-4-metyltransferáza (kódována genem *KMT2D*); HDM – histon-H3-lysin-27-demethyláza (kódována genem *UTX/KDM6A*). Mutace těchto genů mohou způsobit syndrom kabuki. (foto archiv autorů)



histonů či metylaci DNA. Tím mohou zvyšovat či tlumit expresi jednotlivých cílových genů.

Syndrom kabuki způsobují patogenní varianty genu *KMT2D*, který kóduje H3-lysin-4-metyltransferázu (autozomálně dominantní nebo *de novo* mutace), nebo vzácněji genu *UTX/KDM6A*, kódujícího histon-H3-lysin-27-demetylázu (X-vázaný). Příznaky syndromu kabuki vznikají v důsledku **nestability chromatinu**, a tím nevyváženým přepisem určitých cílových genů.⁽⁴⁰⁾ Děti s tímto syndromem jsou hypotonické, vývojově poněkud opožděné s autistickými rysy a mají příznačný faciální fenotyp – obličej připomíná způsob líčení herců divadla kabuki, jedné ze tří forem tradičního japonského divadla (obr. 10). Všechny děti se syndromem kabuki mají poruchu růstu, často také orgánové anomálie srdce, ledvin a gastrointestinálního traktu a v dospělosti jim hrozí zvýšené riziko nádorů. Je zřejmé, že nestabilita chromatinu ovlivňuje jak časně embryonální a fetální období, tak i postnatální růst a vývoj.⁽⁴¹⁾

KONTROLA INTEGRITY DNA

Systémy, které opravují DNA, jsou potřebné pro optimální funkci všech buněk v lidském těle. Jejich porucha je příčinou těžké růstové retardace ze skupiny **primordiálního nanismu**. Příkladem je gen *PCNT*, který kóduje centrozomální

protein **pericentrin**, důležitý pro zachování struktury DNA. Homozygotní patogenní varianty *PCNT* způsobují **mikrocefalický osteodysplastický primordiální nanismus typu II** – vzácnou poruchu, jejíž nositelé se rodí s hmotností pod 1500 g při porodu v termínu a nedosahují dospělé výšky ani 100 cm.⁽⁴²⁾

ZÁVĚR

Lidský růst je komplexním biologickým fenoménem, který má snadno měřitelný průběh a výsledek. Až 80 % longitudinálního růstu člověka je podmíněno geneticky, jen přibližně z 20 % k němu přispívají vlivy prostředí. V nepřeborném množství genových variant se učíme nacházet ty, které pravděpodobně nebo s jistotou způsobují poruchu, a pomocí kritérií ACMG (American College of Clinical Genetics and Genomics) je odlišujeme od variant nevinných (benigních), pravděpodobně nevinných či od variant nejasného významu. Od „velké patologie“ pronikáme k subtilnějším variantám normy, uvědomujeme si obtížnost definice „zdraví“ a „nemoci“ a lépe rozumíme i vlivu genů na běžně přijímanou variabilitu tělesných znaků, mezi kterými má různorodost tělesné výšky významné místo. Bezděčně se tak vracíme k Mendelovi, který poznával principy genetiky na barvě květu a tvaru semen – tedy na variantách normy. |

Poděkování

Výzkum genetické podmíněnosti růstu probíhá s podporou grantů AZV NV18-07-00283, NU21-07-00335, NU22J-07-00014 a grantů GA UK 340420 a 408120. Autoři děkují všem spolupracujícím lékařům, kteří jim posílají svoje komplikované dětské pacienty, a také rodičům dětí a dětem samotným za jejich spolupráci. Fotografie dětských pacientů jsou zveřejněny se souhlasem rodičů, kteří si přejí, aby přispěly ke vzdělávání lékařů a studentů medicíny.

LITERATURA

1. Mendel G. Versuche über Pflanzenhybriden. Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn, Bd. IV für das Jahr 1865: 3–47.
2. Garrod AE. The incidence of alkaptonuria: a study in clinical individuality. Lancet 1902; 2(4137): 1616–1620.
3. Nirenberg M. Historical review: Deciphering the genetic code – a personal account. Trends Biochem Sci 2004; 29: 46–54.
4. Green ED, Watson JD, Collins FS. Human Genome Project: Twenty-five years of big biology. Nature 2015; 526: 29–31.
5. Mullis PE. Genetics of growth hormone deficiency. Endocrinol Metab Clin North Am 2007; 36: 17–36.
6. Phillips JA 3rd, Hjelte BL, Seeburg PH, Zachmann M. Molecular basis for familial isolated growth hormone deficiency. Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78: 6372–6375.
7. Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, Clark AJL. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. N Engl J Med 1996; 335: 1363–1367.
8. Toni L, Pádrová K, Plachý L, et al. Význam acidolabilní podjednotky (ALS) v etiologii a v diagnostice malého vzrůstu. Ces-Slov Pediat 2021; 75: 214–218.
9. Begemann M, Zirn B, Santen G, et al. Paternally Inherited IGF2 mutation and growth restriction. N Engl J Med 2015; 373: 349–56.
10. Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 3080–92.

11. Laron Z, Pertzalan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone—a new inborn error of metabolism? Isr J Med Sci 1966; 2: 152–155.
12. Amselem S, Duquesnoy P, Attree O, et al. Laron dwarfism and mutations of the growth hormone-receptor gene. N Engl J Med 1989; 321: 989–995.
13. Eshet R, Laron Z, Pertzalan A, et al. Defect of human growth hormone receptors in the liver of two patients with Laron-type dwarfism. Isr J Med Sci 1984; 20: 8–11.
14. Amaratunga SA, Tayeb TH, Dusatkova P, et al. Invaluable role of consanguinity in providing insight into paediatric endocrine conditions: Lessons learnt from congenital hyperinsulinism, monogenic diabetes, and short stature. Horm Res Paediatr 2022; 95: 1–11.
15. Wajnrajch MP, Gertner JM, Harbison MD, et al. Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the little (lit) mouse. Nat Genet 1996; 12: 88–90.
16. Baumann G, Maheshwari H. The Dwarfs of Sindh: severe growth hormone (GH) deficiency caused by a mutation in the GH-releasing hormone receptor gene. Acta Paediatr Suppl 1997; 423: 33–38.
17. Chanoine JP, De Waele K, Walia P. Ghrelin and the growth hormone secretagogue receptor in growth and development. Int. J. Obes 2009; 33(S1): S48–S52.

18. **Klammt J, Kiess W, Pfäffle R.** *IGF1R* mutations as cause of SGA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 191–206.
19. **Dauber A, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, et al.** Mutations in pregnancy-associated plasma protein A2 cause short stature due to low IGF1 availability. *EMBO Mol Med* 2016; 8: 363–74.
20. **Riedl S, Vosahlo J, Battelino T, et al.** Refining clinical phenotypes in septo-optic dysplasia based on MRI findings. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1269–76.
21. **Gregory LC, Dattani MT.** The molecular basis of congenital hypopituitarism and related disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: dgz184.
22. **Lebl J, Vosáhlo J, Pfaeffle RW, et al.** Auxological and endocrine phenotype in a population-based cohort of patients with *PROP1* gene defects. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 389–96.
23. **Navardauskaite R, Dusatkova P, Obermannova B, et al.** High prevalence of *PROP1* defects in Lithuania: phenotypic findings in an ethnically homogeneous cohort of patients with multiple pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 299–306.
24. **Dusatkova P, Pfäffle R, Brown MR, et al.** Genesis of two most prevalent *PROP1* gene variants causing combined pituitary hormone deficiency in 21 populations. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 415–20.
25. **Tatsumi K, Miyai K, Notomi T, et al.** Cretinism with combined hormone deficiency caused by a mutation in the *PIT1* gene. *Nat Genet* 1992; 1: 56–58.
26. **Jee YH, Andrade AC, Baron J, Nilsson O.** Genetics of Short Stature. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46: 259–281.
27. **Shears DJ, Vassal HJ, Goodman FR, et al.** Mutation and deletion of the pseudoautosomal gene *SHOX* cause Leri-Weill dyschondrosteosis. *Nat Genet* 1998; 19: 70–73.
28. **Gkourogianni A, Andrew M, Tyzinski L, et al.** Clinical characterization of patients with autosomal dominant short stature due to Aggrecan mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 460–469.
29. **Plachy L, Dusatkova P, Maratova K, et al.** Familial Short Stature - a novel phenotype of growth plate collagenopathies. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 1742–1749.
30. **Plachy L, Strakova V, Elblova L, et al.** High prevalence of growth plate gene variants in children with familial short stature treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 4273–4281.
31. **Borochowitz ZU, Scheffer D, Adir V, et al.** Spondylo-epi-metaphyseal dysplasia (SEMD) matrilin 3 type: homozygote matrilin 3 mutation in a novel form of SEMD. *J Med Genet* 2004; 41: 366–372.
32. **Toni L, Dušátková P, Novotná D, et al.** Short stature in a boy with atypical progeria syndrome due to *LMNA* c.433G>A.(p.(Glu145Lys)): apparent growth hormone deficiency but poor response to growth hormone therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 32: 775–779.
33. **Kronenberg HM.** Developmental regulation of the growth plate. *Nature* 2003; 423(6937): 332–6.
34. **Bartels CF, Bükülmez H, Padayatti P, et al.** Mutations in the transmembrane natriuretic peptide receptor NPR-B impair skeletal growth and cause acromesomelic dysplasia, type Maroteaux. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 27–34.
35. **Plachy L, Dusatkova P, Maratova K, et al.** *NPR2* variants are frequent among children with familial short stature and respond well to growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: dgaa037.
36. **Miura K, Namba N, Fujiwara M, et al.** An overgrowth disorder associated with excessive production of cGMP due to a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 gene. *PLoS One* 2012; 7: e42180.
37. **Lebl J, Kolouskova S, Toni L, et al.** Syndrom Noonanové a další RASopatie: Etiologie, diagnostika a terapie. *Ces-Slov Pediat* 2020; 75: 219–226.
38. **Klammt J, Neumann D, Gevers EF, et al.** Dominant-negative *STAT5B* mutations cause growth hormone insensitivity with short stature and mild immune dysregulation. *Nat Commun* 2018; 9: 2105.
39. **Sediva H, Dusatkova P, Kanderova V, et al.** Short stature in a boy with multiple early-onset autoimmune conditions due to a *STAT3* activating mutation: Could intracellular growth hormone signalling be compromised? *Horm Res Paediatr* 2017; 88: 160–166.
40. **Wang YR, Xu NX, Wang J, Wang XM.** Kabuki syndrome: review of the clinical features, diagnosis and epigenetic mechanisms. *World J Pediatr* 2019; 15: 528–535.
41. **Boniol S, Szymańska K, Śmigiel R, Szczatuba K.** Kabuki syndrome – clinical review with molecular aspects. *Genes (Basel)* 2021; 12: 468.
42. **Rauch A, Thiel CT, Schindler D, et al.** Mutations in the pericentrin (*PCNT*) gene cause primordial dwarfism. *Science* 2008; 319(5864): 816–819.



ABSTRAKT Z UKRAJINY

Genetic diversity of monogenic diabetes in Ukraine

Genetická rôznorodosť monogenného diabetu na Ukrajině

Evgenia Globa¹, Natalia Zelinska¹, Jan Lebl², Elisa De Franco³, Kevin Colclough⁴

¹Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Department of Pediatrics, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

³Institute of Biomedical and Clinical Science, University of Exeter Medical School, Exeter, United Kingdom

⁴Exeter Genomics Laboratory, Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust, Exeter, United Kingdom

BACKGROUND

Monogenic diabetes encompasses at least 70 different genetic subtypes that can be broadly categorized into neonatal diabetes, non-syndromic monogenic diabetes (maturity-onset diabetes of the young – MODY), diabetes occurring as part of a monogenic syndrome with additional extra-pancreatic features, and monogenic autoimmune diabetes. The aim of this study is to elucidate the etiology and frequency of monogenic diabetes in a large diabetes database in Ukraine diagnosed after 9 months of age.

METHODS

We established a Monogenic Diabetes Register to identify patients with a clinical suspicion of MODY. 141 patients with diabetes diagnosed between 9 months and 32 years were selected from 138 unrelated families for genetic testing. The majority were selected from a Ukrainian Pediatric Diabetes Register (UPDR) which covered all Ukrainian regions (excluding occupied territories). All patients had comprehensive genetic testing for mutations in all known monogenic diabetes genes using targeted next generation sequencing.

RESULTS

As of 2020, the UPDR contained 10,598 children aged <18 years with T1DM (1 in 710), 51 with T2DM (1 in 147,724) and 65 (1 in 115,906) with neonatal diabetes. 134/141 (95%) patients tested were diagnosed <18 years. A genetic diagnosis was confirmed in 63/141 (44.6%) probands with a clinical suspicion of MODY. The median age at diagnosis was 11 years [IQR 6.7, 15.0] and 72% were not treated with insulin. 32% of probands had no parent with diabetes or impaired glucose tolerance. Mutations in non-syndromic diabetes genes were identified in 54/63 monogenic patients (85.7%) with *GCK* the most common genetic cause overall (46.1%), followed by *HNF1A* (*GCK* (n=29), *HNF1A* (n=15), *HNF4A* (n=5), *ABCC8* (n=3) and *INS* (n=2). All patients with *HNF1A*, *HNF4A* and *ABCC8* diabetes were able to transfer to sulfonylureas with significant improvement in glycemic control. Mutations in the syndromic diabetes genes *HNF1B*, *WFS1*, *INSR*, *AIRE* and *MAFA* accounted for the remaining 14.3% of cases. Some patients with MODY had atypical clinical presentation. E.g. one patient with the *INS* mutation p.(Arg46Gln) had severe hypoglycaemia, and the patient with a *MAFA* p.(Ser64Phe) was diagnosed with diabetes aged 28 years and subsequently developed hyperinsulinism due to an insulinoma.

CONCLUSIONS

Genetic subtypes of monogenic diabetes within the Ukrainian population are diverse, and comprehensive testing of all genes is required for accurate diagnosis and improvement in clinical care.

KAZUISTIKA

Syndrom intelektuálního postižení související s *DYRK1A*

DYRK1A-related intellectual disability syndrome

Kateřina Slabá¹, Hana Pálová², Petra Pokorná², Ondřej Slabý^{2,3}, Petra Konečná¹, Lucie Kolbová¹, Petr Jabandžiev^{1,2}, Dagmar Procházková^{1,4}

¹Pediatrická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²CEITEC, Masarykova univerzita, Brno

³Biologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

⁴Ústav lékařské genetiky a genomiky, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

SOUHRN

Slabá K, Pálová H, Pokorná P, Slabý O, Konečná P, Kolbová L, Jabandžiev P, Procházková D. Syndrom intelektuálního postižení související s *DYRK1A*

Syndrom intelektuálního postižení související s *DYRK1A* (*DYRK1A*-related intellectual disability syndrome) je autozomálně dominantní onemocnění charakterizované středním až těžkým intelektuálním postižením, zpožděním vývoje řeči, poruchou autistického spektra a mikrocefalií. Typické jsou kraniofaciální dysmorphie, potíže s krmením, malý vzrůst, hypertonie, poruchy chůze. V kojeneckém věku bývají často febrilní záchvaty, později vývoj epilepsie. Cílem našeho kazuistického sdělení je prezentace 3leté pacientky s tímto syndromem. U naší pacientky bylo vzhledem k vyčerpaným diagnostickým možnostem a neobjasněné příčině intelektuálního postižení provedeno celoxomové sekvenování (WES). Pomocí této metody jsme našli heterozygotní patogenní variantu p.R205* v genu *DYRK1A*, což umožnilo rychlé stanovení kauzální diagnózy. Lze tedy říct, že WES představuje účinný diagnostický nástroj pro detekci mutací, které jsou příčinou různých syndromů spojených s intelektuálním postižením.

Klíčová slova: intelektuální postižení, *DYRK1A* syndrom, celoxomové sekvenování

SUMMARY

Slabá K, Pálová H, Pokorná P, Slabý O, Konečná P, Kolbová L, Jabandžiev P, Procházková D. *DYRK1A*-related intellectual disability syndrome

DYRK1A-related intellectual disability syndrome is an autosomal dominant disorder characterized by intellectual disability including impaired speech development, autism spectrum disorder, and microcephaly. Affected individuals often have a clinically recognizable phenotype including typical craniofacial dysmorphism, feeding problems, hypertonia, short stature, gait disturbances, and foot anomalies. Other medical concerns relate to febrile seizures in infancy with later development of epilepsy. This case report aims to present a case of a three-year-old girl with *DYRK1A* syndrome. Since there were no additional diagnostic methods available and the cause of the intellectual disability remained unexplained, we decided to perform whole-exome sequencing (WES). WES led to the identification of heterozygous pathogenic variant p.R205* in *DYRK1A* gene and enabled us to reach a causal diagnosis in a reasonable time frame. We can conclude, that WES is an efficient diagnostic approach to identify causative genetic variants for syndromes associated with intellectual disability.

Key words: intellectual disability, *DYRK1A* syndrome, whole-exome sequencing

Korespondence

doc. MUDr. Dagmar Procházková, Ph.D.
Pediatrická klinika LF MU a FN Brno
Černopolní 9
625 00 Brno
Prochazkova.Dagmar@fnbrno.cz

ÚVOD

Syndrom intelektuálního postižení související s *DYRK1A* (*DYRK1A* syndrom) je vzácné autozomálně dominantní onemocnění charakterizované intelektuálním postižením

různého stupně, zpožděním vývoje řeči, poruchou autistického spektra včetně stereotypních projevů v chování. Stupeň intelektuálního postižení se nejčastěji uvádí v rozmezí středně těžkého až těžkého, bylo však popsáno i několik jedinců pouze s mírným postižením.⁽¹⁾ Do typických



Obr. 1: Fotografie pacientky ve dvou a třech letech z archivu rodinných fotografií. Patrná je kraniofaciální dysmorfie – velké ušní boltce, hluboko posazené oči, mikrogнатie.

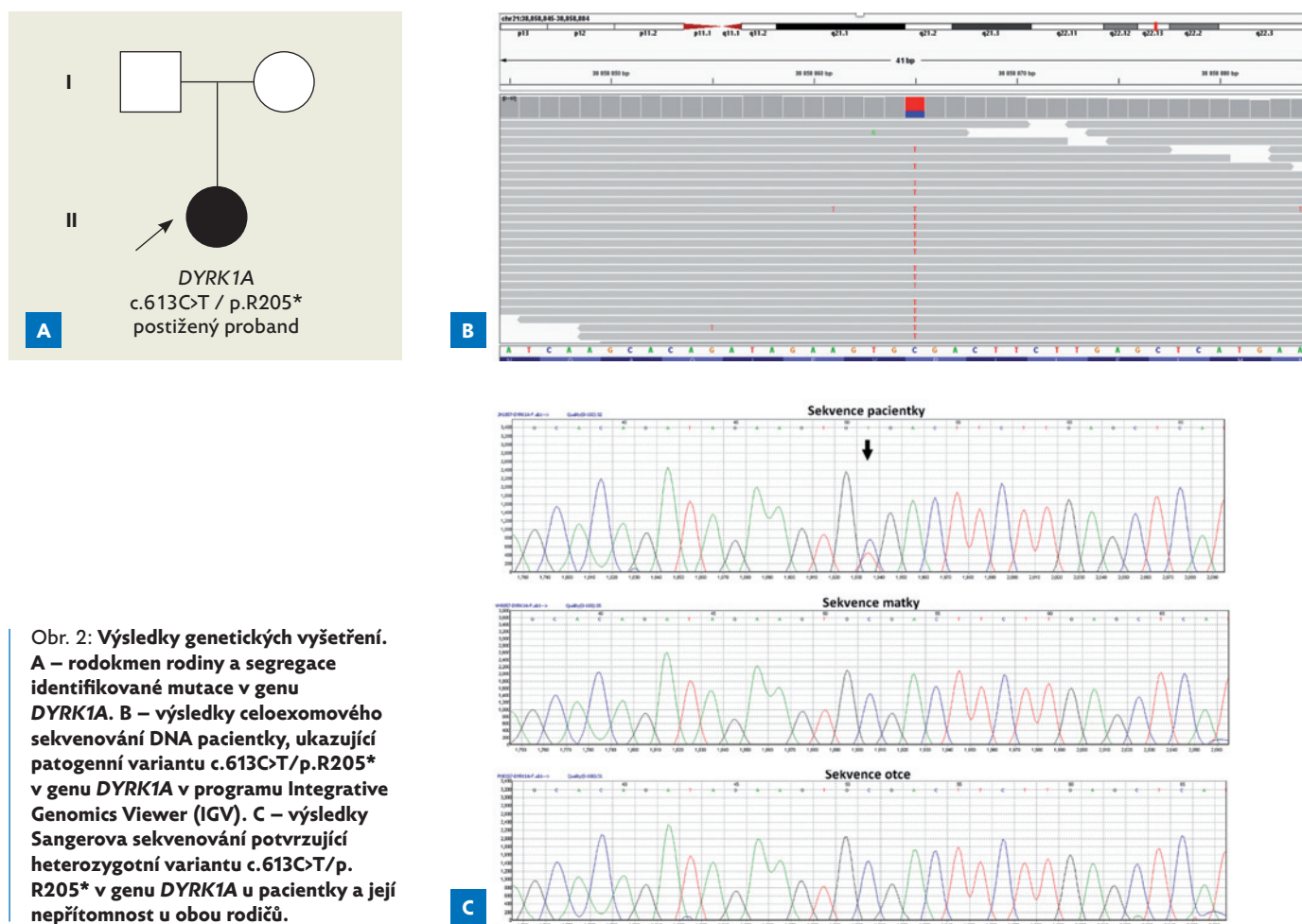
fenotypových znaků již dříve popisovaných v souvislosti s *DYRK1A* syndromem dále patří intrauterinní růstová retardace, mikrocefalie, mozkové abnormality, opoždění vývoje řeči, záchvaty, problémy s chováním, potíže s krmením a neprospívání, hypertonie, chůze o široké bázi a kraniofaciální dysmorfie (velké ušní boltce, ustupující malá brada, hluboce posazené oči). V kojeneckém věku se často vyskytuje febrilní křeče (až u 77 % pacientů), u poloviny pacientů dochází k rozvoji epilepsie a kosterních abnormalit typu skoliózy, kyfózy nebo pectus excavatum či anomálii chodidla. Asi třetina pacientů je malého vzrůstu. Dále se mohou vyskytovat zubní, oftalmologické a srdeční anomálie či poruchy endokrinního systému. Předpokládá se, že 0,1–0,5 % jedinců s intelektuálním postižením a/nebo autismem trpí *DYRK1A* syndromem.^(2,3) Případy pacientů s touto diagnózou v České republice nebyly dosud v odborné literatuře popsány.

KAZUISTIKA

Dívka se narodila nepřibuzným rodičům z první gravidity sledované pro intrauterinní růstovou retardaci plodu. Porod proběhl spontánně záhlavím ve 35. týdnu těhotenství pro předčasný odtok plodové vody. Matka je heterozygot pro Leidenskou mutaci, ostatní rodinná anamnéza je bez nápadností. Porodní hmotnost činila 1950 g (3.–10. percentil), délka 42 cm (3. percentil), obvod hlavy 28 cm (pod 3. percentilem). Poporodní adaptace byla lehce ztížena s nutností krátkodobé oxygenoterapie. Od začátku dominovaly potíže s krmením, pro které byla přechodně podávána parenterální výživa, poté výživa nazogastričnou sondou. Do domácí péče byla propuštěna ve 3 týdnech věku s adekvátním perorálním příjmem. Pro neprospívání a přetrvávající potíže s krmením byla přijata ve věku 3,5 měsíce k hospitalizaci na Pediatrickou kliniku FN Brno k celkovému došetření stavu. V klinickém obrazu byla patrná mikrocefalie (obvod hlavy 35 cm, hluboce pod 3. percentilem, SD –3,69), mírná

kraniofaciální dysmorfie s hluboko posazenými očima, velkými ušními boltci a menší ustupující bradou (obr. 1). Neurologem byl diagnostikován spastický syndrom s akcentací na dolních končetinách s perzistencí novorozeneckých vývojových reflexů, EEG vyšetření bylo v normě. Laboratorní parametry včetně vyšetření dědičných metabolických poruch byly bez patologického nálezu. Oční vyšetření odhalilo parciální atrofii papily optického nervu, pro kterou je sledovaná oftalmologem, aby se snížilo riziko oční komorbidity, která může mít další dopad na učení, chování a kvalitu života. V kojeneckém věku a časném batolecím věku se febrilní stavy u dívky opakovaně komplikovaly křečemi. Magnetická rezonance mozku se zaměřením na optické dráhy byla s normálním nálezem. Genetické vyšetření potvrdilo heterozygocii Leidenské mutace, karyotyp a array CGH byla bez abnormit. Samostatné chůze o široké bázi byla schopná až ve 26 měsících. Aktuálně 3letá dívka spadá do pásma středně těžkého intelektuálního postižení. Dle psychologického vyšetření vykazuje opoždění o půl roku věku ve všech složkách. Je zcela bez řečového projevu, jsou pouze hrdelní zvuky, hlasitý smích, občas se objeví reduplikované slabiky. Vzhledem k vyčerpaným diagnostickým možnostem a neobjasněné příčině intelektuálního postižení byla pacientka zařazena do studie k provedení celoxomového sekvenování (WES). Rodiče podepsali informovaný souhlas se zařazením do studie zahrnující genetické vyšetření a také souhlas s publikováním fotografií.

DNA byla izolována z periferní krve. Celoxomové sekvenování (Truseq Exome kit) bylo provedeno na platformě NextSeq 500 s využitím NextSeq 500/550 MidOutput Kit v2.5 (150 cycles) (vše Illumina, CA, USA). Pomocí celoxomového sekvenování jsme identifikovali a pomocí Sangerova sekvenování verifikovali heterozygotní *de novo* variantu c.613C>T/p.R205* v genu *DYRK1A* (NM_001396.3, exon 6) (obr. 2), jejímž důsledkem je vytvoření předčasného stop kodonu a tvorba zkráceného proteinu. Tato varianta je opakovaně popsána v databázích HGMD (CM1413207) a ClinVar



(VCV000162153.7) jako patogenní ve vztahu k syndromu intelektuálního postižení souvisejícího s *DYRK1A* (také známého jako mentální retardace typu 7).

DISKUSE

Gen *DYRK1A* (dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation-regulated kinase 1A) je vysoce konzervovaný gen lokalizovaný v tzv. kritické oblasti Downova syndromu, což je oblast chromozomu 21 (21q22), která je zodpovědná za většinu fenotypových rysů Downova syndromu. Kóduje kinázu 1A, která spadá do rodiny fosforylací regulovaných tyrosinkináz s dvoji specificitou. Protein je tvořen signální sekvencí pro transport do jádra, proteinkinázovou doménou, motivem leucinového zipu a vysoce konzervovanou oblastí třinácti opakujících se histidinů. *DYRK1A* je široce exprimován ve vyvíjejícím se nervovém systému a ovlivněním signalizace vedoucím k buněčné proliferaci hraje významnou roli ve vývoji mozku a jeho funkce závisí na genové dávce.⁽⁴⁾ Zatímco trialelický *DYRK1A* je zapojen do patogeneze Downova syndromu,⁽⁵⁾ jeho haploinsuficience způsobuje vzácný syndrom intelektuálního postižení související s *DYRK1A* (také známý

jako mentální retardace typu 7).^(2,3) Dávkově závislá funkce *DYRK1A* pravděpodobně souvisí s jeho zapojením do různých multimerních enzymatických a regulačních komplexů, jejichž sestavování je narušeno jak v případě nedostatku, tak v případě nadbytku proteinu *DYRK1A*. Přesný mechanismus těchto procesů ovšem není znám.^(2,5) Námi nalezená varianta p.R205* byla primárně popsána kolektivem autorů Redin et al. (2014), kteří analyzovali kohortu 106 pacientů s mentální retardací nejasné etiologie.⁽⁴⁾ Funkční charakterizaci této varianty přinesla až práce Dang et al. (2018), kteří pomocí WES vyšetřili celkem 892 pacientů s intelektuálním postižením nebo poruchou autistického spektra, z nichž v 9 případech identifikovali patogenní variantu v genu *DYRK1A*.⁽⁶⁾

Základní fenotypové znaky syndromu pozorované u naší pacientky patřily v doposud publikovaných studiích mezi ty nejčastější: intelektuální postižení s opožděným vývojem řeči (vyjádřeno ve 100 % případů), mikrocefalie (95 %), typické obličejové rysy (90 %),⁽⁷⁾ potíže s krmením a neprospívání (93 %) a oční abnormality (62 %).⁽⁸⁻¹¹⁾ Diagnóza syndromu intelektuálního postižení související s *DYRK1A* je tak u pacientky podpořena nejen genetickým nálezem, ale také širokým spektrem fenotypových projevů.

ZÁVĚR

Příčiny intelektuálního postižení zůstávají do značné míry neznámé díky jeho rozsáhlé klinické a genetické heterogenitě. *De novo* mutace představují častou příčinu intelektuálního postižení a WES může být použito jako účinný

diagnostický nástroj pro jejich detekci.⁽¹²⁾ Přítomnost více fenotypových znaků kromě vlastního intelektuálního postižení, zvláště pak je-li přítomna porucha autistického spektra či anomálie vnějšího ucha, je spojena s vyšší diagnostickou výtěžností metody WES u této skupiny onemocnění. |

LITERATURA

1. **van Bon BW, Coe BP, de Vries BBA, Eichler EE.** *DYRK1A Syndrome*. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds.). GeneReviews®. [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993–2021.
2. **Earl RK, Turner TN, Mefford HC, et al.** Clinical phenotype of ASD-associated *DYRK1A* haploinsufficiency. *Mol Autism* 2017; 8: 54.
3. **Arbones ML, Thomazeau A, Nakano-Kobayashi A, et al.** *DYRK1A* and cognition: A lifelong relationship. *Pharmacol Ther* 2019; 194: 199–221.
4. **Redin C, Gérard B, Lauer J, et al.** Efficient strategy for the molecular diagnosis of intellectual disability using targeted high-throughput sequencing. *J Med Genet* 2014; 51(11): 724–736.
5. **Park J, Song WJ, Chung KC.** Function and regulation of *DYRK1A*: towards understanding Down syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66(20): 3235–3240.
6. **Dang T, Duan WY, Yu B, et al.** Autism-associated *DYRK1A* truncation mutants impair neuronal dendritic and spine growth and interfere with post-natal cortical development. *Mol Psychiatry* 2018; 23(3): 747–758.
7. **van Bon BW, Coe BP, Bernier R, et al.** Disruptive *de novo* mutations of *DYRK1A* lead to a syndromic form of autism and ID. *Mol Psychiatry* 2016; 21(1): 126–132.
8. **Méjécase C, Way CM, Owen N, Moosajee M.** Ocular Phenotype Associated with *DYRK1A* Variants. *Genes (Basel)* 2021; 12(2): 234.
9. **Ernst J, Alabek ML, Eldib A, et al.** Ocular findings of albinism in *DYRK1A*-related intellectual disability syndrome. *Ophthalmic Genet* 2020; 41(6): 650–655.
10. **Meissner LE, Macnamara EF, D'Souza P, et al.** *DYRK1A* pathogenic variants in two patients with syndromic intellectual disability and a review of the literature. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8(12): e1544.
11. **Luco SM, Pohl D, Sell E, et al.** Case report of novel *DYRK1A* mutations in 2 individuals with syndromic intellectual disability and a review of the literature. *BMC Med Genet* 2016; 17: 15.
12. **Hiraide T, Yamoto K, Masunaga Y, et al.** Genetic and phenotypic analysis of 101 patients with developmental delay or intellectual disability using whole-exome sequencing. *Clin Genet* 2021; 100(1): 40–50.

KAZUISTIKA

Fabryho choroba v dětském věku – přehled a kazuistika

Fabry disease in childhood – overview and a case report

Petr Munzar¹, Stella Mazurová², Zora Dubská³

¹Dětská neurologie Pardubice, s.r.o.

²Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

³Oční klinika, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

SOUHRN

Munzar P, Mazurová S, Dubská Z. Fabryho choroba v dětském věku – přehled a kazuistika

Fabryho choroba je vzácné dědičné metabolické onemocnění s progresivní lyzozomální akumulací glykosfingolipidu ve většině tělesných tkání. Má dobře definované klinické příznaky, které jsou zejména v dětství dosti specifické. Je velmi důležité je odhalit právě již v dětském věku a díky dostupné enzymové substituční terapii minimalizovat rozvoj závažných pozdních komplikací zvyšujících morbiditu i mortalitu v dospělosti. Článek přináší stručný popis onemocnění a názornou kazuistiku dětského pacienta.

Klíčová slova: Fabryho choroba, dětství, akroparestezie, angiokeratomy, cornea verticillata, agalsidáza, ERT

SUMMARY

Munzar P, Mazurová S, Dubská Z. Fabry disease in childhood – overview and a case report

Fabry disease is a rare lysosomal storage disorder leading to glycosphingolipid accumulation in most of tissues. Its signs and symptoms are quite distinctive, particularly in childhood. It is possible and so imperative to detect the disease at young age and start the enzyme replacement therapy to decrease the risk of late complication development in adulthood. The article offers a brief description of the disease and an illustrative case report of 12-years-old boy.

Key words: Fabry disease, childhood, acroparesthesia, angiokeratomas, cornea verticillata, agalsidase, ERT

Korespondenční adresa:

MUDr. Bc. Petr Munzar
Dětská neurologie Pardubice, s.r.o.
K. Šípka 282
53002 Pardubice
petrmunzar@mail.cz

ÚVOD

Fabryho choroba (FCh) je vzácné na X chromozom vázané metabolické onemocnění s progresivní lyzozomální akumulací glykosfingolipidů ve většině tělesných tkání, zejména endotelu cév a buňkách hladkého svalstva. Onemocnění známé též jako Andersonova–Fabryho choroba poprvé popsali nezávisle na sobě dermatolog J. Fabry (Německo, 1898 a 1930) a chirurg a anatom W. Anderson (Anglie, 1898) na konci devatenáctého století. Až v 70. letech 20. století byla zjištěna příčinná souvislost onemocnění s deficitem α -galaktosidázy A.

EPIDEMIOLOGIE

Jedná se o druhé nejčastější lyzozomální stádavé onemocnění (po Gaucherově chorobě) s incidencí udávanou mezi

1 : 40 000 až 1 : 117 000 narozených chlapců, bez etnických vazeb.⁽¹⁾ Prevalence v ČR je u mužů 0,57 a u žen 0,77 případu na 100 000.⁽²⁾ Prevalence na základě screeningu novorozenců v USA byla přibližně 1 : 3000 chlapců.^(3,4) Důvodem této řádově vyšší incidence byl záchyt celého spektra fenotypů oproti původním studiím zachycujícím většinou jen fenotyp klasický.

PATOGENEZE

Příčinou onemocnění je mutace genu *GLA*, kódujícího α -galaktosidázu A. Gen obsahující 7 exonů (12 436 párů bazí) je lokalizován na dlouhém raménku chromozomu X (Xq22.1). Dosud bylo popsáno více než 1000 patogenních variant, z nichž většina je unikátních, vyskytujících se jen v dané rodině. Některé mutace (zejména missense) jsou spojované s pozdním nástupem onemocnění.^(5,6) Jasná korelace mezi

genotypem a fenotypem FCh však obecně není. I v rámci jednotlivých rodin se může fenotyp lišit v závislosti na pohlaví, věku nástupu onemocnění a dalších genetických i epigenetických faktorech. U žen přenašeček se navíc uplatňuje fenomén náhodné inaktivace X chromozomu (lyonizace), resp. nevyvážené inaktivace. Spektrum příznaků tedy sahá od asymptomatických (heterozygotek) po těžce nemocné s multiorganovým postižením.

Dysfunkční enzym znemožňuje katabolismus α -galaktozylových částí glykolipidů, glykoproteinů a oligosacharidů buněčných membrán. Dochází tak k akumulaci glykosfin- golipidů, především globotriaosylceramidu (Gb3), v lyzo- zomech buněk. Patofyziologickým korelátem orgánových manifestací je zejména deacylovaná forma globotriaosylce- ramidu – globotriaosylsfin- gosin (lyso-Gb3), jehož detekce slouží jako biomarker aktivity onemocnění.^(7,8) Progresivní strádání glykolipidů v mnoha tělesných tkáních (zejména v endotelu, hladkém svalstvu, podocytech, kardiomyocy- tech, buňkách autonomního nervového systému) spouští kaskádu cytotoxických, zánětlivých, fibrotizujících procesů, vede k apoptóze buněk postižených tkání, působí vaskulár- ní dysfunkci a protrombotický stav.^(9,10) Vaskulární dysfunk- ce spolu s autonomní neuropatií vedou k poruše vazokon- strikce a vazodilatace. Tak je vysvětlována intolerance změn teploty. Autonomní neuropatie a chronická neuropatická bolest jsou způsobeny zejména depozicí Gb3 v autonomních gangliích a Schwannových buňkách. Podobným mechanis- mem vzniká senzorineurální porucha sluchu a tinnitus. Patogeneze renálního postižení je komplexní, předpokládá toxické působení Gb3 na všechny typy buněk.⁽³⁾ Ještě před rozvojem snížení glomerulární filtrace je možno detekovat depozita Gb3 v téměř všech typech buněk ledvin (podocyty, tubulární i intersticiální buňky).

KLINICKÉ PROJEVY

Klasická varianta Fabryho choroby (charakterizovaná ní- zkou aktivitou α -galaktosidázy A, často pod 1%) začíná kolem 10. roku věku (u chlapců ve věku $9,5 \pm 5,1$; u dívek $9,7 \pm 6,3$ roku)⁽¹⁰⁾ rozvojem akroparestetických krizí (epizodických neuropatických bolestí), hypohidrózy a angiokeratomů. Ve druhé dekádě se přidává hypertrofická kardiomyopatie a první projevy renálního postižení (mikroalbuminurie). Od třetí dekády progreduje postižení ledvin, srdce i CNS ve- doucí k závažné morbiditě.^(5,12)

Formy s pozdním nástupem (mezi 3. a 7. dekádu) mívají mírnější průběh s dominujícími orgánově specifickými pro- jevy, a to díky částečně zachovalé aktivitě α -galaktosidázy A (2–30 %).

Stanovení diagnózy a zahájení léčby bývají významně opožděny. V mezinárodní studii zahrnující 151 účastníků dět- ského věku byla diagnóza stanovena průměrně za 2,8 roku od nástupu příznaků a léčba zahájena za další 2,6 roku.⁽¹³⁾ V jiných souborech je běžné stanovení diagnózy za 10–12 let od prvních příznaků.⁽¹¹⁾

Neléčená FCh zkracuje průměrnou očekávanou délku ži- vota o 15–20 let.⁽¹⁴⁾

Fabryovské krize (akroparestezie) a neuropatie tenkých vláken

Ataky minuty až dny trvajících bolestivých parestezií aker provokované námahou, horečkou, stresem nebo změnami teploty okolí jsou vysvětlovány zejména dysfunkcí tenkých myelinizovaných A δ -vláken, C-vláken a poruchou vazomo- toriky. Mohou se rozvíjet již od 3 let věku. Neuropatie ten- kých vláken může působit i trvalé neuropatické bolesti, dys- estezie, poruchy termického cití, pocení a gastrointestinální motility. Akroparestezie se s věkem zmírňují, nebo i vymizí. Neuropatická bolest může být trvalá.

Angiokeratomy

Jedná se o drobné tmavočervené kožní útvary (obr. 1 a 2) tvořené rozšířenými tenkostěnnými cévami dermis kryté hyperkeratotickou epidermis. Nejsou nálezem specifickým pro FCh. Můžeme se s nimi setkat i u několika dalších gene- ticky podmíněných onemocnění, ale i u pacientů léčených nízkomolekulárními hepariny.⁽¹⁵⁾ Pro FCh je však relativně charakteristická jejich lokalizace v oblasti umbiliku, hýždí, hypogastria, třísel a genitálu; vzácněji v oblasti loktů, kolen a rukou.⁽¹⁶⁾ Objevují se v první i druhé dekádě věku a jejich počet i velikost s věkem narůstá.

Hypohidróza

Snížená či chybějící potivost je popisována rodiči často již od 3 let věku, ústí v intoleranci tepla. Bývá spojena s recidi- vujícími subfebriliemi bez zjištěné příčiny. Je vysvětlována kombinací mechanické obstrukce potních žláz Gb3 a sym- patické sudomotorické dysfunkce. Podstatně vzácněji je po- pisována i hyperhidróza.

Tab. 1: Rozvoj příznaků Fabryho choroby v závislosti na věku, uprave- no dle⁽⁶⁾

Nejčasnější věk vzniku příznaku	Příznak
Dětství a adolescence	- Neuropatická bolest - Hypohidróza (hyperhidróza) - Akroparestetické krize - Cornea verticillata, vinuté cévy sítnice - Porucha sluchu - Angiokeratomy - Mikroalbuminurie - Gastrointestinální příznaky
Druhá dekáda	- Kardiomyopatie - Tranzitorní ischemická ataka - Cévní mozková příhoda - Proteinurie - Pokles glomerulární filtrace
Po 30. roce věku	- Progrese orgánové dysfunkce - Orgánové selhání - Předčasná úmrtí



Obr. 1: Angiokeratomy umbiliku chlapce z kazuistiky (12 let)



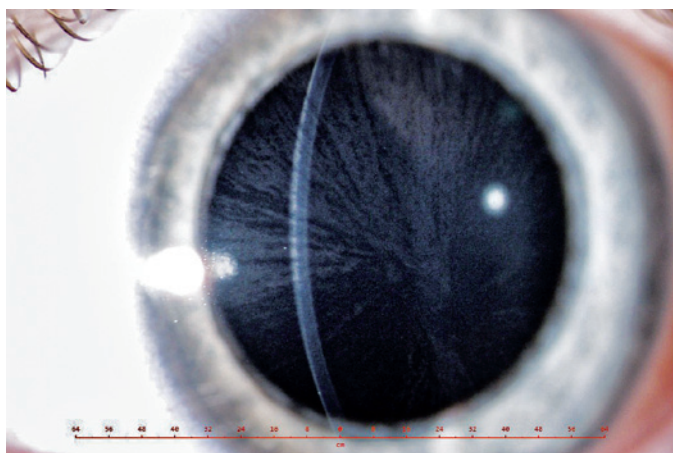
Obr. 2: Angiokeratomy skrota našeho pacienta (12 let)

Gastrointestinální obtíže

Autonomní neuropatie v kombinaci s akumulací Gb3 v hladké svalovině gastrointestinálního traktu se může projevit průjemem, zácpou, nauzeou, zvracením a bolestmi břicha. Na bolestech břicha se může podílet splenomegalie, méně často hepatomegalie. Známá je i dystrofizace a růstové opoždění v důsledku malabsorpce.⁽¹⁷⁾

Oční příznaky

Oční příznaky se u FCh objevují časně, a mohou dokonce na onemocnění upozornit. Charakteristickým nálezem je cornea verticillata (obr. 3). Jedná se o nahnědlá, případně našedlá depozita v epitelu rohovky a Bowmanovy membrány tvořící skvrny nebo linie podobající se víru či kočičím vousům. Přítomna bývá u téměř všech postižených mužů a u 70 % žen přenašeček. V dětském věku je nálezem relativně specifickým pro FCh, v dospělosti se s cornea verticillata setkáváme i u pacientů léčených amiodaronem, chlorochinem, indomethacinem, fenothiaziny a též po radiální keratotomii.⁽¹²⁾



Obr. 3: Cornea verticillata mladší sestry pacienta (11 let)

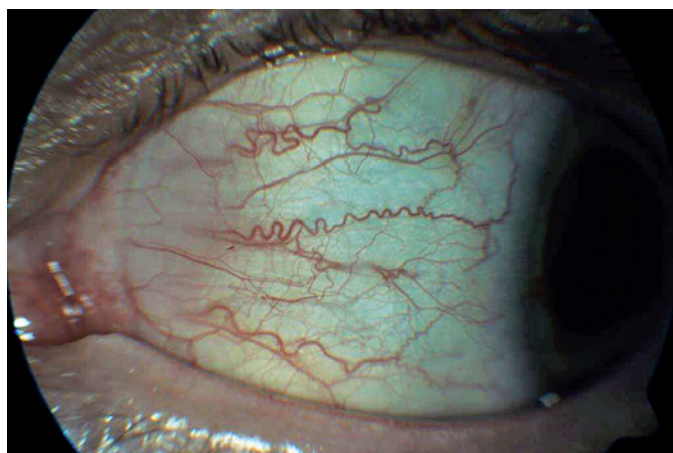
Dalšími příznaky mohou být vinuté cévy spojivky (obr. 4) i očního pozadí, změny v pigmentovém epitelu sítnice (detekovatelné pomocí autofluorescenčního filtru) a loukoťovité zákaly čočky (pod jejím předním i zadním pouzdrem).⁽¹⁸⁾

Postižení ledvin

Projevuje se úvodní glomerulární hyperfiltrací, následovanou albuminurií (ve 2. a 3. dekadě), snížením glomerulární filtrace a finální renální insuficiencí. Patologické hodnoty glomerulární filtrace je možno prokázat u 17 % pacientů do 18 let věku.⁽¹⁹⁾

Postižení myokardu

Hlavní komplikací je hypertrofie levé komory a zkrácení PQ intervalu.⁽¹⁶⁾ Častěji (14,9 %) jsou v dětském věku popisovány i chlopenní vady.⁽¹¹⁾ V dospělosti se objevují komorové i supraventrikulární tachyarytmie, převodní poruchy a chlopenní insuficience. Kardiologické komplikace jsou hlavní



Obr. 4: Vinuté cévy spojivky matky pacienta (42 let)

příčinou předčasné smrti dospělých pacientů s FCh. 10–20 % pacientů vyžaduje v dospělosti trvalou kardiostimulaci.⁽¹⁶⁾

Cerebrovaskulární onemocnění

Dominantním projevem jsou ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) a tranzitorní ischemické ataky (TIA), které jsou v dětském věku naštěstí vzácné.^(6,20) I u dětí se však setkáváme s nespecifickými T2/FLAIR hypersignálními lézemi bílé hmoty. Mohou být izolované, mnohočetné i splývající; lokalizované subkortikálně, periventrikulárně i v hloubi bílé hmoty centrum semiovale.⁽¹⁹⁾ Jsou často asymptomatické a s věkem jich přibývá. Data z amerických registrů FCh udávají výskyt CMP ve věkové kategorii 0–25 let 0,32 (u mužů), resp. 0,18 (u žen) případů na 1000 osob za rok. Pro srovnání ve věku 55–65 let se mrtvice vyskytovala s incidencí 22,05 u mužů, resp. 6,30 u žen případů na 1000 osob za rok.⁽²¹⁾ Již u adolescentů se můžeme setkat s kognitivními poruchami s exekutivní dysfunkcí.

DIAGNOSTIKA

Na základě anamnézy, klinických příznaků a laboratorních nálezů je možné pomýšlet na diagnózu Fabryho nemoci. V laboratorii mohou být přítomny známky strádání v retikuloendoteliálním systému: trombocytopenie, anemie, méně často leukopenie; dále elevace ferritinu, kyselé fosfatázy, laktátdehydrogenázy a zejména chitotriosidázy.

Specifickým biomarkerem je výše zmiňovaný lyso-Gb3, který je možné detekovat v plazmě i moči. Koncentrace Gb3 v plazmě je využívána k monitorování léčby.⁽⁶⁾

Podezření na Fabryho nemoc je možné potvrdit enzymologickým vyšetřením aktivity α -galaktosidázy v suché krevní kapce (u mužů) a dále v séru/plazmě či v izolovaných leukocytech periferní krve (u mužů i žen přenašeček). Definitivním potvrzením diagnózy je nález patogenní varianty v genu GLA.

K odhalení sekundárních komplikací využíváme dále EKG, echokardiografii, vyšetření moči (proteinurie, mikroalbuminurie, glomerulární filtrace), MRI a MRA mozku, oční vyšetření, ORL vyšetření včetně audiometrie, dermatologické vyšetření.^(22,23) V některých zemích byl zaveden novorozenecký screening, jenž povede k časnější diagnóze a již nyní odhaluje podstatně vyšší incidenci FCh.⁽¹⁾

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Akroparestezie a jejich neobvyklé provokační mechanismy mohou lékařům připadat nevysvětlitelné, bizarní. Proto jsou často považovány za psychogenní příznaky v nejširším slova smyslu. U dětí jsou někdy tyto obtíže nesprávně hodnoceny jako růstové bolesti. Bez kontextu s klinikou je snadné zaměnit T2/FLAIR hyperintenzní léze na MRI za plaky roztroušené sklerózy. Diferenciální diagnostika angiokeratomů a cornea verticillata byla stručně zmíněna výše. Rovněž gastrointestinální a renální projevy je třeba

klást do souvislosti s dalšími projevy systémového onemocnění a v případě nezjištěné příčiny uvažovat i o Fabryho chorobě. Tato problematika náleží specialistům jednotlivých oborů.

LÉČBA

Léčba Fabryho nemoci je založena především na enzymové substituční terapii (ERT – enzyme replacement therapy). Využívá rekombinantní agalsidázy α (Replagal®), případně agalsidázy β (Fabrazym®). Enzym je v doporučené dávce aplikován intravenózně ve dvoutýdenních intervalech. Již v prvních měsících po zahájení léčby je možné pozorovat snížení únavy a postupnou úpravu hematologických a dalších laboratorních parametrů, ustupuje hepatosplenomegalie, zlepšují se renální funkce, regreduje hypertrofie levé komory; po 3–4 letech léčby dochází ke stabilizaci neuropatické bolesti. Terapie zabraňuje dlouhodobé progresi orgánových komplikací (především srdečních a renálních), hůře ovlivňuje neurologické příznaky (zejména neuropatickou bolest). Intenzita i frekvence bolestivých krizí se po zahájení terapie obvykle snižují.⁽²⁴⁾ Nevýhodou ERT je nutnost její celoživotní aplikace a vysoká cena. Další možnosti terapie jsou tzv. chaperony, u FCh se užívá migalastat (Galafold®). Tato malá molekula se aktivně váže na enzym a pomáhá jeho stabilizaci a transportu do lysozomu. Jedná se o perorální léčbu, kterou lze však využít jen pro nositele mutací způsobujících chybné sbalení (a tudíž nestabilitu) primárního proteinu. Takový genotyp může mít až 48 % pacientů.⁽²⁴⁾ Je schválena pro pacienty starší 16 let.^(26,27) Ve fázi výzkumu je i cílená genová terapie.

Kvalitu života negativně ovlivňují ataky akroparestezií. Ve většině případů vede přerušení fyzické aktivity k rychlému ústupu těchto záchvatů. Pacienti se sami vyhýbají známým provokačním faktorům (expozice horku, slunci, intenzivní fyzické zátěži). Při nedostatečném efektu režimových opatření jsou v léčbě akutních krizí užívána analgetika-antipyretika a nesteroidní antiflogistika, méně často lidokainové či kapsaicinové náplasti a opioidy.

Již v dětském věku může být hendikepující rozvoj chronické neuropatické bolesti (perzistující či frekventně rekurentní). V léčbě je u dětí doporučován gabapentin, duloxetin, amitriptylin, karbamazepin, někdy i fenytoin.^(1,12,17,23,28)

K ovlivnění těžké hypertenze či renálního postižení s mikroalbuminurií jsou podávány ACE inhibitory.

Gastrointestinálním příznakům mohou ulevit dietní opatření (menší a častější porce) a prevence zácpy.

KAZUISTIKA

Dvanáctiletý mladík byl odeslán praktickou lékařkou pro děti a dorost do ambulance dětské neurologie pro opakující se epizody pálení plosek nohou a dlaní rukou.

Chlapec z gravidity po IVF, narozen ve 36. gestačním týdnem bez další perinatální zátěže. Jeho psychomotorický vývoj postupoval zcela fyziologickým tempem. V 7 letech

podstoupil adenotomii. Od předškolního věku docházel na logopedii pro vývojovou dysfázii. Je sledován pedagogicko-psychologickou poradnou pro horší výkony ve škole. V 9,5 letech vyšetřován pro bolesti obou kyčlí, pro něž nemohl chodit: vyloučena Perthesova choroba; na základě MRI obrazu subchondrálního edému uzavíráno jako levostranná sakroileitida (zpětně hodnoceno jako obtíže nesouvisející s FCh). Ve 12,5 letech věku byl jednorázově vyšetřen endokrinologem pro malý vzrůst – sledován mírně opožděný kostní věk, bez prokázané endokrinopatie. V kojeneckém i batolecím věku dobře prospíval, ve školním věku již nikoli – je nejmenší ze třídy, hmotností i BMI pod 3. percentilem, výškou na 3. percentilu. Jinak zdrav.

Od 9 let si stěžuje na opakované pálivé parestezie, které popisuje i jako pocit vibrace lokalizovaný v oblasti plosek a prstů obou nohou, někdy též současně dlaní a prstů obou rukou. Frekvence epizod postupně stoupá, v letních měsících až ob den. Jejich trvání je proměnlivé od 1 hodiny až po dobu 2 dnů. Bezprostředním prodromem bývá pocit horka v oblasti hlavy a chladu v oblasti rukou. Objektivně jsou akra nejprve chladná a následně naopak horká, což bývá někdy provázeno vzestupem teploty (do 38 °C). Teploty klesají po podání paracetamolu nebo ibuprofenu. Na bolestivé parestezie však tyto léky vliv nemají. Ataky jsou pravidelně provokovány fyzickou aktivitou (běhání při tělocviku) nebo změnami okolní teploty, a to jak rychlým přechodem z chladu do horka, tak i naopak. Dokonce si povšiml, že epizody jsou provokovány nápadně častěji při pohybu za slunečného dne v černé obuvi. Trvání obtíží zkrátí a jistou úlevu v intenzitě přinese elevace končetin a jejich ochlazování proudem vzduchu (ventilátor). Udává hypohidrózu – téměř se nepotí. Chlapec vnímal velmi nepříjemně i skutečnost, že mu nikdo, kromě matky, jeho obtíže nevěřil. To komplikovalo vztahy s učiteli i spolužáky a kamarády. Současně (rovněž asi od 9 let) pozoruje tečkovitý červený exantém v oblasti skrota a umbiliku (obr. 1 a 2), který byl hodnocen jako petechie. Příčina jejich tvorby nebyla zjištěna.

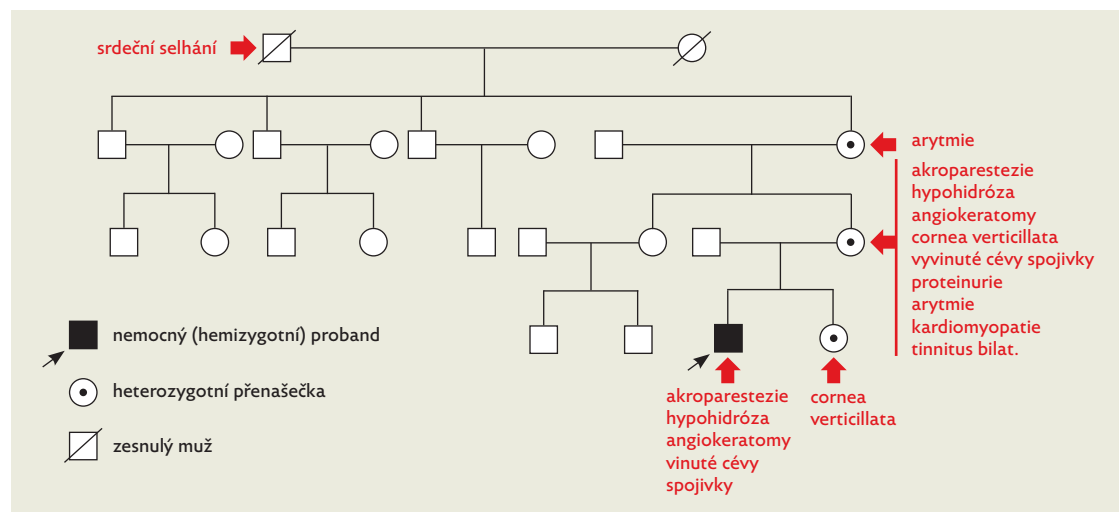
Po prvním ambulantním vyšetření jsme doplnili následující pomocná vyšetření: UZ vyš. tepen dolních končetin s normálním nálezem; kardiologické vyšetření s nálezem akcidentálního

šelestu při vazivové struně v levé komoře; laboratorní vyšetření (glukóza, kompletní mineralogram, Fe, ferritin, urea, kreatinin, transaminázy, CK, CRP, kys. močová, bilirubin, celk. bílkovina, FW, moč včetně sedimentu; krevní obraz; aPTT, INR, D-dimery) bez patologických hodnot. Dermatologické vyšetření potvrdilo podezření, že se jedná o angiokeratomy v oblasti umbiliku a skrota. Enzymologické vyšetření aktivity α -galaktosidázy A v suché krevní kapce a následně i v plazmě chlapce 0,11 nmol/h/ml (norma 2,40–11,30). Dále bylo doplněno vyšetření molekulárně genetické, jež prokázalo hemizygotní patogenní variantu v *GLA* genu: *GLA* (NM_000169.2): c.[1133G>T];[0] Tato missense mutace byla již popsána,⁽²⁸⁾ není však nikterak častá.

K dalšímu vyšetření a péči byl pacient odeslán na Kliniku pediatrie a dědičných poruch metabolismu VFN v Praze. Tam doplněno UZ vyš. břicha s nálezem hraničně větší velikosti jater i sleziny, bez jednoznačných změn echogenity. Prokázána byla i zvýšená aktivita chitotriosidázy v séru 188,0 nmol/l (norma: 4,4–89,0) a mírná elevace kyselých fosfatáz – jakožto biomarkerů lyzozomálního strádání. Nebyla prokázána porucha renální funkce (albumin v moči, albumin/kreatinin v moči; cystatin C).

Neurologický nález byl zcela normální s výjimkou poruchy pocení (hypohidróza). Bez průkazu poruchy termického/algického čítí. MRI mozku s normálním nálezem. Normální sluch podle audiometrie. Oftalmolog popsal jemně vinuté cévy spojivky i očního pozadí, bez obrazu cornea verticillata. U matky i sestry pacienta však tato charakteristická dystrofie rohovky byla přítomna (obr. 3 a 4).

Ke správné diagnóze nás navedla i rodinná anamnéza, neboť matka (42 let) sama trpěla ve věku od 10 do 17 let zcela shodnými paroxysmálními akroparesteziemi. V perigenitální oblasti má rovněž angiokeratomy. V adolescenci byla vyšetřována ve fakultní nemocnici, včetně provokačních chladových testů s odběry kapilární krve. Příčina obtíží nenalezena. Dle sdělení maminky uzavíráno jako „od srdce nebo od páteře“, nejspíše však psychogenní etiologie. Ke konci gravidity byla matka vyšetřována pro proteinurii.



Obr. 5: Rodokmen s výskytem příznaků v rodině

V dospělosti u ní došlo k rozvoji supraventrikulární arytmie, námahové dušnosti (od 41 let věku), hypohidrózy a oboustranného tinnitu (od 36 let věku). Aktivita α -galaktosidázy A v plazmě matky byla významně snížena: 0,74 nmol/h/ml (norma 2,40–11,30). Matka matky i jediná sestra matky jsou rovněž sledovány pro arytmie. Otec matčiny matky (pradědeček chlapce) zemřel v 60 letech na srdeční selhání. Mladší sestra našeho pacienta je sledována pro vývojovou dysfázii, jinak zdráva. Jiné sourozence nemá. U dalších členů rodiny se žádné suspektní příznaky nevyskytují.

Bylo potvrzeno přenašečství pro tutéž patologickou sekvenční variantu u matky, u níž byla dále diagnostikována kardiomyopatie a cerebrální vaskulopatie. I u ní byla zahájena substituční léčba. Přenašečství familiární varianty potvrzeno i u mladší sestry pacienta, která byla dosud bez subjektivních příznaků, oftalmolog však nově diagnostikoval cornea verticillata. Tatáž varianta v *GLA* genu byla nalezena i u matčiny matky (obr. 5). Můžeme se domnívat, že výše uvedený pradědeček chlapce zemřel na srdeční selhání podmíněné kardiomyopatií při FCh.

DISKUSE

Vlastní stanovení diagnózy nám výrazně usnadnil sám pacient dokonalým vylíčením svých stesků, které v kontextu s rodinnou anamnézou umožnily na Fabryho chorobu pomýšlet již při prvním vyšetření. Vodítkem byla kombinace typických akroparestezií s angiokeratomy a současně shodné obtíže u matky (u níž se navíc projeví arytmie, proteinurie a tinnitus). Při podrobnějším rozboru rodinné anamnézy, který následoval v rámci dalších vyšetření, bylo možno vystopovat suspektní příznaky i u několika dalších příbuzných. X-vázaný vzorec dědičnosti může být užitečnou pomůckou v diagnostice.

Díky výborné spolupráci s Metabolickým centrem a KPDPM VFN v Praze byla indikována, schválena a do 10 týdnů od stanovení diagnózy zahájena enzymatická substituční terapie i.v. podávaným rekombinantním enzymem agalsidázou α (Replagal®) ve dvoutýdenních intervalech. Již po aplikaci prvních 4 dávek došlo ke dramatickému zlepšení kvality života chlapce. Frekvence epizod klesla na 1–2 příhody za měsíc, výrazně se snížila intenzita pálení, žádná další ataka netrvala déle než 1 hodinu. Subfebrilie se během atak rovněž již nevyskytují. Léčbu toleruje výborně. Na gastrointestinální obtíže si nikdy nestěžoval. Po zahájení léčby však začal podstatně více a s větší chutí jíst, přibral na váze, což je hodnoceno maminkou i pediatry velmi pozitivně. Očekáváme i akceleraci jeho růstu. Rodina i chlapec popisují celkově větší čilost, více životní energie, zlepšení školního prospěchu.

Vzhledem k širokému spektru fenotypů (od bezpříznakových průběhů po multiorgánové selhání) je nezbytné u každého pacienta s diagnostikovanou Fabryho chorobou vyšetřit a sledovat vždy funkce všech orgánů, které mohou být postiženy. Pomůckou mohou být markery tkáňové léze (tab. 2). Zahájení ERT v dětství a mladé dospělosti je prokazatelně sdruženo s výrazně pomalejší progresí postižení srdce i ledvin u Fabryho choroby.^(4,13,17)

Tab. 2: Markery tkáňové léze, upraveno dle^(3,17,29)

Orgán	Biomarker
Ledviny	- Albuminurie (velmi časný marker), proteinurie - Cystatin C - NT-proBNP - Glomerulární filtrace - Albumin/kreatinin v moči
Myokard	- NT-proBNP - Troponin I - Zkrácení PR intervalu (EKG) - Snížení T1 signálu na MRI srdce - Hypertrofie levé komory (echo), fibróza myokardu (MRI)
CNS	T2/FLAIR hyperintenzity (MRI)

U dospělých se doporučuje opakovat MRI mozku 1× za 3 roky (T1, T2/FLAIR, DWI). U mužů starších 21 let a žen starších 30 let je doporučována MR-angiografie.⁽²⁰⁾ Pro dětský věk zatím žádná doporučení k monitoraci centrální nervové soustavy MRI nebyla stanovena.

ZÁVĚR

Fabryho choroba je vzácné strádavé onemocnění s nepřehlédnutelnými příznaky, jejichž kombinace je vysoce specifická a měla by vést k diagnóze. V dětském věku, kdy jsou příznaky nejtypičtější, může na Fabryho chorobu upozornit kombinace recidivujících bolestivých akroparestezií provokovaných fyzickou aktivitou nebo změnou teploty okolí a angiokeratomů v kaudální polovině břicha a na genitálu. Podezření by měly vzbudit i recidivující gastrointestinální obtíže, hypohidróza či netolerance fyzické zátěže a typický oční nález (cornea verticillata). Každá nekardioembolizační ischemická cévní mozková příhoda v dětství či mladé dospělosti by rovněž měla být indikací k provedení screeningového testu v suché krevní kapce. V dospělosti se mohou k uvedeným příznakům přidat zejména chronická renální insuficience a hypertrofická kardiomyopatie.

Zásadní změnu v životech pacientů s tímto onemocněním přinesla možnost enzymatické substituční terapie, která dramaticky změnila prognózu i kvalitu života nemocných. Jedná se o mimořádně nákladnou centrovou léčbu dostupnou v naší zemi již od roku 2004.

V České republice bylo k srpnu 2021 sledováno 190 dospělých (hemizygotů i heterozygotek) s FCh. 90 z nich je léčeno intravenózní či perorální léčbou (II. interní klinika VFN, Praha). Dětských pacientů pak bylo diagnostikováno 20 (6 chlapců, 14 dívek). Čtyři chlapci jsou v současnosti léčeni intravenózní ERT (Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu VFN, Praha).

Diagnóza bývá nejčastěji stanovena kardiologem, nefrologem a pediatrem, méně často neurologem, vzácně dermatologem, oftalmologem či jiným odborníkem.⁽²⁹⁾ Pacienti s Fabryho chorobou vyžadují interdisciplinární přístup s účastí pediatra/internisty, neurologa, biochemika, kardiologa, nefrologa, oftalmologa, dermatologa, otorhinolaryngologa, genetika, psychologa, psychiatra, fyzioterapeuta i dalších odborníků. |

LITERATURA

1. Dutra-Clarke M, et al. Variable clinical features of patients with Fabry disease and outcome of enzyme replacement therapy. *Mol Gen Met Rep* 2021; 26: 1–11.
2. Pouřetová H, et al. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 387–396.
3. Olivera-González S, Josa-Laorden C, Torralba-Cabeza, MA. The pathophysiology of Fabry disease. *Rev Clin Esp* 2018; 218 (1):22–27.
4. Ellaway C. Paediatric Fabry disease. *Transl Pediatr* 2016; 5(1): 37–42.
5. Hirashio S, Kagawa R, Tajima G, Masaki T. A classic variant of Fabry disease in a family with the M296I late-onset variant. *CEN Case Rep* 2021; 10(1): 106–110.
6. Michaud M, et al. When and how to diagnose Fabry disease in clinical practice. *Am J Med Sci* 2020; 360(6): 641–649.
7. Aerts JM, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *PNAS* 2008; 105(8): 2812–2817.
8. Putko BN, et al. Anderson-Fabry cardiomyopathy: prevalence, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev* 2015; 20: 179–191.
9. Kok K, et al. Fabry Disease: Molecular Basis, Pathophysiology, Diagnostics and Potential Therapeutic Directions. *Biomolecules* 2021; 11(2): 271.
10. Rozenfeld P, Feriozzi S. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017; 3(122): 19–27.
11. Germain DP, Foulhoux A, Decramer S, et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet*. 2019; 96(2): 107–117.
12. Hewavitharana H, et al. Cornea verticillata in classical Fabry disease, first from Sri Lanka: a case report. *BMC Pediatrics* 2020; 20: 338–341.
13. Parini R, et al. Analysis of renal and cardiac outcomes in male participants in the Fabry outcom survey starting agalsidase alfa enzyme replacement therapy before and after 18 years of age. *Drug Des Devel Ther* 2020; 14: 2149–2158.
14. Špalek P. Orphan drugs v liečbe zriedkavých neuromuskulárných chorôb. *Neurol Praxi* 2021; 22(2): 104–112.
15. Lacina L, Kodet O, Štork J. Angiokeratom a stavy doprovázené jeho množným výskytom. *Dermatol Praxi* 2017; 11(3): 110–114.
16. Eng CM, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med*. 2006; 8(9): 539–48.
17. Hopkin RJ, et al. The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. *Mol Genet Metab* 2015.
18. Dubská Z, Sedláková K, Becková J, et al. Cornea verticillata a význam jejího odhalení u Fabryho choroby. *Acta Medicinæ* 2019; 15: 77–78.
19. Tapia D, Kimonis VJ. Stroke and chronic Kidney disease in Fabry disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021; 30: 105423.
20. Ortiz A, Germain DP, Desinck RJ, et al. Fabry disease revised: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 2018; 123(4): 416–427.
21. Sims K, et al. Stroke in Fabry Disease Frequently Occurs Before Diagnosis and in the Absence of Other Clinical Events. Natural History Data From the Fabry Registry. *Stroke* 2009; 40: 788–794.
22. Mena Rodríguez AL, et al. Histopathological findings in renal biopsies in Anderson–Fabry disease. Case series 2018; (81)4: 243–247.
23. Reková P, et al. Fabryho choroba, přehled problematiky a nejčastější neurologické projevy. *Cesk Slov Neurol N* 2018; 81(2): 156–163.
24. Nowak A, et al. Fabry disease genotype, phenotype, and migalastat amenability: Insights from a national cohort. *J Inherit Metab Dis* 2020; 43(2): 326–333.
25. Sasa H, Nagao M, Kino K. Safety and effectiveness of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry disease: Post-marketing surveillance in Japan. *Mol Genet Metab* 2019; 126(4): 448–459.
26. McCafferty, et al. “Migalastat: A Review in Fabry Disease.” *Drugs* 2019; (79)5: 543–554.
27. Golán L. Migalastat v terapii Fabryho choroby. *Interní Med* 2017; 19(3): 167–170.
28. Sakuraba H, et al. Fabry disease in Japanese population – molecular and biochemical characteristics. *Mol. Genet Metab Rep*. 2018; 17: 73–79.
29. Huges DA, Auiar P, Deegan PB, et al. Early indicators of disease progression in Fabry disease that may indicate the need for disease-specific treatment initiation: findings from the opinion-based PREDICT-FD modifies Delphi consensus initiative. *BMJ Open* 2020; 10.

KAZUISTIKA

Klinický fenotyp a genetická diagnostika raritného syndrómu cutis laxa u polystigmatizovaného novorodenca

The clinical phenotype and genetic diagnosis of a rare cutis laxa syndrome in a newborn with multiple anomalies

Nina Lenhartová¹, Jana Kršiaková¹, Katarína Maťašová², Mirko Zibolen²

¹Oddelenie lekárskej genetiky,
Univerzitná nemocnica
Martin

²Neonatologická klinika
JLF UK a Univerzitná
nemocnica Martin

SÚHRN

Lenhartová N, Kršiaková J, Maťašová K, Zibolen M. Klinický fenotyp a genetická diagnostika raritného syndrómu cutis laxa u polystigmatizovaného novorodenca

De Barsyho syndróm, známy aj pod názvom cutis laxa typu III (ARCL3), je raritný autozomálne recesívne dedičný syndróm charakterizovaný faciálnou dysmorfiou, progeroidným vzhľadom, voľnou starecky vyzerajúcou kožou, prenatálnou a postnatálnou rastovou retardáciou a intelektuálnym postihnutím, s pridruženými okulárnymi príznakmi, atetoidnými pohybmi a hyperreflexiou. Známky tohto syndrómu sú manifestné už pri narodení a mal by byť v povedomí klinického genetika privolaného k novorodencovi prezentujúcemu sa progeroidným vzhľadom. Diferenciálne diagnostický algoritmus zahŕňa posúdenie klinického fenotypu, pátranie po mikroskopických a submikroskopických chromozómových aberáciách a DNA analýzu kandidátnych génov identifikovaných vzhľadom na fenotyp a symptomatológiu pacienta. Prezentujeme prípad polystigmatizovaného novorodenca s progeroidným vzhľadom, prehľad jeho klinického fenotypu a diagnostický postup v rámci odboru klinickej genetiky.

Kľúčové slová: cutis laxa, de Barsyho syndróm, neonatálny progeroidný syndróm, *PYCR1*

SUMMARY

Lenhartová N, Kršiaková J, Maťašová K, Zibolen M. The clinical phenotype and genetic diagnosis of a rare cutis laxa syndrome in a newborn with multiple anomalies – case report and literature overview

De Barsy syndrome, also known as cutis laxa type III (ARCL3), is a rare genetic syndrome with autosomal recessive inheritance pattern, characterised by dysmorphic facial features, progeroid appearance, stretchy wrinkly skin, prenatal and postnatal growth retardation and intellectual disability, along with eye anomalies, athetoid movements and hyperreflexia. With many of its symptoms manifesting at birth, it should be considered when a clinical geneticist is confronted with progeroid appearance in a neonate. The diagnostic algorithm includes assessment of the clinical phenotype as the child develops, testing for micro- and submicroscopic chromosomal aberrations and specific DNA analysis of genes selected based on clinical phenotype and the attending clinical geneticist's experience. In this report, we present a case of a newborn with multiple anomalies and progeroid appearance, along with an overview of their clinical phenotype and describing the diagnostic process.

Key words: cutis laxa, de Barsy syndrome, neonatal progeroid syndrome, *PYCR1*

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Katarína Maťašová, PhD.
Neonatologická klinika, Univerzitná nemocnica Martin
Kollárova 2
036 59 Martin
matasova.katarina@gmail.com



Obr. 1: **Fenotyp v novorodeneckom veku. Pozorovaná bola progeroidná facies, voľná suchá tenká koža s presvitajúcou cievnu kresbou, vrodená vývojová chyba dolných končatín.** Fotografia bola uverejnená s písomným súhlasom zákonného zástupcu.



Obr. 2: **Voľná zriadená koža so zmenenou kvalitou pozorovaná v novorodeneckom veku.** Fotografia bola uverejnená s písomným súhlasom zákonného zástupcu.

ÚVOD

De Barsyho syndróm je autozomálne recesívne dedičné ochorenie spojené s progeroidnými črtami a zmeneným charakterom kože manifestné už v neonatálnom období. Prvýkrát bol popísaný v roku 1968 u dieťaťa s oligofréniou a degeneráciou elastického tkaniva kože, neskôr doplnený o rozsiahly popis klinického fenotypu u ďalších pacientov.^(1,2) Prevalencia v populácii nie je známa, doteraz bolo popísaných okolo 35 prípadov z 22 rodín na svete. Molekulárno-genetická podstata tohto ochorenia bola objasnená v roku 2009 mapovaním homozygotných oblastí genómu piatich kosanguinných rodín.⁽³⁾ Identifikované boli dva gény asociované s de Barsyho syndrómom (pozri tab. 2) a najmenej 6 génov asociovaných s ostatnými typmi syndrómov cutis laxa,⁽⁴⁾ pričom pacienti s klinicky diagnostikovanými neonatálnymi progeroidnými syndrómami sa objavili už aj v slovenskej a českej literatúre.^(5,6) V tejto kazuistike prezentujeme prípad pediatrickej pacientky s progeroidným vzhľadom pri narodení, vývoj jej klinického fenotypu od novorodeneckého obdobia a diagnostický postup v rámci odboru klinickej genetiky. Zdravotné údaje a fotografie pacientky boli získané, spracované a uverejnené s písomným súhlasom jej zákonného zástupcu.

KAZUISTIKA

Prezentovaná pacientka (obr. 1–8, tab. 1) sa narodila zdravým rodičom z druhej komplikovanej gravidity. Prenatálnym ultrasonografickým vyšetrením boli identifikované viaceré abnormality: oligohydramnion, intrauterinná rastová reštrikcia (IUGR), dysplázia chodidiel a suspícium na vývojovú chybu mozgu. Biochemický skrining v I. a II. trimestri bol bez patologického nálezu. Matka absolvovala prenatálne genetické vyšetrenie s negatívnym výsledkom diagnostiky aneuploidii pomocou fluorescenčnej *in situ* hybridizácie (FISH)



Obr. 3: **Vrodená vývojová chyba pravého chodidla – talipes equinovarus s preaxiálnou polydaktýliou.** Fotografia bola uverejnená s písomným súhlasom zákonného zástupcu.



Obr. 4: **Fenotyp vo veku 17 mesiacov. Pretrváva progeroidný vzhľad a rastová reštrikcia.** Fotografia bola uverejnená s písomným súhlasom zákonného zástupcu.



Obr. 5: **Facies vo veku 17 mesiacov s detailom na veľkú ušnicu. Viditeľná je atypická jamka v koži nad ramenným kĺbom.** Fotografia bola uverejnená s písomným súhlasom zákonného zástupcu.



Obr. 6: **Atypický genitál s výrazne hypoplastickými labia majora vo veku 17 mesiacov.** Fotografia bola uverejnená s písomným súhlasom zákonného zástupcu.



Obr. 7: **Fenotyp vo veku 5,5 roka.** Fotografia bola uverejnená s písomným súhlasom zákonného zástupcu.



Obr. 8: **Ruky pacientky vo veku 5,5 roka so „stareckým“ vzhľadom s tenkou zvráskavenou kožou.** Fotografia bola uverejnená s písomným súhlasom zákonného zástupcu.

Tab. 1: Kompletný fenotyp pacientky (prenatálne – 5,5 roka)

Prenatálne	Intrauterínna rastová reštrikcia, oligohydramnion, dysplázia chodidiel, biochemický skrining negat., normálny karyotyp
Telesná konštitúcia	Hypotrofia, drobná postava, neprospievanie, pomalý rast
Koža	Suchá, voľná, zriasnená, vrásčitá; redukované podkožie, presvitajúca venózna kresba, vzhľad „pomarančovej kože“, kožná riasa na krku, sinus sacralis
Hlava	Mikrocefália, kvadrcefália, agenesis corporis callosi, susp. hypoplasia cerebelli
Facies	Hypoplázia strednej časti tváre, vysoké čelo, ostrý nos, krátke prominujúce filtrum, mikroretrognatia, mikrostómia, nízko uložené veľké ušnice, riedke jemné vlasy
Oči	Mikroftalmus, myopia
Skelet	Krátky krk, kamptodaktília, preaxiálna polydaktília pedis I. dx., pes equinovarus bilat., pukanie v kolenných a ramenných kĺboch
Genitál	Hypoplastické labia majora, hypertrofia klitorisu
Iné	Atypické jamky/zárezy nad bedrovými a ramennými kĺbmi, lateropozícia bradaviek, nízko uložený pupočník
Neurologicky	Centrálna tonusová porucha, axiálny hypotonus, kvadruhypertonický syndróm, disharmonický psychomotorický vývoj (oneskorený vývoj reči, zaostávajúca motorika), nevyvinuté hygienické návyky, atetóza

a normálnym karyotypom. V rodinnej anamnéze nefiguroval údaj o výskyte vrodených vývojových chýb či dedičných ochorení.

Pôrod bol realizovaný v 34. gestačnom týždni operačne sekciou pre hypoxiu plodu pri patologickom CTG zázname. Dieťa po vybavení vyžadovalo akútnu resuscitačnú starostlivosť, Apgarovej skóre bolo stanovené na 6/5/5, pôrodná hmotnosť 1180 gramov, dĺžka 33 cm – oboje pod 3. percentilom podľa Fentonovej rastových kriviek. Pri klinickom vyšetrení bola pozorovaná zjavná stigmatizácia dieťaťa a viacpočetné vrodené vývojové chyby (VVCH) končatín. Sonografickým vyšetrením pri lôžku bola diagnostikovaná agenéza corpus callosum, neskôr potvrdená natívnym CT vyšetrením, spolu s nálezom ľahko hypoplastického cerebela. Na tretí deň života bolo pre hlučný holosystolický šelest realizované kardiologické vyšetrenie s nálezom apikálneho defektu komorového septa a foramen ovale apertum s malou

vyklenujúcou sa aneuryzmou. Priebeh hospitalizácie bol bez výrazných komplikácií, rozvinula sa hyperbilirubinémia s potrebou fototerapie, dieťa prechodne vyžadovalo neinvazívnu ventilačnú podporu formou CPAP s minimálnou frakciou kyslíka a trvale bolo bez klinických či laboratórnych známk infekcie.

Počas hospitalizácie na Neonatologickej klinike UNM bolo dieťa vyšetrené klinickým genetikom pri lôžku. Pri vyšetrení bola viditeľná hypotrofia, faciálna dysmorfia so zdanlivou bilaterálnou mikroftalmiou, VVCH končatín v zmysle kamptodaktýlie rúk a výrazného obojstranného nálezu talipes equinovarus s preaxiálnou polydaktýliou pravej nohy, ako aj anomália genitálu s prominujúcim klitorisom a hypoplastickými labiami. U dieťaťa boli prítomné progeroidné črty – hypoplázia strednej časti tváre s ostrým nosom, vysoké čelo a malé neurokranium, úzke hlboké očné štrbiny, ustupujúca mikromandibula, mikro- a retroglosia,

Tab. 2: Prehľad klinických fenotypov autozomálne recesívne dedičných syndrómov spojených s progeroidným vzhľadom v novorodeneckom období

Ochorenie	Gén	Lokalizácia / G-band	Asociovaný fenotyp
Hallermanov-Streiffov-Francoisov sy	GJA1	6q22.31	Dyscefália, vtáčí profil, nízky vzrast, atrofia kože, mikroftalmus, kongenitálna katarakta
Wiedemannov-Rautenstrauchov sy	POLR3A	10q22.3	Progeroidný vzhľad, redukovaný podkožný tuk, dysmorfia, hypotrichóza, makrocefália
De Barsyho sy (AR cutis laxa IIIA)	ALDH18A1	10q24.1	Faciálna dysmorfia, progeroidný vzhľad, cutis laxa, voľné kĺby, hyperreflexia, atetóza, rastová retardácia, disharmonický PMV, katarakta
De Barsyho sy (AR cutis laxa IIIB)	PYCR1	17q25.3	Faciálna dysmorfia, progeroidný vzhľad, cutis laxa, voľné kĺby, hyperreflexia, atetóza, rastová retardácia, disharmonický PMV, katarakta
AR cutis laxa IIA	ATP6V0A2	12q24.31	Cutis laxa, hypotonus, faciálna dysmorfia, abnormality CNS, záchvaty, oneskorený PMV
Geroderma osteodysplastica	GORAB	1q24.2	Cutis laxa, vráskavá koža hlavne končatín a abdomenu, progeroidný vzhľad, dysplázia bedier, abnormality stavcov, spontánne fraktúry, spomalený PMV, mierny intelektuálny deficit

*údaje čerpané z databáz GeneCards.org a Orpha.net

PMV – psychomotorický vývin

mikrostómia s úzkymi perami a podnebí. Pozoruhodnou klinickou známkou bola voľná, suchá, vrásčitá, krkvajúca sa koža s presvitajúcou cievnu kresbou a redukovaným podkožím.

Dieťa bolo ďalej dispenzarizované v genetickej ambulancii. Kontrolné vyšetrenia prebiehali v pravidelných intervaloch. V klinickom fenotype dominoval progeroidný výzor, zmenená kvalita kože, faciálna dysmorfia, malý vzrast a výrazne spomalený disharmonický psychomotorický vývoj s oneskoreným rozvojom reči a zaostávajúcou motorickou zložkou. Z neurologickej symptomatiky sa u dievčatka vyvinula tonusová porucha: kvadrupertonickej syndróm, axiálny hypotonus, prítomný tiež torticollis vpravo a mikrocefália. Bola reflexne rehabilitovaná Vojtovou metódou s pozitívnym efektom na motoriku. V 17 mesiacoch sa obracala z chrbta na bruško, začala štvornožkovať, kamptodaktylické kontraktúry sa uvoľnili s umožnením pomalého rozvoja jemnej motoriky, v 3 rokoch sa plazila, stavala na nohy a začínala chodiť s oporou. Závažný obojstranný talipes equinovarus bol korigovaný sadrovou fixáciou a chirurgicky, nadpočetný prst na pravej nohe bol odstránený. Defekt komorového septa sa spontánne uzavrel vo veku 15 mesiacov.

Pri poslednom kontrolnom genetickom vyšetrení vo veku 5,5 roka v klinickom obraze dominovala voľná, suchá, krčivá, zriaseaná koža, dysmorfická facies, hypertonus a atetóza, poruchy intelektu, nevyvinutá reč, neprítomné hygienické návyky. Dieťa bolo schopné pevne sedieť, stáť s oporou, komunikovať jednoduchými hláskami a neverbálnymi prejavmi, úsmevom.

DIAGNOSTICKÝ POSTUP A VÝSLEDKY

Na základe včasného klinického fenotypu evokujúceho syndromické postihnutie pri chromozómovej aberácii bola ako prvá indikovaná karyotypizácia. Cytogenetické vyšetrenie je vhodné na detekciu numerických a hrubých štrukturálnych chromozómových aberácií a translokácií, ako aj chromozómových zlomov. Stratu resp. duplikáciu genetického materiálu je možné použitím metódy G-prúžkovania chromozómov rozlíšiť v rozsahu 5 – 10 megabáz. Výsledkom bol normálny ženský karyotyp, s funkčne a klinicky nevýznamným pridruženým nálezom zmnoženého heterochromatínu na q ramienku chromozómu 9 (46,XX,9qh+).

Pri negatívnom náleze abnormalít v karyotype ďalej nasledovala detekcia mikroaberácií metódou array komparatívnej genómovej hybridizácie (aCGH), pomocou ktorej je možné identifikovať submikroskopické mikrodélacie či mikroduplicácie s rozlišovacou schopnosťou na desiatky kilobáz. Ani v tomto rozsahu vyšetrenia neboli identifikované genomické zmeny zodpovedné za stigmatizáciu pacientky.

Vzhľadom k negatívite výsledkov doterajších vyšetrení bolo v ďalšom diagnostickom kroku vyslovené podozrenie na monogénovo podmienené ochorenie, pravdepodobne s recesívnou formou dedičnosti. V diferenciálnej diagnostike boli zvažované syndrómy s progeroidnou manifestáciou už v neonatálnom a skorom veku, ako je Hallermanov-Streiffov-Francoisov syndróm (ORPHA:2108, MIM234100),

Wiedemannov-Rautenstrauchov syndróm (tzv. neonatálny progeroidný syndróm) (ORPHA:3444, MIM264090), de Barsyho syndróm (ORPHA:2962, MIM614438), geroderma osteodysplastica (ORPHA:2078, MIM231070) s heterogénnou, prevažne autozomálne recesívnou dedičnosťou, prípadne iné ochorenie zo skupiny kolagenopatií.

Ako prvá bola zvolená cieľná diagnostika Hallermanovho-Streiffovho-Francoisovho syndrómu. U dieťaťa boli prítomné niektoré známky patognomické pre tento syndróm: dysmorfická „vtáčia“ facies, zdanlivá bilaterálna mikrofthalmia, atrofia kože, nízky vzrast.⁽⁷⁾ Tento raritný syndróm s doposiaľ neobjasneným typom dedičnosti je zapríčinený patogénnymi mutáciami v gène *GJA1* kódujúci konexín-43, jeden z transmembránových konexínových proteínov zodpovedajúcich za integritu medzibunkových gap-junction kanálov. Realizovaná bola priama sekvenčná analýza všetkých funkčne relevantných oblastí daného génu – avšak bez nálezu kauzálneho patogénneho variantu, ktorý by mohol byť príčinou klinickej symptomatológie. Pacientka bola ďalej vedená pod pracovnou diagnózou progeroidného neonatálneho syndrómu.

V ďalšom kroku sa pristúpilo k DNA analýze a selektovaných bolo niekoľko génov asociovaných so známymi formami cutis laxa: *PYCR1* (AR cutis laxa typ IIIB), *ALDH18A1* (AR cutis laxa typ IIIA), *ATP6V0A2* (AR cutis laxa typ IIA) a *GORAB* (geroderma osteodysplastica). U pacientky bol priamou sekvenčnou analýzou identifikovaný patogénny variant c.769G>A (p.Ala257Thr; rs281875318) v gène *PYCR1* v homozygotnom stave, potvrdzujúc tak diagnózu AR cutis laxa IIIB. Ochorenie je kategorizované aj ako *PYCR1*-asociovaný de Barsyho syndróm.

Diagnostika bola vo finálnom štádiu doplnená o segregáčnu analýzu u oboch rodičov a sestry probandky. Obaja rodičia boli identifikovaní ako prenášači patogénneho variantu c.769G>A (p.Ala257Thr; rs281875318) v gène *PYCR1* v heterozygotnom stave. Prenášačstvo zdedila od jedného z rodičov aj staršia sestra pacientky.

DISKUSIA

Pod pojmom de Barsyho syndróm sú v súčasnosti vedené dve monogénové ochorenia – autozomálne recesívne dedičná cutis laxa IIIA asociovaná s patogénnymi mutáciami génu *ALDH18A1* a AR cutis laxa IIIB asociovaná s patogénnymi mutáciami génu *PYCR1*. Gén *PYCR1* kóduje delta-1-pyrólín-5-karboxylát reductázu, mitochondriálny enzým katalyzujúci posledný krok v biosyntéze prolínu z glutamátu.⁽⁸⁾ Výsledkom ablácie tohto enzýmu je hypoprolinémia, mitochondriálna dysfunkcia, zvýšená senzitivita k oxidačnému poškodeniu a nadmernej apoptóze fibroblastov, so zvýšenou fragmentáciou elastínu.⁽³⁾ Prolín je kľúčovým regulátorom množstva biochemických procesov bunkového metabolismu a od jeho deficitu sa odvíjajú klinické známky ochorenia. Je druhou najzastúpenejšou aminokyselinou v molekule kolagénu,⁽⁹⁾ porucha jeho syntézy je teda jednou z hlavných príčin menejcnosti spojiva a kože u de Barsyho syndrómu. Úlohou prolínu

a hydroxyprolinu je tiež vychytávanie reaktívnych molekúl a ochrana pred oxidačným stresom. Prolín zohráva aj dôležitú funkciu v syntéze DNA a proteínov v placentе, čím zabezpečuje adekvátnu intrauterinnu výživu plodu.⁽¹⁰⁾ Funkčne podobný produkt génu *ALDH18A1* zodpovedá za biosyntézu prolínu, arginínu a ornitínu, pričom dysfunkcia tohto procesu má za následok identický klinický fenotyp s hypoargininémiou, hypoornitinémiou a hypoprolinémiou. Spektrum mutácií doteraz identifikovaných v géne *PYCR1* zahŕňa bialelické bodové missense mutácie (ako v prípade našej pacientky), frameshift mutácie s posunom čítacieho reťazca, splice-site mutácie v zostrihovaných oblastiach a jeden prípad delécie 22 báзовých párov v oblasti exón-intrónovej hranice.⁽³⁾ Okrem bialelických homozygotných mutácií boli identifikované aj dva prípady mutácií v zloženom heterozygotnom stave, ktorých následkom bol klinický fenotyp de Barsyho syndrómu a znížená produkcia *PYCR1* mRNA vo fibroblastoch pacienta.⁽¹¹⁾

Klinické prejavy de Barsyho syndrómu sú uvedené v tabuľke 2. Symptomatika je variabilná, dominuje v nej voľná hypoplastická koža a progeroidný výzor. U 96% pacientov je prítomná intrauterinná rastová reštrikcia a postnatálna rastová retardácia.⁽¹²⁾ Defekt kolagénovej syntézy sa prejavuje aj okulárnymi príznakmi – strata Bowmanovej membrány v rohovke má za následok kongenitálnu korneálnu opacitu u 48% prípadov, prítomná môže byť katarakta, myopia a strabizmus.⁽¹³⁾ U 76% pacientov sa prejaví deficit psychomotorického vývoja, v 48% prípadoch je závažný.⁽¹⁴⁾ Dysgenéza až agenéza corpus callosum je síce nešpecifickým klinickým znakom, u pacientov s patogennými mutáciami v géne *PYCR1* je však pozoruhodne bežná.^(3,15) Pri porovnaní oboch foriem de Barsyho syndrómu sa pacienti s patogennými mutáciami v géne *ALDH18A1* prejavujú závažnejším postihnutím než pacienti s deficitom *PYCR1*.⁽¹⁶⁾

Manažment de Barsyho syndrómu spočíva v multidisciplinárnej starostlivosti o pacienta, odporúča sa rehabilitačná a behaviorálna starostlivosť na stimuláciu psychomotorického vývoja. U našej pacientky bola nutná korekcia talipes equinovarus, ablácia nadpočetného prsta a reflexná rehabilitácia Vojtovou metódou. Prognóza z hľadiska prežívania nie je celkom objasnená. Najstarší diagnostikovaný pacient v dostupnej literatúre mal 24 rokov.⁽²⁾ U pacientov s *PYCR1*-asociovanou formou de Barsyho syndrómu sa časom vyvinie charakteristická facies, možná je aj mierna regresia progeroidných známkov a zastavenie progresie motorického deficitu. V dvoch prípadoch bol dokonca popísaný normálny intelekt.⁽¹⁶⁾

ZÁVER

V diferenciálnej diagnostike prezentovaného ochorenia u našej pacientky bolo hlavnou výzvou značné prelínanie sa klinických známkov viacerých ochorení podobného typu. Aj z tohto dôvodu je diagnostiku raritných genetických syndrómov manifestných už v novorodeneckom veku možné upresniť často až s odstupom času, pri sledovaní psychomotorického vývoja dieťaťa a klinickej symptomatológie ochorenia. Ako najsignifikantnejšia známka genetického ochorenia bola v diferenciálnej diagnostike identifikovaná cutis laxa spojená s progeroidnými črtami a na základe ich prítomnosti bola selektovaná skupina syndrómov vhodných na génovú analýzu. Vzhľadom na molekulovo-biologický efekt mutácií spôsobujúcich de Barsyho syndróm by hypoteticky mohla byť pomocným diagnostickým nástrojom na odlíšenie de Barsyho syndrómu od iných progeroidných syndrómov biochemická kvantifikácia prolínu, ornitínu a arginínu v krvi alebo v moči. |

LITERATÚRA

1. de Barsy AM, Moens E, Dierckx L. Dwarfism, oligophrenia and degeneration of the elastic tissue in skin and cornea. A new syndrome?. *Helv Paediatr Acta* 1968; 23(3): 305–313.
2. Kunze J, Majewski F, Montgomery P, Hockey A, Karkut I, Riebel T. De Barsy syndrome-an autosomal recessive, progeroid syndrome. *Eur J Pediatr* 1985; 144(4): 348–354. doi: 10.1007/BF00441776
3. Reversade B, Escande-Beillard N, Dimopoulou A, et al. Mutations in *PYCR1* cause cutis laxa with progeroid features. *Nat Genet* 2009; 41(9): 1016–1021. doi: 10.1038/ng.413
4. Beyens A, Boel A, Symoens S, Callewaert B. Cutis laxa: A comprehensive overview of clinical characteristics and pathophysiology. *Clin Genet* 2021; 99(1): 53–66. doi: 10.1111/cge.13865
5. Seemanová E. Syndróm Debré cutis laxa. *Čes-slov Pediat* 2003; (1): 25–28.
6. Rosipal Š, Rosipalová D, Suchá K. Wiedemannov-Rautenstrachov syndróm s vrodenou chybou srdca. *Čes-slov Pediat* 2002; (5): 252–254.
7. Thomas J, Ragavi BS, Raneesha PK, et al. Hallermann-Streiff syndrome. *Indian J Dermatol* 2013; 58: 383–4.
8. De Ingeniis J, Ratnikov B, Richardson AD, et al. Functional specialization in proline biosynthesis of melanoma. *PLoS One* 2012; 7(9): e45190. doi: 10.1371/journal.pone.0045190
9. Albaugh VL, Mukherjee K, Barbul A. Proline precursors and collagen synthesis: biochemical challenges of nutrient supplementation and wound healing. *J Nutr* 2017; 147(11): 2011–2017. doi: 10.3945/jn.117.256404
10. Wu G, Bazer FW, Burghardt RC, et al. Proline and hydroxyproline metabolism: implications for animal and human nutrition. *Amino Acids* 2011; 40(4): 1053–1063. doi: 10.1007/s00726-010-0715-z
11. Lin DS, Chang JH, Liu HL, et al. Compound heterozygous mutations in *PYCR1* further expand the phenotypic spectrum of De Barsy syndrome. *Am J Med Genet A* 2011; 155A(12): 3095–3099. doi: 10.1002/ajmg.a.34326
12. Kivuva EC, Parker MJ, Cohen MC, et al. De Barsy syndrome: a review of the phenotype. *Clin Dysmorphol* 2008; 17(2): 99–107. doi: 10.1097/MCD.0b013e3282f4a964
13. Aldave AJ, Eagle RC Jr, Streeten BW, et al. Congenital corneal opacification in De Barsy syndrome. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(2): 285–288.
14. Dutta A, Ghosh SK, Ghosh A, Roy S. A 5-year journey with cutis laxa in an Indian child: the De Barsy syndrome revisited. *Indian J Dermatol* 2016; 61(1): 81–84. doi: 10.4103/0019-5154.174031
15. Gardeitchik T, Mohamed M, Fischer B, et al. Clinical and biochemical features guiding the diagnostics in neurometabolic cutis laxa. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(7): 888–895. doi: 10.1038/ejhg.2013.154
16. Zampatti S, Castori M, Fischer B, et al. De Barsy Syndrome: a genetically heterogeneous autosomal recessive cutis laxa syndrome related to *P5CS* and *PYCR1* dysfunction. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(4): 927–931. doi: 10.1002/ajmg.a.35231

SETKÁNÍ S PACIENTEM

Pacient s Williamsovým–Beurenovým syndromem v ordinaci dětského lékaře

Patient with Williams-Beuren syndrome in paediatrician's office

Wanda Urbanová^{1,2}, Hana Kubíková¹, Ivana Dubovská^{1,3}, Petr Chramosta^{1,4,5}, Jana Pelánová^{1,6,7}

¹Spolek pro Williamsův syndrom, z. s. – Willík

²Oddělení ortodontie a rozštěpových vad, Stomatologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a FN Královské Vinohrady, Praha

³Ortodontické oddělení, Klinika zubního lékařství, Univerzita Palackého a FN Olomouc

⁴Stomatologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni a FN Plzeň

⁵Oddělení ústní, čelistní a obličejové chirurgie, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

⁶Ordinace PLDD – MUDr. Jana Pelánová

⁷Oddělení neurofyziologie sluchu, Ústav experimentální medicíny, Akademie věd ČR

SOUHRN

Urbanová W, Kubíková H, Dubovská I, Chramosta P, Pelánová J. Pacient s Williamsovým–Beurenovým syndromem v ordinaci dětského lékaře

Williamsův–Beurenův syndrom je multisystémové postižení způsobené mikrodeleci v místě dlouhého raménka chromozomu 7. Mezi příznaky tohoto syndromu patří charakteristická dysmorfie obličeje, postižení kardiovaskulárního systému, menší vzrůst, opožděný psychomotorický vývoj a lehká až střední mentální retardace. Časná diagnostika tohoto onemocnění je zásadní pro cílenou dispenzarizaci. Péče o pacienta s Williamsovým–Beurenovým syndromem vyžaduje interdisciplinární přístup týmu lékařů specialistů v čele s praktickým lékařem pro děti a dorost.

Klíčová slova: Williamsův–Beurenův syndrom, mikrodelece, chromozom 7, elfí obličej, supraavlulární stenóza aorty

SUMMARY

Urbanová W, Kubíková H, Dubovská I, Chramosta P, Pelánová J. Patient with Williams-Beuren syndrome in paediatrician's office

Williams-Beuren syndrome is a multisystemic disorder caused by a microdeletion of the long arm of chromosome 7. Characteristic features of this syndrome include distinctive facial dysmorphism, cardiovascular system anomalies, growth retardation, delayed psychomotoric development and mild to moderate mental deficiency. Early diagnosis is essential for targeted treatment. The care of a patient with Williams-Beuren syndrome requires regular check-ups performed by paediatrician together with other specialists.

Key words: Williams-Beuren syndrome, microdeletion, chromosome 7, elfin face, supraavlular aortic stenosis

Korespondenční adresa:

MUDr. Wanda Urbanová, Ph.D.
Oddělení ortodontie a rozštěpových vad
Stomatologická klinika 3. LF UK a FNKV Praha
wanda.urbanova@gmail.com

ÚVOD

Williamsův–Beurenův syndrom (také známý jako Williamův syndrom, dále jen WBS, OMIM 194050) je multisystémové postižení patřící mezi mikrodeleční syndromy. Je způsoben delecí 1,5–1,8 milionu párů bází obsahujících 26–28 genů dlouhého raménka chromozomu 7 (oblast 7q11.23).⁽¹⁾ Mezi chybějící geny v postižené oblasti patří především gen pro syntézu elastinu. Příznaky syndromu zahrnují typický vzhled obličeje, vrozené vady kardiovaskulárního systému, opoždění psychomotorického vývoje a lehký až střední stupeň mentální retardace. U některých pacientů způsobuje v raném dětství obtíže vysoká hladina kalcia. Lidé s WBS mají charakteristické zvláštnosti chování: společenskou

osobnost, verbalismus, stereotypní, obsesivní až úzkostné chování.⁽¹⁾ Časná diagnóza je důležitá pro cílenou dispenzarizaci pacienta, jelikož některé zdravotní problémy mohou progredovat či se objevit až během růstu dítěte.

PREVALENCE

Williamsův–Beurenův syndrom patří mezi vzácná onemocnění, jehož výskyt je u europoidní rasy mezi 1 : 7500 a 1 : 20 000 živě narozených dětí. Vyskytuje se stejně u chlapců i dívek.^(1,2) Prakticky ve všech případech se jedná o nově vzniklou mutaci, familiární výskyt je ojedinělý. Výskyt v ČR je obtížné stanovit – česká patientská organizace Willík,



Obr. 1: Fotografie jedinců s WBS ve věku: A – 1,5 roku; B – 4 roky; C – 5 let; D – 8 let; E – 10 let; F – 12 let; G – 13 let; H – 13,5 roku; CH – 23 let; I – 32 let. Typické rysy „elfího“ obličeje zahrnují široké čelo, nos se sedlovitým kořenem a kulatou špičkou, boubelaté tváře, jakoby opuchlá oční víčka, velká ústa s plnými rty, drobnými zuby a prodlouženým filtrem. Publikováno s písemným souhlasem zákonných zástupců.

spolek pro Williamsův syndrom, z. s., v současné době spolupracuje s cca 85 osobami s WBS různého věku (0,5–48 let) a jejich rodinami.⁽³⁾

KLINICKÉ PROJEVY

V projevech WBS existují mezi jednotlivými pacienty značné rozdíly. U konkrétního dítěte se zpravidla nemanifestuje celé spektrum potíží. Ačkoli různé zdravotní komplikace nemusí dosahovat vysokého stupně závažnosti, systémový charakter postižení způsobuje, že některé děti vyžadují opakované hospitalizace a časté ambulantní kontroly u různých odborníků.

Pacienti s WBS jsou dobře identifikovatelní díky **charakteristickému vzhledu obličeje** (100 %) – široké čelo; nos se sedlovitým kořenem a kulatou špičkou; boubelaté tváře; jakoby opuchlá oční víčka; velká ústa s plnými rty, drobnými zuby a prodlouženým filtrem (často též nazýván „elfí obličej“) (obr. 1).⁽¹⁾ Na duhovkách většiny z nich nalézáme charakteristický hvězdicovitý vzor – **iris stellatae** (obr. 2).

Až 80 % pacientů s WBS má **postižení kardiovaskulárního systému** (KVS) – vrozené vady velkých cév a srdce spolu s elastinovou arteriopatií. Nejčastěji nalézáme supra- aortální stenózu aorty, stenózu plicnice a/nebo renálních tepen a mitrální regurgitaci. Symptomatická stenóza či obstrukce se však může vyvinout na jakékoliv arterii a rizikem je její postupné zhoršování, proto je nutné celoživotní sledování na kardiologii.⁽⁴⁾ WBS může být spojen i s jinými vadami velkých cév a srdce – například Fallotovou tetralogií

či koarktací aorty.⁽⁵⁾ Zvláštní pozornost u pacientů s WBS je třeba věnovat výkonům v celkové anestezii, protože vlivem postižení kardiovaskulárního systému jsou více rizikové.⁽⁶⁾ Byly popsány i případy náhlého úmrtí během celkové anestezie a jako možná příčina se uvádějí abnormity v repolarizaci srdce (prodloužení QT intervalu na EKG).⁽⁷⁾ **Zvýšený krevní tlak** se vyskytuje přibližně u 50 % pacientů, často je diagnostikován již v předškolním věku a vyžaduje medikaci.⁽¹⁾

U pacientů s WBS lze již od narození pozorovat **poruchu růstu** – většina dětí se rodí s nízkou porodní hmotností a v raném věku neprospívá, i v dospělosti bývají menšího vzrůstu. V porovnání se zdravou populací zůstávají tyto děti při vyznačení výsledků vážení a měření do růstového grafu pod 10. percentilem, proto pro ně byly stanoveny specifické růstové grafy.⁽⁸⁾ Mikrocefalii nalézáme až u třetiny postižených jedinců.⁽⁹⁾

V literatuře často uváděná rekurentní **infantilní hyperkalcemie** se vyskytuje přibližně u čtvrtiny kojenců s WBS.⁽¹⁰⁾



Obr. 2: Hvězdicovitý vzor na duhovkách u dvouletého chlapce s diagnostikovaným WBS – **iris stellatae**

Projevuje se zvýšením hladiny vápníku v krvi spolu s dehydratací, zvýšenou dráždivostí a nechutenstvím. Během prvních roků života se všem dětem s WBS doporučuje nepodávat preparáty obsahující vitamin D (např. Vigantol).⁽¹⁾ Během puberty a v dospělosti se hyperkalcemie vyskytuje spíše jako sekundární nález daný například hyperparatyreózou, avšak ve všech věkových skupinách pacientů s WBS byly prokázány zvýšené hladiny kalcia oproti zdravým vrstevníkům.⁽¹⁰⁾ V dospělosti se pak u poloviny z nich setkáváme s osteopenií či osteoporózou. Příčina těchto abnormalit v metabolismu kalcia zůstává neobjasněna. Mezi další **endokrinní odchylky** patří u WBS častý výskyt diabetes mellitus již v pubertálním věku, hypothyreóza, předčasná puberta a předčasné stárnutí.⁽¹¹⁾

Psychomotorický vývoj je opožděn – dětem s WBS trvá déle, než se naučí lézt, stát, chodit i mluvit. V pozdějším věku se projeví různý stupeň **mentálního postižení** (95 %), nejčastěji v rozmezí lehké až středně těžké mentální retardace, ovšem s velmi nevyrovnanými výkony v různých složkách a s velkými interindividuálními rozdíly.⁽¹⁾ Verbální schopnosti jedinců s WBS jsou většinou velmi dobré, ale mívají obtíže se zpracováním zrakově-prostorových informací a s orientací, což jim způsobuje problémy v běžném životě – chybný odhad vzdálenosti, potíže s chůzí na nerovném terénu či po schodech, strach z výšek a problémy s koordinací jemné i hrubé motoriky. Často mají poruchy pozornosti s hyperaktivitou typu ADHD (v 65 %).⁽¹²⁾ Děti i dospělí s WBS mají **excesivně sociální povahu** – postrádají sociální zábrany a jsou velmi důvěřiví a přátelští vůči cizím lidem. Během dospívání a v dospělosti však mohou trpět úzkostmi, depresemi, fobiemi, případně obsedantně-kompulzivní poruchou.⁽¹³⁾ Tyto obtíže jsou často dávány do souvislosti i s **hyperakuzí** – zvýšenou citlivostí na hluk a určité zvuky.⁽¹⁴⁾ Děti si již od časného dětství často zakrývají uši, některé z nich musí dlouhodobě používat sluchátka s rušivým efektem, tzv. hluchátka. Většina jedinců s WBS má nezvykle vyvinutou muzikalitu a pozitivně reagují na melodické zvuky.

Neurologické obtíže zahrnují centrální hypotonii, hyperreflexii a cerebelární dysfunkci (ataxiu a tremor).⁽¹⁵⁾ Vyšetření magnetickou rezonancí prokázala celkově menší velikost mozku (bílé i šedé hmoty) a jeho strukturální abnormality – například redukovanou hloubku intraparietální rýhy či Chiariho malformaci I. stupně. V mozkové tkáni byly nalezeny abnormality integrity axonů a tenčí myelinové pochvy.

Velmi časté u WBS jsou **ortodontické anomálie** – odchylky ve velikosti a počtu zubů, vady skusu a anomálie ve velikosti čelistí (u 94 %). Častěji se vyskytuje zubní kaz a onemocnění parodontu, především z důvodu nedostatečné dentální hygieny.⁽¹⁶⁾

Postižení zraku zahrnuje strabismus (v polovině případů), typický hvězdčovitý vzor na duhovce nalézáme u 74 % pacientů s WBS.⁽¹⁷⁾ **Nefrologické** nálezy (u 18 %) se pohybují od málo významných (divertikly močového měchýře) až po aplazii, hypoplazii či duplikaci ledviny.⁽¹⁸⁾ U pacientů s výskytem hyperkalcemie v dětství je možné diagnostikovat nefrokalcinózu. Mezi další zdravotní komplikace mohou patřit poruchy příjmu potravy, **trávicí potíže** (v raném věku reflux, koliky, tolerance jen kašovitě stravy a pouze určitých

chutí, zácpa, divertikulóza střev, prolaps konečníku),⁽¹⁹⁾ vícečetné **kýly** (umbilikální, inguinální a další), opakované nebo chronické **záněty středního ucha**, **skolióza** (ve 34 %) a hypermobilita či progredující **ztuhlost kloubů**.⁽²⁰⁾ Většina odborných pramenů udává i zvýšený výskyt **celiakie**.⁽²¹⁾

GENETICKÝ PROFIL

Podezření na diagnózu WBS většinou vychází z typického vzhledu pacienta v kombinaci s postižením kardiovaskulárního systému, celkovým neprospíváním a psychomotorickou retardací. Diagnózu potvrdí genetik vyšetřením krevního vzorku metodou FISH (fluorescent *in situ* hybridization). Novější diagnostickou metodou je array CGH (comparative genomic hybridization), díky které je možné přesně určit úsek delece a chybějící geny.

Mikrodelece obecně vznikají v důsledku nerovnoměrného crossing-over mezi homologními chromozomy nebo nerovnoměrnou výměnou mezi sesterskými chromatidami při profázi během prvního meiotického dělení. V současné době jsou v kritickém regionu 7q11.23, jehož delece vede k WBS, považovány za důležité především geny *ELN*, *STX1A*, *LIMK1*, *RFC2*, *NCF1*, *FKBP6*, *CYLN2*, *TBL2* a genová rodina *GTF*.⁽²²⁾ Elastinový gen (*ELN*) reguluje syntézu elastinu – proteinu důležitého pro správnou funkci kontraktálních tkání. Projevy jeho nedostatku jsou především kardiovaskulární poruchy a anomálie pojivových tkání (kýly, divertikly močového měchýře/střev, jemná pokožka atd.). Syntaxin 1A (*STX1A*) je hojně exprimovaný v neuronech. Také LIM kináza 1 (*LIMK1*) je důležitá pro vývoj centrálního nervového systému a maturaci nervových synapsí. *RFC2* je podjednotkou replikačního faktoru C a jeho nepřítomnost způsobí nedostatek faktoru zodpovědného za replikaci a reparaci DNA, což následně vede k růstové retardaci a poruchám vývoje. Neutrofilní cytosolický faktor 1 (*NCF1*) se podílí na reakci oxidačního stresu v buňkách. Podle posledních výzkumů jeho přítomnost přispívá ke vzniku hypertenze – paradoxně chybění tohoto genu působí protektivně proti vzniku vysokého krevního tlaku.⁽²³⁾ Genová rodina všeobecných transkripčních faktorů *GTF* (*GTF2I*, *GTF2IRD1* a *GTF2IRD2*) se poněkud více exprimuje v mozku. *GTF2I* spolu s *GTF2IRD1* jsou zapojeny do patogeneze kognitivních a behaviorálních fenotypů spojených s WBS⁽²⁴⁾ a *GTF2I* může narušovat funkci oligodendrocytů.⁽²⁵⁾ Této genové rodině se přisuzuje i zodpovědnost za dysmorfii obličeje a za zubní i čelistní anomálie. Chybění dalších genů v místě delece je zřejmě zodpovědné za ostatní klinické projevy WBS.

DISPENZARIZACE PACIENTA

WBS je multisystémová porucha, proto je třeba u těchto pacientů provádět pravidelný screening. Základem péče jsou pravidelné návštěvy u praktického lékaře pro děti a dorost (PLDD) s důrazem na kontroly výšky, váhy a obvodu hlavy, měření krevního tlaku na všech čtyřech končetinách, funkce ledvin, včasný záchyt skoliózy, kloubních obtíží a v neposlední řadě i krevní testy s monitorováním hladiny Ca, TSH a glykemie.⁽⁸⁾

U dětí se srdečními anomáliemi a rizikem infekční endokarditidy je nutné, aby PLDD zajišťoval antibiotickou profylaxi při chirurgických a stomatochirurgických ošetřeních.

Mezi další specialisty, kteří pravidelně monitorují pacienty s WBS, patří kardiolog, neurolog, rehabilitační lékař, endokrinolog, zubní lékař spolu s ortodontistou a dentální hygienistkou. Dále podle individuálních obtíží konkrétního pacienta mohou být součástí multidisciplinárního týmu i gastroenterolog a nutriční specialista, ortoped, oční lékař, nefrolog, foniatr, dětský psycholog, při výrazných poruchách chování i psychiatr. Většina pacientů s WBS navštěvuje od útlého dětství fyzioterapeuta, v indikovaných případech mohou být přínosné pobyty v lázních. Při potížích s příjmem tuhé stravy a s nácvikem mluvy pomůže klinický logoped – vhodné jsou různé formy orofaciální stimulace.

V rámci podpůrné péče o rodiny s dítětem s WBS se v prvních letech života uplatňuje terénní sociální služba rané péče. Děti s WBS patří mezi žáky se speciálními vzdělávacími

potřebami, vhodnou podporu pro jejich vzdělávání stanovuje školské poradenské zařízení (speciálně pedagogické centrum). Zařazení dětí do běžných školek a škol s asistentem závisí na míře zdravotních obtíží dítěte a jeho sociálních dovednostech. Kontakt se zdravými vrstevníky je každopádně velmi žádoucí a motivační, ať už v rámci širší rodiny, ve škole, či během volnočasových aktivit.

ZÁVĚR

Péče o pacienta s Williamsovým–Beurenovým syndromem z pohledu praktického lékaře pro děti a dorost je náročnější a obsáhlejší než u zdravých vrstevníků. Vyžaduje pravidelné kontroly a posouzení plánu návštěv u dalších odborníků. Problematika WBS je přehledně zpracována v brožurě „Klinický management Williamsova syndromu“, dostupné na webových stránkách spolku Willík.⁽⁸⁾ |

LITERATURA

- Morris CA, Braddock SR; Council On Genetics Health Care. Supervision for Children with Williams Syndrome. *Pediatrics* 2020; 145(2): e20193761.
- Strømme P, Bjørnstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol* 2002; 17(4): 269–71.
- Neuschlová N, Kubíková H. Willík – spolek pro Williamsův syndrom. <https://www.spolek-willik.cz>
- Wessel A, Pankau R, Kecicoglu D, et al. Three decades of follow-up of aortic and pulmonary vascular lesions in the Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 52(3): 297–301.
- Huarte NM, García-Guereta L, Lapunzina P. Williams-Beuren syndrome: Usual face, unusual heart. *Open J of Genet* 2013; 3(1): 79–81.
- Nosková P. Anesteziologická problematika u dětí s Williamsovým syndromem. *Anest Intenziv Med* 2018; 29(3): 148–150.
- Collins RT 2nd, Aziz PF, Gleason MM, et al. Abnormalities of cardiac repolarization in Williams syndrome. *Am J Cardiol* 2010; 106(7): 1029–33.
- Williams syndrome foundation. Klinický management Williamsova syndromu – doporučené postupy. Praha: Spolek Willík 2017. Dostupné na: <https://www.spolek-willik.cz/prakticke-informace/informace-pro-lekare/>
- Pankau R, Partsch CJ, Neblung A, et al. Head circumference of children with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 52(3): 285–290.
- Sindhar S, Lugo M, Levin MD, et al. Hypercalcemia in patients with Williams-Beuren syndrome. *J Pediatr* 2016; 178: 254–260.e4.
- Levy-Shraga Y, Gothelf D, Pinchevski-Kadir S, et al. Endocrine manifestations in children with Williams-Beuren syndrome. *Acta Paediatr* 2018; 107(4): 678–684.
- Leyfer OT, Woodruff-Borden J, Klein-Tasman BP, et al. Prevalence of psychiatric disorders in 4 to 16-year-olds with Williams syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141B(6): 615–22.
- Riby D, Hanley M, Rodgers J. Úzkost u Williamsova syndromu: Příručka pro podporu dospělých s Williamsovým syndromem. Český překlad. Praha: Spolek Willík 2020.
- Johnson LB, Comeau M, Clarke KD. Hyperacusis in Williams syndrome. *J Otolaryngol* 2001; 30(2): 9092.
- Chapman CA, du Plessis A, Poher BR. Neurologic findings in children and adults with Williams syndrome. *J Child Neurol* 1996; 11(1): 63–65.
- Patil PM, Patil SP. Williams-Beuren syndrome: a complete guide for oral healthcare. *J Oral Med Oral Surg* 2021; 27: 21.
- Winter M, Pankau R, Amm M, et al. The spectrum of ocular features in the Williams-Beuren syndrome. *Clin Genet* 1996; 49(1): 28–31.
- Pankau R, Partsch CJ, Winter M, et al. Incidence and spectrum of renal abnormalities in Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 63(1): 301–304.
- O'Reilly MF, Lancioni GE. Treating food refusal in a child with Williams syndrome using the parent as therapist in the home setting. *J Intellect Disabil Res* 2001; 45(Pt 1): 41–46.
- Damasceno ML, Cristante AF, Marcon RM, Barros Filho TE. Prevalence of scoliosis in Williams-Beuren syndrome patients treated at a regional reference center. *Clinics (Sao Paulo)* 2014; 69(7): 452–456.
- Simşek-Kiper PO, Sahin Y, Arslan U, et al. Celiac disease in Williams-Beuren syndrome. *Turk J Pediatr* 2014; 56(2): 154–9.
- Merla G, Brunetti-Pierri N, Micale L, Fusco C. Copy number variants at Williams-Beuren syndrome 7q11.23 region. *Hum Genet* 2010; 128(1): 3–26.
- Del Campo M, Antonelli A, Magano LF, et al. Hemizygoty at the NCF1 gene in patients with Williams-Beuren syndrome decreases their risk of hypertension. *Am J Hum Genet* 2006; 78(4): 533–542.
- Porter MA, Dobson-Stone C, Kwok JB, et al. A role for transcription factor GTF2IRD2 in executive function in Williams-Beuren syndrome. *PLoS One* 2012; 7(10): e47457.
- Barak B, Zhang Z, Liu Y, et al. Neuronal deletion of Gtf2i, associated with Williams syndrome, causes behavioral and myelin alterations rescuable by a remyelinating drug [published correction appears in *Nat Neurosci* 2019; 22(7): 1197]. *Nat Neurosci* 2019; 22(5): 700–708.

PEDIATRICKÉ POSTUPY V PRAXI

Diferenciální diagnostika mikroskopické hematurie

Differential diagnosis of microscopic hematuria

Patrik Konopásek, Vlasta Krejčová, Jakub Zieg

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

SOUHRN

Konopásek P, Krejčová V, Zieg J. Diferenciální diagnostika mikroskopické hematurie

Mikroskopická hematurie je poměrně častá diagnóza v ambulanci dětského nefrologa a zpravidla bývá prvně diagnostikována praktickým dětským lékařem. Příčinou jsou většinou benigní diagnózy, v rámci diagnostického postupu je ale třeba vyloučit závažnější stavy, jako jsou glomerulonefritidy či systémová onemocnění, pro které bývá charakteristická přítomnost proteinurie, hypertenze nebo zhoršená funkce ledvin. Obsahem našeho sdělení je základní diferenciální diagnostika mikroskopické hematurie spolu se stručným popisem jednotlivých diagnóz a návrhem jednotlivých vyšetření jako návod pro praktické lékaře pro děti a dorost a ambulantní specialisty.

Klíčová slova: diferenciální diagnostika, mikroskopická hematurie, vyšetření moči

SUMMARY

Konopásek P, Krejčová V, Zieg J. Differential diagnosis of microscopic hematuria

Microscopic hematuria is a relatively common diagnosis in the pediatric nephrologist's office and it is often first detected by a general pediatrician. The etiology of microscopic hematuria is usually benign, but more severe conditions need to be ruled out, such as glomerulonephritis or systemic disease, these are commonly characterized by the presence of proteinuria, hypertension or deterioration of renal function. In this article, we present basic differential diagnosis with a brief description of the causes of microscopic hematuria and complementary tests. This review aims to provide a short guidance for general pediatricians and medical specialists.

Key words: differential diagnosis, microscopic hematuria, urine analysis

Korespondenční adresa:

MUDr. Patrik Konopásek
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
Patrik.Konopasek@fnmotol.cz

ÚVOD

Mikroskopická hematurie je definovaná jako přítomnost zvýšeného množství erytrocytů v moči, které však nevede k viditelné změně jejího zabarvení (na rozdíl od makroskopické hematurie). Jedná se o poměrně běžnou diagnózu v ambulanci pediatra či dětského nefrologa. Prevalence nálezu hematurie v 1 vzorku moči je 3–4 %, perzistující hematurii, definovanou jako přetrvávající pozitivní nález v moči po dobu 6 měsíců, nacházíme ale vzácněji. Současná přítomnost hematurie a proteinurie s prevalencí pod 0,7 % je většinou spojená se závažnější diagnózou.^(1–4)

STANOVENÍ DIAGNÓZY

Mikroskopická hematurie bývá často prvně diagnostikována náhodně pomocí testovacího proužku při běžné preventivní prohlídce či při cíleném vyšetření moči u febrilních stavů v ambulanci dětského lékaře. Pozitivní reakce testovacího proužku (pseudoperoxidázová reakce) odráží přítomnost hemoglobinu, který se vyskytuje i v moči pacientů s hemoglobinurií doprovázející rhabdomyolýzu či hemolytickou anemii. Proto je diagnózu hematurie nutno následně potvrdit vyšetřením močového sedimentu stanovením počtu erytrocytů. Ten se dnes již většinou provádí v laboratořích pomocí

Tab. 1: Dělení příčin hematurie dle zdroje erytrocytů (zdroj: Dětská nefrologie, Seeman et al. 2021)

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

Tab. 2: Seznam vhodných vyšetření u pacientů s mikroskopickou hematurií

Vyšetření krve	Vyšetření moči	Zobrazovací metody	Další
Krevní obraz + diferenciální rozpočet (vyloučení krvácivých poruch)	Močový sediment	Ultrazvuk ledvin a vývodných cest močových (nádory, litiáza, cysty, vrozené vady, hydronefróza)	Biopsie ledviny (podezření na glomerulonefritidu)
Základní koagulační vyšetření (vyloučení krvácivých poruch): APTT, Quick, fibrinogen, trombinový čas, D-dimery	Kultivace moči (vyloučení infekce močových cest), PCR atypických bakteriálních patogenů, PCR virů (adenoviry, BK viry) jako příčina virové infekce močových cest	Dopplerovský ultrazvuk levé renální žíly (syndrom louskáčku)	Genetické vyšetření (pozitivní rodinná anamnéza, podezření na Alportův syndrom nebo syndrom tenkých bazálních membrán)
Biochemické vyšetření (iontogram, urea, kreatinin, albumin, ev. cystatin C) V případě hyperkalcémie doplnění kostního metabolismu (parathormon, vitamin D, alkalická fosfatáza)	Protein-kreatininový index Albumin-kreatininový index Kalcium-kreatininový index	Magnetická rezonance nebo CT vyšetření (nejasný nálezn na ultrazvuku). Spirální CT (litiáza)	Urologické vyšetření (litiáza, hydronefróza)
Imunologické vyšetření: ASLO, C3, C4, ANA, ENA, imunoglobuliny, ds-DNA, ev. ANCA (diagnostika glomerulonefritid a systémových onemocnění)	Vyšetření močového sedimentu mikroskopicky ve fázovém kontrastu (odlišení glomerulární a neglomerulární příčiny)	Venografie renálních žil (nejasný nálezn po provedení předchozích vyšetření)	Onkologické vyšetření (nádory)
Vyšetření acidobazické rovnováhy			

automatických analyzátorů, kde považujeme za patologické hodnoty více než 10 erytrocytů v 1 µl necentrifugované moči (ev. více než 5 erytrocytů v zorném poli z centrifugované moči).^(5,6)

V tomto článku stručně shrnujeme základní diferenciální diagnostiku mikroskopické hematurie včetně souhrnu jednotlivých vyšetření, která standardně provádíme při pátrání po diagnóze. Kompletní výčet etiologie s dělením na prerenální (zdroj hematurie je mimo urotrakt), renální a postrenální (zdroj je ve vývodných cestách močových) shrnuje tabulka 1.

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Při nálezu mikroskopické hematurie je nutné odebrat podrobnou osobní a rodinnou anamnézu. V rámci diferenciální diagnostiky je důležité zjistit, zda pacient neměl v nedávné době úraz břicha nebo zad. Dále se dotazujeme na příznaky doprovázející infekci močových cest (dysurie, urgence, lumbálie), obstrukci vývodných cest močových

(kolikovitá bolest v bedrech iradikující do třísel). Virová respirační nebo gastrointestinální infekce či bakteriální tonzilitida v předchorobí jsou dalším důležitým anamnestickým údajem. Stejně tak nás zajímá medikace užívaná v předchorobí, jelikož řada léků je spojena se vznikem tubulointersticiální nefritidy. Pozitivní rodinná anamnéza na přítomnost hematurie, nefrolitiázy, percepční poruchy sluchu, závažné koagulační poruchy, chronického renálního onemocnění či nejasného selhání ledvin nám může významně pomoci v diferenciálně diagnostické rozvaze.

Při provádění fyzikálního vyšetření se soustředujeme na známky poruchy vodní rovnováhy (otoky) a hodnocení vitálních funkcí, kde speciální pozornost věnujeme správnému změření krevního tlaku. Některá onemocnění postihující ledviny mají i charakteristické extrarenální projevy – kožní eflorescence, kloubní změny a další. Jednotlivá komplementární vyšetření shrnuje tabulka 2, stručnou diferenciální diagnostiku dle anamnézy a klinického nálezu shrnuje tabulka 3.

Dalším krokem v rámci diagnostické rozvahy je zhodnocení, zda se jedná o jednorázový nálezn hematurie (tranzientní

Tab. 3: **Stručná diferenciální diagnostika dle anamnézy a fyzikálního vyšetření**

Anamnéza a/nebo fyzikální nález	Možná diagnóza
Předchozí tonzilitida/faryngitida či kožní infekce	Poststreptokoková glomerulonefritida
Ataky makroskopické hematurie	IgA nefropatie
Kolikovitě bolesti v bedrech	Litiáza
Subfebrilie/febrilie, dysurické potíže	Infekce močových cest
Varikokéla, intermitentní bolesti v boku	Syndrom louskáčku
Pozitivní rodinná anamnéza hematurie, anamnéza poruchy zraku a sluchu	Alportův syndrom, syndrom tenkých bazálních membrán
Hmatná a/nebo viditelná břišní rezistence, bolesti břicha	Wilmsův tumor
Postižení kloubů, kůže	Systémové onemocnění
Hmatná purpura	IgA vaskulitida
Jiné krvácivé projevy (např. petechie)	Koagulopatie
Hypertenze, otoky	Glomerulonefritida
Anamnéza traumatu	Trauma
Nedávná medikace – např. nesteroidní antiflogistika	Tubulointersticiální nefritida

Tab. 4: **Normální hodnoty kalcium kreatininového indexu vzhledem k věku, upraveno dle⁽⁸⁾**

Věk	U-Ca/U-kreat (mmol/mmol)
0–6 měsíců	≤ 2,24
6–24 měsíců	≤ 1,68
> 2 roky	≤ 0,65

hematurie), nebo zda je hematurie diagnostikovaná opakovaným vyšetřením moči (perzistující hematurie).

Tranzientní hematurie se běžně vyskytuje u infekci močových cest a traumatu urogenitálního traktu. Může se však objevit i v souvislosti s nadměrnou fyzickou zátěží a horečkou. Tyto nálezy nemají klinický význam, mohou však vést k diagnostickým rozpakům.

Perzistující mikroskopická hematurie se nejčastěji vyskytuje u glomerulopatií, hyperkalciurie a syndromu louskáčku (tzv. nutcracker syndrome).

Následně je zapotřebí posoudit, zda se jedná o izolovanou hematurii, nebo jestli v moči nacházíme zároveň proteinurii, jež může být projevem závažnějšího onemocnění, jako jsou akutní nebo chronické glomerulonefritidy. Přítomnost hypertenze či zhoršené funkce ledvin (zvýšený sérový kreatinin) jsou dalšími varovnými známkami, jež vedou k podezření na nefropatii vyžadující širší diagnostiku.

V neposlední řadě nám může v diferenciálně diagnostické rozvaze pomoci vyšetření moči za pomoci mikroskopu s fázovým kontrastem k rozlišení glomerulární a neglomerulární hematurie dle morfologie erytrocytů v závislosti na zdroji přítomnosti erytrocytů v moči. Přítomnost více než

30–40 % dysmorfních erytrocytů a více než 5 % akantocytů (prstenčité formy erytrocytů) obvykle svědčí pro glomerulární původ erytrocytů v moči (tabulka 1).^(1,7)

NEJČASTĚJŠÍ PŘÍČINY PERZISTUJÍCÍ MIKROSKOPICKÉ HEMATURIE

Hyperkalciurie je definovaná jako odpad vápníku do moči > 0,1 mmol/kg ve 24h sběru moči. Je možné ji prokázat u 11 až 35 % dětí s mikroskopickou hematurií. U malých dětí se v diagnostice běžně používá močový kalcium-kreatininový index, normy dle věku jsou shrnuty v tabulce 4. Nejčastěji se setkáváme s idiopatickou hyperkalciurií, tu lze však diagnostikovat pouze vyloučením jiných možných příčin, jako jsou stavy s vyšší resorpcí kalcia (z gastrointestinálního traktu či osteoresorpcí), případně nižší renální reabsorpcí v tubulech ledvin (u některých tubulopatií). Proto je nález hyperkalciurie vždy indikací k podrobnějšímu vyšetření pacienta.^(8–11)

Vzácně se může mikroskopickou hematurií bez jiných příznaků projevit **uroliáza** a **nefrokalcinóza**. Většinou jsou ale příznaky u obou diagnóz více alarmující (renální kolika s vegetativními projevy, makroskopická hematurie a další).^(1,8)

Syndrom louskáčku (nutcracker syndrome) vzniká při kompresi levé renální žíly mezi aortou a horní mezenterickou arterií. Předpokládá se, že při tomto útlaku dochází k retrográdnímu toku krve s rozvojem venózní hypertenze a varikózní přestavbou mezi ureterem a ledvinou páničkou. Prevalence je neznámá jednak kvůli nejasným diagnostickým kritériím a dále pro značně variabilní symptomatologii. Tento syndrom se typicky začne projevovat v adolescenci a v mladším dospělém věku v důsledku rychlého růstu v pubertálním období, kdy dojde ke zúžení úhlu mezi aortou a horní mezenterickou arterií. Dvě třetiny pacientů jsou asymptomatické, mezi klinické projevy patří kromě hematurie ortostatická proteinurie, bolest v pánvi a v boku a rozvoj gonadálních varixů. Vyšetřením první volby je dopplerovský ultrazvuk levé renální žíly, výsledek však značně závisí na zkušenosti radiologa. Vyšetření by mělo být provedeno u každého dítěte s nevysvětlitelnou mikroskopickou hematurií, obzvláště u pacientů s ortostatickou proteinurií či typickými klinickými příznaky. Při nejasném závěru dopplerovského ultrazvuku je vhodné doplnit CT nebo MR angiografii, v poslední řadě pak flebografii renálních žil.^(12,13)

Postinfekční glomerulonefritida je akutní glomerulonefritida, jež se manifestuje v návaznosti na proběhlou (nejčastěji streptokokovou) infekci. Pacienti se mohou projevovat širokou škálou symptomatologie, někteří mají pouze mikroskopickou hematurii, u jiných se rozvine nefritický syndrom s hypertenzí a poruchou funkce ledvin, výjimečně probíhá tato glomerulonefritida pod obrazem rychle progresující glomerulonefritidy. V laboratoři typicky nacházíme vysoké ASLO a nízkou C3 složku komplementu, jež by se měla znormálnizovat do 8 týdnů od manifestace onemocnění. Nález

mikroskopické hematurie však může přetrvávat i po dobu několik let.^(1,8,14)

IgA nefropatie (Bergerova choroba) je nejčastější chronickou glomerulonefritidou dětského a dospělého věku. 30 % dospělých pacientů progreduje do konečného stadia chronického onemocnění ledvin (ESRD – end-stage renal disease) do 20 let od manifestace onemocnění. Typickým projevem nemoci jsou ataky makroskopické hematurie obvykle v souvislosti s infektem, v mezidobí může být moč bez patologického nálezu, ev. s mikroskopickou hematurií. Také příznaky IgA nefropatie jsou značně variabilní. Onemocnění se může manifestovat mikroskopickou hematurií s lehkou proteinurií nebo bez ní, nefrotickým syndromem nebo jako rychle progredující glomerulonefritida. IgA nefropatii lze definitivně diagnostikovat pouze renální biopsií.^(8,15)

Alportův syndrom (AS) je onemocnění charakterizované poškozením ledvin, sluchu a očními abnormalitami. Dědičnost je ve většině případů X-vázaná, může být ale i autozomálně recesivní (15 %) či dominantní (5 %). Recentně byla popsána i digenní dědičnost. Příčinou nemoci jsou mutace genů kódujících α řetězce kolagenu typu IV. Fenotyp AS může být různě závažný. Zatímco u některých nemocných nacházíme pouze mikroskopickou hematurii, u jiných pozorujeme progresivní onemocnění ledvin spojené s výrazným extrarenálním poškozením. U X-vázané formy AS jsou významněji postižení muži, k rozvoji ESRD dochází do 40 let u 90 % jedinců. Mikroskopická hematurie se objevuje u všech pacientů mužského pohlaví, nacházíme ji i u 95–98 % žen, u kterých probíhá onemocnění mírněji. Navzdory tomu rozvine ESRD do 40 let věku 12 % z nich. Percepční porucha sluchu se objevuje u chlapců v pozdním dětství, u žen pak v dospělosti. Mezi oční poškození v rámci AS řadíme přední lentikonus (protruze čočky) a změny na sítnici či rohovce. Anamnéza mikroskopické hematurie a poruch zraku a sluchu v rodině by měly vyvolat podezření na toto onemocnění a vést ošetřujícího lékaře k provedení genetického vyšetření. Je třeba ale také zdůraznit, že 15 % mutací vzniká *de novo*, negativní rodinná anamnéza tedy nemoc nevylučuje. Pacienti s autozomálně recesivní formou AS mají obvykle obdobné symptomy jako jedinci s X-vázaným AS, je pro ně ale typická negativní rodinná anamnéza a časná progresie chronického onemocnění ledvin s mediánem nástupu ESRD ve 21 letech. Naproti tomu u pacientů s autozomálně dominantní formou AS vidíme extrarenální příznaky spíše výjimečně a k rozvoji ESRD u nich dochází až v pokročilém věku. V diagnostice AS se využívá biopsie kůže, ledviny a molekulárně genetické vyšetření, jež představuje pro svou neinvazivitu a možnost přesné klasifikace v současné době hlavní diagnostickou modalitu.^(8,16,17)

Nemoc tenkých bazálních membrán, nazývaná též benigní familiární hematurie, je autozomálně dominantní onemocnění s rodinným výskytem. Postihuje kolem 1 % populace. Většina pacientů má pouze hematurii bez proteinurie

s normální funkcí ledvin a bez hypertenze. Onemocnění však může mít i závažnější průběh, proto je název benigní familiární hematurie poněkud zavádějící vzhledem k riziku progresie chronického onemocnění ledvin do ESRD u malé části pacientů. Charakteristické pro nemocné je geneticky podmíněné ztenčení glomerulární bazální membrány zjištěné při vyšetření elektronovým mikroskopem. U nemocných byly nalezeny četné heterozygotní varianty řetězců $\alpha 3$ a $\alpha 4$ kolagenu IV. Někteří experti řadí pacienty s hematurií, tenkými bazálními membránami a výše zmíněnými variantami α řetězců kolagenu IV do skupiny autozomálně dominantního AS. Tím diagnózu nemoci tenkých bazálních membrán vyřazují z klasifikace onemocnění ledvin. Správné zařazení této diagnostické jednotky je však stále předmětem diskuse odborníků.^(1,8,17,18)

Henochova–Schönleinova purpura (IgA vaskulitida) je nejčastější vaskulitidou dětského věku. Diagnóza se stanovuje na základě nálezu hmatné purpury a alespoň jednoho z následujících kritérií: difúzní břišní bolest, artritida nebo artralgie, biopsický kožní nález leukocytoklastické vaskulitidy s predominantním zastoupením IgA depozit nebo nález proliferativní glomerulonefritidy s predominantním zastoupením IgA depozit v renální tkáni a poškození ledvin (hematurie a/nebo proteinurie). Renální poškození se vyskytuje u 20–80 % dětí, v případě nálezu pouze mikroskopické hematurie bez dalších projevů poškození ledvin nevyžaduje medikamentózní terapii a obvykle se spontánně upraví v čase. U části dětí však může být průběh glomerulonefritidy závažný s nutností provedení renální biopsie. Vzhledem k typickému nálezu hmatné purpury nečiní obvykle stanovení diagnózy větší problém.^(19,20)

Mikroskopická hematurie je zpravidla součástí močových nálezů u dalších **glomerulonefritid a systémových onemocnění**. Je třeba na ně pomyslet především při rozvoji hypertenze, zhoršení renálních funkcí nebo v případě významné proteinurie, ev. při abnormálních imunologických nálezech (např. nízká C3 a/nebo C4 složka komplementu při lupusové nefritidě, membranoproliferativní glomerulonefritidě a dalších).⁽⁸⁾

Nesmíme ovšem opomenout, že hematurie může být také příznakem **Wilmsova tumoru**.⁽²¹⁾

ZÁVĚR

Mikroskopická hematurie je u dětí poměrně častým nálezem, pro který jsou obvykle sledované v ambulanci dětského nefrologa. I když se u těchto pacientů většinou jedná o benigní diagnózy, je třeba vždy pomyslet i na závažnější stavy, jako jsou glomerulonefritidy nebo systémová onemocnění. Rozvoj molekulárně genetických metod významně zlepšil diagnostiku hereditárních nefropatií s hematurií. Znalost základní diferenciální diagnostiky je zcela zásadní pro správný diagnosticko-terapeutický postup. |

LITERATURA

1. **Boyer OG.** Evaluation of microscopic hematuria in children. In: uptodate.com. [online]. [cit. 6-12-2021] Dostupné na: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-microscopic-hematuria-in-children>. Path: Homepage; Contents; Topics by Specialty; Pediatrics; Pediatric Nephrology; Evaluation of microscopic hematuria in children.
2. **Chen MC, Wang JH, Chen JS, et al.** Socio-demographic factors affect the prevalence of hematuria and proteinuria among school children in Hualien, Taiwan: A longitudinal localization-based cohort study. *Front Pediatr* 2020; 8: 600907.
3. **Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, et al.** Microscopic hematuria in school children: epidemiology and clinicopathologic evaluation. *J Pediatr* 1979; 95(5): 676–84.
4. **Iitaka K, Igarashi S, Sakai T.** Hypocomplementaemia and membranoproliferative glomerulonephritis in school urinary screening in Japan. *Pediatr Nephrol* 1994; 8(4): 420–2.
5. **David J, Šibíková M, Fencel F.** Rabdomyolýza u dětí. *Pediatr Praxi* 2020; 21(1): 17–21.
6. **Gut J.** Hematurie jako příznak. *Pediatr Praxi* 2016; 17(6): 353–356.
7. **Fogazzi GB, Edefonti A, Garigali G, et al.** Urine erythrocyte morphology in patients with microscopic haematuria caused by a glomerulopathy. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(7): 1093–100.
8. **Zieg J, Skálová S.** Dětská nefrologie do kapsy. Praha: Mladá fronta 2019.
9. **Stapleton FB, Roy S 3rd, Noe HN, Jerkins G.** Hypercalciuria in children with hematuria. *N Engl J Med* 1984; 310(21): 1345–8.
10. **Stapleton FB.** Idiopathic hypercalciuria: association with isolated hematuria and risk for urolithiasis in children. The Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int* 1990; 37(2): 807–11.
11. **Feld LG, Meyers KE, Kaplan BS, Stapleton FB.** Limited evaluation of microscopic hematuria in pediatrics. *Pediatrics* 1998; 102(4): E42.
12. **Ananthan K, Onida S, Davies AH.** Nutcracker syndrome: an update on current diagnostic criteria and management guidelines. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 53: 886–894.
13. **Vianello FA, Mazzoni MB, Peeters GG, et al.** Micro- and macroscopic hematuria caused by renal vein entrapment: systematic review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(2): 175–84.
14. **Sagel I, Treser G, Ty A, et al.** Occurrence and nature of glomerular lesions after group A streptococci infections in children. *Ann Intern Med* 1973; 79(4): 492–9.
15. **KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of glomerular disease.** *Kidney Int* 2021; 100: 1–276.
16. **Nozu K, Nakanishi K, Abe Y, et al.** A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23(2): 158–168.
17. **Kashtan CE.** Alport syndrome: achieving early diagnosis and treatment. *Am J Kidney Dis* 2021; 77(2): 272–279.
18. **Savigne J, Gregory M, Gross O, et al.** Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(3): 364–75.
19. **Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al.** Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(5): 798–806.
20. **Ozen S, Marks SD, Brogan P, et al.** European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis – the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(9): 1607–1616.
21. **Varan A.** Wilms' tumor in children: an overview. *Nephron Clin Pract* 2008; 108(2): c83–90.

PATOFYZIOLOGIE V PEDIATRII

Hypertermie, její příčiny a rizika z pohledu patofyziologa

Hyperthermia, its causes and risks from the pathophysiologist's perspective

Klára Bernášková

Ústav patofyziologie,
3. lékařská fakulta,
Univerzita Karlova, Praha

SOUHRN

Bernášková K. Hypertermie, její příčiny a rizika z pohledu patofyziologa

Hypertermie, jejíž riziko se vzhledem ke změnám klimatu vyskytuje i v naší zeměpisné oblasti čím dál častěji, je spojena s vysokým nebezpečím morbidity a mortality. Vysoká teplota okolí aktivuje termoregulaci, mění homeostázu organismu a vyvolává různé příznaky podle míry tepelné zátěže. Extrémní hypertermie spouští circulus vitiosus, který postupně vede k vyčerpání možností termoregulace, poškození funkcí životně důležitých orgánů a smrti. Jedná se o úpal, který může vzniknout pouhým přehřátím (classic heat stroke – CHS) nebo fyzickou zátěží v horkém prostředí (exertional heat stroke – EHS). Podle statistik jsou hypertermií nejvíce ohroženi senioři a děti.

Klíčová slova: termoregulace, děti, průtok krve kůží, pocení, onemocnění z horka, úpal

SUMMARY

Bernášková K. Hyperthermia, its causes and risks from the pathophysiologist's perspective

Hyperthermia, the risk of which is increasing in our geographical area due to climate change, is associated with a high risk of morbidity and mortality. High ambient temperatures activate thermoregulation, altering the body's homeostasis and causing different symptoms depending on the degree of heat stress. Extreme hyperthermia triggers the vicious circle, which gradually leads to exhaustion of thermoregulatory capacity, impairment of vital organ function and death. It is a heat stroke that can result from simple overheating (CHS) or physical exertion in a hot environment (EHS). According to statistics, seniors and children are most at risk of hyperthermia.

Key words: thermoregulation, children, skin blood flow, sweating, heat illness, heat stroke

Korespondenční adresa:

MUDr. Klára Bernášková, CSc.
Ústav patofyziologie 3. LF UK
Ke Karlovu 4
120 00 Praha 2
klara.bernaskova@lf3.cuni.cz

ÚVOD

Globální změna klimatu způsobuje, že v poslední době čelí lidstvo nezvykle vysokým teplotám. Tyto vlny veder jsou jedním z nejrizikovějších důsledků změn klimatu co do počtu obětí, neboť náhlý vzestup teploty neumožňuje adaptaci, zvláště u rizikových skupin. Extrémní teploty se vyskytují čím dál častěji a přinášejí s sebou riziko vzniku nemocí z horka se smrtícími komplikacemi. Nejvíce ohroženými

jsou kromě seniorů děti do čtyř let a prepubescenti (8–12 let).⁽¹⁾ Na teplotě těla závisí všechny biochemické pochody v organismu. Metabolické procesy se v horku zrychlují, zvyšují požadavky na dodávku kyslíku a živin, ale potřeby termoregulace snižují možnost tyto nároky pokrýt. Výsledkem je onemocnění z horka, které se postupně rozvíjí od nejmenších příznaků až po poškození tkání a úpal vedoucí ke vzniku multiorgánového selhání a smrti.

TERMOREGULACE A JEJÍ MECHANISMY

Termoregulace je jednou ze základních složek homeostázy, protože udržuje nejvýhodnější podmínky fungování organismu. Udržování fyziologické teploty je nutné pro účinnost enzymů a funkci transportních mechanismů v těle. Extrémní výkyvy teplot (nad 42 °C) mají cytotoxický efekt a mohou způsobit denaturaci buněčných proteinů a poškození DNA.⁽²⁾

Tělesná teplota lidského těla měřená v axile kolísá mezi 35,8–37,0 °C. Jedná se o teplotu **slupky**, jejíž teplota se mění vlivem okolí (horní a dolní končetiny, hlava a povrchové vrstvy těla). **Teplota jádra** je proti tomu relativně konstantní, na teplotě okolí nezávislá. Jde o teplotu v hrudní a břišní dutině a její hodnota v játrech se pohybuje mezi 39–40 °C. Zevním měřením se teplota jádra měřit nedá, ale její změny relativně dobře sleduje hodnota rektální teploty. (Za fyziologických okolností je rektální teplota o 0,5 °C vyšší než teplota v axile.) Tvorba a výdej tepla je fyziologicky v rovnováze a udržuje se v rozsahu teplotní pohody (35,8–37,0 °C v axile). Termoregulace nastupuje až po přestoupení těchto hranic. **Centrum pro termoregulaci** se nachází v hypotalamu. Informace o tělesné teplotě se sem dostává z termoreceptorů, které jsou umístěny jak centrálně (játra, mícha, břišní dutina, svaly), tak i periferně (kůže). Podle informací z receptorů zprostředkuje hypotalamus autonomní reflexy, které snižují nebo zvyšují teplotu jádra.

Teplota jádra je udržovaná ve stálém rozmezí tvorbou a výdejem tepla. **Tvorba tepla** probíhá v jádře především v játrech, protože mají velice aktivní metabolismus. Teplo se tvoří jako vedlejší produkt při metabolických dějích, které mají účinnost kolem 25 %.⁽³⁾ Teplo vzniká i zvýšenou aktivitou svalů (zvýšení svalového tonu, třes). Novorozenci vytvářejí teplo netřesovou termogenezi (rozpojením dýchacího řetězce v mitochondriích buněk hnědé tukové tkáně, kdy se všechna energie mění na teplo). Ke snížení produkce tepla využívá termoregulace reflexní snížení svalového tonu a metabolismu buněk (tento jev vysvětluje pocit únavy a snížení chuti k jídlu v horkém prostředí). **Výdej tepla** je možný, pokud je teplo jádra odváděno cirkulující krví do kůže – slupky a okolní teplota je nižší než teplota kůže. Krevní průtok je v ní regulovaný autonomními reflexy v závislosti na teplotě jádra ve velkém rozsahu – od téměř nulového průtoku až po skoro 30 % srdečního výdeje.⁽⁴⁾ V kůži se krev ochladí a návratem do jádra ochlazuje tělo. Ztráty tepla slupkou velice úzce souvisí kromě schopnosti vazodilatace v kůži, dostatečného cirkulujícího objemu a funkce srdce i s podmínkami v okolí organismu: teplotou, vlhkostí, prouděním a sáláním (horká podlaha nebo zeď) a na izolaci organismu (oblečení). Výdej tepla může probíhat několika způsoby: sáláním (radiací), vedením (kondukcí), prouděním (konvekci) a odpařováním (evaporací). Odpařování je nejúčinnější způsob snižování teploty a současně jediný možný způsob výdeje tepla, jestliže je teplota okolí vyšší než teplota těla. Odpařuje se pot vyloučený na kůži a svou přeměnou na páru odebírá (změnou skupenství) slupce teplo. Pot, který se neodpaří, teplo neodebírá. Odpařování významně závisí na vlhkosti vzduchu (v prostředí s vlhkostí vzduchu nad 75 % se pot neodpařuje).⁽¹⁾ Kromě potu se odpařuje také tekutina ze sliznic a plic. Tento typ odpařování však není možné regulovat ve prospěch udržování

Tab. 1: Rozdíl mezi horečkou a hypertermií, upraveno podle^(5,6)

	Horečka	Hypertermie
Výskyt	Velmi často	Vzácně
Mechanismus vzniku	Nastavení set-pointu v hypotalamu	Zvýšená tvorba nebo snížený odvod tepla
Produkce tepla	Kontrolovaná	Bez kontroly
Příznaky	Pocit chladu, chladná kůže	Pocit horka, teplá zpocená kůže
Teplota	> 38 °C a < 41 °C	> 41 °C, může přesáhnout 42 °C
Poškození tkání teplem	Minimální	Těžké
Základní terapie	Antipyretika	Fyzikální prostředky ochlazování

tělesné teploty. U dospělých jsou k udržení tepelné pohody důležité i změny chování: přesun do stínu, lehčí oblečení a pití většího množství tekutin.

Další vlivy. Změny teploty těla v horkém prostředí jsou kromě termoregulace ovlivňovány mnoha dalšími různorodými faktory: velikostí svalové hmoty, množstvím tuku, hydratací, sekrecí metabolických hormonů (adrenalin, hormony štítné žlázy), aktivitou autonomního nervového systému a funkcí kardiovaskulárního aparátu. Proto může zvýšená svalová zátěž (pohyb, běh) nebo zvýšení bazálního metabolismu (hypertyreóza, příjem velkého množství proteinů, velký stres) tepelnou homeostázu porušit dalším zvýšením tvorby tepla a obezita, selhávání srdce, silný stres nebo dehydratace poruchou výdeje tepla. Vzniká **hypertermie**. Obecně je hypertermie fyziologické zvýšení teploty z různých (vnějších i vnitřních) příčin. Při excesivním zvýšení teploty jádra se však rozvíjejí příznaky onemocnění z horka („heat illness“).

Důležitou příčinou změny teploty těla je také **horečka** (tab. 1). Je to systémový příznak zánětu, kdy je za pomoci exogenních (bakteriálních) a endogenních (interleukiny) pyrogenů nastavený vyšší set-point centra termoregulace. Zapnutím termoregulačních mechanismů se teplota set-pointu a těla srovná. Těmito mechanismy zvýšená teplota je pro organismus výhodná, protože aktivuje imunitní děje a kromě toho se velká část bakterií nebo virů nedokáže ve vyšší teplotě rozmnožovat, některé mikroorganismy dokonce hynou.

ZVLÁŠTNOSTI TERMOREGULACE U DĚTÍ

Obecně se předpokládá, že děti mají horší termoregulaci než dospělí. Výzkumy posledních let však prokazují, že při minimálních nebo středních změnách teploty je termoregulace dětského organismu stejně účinná jako termoregulace dospělého. Zvýšené nebezpečí onemocnění z horka tak hrozí pouze při extrémních teplotách prostředí, ale vzhledem ke změnám klimatu se riziko hypertermie u dětí zvyšuje.⁽⁴⁾

V poměru k tělesné hmotnosti mají děti **mnohem větší povrch** (až třikrát).⁽⁷⁾ Při lehkém a středním zvýšení teploty

Tab. 2: Změny při zvyšující se závažnosti hypertermie, upraveno podle⁽¹⁾

Onemocnění z horka	Synkopa	Křeče z horka	Tetanické křeče	Vyčerpání	Úpal
Příčiny	Periferní vazodilatace, „pooling“ krve v dolních končetinách	Intenzivní pohyb (cvičení) v horku	Zvýšení teploty jádra; hyperventilace způsobená zvýšeným metabolismem buněk	Zhoršující se metabolismus vody a iontů	Porucha funkce enzymů a celistvosti buněk; kolaps cirkulace
Mechanismus	Zvýšení tlaku v kapilárách, otoky; snížení cirkulujícího objemu, hypotenze, hypohydratione a snížení perfuze mozku	Snížená perfuze pracujících svalů; změny koncentrace iontů (hypo- nebo hypernatremie)	Změna dráždivosti buněk při respirační alkalóze	Dehydratace a hypoperfuze především jater, ledvin, střev a CNS; vysoká teplota jádra se dále zvyšuje	Rektální teplota nad 41 °C; rozvoj SIRS, DIC a MOF; porucha funkce CNS, GIT, ledvin, srážení krve, jater
Příznaky	Únava, závratě, slabost, žízeň, profuzní pocení, synkopa, zvýšená teplota jádra (rektální)	Stahy, tvrdnutí svalů; zvýšená citlivost až bolest svalů; křeče zatěžovaných svalů (dolní a horní končetiny, břicho)	Pozitivní Chvostkův a Trousseauův příznak, karpopedální spasmus; riziko laryngospasmu	Profuzní pocení oslabuje; bledá studená kůže; zimnice; bolesti hlavy; nauzea; zvracení; krátké bezvědomí, ovlivnitelné ochlazením	Zimnice; horká suchá kůže; zástava pocení; tachykardie, sotva hmatný tep; zvracení; průjem; záchvaty křečí; kóma; akutní riziko smrti

prostředí, kdy zůstává teplota okolí nižší než vazodilatací zvýšená teplota kůže, se teplo odvádí především radiací a konvekcí (suchý tepelný tok bez pocení). V extrémně horkých podmínkách však větší povrch těla znamená větší riziko vstřebávání tepla z okolí.⁽⁸⁾ Děti **tvorí daleko méně potu** než dospělí. Při malé nebo střední tepelné zátěži není u dětí pocení tolik důležité. Snižuje se tím závislost na podmínkách odpařování i ztráta tekutin pocením. Při vysoké tepelné zátěži se však velkým povrchem těla odpařuje podstatně větší objem potu.⁽⁴⁾ U dětí je obecně vyšší riziko přehřátí, protože mají **vyšší bazální metabolismus**, a proto i zvýšenou produkci tepla. Rychle rostoucí novorozenec má bazální metabolismus vyšší až třikrát, starší děti (až do dvanácti let) mají při pohybu horší koordinaci svalů, což také zvyšuje tvorbu tepla^(4,8) proti dospělým. Děti mají navíc **menší cirkulující objem** a srdeční výdej než dospělí. Při tepelné zátěži velmi rychle reagují vazodilatací v kůži, což umožní udržet teplotu jádra, ale zvýší odvod velké části srdečního výdeje do periferie (až 30 %), kde díky vazodilataci krev pomalu protéká, a tím snižuje žilní návrat a srdeční výdej. Navíc pomalu proudící krev odvádí pomaleji teplo z jádra. U malých dětí jsou také **vyloučeny vědomé mechanismy termoregulace** (svléknutí, přesun do stínu, doplňování tekutin).

HYPERTERMIE – PŘEHŘÁTÍ

Úplně obecně by se daly příčiny hypertermie rozdělit na přehřátí způsobené vlivem vysoké teploty prostředí, vysokou fyzickou zátěží, případně kombinací obou. Zvýšené riziko hypertermie však představují i některá traumata (poranění mozku s poruchou hypotalamu, přerušení míchy nad T6), snížený cirkulující objem (poruchy trávicího traktu nebo ledvin, popáleniny většího rozsahu, diabetes insipidus, Addisonova choroba), snížený příjem vody (malé děti), porucha termoregulace u obézních pacientů, selhávání srdce (i kongenitální srdeční vady), hypertyreóza a některé léky

(anticholinergní látky, některá antiepileptika atd.) a drogy (amfetamin, extáze, kokain).^(1,6)

Fyziologicky **reaguje organismus na zvýšení teploty** především zvýšením průtoku krve kůží a produkcí potu. Perfuze zodpovídá za transport tepla do slupky a umožňuje „suché“ ztráty tepla a tvorbu potu, který odebírá teplo odpařováním. **Přehřátí** je stav, kdy mechanismy zajišťující termoregulaci nezvládají situaci nebo nefungují, protože zvýšená tvorba tepla, zvýšené teplo v okolí nebo snížená schopnost snížit teplotu těla přesahují jejich možnosti.

Předpokladem pro správnou funkci termoregulace je zdravé srdce a dostatečný příjem tekutin. Masivní periferní vazodilatace totiž snižuje srdeční výdej a pro udržení perfuze ostatními orgány zvyšuje srdeční frekvenci. Srdeční frekvenci přímo zvyšuje i teplem zvýšený bazální metabolismus. Pocením se navíc z těla ztrácí voda (u neaklimatizovaného člověka asi 1000 ml potu za hodinu) a ionty (asi 4 g na litr potu). Za normálních teplot se ztrácí také kolem 450–800 ml tekutiny denně odpařováním ze sliznic a plic. Při hyperventilaci se tyto ztráty zvyšují. Navíc hyperventilace vyvolaná většími nároky na kyslík při teplem zvýšeném bazálním metabolismu sice tělo ochlazuje, ale svalovou prací také zahřívá. Odpařováním se při nedostatečném pití snižuje cirkulující objem, což dále sníží srdeční výdej a perfuzi kůže, a tím i účinnost tohoto mechanismu. Při dalším růstu teploty jádra a excesivním pocením dochází k hidromeióze (zástavě pocení), která je způsobená otokem a mechanickým zablokováním vylučování potu potními žlázami. Tento mechanismus podporuje další růst teploty jádra.^(4,9) Celý proces rozvoje přehřátí urychluje dehydratace. Bylo prokázáno, že termoregulační vazodilatace nastupuje při dehydrataci později, stejně jako pocení; navíc není pocení dostatečně efektivní.⁽³⁾ Prevencí výskytu všech známek nemoci z horka je aklimatizace, omezení fyzické aktivity v horkém prostředí a dostatečná hydratace.

Přehřívání organismu je kontinuální proces, který má velké množství příčin, ale důsledky a projevy bývají podobné (tab. 2). Podle délky trvání a zvyšování tepelné zátěže se

Tab. 3: Slovníček k doplnění

Úžeh (insolace)	Poškození organismu slunečním zářením dopadajícím přímo na oblast hlavy a šíje. Aktivací termoregulačních center může dojít k rychlému vzestupu teploty. Mozkové obaly a mozek jsou překrveny, může se rozvinout serózní meningitida a edém mozku. K příznakům patří malátnost, porucha koncentrace, bolest hlavy, závrať, nevolnost a zvracení, ztuhnutí šíje. V těžkých případech dochází k rozvoji křečí a bezvědomí.
Maligní hypertermie	Autozomálně dominantní onemocnění způsobené mutací ryanodinového receptoru. Pro poruchu metabolismu vápníku ve svalových buňkách dojde při kontaktu se spouštěčem (volatilní anestetika, sukcinylcholinjodid) k nekontrolovaným stahům svalů, které uvolňováním velkého množství tepla rychle zvýší teplotu těla nad 40 °C.
Febrilní křeče	Záchvaty generalizovaných tonicko-klonických křečí při vysoké horečce (nad 39 °C). Vyskytují se u dětí mezi 6. měsícem a 5. rokem věku. Nejsou způsobeny neuroinfekcí či metabolickým rozvratem a pacienti nemají anamnézu afebrilních záchvatů.

mohou postupně vyskytovat následující příznaky a stavy. **Vyrážka z horka** je typickým symptomem u novorozenců, může se ale objevit i později. Vzniká v důsledku hromadění potu pod zablokovanými ekrinními potními žlázkami. **Otok z horka** se objevuje hlavně na končetinách a je způsoben vazodilatací, která zvyšuje tlak v kapilárách a umožní filtraci tekutiny do intersticia. **Synkopa z horka** vzniká při hypoperfuzi mozku v důsledku ortostatické hypotenze vyvolané vazodilatací v periférii a případně ztrátou tekutin pocením. Může se na ní podílet i hyperventilace, která vede k vazokonstrikci v CNS. Předcházet může „točení hlavy“ a závrať. **Křeče z horka** vznikají většinou při fyzické zátěži nedostatečným prokrvením postižených svalů kvůli sníženému objemu cirkulace. Příčinou může být i iontová dysbalance (hypernatremie ztrátou hypotonického potu nebo hyponatremie při kompenzaci dehydratace antidiuretickým hormonem nebo pitím vody). Bolestivé křeče většinou postihují velké svalové skupiny dolních nebo horních končetin a případně břicha. Teplota jádra je v tomto případě již zvýšená, ale nepřesahuje 40 °C. **Tetanické křeče způsobené horkem** vznikají spontánně teplem nebo z důvodu zvýšení dráždivosti buněk respirační alkalózou při hyperventilaci. Objevují se typické karpopedální spasmy a známky zvýšené dráždivosti (pozitivní Chvostkův a Trousseauův příznak). Může vzniknout i laryngospasmus. Teplota jádra bývá opět zvýšená, ale nepřesahuje 40 °C. **Vyčerpání z horka** vzniká při snížení cirkulujícího objemu a změně koncentrace iontů. Teplota jádra je kolem 40 °C, teplota v axile kolem 38 °C. Příznaky bývají velmi různorodé: pocení je buď excesivní, nebo snížené, kůže je často bledá, vlhká a lepkavá. Pacient má tachykardii, hypoperfuzi trávicího traktu, který je méně prokrven od samého začátku, způsobuje nauzeu a zvracení. Objevují se bolesti svalů, křeče a bolesti hlavy způsobené změnou koncentrace sodíku v séru. Bývá přítomna závrať až lehká zmatenost, snadno potlačitelná ochlazením. Příčinou je snížená perfuze mozku při sníženém cirkulujícím objemu podpořená vazokonstrikcí v CNS při hyperventilaci.⁽¹⁾ Pacient může mít nekoordinované pohyby a řeč, protože má horkem vyvolanou poruchu mozečkových funkcí. Purkyňovy buňky mozečku jsou totiž k vysoké teplotě velmi citlivé.⁽¹⁰⁾ Příznaky vyčerpání z horka jsou velmi podobné příznakům úpalu, proto je namístě děti s vysokou teplotou a známky poruch CNS okamžitě intenzivně léčit (chladit).⁽¹⁾ **Úpal (heat stroke)** je nejzávažnější ze všech syndromů způsobených zvýšením tělesné teploty. Obecně je

diagnostikován na základě hypertermie, neurologických abnormalit (dezorientace, poruchy vědomí, křeče až kóma) a expozice vysoké teplotě nebo fyzické zátěži v anamnéze.⁽⁵⁾ Vždy jsou přítomné známky poškození CNS a pacient má červenou horkou suchou kůži, jejíž barva může přecházet do cyanózy. Rektální teplota bývá vyšší než 40,5 °C. Teplota jádra nad 40,0 °C je známkou, že se termoregulace podřídl kolabující cirkulaci, která nedokáže uspokojit metabolické nároky buněk a rozvíjí se syndrom zánětlivé odpovědi.⁽¹¹⁾

ÚPAL

Pro úpal je typické selhání funkcí mozku a selhání cirkulace vedoucí až k multiorgánovému selhání (MOF).^(11,12) Jak už bylo řečeno, zvýšení tělesné teploty je vždy provázeno zvýšením bazálního metabolismu a spotřeby kyslíku a živin tkáněmi, což vede k hyperventilaci a tachykardii. Při zvýšení tělesné teploty nad 41 °C se už projevují důsledky přetížení fyziologických funkcí organismu naplno: selhává cirkulace (ztráty tekutin potem, otoky) a rozvíjí se ischemie tkání a orgánů. V mitochondriích buněk se rozpojuje oxidativní fosforylace ve prospěch vzniku dalšího tepla a buňky jsou poškozeny nedostatkem ATP i přímým tepelným účinkem – dochází k denaturaci bílkovin, která ničí také enzymy. Rozpad (nekróza) buněk spouští sekreci cytokinů, které zahajují systémovou zánětlivou odpověď organismu (SIRS – systemic inflammatory response syndrome). Nejcitlivější jsou k těmto změnám hepatocyty, endotel a nervová tkáň. Poškození funkce jater znemožňuje detoxikovat endotoxiny, které se do krve dostávají ischemizovanou vysoce permeabilní stěnou trávicího traktu. Endotoxiny podporují sekreci dalších zánětlivých cytokinů, především z endotelu. Aktivovaný endotel spouští produkci vazoaktivních proteinů a vyvolá poruchu mikrocirkulace s DIC (disseminated intravascular coagulation). V důsledku všech těchto dějů dojde v mozku k cytotoxickému edému, prohloubení hypoperfuze a poškození hematoencefalické bariéry. Poškozeny jsou však i další orgány a u pacienta propuká MOF. Selhávají svaly (rhabdomyolýza), ledviny (acute kidney injury z těžké hypoperfuze), respirace (ARDS), mozek, srdce, játra i trávicí trakt.^(1,11)

Vzhledem k tomu, že ke zvýšení teploty organismu může vést velké množství příčin, je třeba, aby každá z těchto příčin byla diagnostikována a správně zaléčena, protože při ní může v horkém prostředí nebo při zátěži snadno vzniknout

vyčerpání termoregulačních mechanismů. Pak je třeba snižovat teplotu nejen kauzální léčbou, ale i fyzikálními prostředky. Pokud by totiž teplota jádra přesáhla určitou mez (41 °C rektální teploty), vznikl by circulus vitiosus popsáný u úpalu s poškozením buněk a rozvojem multiorgánového selhání.^(1,6)

ZÁVĚR

Termoregulace u dětí ve velmi horkém prostředí je výrazně jiná než u dospělých, rychle vede k vyčerpání svých možností. Rychlost rozvoje hypertermie jasně zvyšuje dehydrataci, která oddaluje vazodilataci v periférii i pocení. V riziku jsou především děti, které jsou v prostředí teplejším, než je teplota jejich kůže po vazodilataci, bez proudění vzduchu

(například zavřené v autě vystaveném slunci), a děti ve velmi teplém a vlhkém prostředí (například v horké vířivce). Při vyšetření je vždy třeba sledovat především rektální teplotu a při jejím zvýšení začít okamžitě ochlazovat fyzikálními prostředky (nesteroidní antiflogistika nejsou namístě, protože snižují teplotu snížením set-pointu termostatu v hypothalamu, ale ten není u přehřátí posunut). Vždy je třeba doplňovat tekutiny.

Poznámka na konec: U úpalu vyvolaného vysokou fyzickou zátěží v horku (fotbal, atletické utkání) byl opakovaně popsán rozvoj bez závislosti na nejvíce horké fázi dne. V anamnéze se zjistilo lehké virové onemocnění horních nebo dolních dýchacích cest až týden předem. Riziko zvyšuje i zvýšená teplota před výkonem. Mechanismus není znám.⁽¹⁰⁾ Zvláště v horkém počasí by se proto mělo dodržovat fyzické šetření i po banálních virózách. |

LITERATURA

1. Ishimine P. Heat stroke in children. In. UpToDate 2022.
2. Astapenko D, Černý V. Klinické poznámky k termoregulaci a termogenezi. Anest intenziv Med 2017; 28(1): 38–40.
3. Kenefick RW, Cheuvront SN. Physiological adjustments to hypohydration: Impact on thermoregulation. Autonomic Neuroscience 2016; 196: 47–51.
4. Smith CJ. Pediatric thermoregulation: considerations in the face of global climate change. Nutrients 2019; 11(9): 2010.
5. Bhatia PK, Biyani G, Mohammed S. Hyperthermia and heatstroke. Chronic Illness 2020; 10: 11.
6. El-Radhi AS, Carroll J, Klein N. Clinical manual of fever in children: Springer 2009.
7. Nováková Z. Fyziologické zvláštnosti dětského věku. Prakt Lékáren 2012; 8(6): 279–228.
8. Falk B, Dotan R. Children's thermoregulation during exercise in the heat—a revisit. Appl Physiol Nutr Metab 2008; 33(2): 420–427.
9. Parsons KC. Human Thermal Environments London and New York. 2003.
10. Laitano O, Leon LR, Roberts WO, Sawka MN. Controversies in exertional heat stroke diagnosis, prevention, and treatment. J Appl Physiol (1985) 2019; 127(5): 1338–1348.
11. Epstein Y, Roberts WO. The pathophysiology of heat stroke: an integrative view of the final common pathway. Scand J Med Sci Sports 2011; 21(6): 742–748.
12. Miyake Y. Pathophysiology of heat illness: Thermoregulation, risk factors, and indicators of aggravation. Japan Med Assoc J 2013; 56(3): 167–173.

KAPITOLY K ATESTACI Z PEDIATRIE

Sepse u dětí

Sepsis in children

Jiří Fremuth, Lumír Šašek, Michal Huml, Alexandra Kotková, Jan Forejt, Josef Sýkora

Dětská klinika, Lékařská fakulta
a Fakultní nemocnice v Plzni,
Univerzita Karlova v Praze

SOUHRN

Fremuth J, Šašek L, Huml M, Kotková A, Forejt J, Sýkora J. Sepsis u dětí

Přes pokroky v medicíně zůstává sepsis i v 21. století jedním z hlavních faktorů, které se podílejí na morbiditě a mortalitě v dětském věku. Problematika sepsise u dětí má svá specifika. Cílem článku je popsat přehlednou a ucelenou formou definici, etiologii, epidemiologii, patofyziologii, klinický obraz, diagnostiku a úvodní fázi terapie sepsise u dětí mimo novorozenecký věk.

Klíčová slova: děti, pediatrie, sepsis, septický šok

SUMMARY

Fremuth J, Šašek L, Huml M, Kotková A, Forejt J, Sýkora J. Sepsis in children

Despite advances in medicine, even in the 21st century, sepsis remains one of the main factors contributing to morbidity and mortality in childhood. The issue of sepsis in children has its own specifics. The aim of the article is to describe in a clear and comprehensive form the definition, etiology, epidemiology, pathophysiology, clinical picture, diagnosis and initial phase of treatment of sepsis outside the newborn age.

Key words: children, pediatric, sepsis, septic shock

Korespondenční adresa:

MUDr. Jiří Fremuth, Ph.D.
Dětská klinika LF a FN Plzeň
Alej Svobody 80
323 00 Plzeň
fremuthj@fnplzen.cz

DEFINICE SEPSIS

Původní a stále platná definice sepsise vznikla na základě konsenzu konference v roce 2005.⁽¹⁾ Tato definice je shrnuta v tabulce 1.⁽¹⁾ Sepsis hodnotila jako postupně se zhoršující stav v důsledku prokázané či předpokládané infekce. Infekční inzult je v počátku provázen rozvojem *syndromu systémové zánětlivé odpovědi* (SIRS). V dalším průběhu vede k postižení (dysfunkci) jednotlivých orgánových systémů (kardiovaskulárního, dýchacího, CNS, krevního, koagulačního, jater a ledvin) a rozvoji *těžké sepsise* a *septického šoku*. Tuto stále platnou definici můžeme považovat v dnešní době již za překonanou.⁽²⁾

Cílem definice sepsise by mělo být co nejvčasnější rozpoznání pacientů, kteří jsou ohroženi selháním funkce orgánových systémů, a tedy vysokou mortalitou. V roce 2016 byla vytvořena nová definice sepsise pro dospělé pacienty.⁽³⁾ Sepsis u dospělých je definována jako život ohrožující orgánová dysfunkce

v důsledku dysregulované odpovědi pacienta na infekci. Orgánová dysfunkce a její kvantifikace je charakterizována zvýšením skórovacího systému SOFA (sepsis-related organ failure assessment). Septický šok je definován jako kardiovaskulární, buněčná nebo metabolická dysfunkce vyžadující podávání vazopresorů k udržení krevního tlaku.

V současné době je vyvíjena aktivita k vypracování nové, modernizované definice sepsise pro dětský věk. Aktuální pediatrická literatura již opouští původní definici a chápe sepsi shodně s aktuálně platnou definicí pro dospělé pacienty. Kvantifikace orgánového postižení se v případě nově vznikající pediatrické definice bude s nejvyšší pravděpodobností opírat o použití některého z pediatrických skórovacích systémů (např. PELOD, pSOFA).^(4,5) Aktuální pediatrická literatura pracuje pouze s pojmy sepsise (orgánová dysfunkce asociovaná se sepsí) a septický šok (kardiovaskulární dysfunkce s poruchou perfuze orgánů, hypotenzí a potřebou podávání vazoaktivních látek).

Tab. 1: **Původní a dosud platná definice SIRS (syndromu systémové zánětlivé odpovědi), sepse, těžké sepse a septického šoku⁽¹⁾**

SIRS	Přítomnost alespoň 2 kritérií, z nichž jedno se týká teploty či počtu leukocytů
	Centrální teplota nad 38,5 °C nebo pod 36 °C
	Tachykardie – tepová frekvence nad 2 SD vzhledem k věku bez externího stimulu. Bradykardie pro daný věk
	Tachypnoe – nad 2 SD vzhledem k věku nebo potřeba umělé plicní ventilace
	Leukocytóza či leukopenie, ev. posun doleva (> 10 % tyčů v diferenciálním počtu)
Sepse	SIRS v rámci prokázané či předpokládané infekce
Těžká sepe	Dysfunkce kardiovaskulárního nebo respiračního systému v důsledku sepse nebo
	Dysfunkce 2 a více orgánových systémů (mimo oběhový a respirační)
Septický šok	Sepse provázená přetrvávající kardiovaskulární dysfunkcí
	Kardiovaskulární dysfunkce je definována jako hypotenze pro daný věk po podání 40 ml/kg tekutin nebo závislost na podávání vazopresorů k udržení normálního tlaku a/nebo 2 z následujících kritérií:
	Nevysvětlitelná metabolická acidóza
	Hyperlaktatemie
	Diuréza pod 0,5 ml/kg/h
	Prodloužený kapilární návrat
	Rozdíl mezi centrální a periferní teplotou > 3 °C

Tab. 2: **Typická etiologická agens podílející se na vzniku sepse a septického šoku**

G+ etiologie	Staphylococcus aureus, methicilin rezistentní Staphylococcus aureus (MRSA), Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes
G- etiologie	Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus, Neisseria meningitidis
Rezistentní kmeny (chronicky nemocní)	G- tyče produkující širokospektré betalaktamázy (ESBL+), MRSA, vankomycin rezistentní enterokoky (VRE), karbapenamázy produkující G- tyče
Novorozenecký věk	Streptococcus agalactiae, Staphylococcus aureus, koaguláza negativní stafylokoky, Listeria monocytogenes, G- tyče (Escherichia coli, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter)
Virová etiologie	Adenoviry, viry influenzy, viry parainfluenzy, RSV, EBV, CMV, HSV, enteroviry
Mykotická etiologie	Kvasinky a aspergily. Méně často kokcidiomykózy, dermatofytózy, histoplazmózy, blastomykózy
	Typicky u imunosuprimovaných, pacientů s malignitami a invazivními vstupy

ETIOLOGIE A EPIDEMIOLOGIE SEPSE

Nejvyšší incidence se týká pacientů v novorozeneckém věku, v dalších věkových skupinách její výskyt postupně klesá a incidence se opět zvyšuje u pacientů nad 60 let. Pokud vnímáme sepsi jako dysregulovanou reakci organismu na infekci, pak se na vzniku sepse může podílet jakékoliv infekční agens.^(6,7) Nejčastěji jde o reakci na bakteriální či virovou infekci, méně často se setkáváme s reakcí na mykotické a vzácně na parazitární onemocnění. Z bakteriálních kmenů se podílejí G+ i G- bakterie. Nejčastější etiologická agens jsou uvedena v tabulce 2.

Dle publikovaných studií se u více než 30 % pacientů nepodaří prokázat žádné infekční agens. To může být vysvětleno například virovou etiologií onemocnění, nedostatečnou senzitivitou provedených vyšetření nebo předchozím nasazením antibiotik u bakteriálních infekcí.^(6,7)

Sepsí a septickým šokem jsou častěji postiženi chronicky nemocní pacienti s komorbiditami. V tabulce 3 jsou uvedeny

Tab. 3: **Rizikové faktory vzniku sepse a septického šoku**

- Centrální žilní vstup
- Neurologická a nervosvalová onemocnění
- Kardiovaskulární onemocnění
- Chronická respirační onemocnění (včetně závislosti na UPV)
- Prematurita, novorozenecký věk
- Chronická gastrointestinální a renální onemocnění
- Malignity, imunodeficeience
- Stav po transplantaci orgánů a kostní dřeň
- Vrozené vývojové vady

stavy a chronická onemocnění s vyšším rizikem vzniku sepse.

PATOFYZIOLOGIE SEPSE

Sepsi chápeme jako generalizovanou odpověď organismu na infekci, při které mohou být poškozeny i vzdálené orgány, které nesouvisí s místem vstupu infekce.⁽⁸⁾ Snahou organismu je infekci lokalizovat a její průběh kontrolovat. Existuje pravděpodobně více faktorů, které se podílejí na generalizaci reakce organismu na infekční podnět: druh infekčního agens, iniciální infekční nálož, vstupní místo infekce, individuální rozdíly mezi pacienty v důsledku genetických dispozic, imunosupresivní terapie a další. V rámci odpovědi organismu jsou aktivovány pro- a antiinflamatorní mechanismy, provázené produkcí řady cytokinů, mediátorů zánětu a uvolňováním částí infekčních agens, které vedou k aktivaci koagulační kaskády a komplementu. V případě expozice infekčním agens a při poškození tkání jsou rozeznávány specifické patogenní (PAMP – pathogen associated molecular pattern molecules) a tkáňové (DAMP – damage associated molecular pattern molecules) molekuly pomocí specifických receptorů (TLR – toll-like receptory) na povrchu monocytů a antigen prezentujících buněk. V další fázi dojde k produkci prozánětlivých cytokinů a mediátorů, v popředí stojí tumor necrosis factor alpha (TNF- α) a interleukin 1 (IL-1). Způsobují typické klinické příznaky, zejména horečku, tachykardii a následně změny tlaku. Je spuštěna stresová endokrinní odpověď a dále energetické metabolické změny (glukoneogeneze a lipolýza). V rámci spuštěné cytokinové kaskády dochází v další fázi k produkci např. interleukinu 6 a 8 (IL-6, IL-8). V časně fázi sepse dochází k aktivaci komplementového systému. Objevuje se leukocytóza s uvolněním mladých forem neutrofilů z marginálních poolů (adherující neutrofilů a kostní dřev). Aktivované neutrofilové vytvářejí takzvané neutrofilní extracelulární pastě (NETs – neutrophil extracellular traps) s antimikrobiální funkcí. Prozánětlivé mediátory souběžně tlumí apoptotické pochody neutrofilů i makrofágů, což se negativně projevuje na omezování útlu patologické zánětlivé odpovědi, a udržuje ji tak v začarovaném kruhu. Naopak zvýšená apoptóza lymfocytů při sepsi má nepříznivé účinky na efektivitu imunitní odpovědi vůči infekčnímu agens. Současně s aktivací prozánětlivých procesů se aktivují imunosupresivní mechanismy. Aktivace neutrofilů vede k jejich adhezenci k endotelu. Na endotel adherované aktivované neutrofilové produkují reaktivní kyslíkové formy, vazoaktivní látky (NO, PDGF, PAF, endotelin) a proteolytické enzymy, čímž dochází k poškození endotelu, postižení endoteliálního glykokalyxu, zvýšení endoteliální permeability a aktivaci prokoagulačních mechanismů. Spouští se koagulační kaskáda s typickými projevy ve smyslu diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC), souběžně je aktivován i fibrinolytický systém.⁽⁸⁾ Objevují se změny deformability erytrocytů. To vše rezultuje v postižení mikrocirkulace a v rozvoj tkáňové ischemie. Ke tkáňové ischemii přispívá i prozánětlivými cytokiny indukovaná mitochondriální dysfunkce (tkáňová dysoxie). Následkem popsaných pochodů jsou orgánové specifické patologie na úrovni krevního oběhu, ledvin (AKI – acute kidney injury), plic (ARDS – acute respiratory distress syndrome), jater, gastrointestinálního systému, mozku a vegetativního nervového systému. Dominující jsou především patologie krevního

oběhu na všech jeho úrovních, tedy septická kardiomyopatie, vazoparéza a postižení mikrocirkulace.

LABORATORNÍ PRŮKAZ SEPSE

Podezření na přítomnost sepse získané při důkladném klinickém vyšetření samo o sobě nepostačuje k její diagnostice. Klinický stav je ale rozhodujícím parametrem pro zahájení terapie v případě známek šokového stavu. Septický proces vede k produkci řady molekul (biomarkerů). Ideální biomarker by měl pomoci při screeningu a včasné diagnostice pacienta se sepsi, ve stratifikaci rizika (pomůže kvantifikovat závažnost stavu), v diferenciaci mezi bakteriální, virovou, mykotickou infekcí nebo neinfekčním stavem. V případě zahájení terapie by měl monitorovat odpověď na léčbu a pomoci v rozhodnutí o délce podávání antibiotické terapie. I přes intenzivní snahu a identifikaci více než stovky molekul nebyl dosud univerzální biomarker u dětí ani u dospělých objeven.^(9,10) Ukazuje se, že validnější než vyšetření jednoho z laboratorních ukazatelů je kombinace vyšetření více parametrů. Vyšší vypovídací hodnotu pro sledování rozvoje patologického stavu a hodnocení odpovědi na léčbu má dynamika hladin těchto laboratorních ukazatelů (opakované vyšetření s časovým odstupem) než pouze jejich úvodní jednorázové vyšetření. Každé vyšetření laboratorních parametrů musíme hodnotit v kontextu klinického stavu pacienta.⁽¹⁰⁾ Níže budu zmíněny nejčastěji dostupné a běžně používané laboratorní ukazatele spolu s jejich základní charakteristikou.

Laktát

Laktát vzniká enzymatickou reverzibilní konverzí z pyruvátu (účinkem enzymu laktátdehydrogenázy). Hladina laktátu je výsledkem dynamického procesu mezi jeho vznikem na jedné straně a jeho využitím tkáněmi na straně druhé. U řady pacientů se sepsi a septickým šokem se setkáváme se zvýšenou hladinou laktátu (normální hladina je do 1,8 mmol/l). Při nízkém srdečním výdeji dochází v důsledku nízkého zásobení tkání kyslíkem k produkci laktátu (anaerobní glykolýza). Zvýšenou hladinu laktátu při sepsi nelze zjednodušeně interpretovat pouze jako důsledek hypoxie tkání nebo jejich hypoperfuze.⁽¹¹⁾ Hyperlaktatemie může být například důsledkem zvýšené glykolýzy či důsledkem snížení aktivity pyruvátdehydrogenázy (dochází k pomalému odstraňování laktátu ze tkání). Pro praxi je nutno si pamatovat, že každý pacient se sepsi musí mít vstupně vyšetřenu hladinu laktátu. Vhodný je odběr arteriální nebo venózní krve. Arteriální hladina laktátu je považována za zlatý standard. Pokud nemá pacient hyperlaktatemii, odpovídá hladina laktátu v arteriální krvi hladině venózní. Při hladině laktátu nad 2 mmol/l se k monitoraci v intenzivní péči doporučuje jako přesnější odběr arteriální. Měření hladiny laktátu z kapilární krve se nedoporučuje pro nepřesnost měření (často je hladina ovlivněna technikou odběru). Laktát nelze dle současných poznatků použít jako jasný stratifikační parametr (hyperlaktatemie při vstupním vyšetření není u dětí jednoznačným

parametrem predikujícím mortalitu pacienta), i když některé studie dokládají vyšší riziko orgánové dysfunkce a vyšší mortalitu u pacientů se vstupně zvýšenou hladinou laktátu.⁽¹¹⁾ Sledování dynamiky hladiny laktátu u septického pacienta (opakovaný odběr hladiny laktátu s odstupem 2 hodin) a jeho pomalá clearance v prvních hodinách po zahájení terapie septického šoku jsou spojeny s vyšší mortalitou (pacienti s přetrvávající hyperlaktatemií nebo pomalým poklesem zvýšené hladiny laktátu jsou zatíženi vyšší mortalitou). Vstupní normální hladina laktátu ale nevylučuje přítomnost sepse nebo septického šoku (až pětina pacientů s normální vstupní hladinou laktátu je následně postižena orgánovou dysfunkcí).⁽¹²⁾ Při každém hodnocení laktatemie je třeba zvážit její další důvody (vrozené poruchy metabolismu, vliv léků, použití katecholaminů, poškození jater, intoxikace, maligní onemocnění, dysmikrobie střeva a další).

Prokalcitonin (PCT)

PCT je prekurzorem hormonu kalcitoninu. Za normálních podmínek je produkován prakticky pouze C buňkami štítné žlázy a konvertován na hormon kalcitonin, v séru je prokazován jen v minimálních koncentracích (hodnota u dítěte nad novorozenecký věk do 0,05 ng/ml). Pokud je jeho hodnota pod 0,5 ng/ml, je riziko systémové bakteriální infekce nízké. V případě produkce prozánětlivých cytokinů za přítomnosti bakteriální infekce je PCT produkován i dalšími tkáněmi v těle (játra, ledviny, plíce, mozek, střevo, nadledviny a pankreas) a dochází k jeho vyplavování do oběhu s prokazatelně vyššími hladinami v séru. PCT se zvyšuje časné po inzultu (4–6 h) a maximální hodnoty dosahuje mezi 24. až 36. hodinou.⁽¹³⁾ Zvýšená produkce je prokázána i u pacientů s neutropenií. V případě virové infekce je jeho produkce tlumena produkcí interferonu- γ , a proto jeho hodnoty v séru nedosahují hodnot produkovaných při čistě bakteriální etiologii. Zvýšená hladina byla prokázána i u dalších patologických stavů mimo bakteriální infekci (mykotické infekce, chirurgický výkon, popáleniny, ischemie střeva, tumory a paraneoplastické syndromy, multiorgánové selhání, malárie).⁽¹⁴⁾ Jeho klinický přínos se zvyšuje, pokud se hladina PCT kombinuje s vyšetřením CRP. Elevace hladin obou těchto biomarkerů zvyšuje pravděpodobnost bakteriální infekce. Pokud jsou oba tyto zánětlivé parametry opakovaně nezvýšené, je nízká pravděpodobnost bakteriální infekce.^(10,14,15) Hodnoty PCT jsou fyziologicky vyšší v prvních několika dnech po porodu s maximem hladin kolem prvních 24 hodin a postupným poklesem v dalších 2 dnech.

C-reaktivní protein (CRP)

Je dalším široce vyšetřovaným proteinem akutní fáze. Je produkován v hepatocytech v důsledku produkce prozánětlivých cytokinů. Jeho vzestup je pozorován cca 6–12 hodin od začátku infekce a vrcholu dosahuje s delším časovým horizontem 36–50 hodin. Jeho biologický poločas je kolem 19 hodin, a proto i pokles při úspěšné léčbě bude pomalejší ve srovnání s IL-6 a PCT. Vazbou na poškozené buňky a bakteriální či nebakteriální patogeny se podílí na opsonizaci, aktivaci komplementu

a fagocytóze. Zvyšuje se nespecificky u traumat, autoimunitních onemocnění, tumorózních onemocnění, nekrózy tkání, alergických reakcí a v pooperačním průběhu. Jeho izolovaný přínos k potvrzení či vyloučení bakteriální infekce je nižší ve srovnání s PCT.

Interleukin 6 (IL-6)

Je pleiotropní prozánětlivý cytokin, který je produkován po aktivaci nespecifické imunity makrofágy. Podílí se na produkci proteinů akutní fáze a na rozvoji imunitní odpovědi v rámci zánětu. Elevuje 2–4 hodiny od začátku infekčního inzultu s dosažením vrcholu hladin během 6–12 hodin. Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu dochází k časnému poklesu při odpovědi na léčbu. Jeho senzitivita a specifita nejsou dle publikovaných studií vyšší ve srovnání s PCT.^(9,10)

Změny v krevním obraze

V přítomnosti bakteriálních infekcí jsou typicky pozorovány leukocytóza, neutrofilie a vyplavování nezralých forem granulocytů.

Hemokultura a odběr biologického materiálu

V rámci vstupního vyšetření pacienta s podezřením na sepsi bychom měli vždy odebrat materiál k potvrzení či vyloučení bakteriálních, virových a mykotických infekcí. Typicky odebíraný biologický materiál: hemokultura, moč na kultivaci, stěry z dýchacích cest či sputum, tracheální aspirát, BAL, stolice, mozkomíšni mok, stěry z chirurgických ran či abscesů.

I když je získání biologického materiálu velice důležité, jeho odběr by neměl oddálit zahájení antibiotické terapie. Pokud by mělo dojít u pacienta s projevem orgánové dysfunkce k oddálení zahájení antibiotické léčby, má být nasazení antibiotik preferováno před odběrem biologického materiálu.

Průkaz pozitivní hemokultury je považován za zlatý standard v rámci diagnózy sepse. Dle publikovaných studií se zhruba u 50 % pacientů podaří prokázat bakteriální patogen, pozitivita hemokultury je prokázána u 30–40 % pacientů.^(17,18) Odběr hemokultury musí být proveden sterilně. Záchyt patogena se zvyšuje s vyšším odebraným objemem krve. U nízkých věkových skupin jsme ale limitováni objemem, který lze pacientovi odebrat. Výťažnost hemokultury může být negativně ovlivněna například špatnou technikou odběru (kontaminace), malým množstvím odebrané krve, předchozím nasazením antibiotik, absencí bakteriemie nebo nebakteriální etiologií onemocnění. Pro správnou výťažnost vyšetření je hlavní determinantou objem odebrané krve, nikoliv časování odběru (není nutné čekat na výskok teploty). V případě pozitivity se podaří prokázat záchyt nejdříve za 24–36 hodin. Z hlediska objemu odebrané krve při vyšetření hemokultury je u kojenců a batolat doporučeno odebírat 4 ml krve, u dětí nad 12,8 kg hmotnosti 10 ml krve, u dětí s hmotností nad 36 kg 20–30 ml krve. Je doporučeno provést 1–2 odběry. Při odběru pod 10 ml objemu je

Tab. 4: Nejčastější klinické příznaky sepse a septického šoku

Teplota	Teplota nad 38 °C nebo pod 36 °C
Oběhové postižení	- Tachykardie pro daný věk - Kapilární návrat nad 3 s nebo rapidní kapilární návrat pod 1 s - Hypotenze – pozdní známka sepse / septického šoku - Abnormální pulz – slabý až nitkovitý pulz (periferní, centrální) - Oligurie, anurie
Postižení dýchání	- Tachypnoe, apnoe - Hyposaturace - Cyanóza – pozdní známka oběhového a respiračního postižení
Poruchy CNS	- Podrážděnost, vysoce laděný pláč - Apatie, spavost - Jiné změny chování (zmatenost) - Změny svalového tonu (hypotonie) - Meningismus, křeče
Změny na kůži, sliznicích	- Erytém – syndrom toxického šoku - Purpura fulminans – známky invazivní meningokokové infekce - Mramorovaná kůže - Enantém spojivek a sliznic dutiny ústní

Tab. 5: Kritéria pro tachykardii, tachypnoi a hypotenzi dle věku. Volně podle PALS⁽¹⁹⁾

	Tachykardie	Tachypnoe	Hypotenze
Věk	Tepová frekvence (/min)	Dechová frekvence (/min)	Systolický TK (mmHg)
Novorozenec	> 205	> 60	< 60
1–3 měsíce	> 205	> 60	< 70
3–12 měsíců	> 190	> 60	< 70
2–6 let	> 140	> 35–40	< (70 + 2× věk v letech)
6–10 let	> 140	> 30	< (70 + 2× věk v letech)
10–13 let	> 100	> 20–25	< 90
Nad 13 let	> 100	> 16	< 90

preferováno vyšetření na aerobní kultivaci.⁽¹⁸⁾ V indikovaných případech se odebírá i anaerobní a mykologická hemokultura.

V současné době jsou k objasnění etiologie infekce (bakteriální i nebakteriální) využívány moderní postupy molekulární biologie (MALDI/TOF – matricí asistovaná laserová desorpce/ionizace, monoplexová PCR, multiplexová PCR, FISH – fluorescenční *in situ* hybridizace) a sérologická vyšetření. Výhodou těchto metod je rychlá identifikace infekčního agens (bakteriálního, virového či mykologického) nebo průkaz bakteriální etiologie i při neúspěšné kultivaci. Při pátrání po zdroji infekce využíváme i další dostupné vyšetřovací metody (rentgen, ultrasonografie, CT, MRI, laparoskopie).

Tab. 6: Diferenciální diagnostika sepse a septického šoku

Šokové stavy	Anafylaktický, kardiogenní, hypovolemický, obstrukční
Orgánová postižení	- Myokarditida, kardiomyopatie, hepatální selhání, renální selhání - Akutní pankreatitida, nekrotizující enterokolitida, ileózní stavy - Vrozené srdeční vady
Autoimunita	Vaskulitidy, systémové autoimunity
Endokrinopatie	Insuficience nadledvin, diabetická ketoacidóza, tyreopatie
Polékové stavy	Intoxikace, syndromy z odnětí
Metabolické poruchy	Hypoglykemie, vrozené poruchy metabolismu
Trombotické mikroangiopatie	- Hemolyticko-uremický syndrom - Trombotická-trombocytopenická purpura
Jiné	- Úpal, úžeh, maligní hypertermie - PIMS-TS (postcovidový syndrom) - Hemofagocytyující lymfohistiocytóza

KLINICKÝ OBRAZ

Vzhledem k multiorgánovému charakteru postižení v rámci sepse si při klinickém vyšetření všimáme příznaků svědčících pro zatížení více orgánových systémů (CNS, dýchací systém, kardiovaskulární systém, nález na kůži, změny teploty). Klinické změny typické pro sepsi a septický šok jsou shrnuty v tabulkách 4 a 5.

Při pátrání po etiologii onemocnění musíme zaměřit pozornost na jednotlivé orgánové systémy, které jsou infekcí primárně postižené. Nejčastější místa infekce: respirační systém (bronchopneumonie, pneumonie), primární bakteriémie, gastrointestinální trakt (gastroenteritida, kolitida, apendicitida), centrální nervový systém (meningitida, encefalitida), genitourinární systém (pyelonefritida), infekce kůže (celulitida), infekce kostí (osteomyelitida).

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA SEPSE

Řada stavů může imitovat sepsi. V úvodní fázi často nelze rozhodnout o definitivní diagnóze a musíme zohlednit širokou diferenciální diagnózu. Tabulka 6 uvádí nejčastěji zvažovaná onemocnění v rámci diferenciální diagnostiky.

TERAPIE SEPSE

Základem úspěšné terapie sepse je časné rozpoznání pacienta, u kterého dochází k rozvoji infekčního stavu spojeného s možným rozvojem orgánové dysfunkce. Opožděné zahájení terapie septického šoku je spojeno s nárůstem morbidit a mortality. Je doporučováno, aby v rámci zdravotnických zařízení byly zavedeny vyhledávací screeningové postupy umožňující časnou identifikaci pacienta, který je v riziku rozvoje orgánové dysfunkce. Současně je doporučeno, aby každé pracoviště vytvořilo a implementovalo lokální terapeutický

Tab. 7: Empirická antibiotická terapie. Nejčastěji užívané antibiotické kombinace.

Skupina pacientů	ATB či kombinace ATB	Poznámka
Novorozenec	ampicilin + gentamicin	ampicilin – proti <i>Listeria monocytogenes</i>
	ampicilin + cefalosporin III. generace	
	plus acyklovir	HSV infekce
Komunitní seps – dosud zdravé dítě	cefalosporin III. generace	
	plus vankomycin	MRSA
Meningokoková infekce	cefalosporin III. generace	
Abdominální zdroj infekce (peritonitida)	PNC + gentamicin + metronidazol	
	piperacilin/tazobaktam + metronidazol	
Imunokompromitovaní pacienti	piperacilin/tazobaktam + vankomycin	vankomycin při G+ etiologii
	cefalosporin III. či IV. generace + vankomycin	antipseudomonádové cefalosporiny
	meropenem + vankomycin	(ceftazidim, cefepim)
	plus antimykotikum	
	echinokandiny	kandidová infekce
	vorikonazol	aspergilová infekce
Katérová infekce	vankomycin + cefalosporin III. či IV. generace	vždy zohlednit kolonizaci pacienta
	vankomycin + piperacilin/tazobaktam	
	vankomycin + meropenem	

protokol pacientů se sepsí indukovanou orgánovou dysfunkcí. Uvedené zásady péče se opírají o aktuální platná doporučení z roku 2020.^(20,21)

Antibiotická terapie

Časné podání intravenózních antibiotik je nezbytným předpokladem úspěšné terapie sepse (tabulka 7). U pacientů se septickým šokem (hypotenze se známkami tkáňové hypoperfuze) a u rizikových pacientů (neutropenický, imunosuprimovaný) se má terapie zahájit nejpozději do 1 hodiny po příchodu do nemocnice. U pacienta s podezřením na sepsi indukovanou orgánovou dysfunkci bez přítomnosti šoku (hypotenze) je doporučeno zahájit antibiotickou terapii nejpozději do 3 hodin od příchodu do nemocnice. Prodloužení této doby zvyšuje riziko mortality. Před zahájením antibiotické terapie je doporučen odběr biologického materiálu (pokud odběr neoddláží zahájení antibiotické terapie). Volba antibiotika je v úvodu širokospektrální, empirická a zohledňuje věk, zdravotní stav pacienta (chronická onemocnění a kolonizace), suspektní zdroj infekce se zvážením pravděpodobných původců, znalost lokální epidemiologické situace (nozokomiální infekce). Vždy zvažujeme imunologický profil pacienta a přítomnost zavedených invazí (centrální žilní katétr, močový katétr, intubace). Po obdržení výsledků mikrobiologických vyšetření, dle klinické a laboratorní odpovědi na léčbu, upravujeme cíleně antibiotickou terapii. Přehodnocení a úpravu antibiotické terapie (ev. ukončení v případě vyloučení sepse) děláme po 48–72 h. U imunokompromitovaného pacienta volíme častěji kombinaci antibiotik, vždy zvažujeme podání antimykotika. V indikovaných případech také zvažíme zahájení virostatické terapie. V případech

přítomnosti zavedeného centrálního žilního katétru (podezření na katérovou infekci) upřednostníme extrakci tohoto vstupu, pokud to dovoluje stav pacienta. Po základní stabilizaci se snažíme o kontrolu zdroje infekce (drenáž abscesu, chirurgické odstranění infikované tkáně). Dle možností monitorujeme hladiny antibiotik, vždy zvažujeme možnou toxicitu (především u hepatálního a renálního poškození). Není stanovena arbitrární délka podávání antibiotik. Ta je individuálně upravena podle vyvolávajícího původce, jeho citlivosti, zdroje infekce, kontroly zdroje, klinického stavu a laboratorní odezvy na léčbu. Důležitá je domluva s mikrobiologem, infektologem a klinickým farmakologem. Obecně platí, že denně přehodnocujeme indikaci každého podávaného léku (toto se netýká jen antibiotické terapie). Dlouhodobá antibiotická terapie nebo neindikované podávání antibiotik mohou vést ke vzniku multirezistentních bakteriálních kmenů, indukovat dysmikrobiu, klostridiovou infekci nebo zvyšovat riziko toxicity antibiotické terapie.⁽²²⁾

Zavedení žilního vstupu a podání tekutin

Zavedení žilního vstupu patří do úvodu managementu. U pacienta v septickém šoku je doporučeno zavedení 2 periferních žilních kanyl. Pokud se zavedení periferního žilního vstupu nedaří v úvodních 5 minutách, je doporučeno zvážit zavedení intraoseálního vstupu. Podání tekutin je u pacienta v septickém šoku spojeno se snížením mortality. Stran typu roztoku je aktuálně doporučeno preferenční podávání balancovaných krystaloidů (například Plasmalyte, Ringer laktát) před plným fyziologickým roztokem. Data u dospělých a zatím ne zcela jasná evidence u dětí vychází z předpokladu, že podání vyšších objemů plného fyziologického roztoku

je spojeno s vyšším rizikem rozvoje akutního renálního poškození (AKI), s rozvojem hyperchloremické metabolické acidózy a s mírně vyšší mortalitou.⁽²¹⁾ Objem podaných tekutin v první hodině léčby se liší dle stavu pacienta a podmínek zdravotnické péče. V našich podmínkách (dosažitelnost anesteziologa, možnosti umělé plicní ventilace a základního hemodynamického monitoringu) se můžeme setkat s následujícími scénáři.

1. Pacient v septickém šoku (hypotenzní pacient s klinickými známkami hypoperfuze = studená periferie + slabě hmatné periferní pulzace s tachykardií + prodloužení kapilárního návratu nad 3 s nebo pacient s teplou periferií a rychlým kapilárním návratem pod 1 s) – podáváme bolus 10–20 ml/kg krystaloidního roztoku až do objemu 60 ml/kg během první hodiny. Dávka tekutin je kalkulována na ideální tělesnou hmotnost nebo na 50. percentil váhy k věku. Po každém bolusu (podáván přetlakově v průběhu 10 minut) hodnotíme odpověď pacienta. Pokud je reakce pacienta příznivá (viz dále), je vhodné v podávání tekutin pokračovat. Po každém bolusu současně vylučujeme známky přetížení tekutinami (nárůst hepatomegalie, zhoršení respiračního distresu, nově zachycené chrápky na bazích plic, sonografické či rtg známky tekutiny v plicní tkáni, sonografické hodnocení náplně dolní duté žíly). V případě známek tekutinového přetížení snížíme množství tekutin (bolusy 5–10 ml/kg během 15 minut s pečlivým monitoringem přetížení tekutin – oběhové a respirační selhání) a zvážíme podání katecholaminů při přetrvávajících známkách šoku (viz dále).
2. Pacient bez hypotenze se známkami tkáňové hypoperfuze (zvýšený či narůstající laktát, prodloužený kapilární návrat, mramorování periferie, oligurie, změna vědomí) – podávání objemů tekutin – bolusy 10–20 ml/kg, podání katecholaminů ke zvýšení srdečního výdeje (adrenalin v nízké dávce 0,03–0,05 µg/kg/min).
3. Pacient bez hypotenze a bez známek orgánové dysfunkce a tkáňové hypoperfuze – podáváme udržovací infuzi. Pokud pacient začne vykazovat známky šoku, zahájíme tekutinovou terapii dle scénáře 1.

Hodnocení reakce pacienta na bolus tekutin:

- kvalita centrálních a periferních pulzací (periferní pulzace se zlepšují, vyrovnávají se centrálním);
- perfuze kůže (teplá periferie, kapilární návrat pod 2 s);
- zlepšení stavu vědomí;
- objevuje se diuréza nad 1 ml/kg/h;
- pokles tachykardie (ovlivněna řadou dalších vlivů jako stres, bolesti, anémie, horečka a další);
- zvýšení/normalizace krevního tlaku.

Tekutiny jsou z pohledu medicíny lékem a jejich použití musí být uvážlivé. Jejich podání je základním terapeutickým opatřením zlepšujícím přežití. Přetížení pacienta tekutinami je ale spojeno s nárůstem morbidit a mortality. Při léčbě septického šoku se od prvního dne zamýšlíme nad tím, jak podávat tekutiny z pacienta následně mobilizovat. Z hlediska použitého druhu tekutin se nedoporučuje podávání koloidů (hydroxyethylškroby, želatina) – kromě albuminu v indikovaných případech (hypoalbuminemie pod 25–30 g/l).

Hemodynamická podpora pacienta se sepsí

Vysoké procento pacientů se sepsí má oběhové postižení, které je determinantou rozvoje šokového stavu. Z hlediska poruchy oběhu se setkáváme s poruchou systémové vaskulární rezistence ve smyslu vazodilatace a hyperkinetickou cirkulací s vysokým srdečním výdejem. U části pacientů se setkáváme naopak s vysokou periferní vaskulární rezistencí provázenou v některých případech selháním oběhu ve smyslu nízkého srdečního výdeje (systolická, diastolická nebo kombinovaná dysfunkce levé komory). První výše uvedený hemodynamický profil je klinicky označován jako teplý šok (pacient má dobře prokrvenou teplou periferii, rychlý kapilární návrat pod 1 s a dobře hmatné pulzace na periférii, vysoký rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem). Druhý hemodynamický profil je označován jako studený šok (pacient s chladnou až mramorovanou periferií, špatně hmatnými pulzacemi, pomalým kapilárním návratem prodlouženým nad 3 s). Oba hemodynamické profily vedou k rozvoji hypotenze. Prostým klinickým vyšetřením nelze ale spolehlivě rozlišit, zda je pacient v teplém, či studeném šoku). Rozlišení je možné pouze použitím pokročilého monitoringu (echo + arteriální katétr, transpulmonální diluční metody, plicnicový katétr). Situace je navíc komplikována tím, že výše uvedená oběhová postižení se mohou v průběhu vývoje sepse kombinovat (typicky hyperdynamické oběhové postižení přechází v postižení hypodynamické, možný je ale i opačný scénář).⁽²³⁾

Při hypotenzii pacienta je zahájena resuscitace oběhu podáním bolusů tekutin (viz výše). Pokud pacient nereaguje pozitivně na podání tekutin v objemu 40–60 ml/kg (viz výše) nebo vykazuje známky přetížení tekutinami, měli bychom přistoupit k podání katecholaminů. Aktuální doporučení volí jako katecholaminy první volby adrenalin nebo noradrenalin. Nepanuje konsenzus v preferenci jednoho či druhého katecholaminu. V této fázi léčby (pacient se nachází na emergency, standardním oddělení nebo je přijímán na oddělení intenzivní péče) je možno podat katecholamin do periferního či intraoseálního vstupu. Při aplikaci do periferie se doporučuje přidat katecholamin k infuzi krystaloidu. Dávka adrenalinu by měla začínat na 0,05 µg/kg/min. Dle hemodynamické odpovědi můžeme postupně dávku upravovat/navyšovat. V dávce do 0,1–0,3 µg/kg/min je efekt adrenalinu převážně inotropní, chronotropní a vazodilatační (může docházet ke snížení tlaku při narůstajícím srdečním výdeji při vazodilataci arterií ve svalech). S navyšující se dávkou se akcentuje vedle inotropního a chronotropního efektu vazokonstrikční. Podání adrenalinu, jako katecholaminu první volby, by mělo být dle některých autorů zváženo v případě dokumentovaného nízkého srdečního výdeje při levostranném selhání. Úvodní dávka noradrenalinu je 0,05 µg/kg/min, dle efektu má být postupně upravována/navyšována. Další strategie hemodynamického managementu přesahuje zaměření a rozsah tohoto textu. Jakmile to stav pacienta a podmínky dovolí, je při další potřebě katecholaminů indikováno zavedení centrálního žilního katétru. Pacient je v této fázi onemocnění povinně referován na oddělení intenzivní péče do rukou anesteziologa nebo intenzivisty.

Aktuálně není dostatečná evidence stran cílových hodnot krevního tlaku při léčbě septického šoku. Autoři stávajících doporučení udávají hodnotu mezi 5. a 50. percentilem středního arteriálního tlaku (MAP) pro daný věk. Z pohledu fyziologie bychom srdeční výdej a krevní tlak měli přizpůsobit stavu pacienta a zajistit dostatečnou perfuzi orgánů a dávku kyslíku do tkání.

5. percentil MAP pro daný věk =
 $(40 + 1,5 \times \text{věk}) \text{ mmHg}$

50. percentil MAP pro daný věk =
 $(55 + 1,5 \times \text{věk}) \text{ mmHg}$

Kortikosteroidy

Podání kortikosteroidu je rezervováno pro případ, že má pacient dokumentovanou či předpokládanou insuficienci nadledvin a je léčen pro septický šok (panhypopituitarismus, kongenitální adrenální hyperplazie, anamnéza delší terapie systémovými steroidy). Dále dle aktuálně platných doporučení má být podání steroidu zváženo v případě „katecholamin rezistentního šoku“, tedy v případě přetrvávajícího šokového stavu i při podávání katecholaminů. Dávka hydrokortisonu je 2–4 mg/kg/den v kontinuální infuzi nebo bolusově ve 4 ekvipotentních dávkách.

Oxygenoterapie

Každý pacient s obrazem septického šoku má být léčen oxygenoterapií. V úvodu léčby podáváme kyslík nostrilami nebo polomaskou, eventuálně vysokoprůtokovou oxygenoterapií nostrilami (HFNO). V případě progresse respiračního selhání zvážíme aplikaci neinvazivní umělé plicní ventilace. Pokud dochází k progresi respiračního selhání s hypoxemií/hyperkapnií, selhává pokus o neinvazivní umělou plicní ventilaci nebo je přítomen perzistující šokový stav, pacient by měl být časně indikován k intubaci a invazivní umělé plicní ventilaci.

Korekce vnitřního prostředí

U pacientů se septickým šokem můžeme předpokládat jakýkoliv rozvrat vnitřního prostředí. Zvláštní pozornost věnujeme glykemii a kalcemii. Hypoglykemii korigujeme bolusovým a následným kontinuálním podáváním glukózy (bolus 0,2–0,4 g/kg + kontinuální podání glukózy v dávce 4–6 mg/kg/min). Její prevenci provádíme přidávkou glukózy k infuzi balancovaného krystaloidu. U některých pacientů je šokový stav provázen hyperglykemií, pak je vhodné terapeuticky cílit hladinu glykemie na 7–10 mmol/l (snížení přívodu glukózy, aplikace inzulinu).

Často pozorovanou patologií je hypokalcemie. V případě poklesu hladiny ionizovaného kalcia (pod 1 mmol/l) či při klinických známkách hypokalcemie podáváme substituci calcium glukonátem nebo calcium chlorátem. Pravidelně provádíme kontrolu vnitřního prostředí a biochemické vyšetření orgánových funkcí.

Tab. 8: Vstupní laboratorní vyšetření pacienta se sepsí a septickým šokem

Krevní obraz	Krevní obraz a diferenciál
Biochemické vyš.	- Na, K, Cl, Ca, Ca++, P, Mg, urea, kreatinin, ALT, AST, glykemie - Bi celkový a konj., laktát, celková bílkovina, albumin, osmolalita - ABR arteriální/žilní, laktát, CRP, prokalcitonin, IL-6 - Moč + sediment, koncentrace iontů U₋ (Na, K, Cl) a osmolalita moči
Koagulace	APTT, PT, INR, fibrinogen, D-dimery

Podpora/náhrada selhávajících orgánových funkcí

Další progresse šokového stavu může být spojena s rozvojem multiorgánového selhání a potřebou náhrady orgánových funkcí (další podávání vazoaktivních látek, umělá plicní ventilace, mimotělní očišťovací metoda – při akutním renálním postižení, přetížení tekutinami či rozvratu vnitřního prostředí, ECMO – extrakorporální membránová oxygenace). Indikace těchto metod přesahuje zaměření tohoto textu.

SHRNUTÍ POSTUPU TERAPIE PACIENTA SE SEPSÍ / SEPTICKÝM ŠOKEM

1. Identifikace pacienta se suspektní sepsí / septickým šokem.
2. Aplikace kyslíku při SpO₂ pod 95% nebo při známkách šoku/hypoperfuze.
3. Zavedení žilního nebo intraoseálního (centrálního žilního) vstupu.
4. Odběr hemokultury. Odběr materiálu k bakteriologickému, virologickému a mykologickému vyšetření. Odběr materiálu k laboratornímu vyšetření včetně laktátu (tabulka 8).
5. Zahájení terapie širokospektrými antibiotiky / kombinací antibiotik.
6. Aplikace tekutiny – balancovaného krystaloidu. Bolusy tekutin u hypotenze nebo hypoperfuze tkání. Podání udržovací tekutinové infuze u absence hypotenze.
 - a. Hodnocení odpovědi pacienta na tekutinovou terapii, ev. opakování bolusů tekutin.
7. Zahájení podávání vazoaktivních látek při nedostatečné odpovědi na podání tekutin (po podání 40–60 ml/kg tekutin).
 - a) Aplikace adrenalinu nebo noradrenalinu.
 - b) Hodnocení klinické odpovědi na katecholaminovou terapii (ev. úprava dávky katecholaminu či změna farmakologické oběhové podpory).
 - c) Hemodynamický monitoring.
 - d) Zvážení podání hydrokortisonu při katecholamin rezistentním šoku.
 - e) Monitorace laktatemie.
8. Kontrola zdroje infekce, korekce vnitřního prostředí (pozor na hypoglykemii, hypokalcemii).

9. Podpora orgánových funkcí (umělá plicní ventilace, náhrada funkce ledvin, ECMO).
10. Nutriční podpora.

ZÁVĚR

I přes značné pokroky v medicíně jsou sepsa a septický šok provázeny značnou morbiditou a mortalitou. Stran výskytu, morbidity a mortality jsou více postiženy země s nízkou socioekonomickou úrovní (Afrika a jihovýchodní Asie), tzv. nízkým socioekonomickým indexem.⁽²⁴⁾ V zemích s vysokým socioekonomickým indexem je septický šok provázen zhruba 6% mortalitou u dosud zdravých dětí. U chronicky nemocných pacientů roste mortalita na úroveň kolem 20 %.^(16,17) Sepsa je provázána řadou komplikací. Kromě akutních komplikací (např. DIC, multiorganové selhání – AKI, hepatální selhání, ARDS,

ischemické postižení končetin) je více než 30% pacientů poškozeno dlouhodobými následky a po přežití septického šoku se nedostávají ve fyzické, mentální nebo orgánové výkonnosti na premorbidní úroveň.⁽²⁵⁾ Musíme zdůraznit zásady prevence, mezi které patří imunizace proti některým z patogenů. Velmi důležité je dodržování správné hygieny, která má zásadní vliv na snížení výskytu katérových infekcí u hospitalizovaných pacientů. Úspěšná terapie sepsy je založena na včasném rozpoznání patologického stavu a především včasném podání tekutin a antibiotické terapie. Zavedení protokolizovaných postupů vede k časnější identifikaci těchto pacientů a snížení morbidity a mortality. Mimo aktuálně platná doporučení lze čerpat informace z přehledových článků, které byly na toto téma recentně publikovány.^(7,19–21,26) Aktuálně dostupná data v rámci publikovaných doporučení jsou z velké části založena na nedostatečné úrovni důkazů a v této oblasti je potřeba rozsáhlých prospektivních studií. |

LITERATURA

1. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(1): 2–8.
2. Schlapbach LJ, Javouhey E, Jansen NJG. Paediatric sepsis: old wine in new bottles? *Intensive Care Med* 2017; 43(11): 1686–1689.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 801–10.
4. Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, et al. Pediatric sepsis definition—a systematic review protocol by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Crit Care Explor* 2020; 2(6): e0123.
5. Schlapbach LJ, Weiss SL, Bembea MM, et al. Scoring systems for organ dysfunction and multiple organ dysfunction: The PODIUM Consensus Conference. *Pediatrics* 2022; 149(1 Suppl 1): S23–S31.
6. Sehgal M, Ladd HJ, Totapally B. Trends in epidemiology and microbiology of severe sepsis and septic shock in children. *Hosp Pediatr* 2020; 10(12): 1021–1030.
7. Cruz AT, Lane RD, Balamuth F, et al. Updates on pediatric sepsis. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 2020; 1(5): 981–993.
8. Jarczák D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis-pathophysiology and therapeutic concepts. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8:
9. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care* 2020; 24(1): 287.
10. Oikonomakou M, Gkentzi D, Gogos C, et al. Biomarkers in pediatric sepsis: a review of recent literature. *Biomark Med* 2020; 14(10): 895–917.
11. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med* 2019; 45(1): 82–85.
12. Marikar D, Babu P, Fine-Goulden M. How to interpret lactate. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2021; 106(3): 167–171.
13. Becker KL, Nylén ES, White JC, et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4): 1512–25.
14. Downes KJ, Fitzgerald JC, Weiss SL. Utility of procalcitonin as a biomarker for sepsis in children. *J Clin Microbiol* 2020; 58(7): e01851–19.
15. Simon L, Saint-Louis P, Amre DK, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9(4): 407–13.
16. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(10): 1147–57.
17. Boeddha NP, Schlapbach LJ, Driessen GJ, et al. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). *Crit Care* 2018; 22(1): 143.
18. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis* 2018; 67(6): e1–e94.
19. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med* 2017; 45(6): 1061–1093.
20. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med* 2020; 46(Suppl 1): 10–67.
21. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Executive summary: surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med* 2020; 46(Suppl 1): 1–9.
22. Bruns N, Dohna-Schwake C. Antibiotics in critically ill children—a narrative review on different aspects of a rational approach. *Pediatr Res* 2022; 91(2): 440–446.
23. Deep A, Goonasekera CD, Wang Y, et al. Evolution of haemodynamics and outcome of fluid-refractory septic shock in children. *Intensive Care Med* 2013; 39(9): 1602–9.
24. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020; 395(10219): 200–211.
25. Zimmerman JJ, Banks R, Berg RA, et al. Trajectory of mortality and health-related quality of life morbidity following community-acquired pediatric septic shock. *Crit Care Med* 2020; 48(3): 329–337.
26. Peshimam N, Nadel S. Sepsis in children: state-of-the-art treatment. *Ther Adv Infect Dis* 2021; 8: 20499361211055332.

Osobní zprávy

Za MUDr. Janem Škovránkem, CSc.

V pondělí 13. 5. 2022 ve věku nedožitých 75 let zemřel dětský kardiolog a dlouholetý primář Dětského kardiocentra Fakultní nemocnice v Motole MUDr. Jan Škovránek.

Jan Škovránek se narodil 8. srpna 1947 v Praze. V roce 1972 absolvoval Fakultu všeobecného lékařství UK v Praze a nastoupil jako sekundární lékař na dětské oddělení v Kladně. Již v roce 1973 se stal odborným asistentem 2. dětské kliniky FN v Motole, kde se poprvé dostal v tamní kardiopulmonální laboratoři do kontaktu s tehdy se rozvíjícím oborem dětské kardiologie. Zájem o kardiologii ho dovedl v roce 1977 do tehdy vzniklého Dětského kardiocentra, založeného prof. Milanem Šamánkem. V Dětském kardiocentru se věnuje především neinvazivní kardiologii. Začátkem 80. let pak začíná velmi dynamicky rozvíjet obor dětské echokardiografie, a stává se tak prakticky prvním českým dětským echokardiografistou (obr. 1). Jeho obrovskou zásluhou je rychlé zavedení ultrazvukové diagnostiky jako základní metody strukturální a funkční diagnostiky dětských kardiovaskulárních onemocnění. Díky své preciznosti a také díky rychlému technologickému rozvoji dovádí ultrazvukovou diagnostiku velmi rychle do situace, kdy podává stejné nebo lepší informace než do té doby používaná diagnostická katetrizace. Kvalitou svých vyšetření brzy přesvědčuje chirurgy Dětského kardiocentra o tom, že mohou operovat ve většině případů jen na základě ultrazvukové diagnózy. Ve druhé polovině 80. let jsme již takovou situaci v Dětském kardiocentru považovali za samozřejmou, kdy více než 80 % dětí bylo operováno pouze na základě echokardiografického vyšetření bez diagnostické katetrizace. Vzpomínám si, s jakým překvapením jsme se v roce 1990 vraceli ze společného semináře s mnichovským kardiocentrem, kde jsme zažili situaci, kdy se tamní chirurg nebyl na ultrazvukový záznam vůbec ochoten ani podívat.

Jan Škovránek v té době buduje v Praze robustní echokardiografickou laboratoř (obr. 2), školí další odborníky, z nichž lze kromě několika generací ambulantních kardiologů jmenovat především



Obr. 2: S týmem echokardiografické laboratoře v 90. letech



Obr. 3: Při sympoziu ke 40. výročí Dětského kardiocentra v roce 2017

Tomáše Firsta, Jana Marka a Viktora Tomka. Prof. Jan Marek, pracující již od roku 2005 v Great Ormond Street Hospital v Londýně, se posléze stává světově uznávaným odborníkem v dětské a fetální echokardiografii. Současně se Jan Škovránek účastní světového odborného života a pomáhá budovat Dětské kardiocentrum v Havaně na Kubě. Podporován vizionářskou duší prof. Šamánka začíná Jan Škovránek ve druhé polovině 80. let také rozvíjet obor fetální echokardiografie a plošný prenatální screening vrozených srdečních vad v ČR, který brzy přináší světové výsledky.

V letech 1993 až 2011 působí jako vedoucí primář Dětského kardiocentra FN v Motole. Za jeho éry dochází k zásadnímu snížení časné mortality po operacích vrozených srdečních vad. Podporuje další subspecializaci na pracovišti a nechává vedle sebe růst mladší kolegy. Nikdy nebrání fundované odborné diskusi. Jeho přínosem je hluboký vhled do patofyziologie srdečních onemocnění u dětí, jakož i snaha o maximálně efektivní a racionální péči snižující jak mortalitu, tak i morbiditu. V letech 2005–2011 provádí Dětské kardiocentrum složitou etapou přestavby dětské části motolské nemocnice, aby následně předal žezlo svému následovníkovi.

MUDr. Jan Škovránek byl logicky spjat s Českou kardiologickou společností ČKS JEP. Působil dvakrát jako člen jejího výboru, kde byl důležitým hlasem pro dětskou kardiologii. Současně byl i dvakrát předsedou výboru Pracovní skupiny pediatrické kardiologie ČKS. Dlouhodobě působil jako člen redakční rady Česko-slovenské pediatrie.

Na Honzu budeme vzpomínat nejen jako na skvělého dětského kardiologa, ale také jako na kamaráda se smyslem pro humor (obr. 3), který si nepotrpěl na oficiality a dovedl vždy přímočaře říci svůj názor. Byl zapáleným sportovcem, jakož i přítelem příjemných stránek života. Svůj osud držel vždy pevně v rukou a nedal se zlomit ani dlouhým zákeřným onemocněním, které mu nakonec vzalo život.

Čest jeho památce!

JAN JANOUŠEK, JAN MAREK, VÁCLAV CHALOUPECKÝ, OLEG REICH



Obr. 1: Jan Škovránek s prvním echokardiografickým přístrojem v 80. letech

Pediatrická poezie



**PŘEVZATO Z KNIHY
JIŘÍ ŽÁČEK: JAK ROZESMÁT MONU LISU
(Praha: Šulc–Švarc 2015: 78)
Publikováno se souhlasem autora.**

Jiří Žáček

Sonet

Osud nám rozdál nejrůznější role,
těm zpupnost, oněm pokoru.
Někdo dře v dole, jiný oře pole
a další slouží ve sboru.

o dialektice života

Jedni se věčně točí v jednom kole,
uštvaní jako v hororu,
a druzí mají na ty první hole
a drží si je v pozoru.

Tak nás to učí život ve své škole:
kdo umí makat, musí zůstat dole —
v těch dole má stát oporu.

Zato ten, komu z frází tuční vole,
dialekticky mívá k aureole,
vykopnut směrem nahoru.

PŘEVZATO Z KNIHY JIŘÍ ŽÁČEK: SONETY

**(Praha: Šulc–Švarc 2015: 38)
Publikováno se souhlasem autora.**

xvii.



PEDIATRICKÝ KONGRES

s mezinárodní účastí

13. - 15. 10. 2022

Clarion Congress Hotel

O S T R A V A

Zveme Vás na největší
pediatrickou akci v letošním roce.

Na webových stránkách kongresu najdete předběžný harmonogram
a další informace k akci.



www.pediatric2022.cz

VYPADÁ TO JAKO KŘIVICE,
ALE NEODPOVÍDÁ NA LÉČBU KŘIVICE¹



Obraťte se na specialistu v oblasti dětské endokrinologie nebo nefrologie.

Máte pacienta, který nereaguje na léčbu nutriční křivice podle očekávání?

Pacienti mohou mít také malý vzrůst,¹⁻⁵ zubní abscesy,¹⁻⁵ abnormality lebky,¹⁻³ bolesti kostí, kloubů nebo svalů,¹⁻⁴ nebo hypofosfatemii.¹⁻⁵

Pro diagnózu a včasnou léčbu se neprodleně obraťte na specializovaného lékaře.

1. Haffner D et al. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:435–455. 2. Beck-Nielsen SS et al. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:58.
3. Skrinar A et al. *J Endocr Soc* 2019;3:1321–1334. 4. Lo SH et al. *Qual Life Res* 2020;29:1883–1893.
5. Carpenter TO et al. *J Bone Miner Res* 2011;26:1381–1388.

Kyowa Kirin Pharma s.r.o.

Senovážné náměstí 992/8 | Praha 1 | Czech Republic 110 00 | Tel: +420 283 882 904

Nežádoucí události by měly být nahlášeny: e-mail: kki-cee-pv-longtermhold@kyowakirin.com

Kyowa KIRIN

KKI/CEE/XLH/0360 06/2022