

# Vnitřní lékařství

# 4

2024  
ROČNÍK 70

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

Indexováno v: EMBASE: Excerpta Medica | SCOPUS |  
MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovača |  
Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International |  
Chemical Abstracts | INIS Atomindex



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Inhibice koagulačního faktoru XI/XIa – další krok ve zvýšení bezpečnosti antikoagulační léčby?

Diabetes asociovaný s cystickou fibrózou – současnost a perspektiva

Systémová mastocytóza – společná diagnóza pro alergologa i hematologa

Deficiencia adenosín-deaminázy 2. typu (DADA2): klinický obraz, diagnostika a léčba

## KAZUISTIKY

Mnohočetný myelom jako příčina primární afunkce štěpu po transplantaci ledviny

Deficiencia adenosín-deaminázy 2. typu (DADA2) – prvé skúsenosti na Slovensku: kazuistiky

## VE ZKRATCE

Vyhodnocení volemie a optimalizace tekutinové terapie na urgentním příjmu:  
Je dolní dutá žíla spolehlivým ukazatelem?

## CO JE NOVÉHO V ...

Novinky v geriatrii – co je nového u demencí?

Obsahuje  
i E-VERZI

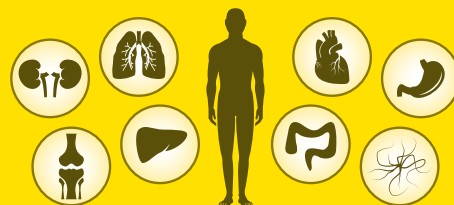


**Spojili jsme síly**

**Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou**

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

# ON-LINE kongres Interní medicíny pro praxi



## 2024

Získejte z pohodlí domova  
» až **6 kreditů** «  
do systému vzdělávání ČLK

### Programové bloky

#### Interní medicína pro praxi I

- Nová nomenklatura NAFLD teoreticky i prakticky – Šmíd V.
- Interpretace laboratorních nálezů při diagnostice zánětlivých revmatických chorob – Žurek M.
- Časná revmatoidní artritida – diagnostika – Lukáč A.
- Revmatoidní artritida jako interní choroba – Skácelová M.
- Revmatologické mimikry infekčních chorob – Horák P.
- Využití umělé inteligence v medicíně – Misař M.

#### Interní medicína pro praxi II

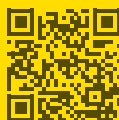
- Interní předoperační vyšetření – pohled internisty – Monhart Z.
- Interní předoperační vyšetření – pohled anesteziologa – Náhlíková K.
- Posudková činnost internisty – Sládková P.
- Akutní ambulantní uroinfekce – Emmer J.
- Portfolio Onapharm ve světle mezinárodních doporučených postupů – Emmer J.  
*Prezentace podpořena společností Onapharm s. r. o.*
- Konopí, THC a CBD a jejich lékové interakce – Suchopár J.

#### Interní medicína pro praxi III

- Diferenciální diagnostika anémií – Vodička P.
- Diferenciální diagnostika poruch vybraných minerálů – Monhart Z.
- Metabolické účinky gliflozinů – Krčma M.
- Glifloziny a kardiovaskulární systém – Homolová Jurková J.
- Glifloziny a další účinky – Karásek D.
- Nápoje a lékové interakce – nečekané změny – Suchopár J.

Registrujte se na

<https://www.vysilame.tv/interna> →



PARTNEŘI:

**ona**  
pharm

**PRO.MED.CS**  
Praha a.s.

9. května až  
31. října 2024



#### ODBORNÝ GARANT

- prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

#### AKREDITACE dle nových pravidel ČLK

- Každý **programový blok** je ohodnocen **2 kredity**, které získáte po úspěšném složení autodidaktického testu.
- Celkem můžete získat **až 6 kreditů**.
- Akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16.

#### CENA

- Registrační poplatek je **700 Kč**  
a zahrnuje 3 programové bloky.

#### POŘADATEL A KONTAKT


- Solen, s. r. o., ve spolupráci s III. interní klinikou – nefrologickou, revmatologickou a endokrinologickou, FN Olomouc
- Bc. Dominika Reková  
+420 770 158 643, rekova@solen.cz

**SOLE**N MEDICAL EDUCATION

# Obsah


 článek v e-verzi

## PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE


**Assessment of nutritional status in geriatric inpatients**  
 Posúdenie nutričného stavu u hospitalizovaných geriatrických pacientov  
 Jaroslav Madleňák, Ivana Bóriková


**Amiodarómom indukovaná tyreotoxická kríza**  
 Amiodarone-induced thyrotoxic crisis  
 Marianna Bystrianska, Adrian Bystriansky, Iveta Wildová, Lýdia Opravilová


## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES


**Inhibice koagulačního faktoru XI/XIa – další krok ve zvýšení bezpečnosti antikoagulační léčby?**  
 Inhibition of coagulation factor XI/XIa – the next step in increasing the safety of anticoagulant therapy?  
 Jan Bultas - - - - - 213


**Diabetes asociovaný s cystickou fibrózou – současnost a perspektiva**  
 Cystic fibrosis related diabetes – current situation and perspective  
 Kateřina Štechová, Libor Fila - - - - - 219

**Systémová mastocytóza – společná diagnóza pro alergologa i hematologa**  
 Systemic mastocytosis – a common diagnosis for allergists and hematologists  
 Marie Žemličková, Tomáš Kozák - - - - - 224

**Deficiencia adenzín-deaminázy 2. typu (DADA2): klinický obraz, diagnostika a liečba**  
 Deficiency of adenosine deaminase type 2 (DADA2): clinical picture, diagnosis and treatment  
 Barbora Balažiová, Gabriela Hrkčková, Veronika Dobšinská, Tomáš Dallos - - - - - 233


**Sarkopenie u pacientů v chronickém dialyzačním programu**  
 Sarcopenia in chronic dialysis patients  
 Zdeněk Lys, Tomáš Balner, Jan Václavík


**Amiodarómom indukované tyreopatie**  
 Amiodarone-induced thyropathies  
 Marianna Bystrianska, Adrian Bystriansky, Iveta Wildová


**Deficit alfa-1-antitrypsinu**  
 Alpha-1 antitrypsin deficiency  
 Mikoláš Holinka, Jan Šperl, Soňa Fraňková

## KAZUISTIKY / CASE REPORTS

**Mnohočetný myelom jako příčina primární afunkce štěpu po transplantaci ledviny**  
 Multiple myeloma as a cause of primary graft dysfunction after kidney transplantation  
 Katarína Jakubov, Martin Kment, Ondřej Viklický - - - - - 241

**Deficiencia adenzín-deaminázy 2. typu (DADA2) – prvé skúsenosti na Slovensku: kazuistiky**  
 Deficiency of adenosine deaminase type 2 (DADA2) – first experiences in Slovakia: case reports  
 Barbora Balažiová, Peter Čižnár, Miroslava Pozdechová, Dušana Genšor, Viktória Halušková,  
 Ivana Hulínková, Peter Švec, Miloš Jeseňák, Hana Grombířiková, Tomáš Freiburger, Eva Froňková,  
 Giorgia Bucciol, Isabelle Meyts, Tomáš Dallos - - - - - 246

## VE ZKRATCE / IN BRIEF

**Vyhodnocení volemie a optimalizace tekutinové terapie na urgentním příjmu: Je dolní dutá žíla spolehlivým ukazatelem?**

Assessment of the fluid status and fluid therapy optimization in the emergency department:  
Is inferior vena cava a reliable marker?

Jiří Müller, Martin Matějovič

255

## CO JE NOVÉHO V ... / NEWS IN ...

**Novinky v geriatрии – co je nového u demencí?**

News in geriatric medicine – what's new in dementia?

Katarína Bielaková, Ondřej Ludka

260

## LAUDATIO / LAUDATIO

**Profesorka Hana Rosolová slaví významné životní jubileum**

Professor Hana Rosolová celebrates a significant milestone birthday

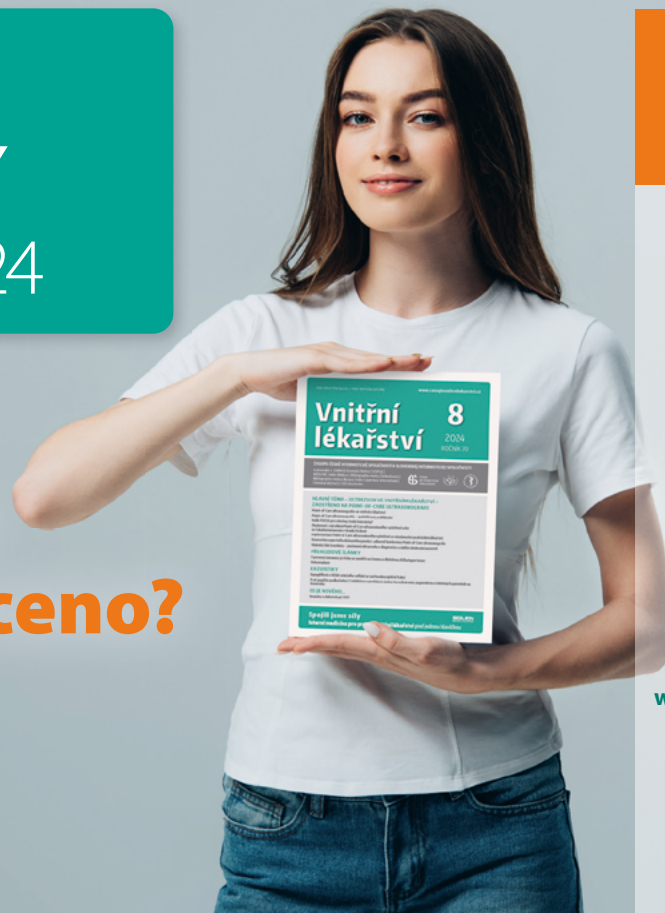
Jan Filipovský

# Vnitřní lékařství

na rok 2024

## Už máte předplaceno?

 SOLEN  
let s vámi

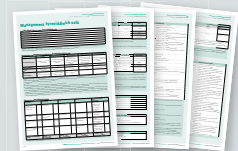


**PŘEDPLATNÝM  
ČASOPISU  
NA ROK 2024  
ZÍSKÁTE**

8 čísel ve vaší schránce

Tematická suplementa

Přístup k archivu PDF  
s praktickými tabulkami  
pro internisty



**OBJEDNÁVEJTE**

[www.casopisvitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvitrnilekarstvi.cz)

[predplatne@solen.cz](mailto:predplatne@solen.cz)

585 204 335



# Inhibice koagulačního faktoru XI/XIa – další krok ve zvýšení bezpečnosti antikoagulační léčby?

**Jan Bultas**

Farmakologický ústav, 3. lékařská fakulta UK Praha

Moderní medicína klade velký důraz nejen na účinnost, ale zejména na bezpečnost léčby. Společným nedostatkem antikoagulačních blokujících společnou cestu koagulační kaskády (inhibitorů trombinu, inhibitorů faktoru Xa či antivitaminů K) je zvýšené riziko klinicky významného krvácení. Přichází nová strategie zaměřená na inhibici vnitřní cesty koagulační kaskády, konkrétně na inhibici syntézy či blokádu funkce faktoru XI/XIa. Tato cesta je slibná, neboť k nejčastějším indikacím antikoagulačních patří aktivace hemostázy kontaktem (navozená např. polyfosfáty na povrchu aktivovaných trombocytů či kontaktem s negativním elektrostatickým povrchem) či reparačně-zánětlivými pochody (zejm. vlákna extracelulárně uvolněné DNA z neutrofilních leukocytů – NET či řadou cytokinů). Podmínkou aktivace této vnitřní cesty koagulace je stagnace krve umožňující dosažení účinné lokální koncentrace enzymů koagulační kaskády. Těmto podmínkám odpovídají dvě nejčastější indikace antikoagulační léčby – prevence tromboembolických příhod provázejících fibrilaci síní či profylaxe a léčba tromboembolické nemoci. Zachování aktivní vnější cesty koagulace pak umožní zachování hemostázy při poškození cévní stěny, tedy např. při poškození sliznic, při úrazech či operačních zákrocích.

Typy léčiv prověřované při inhibici faktoru XI/XIa demonstrují současný posun možností farmakologické intervence. Vedle klasických léčiv s malou molekulou (např. asundexian, milvexian) jsou vyvíjeny monoklonální protilátky (např. abelacimab, osocimab) či inhibující oligonukleotidy (např. fesomersen). Řada těchto léčiv má ukončeny časné fáze klinického hodnocení a v řadě indikací (profylaxe tromboembolické nemoci po ortopedických zákrocích, v rámci prevence tromboembolických příhod při fibrilaci síní či v indikaci sekundární prevence po infarktu myokardu či iktu) probíhají poslední předregistrační fáze hodnocení.

**Klíčová slova:** inhibice vnitřní cesty koagulace, inhibitory faktoru XI/XIa, abelacimab, osocimab, asundexian, milvexian, fesomersen, antikoagulantia.

## Inhibition of coagulation factor XI/XIa – the next step in increasing the safety of anticoagulant therapy?

Modern medicine places great emphasis not only on the efficacy but especially on the safety of the treatment. A common deficiency of anticoagulants inhibiting the common pathway of the coagulation cascade (thrombin inhibitors, factor Xa inhibitors or antivitamins K) is an increased risk of clinically significant bleeding. A new strategy is being developed to inhibit the intrinsic pathway of the coagulation cascade, specifically to inhibit the synthesis or block the function of factor XI/XIa. This route is promising, as the most common indications of anticoagulants include activation of haemostasis by contact (induced e.g. by polyphosphates on the surface of activated platelets or by contact with a negative electrostatic surface) or by repair-inflammatory processes (especially by extracellularly released DNA fibres from neutrophilic leukocytes – NETs or by a number of cytokines). The condition for the activation of this intrinsic coagulation pathway is the stagnation of the blood, allowing the achievement of an effective local concentration of enzymes of the coagulation cascade. These conditions correspond to the two most common indications for anticoagulant therapy – prevention of thromboembolic events accompanying atrial fibrillation or prophylaxis and treatment of thromboembolic disease. Maintaining an active external coagulation pathway will then allow for the preservation of hemostasis in the event of damage to the vascular wall, e.g. damage to mucous membranes, injuries or surgeries.

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.  
Farmakologický ústav, 3. lékařská fakulta UK Praha  
[jan.bultas@lf3.cuni.cz](mailto:jan.bultas@lf3.cuni.cz)

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2024;70(4):213-218  
Článek přijat redakcí: 11. 4. 2024  
Článek přijat po recenzích: 30. 4. 2024

The types of drugs investigated in inhibition of factor XI/XIa demonstrate the current shift in pharmacological intervention options. In addition to classical small molecule drugs (e.g. asundexian, milvexian), monoclonal antibodies (e.g. abelacimab, osocimab) or oligonucleotide inhibitors (e.g. fesomersen) are being developed. A number of these drugs have completed the early phases of clinical trials, and in a number of indications (prophylaxis of thromboembolic disease after orthopaedic procedures, as part of the prevention of thromboembolic events in atrial fibrillation or in the indication of secondary prevention after myocardial infarction or stroke), the last preregistration phases of the trial are underway.

**Key words:** intrinsic pathway of the coagulation cascade inhibition, factor XI/XIa inhibitors, abelacimab, osocimab, asundexian, milvexian, fesomersen, anticoagulation.

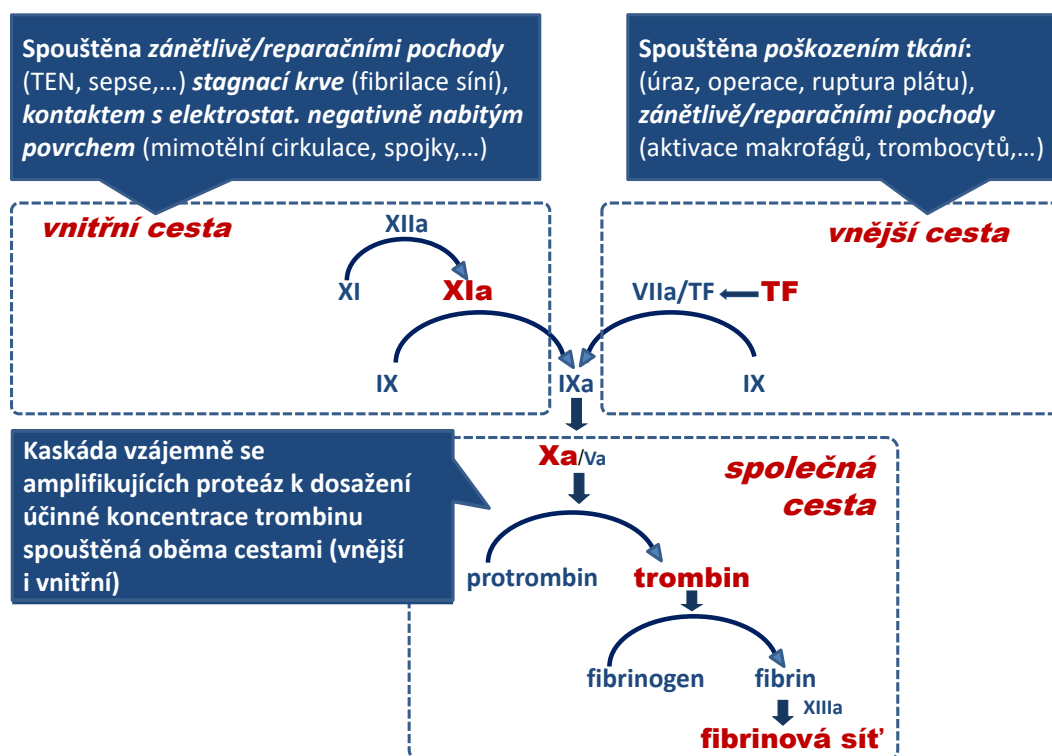
Hemostáza je důležitým reparačním mechanismem omezujícím krvní ztráty při poškození cévní stěny. Primární, destičková hemostáza je účinná zejména v tepenném řečišti, kdy krvní proud nedovolí dosažení účinné koncentrace koagulačních faktorů. Nevýhodou je nižší stabilita trombu, proto je posléze stabilizována sítí fibrinu, tedy aktivací koagulace. Hemokoagulace spočívá v kaskádě postupně se aktivujících proteáz a vytvoření účinné koncentrace multifunkčně působící serinové proteázy – trombinu, který polymerizuje fibrinogen na fibrinovou síť stabilizující trombus. Řada antikoagulantů (heparin a jeho deriváty, dabigatran a částečně i antivitaminy K) blokuje katalytickou funkci trombinu, ostatní antikoagulantia (frakcionované hepariny, pentasacharidy, xabany či hirudiny) působí o etáž výše, tj. cestou blokády faktoru Xa, tedy inhibují tvorbu trombinu. Antivitaminy K (warfarin) inhibují konečnou aktivaci více faktorů.

Současně užívaná antikoagulantia působí na konci koagulační kaskády, jak faktor Xa, tak trombin reprezentují společnou cestu kaskády (Obr. 1). Inhibují tak odpověď na poškození cévní stěny (vnější větev

spouštěnou tkáňovým faktorem) i aktivaci hemostázy iniciovanou zánětem a kontaktem (vnitřní cesta). Indikací antikoagulační léčby je hyperaktivace pouze vnitřní cesty, tj. tvorba trombu jako reakce na zánětlivě/reparační pochody (tromboembolická nemoc, sepse...), kontaktem s elektrostatičticky negativně nabitým povrchem (mimotočlní cirkulace) a stagnací krve (fibrilace síní). Naopak současná blokáda hemostázy při poškození cévní stěny by měla být zachována.

Problémem současných antikoagulantů (jak přímých, tak antivitaminu K) je vyšší riziko významného krvácení. To se pohybuje napříč lékovými skupinami, napříč indikacemi mezi 1 až 3 % ročně. Nepřekvapuje tedy snaha o zvýšení bezpečnosti, tedy snížení rizika krvácení při zachování účinnosti, tedy antitrombotického efektu. Jednou z možných cest je selektivní blokáda některého faktoru cesty vnitřní (Obr. 1). Prověřována byla blokáda dvou faktorů – XI a XII. Zásah na úrovni XII. faktoru je problematický, tento faktor je multifunkčním enzymem, účastní se též v imunitních a reparačních pochodech. Inhibice se projeví např. v malfunkci komplementového systému. Cesta inhibice faktoru XI/

**Obr. 1.** Aktivace vnitřní a vnější cesty koagulační kaskády je iniciována řadou podnětů. Obě větve pak aktivují cestu společnou. Dosud užívaná antikoagulantia inhibovala výhradně či převážně společnou cestu koagulace. Selektivní blokáda vnitřní cesty zachovává funkční odpověď na poškození cévní stěny a je předpoklad nižšího rizika krvácení. Schéma simplifikováno z didaktických důvodů



XIa se proto zdá být výhodnější, zde pokročily studie do poslední fáze hodnocení. Prověřována je účinnost a bezpečnost v indikacích, kde jsou užívána přímá antikoagulantia (DOAC), i v indikacích, kde DOAC nejsou užívána, např. u nemocných s renálním selháním.

## Jak zachovat účinnost a zvýšit bezpečnost antikoagulační léčby?

Zásah do hemostázy, tedy její inhibice, snižuje na jedné straně riziko trombotických a tromboembolických komplikací, na straně druhé však zákonitě zvyšuje riziko krvácení.

První strategií zvyšující bezpečnost léčby je tak snaha o udržení optimální antikoagulační aktivity léčiva. Toho je možno dosáhnout monitorováním antikoagulační aktivity (např. monitorováním INR). Není-li schůdné sledování účinnosti, pak je třeba se alespoň snažit o dodržování obecných pravidel, tj. adjustace dávky podle hmotnosti a renálních funkcí, volba optimálního dávkového intervalu, snížení rizika lékových interakcí ovlivňujících farmakokinetiku a v neposlední řadě zajistit optimální spolupráci pacienta.

Druhou možností, jak snížit riziko krvácení, je volba optimálního léčiva pro konkrétního nemocného. Bylo sice řečeno, že nejsou zásadní rozdíly v bezpečnosti mezi jednotlivými antikoagulantii. Nicméně různá antikoagulantia mají odlišné riziko krvácení do specifických oblastí. Všechna přímá antikoagulantia, jak gatran (dabigatran), tak xabany (apixaban, edoxaban či rivaroxaban), mají v porovnání s antivitaminou K (warfarinem) významně nižší riziko intrakraniálního krvácení. Naopak warfarin či apixaban má nižší riziko krvácení do trávicího traktu než dabigatran, edoxaban či rivaroxaban (ve standardních dávkách). Tedy u nemocného např. s výkyvy krevního tlaku jistě upřednostníme přímá antikoagulantia či při zvýšeném riziku gastrointestinálního krvácení budeme volit optimálně apixaban.

Třetí možností, jak zvýšit bezpečnost, je cílit léčbu na selektivní útlum vnitřní cesty hemostázy, tedy konkrétně blokádu funkce faktoru XI/XIa či snížením jeho syntézy. Touto, zatím neprověřenou, strate-

gií by byla omezena koagulace navozená stagnací krve, kontaktem s trombogenními povrchy či zánětlivými cytokiny. Se stagnací krve v srdečních předsíních se setkáváme při fibrilaci síní. Oblnění krevního toku v žilním systému patří do obrazu žilní insuficience. Tedy obou dominantních indikací antikoagulantii. U řady trombogenních stavů dochází rovněž k aktivaci koagulačních faktorů při kontaktu s negativně nabitým povrchem, zejm. s vysoce trombogenními polyfosfáty na povrchu trombocytů či s vlákny extracelulárně uvolněné DNA (neutrophil extracellulár trap – NET) z aktivovaných neutrofilů (klíčovými podněty u tromboembolické nemoci). Tato cesta je aktivována též kontaktem s arteficiálními povrchy, nabízí se využití i v rámci mimotělních cirkulací (hemodialýzy, ECMO apod.).

## Strategie vývoje nových antikoagulantii

Současná antikoagulantia jsou dvou typů. Prvý vychází z biologicky aktivních glykosamoglykanových řetězců (heparinu a jeho derivátů) nebo polypeptidů (hirudinů), druhý má charakter klasických malomolekulárních léčiv (warfarin, dabigatran, apixaban, edoxaban či rivaroxaban). Vývoj v této oblasti nese pečeť 20. století.

Při inhibici faktoru XI/XIa jsou prověřované i nové strategie, ty demonstrují současný posun možností farmakologické intervence ve století 21. Dosavadní antikoagulantia byla na bázi klasických léčiv, tj. malých molekul či glykosaminoglykanů (heparinů), inhibitory faktoru XI/XIa mají, vedle klasických malomolekulárních léčiv, též charakter monoklonálních protilátek, aptamerů (řetězců nukleotidů vázající se na katalytické centrum) či inhibujících oligonukleotidů snižujících syntézu faktoru v játrech (Tab. 1, Obr. 2).

## Výhody inhibice faktoru XI/XIa

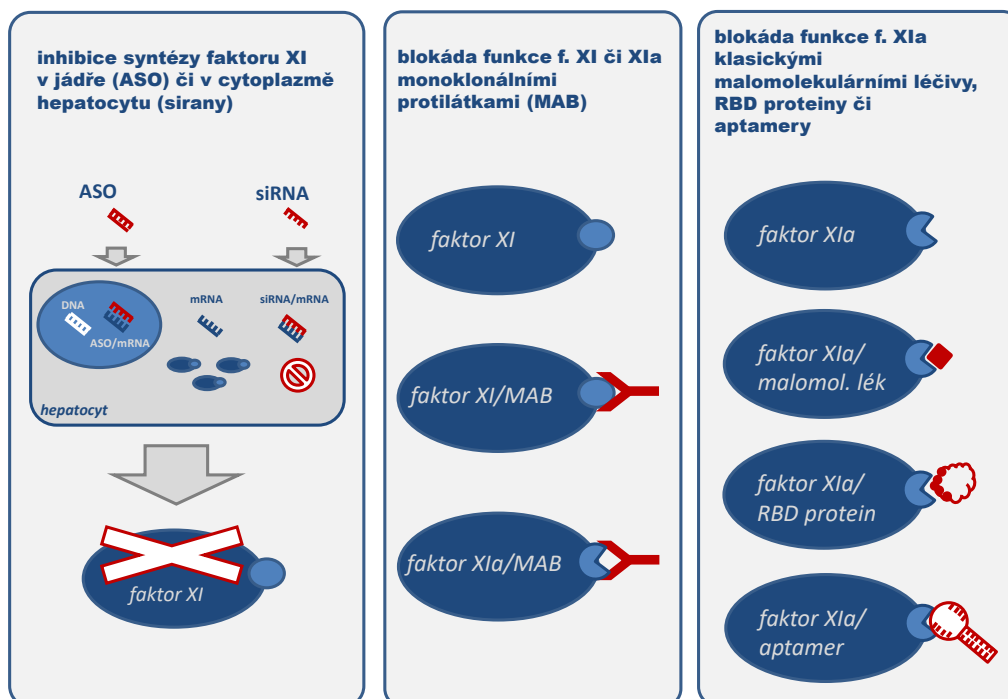
Faktor XIa má dominantní funkci v aktivaci vnitřní větve koagulační kaskády. Tato cesta je spouštěna řadou patologických stavů: zánětlivě-reparačními pochody spojenými s uvolněním řady cytokinů a aktivací neutrofilů (s tvorbou silně trombogenní sítě rozvlákněné DNA – neutrofilní

**Tab. 1.** Možnosti inhibice funkce či syntézy koagulačních faktorů. S užitím citace (1, 2)

Možnosti inhibice koagulačních faktorů		
Typ léčiva	Mechanismus působení	Charakteristika
<b>Léčiva blokuji funkci faktoru</b>		
klasická (malomolekulární) léčiva	přímá vazba (reverzibilní či ireverzibilní) na katalytické místo proteázy	zpravidla perorálně účinné, rychlý nástup účinku, trvání efektu hodiny až desítky hodin
monoklonální protilátka (MAB)	vazba (ireverzibilní) na katalytické místo proteázy s eliminací komplexu faktor/MAB	parenterální aplikace (s. č. či i. v.), rychlý nástup účinku, trvání efektu 2–8 týdnů
inhibující protein RBD	vazba (reverzibilní) v oblasti katalytického místa proteázy vázanou sekvencí (RBD) odpovídajících aminokyselin	zpravidla nitrožilní aplikace, rychlý nástup účinku, trvání efektu hodiny až desítky hodin
aptamer	vazba (ireverzibilní) na katalytické místo proteázy specificky poskládaným řetězcem RNA, efekt obdobný MAB	parenterální aplikace, rychlý nástup účinku, trvání efektu 2–8 týdnů
<b>Léčiva inhibují syntézu faktoru</b>		
sirany (siRNA – small interfering RNA)	krátké inhibující oligonukleotidy (RNA) vázající se v cytoplazmě na komplementární mRNA v RISC s následnou degradací komplexu	parenterální aplikace, nástup účinku během 1–3 týdnů, trvání efektu 3–6 měsíců
ASO (antisense oligonucleotids)	krátké inhibující oligonukleotidy (RNA či DNA) inhibující v jádře bind expresi genu vazbou na specifickou RNA se zástavou syntézy proteinu	parenterální aplikace, nástup účinku během 1–3 týdnů, trvání efektu 3–6 měsíců

RISC – RNA-induced silencing complex, RBD – receptor binding domain

**Obr. 2.** Možnosti inhibice syntézy faktoru XI inhibujícími oligonukleotidy (ASO či siRNA) nebo blokády aktivity faktoru XI / XIa monoklonálními protilátkami (MAB) či obsazením katalytického místa faktoru XIa klasickými malomolekulárními léčivými, RBD proteiny či aptamery



extracelulární pasti, NET), aktivovanými trombocyty (exprimujícími na svém povrchu polyfosfáty) či kontaktem s negativně nabitým arteficiálním povrchem. Iničiálně se faktor XII váže na trombogenní povrch, což vyvolá konformační změny s následnou autoaktivací faktoru XII na XIa. Tento aktivovaný faktor XIa spustí katalýzou faktoru XI na XIa vnitřní cestu koagulace. O extrakoagulační aktivitě není mnoho známo, v experimentu doloženo, že deficiencie faktoru XI vede k omezení migrace makrofágů, např. též snížení infiltrace aterosklerotického plátu makrofágy (3).

Fenotyp spojený s deficiencí faktoru XI (hemofilie C) je charakterizován nižší incidencí tromboembolické nemoci a ischemických mozkových příhod při jen minimálně zvýšeném sklonu ke krvácení při traumatu či při operacích, zpravidla není nutná substituce. Naopak zvýšená koncentrace faktoru XI je spojena s násobným rizikem tromboembolických příhod či ischemického iktu, nikoli však trombózy koronární (4, 5). Tyto nálezy naznačují, že faktor XI má úlohu jak v etiopatogenezi tromboembolické nemoci, tak v atherotrombóze. Zřejmě však se liší úloha v různých cévních řečištích.

## Možnosti inhibice faktoru XI/XIa

V posledních letech probíhají poslední fáze klinického hodnocení hned u několika léčiv – jak klasických malomolekulárních, tak monoklonálních protilátek, tak typu interferujících oligonukleotidů – ASO i siRNA (siranů). Prověřován je i efekt aptamerů působících podobně jako monoklonální protilátka. Jednotlivé strategie působí na různých úrovních – inhibují syntézu, aktivaci či katalytickou funkci faktoru. Název pro skupinu – xiany – je odvozen od inhibice faktoru XIa, stejně jako xabany od faktoru Xa.

Vlastnosti inhibitorů faktoru XI/XIa, které jsou v pokročilých fázích klinického hodnocení, jsou uvedeny v tabulce (Tab. 2). Ke sledování efektu je vhodný běžně dostupný test aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT). Antidotem může být čerstvá mražená plazma.

V rámci klinického hodnocení je prověřováno několik léčiv. Nejvíce dat je k dispozici u inhibitorů faktoru XI/XIa na bázi monoklonálních protilátek – abelacimabu a osocimabu. Obě léčiva jsou plně humánní monoklonální protilátky inhibující aktivaci faktoru XI, abelacimab se navíc selektivně váže na katalytickou doménu a inhibuje i katalytickou

**Tab. 2.** Vlastnosti jednotlivých inhibitorů faktoru XI (RES-retikulo-endoteliální systém), upraveno podle (6)

	asundexian	milvexian	abelacimab	osocimab, xisomab	fesomersen
typ léčiva	malomolekul.	malomolekul.	MAB	MAB	ASO
mechanismus	inhibice f. XIa	inhibice f. XIa	inhibice f. XI/ XIa	inhibice f. Xa	snížení syntézy f. XI
elimin. poločas	14–18 hod.	8–14 hod.	asi 4 týdny	asi 4 týdny	není uvedeno
podání	perorální	perorální	s. c. / i. v.	s. c. / i. v.	s. c.
frekvence podání	à 24 hod.	à 12–24 hod.	à 4 týdny	à 4 týdny	à 4 týdny (ev. déle)
nástup účinku	rychlý (1 hod.)	rychlý (1 hod.)	rychlý (1 hod.)	rychlý (1 hod.)	po > 3 týdnech
ukončení účinku	24–48 hod.	18–32 hod.	po > 8 týdnech	po > 8 týdnech	po > 8 týdnech
eliminace	hepatální > 80 %	hepatální > 80 %	eliminace komplexu MAB/f. XIa v RES		degradace nukleázami
lékové interakce	ne	CYP 3A4	ne	ne	ne
inhibice fXI/XIa	90–100 %	30–80 %	100 %	nepublikováno	50–80 %

funkci faktoru XIa. Aplikují se à 30 dnů podkožně, resp. první dávka nitrožilně, nástup účinku je dosažen do 1 hodiny, eliminační poločas se pohybuje kolem 30 dnů, resp. délka trvání efektu kolem 30–60 dnů. Tedy rychlý a dlouhodobý účinek bez rizika lékových interakcí. Charakter plně humánních protilátek zaručuje minimální riziko vzniku inaktivujících protilátek i při dlouhodobém podávání. Xisomab je humanizovaná protilátka, pro tento typ protilátek je nutno zmínit významné riziko indukce inaktivujících protilátek se selháním efektu. Nevýhodou je rovněž velmi variabilní eliminační poločas xisomabu v závislosti na dávce.

Další skupinou jsou perorálně účinné inhibitory typu klasických malomolekulárních léčiv – xiany. Obdobně, jako je termín xabany pro inhibitory faktoru Xa, xiany značí inhibici faktoru XIa. Prověřován je efekt asundexianu a milvexianu, malomolekulárních selektivních inhibitorů katalytické domény faktoru XIa. Poločas plazmatické eliminace asundexianu je delší 14–18 hod., milvexianu o něco kratší – 8 až 14 hod., prověřována proto byla perorální aplikace jak v jedné, tak ve dvou denních dávkách. Nástup účinku asi za 1 hodinu, maximální koncentrace je dosaženo za 2–4 hodiny. Biodegradace a eliminace dominantně játry. Inhibice funkce faktoru XIa je u asundexianu významnější, v testovaných dávkách prakticky úplná.

Fesomersen je oligonukleotid typu ASO (antisense oligonucleotids) inhibující v jádře buňky přepis genu, iniciuje degradaci mRNA pro syntézu faktoru XI. Vzhledem k velmi opožděnému nástupu účinku (asi 4 týdny), je nutná aplikace před obdobím s vystupňovanou protrombotickou aktivitou (např. před výkonem na nosných kloubech). Jiným typem nukleotidového řetězce je aptamer – FELIAP (Factor ELeven Inhibitory APtamer). Aptamery působí obdobně protilátkám, jen vazba na aktivní místo je zprostředkována specificky konfigurovaným řetězcem DNA či RNA. Nástup účinku je rychlý, efekt trvá desítky hodin.

## Současný stav fáze klinického hodnocení

Efekt inhibice faktoru XI/XIa proběhl v rámci 2. fáze hodnocení v řadě indikací. Z důvodu, že tato fáze je zaměřena na určení optimální dávky a studie probíhají na menším počtu nemocných (řádově stovkách), jsou získaná data jen orientační. Na validní zhodnocení je nutno počkat na fázi 3. Ta u většiny inhibitorů faktoru XI/XIa probíhá v „klasických“ indikacích i v situacích, kde dabigatran či xabany nejsou vhodné či nebyly prověřovány, konkrétně u renálního selhání při hemodialyzační léčbě.

**Účinek v indikaci profylaxe TEN:** V rámci klinického hodnocení byl nejprve prověřován efekt v indikaci prevence tromboembolických příhod provázejících zákroky na velkých nosných kloubech. Profylaxe je zde krátkodobá, omezená na několik týdnů, incidence trombotických komplikací je vysoká. Dostačuje zařadit menší počet probandů a sledovat je po kratší dobu. To je předpokladem rychlého získání validních výsledků o účinnosti a bezpečnosti léčby. Dále jsou tato data důležitá z pohledu určení optimální dávky. Výsledky klinických hodnocení (2. fáze) na stovkách nemocných v této indikaci již jsou k dispozici.

Účinnost a bezpečnost abelacimabu i osocimabu v profylaxi symptomatických či asymptomatických tromboembolických příhod byla prověřována u nemocných po náhradě kolenního kloubu ve studii ANT-005 TKA, resp. FOXTROT (7, 8). Obě léčiva byla v porovnání s enoxaparinem významně účinnější (pokles převážně asymptomatických trombotických příhod), výskyt krvácení však byl srovnatelný.

V indikaci profylaxe TEN byl prověřován též efekt milvexianu. Ve studii AXIOMATIC-TKR v indikaci prevence TEN při ortopedických výkonech byl milvexian proti enoxaparinu nevýznamně účinnější, výskyt tromboembolických komplikací byl numericky méně častý (souhrnná analýza), výskyt krvácení byl opět srovnatelný (9).

Ve stejné indikaci byl též prověřován inhibující oligonukleotid typu ASO (ISIS 416858, IONIS-FXIRX – předchůdce fesomersenu) snižující syntézu faktoru XI. V indikaci prevence TEN u ortopedických výkonů byl podán měsíc před výkonem. Doloženo bylo snížení syntézy faktoru XI o 80 %. V porovnání s enoxaparinem byl výskyt symptomatické i asymptomatické TEN snížen z 30 % na 4 %, významné krvácení kleslo z 8 % na 3 % (10).

Překvapivé je, že v uvedené indikaci není zpráv o iniciaci 3. fáze hodnocení u kteréhokoli z uvedených léčiv.

**Účinek v indikaci profylaxe CMP u fibrilace síní:** Fibrilace síní, resp. profylaxe tromboembolických příhod při této arytmií, patří k nejčastějším důvodům antikoagulační léčby, průkaz účinnosti a bezpečnosti však vyžaduje větší počet nemocných sledovaných po delší období. Dat je tedy dosud méně. Dostupné jsou výsledky studie fáze IIb - PACIFIC-AF s asundexianem (11). Zařazení byli pacienti s fibrilací síní a s vysokým rizikem krvácení, bezpečnost porovnávaná s apixabanem. I když počet účastníků nebyl veliký (N = 755), výskyt velkých a klinicky významných krvácení byl při aplikaci asundexianu o dvě třetiny nižší, než ve větvi apixabanové (RR 0,33, 95% CI: 0,09–0,97). Stejná redukce byla pozorována při hodnocení výskytu veškerých krvácení. Zkreslení studií 2. fáze dané malými čísly lze dokumentovat na příkladu studie 2. a 3. fáze právě u asundexianu. Probíhající studie fáze 3 (OCEANIC-AF) u 18 tis. nemocných s fibrilací síní byla koncem roku 2023 předčasně ukončena pro nízkou účinnost (nízký efekt v profylaxi ischemického iktu a systémové embolizace) v porovnání s apixabanem. Další osud asundexianu je otevřený. Studie OCEANIC-STROKE v prevenci non-kardioembolického iktu pokračuje.

Účinnost a bezpečnost v indikaci profylaxe tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní je prověřována též u inhibitoru na bázi monoklonální protilátky, studie fáze IIb (AZALEA-TIMI 71) porovnávací abelacimab s rivaroxabanem byla koncem roku 2023 předčasně ukončena pro dosažení „superiority“ při léčbě abelacimabem. Sdružený ukazatel efektu (ischemický iktus, systémová embolizace a velká či významná krvácení byla o polovinu méně častá (p < 0,001) při léčbě abelacimabem než rivaroxabanem (12). Zde je nutno opět zdůraznit, že se jednalo o 2. fázi hodnocení. K potvrzení efektu je i zde třeba vyčkat výsledků 3. fáze hodnocení.

**Účinek v sekundární prevenci aterotrombotických příhod:** Další významnou indikací antitrombotik, zpravidla antikoagulancí v kombinaci s protidestičkovou terapií, je prevence recidivy infarktu myokardu či ischemické mozkové příhody.

Účinnost a bezpečnost asundexianu byla prověřována v podstudiích programu PACIFIC (PACIFIC-AF, PACIFIC-AMI a PACIFIC-STROKE). Prvá studie fáze IIb – PACIFIC-AMI – byla provedena u nemocných s akutním infarktem myokardu ošetřeném PCI. Různé dávky asundexianu byly testovány proti placebo při současné duální protidestičkové léčbě. Během roku trvání studie nebylo zvýšeno riziko velkého a klinicky významného krvácení proti placebo, nicméně nebyl doložen ani trend ke snížení aterotrombotických příhod (13).

Další studií fáze IIb byla PACIFIC-STROKE. U nemocných po akutní non-embolizační mozkové příhodě byl prověřován efekt různých dávek asundexianu v porovnání s placebem při základní protidestičkové léčbě. Zařazeno bylo 1 800 nemocných, hodnocen byl efekt na výskyt symptomatických či asymptomatických příhod (vyšetření MRI na závěr) po 26 týdnech léčby. Ani v jedné aktivní větvi nedošlo ke snížení výskytu mozkových příhod proti placebu, riziko krvácení (velkých a významných) nebylo významně zvýšeno (14). Třetí fáze hodnocení s asundexianem běží v indikaci sekundární prevence iktu u téměř 10 tis. probandů – studie OCEANIC-STROKE (15).

V podobné indikaci, tj. u nemocných po iktu či tranzitorní mozkové ischemii, byla provedena i studie AXIOMATIC-SSP s milvexianem (16). Ani v jedné z testovaných dávek nebyl patrný žádný rozdíl v recidivě iktu či výskytu krvácení.

S milvexianem v současné době probíhají dvě studie 3. fáze. U 16 tis. nemocných po akutní koronární příhodě běží studie LIBREXIA-ACS a v profylaxi recidivy iktu u 15 tis. participantů studie LIBREXIA-STROKE (15).

Shrneme-li, pak na rozdíl od indikace fibrilace síní nebyl v sekundární prevenci doložen přesvědčivý efekt proti placebu nebylo ani významně zvýšeno riziko hemoragických příhod. V této indikaci však běží několik studií 3. fáze hodnocení, výsledky se očekávají za 2–3 roky.

**Účinek v indikaci prevence tromboembolických stavů u renálního selhání a antikoagulační léčby při hemodialýze:** Ve fázi terminálního renálního selhání je většina antikoagulancí kontraindikována či jejich efekt a bezpečnost nebyly prověřovány. Antivitaminy K je sice možno podávat, nicméně léčba je provázána vyšším výskytem krvácivých komplikací. V této indikaci jsou inhibující oligonukleotidy (fesomersen a IONIS-FXIRX) a monoklonální protilátky (osocimab

a xisomab) teprve v první fázi hodnocení. Výsledky preklinické fáze či v časných fázích klinického hodnocení dovolují pokračovat v dalších klinických studiích (17, 18).

**Účinek v indikaci prevence a léčby tromboembolické nemoci v onkologii:** I tato indikace je zajímavá, data však zatím chybí. V běhu jsou dvě studie 3. fáze – studie ASTER a MAGNOLIA s abelacimabem (15). Opět se výsledky dají očekávat nejdříve v roce 2026.

## Perspektivy inhibice vnitřní cesty koagulace v profylaxi a v léčbě trombotických stavů

Předně je nutno konstatovat, že jednoznačně dominuje strategie cílená na inhibici aktivity faktoru XI. Místo optimálního využití inhibice faktoru XII je stále hledáno. Naopak inhibice faktoru XI, jak na bázi monoklonálních protilátek, malomolekulárních klasických léčiv či inhibujících oligonukleotidů, v posledních letech výrazně zrychlila a pokročila do třetí fáze hodnocení. Dosavadní studie 2. fáze hodnocení svědčí pro dobrý efekt v prevenci trombotických komplikací ortopedických operací, zpravidla větší efekt proti enoxaparinu či srovnatelný s apixabanem. Nebyl však zatím potvrzen předpokládaný nižší výskyt krvácení. Pouze u monoklonální protilátky abelacimabu byla pozorována superiorita (nižší výskyt ischemických mozkových příhod, systémové embolizace a velkých či významných krvácení) proti rivaroxabanu v indikaci profylaxe tromboembolických příhod u nemocných s fibrilací síní. Efekt v této indikaci však bude nutno potvrdit studií 3. fáze.

Závěrem je možno konstatovat pouze slibné výsledky s inhibitory faktoru XI/XIa v různých indikacích. Definitivní místo však nebylo určeno a až do výsledků preregistračních studií musíme počkat, zda se teoretické předpoklady promítnou do klinické praxe.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Ne. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A **Projednáni etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Adachi T, Nakamura Y. Aptamers: A Review of Their Chemical Properties and Modifications for Therapeutic Application. *Molecules* 2019;24(23):4229. doi: 10.3390/molecules24234229.
- Grover SP, Mackman N. Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Mar;39(3):331–338. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312130. PMID: 30700128.
- Shnerb Ganor R, Harats D, Schiby G, et al. Factor XI deficiency protects against atherogenesis in apolipoprotein E/factor XI double knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:475–481. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306954.
- Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, et al. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2000;342:696–701. doi: 10.1056/NEJM200003093421004.
- Suri MF, Yamagishi K, Aleksic N, et al. Novel hemostatic factor levels and risk of ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Cerebrovasc Dis.* 2010; 29:497–502. doi: 10.1159/000297966.
- Fredenburgh JC, Weitz JI. Factor XI as a target for new anticoagulants. *Hamostaseologie.* 2021;41(2):104–10.
- Verhamme P, Yi A, Segers A, et al. Abelacimab for Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2021;385:609–17. DOI: 10.1056/NEJMoa2105872.
- Weitz JI, Bauersachs R, Becker B, et al. Effect of Osocimab in Preventing Venous Thromboembolism Among Patients Undergoing Knee Arthroplasty. *JAMA.* 2020;323(2):130–139. doi:10.1001/jama.2019.20687.
- Weitz JI, Strony J, Ageno W, et al. Milvexian for the Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2021;385:2161–72. DOI: 10.1056/NEJMoa2113194.
- Büller HR for the FXI-ASO TKA Investigators, Factor XI Antisense Oligonucleotide for Prevention of Venous Thrombosis. *N Engl J Med.* 2015;372:232–240. DOI: 10.1056/NEJMoa1405760.
- Piccini JP, et PACIFIC-AF study investigators. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicen-

- tre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study, *Lancet* 2022, 399, 10333, 1383–1390, doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00456-1.
- Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. AZALEA-TIMI 71. 2023. Available at: <https://timi.org/wp-content/uploads/2023/11/Christian-RuffAZALEA-TIMI-71-A-MulticenterRandomizedActive-ControlledStudy-to-Evaluate-the-Safetyand-Tolerability-of-Two-Blinded-Doses-of-Abelacimab-Compared-with-Open-Label.pdf>
- Rao SV on behalf of the PACIFIC AMI Investigators, A Multicenter, Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, Dose-Finding Trial of the Oral Factor XIa Inhibitor Asundexian to Prevent Adverse Cardiovascular Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2022;146:1196–1206 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061612>.
- Shoamanesh A on behalf of the PACIFIC stroke Investigators Factor XIa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 b trial, *Lancet*, 2022, 400, 10357, 997–1007, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01588-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01588-4).
- <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/>.
- Sharma M, Molina CA, et al. Safety and efficacy of factor XIa inhibition with milvexian for secondary stroke prevention (AXIOMATIC-SSP): a phase 2, international, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. *Lancet Neurol.* 2024;23(1):46–59. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00403-9.
- Reed CR, Bonadonna D, Otto JC, et al. Aptamer-based factor IXa inhibition preserves hemostasis and prevents thrombosis in a piglet model of ECMO. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2021;27:524–534. doi: 10.1016/j.omtn.2021. 12. 011. PMID: 35036063; PMCID: PMC8728519
- Lorentz CU, Tucker EI, Verbout NG, et al. The contact activation inhibitor AB023 in heparin-free hemodialysis: results of a randomized phase 2 clinical trial. *Blood.* 2021;138(22):2173–2184. doi: 10.1182/blood.2021011725.

# Diabetes asociovaný s cystickou fibrózou – současnost a perspektiva

Kateřina Štechová<sup>1</sup>, Libor Fila<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Pneumologická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Cystická fibróza (CF) je autozomálně recesivně dědičné onemocnění podmíněné mutacemi v *CFTR* genu (the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). U většiny pacientů se choroba manifestuje pod obrazem chronického sinobronchiálního onemocnění, pankreatické insuficience a zvýšené koncentrace chloridů v potu. S narůstajícím věkem se objevují další komplikace, jednou z nich je specifická forma diabetu CFRD (Cystic Fibrosis Related Diabetes), která postihuje až 50 % dospělých CF pacientů. Zavedení léčby tzv. CFTR modulátory vedlo k výraznému prodloužení doby dožití pacientů s CF a s tím nabývá na významu i CFRD. Dekompenzovaný diabetes vede k častějším a závažnějším exacerbacím plicních projevů CF, a tím ke zvýšené morbiditě i mortalitě pacientů. CFRD se vyznačuje zejména postprandiálními hyperglykemiemi, lačná hyperglykemie je až pozdnějším projevem. Pacienti s CF musí být pravidelně vyšetřováni stran rozvoje CFRD. Metodou volby léčby CFRD je inzulinoaterapie. Je výhodné používat u CFRD pacientů kontinuální monitoraci koncentrace glukózy i léčbu inzulínovou pumpou, protože tyto technologie umožňují lepší adaptaci na nezbytnou vysokokalorickou dietu CF pacientů.

**Klíčová slova:** cystická fibróza, CFRD (Cystic Fibrosis Related Diabetes), inzulín, kontinuální monitorace koncentrace glukózy.

## Cystic fibrosis related diabetes – current situation and perspective

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive inherited disease caused by mutations in the *CFTR* gene (the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). In most patients, the disease manifests itself in the form of chronic sinobronchial disease, pancreatic insufficiency, and increased concentration of chlorides in sweat. With increasing age, other complications appear, one of which is a specific form of diabetes CFRD (Cystic Fibrosis Related Diabetes), which affects up to 50 % of adult CF patients. The introduction of treatment with so-called CFTR modulators has led to a significant extension of the lifespan of patients with CF, and with that, CFRD also becomes more important. Decompensated diabetes leads to more frequent and more severe exacerbations of the pulmonary manifestations of CF and thus to increased patient morbidity and mortality. CFRD is mainly characterized by postprandial hyperglycemia, fasting hyperglycemia develops later. Patients with CF must be regularly screened for the development of CFRD. The method of choice for the treatment of CFRD is insulin therapy. It is advantageous to use continuous glucose concentration monitoring and insulin pump therapy in CFRD patients, which enables better adaptation to the necessary high-calorie diet of CF patients.

**Key words:** cystic fibrosis, CFRD (Cystic Fibrosis Related Diabetes), insulin, continuous glucose monitoring.

## Úvod – cystická fibróza obecně

Cystická fibróza (CF) je autozomálně recesivně dědičné onemocnění podmíněné mutacemi v *CFTR* genu (the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), který je lokalizován na 7. chromozómu. *CFTR* gen kóduje tzv. CFTR protein, který má funkci aniontového kanálu

a nachází se v membráně epitelálních buněk různých orgánových systémů. Typicky se jedná o buňky plic, sinusů, pankreatu, jater, střev a reprodukčního systému. Tato jeho široká distribuce pak podmiňuje velkou škálu klinických projevů, které nacházíme u CF pacientů s tzv. klasickou (plně vyjádřenou) formou CF (1).

Dysfunkční CFTR protein má za následek dehydrataci a acidifikaci sekretů přirozeně pokrývajících slizniční povrchy a jejich zhoršenou clearance. U většiny pacientů se choroba manifestuje pod obrazem chronického sinobronchiálního onemocnění, pankreatické insuficience a jejich důsledků a zvýšené koncentrace chloridů v potu (1).

Označení cystická fibróza použila poprvé Dorothy H. Andersen v roce 1938, když ve své práci popsala 49 případů dětí s fibrózou pankreatu. Nicméně již dva roky před tím Švýcar Fanconi publikoval dvě pitevní kauzistiky dětí, u kterých byly přítomny zároveň cystická fibróza pankreatu a bronchiektázie. Jednalo se však jen o dva případy, a navíc článek vyšel pouze německy, a tudíž zapadl (2). Díky tomu je prvenství v popisu choroby připisováno Andersenové.

V současnosti je popsáno přes 2 tisíce různých mutací, které vedou k různému klinickému obrazu CF. Nejčastější mutací je tzv. delta F508, která byla popsána v roce 1989 (3). Jedná se o delecii 3 párů bazí, v jejímž důsledku vypadne v utvářeném proteinu jedna jediná bílkovina, a to fenylalanin na pozici 508 (4).

Incidence choroby se celosvětově pohybuje mezi 1/2 000–6 000. V České republice je incidence CF 1/4 500 a výskyt bezpříznakových nosičů jedné mutace v naší populaci se uvádí 1 : 27 (5). Naprostou většinu z celosvětového počtu téměř 90 tisíc nemocných tvoří běloši, jejichž předci pochází z oblasti severní Evropy. V současné době díky pokroku v léčbě (viz dále) pozorujeme nárůst prevalence CF a ve světě začíná převažovat počet dospělých pacientů nad těmi, co jsou ještě v dětském věku (4).

V České republice je screening CF součástí novorozeneckého screeningu (6). Novorozenecký screening CF umožňuje včasné zahájení léčebných opatření a předchází pozdnímu stanovení diagnózy, kdy již dochází k závažným změnám. To má samozřejmě zásadní dopad na prognózu pacienta. Podle Českého registru cystické fibrózy žije nyní v ČR 705 pacientů s touto diagnózou, z toho je 374 dospělých osob (199 žen a 175 mužů). Podle poslední zveřejněné přehledové zprávy registru, která uvádí data ke konci roku 2021, bylo 59 pacientů ve věku  $\geq 35$  let (7). Zahraniční recentní data ukazují, že se neuvěřitelně prodloužil medián dožití pacientů z 36,3 roku (v roce 2006) na 53,1 let v roce 2021 (4). V ČR je péče o CF pacienty soustředěna do 5 center, největší CF centrum je ve FN Motol. Čeští pacienti s CF mají k dispozici veškerou nejmodernější léčbu.

V současnosti léčba plicních projevů spočívá v aplikaci mukolytik, léků s protizánětlivým účinkem a antibiotik. Zásadní je i vysokokalorická výživa, vysoké dávky pankreatické substituce a samozřejmě speciální dechová rehabilitace. Edukace pacientů je náročná, pacienti se musí naučit správně inhalovat léky, dodržovat hygienická opatření apod. Průlomové bylo zavedení do terapie tzv. modulátorů CFTR proteinu, které jsou účinné, pokud má pacient přítomnou alespoň 1 delta F508 mutaci. Tyto léky usnadňují produkci a/nebo funkci CFTR proteinu (8).

Výrazné prodloužení očekávané doby dožití ale přináší také nové problémy a výzvy. Jedním takovým problémem je CFRD (Cystic Fibrosis Related Diabetes), kterému je primárně věnován tento článek.

## Výskyt a význam CFRD

Výskyt CFRD narůstá s věkem. U mladších dětí postihuje jen asi 2 % pacientů, v adolescenci se už jedná až o 19 % nemocných a u dospělých

pacientů je jeho výskyt uváděn téměř v 50 %. Větší riziko vzniku CFRD mají ženy (1).

Z hlediska dalšího osudu pacienta se jedná o velmi důležitý prognostický faktor. Progresivní zhoršování plicních funkcí i stavu nutriční předchází rozvoji CFRD. Ten ovšem, pokud není adekvátně léčen, vede k dalšímu zhoršování plicních funkcí, většímu výskytu závažných plicních exacerbací a ve finále samozřejmě ke zvýšené mortalitě (9).

Z hlediska provozu ambulance pečující o CFRD pacienty je potřeba zdůraznit, že je třeba respektovat epidemiologická pravidla daná rozdílnou bakteriální kolonizací pacientů a nastavená v CF centru (1).

## Patogeneze CFRD a dynamika rozvoje diabetické poruchy

CFRD má unikátní a komplexní patogenezi. Základem je destrukce exokrinní tkáně pankreatu daná základní chorobou spojená s rozsáhlou fibrotizací pankreatu a infiltrací tukovou tkání. Odhaduje se, že kvůli tomu dochází ke ztrátě asi poloviny Langerhansových ostrůvků. Podmínky pro přežití ostrůvků jsou špatné, například jsou vystaveny zhoršenému cévnímu zásobení. Stupeň fibrózy pankreatu ale překvapivě nekoreluje s výskytem CFRD ani s tíží glukózové poruchy. V patogenezi CFRD se tedy uplatňují i další faktory než jen čistě mechanisticky pojímané poškození pankreatu (1).

V pankreatu je *CFTR* gen primárně exprimován v epiteliálních buňkách malých ductů. Ohledně jeho exprese v buňkách Langerhansových ostrůvků byly dosud publikovány rozporuplné výsledky (10). Na jedné straně najdeme údaje o tom, že CFTR protein produkuje méně než 1 %  $\beta$ -buněk. Existuje ale i práce, která uvádí, že alespoň malá množství CFTR proteinu lze nalézt až u 30 %  $\beta$ -buněk a že to je významné z hlediska sekrece inzulínu (11). Pokud tomu tak je, tak budou mít CFTR modulátory pozitivní dopad i na rozvoj diabetu. Zatím ale není v tomto bodě jasno.

Co ale nepochybnitelně přispívá k proměnlivé inzulinové senzitivitě u CF pacientů, jsou opakující se exacerbace zánětu v plicích a dýchacích cestách. Zánětlivé cytokiny přímo v Langerhansových ostrůvkách dále zhoršují funkci a přežití  $\beta$ -buněk, které jsou na ně velmi citlivé. Navíc se zdá, že přítomnost CFTR mutací je spojena přímo s a priori větší citlivostí  $\beta$ -buněk k oxidačnímu stresu (12). Nelze ani vyloučit alespoň u některých jedinců podíl autoimunitní reakce proti  $\beta$ -buňkám (13).

Pokud se v rodině pacienta s CF vyskytuje diabetes mellitus 2. typu, má pacient vyšší riziko rozvoje CFRD, i když jsou tyto dvě nemoci zcela odlišné. Jedná se prostě o další přídatný negativní faktor (14).

Podobně jako u pacientů s DM2 nalézáme v ostrůvkách CFRD pacientů amyloidová depozita, i když je otázka, zda mají funkční roli nebo jsou prostě jen známkou buněčného stresu. Snahu o regeneraci  $\beta$ -buněk dokládá v histopatologických nálezech CFRD pacientů přítomnost nezralých buněk, které jsou chromogranin-A pozitivní, ale nejsou schopny hormonální produkce. Podobnou situaci lze nalézt také u DM2 pacientů nebo u pacientů s chronickou pankreatitidou (15).

Existují i práce dokládající u CFRD pacientů poruchu na úrovni inkretinové osy, což by i vysvětlovalo velkou glykemickou variabilitu, která je pro CFRD typická (16). Dále je u CFRD pacientů popisována porucha sekrece glukagonu (17).

Při rozvoji CFRD je nejprve zasažena první fáze stimulované inzulínové sekrece a porucha glukózového metabolismu se u CF pacientů zpočátku projevuje ojedinělým výskytem vyšší postprandiální glykemie, kdy OGTT (orální glukózo-toleranční test) je ještě normální a tyto zprvu vzácné vyšší glykemie nejlépe zachytí kontinuální monitorace koncentrace glukózy (CGM). Můžeme se setkat i se situací, kdy z důvodu opožděné inzulínové reakce v OGTT pacient vyvine hypoglykémii po ukončení testu.

Dále následuje porušená glukózová tolerance, pak CFRD s normální lačnou glykemií a nakonec stoupají i lačné glykemie. Mezi popsányými fázemi rozvoje dysglykemie jsou možné přechody tam i zpět, ale dynamika celého procesu stejně směřuje k permanentnímu diabetu (1).

## Screening a stanovení diagnózy CFRD

Vzhledem k častému výskytu této komorbidity u CF pacientů, který navíc narůstá s věkem, a vzhledem k důležitosti dobré kompenzace diabetu pro další prognózu pacienta je doporučen u všech pacientů starších 10 let systematický každoroční screening CFRD. Ten je důležitý i s ohledem na to, že rozvoj CFRD je klinicky nenápadný a může se projevit třeba zhoršením plicních funkcí, častějšími infekčními exacerbacemi či deteriorací stavu výživy. Screening CFRD spočívá v provedení OGTT s 75 g glukózy (resp. 1,75 g glukózy na kg hmotnosti). Pro CFRD platí diagnostická kritéria obecně platná pro diabetes jako takový.

Glykovaný hemoglobin není pro svou nízkou senzitivitu vhodný parametr pro screening CFRD.

Pokud pacient, u kterého zatím nebyl diabetes diagnostikován, prodělá plicní exacerbaci, která si vyžádá podávání antibiotik nitrožilně a/nebo léčbu kortikosteroidy nebo pokud je u pacienta zahajováno podávání enterální výživy, je rovněž potřeba zkontrolovat stav glukózového metabolismu. Detaily provedení by již přesáhly zamýšlený rozsah článku. Rovněž je potřeba znát aktuální stav glukózové homeostázy před a po transplantaci plic a v případě těhotenství pacientky s CF je nutné provádět OGTT v 1. a při normálním výsledku i v 2. trimestru a rovněž za 6–12 týdnů po porodu (18).

Kontinuální monitorace koncentrace glukózy pomocí senzoru by se mohla stát ideálním nástrojem pro screening CFRD, nicméně je potřeba ještě stanovit, jaké by u jednotlivých hodnot byly pro CF pacienty stanoveny rozhodovací meze (19).

## Výživa pacientů

Všem CF pacientům je doporučována kvůli vysokému energetickému výdeji a malabsorpci vysokoenergetická strava, a to včetně pacientů s již manifestovaným CFRD (20). Pro lékaře a sestry, kteří se setkávají ve své praxi zejména s pacienty s DM2, případně s diabetem 1. typu, může být tato informace zprvu velmi matoucí, protože pacienti mají konzumovat přesně to, co se pacientům s jinými formami diabetu nedoporučuje. Specifika CFRD oproti ostatním formám diabetu včetně dietních doporučení jsou shrnuta v tabulce 1.

Kalorický příjem pacientů s CF má představovat 110–200 % doporučeného energetického příjmu pro zdravé osoby stejného věku a pohlaví (samozřejmě s přihlédnutím k individuálním potřebám). Strava CF pacientů má obsahovat hodně bílkovin, tuků a soli. Řada

pacientů dosahuje potřebného kalorického příjmu za cenu konzumace slazených nápojů. Ty ale vhodné pro pacienty s CFRD nejsou, protože hyperglykemie spojené s jejich konzumací jsou obtížně zvladatelné. Doporučena je konzumace obilovin 6x denně, z toho alespoň ve 3 případech by se mělo jednat o celozrnné produkty. Mléčné výrobky by měly být podávány 3–4x za den. Nízkotučné výrobky nejsou vhodné. Tuky by měly tvořit 35–40 % denního kalorického příjmu a zatím neplatí pro CF pacienty žádná doporučení stran výběru tuků. Je to dáno tím, že kardiovaskulární morbidita k mortalitě CF pacientů v současnosti nepřispívá. Kardiovaskulární onemocnění podmíněná aterosklerózou jsou u CF pacientů popisována pouze raritně. Je ovšem otázka, jak to bude s ohledem na prodlouženou dobu života pacientů v budoucnosti. Pacienti s CF mají nízké hladiny celkového i LDL cholesterolu, ojediněle byla popisována zvýšená hladina triglyceridů (20).

Příjem bílkovin má být dvojnásobný oproti doporučením pro obecnou populaci a proteinová restrikce není doporučována ani v případě, že je přítomno postižení ledvin.

Pacientům je doporučováno solit podle chuti, zvýšit příjem soli je nutné v horkém počasí či při sportu nebo při horečce, protože hrozí hypochloremická hyponatremická dehydratace. Příjem soli neomezujeme ani pokud je přítomná hypertenze.

Velice důležitá je substituce pankreatickými enzymy. Je doporučováno podávat 500–2500 jednotek lipázy na kg a jídlo nebo až 4000 jednotek lipázy na g přijatého tuku a den s tím, že podání substituce k danému jídlu by mělo odrážet jeho velikost a složení. Vhodné jsou i multivitaminové doplňky, ideálně speciálně upravené doplňky pro pacienty s CF. Ty obsahují vyšší množství vitaminů rozpustných v tucích, než je obvyklé u běžných multivitaminových přípravků (20–21).

Pokud je nutriční stav neuspokojivý, pacienti často dostávají enterální výživu. V případě přítomnosti diabetu je nutné toto zohlednit v inzulínoterapii (22).

Pozn.: Zavedení modulátorové léčby ale staví tato doporučení do poněkud jiného světla, protože se ukazuje, že není třeba tak vysoký příjem tuků a někdy ani soli. Na této terapii pacienti často přibírají na hmotnosti až do pásma obezity a současně jim někdy klesají chloridy v potu až do pásma normálních hodnot. Guidelines pro tyto situace zatím nejsou.

**Tab. 1.** Specifika CFRD oproti ostatním formám diabetu

<b>Klinické projevy (manifestace)</b>	Nenápadné, spíše ve smyslu zhoršení plicních funkcí, častějších plicních exacerbací, zhoršování stavu výživy
<b>Strava*</b>	Vysokokalorická Dostatek tuků (jakýchkoliv), bílkovin a soli (i při postižení ledvin a/nebo hypertenzi)
<b>Potřeba inzulínu</b>	Potřeba vyšší dávky prandiálního inzulínu, protože problémem je zejména postprandiální hyperglykemie Výrazná inzulínová rezistence při infekčních komplikacích, která je dále zvýrazněna, pokud je nutná i kortikoterapie
<b>Kardiovaskulární komplikace</b>	Raritní (zatím), s prodloužováním doby dožití jistě budou nabývat na významu

\*Zde je možné v důsledku zavedení léčby CFTR modulátory, kdy tato klasická výživová doporučení vedou ke vzniku nadváhy/obezity očekávat zásadní změnu doporučení. Pozn.: Recentně byl publikován update výživových doporučení pro CF pacienty, kde jsou zohledněni i CFRD pacienti. Velký důraz je kladen na znatost počítání sacharidů (30).

## Inzulinoterapie

Pokud je již přítomná i lačná hyperglykemie, je doporučeno zahájit intenzifikovaný inzulinový režim s využitím inzulinových analog (20). Dříve bylo doporučováno vzhledem k vydatným svačinám používat jako prandiální inzulin inzulin typu regular, a to kvůli tomu, aby byly inzulinem pokryty i tyto svačiny. Jenže jak ukázala kontinuální monitorace koncentrace glukózy, jeho vlastnosti dostatečně neumožňují zvládat rychle vznikající postprandiální hyperglykemie. Z toho důvodu je lepší na pokrytí glykemického vzestupu po jídle použít rychlý inzulinový analog, byť za cenu jeho častější aplikace. Ideální v tomto ohledu je samozřejmě léčba inzulinovou pumpou. Existuje už i studie přinášející slibné výsledky použití inzulinové pumpy s hybridním uzavřeným okruhem na kompenzaci CFRD (23).

Je doporučeno edukovat pacienty v počítání sacharidů a používat flexibilní přístup s aplikací inzulinu dle skutečně konzumovaných sacharidů. Jako úvodní dávka je doporučeno dávat 1 jednotku rychlého inzulinového analoga na 30 g sacharidů s titrací podle vývoje postprandiální glykemie. Pokud je nutná korekce (doporučeno je brát jako cílovou glykemii 5 mmol/l), pak by počáteční korekční faktor měl být takový, že 1 jednotka inzulinu sníží glykemii o 5 mmol/l (20).

I u pacientů zatím bez lačné hyperglykemie je možné použít intenzifikovaný inzulinový režim nebo lze podávat inzulin pouze k jídlům (v tom případě není nutný glykemický monitoring v noci) nebo lze eventuálně vyzkoušet pouze bazální inzulin. Ale vzhledem k tomu, že u CFRD jsou hlavním problémem postprandiální hyperglykemie, není tato varianta příliš vhodná (24). Pacienti s CFRD potřebují obecně větší prandiální dávky než například pacienti s DM1. Je udáváno, že prandiální potřeba inzulinu u CFRD pacientů odpovídá cca 0,52 IU/kg/den. Potřeba bazálního inzulinu se odhaduje na 0,27 IU/kg/den, což je méně než u pacientů s DM1. Během exacerbací zánětu stoupá inzulinová rezistence opravdu velmi výrazně, a to je nutné promítnout do inzulinových dávek. Stejně tak, pokud pacient dostává kortikoidy, které navíc u pacientů i zvyšují pocit hladu.

Je také prokázáno, že vzhledem k anabolickým vlastnostem inzulinu je lepší efekt enterální výživy na stabilizaci nutričního stavu pacienta, pokud je podáván i inzulin, a to i u osob, které zatím přes den inzulin nepotřebují. Pokud pacient dostává enterální výživu přes noc a zároveň je léčen inzulinovou pumpou – řešením je rozložený bolus na dobu podávání výživy (či dočasně zvýšená bazální dávka, zde jen bude nutné upravit maximální povolenou bazální dávku, protože tovarní limit bude jistě překročen). Pokud pacient dostává sipping, přistupujeme k němu jako k jídlu (výpočet dávky prandiálního inzulinu podle obsahu sacharidů v preparátu). U pacientů s CFRD není doporučeno používat speciální sippingové přípravky určené pro diabetiky (20).

Z dalších antidiabetik by se nejspíše nabízelely preparáty cílené na inkretinovou osu. Existují v tomto ohledu slibné, ale omezené výsledky (25). Je ale potřeba si uvědomit, že u pacientů s CFRD léky, které vedou k úbytku hmotnosti, nejsou vhodné. Dalším problémem by byly nežádoucí účinky inkretinů, kdy panují obavy zejména z vyvolání pankreatitidy. Z ostatních preparátů byl testován repaglinid a byla zkoušena i snášenlivost metforminu. Snaha vyzkoušet DPP-4 inhibitory selhala na náboru účastníků. Nebyly nalezeny informace, že by někdo uvažoval

o testování gliflozinů. Což je logické i vzhledem k tomu, že by nebylo žádoucí u CF pacientů navozovat natriurézu. Závěry jsou tedy takové, že dat o efektivitě a bezpečnosti jiných antidiabetik u CFRD pacientů je málo a inzulinoterapie je základem léčby CFRD (20).

## Monitoring terapie CFRD

Glykemický selfmonitoring je při terapii CFRD samozřejmě nezbytný a ideálním řešením je používat CGM, ať už v reálném čase, nebo jako FGM (Flash Glucose Monitoring). CGM má potenciál se uplatnit i ve screeningu CFRD. Zpráva o validaci CGM u CF pacientů byla publikována již v roce 2009 (26).

Hodnota HbA1c může být u CF pacientů podhodnocena, a to patrně díky zvýšenému obratu erytrocytů, nicméně stanovení HbA1c za účelem monitoringu léčby je stále doporučováno (1).

## Diabetické komplikace

Hlavní komplikací dekompenzovaného CFRD je zvýšení výskytu plicních exacerbací. Pokud se podaří udržet těsnou kompenzaci diabetu, jsou na tom z hlediska frekvence plicních exacerbací pacienti s CFRD stejně jako ti pacienti s CF, co diabetes nemají. Glykemie 8 mmol/l je přitom prahovou hodnotou, kdy se glukóza začíná objevovat v sekretu dýchacích cest, což samozřejmě usnadňuje růst patogenů (1).

Co se týká chronických mikrovaskulárních komplikací, je třeba počítat s tím, že po cca 10 letech trvání diabetu se budou již tyto komplikace u pacientů s CFRD vyskytovat. Jejich výskyt po této době trvání CFRD je uváděn v rozmezí 33–50 %. K pacientům s CFRD se z hlediska screeningu těchto komplikací doporučuje přistupovat stejně jako k pacientům s ostatními formami diabetu. Naproti tomu makrovaskulární komplikace jsou zatím u CFRD pacientů raritní a jedná se pouze o jednotlivé zdokumentované případy (1). Je ovšem otázka, jak situaci změní prodlužující se doba života pacientů.

Je třeba si také uvědomit, jaké další psychické zátěže jsou pacienti s CF vystaveni, pokud se u nich rozvine CFRD a pacient si musí ke veškeré své stávající medikaci a léčebným opatřením začít aplikovat inzulin a provádět glykemický selfmonitoring. Pacientovi s CFRD je dobré nabídnout psychologickou podporu i v tomto ohledu (20).

Nelze také nezmínit akutní komplikace diabetu, z nichž u pacientů s CF zvláštní zmínku zaslouží hypoglykemie. Jednak se hypoglykemie samozřejmě vyskytují u pacientů s CFRD na inzulinoterapii. Zajímavé ale je, že jsou popisovány spontánní hypoglykemie i u CF pacientů bez diabetu, a tedy i bez hypoglykemizující medikace. Tato situace může nastat v rámci provádění OGTT, ale i bez něj. Vysvětlení není zcela jasné, jistě se na něm ale bude podílet alterovaná sekrece glukagonu v odpovědi na hypoglykemii, která je u CF pacientů popsána, a také vysoký energetický výdej. Případně se může jednat, jak bylo výše uvedeno, o efekt opožděné sekrece inzulinu (po glukózové zátěži v OGTT nebo po konzumaci většího množství jednoduchých sacharidů). Pokud se tato situace u pacienta vyskytne, je potřeba se také zamyslet nad tím, zda recentně nebyla u pacienta přerušena kortikoterapie a nejedná se tedy o sekundárně navozený hypokortikalismus. V každém případě je potřeba pacienty s CFRD edukovat

stran hypoglykemií včetně aplikace glukagonu a při kontrolách se na hypoglykemie cíleně ptát. Na hypoglykemie je třeba myslet i u těch pacientů, kteří CFRD a hypoglykemizující medikaci zatím nemají (28). Co se týká diabetické ketoacidózy, jako další akutní komplikace diabetu, ta je u CFRD popisována raritně (1).

## Těhotenství pacientek s CF

S nástupem terapie modulátory CFTR proteinu se začaly objevovat zprávy o častějších přirozených otěhotněních pacientek s CF, včetně těch s pregestačně přítomným CFRD. CFRD se samozřejmě může i v graviditě manifestovat. Byla zpracována doporučení, jak u gravidních CF pacientek postupovat (29). Detailní rozbor by byl ale již nad rámec tohoto článku. Nicméně gravidita u pacientek s ppFEV1  $\leq$  50–60 % (percent predicted forced expiratory volume in 1 s) znamená vysoké riziko komplikací pro matku i dítě. Konkrétně se jedná o destabilizaci zdravotního stavu matky (zhoršení plicních funkcí), předčasný porod, nutnost porodu sekci, nízkou porodní hmotnost dítěte apod. Dalším faktorem, o kterém je známo, že je asociován s rychlým zhoršováním plicních funkcí v graviditě je kolonizace matky specifickými podskupinami bakterií komplexu *Burkholderia*. Stran diabetu u těhotných pacientek s CFRD (ať už pregestačně přítom-

ným, nebo manifestovaným v graviditě) platí stejná pravidla jako pro pacientky s jinými formami diabetu a cílem je tedy co nejtěsnější kompenzace diabetu matky (cílová lačná glykemie je  $<$  5,3 mmol/l, cílová glykemie 1 hodinu po jídle je  $<$  7,8 mmol/l a za 2 hodiny po jídle  $<$  6,7 mmol/l). Ideální samozřejmě je, aby se jednalo o graviditu plánovanou s dosažením optimální kompenzace diabetu před otěhotněním. Inzulínoterapie je metodou volby. Nezbytná je úzká spolupráce diabetologa, pneumologa, porodníka a neonatologa a případně dalších specialistů (nutriční specialista, genetik). Nejsou zatím pochopitelně data, jak přítomnost CFRD u matky ovlivní postnatální vývoj dítěte. S podáváním CFTR modulátorů v graviditě a během laktace jsou omezené zkušenosti, ale doporučení říká, že je to možné, pokud je to pro zdravotní stav matky nezbytné (29).

## Závěr

Péče o pacienty s CFRD v České republice je samozřejmě záležitostí pouze několika diabetologických center navázaných na CF centra. Jedná se sice o vysoce specializovanou a neustále se vyvíjející problematiku, ale základní povědomí o CFRD a novinkách s touto diagnózou spojených je potřebné pro každého diabetologa, ale obecně i pro internistu v rámci jeho celkového odborného přehledu.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** KŠ – konzultační činnost pro Medtronic Czechia s.r.o.; LF bez střetu zájmů. **Financování:** Práce byla podpořena projektem MZ ČR – RVO FN Motol 0064203. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A **Projednáni etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- Granados A, Chan CL, Ode KL, et al. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros.* 2019;18 Suppl 2:S3-S9. doi:10.1016/j.jcf.2019.08.016
- Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev.* 1999;79(1 Suppl):S3-S22. doi:10.1152/physrev.1999.79.1.S3
- Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science.* 1989;245(4922):1073-1080. doi:10.1126/science.2570460
- Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. *JAMA.* 2023;329(21):1859-1871. doi:10.1001/jama.2023.8120
- Klub nemocných cystickou fibrózou, z.s. <https://klubcf.cz/o-cysticke-fibroze/o-nemoci/stanoveni-diagnozy/molekularne-geneticke-vysetreni/>
- Novorozenecký screening v České republice. <https://www.novorozeneckyscreening.cz/cysticka-fibroza>
- Český registr cystické fibrózy. <https://cfregistr.cz/>
- Dawood SN, Rabih AM, Nijaj A, et al. Newly Discovered Cutting-Edge Triple Combination Cystic Fibrosis Therapy: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(9):e29359. Published 2022 Sep 20. doi:10.7759/cureus.29359
- Prentice BJ, Jaffe A, Hameed S, et al. Cystic fibrosis-related diabetes and lung disease: an update. *Eur Respir Rev.* 2021;30(159):200293. Published 2021 Feb 16. doi:10.1183/16000617.0293-2020
- Putman MS, Norris AW, Hull RL, et al. Cystic Fibrosis-Related Diabetes Workshop: Research Priorities Spanning Disease Pathophysiology, Diagnosis, and Outcomes. *Diabetes Care.* 2023;46(6):1112-1123. doi:10.2337/dc23-0380
- Di Fulvio M, Bogdani M, Velasco M, et al. Heterogeneous expression of CFTR in insulin-secreting  $\beta$ -cells of the normal human islet. *PLoS One.* 2020 Dec 2;15(12):e0242749. doi: 10.1371/journal.pone.0242749. Erratum in: *PLoS One.* 2023 Jul 7;18(7):e0288417. PMID: 33264332; PMCID: PMC7710116
- Ntimbane T, Mailhot G, Spahis S, et al. CFTR silencing in pancreatic  $\beta$ -cells reveals a functional impact on glucose-stimulated insulin secretion and oxidative stress response. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;310(3):E200-E212. doi:10.1152/ajpendo.00333.2015
- Stechova K, Kolouskova S, Sunnik Z, et al. Anti-GAD65 reactive peripheral blood mononuclear cells in the pathogenesis of cystic fibrosis related diabetes mellitus. *Autoimmunity.* 2005;38(4):319-323. doi:10.1080/08916930500124387
- Blackman SM, Commander CW, Watson C, et al. Genetic modifiers of cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes.* 2013;62(10):3627-3635. doi:10.2337/db13-0510
- Cory M, Moin ASM, Moran A, et al. An Increase in Chromogranin A-Positive, Hormone-Negative Endocrine Cells in Pancreas in Cystic Fibrosis. *J Endocr Soc.* 2018;2(9):1058-1066. Published 2018 Aug 13. doi:10.1210/je.2018-00143
- Kuo P, Stevens JE, Russo A, et al. Gastric emptying, incretin hormone secretion, and postprandial glycemia in cystic fibrosis--effects of pancreatic enzyme supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):E851-E855. doi:10.1210/jc.2010-2460
- Edlund A, Pedersen MG, Lindqvist A, et al. CFTR is involved in the regulation of glucagon secretion in human and rodent alpha cells. *Sci Rep.* 2017;7(1):90. Published 2017 Mar 7. doi:10.1038/s41598-017-00098-8
- Ode KL, Ballman M, Battezzati A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1212-1228. doi:10.1111/pedi.13453
- Brodsky J, Dougherty S, Makani R, et al. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care.* 2011;34(2):292-295. doi:10.2337/dc10-1604
- Ode KL, Chan CL, Granados A, et al. Cystic fibrosis related diabetes: Medical management. *J Cyst Fibros.* 2019;18 Suppl 2:S10-S18. doi:10.1016/j.jcf.2019.08.003
- Grammatikopoulou MG, Vassilakou T, Goulis DG, et al. Standards of Nutritional Care for Patients with Cystic Fibrosis: A Methodological Primer and AGREE II Analysis of Guidelines. *Children (Basel).* 2021 Dec 14;8(12):1180. doi: 10.3390/children8121180. PMID: 34943375; PMCID: PMC8699992
- Hollander FM, de Roos NM, Belle van Meerkerk G, et al. Body Weight and Body Mass Index in Patients with End-Stage Cystic Fibrosis Stabilize After the Start of Enteral Tube Feeding. *J Acad Nutr Diet.* 2017;17(11):1808-1815. doi:10.1016/j.jand.2017.07.006
- Scully KJ, Palani G, Zheng H, et al. The Effect of Control IQ Hybrid Closed Loop Technology on Glycemic Control in Adolescents and Adults with Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2022;24(6):446-452. doi:10.1089/dia.2021.0354
- Moran A, Pekow P, Grover P, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes Care.* 2009;32(10):1783-1788. doi:10.2337/dc09-0585

Další literatura u autorů  
a na [www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)

# Systémová mastocytóza – společná diagnóza pro alergologa i hematologa

Marie Žemličková<sup>1</sup>, Tomáš Kozák<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoř genomické medicíny, FN Královské Vinohrady, Praha

<sup>2</sup>Hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Systémová mastocytóza (SM) je onemocnění charakterizované proliferací klonálních mastocytů. Biologická povaha SM zahrnuje celé spektrum, od relativně benigní indolentní formy až po mastocytární leukemii. Klinický obraz osciluje od téměř asymptomatických forem, přes různě vyjádřené stupně mediátorového syndromu, až po nádorový syndrom spojený s hepatosplenomegalií, lymfadenopatií a konstitučními příznaky. Diagnostika se opírá o morfologické a histologické zhodnocení kostní dřeně. Pacienti jsou na základě diagnostických nálezů a symptomatologie klasifikováni dle WHO a ICC klasifikace, od kterých se odvíjí typ onemocnění a následná terapie, která je přísně individualizovaná a zahrnuje symptomatickou, cílenou i cytoredukční terapii.

Vzhledem k širokému spektru symptomů může pacient se SM kromě hematologů a alergologů navštívit ambulance specialistů většiny interních oborů. Proto je nutné, aby se tato diagnóza dostala do širšího povědomí lékařské společnosti. Nízká informovanost vede k oddálení diagnózy, dispenzarizace a případné terapie, což může u některých pacientů se sklonem k vážným alergickým až anafylaktickým reakcím vést v krajních případech k opakovanému výskytu život ohrožujících situací.

**Klíčová slova:** mastocytóza, gen *KIT*, sérová tryptáza.

## Systemic mastocytosis – a common diagnosis for allergists and hematologists

Systemic mastocytosis (SM) is a disease characterized by the proliferation of clonal mast cells. SM biologically include a wide spectrum, ranging from relatively benign indolent forms to mast cell leukemia. The clinical presentation varies from nearly asymptomatic forms, through various degrees of mediator syndrome, to a neoplastic syndrome associated with hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, and constitutional symptoms. Diagnosis relies on morphological and histological evaluation of the bone marrow. Patients are classified based on diagnostic findings and symptomatology according to the WHO and ICC classifications, which determine the type of disease and subsequent therapy, which is strictly individualized and includes symptomatic, targeted, and cytoreductive therapy. Given the wide spectrum of symptoms, patients with SM may visit specialists in most internal medicine departments in addition to hematologists and allergologists. Raising awareness of this diagnosis within the medical community is crucial. Low awareness leads to delayed diagnosis and undertreatment, posing risks of life-threatening situations in patients liable to severe allergic reactions.

**Key words:** mastocytosis, *KIT* gene, serum tryptase.

## Úvod

Systémovou mastocytózu řadíme do skupiny mastocytóz, což jsou heterogenní systémová onemocnění charakterizovaná proliferací klonálních mastocytů v jednom nebo ve více orgánech (zejména v kostní dřeni, kůži, orgánech gastrointestinálního traktu, v játrech a ve

slezině) (1). Obecně jsou mastocytózy spolu se syndromem aktivovaných mastocytů (Mast Cell Activation Syndrome, MCAS) klasifikovány jako poruchy mastocytů (Mast cell disorders, MCDs). Epidemiologická data incidence a prevalence jsou chudá, s velkou pravděpodobností jsou poruchy mastocytů stále poddiagnostikovány. Z dostupných

dat publikovaných prací o SM lze incidenci u dospělých odhadnout na 0,89/100 000, prevalenci pak na 9,59/100 000 (2). Suspekci na možné mastocytární onemocnění vyvolávají zejména příznaky spojené s uvolňováním mediátorů mastocytů, jako jsou alergické nebo opakující se anafylaktické reakce (typicky po bodnutí blanokřídlým hmyzem), kožní projevy, nezářka také gastrointestinální obtíže, kostní postižení včetně osteolytických ložisek a osteoporózy, aj. Diagnostická kritéria a klasifikace se opírají o vyšetření kostní dřene, hodnotu sérové tryptázy a nález aktivační mutace v genu *KIT*. Terapie je symptomatická (různé mechanismy blokování syntézy/uvolňování mediátorů mastocytů), cílená (zejména tyrosinkinázové inhibitory, TKi) se zaměřením na aktivační mutaci genu *KIT* (nejčastěji p.(D816V)) a cytoredukční. V současné době se neustále vyvíjejí nové TKi se snahou minimalizace vedlejších účinků a zvýšení efektivity léčby. Poruchy mastocytů mají velmi komplexní klinický obraz, zdánlivě nesouvisející, kvůli kterému obtíže pacientů může řešit mnoho specialistů, proto by na ně mělo být v rámci diferenciální diagnostiky pomýšleno. V článku bude rovněž zmíněna krátce obecná problematika poruch mastocytů, která je k pochopení SM nezbytná.

## Klasifikace

Poruchy mastocytů zahrnují mastocytózy a MCAS. V některých ohledech se tyto skupiny vzájemně prolínají, mastocytózy jsou definovány klonální proliferací patologických mastocytů, na rozdíl od MCAS.

**Tab. 1.** Klasifikace subtypů mastocytózy dle ICC (International Consensus Classification) od Arber et al., upraveno (6)

<b>Kožní mastocytóza (CM)</b>
Urticaria pigmentosa/makulopapulární kožní mastocytóza
Difúzní kožní mastocytóza
Kožní mastocytom
<b>Systémová mastocytóza (SM)</b>
Indolentní systémová mastocytóza (ISM), včetně mastocytózy v kostní dřeni (BMM)
Doutnající systémová mastocytóza (SSM)
Agresivní systémová mastocytóza (ASM)
Systémová mastocytóza asociovaná s myeloidní neoplazií (SM-AMN)
Mastocytární leukémie (MCL)
<b>Mastocytární sarkom (MCS)</b>

**Tab. 2.** WHO klasifikace mastocytóz (Khouri et al.), upraveno (1)

<b>Kožní mastocytóza (CM)</b>
Urticaria pigmentosa/makulopapulární kožní mastocytóza
monomorfní
polymorfní
Difúzní kožní mastocytóza
Kožní mastocytom
lokalizovaný
diseminovaný
<b>Systémová mastocytóza (SM)</b>
Mastocytóza v kostní dřeni (BMM)
Indolentní systémová mastocytóza (ISM)
Doutnající systémová mastocytóza (SSM)
Agresivní systémová mastocytóza (ASM)
Systémová mastocytóza asociovaná s myeloidní neoplazií (SM-AMN)
Mastocytární leukémie (MCL)
<b>Mastocytární sarkom (MCS)</b>

Klonální proliferace je nejčastěji asociována se somatickými mutacemi v genu *KIT* (kódující stejnojmenný protein tyrosinkinázového enzymu), nejčastěji pak mutací p.(D816V) (3).

U obou těchto skupin byl zaznamenán zvýšený výskyt (2–3×) hereditární  $\alpha$ -tryptasemie vyznačující se zvýšeným počtem kopií genu *TBSAB1* a zvýšenou základní hodnotou sérové tryptázy (4).

## Mastocytózy

Mastocytózy klasifikujeme do 3 základních skupin: kožní mastocytózu, systémovou mastocytózu a mastocytární sarkom. Kožní mastocytóza bez systémového postižení je častější u dětí, na rozdíl od dospělých, kde kožní projevy jsou často projevem systémového onemocnění. (5) Systémová mastocytóza u dospělých je převážně neagresivní onemocnění a dle nejnovější WHO klasifikace rozlišujeme 6 subtypů: Mastocytóza v kostní dřeni (BMM), indolentní systémová mastocytóza (ISM), doutnající systémová mastocytóza (SSM), agresivní systémová mastocytóza (ASM), systémová mastocytóza asociovaná s myeloidní neoplazií (SM-AMN) a mastocytární leukémie (MCL). V ICC klasifikaci je BMM variantou ISM (viz Tab. 1 a 2) (1, 6).

Nejčastější formou je ISM, reprezentující 46–82 %, 4–40 % tvoří SM-AMN, zatímco ASM 2–12 % a vzácná MCL jen 1 % (2).

## MCAS

MCAS je stav projevující se opakovanou systémovou aktivací mastocytů vedoucí k symptomům odpovídajícím vyplavování velkého množství mediátorů mastocytů (detailněji popsány v kapitole Klinický obraz), který splňuje níže uvedená diagnostická kritéria (viz Tab. 3) (5).

## Klasifikace MCAS (7)

Klonální (primární) MCAS: přítomnost mutace *KIT* p.(D816V) nebo pozitivní znaky CD25 a/nebo CD30

Sekundární MCAS: asociovaný s jiným, nenádorovým onemocněním (např. IgE-dependentní alergie nebo jiná hypersensitivní reakce)

HaT MCAS: detekována HaT, všechna diagnostická kritéria pro MCAS splněna, vyloučena alergická příčina nebo klonální mastocytární nemoc

Kombinovaný MCAS: pacienti s MCAS trpí jedním nebo více z následujících: (a) kožní nebo systémová mastocytóza, (b) potvrzená diagnóza alergie/atopie, (c) genetická predispozice jako HaT

Idiopatický MCAS: nenalezena IgE dependentní alergie, HaT, žádné klonální mastocyty

Klonální MCAS může být diagnostikován u pacientů s mastocytózou, anebo v případech, kdy je výskyt klonálních mastocytů potvrzený,

**Tab. 3.** Diagnostická kritéria pro diagnózu MCAS (Valent et al.), upraveno (20)

Typické klinické příznaky vážné, opakující se (episodické) systémové aktivace mastocytů (často ve formě anafylaktické reakce) <sup>a</sup>
Zvýšená hladina sérové tryptázy ze základní hodnoty jednotlivce na 120 % + 2 ng/ml
Symptomatická odpověď na léčbu prostředky stabilizujícími mastocyty, léky zaměřenými proti produkci mediátorů mastocytů nebo léky blokujícími uvolňování mediátorů nebo účinky mediátorů produkovaných mastocyty
<sup>a</sup> definice systémové aktivace: zasahující nejméně 2 orgánové systémy

ale pacient nespĺňuje kritéria pro diagnózu SM. V takovém případě se jedná o monoklonální syndrom aktivovaných mastocytů (mMCAS) (5).

V článku bude již dále pojednáváno pouze o problematice systémové mastocytózy.

## Klinický obraz

Obecně je symptomatologie SM odvozena od dvou základních patogenetických mechanismů: uvolňování zánětlivých vazoaktivních mediátorů, zejména histaminu (mediátorový syndrom) a infiltrace orgánů s jejich selháním (nádorový syndrom). ISM není spojena s žádnými příznaky nebo je přítomný mediátorový syndrom různé intenzity, u pokročilých forem (ASM) dominuje naopak nádorový syndrom. Obrázek 1 shrnuje možné příznaky SM odvozené od symptomatologie jednotlivých orgánů nebo systémů (8).

Jedním ze základních projevů nemoci je urticaria pigmentosa, neboli makulopapulární kožní mastocytóza. Toto kožní onemocnění může být velmi nápadné nebo může být přítomno jen několik málo kožních morf. Obvykle se jedná o symetricky distribuované oválné červenohnědé makuly nebo papuly lokalizované na trupu a končetinách. Může být pozitivní tzv. Darrierovo znamení (při mechanickém podráždění léze dojde k lokálnímu zarudnutí), často však může být falešně negativní při užívání antihistaminik (3). U všech forem systémové mastocytózy

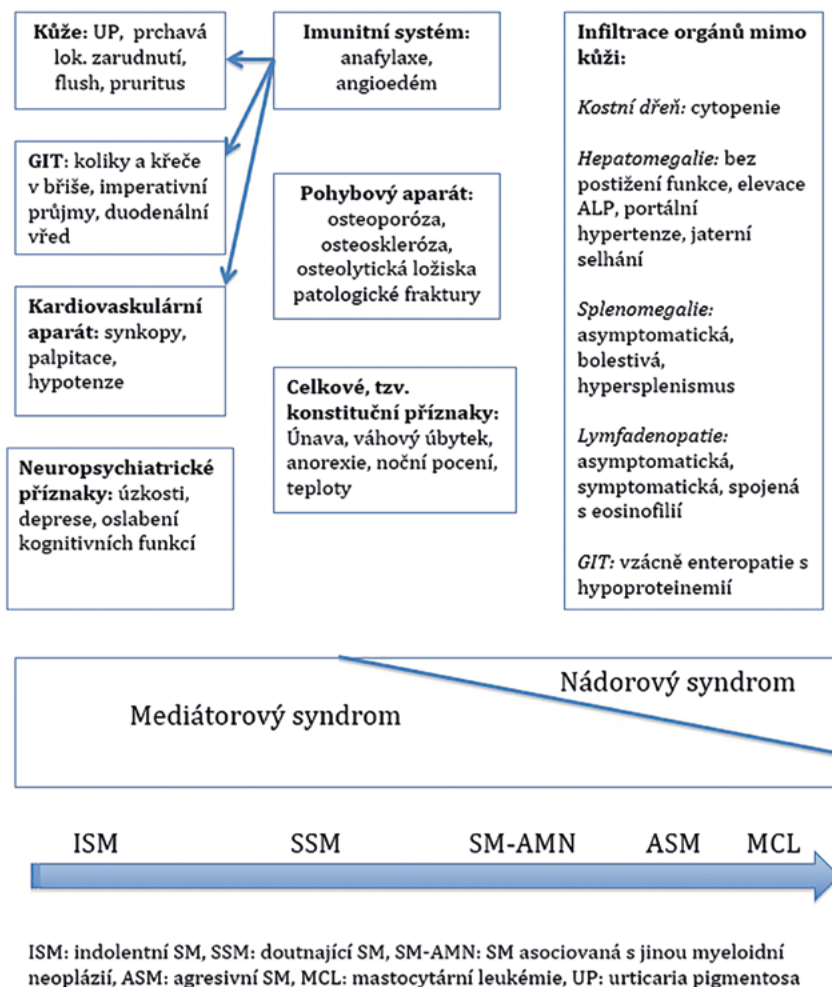
se může vyskytovat pruritus, často velmi intenzivní, permanentní, který dobře odpovídá na terapii (příklad kožního postižení viz Obr. 2).

Dalším typickým celkovým příznakem jak indolentního, tak agresivního typu SM, jsou anafylaktické reakce na nejrůznější podněty, typicky na bodnutí blanokřídlým hmyzem (vosy, včely), na některé potraviny bohaté na histamin (ryby, zrající „modré“ sýry apod.), po některých léčcích (aspirin, NSAID apod.), výrazným spouštěčem uvolnění mediátorů je alkohol. Často ale přicházejí alergické reakce zcela neočekávaně na podněty dosud tolerované nebo neznámé, včetně emočního vypětí.

Známkou intermitentního vyplavování mediátorů jsou abdominální příznaky, např. náhlé koliky s imperativními průjmy a zvracením. Ty mohou být přítomny samy nebo ve spojení s přechodným kožním flushem a kolapsem s tachykardií a hypotenzí. Průjem trvající delší dobu s postupnou malnutricí až kachexií jsou spíše známkou infiltrace sliznice GIT mastocyty u ASM. Hlavní kardiovaskulární příznaky jsou palpitace při tachykardii, synkopa, hypotenze či hypertenze. Méně často se vyskytuje perikardiální výpotek.

Jedním z významných příznaků je kostní postižení. Mohou se vyskytovat tyto 3 typy postižení, která se navíc mohou kombinovat: difuzní osteoporóza, osteolytická ložiska a ložiska osteosklerózy. Ložisková osteolýza, resp. těžká difuzní osteoporóza mohou být příčinou patologických fraktur. Osteosklerotická ložiska s okolními ložisky osteolýzy jsou typická pro pokročilé formy (9).

**Obr. 1.** Symptomatologie SM a souvislost s pokročilostí onemocnění



**Obr. 2.** *Urticaria pigmentosa*

U agresivních forem bývá také přítomna vedle malabsorpce, váhového úbytku a postižení skeletu také hepatosplenomegalie (patologické hodnoty jaterních testů, ascites) a různě vyjádřené stupně cytopenie.

Do klinického obrazu patří také depresivní syndrom, poruchy spánku a úbytek kognitivních funkcí. Deprese a poruchy spánku obvykle dobře reagují na zahájení terapie. Mezi celkové, tzv. konstituční příznaky patří únava, anorexie, noční pocení a úbytek na váze, předpokládá se, že podíl na jejich vzniku mají zejména cytokiny IL-1 $\beta$  a IL-6 (8).

Méně častým orgánem postiženým přímou infiltrací mastocytů jsou plíce, kde se může onemocnění projevit v podobě intersticiálního nebo mnohočetného nodulárního postižení (10).

**Tab. 4.** *Diagnostická kritéria SM dle ICC (Arber et al.), upraveno (6)*

Hlavní kritérium
Multifokální husté infiltráty pozitivních na tryptázu a/nebo CD117 ( $\geq 15$ mastocytů v agregátu) přítomné v kostní dřeni a/nebo periferních orgánech
Vedlejší kritéria
V biopsii kostní dřene nebo jiných periferních orgánech je $> 25\%$ mastocytů vřetenitého tvaru nebo s nezralými morfologickými znaky
Expresí CD25, CD2, a/nebo CD30 v mastocytech kostní dřene, periferní krve nebo periferních orgánech
Detekce mutace genu <i>KIT</i> p.(D816V) nebo jiné aktivační mutace genu <i>KIT</i> v kostní dřeni, periferní krvi nebo periferních orgánech
Hladina sérové tryptázy je $> 20$ ng/ml, bez asociace s jiným hematologickým onemocněním

Specifickou jednotkou v rámci SM je forma s lymfadenopatií, často provázená eosinofilií. Pro diagnostiku je důležité vyloučit současně probíhající maligní lymfoproliferaci nebo jiné klonální onemocnění s eosinofilií a fúzními geny pro tyrozin kinázy (6).

Zvýšená tendence ke krvácení je způsobena několika faktory, kromě trombocytopenie a trombocytopenie může být způsobena aktivací mastocytů s uvolňováním mediátorů, mimo jiné také heparinu. Koagulopatie je častější u pacientů s pokročilými formami (viz níže), poruchy primární hemostázy se vyskytují spíše u indolentních forem (11).

U SM-AMN obvykle dominuje symptomatologie příslušné asociované hematologické malignity. Nejčastěji jde o chronické myeloproliferativní onemocnění (MPN), chronickou myelomonocytární leukemii (CMML), akutní myeloidní leukemii (AML) a myelodysplastický syndrom (MDS). Nejen symptomatologie, ale zejména léčba SM-AMN vychází většinou z povahy onemocnění nemastocytárního.

## Diagnostika a stratifikace dle rizika

Diagnóza a klasifikace jsou založeny na nejnovějších diagnostických kritériích podle ICC a WHO (viz Tab. 4 a 5) (1, 6, 12). Dle těchto kritérií je SM nyní definována buďto splněným hlavním kritériem, nebo, v případě jeho absence, přítomností alespoň 3 ze 4 vedlejších kritérií (1, 6, 12).

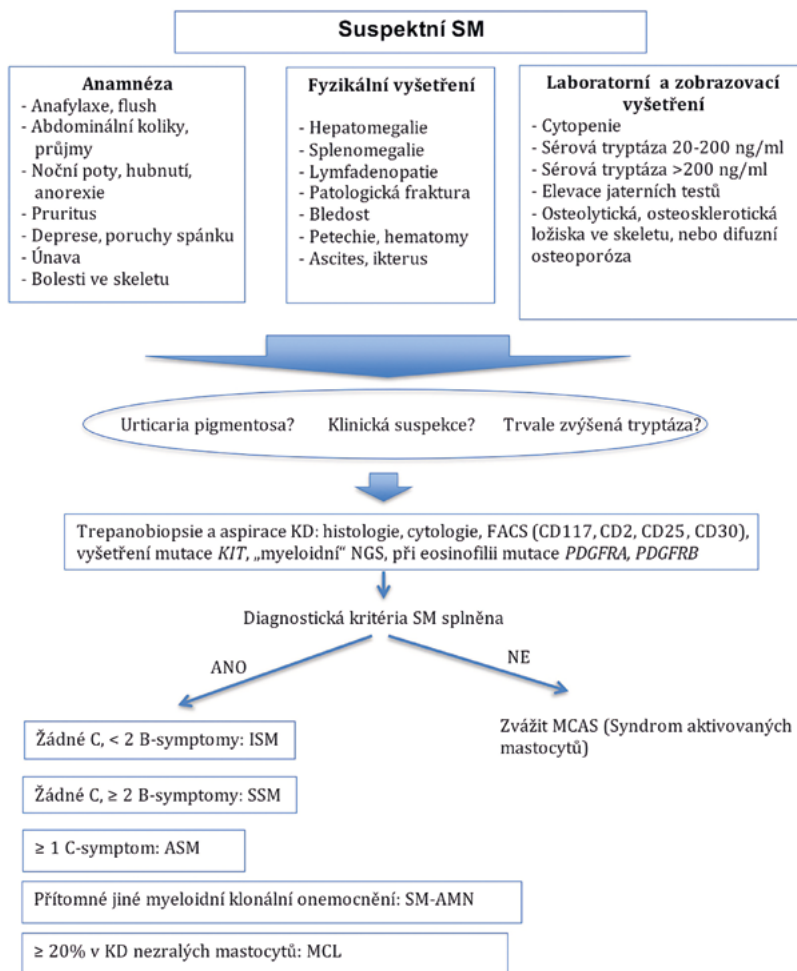
Klíčovým vyšetřením pro diagnostiku je histologické a morfologické vyšetření kostní dřene. Hlavním kritériem je nález multifokálních denzních infiltrátů s imunohistochemickou aktivitou tryptázy a/nebo CD117 pozitivních mastocytů ( $\geq 15$  mastocytů v agregátu) (6). Histologické zhodnocení kostní dřene je rovněž nápomocné při určení typu jiného hematologického onemocnění v případě SM-AMN nebo v případě MCL.

Mezi vedlejší kritéria patří hladina sérové tryptázy  $> 20$  ng/ml (neplatí však u SM-AMN, protože u některých myeloidních malignit může být zvýšena bez přítomnosti klonálních mastocytů), dále průkaz *KIT* p.(D816V) nebo jiné aktivační mutace v genu *KIT*, exprese CD25, CD2 a/nebo CD30 na povrchu mastocytů z kostní dřene, periferní krve nebo jiného orgánu mimo kůži a v neposlední řadě  $\geq 25\%$  mastocytů (z biopsie kostní dřene nebo jiného periferního orgánu), které mají vřetenitý tvar nebo nezralou morfologii.

Pokud jsou diagnostická kritéria splněna, stratifikujeme pacienty dle rizika do jednotlivých kategorií na základě přítomnosti B- nebo C-symptomů. Samostatnou kategorií je SM-AMN a MCL (viz Obr. 3).

**Tab. 5.** *Hlavní a vedlejší diagnostická kritéria SM dle WHO (Valent et al.), upraveno (12)*

Hlavní kritérium
Multifokální husté infiltráty mastocytů ( $\geq 15$ buněk v agregátu) přítomné v kostní dřeni a/nebo periferních orgánech
Vedlejší kritéria
$> 25\%$ mastocytů v aspirátu dřene jsou atypické nebo nezralé
$> 25\%$ mastocytů v infiltrátech kostní dřene/periferních orgánech jsou vřetenité nebo atypické
Detekce mutace genu <i>KIT</i> v kodonu 816 nebo jiný typ aktivační mutace v kostní dřeni nebo periferních orgánech
Expresí CD2, a/nebo CD25, a/nebo CD30 na povrchu mastocytů v kostní dřeni, periferní krvi nebo periferních orgánech
Hladina sérové tryptázy je $> 20$ ng/ml, bez asociace s jiným hematologickým onemocněním. V případě hereditární $\alpha$ -tryptasemie je nutné hladinu sérové tryptázy korelovat s počtem kopií genu TPSAB1

**Obr. 3.** Diagnostický algoritmus při podezření na SM

FACS: průtoková cytometrie, KD: kostní dřeň, PDGFR: platelet derived growth factor receptor

ICC zjednodušila kritéria pro B-symptomy, mezi které patří > 30 % infiltrace mastocytárními agregáty v biopsii kostní dřeně a sérová tryptáza > 200 ng/ml (ve WHO klasifikaci a/nebo *KIT* p.(D816V) VAF z periferní krve nebo kostní dřeně ≥ 10 %), cytopenie/-cytóza (při vyloučení reaktivních změn a jiné myeloidní malignity), hmatná hepatomegalie nebo splenomegalie bez poškození jaterních funkcí/hypersplenismu včetně trombocytopenie a lymfadenopatie > 1 cm prokázaná palpačně nebo při zobrazovacím vyšetření.

C-symptomy zahrnují dysfunkci kostní dřeně při infiltraci mastocytů (absolutní počet neutrofilů <  $1 \times 10^9/l$ , hemoglobin < 100 g/l, trombocyty <  $100 \times 10^9/l$ ), hmatnou hepatomegalii s poškozením jaterních funkcí, ascitem a známkami portální hypertenze, hmatnou splenomegalii se známkami hypersplenismu, kostní poškození s rozsáhlými osteolytickými ložisky s nebo bez patologických fraktur, malabsorpce a váhový úbytek způsobený mastocytární infiltrací gastrointestinálního traktu (5, 13) (viz Tab. 6 a 7).

### Indolentní systémová mastocytóza

ISM je nejčastější formou onemocnění (cca 80 %), medián věku je 45–57 let, což je signifikantně méně než u skupiny pacientů s ASM a SM-AMN. Je definována méně než 2 B-symptomy a žádným C-symptomem, vyloučeny jsou rovněž MCL a SM-AMN. Pacienti mají velmi často kožní

symptomatologii (nejčastěji urticaria pigmentosa) a gastrointestinální obtíže nebo jiné příznaky spojené s degranulací mastocytů v rámci mediátorového syndromu. Vedle závažných alergických reakcí je nutné vždy myslet i na možné kostní poškození. Často je provázeno neurčitě lokalizovanými bolestmi skeletu. Vyšetření kostí magnetickou rezonancí

**Tab. 6.** ICC kritéria pro B-symptomy (Leguit et al.), upraveno (5)

Vysoká nálož mastocytů: > 30 % infiltrace mastocytárními agregáty v kostní dřeně, sérová tryptáza > 200 ng/ml
Cytopenie, která nesplňuje kritéria pro C-symptomy nebo – cytóza. Nejsou splněna kritéria pro jinou myeloidní malignitu, reaktivní stav je vyloučen.
Hepatomegalie bez poškození jaterních funkcí, splenomegalie bez hypersplenismu včetně trombocytopenie, a/nebo lymfadenopatie (> 1cm) palpačně nebo při zobrazovacím vyšetření

**Tab. 7.** ICC kritéria pro C-symptomy (Leguit et al.), upraveno (5)

Dysfunkce dřeně způsobená infiltrací neoplastickými mastocytů, ≥ 1 cytopenie: absolutní počet neutrofilů < $1 \times 10^9/l$ , hemoglobin < 100 g/l, trombocyty < $100 \times 10^9/l$
Hepatomegalie s poškozením jaterních funkcí, ascites a/nebo portální hypertenze
Kostní poškození, osteolytické léze skeletu s nebo bez patologických fraktur
Splenomegalie s hypersplenismem
Malabsorpce s váhovým úbytkem (infiltrace gastrointestinálního traktu neoplastickými mastocytů)

(MRI) obvykle prokáže neurčitě ložiskové poškození skeletu, bez jasné osteolýzy. Prognóza ISM je poněkud kontroverzním tématem, zdá se však, že přežití pacientů s ISM je stejné jako u populace bez systémové mastocytózy (14). Progrese do SSM se objevuje v ~1,75 %, do pokročilejší formy v 1–3 % (5).

Zvláštní klinicko-patologickou jednotkou ISM je dle ICC BMM (ve WHO klasifikaci je tato jednotka samostatnou kategorií, viz Tab. 2). Tito pacienti nemívají kožní léze, hodnota sérové tryptázy je obvykle <125 ng/ml a významně více ve srovnání s pacienty s ISM trpí anafylaktickými reakcemi po bodnutí blanokřídlým hmyzem (62 % ve srovnání s pacienty s ISM a kožní lézí, kde se alergické reakce vyskytují v cca 16 %). Podobně jako ISM je i BMM asociována s kostním poškozením – osteoporózou.

Pacienti s BMM jsou častěji muži staršího věku, klinicky mají méně vyjádřený mediátorový syndrom mezi akutními epizodami anafylaxi, cytologicky v kostní dřeni menší zastoupení mastocytů. Z tohoto důvodu pacienti často nesplňují hlavní kritérium  $\geq 15$  mastocytů v jednom agregátu, ale ostatní 3 vedlejší kritéria. Pacienti s BMM mají dobrou prognózu, progrese nemoci se vyskytuje pouze u 1,7 % nemocných, nicméně mají vysoké riziko potenciálně život ohrožujících alergických reakcí a zlomenin kostí (13).

## Doutnající (smoldering) systémová mastocytóza

SSM je charakterizována vysokým počtem mastocytů v KD a definována přítomností  $\geq 2$  B-symptomů a žádného z C-symptomů, zároveň nejsou splněna kritéria pro MCL a SM-AMN. Má vyšší riziko progrese do pokročilejších forem než ISM, a i proto mají tito pacienti nižší medián celkové doby přežití, než pacienti s ISM (12, 13).

## Agresivní systémová mastocytóza

Pacienti s ASM mají  $\geq 1$  C-symptom (viz Obr. 3) a nesplňují kritéria pro MCL a SM-AMN. Je významně vzácnější než ISM a většinou vzniká de novo. Kožní léze jsou méně časté než u ISM, v 60 % se vyskytují konstituční příznaky, hepatosplenomegalie v 50 %, lymfadenopatie ve 30 %, anémie Hb <100 g/l ve 24 % a trombocytopenie <100×10<sup>9</sup>/l ve 27 %. Mutace *KIT* p.(D816V) se vyskytuje v ~80 % případů. Transformace v MCL se vyskytuje v 5–32 % případů. Medián celkové doby přežití je 3,4–5,7 let. U ASM bývají často přítomny i jiné „myeloidní“ mutace, které svědčí mj. o poškození společné progenitorové buňky. ASM a SM-AMN jsou si tak biologickým původem velmi blízké, ačkoliv ASM nedosahuje kritérií myeloidní malignity (5, 13).

## Systémová mastocytóza asociovaná s myeloidní neoplazií

U pacientů se SM-AMN bývá přítomna nemastocytární myeloidní malignita. Jde o druhou nejčastější formu SM. Myeloidní malignita je přítomna cca v 90 % případů. Dříve byl tento typ mastocytózy nazýván SM-AHN, tedy systémová mastocytóza asociovaná s jinou hematologickou malignitou, a zahrnovala všechna hematologická maligní onemocnění, včetně těch původem z lymfocytárních nebo z plazmatických buněk (13).

Přidružená nemastocytární myeloidní malignita se může objevit ve stejnou dobu (67 % případů), nebo v intervalu 3–370 měsíců po

diagnóze SM. Dle ICC kritérií je SM-AMN definována splňujícími diagnostickými kritérii pro systémovou mastocytózu, a dále splněnými diagnostickými kritérii asociované myeloidní malignity (CMML, jiného typu MDS/MPN, MDS, MPN, AML aj.). Vysoká suspekce na jinou myeloidní malignitu je v případě posunu počtu v krevním obrazu ve všech řadách, včetně monocytózy, eosinofilie, splenomegalie, zvýšeného LDH a vysoké variantní alelové frekvence (VAF) mutace *KIT* p.(D816V) a dalších somatických mutací asociovaných s myeloidními malignitami (TET2, SRSF2, ASXL1, SF3B1 a RUNX1) (5). Pokud je přítomna eosinofilie, vždy bychom měli vyloučit koexistující skupinu myeloidní/lymfoidní neoplázie s eosinofilií (u které jsou přítomny fúze genů pro tyrozinkinázy, např. *PDGFRA-FIP1L1*) (6).

## Mastocytární leukemie (MCL)

Jde o vzácnou nejagresivnější formu SM (1 %), která je definována nálezem  $\geq 20$  % nezralých atypických mastocytů v nátěru (aspirátu) kostní dřeni. Medián přežití MCL je 2–20 měsíců. Asi 10 % této vzácné formy může probíhat jako tzv. chronická varianta MCL s málo vyjádřenými C-symptomy a s lepší prognózou. Nejvíce MCL vzniká de novo a má akutní průběh s významnými C-symptomy s rychlou progresí, v menší míře vzniká MCL transformací z předchozí jiné formy SM. Arbitrárně se rozlišuje také aleukemická forma MCL (< 10 % mastocytů v periferní krvi) oproti leukemické, v praxi však toto rozdělení není relevantní, neboť výskyt jakéhokoliv počtu mastocytů v periferní krvi u MCL je významným negativním prognostickým znakem. Pro akutní variantu MCL je typická přítomnost dalších mutací spojených s myeloidními malignitami (viz výše) a rezistence vůči intenzivní chemoterapii jako je indukční léčba AML, stejně tak je vzácná dlouhá remise po alogenní transplantaci kostní dřeni (15).

## Terapie

Terapie se liší dle formy onemocnění a je vysoce individualizovaná. U méně pokročilých forem (ISM, BMM, SSM) je indikována pouze léčba symptomatická (antihistaminika, kromony, antileukotrieny aj.), vyvarování se rizikových faktorů (potraviny, léky, či jiné noxy) vzniku alergické/anafylaktické reakce, pacient by měl mít vždy v dosahu pohotovostní balíček (adrenalin v autoinjektoru a kortikoidy). V praxi indikujeme dlouhodobé podávání H2 blokátorů (např. Famosan) a H1 blokátorů (např. Cetirizin), u pacientů s významnými gastrointestinálními obtížemi navíc natrium cromoglykát. U pacientů s anafylaxií po bodnutí vosou nebo včelou je navíc vhodná specifická alergenová imunoterapie (venom immunotherapy). Součástí úvodní diagnostiky SM by mělo být také vyšetření kostní denzity, prevence osteoporózy a její léčba, pokud je přítomna. Kostní bolesti mohou být přítomny jak u méně pokročilých, tak u pokročilých forem SM. Bisfosfonáty vedou obvykle k ústupu těchto obtíží.

U pokročilých forem systémové mastocytózy (ASM, MCL, SM-AMN) je indikovaná výše uvedená symptomatická léčba a navíc cílená, resp. cytoredukční terapie. Cytoredukční terapii také indikujeme u pacientů s ISM/SSM s jinak neřešitelnými těžkými alergickými projevy.

V první linii léčby SM a SM-AMN se dnes uplatňuje zejména multi-kinázový inhibitor midostaurin. Působí nejenom na gen *KIT* (p.(D816V)

Tab. 8. Souhrnná tabulka poruch mastocytů obsahující hlavní klinické a laboratorní charakteristiky jednotlivých podtypů onemocnění (1, 13, 20, 21, 22) Zkratky – viz text

Poruchy mastocytů	Hereditární $\alpha$ -tryptasemie	Klonální mastocytů	Mediátorový syndrom	Nádorový syndrom	Sérová tryptáza (> 20 ng/ml)	KIT p.(D816V) nebo jiná aktivní mutace genu KIT	Histologie a morfologie KD	Léčba	Prognóza
MCAS		NE (přítomny pouze v případě mMCAS)	+	-	platí vzorec zvýšení ze základní hodnoty jednotlivce na 120% + 2 ng/ml	- (výjimkou je mMCAS)	bez postižení KD	symptomatická	dobrá
Mastocytózy									
Kožní mastocytóza			+/-	-	- (+) (obvykle v mezích normy, popisovány jsou však i případy zvýšených hladin)	+/-	bez postižení KD	symptomatická, topická, v těžších případech imunosupresiva, fotochemoterapie, biologická léčba	dobrá (často spontánní ústup)
Systémová mastocytóza									
ISM			+	-	+	+		symptomatická, příp. cytoredukční	příznivá (dle některých zdrojů srovnatelná s běžnou populací)
BMM			+	-	+	+		symptomatická, příp. cytoredukční	příznivá
SSM	2–3x vyšší výskyt hereditární $\alpha$ -tryptasemie, který vede ke zvýšené základní hodnotě sérové tryptázy	ANO	+	+/-	+	+		symptomatická, příp. cytoredukční	horší než ISM, lepší než u ASM a MCL (v závislosti na progresi onemocnění)
ASM			+	+	+	+		symptomatická a cytoredukční, aloHSCT	nepříznivá
SM-AMN			+	+	nehodnotitelná (může být zvýšena u jiných myeloidních malignit)	+		symptomatická, cytoredukční (většinou zaměřená na AMN), aloHSCT	nepříznivá
MCL			+	+	+	+		symptomatická, cytoredukční a aloHSCT	velmi špatná
Mastocytární sarkom			+	+	+/-	+/-	KD může a nemusí být infiltrována patologickými mastocytami	chirurgická, radioterapie, aloHSCT	velmi špatná

i wildtype), ale také na geny *PDGFRA/β*, *VEGFR2*, a *FLT3* (13). Midostaurin je vhodný jako první linie léčby, stejně jako salvage terapie u pacientů progredujících nebo refrakterních na terapii interferonem alfa nebo kladribinem (viz níže). Vedlejšími účinky jsou gastrointestinální obtíže, cytopenie, vyšší hodnoty jaterních testů nebo prodloužení QTc intervalu.

V červnu roku 2021 byl schválen pro léčbu SM TKi avapritinib, který inhibuje aktivační smyčku mutovaného receptoru KIT. Avapritinib rovněž inhibuje mutace v genu *PDGFRA* p.(D842V), který se vyskytuje u imatinib refrakterních gastrointestinálních stromálních tumorů. Avapritinib je účinný u ASM, SM-AMN a v nižší dávce také u ISM (16). Kromě klinické odpovědi lze u některých pacientů dosáhnout avapritinibem hluboké molekulární odpovědi. Vedlejšími účinky této látky jsou nejčastěji periorbitální edém (69 %), anémie (55 %), průjem (45 %) a trombocytopenie (44 %). U 13 % pacientů se vyskytlo jako nejzávažnější vedlejší účinek intrakraniální krvácení, tento přípravek není indikován u pacientů s významnějším stupněm trombocytopenie (13).

Neselektivní cytoredukční terapií je kladribin (2-chlorodeoxyadenosin). Před vstupem TKi do léčby SM to byla hlavní modalita v terapii pokročilých SM, zejména ASM a MCL. Retrospektivní analýza prokázala vyšší přežití u pacientů léčených midostaurinem v porovnání s kladribinem. Kladribin je neselektivní cytoredukční lék, jehož výhodou je časově omezená terapie (3–6 měsíců) a rychlý nástup účinku (tzv. debulking effect). Nevýhodou kladribinu je myelotoxicita, imunosuprese a vznik možných oportunních infekcí. Využívá se v první linii při nutnosti debulkingu a dále jako salvage terapie u pacientů po selhání léčby TKi nebo jiné cytoredukční terapie (13).

Interferon alfa (dnes pegylované formy) s kortikosteroidy nebo bez nich hraje v léčbě SM dnes spíše okrajovou roli. Jeho použití bylo testováno na malých souborech, odpovědi u SM vč. ASM zaznamenány byly (53 %), častěji u pacientů s mediátorovým syndromem, a může vést k ústupu kostního postižení. Jeho použití ale limituje špatná tolerance, zejména v psychické oblasti (deprese), která je a priori často u pacientů se SM postižená. Pozitivní efekt na kostní denzitu a bolesti kostí je dnes dosažitelný spíše použitím bisfosfonátů (17).

Prvním TKi zkoušeným u SM byl imatinib. Jeho významnější efekt byl zaznamenán pouze u *KIT* p.(D816V) negativních pacientů, zejména u vzácných mutací *KIT* p.(F522C) nebo p.(K509I). V těchto raritních případech může jít o lék volby (18). V současné době jsou vyvíjeny další TKi s potenciálem menších nežádoucích účinků (16).

Léčba SM-AMN je založena na ovlivnění převažující složky tohoto onemocnění s dvojitým fenotypem. Většinou je v popředí myeloidní složka, kterou je nutno léčit, nicméně midostaurin prokázal účinnost u této formy SM (13).

V léčbě akutní varianty MCL se bez úspěchu zkoušela indukční terapie jako u AML. Opět pouze kladribin vedl k navození odpovědi, která u fit pacientů s dárce umožnila časnou alogenní transplantaci krvetvorných buněk (AloHSCT). Bohužel, i po alogenní transplantaci je tříleté přežití neuspokojivých 17 % (15).

AloHSCT je teoreticky jedinou potenciálně kurativní léčbou u pokročilých forem. Výsledky této metody u MCL byly zmíněny výše. Nedávná analýza výsledků aloHSCT u 71 pacientů s pokročilou SM (ASM, SM-AMN a MCL) z německého registru ukázala 30% mortalitu nesouvisející s relapsem, při tom během nebo po transplantaci 42 % pacientů zrelabovalo nebo bylo refrakterní na léčbu. Medián celkového přežití u pacientů s odpovědí byl 4,6 roku, u pacientů bez odpovědi 1,1 rok. Lepší prognózu měli ti pacienti se SM-AMN, jejichž AMN byla před transplantací v remisi, horší prognózu, kromě pacientů s MCL, měli pacienti s komplexním karyotypem, negativní pro *KIT* p.(D816V) a ti, u nichž nebyl v době před transplantací použit TKi. V současnosti se diskutuje o potenciálu použití TKi (midostaurin, avapritinib) v po-transplantační léčbě ve formě udržovací/preemptivní terapie (19).

## Závěr

SM je stále poddiagnostikované onemocnění s pestrou škálou klinických symptomů. Pomyšlení na tuto diagnózu je v současné době největší výzvou. Diagnostický proces je klíčový pro terapii, která se opírá o nové cílené molekuly TKi, jež mohou dramaticky zlepšit kvalitu života pacientů se SM.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Tato práce vznikla za podpory Univerzity Karlovy (Projekt Cooperatio Onkologie a hematologie a Cooperatio Medicínská diagnostika). **Poděkování:** Za odbornou pomoc a vedení prof. MUDr. Tomáši Kozákovi, Ph.D., MBA, a doc. RNDr. Markétě Kalinové, Ph.D. **Registrace v databázích:** N/A **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5<sup>th</sup> edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719. ISSN 0887-6924. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>.
2. Cohen S, Skovbo S, Vestergaard H, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *British Journal of Haematology*. 2014;166(4):521-528. ISSN 0007-1048. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjh.12916>.
3. Beyens M, Elst J, Van der Poorten ML, et al. Mastocytosis and related entities: a practical roadmap. *Acta Clinica Belgica*. 2023;78(4):325-335. ISSN 1784-3286. Available from DOI: <https://doi.org/10.1080/17843286.2022.2137631>.
4. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased  $\alpha$ -tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;147(2):622-632. ISSN 00916749. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.035>.
5. Leguit RJ, Wang SA, George TI, et al. The international consensus classification of mastocytosis and related entities. *Virchows Archiv*. 2023;482(1):99-112. ISSN 0945-6317. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03423-3>.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11) 1200-1228. ISSN 0006-4971. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.2022015850>.
7. Valent P, Hartmann K, Bonadonna P, et al. Mast Cell Activation Syndromes: Collegium Internationale Allergologicum Update 2022. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2022;183(7):693-705. ISSN 1018-2438. Available from: <https://doi.org/10.1159/000524532>.
8. Castells M, Austen KF. Mastocytosis: Mediator-Related Signs and Symptoms. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2002;127(2):147-152. ISSN 1018-2438. Available from: <https://doi.org/10.1159/000048188>.
9. Wang M, Seibel MJ. Skin and bone: systemic mastocytosis and bone. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2023(2):22-0408. Available from: <https://doi.org/10.1530/EDM-22-0408>.

10. Patel J, Chang ChF, et al. Pulmonary involvement of systemic mastocytosis. Chest 2016;149(4): A468. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.487>.
11. Carvalhosa A, Damaj G, Canioni D, et al. Mast Cell Disease and Blood Coagulation Abnormalities: Discussion on 14 Cases and Review of the Literature. Blood. 2014;124:2856. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.2856.2856>.
12. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. HemaSphere. 2021;5:11. ISSN 2572-9241. Available from: <https://doi.org/10.1097/H59.0000000000000646>.
13. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. American Journal of Hematology. 2023;98(7):1097-1116. ISSN 0361-8609. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.26962>.
14. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. Blood 2009;113:5727-5736. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-205237>.
15. Zanelli M, Quintini M, Magnasco S, et al. Mast Cell Leukemia: An Update with a Practical Review. Cancers (Basel) 2023;15(6):1664. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers15061664>.
16. Gotlib J. Available and emerging therapies for bona fide advanced systemic mastocytosis and primary eosinophilic neoplasms. Hematology. 2022;1:34-46. ISSN 1520-4391. Available from: <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000368>.
17. Cassassus P, Caillaud-Vignerol N, Martin A, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon- $\alpha$ : results of a multicentre phase II trial on 20 patients. Br J Haematol. 2002;119(4):1090-7. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03944.x>.
18. Zhang LY, Smith ML, Schultheis B, et al. A novel K509I mutation identified in familial mastocytosis – in vitro and in vivo responsiveness to imatinib therapy. Leuk Res. 2006;30:373-378. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2005.08.015>.
19. Christen D, Lübke J, Kaiser A, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Advanced Systemic Mastocytosis. Blood. 2023; 142. (Suppl. 1): 3605. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-178304>.
20. Valent P, Hartmann K, Bonadonna P, et al. Global Classification of Mast Cell Activation Disorders: An ICD-10-CM-Adjusted Proposal of the ECNM-AIM Consortium. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2022;10(8):1941-1950. ISSN 22132198. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.05.007>.
21. Monnier J, Georjin-Lavialle S, Canioni D, et al. Mast cell sarcoma: new cases and literature review. Oncotarget 2016; 7(40): 66299-66309. Available from: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11812>.
22. Sandru F, Petca R-C, Costescu M, et al. Cutaneous Mastocytosis in Childhood – Update from the Literature. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(7). Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm10071474>.

## ON-LINE KURZ

# On-line kurz Závratě

# 5 2024

## ODBORNÝ PROGRAM

- **Pacient s akutní závratí v ordinaci praktického lékaře**  
doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
- **Klinické vyšetření pacienta se závratí – doporučený postup**  
MUDr. Michaela Danková
- **Polohové závratě – diagnostika a léčba** – doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.
- **Praktická část: Demonstrace základního vyšetření závrativého pacienta a nácvik polohových manévřů BPPV**  
MUDr. Michaela Danková, doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.

## ODBORNÝ GARANT:

doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.  
Neurootologické centrum  
1. a 2. LF UK v Praze, FN Motol

POČET  
KREDITŮ **2**

Registrace  
ZDARMA

TERMÍN  
březen 2024  
až únor 2025  
dostupný na  
[online.solen.cz](https://online.solen.cz)

PARTNER  
KURZU



# Deficiencia adenosín-deaminázy 2. typu (DADA2): klinický obraz, diagnostika a léčba

Barbora Balažiová<sup>1</sup>, Gabriela Hrková<sup>1</sup>, Veronika Dobšinská<sup>2</sup>, Tomáš Dallos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského (LF UK) a Národného ústavu detských chorôb (NÚDCH), Bratislava

<sup>2</sup>Transplantačná jednotka kostnej drene Kliniky detskej hematológie a onkológie LF UK a NÚDCH, Bratislava

Deficiencia adenosín-deaminázy 2. typu (DADA2) je geneticky podmienené multisystémové autoinflamačné ochorenie, ktoré bolo prvýkrát opísané v roku 2014. Vzniká v dôsledku patogénnych variantov génu ADA2, ktoré vedú k redukcii až k úplnej strate aktivity enzýmu ADA2. Manifestuje sa vysoko variabilným fenotypom, s prejavmi systémovej alebo cerebrálnej vaskulitídy, imunodeficienciou a/alebo zlyhaním kostnej drene, obvykle s včasným nástupom v živote pacienta. Doteraz bolo publikovaných viac ako 370 prípadov DADA2, pričom štatistické výpočty odhadujú celosvetový výskyt na viac ako 35 000 jedincov. Rozmanitosť fenotypového spektra oneskoruje diagnostiku a efektívnu liečbu pacientov nezriedka až do dospelého veku. Prehľadom o klinickom obraze, diagnostike a terapii DADA2 chceme prispieť k zlepšeniu povedomia odbornej verejnosti o tejto raritnej chorobe a skráteniu cesty pacientov k efektívnej liečbe, ktorá je účinná a kľúčová v prevencii niektorých trvalých následkov neliečeného ochorenia.

**Kľúčová slová:** deficiencia adenosín-deaminázy 2. typu (DADA2), fenotypovo-genotypová diverzita, inhibícia TNF- $\alpha$ , transplantácia hematopoetických kmeňových buniek.

## Deficiency of adenosine deaminase type 2 (DADA2): clinical picture, diagnosis and treatment

Deficiency of adenosine deaminase type 2 (DADA2) is a genetically determined multisystem autoinflammatory disease first described in 2014. It results from pathogenic variants in the ADA2 gene that lead to the reduction or complete loss of ADA2 enzyme activity. It presents with a highly variable phenotype as systemic or cerebral vasculitis, immunodeficiency and/or bone marrow failure, usually with early onset. More than 370 published cases of DADA2 can be found in international literature, however, statistical calculations estimate the prevalence to more than 35,000 individuals worldwide. The diversity of the phenotypic spectrum delays diagnosis and effective treatment of patients not infrequently until adulthood. By reviewing the clinical picture, diagnosis and therapy of DADA2, we aim to improve the awareness of this disease among professionals and thus shorten the patients' pathway to effective treatment, which is efficient and crucial in preventing some of the permanent sequelae of untreated disease.

**Key words:** deficiency of adenosine deaminase type 2 (DADA2), phenotype-genotype diversity, TNF- $\alpha$  inhibition, hematopoietic stem cell transplantation.

## Úvod

Autoinflamačné ochorenia predstavujú nedávno identifikovanú skupinu porúch imunity, ktoré charakterizuje nadmerná aktivita prirodzenej imunity bez prítomnosti autoimunitných fenoménov (auto-

protilátky a autoreaktívne T-lymfocyty). V súčasnosti sa už akceptuje, že autoinflamačné mechanizmy sa spolupodieľajú aj na patofyziológii viacerých autoimunitných ochorení (napr. spodylartropatie, nešpecifické zápalové ochorenia čreva, ale aj systémový lupus erythematosus). V už-

šom zmysle k autoinflamačným ochoreniam patrí najmä rozrastajúca sa skupina raritných, geneticky podmienených vrodených porúch imunity vznikajúcich v dôsledku nekontrolovanej aktivity mechanizmov prirodzenej imunity.

Deficiencia adenosín-deaminázy 2. typu (DADA2) je zriedkavé, monogénovo-podmienené, autozómovo recesívne, autoinflamačné ochorenie s variabilnou multisystémovou manifestáciou (1). Bialeické (homozygotné alebo zložené heterozygotné) patogénne varianty génu ADA2 vedú k redukcii až k úplnej deficiencii aktivity enzýmu adenosín-deamináza 2 (ADA2) (2, 3). Ten sa podľa stále pribúdajúcich poznatkov patogeneticky zapája do mnohých procesov. Reguluje proliferáciu a diferenciáciu imunitných buniek a zohráva úlohu vo vývoji endotelových a hematopoetických buniek. Významne ovplyvňuje viaceré zložky vrodenej a získanej imunity. Diverzita fenotypových prejavov pacientov s DADA2 sa vysvetľuje širokým spektrom funkcií enzýmu ADA2.

Prvé prípady DADA2 identifikované v roku 2014 sa prejavili fenotypom systémovej vaskulitídy charakteru polyarteritis nodosa, ktorý zahŕňal horúčky, livedo racemosa, ale aj periférne nekrózy a náhle cieвне mozgové príhody vyskytujúce sa už v ranom detstve. V niektorých prípadoch sa súčasne prejavila mierna imunodeficiencia (2, 3). S pribúdajúcimi poznatkami sa klinický fenotyp DADA2 v priebehu ďalších rokov výrazne rozšíril. Prejavy ochorenia možno rozdeliť do 3 hlavných fenotypov: inflamatórne-vaskulopatický, imunodeficientný a hematologický (4). Recentné práce však uprednostňujú pohľad na fenotyp DADA2 ako na kontinuum spektra príznakov, nakoľko sa príznaky u pacientov môžu značne prelínať (5).

Vzhľadom na nedávny opis tohto ochorenia, jeho raritný výskyt a vysokú fenotypovú variabilitu neprekvapuje, že diagnóza DADA2 je potvrdená len u časti postihnutých jedincov (2). Aj na Slovensku sme prvých pacientov s DADA2 opísali len nedávno (6). Odhadovaná mortalita DADA2, cca. 8% pred dosiahnutím 30. roku života, je vzhľadom na predpokladaný veľký počet nediagnostikovaných prípadov pravdepodobne podhodnotená (7).

Prvé odporúčania pre diagnostiku, skrining, klinické hodnotenie a manažment pacientov s DADA2 vydané v máji 2023 (8), by mali prispieť k zlepšeniu starostlivosti aj prognózy pacientov s týmto vzácnym ochorením.

## Patofyziológia DADA2

Deficiencia adenosín-deaminázy 1. typu (enzýmu ADA1) je známa príčina ťažkej kombinovanej imunodeficiencie (SCID), ktorej prognóza je bez liečby infaustná už v ranom detstve (9). Hoci sa **adenosín-deamináza 2. typu (ADA2)** dlho považovala za izoenzym ADA1, novšie poznatky poukazujú na jej odlišnú štruktúru, bunkovú lokalizáciu, expresiu a pravdepodobne aj biologickú funkciu (10).

Oba enzýmy regulujú metabolizmus purínov rozkladom adenosínu a 2'-deoxyadenosínu (9). Pri deficiencii ADA1, ktorá je dominantne exprimovaná intracelulárne v T- a B-lymfocytoch, sa v lymfocytoch hromadia toxické deoxyadenosínové nukleotidy. Tie vedú k zvýšenej apoptóze a v konečnom dôsledku k lymfopénii s imunofenotypom T-B-NK- s klinickým dôsledkom rekurentných, život ohrozujúcich infekcií

(9,11). ADA2 sa vysoko exprimuje v myeloidných bunkách, z ktorých je aktívne vylučovaná do extracelulárneho priestoru a jej aktivita je prevažne extracelulárna. Pacienti s DADA2 majú normálnu aktivitu ADA1 a intracelulárne neakumulujú toxické deoxyadenosínové nukleotidy. Deficiencia ADA2 však nie je kompenzovaná aktivitou enzýmu ADA1; funkcia ADA1 a ADA2 teda nie je vzájomne nahraditeľná (10).

Okrem katalytickej funkcie vykazuje ADA2 aj aktivitu rastového faktora s potenciálom modulovať sekréciu iných rastových faktorov a interaguje s viacerými zložkami vrodenej aj získanej imunity, najmä s monocytmi, B-lymfocyty, neutrofilmi aj NK-bunkami (11–13). ADA2 pravdepodobne zohráva kľúčovú úlohu vo vývoji progenitorových hematopoetických, ale aj endotelových buniek, a reguluje proliferáciu a diferenciáciu viacerých imunitných zložiek (10).

Výsledkom deficiencie ADA2 je chronická aktivácia neutrofilov, dysregulácia neutrofilových extracelulárnych pascí (NET-ov) a polarizácia makrofágov z M2 subtypu na prozápalový subtyp M1. Tieto zmeny vedú k zvýšenej produkcii zápalových cytokínov, vrátane tumory nekrotizujúceho faktora- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferónu (IFN) a interleukínov IL-6, IL-8 a IL-10 (3, 13–15). Dysregulácia NET-ózy a chronická aktivácia neutrofilov môžu prispievať k zníženej integrite endotelových buniek, ktorá spolu s prozápalovým cytokínovým prostredím pravdepodobne tvorí podklad inflamatórne-vaskulopatického fenotypu DADA2 (14). Význam nadprodukcie TNF- $\alpha$  v patogenéze DADA2 nepriamo potvrdzuje aj účinnosť terapeutickú inhibíciu TNF- $\alpha$ , a to najmä u pacientov s vaskulitickým fenotypom (16).

Zvýšené koncentrácie TNF- $\alpha$  však môžu súvisieť aj s mechanizmami manifestácie hematologických porúch pri DADA2, nakoľko úloha TNF- $\alpha$  sa ukázala ako podstatná pri zlyhaní kostnej drene u pacientov s aplastickou anémiou (17).

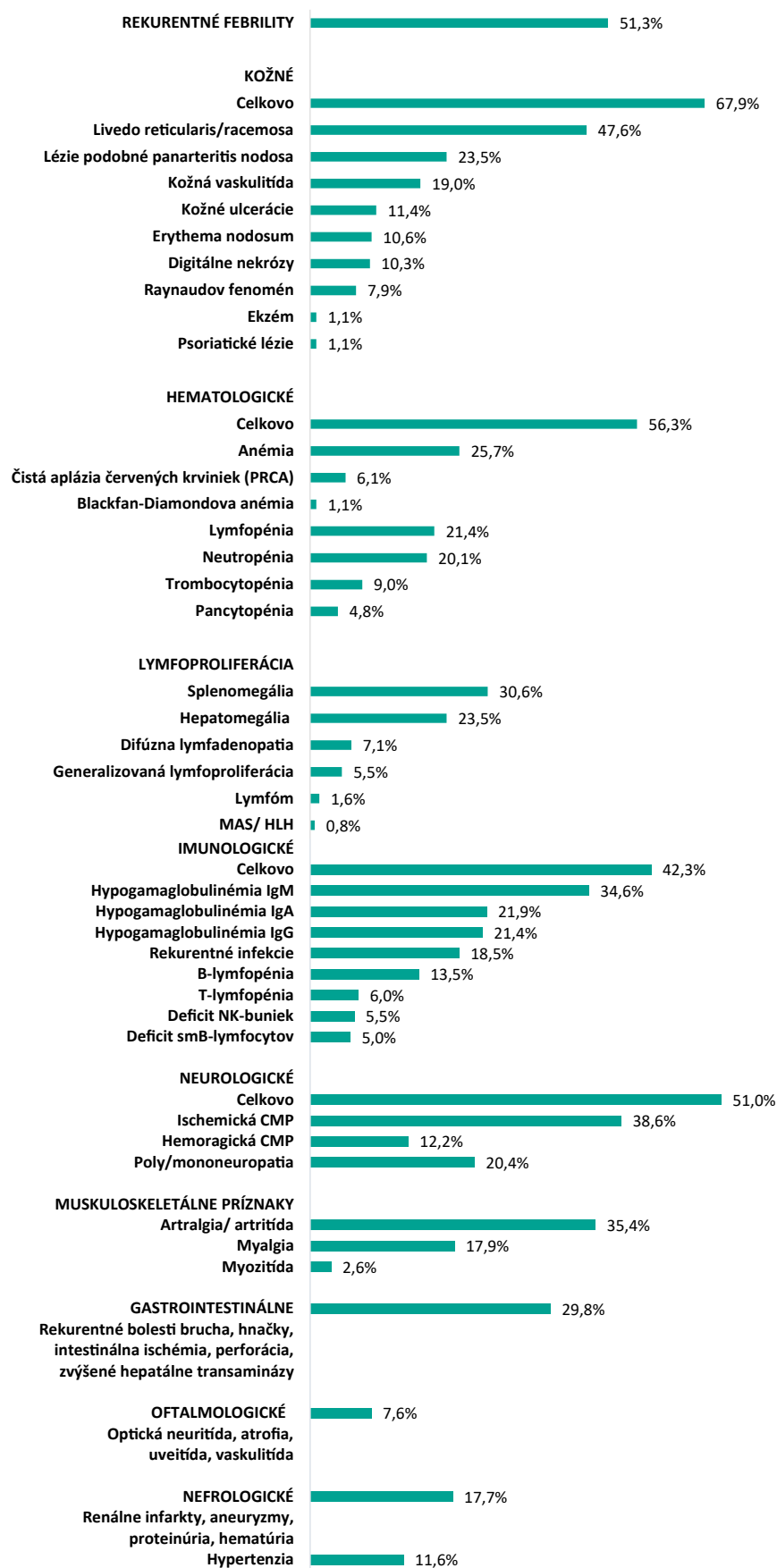
Viacero štúdií poukázalo na depléciu pamäťových B-lymfocytov pri DADA2, zatiaľ čo subpopulácia naivných B-lymfocytov ostáva vo fyziologickom rozmedzí alebo je dokonca relatívne zvýšená. Aberantný vývoj a diferenciácia B-lymfocytov je pravdepodobne súčasťou patogenézy DADA2 a môže viesť k zmenám v tvorbe protilátok (3, 18).

## Klinická manifestácia

Ochorenie sa zvyčajne manifestuje v detstve. K prvým prejavom DADA2 však ojedinele môže dôjsť aj v dospelosti (10). Vysoko variabilný fenotyp často znemožňuje včasné stanovenie diagnózy (10), ktoré sa tak môže oddialiť až do dospelosti. Od opisu prvých pacientov s prevládajúcimi vaskulitickými/vaskulopatickými prejavmi sa klinický fenotyp DADA2 významne rozšíril (19) (Obr. 1).

## Vaskulitída/vaskulopatia

Vaskulopatia artérií malého a stredného kalibru je najčastejší prejav DADA2. Dominuje postihnutie kože a centrálného nervového systému, variabilne aj iných tkanív a orgánových systémov (gastrointestinálny trakt, pečeň, obličky, koronárne artérie) (10). Klinické prejavy siahajú od lokalizovaného kožného postihnutia až po ťažkú a fatálnu systémovú vaskulitídu charakteru polyarteritis nodosa s multiorgánovým postihnutím (19). Vaskulopatické prejavy sa spájajú s febrilitami a zvýšenými zápalovými parametrami (FW, CRP) (10).

**Obr. 1.** Fenotypové prejavy pri DADA2 a ich výskyt (adaptované podľa Maccora a kol., 2023) (63)

PRCA – „pure red cell aplasia“, čistá aplázia červených krviniek, MAS – syndróm aktivácie makrofágov, HLH – hemofagocytujúca lymfohistiocytóza, CMP – cievná mozgová príhoda

Najčastejší lokalizovaný kožný prejav je livedo racemosa, vyskytuje sa aj erythema nodosum, Raynaudov fenomén, periférne gangrény a ulcerácie (19). V histologickom náleze livedoidného exantému je viditeľná extenzívna infiltrácia interstícia neutrofilmi a makrofágmi s perivaskulárnou akumuláciou T-lymfocytov, bez evidentnej vaskulitídy (3).

Medzi najzávažnejšie prejavy patrí postihnutie CNS s klinickým obrazom rekurentných cievnych mozgových príhod, ktoré sa môžu prejavovať už v 5. mesiaci života (4). Typickým MRI nálezom sú akútne alebo chronické lakunárne ischemické infarkty lokalizované v hlbokých mozgových jadrách alebo v mozgovom kmeni, ktoré vynechávajú subkortikálnu bielu hmotu (10). Súčasťou klinického spektra môžu byť aj hemoragické cievne mozgové príhody (4). Predpokladalo sa, že intrakraniálne krvácania môžu byť dôsledkom antiagregačnej a/alebo antikoagulačnej liečby ischemickej cievnej mozgovej príhody. Dokumentovaná však bola aj hemoragická mozgová príhoda u pacienta s DADA2 bez predošlej anamnézy ischemickej príhody, a teda bez užívania antiagregačnej/antikoagulačnej medikácie (20).

V niektorých publikovaných prípadoch sa cievna mozgová príhoda prvýkrát manifestovala až v 20. roku života. Navyše, MRI skríningom sa odhalili aj „nemé“ mozgové príhody u pacientov s DADA2, ktorých anamnéza ani klinické vyšetrenie nevzbudzovali podozrenie na mozgovú príhodu (4). U časti pacientov môže dôjsť k obrne hlavových nervov, spastickej diplégii alebo paraplégii, encefalopatii, periférnej neuropatii, sensorineurálnej strate sluchu, labyrintitíde a cerebrálnej atrofii (4, 10, 21, 22).

Bolesti brucha a zápalové postihnutie čreva sú dominujúcimi prejavmi postihnutia gastrointestinálneho traktu, boli však opísané aj prípady intestinálnej perforácie a aneuriziem mezenterických artérií (2, 3, 23). Poškodenie pečene sa prejaví zvýšením hepatálnych transamináz, hepatosplenomegáliou a portálnou hypertenziou. Histopatologickou analýzou možno preukázať nodulárnu hyperpláziu a/alebo hepatoportálnu sklerózu, ktorá potenciálne môže viesť až k hepatálnemu zlyhaniu (3, 21). Medzi renálne prejavy patrí stenóza alebo aneurizma renálnej artérie a arteriálna hypertenzia. Artralgia, myalgia a artritída malých kĺbov sa manifestuje iba u menšiny pacientov (10).

## Imunodeficiencia

Už u prvých pacientov s dominujúcim inflamatórnym fenotypom DADA2 sa zaznamenala aj mierna imunodeficiencia so zníženými koncentraciami imunoglobulínu M (3). Poruchy imunitného systému pri DADA2 však môžu byť rôznorodé.

Okrem hypogamaglobulinémie v ktorejkoľvek triede imunoglobulínov sa pozorovala aj nedostatočná protilátková imunitná odpoveď, v menšej miere B-lymfopénia, defekt terminálnej diferenciácie B-lymfocytov s nízkymi koncentraciami pamäťových prepnutých B-lymfocytov (10, 24). Klinicky významná imunodeficiencia s recidivujúcimi infekciami sa zaznamenala u 15 – 20 % pacientov (25). Klinický fenotyp môže napodobňovať bežnú variabilnú imunodeficienciu (CVID). Preto by genetické vyšetrenie u pacientov s imunodeficienciou charakteru CVID malo zahŕňať aj analýzu génu ADA2, obzvlášť v prípade vaskulopatických prejavov (18, 26, 27).

Klinický obraz môže zriedka imitovať kombinovanú imunodeficienciu s častejšími mykotickými a vírusovými infekciami (28). U pacientov s DADA2 boli zaznamenané aj znížené počty NK-buniek aj T-lymfocytov (24). Lymfopénia sa pozorovala celkovo u 15 % pacientov (10).

Patofyziológia imunodeficiencie pri DADA2 nie je presne známa. Predpokladá sa, že trvalý zápalový stav môže inhibovať diferenciáciu a funkciu B-lymfocytov. V súlade s touto hypotézou Schepp a kol. dokumentovali vzostup sérových koncentrácií IgM po liečbe etanerceptom u jedného pacienta s DADA2 (18).

## Hematologické manifestácie

Hypofunkcia kostnej drene, ktorá viedla k erytroblastopénii, leukopénii/neutropénii a trombocytopénii sa zaznamenala už u prvých pacientov s DADA2 (3). V priebehu ďalších rokov sa medzi najčastejšie hematologické manifestácie zaradila čistá aplázia červených krviniek (pure red cell aplasia – PRCA) alebo obraz podobný Blackfan-Diamondovej anémii (DBA) (19). PRCA je charakterizovaná absenciou prekurzorov červených krviniek v kostnej dreni a prejavuje sa normocytovou normochrómnou anémiou s výraznou retikulocytopéniou (29). DBA reprezentuje jednu z vrodzených foriem PRCA, ktorá sa zvyčajne manifestuje v ranom detstve makrocytovou/normocytovou normochrómnou anémiou (29, 30).

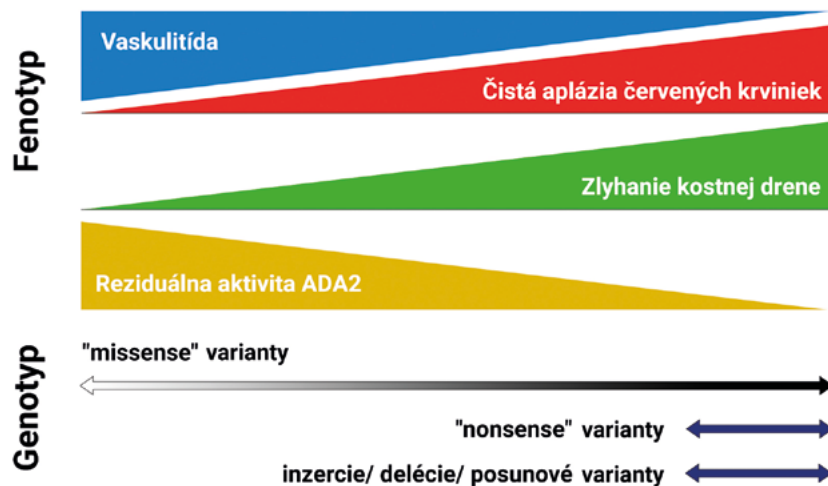
Keďže DADA2 sa ešte donedávna nezvažovala pri poruchách charakteru PRCA/DBA, vo viacerých prípadoch tak pravdepodobne došlo k značnému diagnostickému oneskoreniu, prípadne sa tento súvis ani nerozpoznal (31). Väčšina pacientov s DADA2 s prejavom podobným PRCA/DBA má súčasne aspoň jeden z nasledujúcich imunologických príznakov: benígna lymfoproliferácia (lymfadenopatia, hepatosplenomegália), hypogamaglobulinémia IgM/ IgA/IgG alebo deficiencia B-/CD4+ T-/CD8+ T-lymfocytov alebo NK-buniek, event. aj s prejavom recidivujúcich infekcií. Zriedkavo môže dôjsť aj u týchto pacientov k cievnej mozgovej príhode alebo sa rozvinie livedo racemosa ako vaskulopatický prejav ochorenia (31, 32). Neprítomnosť kongenitálnych malformácií, ktoré sa pozorujú až u cca. 50% pacientov s klasickou formou DBA, by mala viesť k podozreniu na DADA2 (30).

Okrem erytroidnej línie môžu byť postihnuté aj iné zložky kostnej drene v podobe neutropénie, trombocytopénie až pancytopénie. Navyše, u pacientov s DADA2 sa môžu vyskytnúť aj „periférne“ autoimunitné cytopénie, ktoré sa v súčasnosti považujú už za bežný prejav DADA2 (19, 33). Okrem očakávanej erytroidnej hyperplázie s retikulocytózou pri autoimunitnej hemolytickej anémii (AIHA) sa pri DADA2 pozoroval súbežný prejav AIHA a erytroidnej hypoplázie alebo dysplázie (bez retikulocytózy) (34, 35). Ďalšou z primomanifestácií DADA2 môže byť syndróm aktivácie makrofágov/ sekundárna hemofagocytujúca lymfohistiocytóza (MAS/HLH) (32).

## Lymfoproliferácia pri DADA2

Benígna lymfoproliferácia manifestujúca sa hepatosplenomegáliou a/alebo lymfadenopatiou je dobre opísaný prejav DADA2, ktorý sa pozoruje približne u tretiny pacientov (19).

Kombinácia benígnej lymfoproliferácie a autoimunitnej cytopénie môže vytvárať obraz podobný autoimunnému lymfoproliferatívnemu

**Obr. 2.** Genotypovo-fenotypové korelácie a enzymatická aktivita ADA2 pri DADA2 (adaptované podľa Lee a kol., 2020 (5))

syndrómu (ALPS) (34, 36, 37). Odlíšenie DADA2 od klasického ALPS môže byť náročné. Pacienti s DADA2 však obvykle nespĺňajú ALPS NIH 2009 kritériá – absentujú relevantné patogénne varianty génov FAS, FASL a CASP10 alebo sú prítomné normálne, resp. nesignifikantne zvýšené koncentrácie dvojito-negatívnych T-lymfocytov a/alebo vitamínu B12 (38). Naopak, prítomnosť vaskulopatie, lymfopénie a hypogamaglobulinémie pri ALPS-fenotype favorizuje diagnózu DADA2 (19).

K malígnej lymfoproliférii alebo k neoplázii dochádza iba veľmi zriedkavo. Doteraz bolo v literatúre opísaných do 10 pacientov s malígnou transformáciou pri DADA2 (T-bunková leukémia z veľkých granulárnych lymfocytov, Hodgkinov lymfóm, kožná forma akútnej myeloblastovej leukémie či difúzny veľkobunkový lymfóm) (19, 22, 24, 39, 40).

## Diferenciálna diagnostika

DADA2 sa asocjuje so širokou paletou klinických príznakov. Je preto dôležitou diferenciálnou diagnózou veľmi odlišných klinických prejavov, a to najmä:

- systémových **vaskulitíd/vaskulopatií** (polyarteritis nodosa), ale aj všetkých **cievnych mozgových príhod** v detskom a mladom dospelom veku,
- iných **autoinflamačných ochorení** (monogénové syndrómy periodických horúčok, polygénové autoinflamačné ochorenia),
- **vrodených porúch imunity** (najmä humorálnych imunodeficiencií, vrátane CVID), a imunitných dysregulácií s lymfoprolifériou (ALPS) alebo aktiváciou prirodzenej imunity (MAS/HLH)
- **hematologických porúch** s dysfunkciou kostnej drene (PRCA/DBA), autoimunitných cytopénií a zriedkavo aj hemoblastóz (19).

## Genetika

DADA2 je autozómovo recesívne dedičné ochorenie spôsobené bialelickými patogénnymi variantmi v géne ADA2, ktorý kóduje enzým ADA2 (10). Gén ADA2 (v minulosti označovaný CECR1) je lokalizovaný na chromozóme 22q11.1 (11). Doteraz bolo identifikovaných viac ako 100 variantov génu ADA2 asociovaných s DADA2 (19), pričom ich fenotypový prejav zahŕňa široké spektrum, od jedincov asymptomatických až do

dospelosti, až po ťažko postihnutých pacientov so život ohrozujúcimi orgánovými prejavmi (1, 5, 41).

Kauzálné varianty sú spravidla nové alebo už opísané varianty s nízkou alelovou frekvenciou (< 0,001) evidované vo verejných populačných databázach, čo je v súlade s recesívnou dedičnosťou zriedkavých ochorení. Klinický význam nových kandidátnych variantov je potrebné overiť segregáčnou analýzou u rodičov, ktorá demonštruje adekvátny dedičný vzorec. Vplyv na funkciu proteínu je nevyhnutné vyhodnotiť stanovením aktivity enzýmu ADA2 (10).

Rodičia pacienta s DADA2 sú typicky bezpríznakoví, nakoľko 50 % normálnej enzymatickej aktivity zabezpečuje dostatočnú funkciu proteínu (10). Súrodencom pacientov s DADA2 je ako potenciálnym prenášačom ochorenia potrebné poskytnúť genetické poradenstvo. Niektorí heterozygotní nosiči patogénnych variantov so zodpovedajúcou zníženou aktivitou enzýmu ADA2, môžu vykazovať mierne alebo neskoro-nastupujúce klinické príznaky (10).

Posúdenie genotypovo-fenotypových korelácií je vzhľadom na veľmi variabilný fenotyp, epigenetické vplyvy, neúplnú penetranciu, environmentálne faktory ovplyvňujúce génovú expresiu, ako aj zloženú heterozygotitu pre dva rôzne varianty, komplikované (16).

Fenotypy s dominujúcou vaskulitídou sú spôsobené najmä missense variantmi s aspoň zostatkovou enzymatickou aktivitou ADA2 (~ 3 %). Na druhej strane, u pacientov s PRCA a zlyhaním kostnej drene sa častejšie vyskytujú nonsense varianty a inzercie/delécie vedúce k úplnej strate funkcie enzýmu, v menšej miere missense varianty spojené s minimálnou reziduálnou aktivitou ADA2 (5) (Obr. 2).

Hoci sa zdá, že niektoré genotypy korelujú s jednou z troch typických fenotypových kategórií, podľa Lee a kol. fenotyp DADA2 predstavuje skôr spektrum príznakov ako jednotlivé odlišné entity. Demonštruje to aj missense variant R169Q, ktorý bol identifikovaný v rámci všetkých fenotypových kategórií (5).

Vzhľadom na frekvenciu alel patogénnych variantov ADA2 možno predpokladať, že DADA2 môže byť oveľa častejšou chorobou, ako sa doposiaľ predpokladalo, a to najmä v špecifických populáciách (10). Nedávna štúdia odhadla frekvenciu nosičov poškodzujúcich variantov génu ADA2, ktoré vedú k menej ako 25 % reziduálnej aktivite enzýmu

ADA2, na minimálne 1 : 236. To zodpovedá očakávanej prevalencii ochorenia ~ 1 : 222 000, s odhadovaným celosvetovým výskytom 35 000 jedincov s DADA2 pri aktuálnej svetovej populácii (8, 42). Fínska populácia podľa štatistických výpočtov vykazovala najvyššiu mieru heterozygotných nosičov (1 : 160) s odhadovanou prevalenciou ochorenia ~ 1 : 103 000, a to predovšetkým v dôsledku vysokej alelovej frekvencie variantu R169Q; na druhom mieste boli juhoázijské krajiny. Naopak, africká populácia a aškenázski Židia vykazovali najnižšiu frekvenciu poškodzujúcich variantov génu ADA2 (42).

## Diagnostika a skrining DADA2

Diagnózu DADA2 možno určiť stanovením enzymatickej aktivity enzýmu ADA2 v plazme alebo v sére, resp. sekvenovaním génu ADA2. V prípade dostupnosti, je vhodné obe metódy kombinovať, nakoľko každá z nich má svoje výhody aj nevýhody (8).

Enzymatickú aktivitu ADA2 je možné stanoviť spektrofotometricky alebo pomocou kvapalinovej chromatografie – hmotnostnej spektrometrie (LC-MS) zo séra/plazmy/ tkanivovej kultúry alebo zo suchej kvapky krvi (10, 19). Takmer nemerateľné koncentrácie ADA2 sa považujú za diagnostické, zatiaľ čo normálne koncentrácie enzýmu ADA2 diagnózu DADA2 vylučujú. Analýza suchej kvapky krvi sa ukazuje ako rýchla, efektívna a vysoko senzitivná metóda, ktorá môže u pacientov s podozrením na DADA2 slúžiť ako skriningové vyšetrenie pred indikáciou genetického vyšetrenia. Cafaro a kol. dokázali, že aktivita ADA2 zo suchej kvapky krvi bola veľmi nízka ( $\leq 0,06$  mU/ml) u všetkých pacientov s geneticky potvrdenou diagnózou DADA2 (43). Nevýhodou ostáva obmedzená dostupnosť vyšetrenia aktivity ADA2 iba vo vybraných výskumných laboratóriách a v nich používané rozdielne jednotky merania a fyziologické rozmedzia (8).

V praxi je aktuálne vyššia dostupnosť genetického vyšetrenia ako stanovenia enzymatickej aktivity. DADA2 sa tak najčastejšie odhalí pri panelovom alebo celoexómovom sekvenovaní novej generácie (NGS), ktoré je tak možné využiť ako prvý krok v prípade nedostupnosti vyšetrenia aktivity ADA2 (44). Pre DADA2 sú diagnostické bi-alelické patogénne alebo pravdepodobne patogénne varianty génu ADA2. V zriedkavých prípadoch však štandardné sekvenačné techniky nezachytia intrónové varianty, zostrihové (splice) varianty a génové štrukturálne varianty (napr. delécie, duplikácie, inverzie) (41). Ak klinicky pretrváva podozrenie na DADA2, je potrebné doplniť microarray, kvantitatívnu polymerázovú reťazovú reakciu (qPCR) a/alebo celogenómové sekvenovanie (dostupné vo výskumných podmienkach) (10). Hĺbkové RNA sekvenovanie môže odhaliť nové zostrihové (splice) varianty (41). Funkčné meranie aktivity ADA2 by vždy malo doplniť genetickú analýzu u pacientov s nejednoznačným genotypom (23).

Vzhľadom na pleiotropné prejavy DADA2 sa odporúča zahrnúť gén ADA2 do NGS panelov používaných na diagnostiku zriedkavých hematologických, autoinflamačných, reumatologických ochorení a imunodeficiencií (19).

## Terapia

Liečba pacientov s DADA2 primárne závisí od klinického obrazu. Skorá terapia môže zabrániť potenciálne devastujúcim komplikáciám (16).

## Imunosupresívna a doplnková liečba

Vysoké dávky kortikosteroidov môžu v akútnej fáze zmierniť zápal, s redukciou dávkovania však často dochádza k vzplanutiam choroby a boli opísané aj steroid-refraktérne priebehy DADA2 (16, 23).

Dostupné retrospektívne štúdie konzistentne preukazujú jednoznačný prínos inhibítorov tumory nekrotizujúceho faktora  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ktoré sú preto terapiou voľby u pacientov s dominujúcim vaskulitickým a zápalovým prejavom (45–47). Inhibícia TNF- $\alpha$  má vysoko protektívny efekt voči ischemickým aj hemoragickým cievnym mozgovým príhodám (8, 47, 48): u 24 pacientov s anamnézou minimálne jednej cievnej mozgovej príhody (76 príhod v priebehu 3 622 paciento-mesiakov pred terapiou) nedošlo na liečbe TNF- $\alpha$  inhibítorom v priebehu 2 027 paciento-mesiakov k vývoju ani jednej ďalšej mozgovej príhody (4). Blokáda TNF- $\alpha$  znižuje aj riziko poškodenia ďalších orgánov v dôsledku vaskulitídy (8).

Aktuálne nie je k dispozícii dostatok údajov, ktoré by preukázali preferenciu konkrétneho TNF- $\alpha$  inhibítora. Najčastejšie sa aplikuje etanercept, ale účinné sú aj monoklonálne protilátky adalimumab alebo infliximab (16, 21, 49), i keď sa najmä v monoterapii spájajú s vyšším rizikom tvorby proti-liekových protilátok (50). Liečba inhibítorom TNF- $\alpha$  nemá vekové obmedzenie a aplikovala sa aj najmladším pacientom s potvrdenou diagnózou DADA2 už od veku 10, resp. 13 mesiacov (4, 51). Inhibítory TNF- $\alpha$  nemajú zjavný vplyv na samotnú aktivitu enzýmu ADA2, a teda neriešia nezápalové komplikácie ochorenia (47). Pre riziko relapsu po ukončení liečby sa aktuálne odporúča dlhodobé až celoživotné užívanie TNF- $\alpha$  inhibítorov, a to najmä u pacientov s vaskulitídou a CNS prejavmi (47).

Otvorenou otázkou ostáva, kedy a či vôbec začať liečiť asymptomatických pacientov. Terapia inhibítormi TNF- $\alpha$  prináša potenciálne riziká plynúce z imunosupresie a dlhotrvajúca liečba môže taktiež viesť k tvorbe protilátok, a tak znížiť účinnosť inhibítora TNF- $\alpha$  (51). Protiargumentom ostáva, že pokiaľ sa bližšie neobjasnia rizikové faktory vzniku cievnych mozgových príhod, je bezpečnejšie liečiť inhibítormi TNF- $\alpha$  všetkých pacientov s potvrdenou diagnózou DADA2, pokiaľ táto liečba nie je kontraindikovaná (4). Tento prístup podporujú aj kazuistiky úspešnej prevencie cievnej mozgovej príhody u liečených asymptomatických súrodencov pacientov s DADA2, u ktorých sa ochorenie potvrdilo biochemicky aj geneticky (52).

V rozvojových krajinách prichádza do úvahy pri liečbe DADA2 aj talidomid, o ktorom je známa jeho anti-TNF aktivita (23). Caorsi a kol. dokumentovali účinnosť talidomidu pri kontrole aktivity ochorenia u 7 pacientov s DADA2. Je však nevyhnutné vziať do úvahy jeho potenciálnu toxicitu, vrátane fetálnej toxicity a periférnej neuropatie (23).

Blokáda IL-6 (tocilizumab) taktiež účinne potláča aktivitu ochorenia; na tejto liečbe však bola zaznamenaná recidíva cievnej mozgovej príhody (46, 53, 54). Naproti tomu, blokáda IL-1 neprinesla významný terapeutický efekt (23, 55). Chorobu modifikujúce anti-reumatické liečivá, menovite azatioprin, cyklosporín A, takrolimus, cyklofosfamid a metotrexát, sa použili u prvých známych prípadov DADA2 iba s malým terapeutickým účinkom (2, 3).

Antiagregačná, antikoagulačná a antitrombotická liečba je vzhľadom na nejasný prínos a potenciálne riziko hemoragickej mozgovej

príhody u pacientov s DADA2 kontroverzná. Nakoľko bola u pacientov s DADA2 zdokumentovaná sekundárna progresia ischemickej cievnej mozgovej príhody do hemoragickej, použitie týchto liečiv sa v súčasnosti neodporúča, resp. by sa takáto liečba mala ukončiť (8).

### Liečba imuno-hematologických prejavov

Pacienti s imunologickým alebo hematologickým fenotypom nemusia odpovedať na rovnakú terapiu ako pacienti s vaskulitickým fenotypom (5).

Liečebnou modalitou hypogamaglobulinémie je pravidelná substitúcia imunoglobulínov ako pri iných humorálnych imunodeficienciách, prípadne antibiotická profylaxia (5, 18). Hoci niektoré imunoglobulínové preparáty môžu obsahovať funkčný enzým ADA2, ich použitie nevedlo k zmierneniu iných príznakov ochorenia (26).

Vzhľadom na častú poruchu imunity a užívanie imunosupresívnych liečiv je očkovanie dôležitým preventívnym opatrením u všetkých pacientov s DADA2 (8). Neživé vakcíny možno aplikovať bez ohľadu na podávanú liečbu, pri živých atenuovaných vakcínach existujú isté obmedzenia (napr. biologická liečba, substitúcia imunoglobulínov), a preto je vhodné tieto očkovania realizovať ešte pred začatím danej liečby, ak to stav pacienta umožňuje.

Hematologické prejavy sú zvyčajne refraktérne na glukokortikoidy, použitie iných imunosupresívnych liečiv (azatiopín, mykofenolát-mofetil, cyklosporín A a anti-thymocytárny globulín) vykazovalo variabilnú odpoveď (5, 22, 56). Pri autoimunitných cytopéniách bol dokumentovaný priaznivý efekt rituximabu (57). Mierne hematologické prejavy (napr. lymfopénia) môžu reagovať na inhibítory TNF- $\alpha$  (33, 56), táto liečba však nie je účinná pri závažných hematologických poruchách (napr. zlyhanie kostnej drene vrátane PRCA/DBA) (5, 39).

Transplantácia hematopoetických kmeňových buniek (haematopoietic stem cell transplantation – HSCT) je definitívnou liečbou ťažkých hematologických a imunologických porúch pri DADA2, ale aj vaskulárneho postihnutia refraktérneho voči imunomodulačnej liečbe (8). Úspešnosť HSCT je možné monitorovať pomocou plazmatickej aktivity ADA2, ktorá sa môže obnoviť na normálne hodnoty už 2 týždne po HSCT (39).

Dľa recentných údajov, celkovo 37 pacientov s DADA2 (vrátane 1 slovenského pacienta) podstúpilo v 16 krajinách sveta spolu 47 HSCT (4, 6, 39, 58, 59). Indikáciou HSCT bolo zlyhanie kostnej drene v podobe PRCA, neutropénie alebo pancytopenie, ďalej autoimunitná cytopénia (autoimunitná hemolytická anémia alebo imúnne mediovaná neutropénia v kombinácii s apláziou červených krviniek), imúnna dysregulácia, závažná lymfopénia a malígna lymfoproliferácia (difúzna veľkobunkový lymfóm) (60). Takmer polovica HSCT bola od nepríbuzenských darcov zhodných v HLA systéme. Vo viac ako dvoch tretinách HSCT sa využili myeloablatívne režimy, avšak úspešne sa uplatnili aj režimy s redukovanou intenzitou (60). Všetci pacienti s výnimkou dvoch prežívajú, pričom HSCT viedla k úprave hematologických aj imunologických prejavov u všetkých pacientov (6, 60).

Celkové prežívanie pacientov po transplantácii bolo výborné (> 95 % po 2 rokoch sledovania), niekoľko jedincov však vyžadovalo opakovanú HSCT (6 pacientov jednu retransplantáciu, 2 pacienti dve

retransplantácie). Dominantnou príčinou bolo zlyhanie darcovského štepu. Ešte pred objasnením genetickej podstaty ochorenia sa dvom pacientom neúmyselne transplantoval štep od klinicky zdravého súrodencu, u ktorého sa neskôr potvrdili bialelické patogénne varianty génu ADA2 (39, 60). U ďalších 2 pacientov došlo k tvorbe agregátov CD8+ T-lymfocytov v kostnej dreni s klesajúcim chimérizmom darcovských T-lymfocytov (39). Zaujímavosťou je, že u viacerých pacientov, u ktorých došlo k zlyhaniu štepu, bola indikáciou na HCST imúnne-podmiernená neutropénia (4, 39).

Skríning patogénnych variantov génu ADA2 je aktuálne štandardným vyšetrením potenciálnych príbuzenských darcov, v ideálnom prípade by sa taktiež mala vykonať aj enzymatická analýza ADA2 (60). Vzhľadom na autozómovo recesívnu dedičnosť DADA2, je iba zriedka možné nájsť príbuzenských darcov, ktorí nie sú prenášačmi patogénneho variantu. Často sa preto diskutuje otázka, či uprednostniť HLA zhodného nepríbuzenského darcu pred zhodným súrodencom, ktorý nesie jeden patogénny variant. Spomedzi 5 pacientov, ktorí dostali štep od zhodného príbuzenského prenášača, traja darcovský štep plne prihovorili, jeden pacient zomrel bez ďalších známych podrobností a u ďalšieho pacienta došlo k rejekcii štepu s následným plným prihodením nepríbuzenského zhodného štepu pri retransplantácii (6, 60).

Voľba prípravného režimu pred HSCT je ovplyvnená fenotypom ochorenia pacienta a rozsahom orgánového poškodenia. Špecifikom pacientov s DADA2 je hepatálna dysfunkcia, nezriedka prítomná pre preťaženie železom kvôli opakovaným transfúziám už v predtransplantačnom období. Odporúča sa preto použitie menej toxických režimov, ako je nahradenie busulfanu treosulfanom a následne dôkladné monitorovanie možného vzniku venookluzívnej choroby pečene (31, 60). V doteraz publikovaných prípadoch sa najčastejšie použil prípravný režim treosulfan/fludarabin +/- thiotepa so séroterapiou antithymocytárnym globulínom alebo alemtuzumabom. Najmä v skupine DADA2 pacientov s imúnne-podmiernenou neutropéniou, ktorí môžu byť náchylnejší na zlyhanie štepu, má použitie séroterapie za účelom robustnej lymfodeplécie pravdepodobne ešte významnejšie postavenie ako samotná myeloablácia. Ďalšou možnosťou ako znížiť riziko zlyhania štepu je využitie periférnych krvotvorných buniek a/alebo štepu s vyššou bunkovitosťou (60).

Odhladnuc od rôznych modalít HSCT sa ako najdôležitejšia ukazuje skúsenosť tímu v rámci špecializovaného centra pre HSCT a dostupná logistika vrátane rýchlej analýzy chimérizmu. Nemenej podstatné je správne načasovanie HSCT. Tá sa vzhľadom na závažnosť potenciálnych celoživotných následkov, resp. až riziko úmrtia uprednostňuje u pacientov so závažným fenotypom už v ranom veku (60).

### Terapeutické vízie

V rámci terapeutických prístupov by sa v budúcnosti mohla uplatniť enzymatická liečba rekombinantným enzýmom ADA2, génová terapia alebo editácia génov (16). Hong a kol. v rámci ex vivo štúdií nedávno ilustrovali úspešné využitie lentivírusového vektora na génový transfer, čo viedlo k obnoveniu produkcie ADA2 (61).

Medzi potenciálne terapeutické ciele patrí aj modulácia adenosínových receptorov, ovplyvnenie adenosín-špecifických NET-óz alebo interakcií medzi mediátormi NET-óz a makrofágmi (15). Recentné štúdie, ktoré hĺbkovo skúmali patofyziologické mechanizmy pri DADA2, poukázali na zvýšenú aktivitu interferónových signálnych dráh typu I aj II, čím nastoľujú otázku potenciálneho terapeutického využitia JAK inhibítorov u pacientov s týmto ochorením (53, 62).

## Záver

Od publikovania prvých prípadov DADA2 (2, 3) sa poznatky o tomto zriedkavom ochorení významne rozšírili. Ochorenie sa zvyčajne manifestuje v detstve, ale u 25,4 % pacientov sa prvé príznaky objavia až po 10. roku života a u 8,5 % dokonca až v dospelosti (63).

Vzhľadom na vysokú fenotypovú variabilitu, ako aj pomerne nedávny opis tejto choroby, ostávajú pacienti s DADA2 často nerozpoznaní, resp. sa môžu skrývať pod inými diagnózami v rôznych pediatrických, ale aj špecializovaných ambulanciách pre dospelých. Diagnózu DADA2 je potrebné zvážiť u pacientov s rekurentnými horúčkami, kožnými nekrotickými léziami charakteru polyarteritis nodosa a pri livedo racemoso; taktiež u pacientov s hematologickými abnormalitami rezistentnými na liečbu, ako aj s imunologickými zmenami spojenými s kožnou alebo systémovou vaskulitídou (63). Cievná mozgová príhoda môže byť prvým a izolovaným prejavom tohto ochorenia a jej výskyt v detskom veku a u mladých dospelých by mal vždy vzbudiť podozrenie na DADA2 (64). Práve cievné mozgové príhody sa spájajú so závažnou morbiditou a mortalitou.

Včasné stanovenie správnej diagnózy a adekvátne terapia dokážu zabrániť najzávažnejším neurologickým komplikáciám. Diagnózu je možné potvrdiť stanovením enzymatickej aktivity ADA2 a genetickým vyšetrením. Ideálnou pre budúcnosť sa ukazuje možnosť skriningového vyšetrenia aktivity ADA2 zo suchej kvapky krvi (43), ktorej metodika sa vo viacerých európskych krajinách práve validuje, ale aktuálne ešte v Slovenskej republike ani v Českej republike nie je rutinne dostupná. V našich súčasných podmienkach je najdostupnejšia genetická diagnostika založená na sekvenovaní génu ADA2, ktorú dokážu zabezpečiť pracoviská klinickej genetiky. Ideálne však je, ak sa klinické hodnotenie a genetická analýza pacienta

**Tab. 1.** Pracoviská s expertízou pre autoinflamačné ochorenia v Českej republike a na Slovensku

<b>Česká republika</b>	Centrum vysoce specializované péče pro vzácná dětská revmatická a autoinflamatorní onemocnění ERN RITA, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2 (Tel.: +420 224 967 770, pavla.dolezalova@vfn.cz)
	Ústav lékařské imunologie 2. LF a FN Motol, V Úvalu 84 150 06 Praha 5 – člen ERN RITA Ambulance pro dospělé pacienty (Tel: +420 224 435 983, e-mail: dospela.imunologie@fnmotol.cz) Ambulance pro dětské pacienty (Tel: +420 224 433 737 E-mail: detska.ambulance@fnmotol.cz)
<b>Slovenská republika</b>	Reumatologická a/alebo Imunologická ambulancia, Detská klinika LFUK – člen ERN RITA, Národný ústav detských chorôb (NÚDCH), Limbová 1, 833 40 Bratislava (Tel: +421 2 59371 577, +421 2 59371 104, e-mail: reuma@nudch.eu)
	Centrum pre periodické horúčky/Centrum pre vrodené poruchy imunity, Klinika detí a dorastu JLFUK, Univerzitná nemocnica Martin, Kollárova 2, 036 59 Martin (Tel: +421 43 4203 305, +421 43 4203 684, e-mail: deti@jfmed.uniba.sk)

s podozrením na DADA2 uskutočňujú na pracoviskách so skúsenosťami s diagnostikou a liečbou autoinflamačných ochorení (Tab. 1).

TNFA-inhibícia je terapeutickou metódou prvej voľby, nakoľko preukázala vysokú účinnosť pri prevencii cievných mozgových príhod (4). V prípade závažných hematologických a imunologických prejavov je však nedostatočná; tieto komplikácie je potrebné riešiť transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek, ktorá značne zlepšuje prognózu pacientov a zvyšuje ich kvalitu života (60). Podľa klinických prejavov pacienta je liečba v kompetencii reumatológa a/alebo imunológa, vzhľadom na variabilitu klinických prejavov však ideálne na pracoviskách s možnosťou úzkej spolupráce oboch odborov.

V rámci postihnutých rodín je dôležité realizovať vyšetrenia s cieľom odhaliť najmä asymptomatických jedincov s biieleckými patogénnymi variantmi, ktorým je potrebné ponúknuť efektívnu liečbu za účelom prevencie komplikácií (52).

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

## LITERATÚRA

- Escherich C, Bötticher B, Harmsen S, et al. The Growing Spectrum of DADA2 Manifestations—Diagnostic and Therapeutic Challenges Revisited. *Front Pediatr.* 2022;10:885893.
- Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med.* 2014;370(10):921-31.
- Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med.* 2014;370(10):911-20.
- Barron KS, Aksentijevich I, Deutch NT, et al. The Spectrum of the Deficiency of Adenosine Deaminase 2: An Observational Analysis of a 60 Patient Cohort. *Front Immunol.* 2021;12:811473.
- Lee PY, Kellner ES, Huang Y, et al. Genotype and functional correlates of disease phenotype in deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2). *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(6):1664-1672.e10.
- Balažiová B, Čižnár P, Pozdechová M, et al. Deficiencia adenosín-deaminázy 2. typu (DADA2) – prvé skúsenosti na Slovensku: kazuistiky. *Vnitř Lék.* 2024;70(4):246-254.
- Sahin S, Adrovic A, Kasapcopur O. A monogenic autoinflammatory disease with fatal vasculitis: deficiency of adenosine deaminase 2. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(1):3-14.
- Lee PY, Davidson BA, Abraham RS, et al. Evaluation and Management of Deficiency of Adenosine Deaminase 2: An International Consensus Statement. *JAMA Netw Open.* 2023;6(5):e2315894.
- Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:625-55.
- Meys I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *J Clin Immunol.* 2018;38(5):569.
- Zavialov AV, Engström A. Human ADA2 belongs to a new family of growth factors with adenosine deaminase activity. *Biochem J.* 2005;391(Pt 1):51-7.

Další literatura u autorů  
a na [www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)

# Mnohočetný myelom jako příčina primární afunkce štěpu po transplantaci ledviny

Katarína Jakobov<sup>1</sup>, Martin Kment<sup>2</sup>, Ondřej Viklický<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika nefrologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>2</sup>Pracoviště klinické a transplantační patologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Mnohočetný myelom (MM) je nádorové onemocnění, u kterého není pro jeho nízkou incidenci v běžné populaci prováděn skrínig. Onemocnění ledvin představuje jednu z nejčastějších orgánových komplikací MM. Některá transplantační centra proto provádějí před transplantací ledvin vlastní skrínig přítomnosti monoklonální gamapatie (MG), a to pomocí elektroforézy (ELFO) proteinů, případně imunofixace séra a moči. V případě, že ale monoklonální bílkovina sestává pouze z volných lehkých řetězců (free light chains – FLC), je senzitivita ELFO a imunofixace nízká a MG nemusí být zachycena. Kazuistika popisuje případ pacienta s nově diagnostikovaným MM po transplantaci ledviny, a ukazuje tak na problematiku skrínigu MG u pacientů s nejasnou příčinou selhání vlastních ledvin před zařazením do čekací listiny k transplantaci.

**Klíčová slova:** chronické onemocnění ledvin, mnohočetný myelom, transplantace ledviny, elektroforéza bílkovin, volné lehké řetězce.

## Multiple myeloma as a cause of primary graft dysfunction after kidney transplantation

Low incidence of multiple myeloma (MM) in the general population is one of the reasons for absence of a screening program. Kidney dysfunction is one of the most common types of end-organ damage in MM patients. Some transplant centers, therefore, established a screening to detect monoclonal immunoglobulin, mostly employing serum protein electrophoresis (SPEP) with or without immunofixation of serum and urine. If only monoclonal free light chain is produced, however, the sensitivity of SPEP and immunofixation is low. Here, we describe a case report of patient with newly diagnosed MM only after kidney transplantation. This case report emphasizes the need for screening of monoclonal gammopathy (MG) in patients whose cause of kidney failure is unknown.

**Key words:** chronic kidney disease, multiple myeloma, kidney transplantation, protein electrophoresis, free light chains.

## Úvod

Věková hranice pacientů po transplantaci ledviny se při zlepšující zdravotní péči zvyšuje. Vyšší věk představuje rizikový faktor jak kardiovaskulárních, tak i nádorových onemocnění, a proto jsou důsledně provedená předtransplantační vyšetření klíčová k úspěchu transplantace.

Monoklonální gamapatie (MG) jsou heterogenní skupinou onemocnění, která se vyznačují klonální proliferací neoplasticky transformovaných plazmatických buněk, produkujících monoklonální imunoglobulin (MIG). Vyšší věk je významným rizikovým faktorem pro vznik MG (1). MG mohou mít charakter premaligní, pak se označují jako monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS – monoclonal gammopathy

of undetermined significance), nebo charakter maligní, například ve formě mnohočetného myelomu (MM). Zvláštní typ MG představuje monoklonální gamapatie s renální signifikancí (MGRS – monoclonal gammopathy with renal significance). MGRS je definováno přítomností nemaligního nebo premaligního klonu B lymfocytů nebo plazmocytů, který produkuje MIG poškozující ledviny. Podstatné oproti plně plazmocytární dyskrazii nebo lymfoproliferaci je, že hematologické onemocnění podmiňující MGRS je v takové fázi, že není indikována hematologická léčba. Nejagresivnější formou MG je mnohočetný myelom, u nějž je postižení ledvin jednou z hlavních orgánových komplikací. V případě záchytu akutního poškození ledvin (acute kidney inju-

ry – AKI) je skríníng přítomnosti MG základní součástí jeho diagnostiky. Naopak u pacientů, u nichž je zachyceno pokročilé CKD, se jak skríníng MG, tak ani biopsie ledvin většinou neprovádí a na MG se často nemyslí, protože jde v principu o vzácnou příčinu CKD.

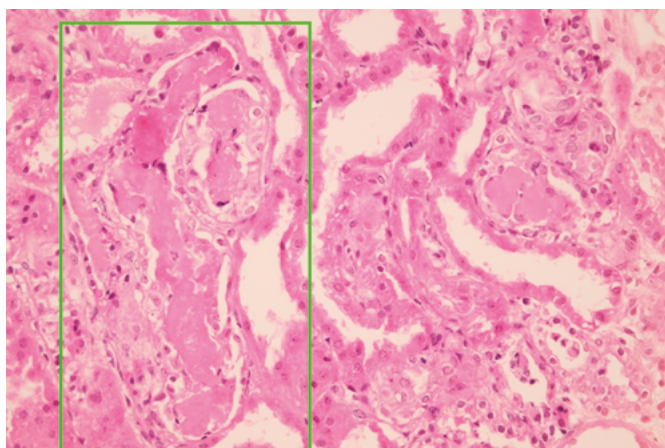
U MM lze detekovat MIG pomocí elektroforézy séra (ELFO), imunofixace séra a moči a detekce volných lehkých řetězců (free light chains – FLC). Tyto metody mají vzestupnou senzitivitu, kdy kombinace ELFO a imunofixace moči a séra vede k záchytu MIG nejčastěji v situaci, kdy je MIG tvořen kompletní molekulou imunoglobulinu (2). U oligosekrečních forem MM nebo MM s produkcí FLC (kappa nebo lambda), nemusíme zachytit monoklonální bílkovinu jinak než pomocí stanovení FLC (3, 4).

V případě pacientů se selháním ledvin na čekací listině k transplantaci je situace nejasná a neexistuje shoda stran předtransplantačního vyšetřování MG. Některá centra provádí ELFO séra, některá imunofixace, a pouze minimum pak stanovení FLC. Důležitost vyšetření MG popisujeme na případu pacienta, u kterého byl MM diagnostikován až po transplantaci ledviny.

## Popis případu

54letý muž byl v červnu 2022 přijat na naše pracoviště k provedení druhé transplantace ledviny. Selhání ledvin bylo zachyceno náhodně při preventivní prohlídce v roce 2015, již ve fázi, kdy bylo nutno zahájení dialyzační léčby. Močový nález nebudil podezření na glomerulopatii, byla přítomná malá proteinurie v semikvantitativním vyšetření. Klinický obraz byl rovněž bez pozoruhodností, pacient udával častější pocit únavy. Kromě léčené arteriální hypertenze byla osobní a pracovní anamnéza pacienta včetně onkologické negativní. Protože byly v té době přítomny jak arteriální hypertenze, tak sonograficky zjevné známky chronické nefropatie, byla příčina selhání uzavřena bez bioptické verifikace jako hypertenzní nefropatie. Pacient byl zařazen na čekací listinu k transplantaci ledviny a v roce 2018 podstoupil svou první transplantaci od kadaverózního dárce. Jednalo se o mladého dárce s potvrzenou smrtí mozku, bez zásadních komorbidit, s dobrou renální funkcí. Překvapivě ale první štěp nikdy nezačal fungovat a v opakovaných biopsiích byla

**Obr. 1.** Biopsie druhého štěpu ledviny. V centru obrázku je detail renálního tubulu v podélném řezu, (v rámečku) v lumen s rastrovanými hutnými válcí, tvořenými paraproteinem. Barvení hematoxylin-eosin (HE), zvětšení 400x. Autor obrázku: MUDr. Martin Kment



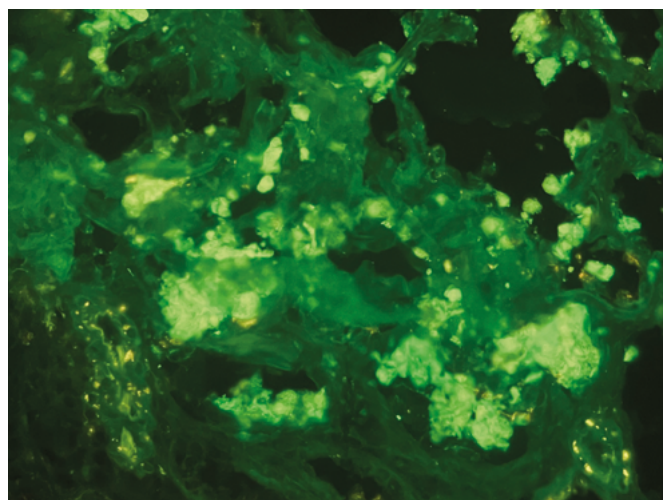
popsána akutní tubulární nekróza (ATN) a přítomnost myoglobínových válců v lumen tubulů. Perioperační a pooperační průběh spolu s laboratorním dovyšetřením hladin myoglobínu a kreatininkinázy u příjemce nesvědčily pro možnou přítomnost rhabdomyolýzy nebo jiné myopatie. Anamnéza dárce a příčina úmrtí rovněž nevzbuzovala podezření na přítomnost rhabdomyolýzy. Navíc byla funkce párové ledviny plně rozvinutá. Pacient se následně pro trvající afunkce štěpu vrátil do pravidelného dialyzačního léčení.

Při příjmu k druhé transplantaci ledviny byla předtransplantační klinická a laboratorní vyšetření bez pozoruhodností, stejně jako ELFO. Imunofixace ani FLC stanoveny nebyly.

Chirurgický výkon byl nekomplikovaný, ale ani funkce druhého štěpu se nerozvinula. Pátý pooperační den byla proto provedena biopsie štěpu, která prokázala ATN s přítomností hutných rastrovaných válců v lumen tubulů často s okolní buněčnou reakcí (Obr. 1). Tyto válce při imunofluorescenčním průkazu lehkých řetězců vykazovaly restrikcí lehkého řetězce lambda, a byly tak morfologickým projevem odlitkové nefropatie (Obr. 2). Vzhledem k tomuto nálezu byla doplněna vyšetření na přítomnost MIG v séru a moči. ELFO séra byla negativní (Tab. 1), ale imunofixace séra a moči již prokázala lehké řetězce lambda. Nakonec stanovení FLC prokázalo přítomnost lambda řetězců v patologickém poměru a množství (Tab. 2). Zpětné vyšetření histologie z první transplantace rovněž potvrdilo přítomnost lehkých řetězců v tubulech prvního transplantovaného štěpu. Onemocnění tak probíhalo u pacienta minimálně 4 roky.

Tyto výsledky ukazovaly na vysokou pravděpodobnost přítomnosti plazmocytární dyskrazie. V trepanobiopsii bylo nalezeno více než 20 % patologických plazmocytů. Low-dose CT skeletu bylo bez patologického nálezu. Pacient byl po stanovení diagnózy symptomatického MM indikován k provedení opakovaných hemodialýz s high cut-off membránou s cílem snížit množství FLC a byla zahájena chemoterapie cykly CVD (cyklofosamid, bortezomib, dexamethason). Laboratorně došlo k poklesu FLC, ale funkce štěpu ledviny se nerozvinula (Graf 1). Opakované biopsie štěpu nadále ukazovaly na neměnný nález (ATN

**Obr. 2.** Imunofluorescenční průkaz lehkého řetězce lambda v bioptickém vzorku druhého štěpu ledviny. Na obrázku je patrná pozitivita ve válcích tvořených paraproteinem v lumen renálních tubulů. Zvětšení 400x. Autor obrázku: MUDr. Martin Kment



**Tab. 1.** Elektroforéza bílkovin séra u pacienta po druhé transplantaci ledviny

ELFO séra		
Frakce	%	g/l
Albumin	63,1 (52–68)	34,3 (34–47)
Alfa-1	4,3 (1,5–4)	2,4 (1–3)
Alfa-2	13,2 (8–13)	7,2 (6–10)
Beta	13 (7–15)	7,1 (7–12)
Gama	6,1 (9–8)	3,4 (6–16)

**Tab. 2.** Stanovení FLC u pacienta po druhé transplantaci ledviny

FLC	
Lambda free (5,7–26,3 mg/l)	3010
Kappa free (3,3–19,4 mg/l)	31
Kappa/lambda (0,26–1,65)	0,01

FCL – free light chains (volné lehké řetězce)

a odlitkovou nefropatií). Pacient byl propuštěn, vrátil se do pravidelné dialýzy a byl předán do péče hematologického pracoviště. Po 3 měsících od transplantace byl pro infekční komplikace afunkční štěp odstraněn. Hematologická léčba navodila remisi onemocnění.

## Diskuze

Náš případ ukazuje na úskalí diagnostiky MM u pacientů s nezvratným selháním ledvin i na různé fenotypy tohoto onemocnění. Dosud nebyly navrženy doporučené postupy pro skrining MM ani u všeobecné populace, ani u pacientů na čekací listině k transplantaci ledviny. Proto jsou v tomto ohledu postupy předtransplantačního skriningu těchto pacientů závislé na transplantačním centru. Podezření na přítomnost MM vzniká v době, kdy dojde k poškození některého orgánu a klinickým projevům tohoto onemocnění (Tab. 3). V takovém případě doporučuje Mezinárodní pracovní skupina pro myelom (International Myeloma Working Group) u každého pacienta sadu základních laboratorních testů (Tab. 4). Ta spočívá ve zhodnocení krevního obrazu, renálních funkcí, iontogramu, celkové bílkoviny a průkazu MIG v séru nebo moči (5). AKI, ale i CKD tak může být jedním ze známek tohoto onemocnění. Jediný způsob, jak diagnostikovat příčinu CKD, je provedení biopsie ledviny. Biopsie vlastní ledviny je ale invazivní výkon, který má své komplikace, a proto je nutné jeho indikaci pečlivě zvážit. V případě CKD pátého

**Tab. 3.** Nejčastější projevy mnohočetného myelomu, které jsou indikací k dalšímu dovyšetření (Doporučení České myelomové skupiny 2023)

<b>1. Příznaky destrukce kostí:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ déle trvající, nevysvětlené bolesti páteře, obzvláště pokud jsou spojeny se zmenšením tělesné výšky, nebo bolesti jiných kostí</li> <li>■ osteoporóza, obzvláště u mužů anebo u premenopauzálních žen (tj. akcelerovaná)</li> <li>■ symptomy odpovídající kompresi míchy nebo kompresi kořenů míšních nervů</li> </ul>
<b>2. Projevy oslabené imunity a (nebo) zhoršené funkce kostní dřeně:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ opakované nebo dlouhodobé infekce</li> <li>■ anémie, typicky normochromní se sklonem k makrocytóze, případně spojená s leukopenií a trombocytopenií</li> <li>■ trvale vysoká hodnota sedimentace erytrocytů, zvýšená viskozita plazmy, případně zvýšená koncentrace celkové bílkoviny v séru</li> </ul>
<b>3. Renální dysfunkce</b>
<b>4. Hyperkalcemie</b>

**Graf 1.** Účinek chemoterapie na funkci štěpu a hladina volných řetězců lambda v séru

stupně jsou pro rizika spojená navíc s nízkou šancí na reparaci při pokročilém poškození vlastních ledvin biopsie prováděny jen zcela výjimečně. Z těchto důvodů u některých pacientů chybí biotický průkaz základní diagnózy onemocnění ledvin (6). Naopak ve většině případů se diagnóza stanovuje pouze na základě anamnézy a klinického obrazu. Recentní poznatky ale ukazují na vyšší zastoupení hereditárních onemocnění u pacientů kteří jsou vedeni s jinými diagnózami, které by odhalila právě biopsie (7). Diagnostika MG může být rovněž problematická, pokud je manifestace pouze renální a průběh onemocnění pomalý. V takovém případě je biopsie vlastních ledvin indikována zřídka a onemocnění nemusí být odhaleno.

V popisovaném případě pacient podstoupil dvě neúspěšné transplantace ledviny, než byla jeho základní choroba rozpoznána. Hlavní problém zpětně vidíme v absenci správné diagnózy po první transplantaci ledviny. Pozitivita myoglobulinu v imunohistochemickém průkazu je ve všech případech slabá a jednalo se o falešnou pozitivitu při nespecifické zkřížené reakci volných lehkých řetězců lambda (Obr. 3). Absence verifikované příčiny selhání vlastních ledvin nevedla k podezření na rekurenci, stejně jako nebylo pomýšleno na MM, a imunofluorescence tak provedena nebyla. V návaznosti na tento případ je již nyní imunofluorescence standardní součástí histologického vyšetření u pacientů s primární afunkcí štěpu tehdy, když není jasná příčina selhání vlastních ledvin.

Další problém spočívá v nejednotnosti předtransplantačních vyšetření zaměřených na screening MG. Na našem pracovišti se rutinně

**Tab. 4.** Doporučená vyšetření IMWG (International Myeloma Working Group) při podezření na mnohočetný myelom

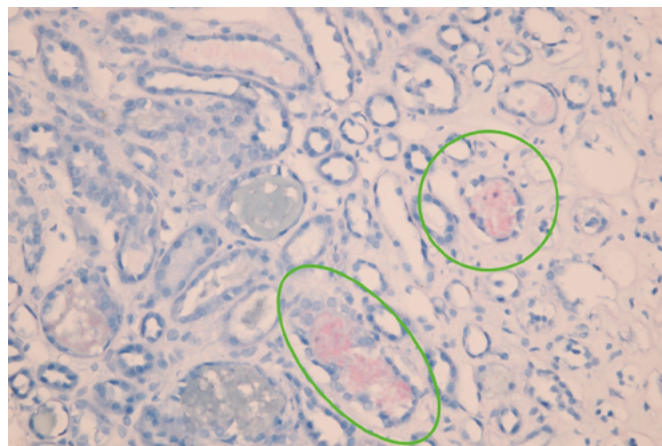
<b>1. Krevní obraz s diferencíalem</b>
<b>2. Zhodnocení renálních funkcí</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ urea, kreatinin v séru</li> <li>■ iontogram</li> <li>■ moč chemicky a sediment</li> <li>■ kvantitativní proteinurie za 24 hodin</li> </ul>
<b>3. Celková bílkovina a další látky v séru</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ beta-2-mikroglobulin</li> <li>■ LDH, CRP</li> </ul>
<b>4. Detekce monoklonálního imunoglobulinu</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ elektroforéza a imunofixace bílkovin séra a moči</li> <li>■ kvantitativní vyšetření imunoglobulinů v séru</li> <li>■ stanovení FLC v séru</li> </ul>

LDH – laktátdehydrogenáza, CRP – C-reaktivní protein, FCL – free light chains (volné lehké řetězce)

v rámci předtransplantačních vyšetření provádí ELFO séra. V tomto případě bylo ELFO séra u pacienta vyšetřeno dokonce opakovaně, a to jak před transplantací, tak v době stanovení diagnózy, v obou případech s negativním výsledkem. Až správná histologická diagnostika a následná imunofixace a stanovení FLC odhalily patologické množství a poměr lehkých řetězců. Tento případ tedy jasně demonstruje, že samotná ELFO séra není dostatečně senzitivní metodou ke stanovení MG. Sérologická vyšetření by měla být provedena při podezření na MG, a to pomocí kombinace ELFO, imunofixace a stanovení FLC (8).

Pokud je diagnóza MG stanovena před transplantací, mohou pacienti podstoupit transplantaci ledviny jen při splnění určitých podmínek. Pacienti s MGUS mohou být zařazeni do čekací listiny, ale je nutno u nich pravidelně monitorovat množství a typ MIG. V případě diagnózy MGRS před transplantací je situace obtížnější, protože onemocnění může ve štěpu rekurovat (9, 10). Několik studií doporučuje pro riziko rekurence léčit MGRS před transplantací ledviny. Recentní studie ale ukazuje na možnost individualizace načasování terapie u pacientů s ohledem na faktory, jako je typ dárce, forma postižení ledvin při MGRS a nebo doba na čekací listině (11). Naopak u pacientů s MM je situace jednoznačná – musí podstoupit léčbu a musí být navozena dlouhodobá remise onemocnění před transplantací (12). V našem centru jsme takto provedli transplantaci ledviny osmi pacientům s MM, kteří podstoupili transplantaci krevetvorných buněk. V případě, že bychom provedli správnou diagnostiku MG v době zařazování pacienta na čekací listinu k transplantaci, pacient by nebyl indikován. Další vyšetření by pravděpodobně odhalilo přítomnost MGRS anebo přímo MM.

**Obr. 3.** Imunohistochemický průkaz myoglobinu v bílkovinných válcích renálních tubulů. Patrná je velmi slabá pozitivita (slabě načervenalé zbarvení) válců v některých tubulech (označeno), která je nespecifická – hodnoceno jako negativní. Zvětšení 400x. Autor: MUDr. Martin Kment



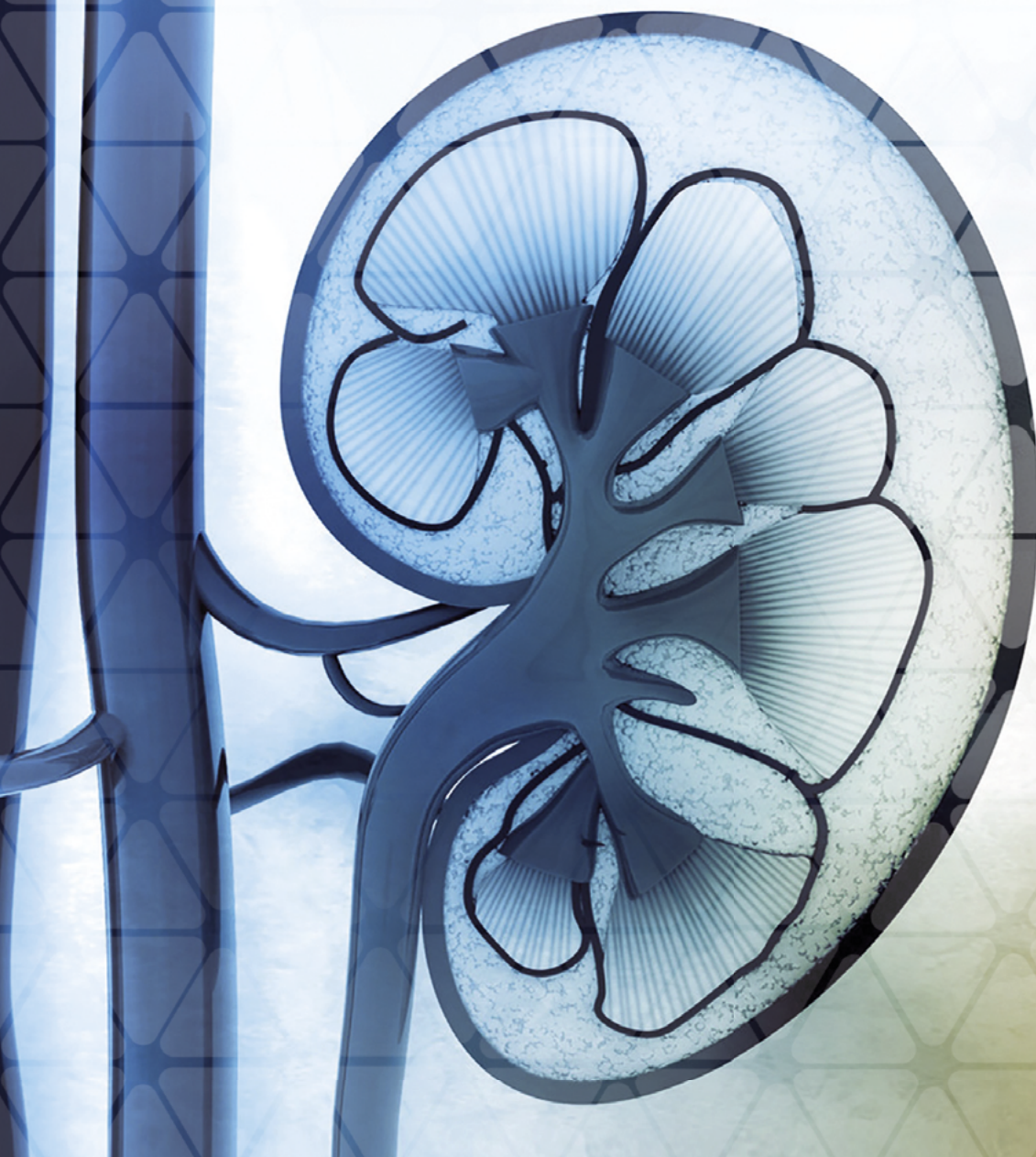
### Závěr

Náš případ ukazuje na problematiku stanovení základního onemocnění u pacientů, kteří jsou zachyceni ve stadiu konečného selhání funkce ledvin, a také upozorňuje na dodržování standardů histologických vyšetření a limity vyšetřování ELFO bílkovin. Lze proto doporučit u pacientů bez bioticky potvrzené příčiny chronického onemocnění ledvin doplnění elektroforézy séra s imunofixací, včetně vyšetření FLC, a to vždy před jejich zařazením na čekací listinu k transplantaci ledviny.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A **Projednání etickou komisí:** N/A.

### LITERATURA

1. Wisløff F, Andersen P, Andersson TR, et al. Has the incidence of multiple myeloma in old age been underestimated? The myeloma project of health region I in Norway. I. Eur J Haematol. 1991 Nov;47(5):333-7.
2. Keren DF, Schroeder L. Challenges of measuring monoclonal proteins in serum. Clin Chem Lab Med CCLM. 2016 Jun 1;54(6):947-61.
3. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia. 2009 Feb;23(2):215-24.
4. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. Clin Chem. 2002 Sep;48(9):1437-44.
5. Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP, et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Blood. 2011 May 5;117(18):4701-5.
6. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al. Renal Biopsy in 2015--From Epidemiology to Evidence-Based Indications. Am J Nephrol. 2016;43(1):1-19.
7. Genetics in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference - ScienceDirect [Internet]. [cited 2024 Mar 14]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253822002782>
8. Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. Mayo Clin Proc. 2006 Dec;81(12):1575-8.
9. Lum EL, Bunnapradist S. Current opinions in nephrology and hypertension: kidney transplantation in patients with plasma cell dyscrasias. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2019 Nov;28(6):573-80.
10. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. N Engl J Med. 2021 May 20;384(20):1931-41.
11. Sprangers B, Hegenbart U, Wetzels JFM. Kidney Transplantation in Patients With Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. Transplantation. 2023 May 1;107(5):1056-68.
12. Huskey JL, Heilman RL, Khamash H, Fonseca R. Kidney Transplant in the Era of Modern Therapy for Multiple Myeloma. Transplantation. 2018 Dec;102(12):1994.



# Freelite<sup>®</sup>

stanovení volných lehkých řetězců (FLC)

## **PRO VČASNÉ ROZPOZNÁNÍ RIZIKA POŠKOZENÍ LEDVIN**

- záchyt pacienta s myelomem a jinými gamapatiemi
- rozpoznání rizika myelomové ledviny
- rychlé odhalení nefrotoxických FLC může zabránit nevratnému poškození ledvin

# Deficiencia adenosín-deaminázy 2. typu (DADA2) – prvé skúsenosti na Slovensku: kazuistiky

**Barbora Balažiová<sup>1</sup>, Peter Čižnár<sup>1</sup>, Miroslava Pozdechová<sup>2</sup>, Dušana Genšor<sup>3</sup>, Viktória Halušková<sup>4</sup>, Ivana Hulínková<sup>1</sup>, Peter Švec<sup>2</sup>, Miloš Jeseňák<sup>3</sup>, Hana Grombiříková<sup>5</sup>, Tomáš Freiburger<sup>5</sup>, Eva Froňková<sup>6</sup>, Giorgia Bucciol<sup>7</sup>, Isabelle Meyts<sup>7</sup>, Tomáš Dallos<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Detská klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského (LF UK) a Národného ústavu detských chorôb (NÚDCH), Bratislava

<sup>2</sup>Transplantačná jednotka kostnej drene Kliniky detskej hematológie a onkológie LF UK a NÚDCH, Bratislava,

<sup>3</sup>Klinika detí a dorastu a Klinika pneumológie a ftizeológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin, Oddelenie klinickej imunológie a alergológie, Univerzitná nemocnica Martin

<sup>4</sup>Oddelenie detskej onkológie a hematológie Detskej fakultnej nemocnice Košice

<sup>5</sup>Genetická laboratoř Centra kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno, Ústav klinické imunologie a alergologie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

<sup>6</sup>Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

<sup>7</sup>Laboratory of Inborn Errors of Immunity, Department of Microbiology, Immunology and Transplantation, KU Leuven, Leuven, Belgicko

Deficiencia adenosín-deaminázy 2. typu (DADA2) je autoinflamačné ochorenie, ktoré bolo identifikované v roku 2014 ako monogénová príčina systémovej vaskulitídy charakteru polyarteritis nodosa, s prejavom febrilit, livedo racemosa, periférnych nekroz a skorého vzniku cievnych mozgových príhod. Za ostatných 10 rokov sa poznanie o fenotypovom spektre DADA2 značne rozšírilo. 378 prípadov doposiaľ publikovaných v svetovej literatúre radí DADA2 k zriedkavým ochoreniam, ale reprezentujú iba zlomok z celosvetovo odhadovaných 35 000 postihnutých jedincov (odhadovaná prevalencia ~ 1 : 222 000). Predstavujeme kazuistiky prvých 3 slovenských pacientov s geneticky aj laboratórne potvrdeným ochorením DADA2. Ilustrujú 3 krajné fenotypy tejto choroby – inflamatórne-vaskulopatický, imunodeficientný a hematologický, ktoré sa v niektorých charakteristikách prelínajú. Naša skúsenosť potvrdzuje nutnosť interdisciplinárnej starostlivosti a multimodálnej liečby tohto ochorenia. Vzhľadom na veľmi heterogénny klinický obraz je dôležité zvyšovať povedomie o DADA2, keďže aj v našej populácii je možné predpokladať výskyt doposiaľ nediagnostikovaných pacientov.

**Kľúčová slová:** deficiencia adenosín-deaminázy 2. typu (DADA2), vaskulopatia, imunodeficiencia, čistá aplázia červených krviniek (pure red cell aplasia – PRCA).

## Deficiency of adenosine deaminase type 2 (DADA2) – first experiences in Slovakia: case reports

Deficiency of adenosine deaminase type 2 (DADA2) is an autoinflammatory disease identified in 2014 as a monogenic cause of systemic vasculitis resembling polyarteritis nodosa, with fever, livedo racemosa, peripheral necrosis, and early-onset stroke. Over the past 10 years, the knowledge of the phenotypic spectrum of DADA2 has expanded considerably. With 378 cases

published so far in the world literature, DADA2 is considered a rare disease, but known cases represent only a fraction of the estimated 35,000 affected individuals worldwide (estimated prevalence ~ 1:222 000).

We present the first 3 Slovak patients with genetically and biochemically confirmed DADA2. They illustrate 3 very distinct phenotypes of this disease – inflammatory-vasculopathic, immunodeficient and haematological that overlap in some characteristics. Our experience confirms the need for interdisciplinary care and multimodal treatment of this disease. Given the very heterogeneous clinical picture, it is important to raise awareness of DADA2, as more undiagnosed patients can be expected in our population.

**Key words:** deficiency of adenosine deaminase type 2 (DADA2), vasculopathy, immunodeficiency, pure red cell aplasia (PRCA).

## Úvod

Deficiencia adenosín-deaminázy 2. typu (DADA2) je nedávno rozpoznané, autoinflamačné, monogénovo-podmienené ochorenie s autozómovou recesívnou dedičnosťou (1). Vzniká v dôsledku biialelických variantov génu ADA2, ktoré vedú k redukcii až úplnej deficiencii aktivity enzýmu adenosín-deamináza 2 (ADA2) (2, 3). Prejavuje sa veľmi variabilným klinickým obrazom s 3 krajnými klinickými fenotypmi – inflamatórne-vaskulopatickým, imunodeficientným a hematologickým (4, 5). Spektrum príznakov sa môže u postihnutých jedincov značne prelínať (6).

DADA2 sa zvyčajne manifestuje v detstve. K prvým prejavom ochorenia však ojedinele môže dôjsť aj v dospelosti. Spomedzi 378 v literatúre zdokumentovaných prípadov sa 8,5 % pacientov manifestovalo po 18. roku života. Najstarším pacientom bol 59-ročný muž, u ktorého sa ochorenie prejavilo kožnými ulceráciami na dolných končatinách (7).

Vzhľadom na raritný výskyt a rôznorodé klinické prejavy ostáva toto ochorenie často dlho nerozpoznané. Pacienti s DADA2 tak môžu byť sledovaní s inými podobnými diagnózami v rôznych špecializovaných ambulanciách pre deti aj dospelých.

Výskyt DADA2 na území Slovenska nebol doposiaľ opísaný. V tejto práci prezentujeme kazuistiky prvých troch slovenských pacientov, u ktorých sa vďaka medziodborovej spolupráci potvrdila diagnóza DADA2, čo bolo predpokladom adekvátnej liečby a kľúčom k zlepšeniu ich prognózy a kvality života. Ich individuálne príbehy zdôrazňujú potrebu zväziť diagnózu DADA2 v rámci diferenciálnej diagnostiky rôznych hematologických, imunologických, reumatologických, neurologických, ale aj iných ochorení.

## Kazuistiky

U prvých troch slovenských pacientov sa ochorenie manifestovalo odlišným, ale zároveň typickým fenotypom pre DADA2. U každého pacienta vyslovil podozrenie na toto ochorenie iný špecialista, a tiež sa uplatnili rozdielne terapeutické prístupy špecifické pre daný klinický a laboratórny obraz ochorenia. U každého pacienta išlo o prvý výskyt ochorenia v rodine bez známej konsangvinity. Demografické a klinické údaje pacientov uvádzame v tabuľke 1.

### Kazuistika 1 (inflamatórne-vaskulopatický fenotyp)

Dievča s fyziologickou perinatálnou anamnézou a primeraným psychomotorickým vývojom bolo prvýkrát hospitalizované pre autoimunitnú hemolytickú anémiu ťažkého stupňa (Hb 64 g/l) s viazanou polyšpecifickou anti-erytrocytovou protilátkou vo veku 8 mesiacov.

Liečba systémovými kortikosteroidmi viedla k promptnej úprave anémie a ústupu klinických ťažkostí. Po ukončení kortikoterapie (11. mesiac života) sa objavil generalizovaný makulo-papulózny exantém (Obr. 1), ktorý dermatológ hodnotil ako polymorfo-nodulárnu vaskulitídu. Za účelom bližšej diagnostiky bolo odporúčané histologické vyšetrenie kože, s ktorým rodičia nesúhlasili. Kožné prejavy pretrvávali počas ďalších 10 mesiacov a opakovane recidivovali po ukončení systémovej kortikoterapie.

V 21. mesiaci života sa k exantému pridružila bolesť dlaní a plosiek nôh, pre ktoré dieťa odmietalo chodiť. Súčasne sa potvrdila trvalo zvýšená zápalová aktivita (CRP 50 – 80 mg/l) bez klinických a laboratórnych známk infekcie.

Pacientka bola v 23. mesiaci života hospitalizovaná na ďalšom pediatrickom pracovisku pre intermitentné febrility do 38,5 °C a progresiu bolestí akier spolu so zvýraznením exantému, ktorý nadobudol livedoidný charakter a neskôr bol hodnotený ako livedo racemosa (Obr. 1). Klinicky bola prítomná mierna splenomegália, nález na periférnych kĺboch bol v tom čase detským reumatológom hodnotený ako možná frustná polyartritída. Laboratórne sa zaznamenal ďalší vzostup zápalových parametrov (CRP 109 mg/l), ktoré nereagovali na antibiotickú liečbu. Vzhľadom na febrility, predpokladanú polyartritídu, splenomegáliu a pretrvávajúci systémový zápal bez iného vysvetlenia reumatológ stav hodnotil ako systémovú juvenilnú idiopatickú artritídu (SJA) a indikoval pulznú intravenóznú terapiu metylprednizolónom a následne pokračujúcu perorálnu kortikoterapiu a antireumatickú liečbu metotrexátom. Po úvodnej dobrej terapeutickú odpovedi došlo pri redukcii dávky kortikoidov opätovne k zvýrazneniu systémového zápalu, ktorý pretrvával aj po zmene antireumatickej liečby na cyklosporín A. Pre netypický priebeh a nedostatočnú odpoveď na liečbu bolo indikované molekulo- genetické vyšetrenie s podozrením na možnú monogénovo podmienenú imúnnu dysreguláciu.

V 28. mesiaci života bolo dieťa s pokračujúcimi intermitentnými subfebrilitami až febrilitami odoslané na hospitalizáciu na ďalšie pracovisko. Napriek pretrvávajúcim bolestiam nebola artritída klinicky ani sonograficky zjavná, akrálne artralgie neurológ prehodnotil ako dysestézie, resp. hyperpatické taktilné reakcie pri pravdepodobnej periférnej neuropatii. Laboratórne pretrvával systémový zápal (CRP 75 mg/l, sérový amyloid – SAA 341 mg/l). Doplnené diferenciálno-diagnostické vyšetrenia boli bez klinicky významných odchýlok (imunofenotypizácia leukocytov periférnej krvi, sonografia brušných orgánov, kardiologický, oftalmologický a ORL nález vrátane vyšetrenia sluchu). Zhodnotením

**Tab. 1.** Charakteristika pacientov s DADA2 (fenotyp, genotyp, enzymatická aktivita enzýmu ADA2 a terapia)

		Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3			
POHLAVIE		žena	muž	muž			
DOMINANTNÝ FENOTYP		INFLAMATÓRNE-VASKULOPATICKÝ	IMUNODEFICIENTNÝ (COVID-like)	HEMATOLOGICKÝ (PRCA)			
PRVÉ PREJAVY	klinika	autoimúna hemolytická anémia	akútna neurologická symptomatológia	kritická anémia so šokovým stavom			
	vek	8 mesiacov	4,4 roka	6 týždňov			
FENOTYP <sup>‡</sup>	inflatórne-vaskulopatický	febrility (do 38,5 °C) systémový zápal (CRP 50 – 109 mg/l) multiformný erytém/livedo racemosa periférna neuropatia artralgie	subfebrility – febrility (37,5 – 38 °C) systémový zápal (CRP 23 – 63 mg/l) livedo racemosa	—			
	imuno-deficientný	porucha diferenciácie B-lymfocytov s deficitom pamäťových B-lymfocytov	intratekálna reaktivácia VZV s akútnou neurologickou symptomatológiou <sup>‡</sup> B-lymfopénia panhypogamaglobulinémia porucha protilátkovej imunity porucha diferenciácie B-lymfocytov s absenciou pamäťových B-lymfocytov ekzém	porucha diferenciácie lymfocytov s deficitom pamäťových B- aj T-lymfocytov			
	hematologický	autoimúna hemolytická anémia <sup>‡</sup> mierna splenomegália	generalizovaná lymfadenopatia splenomegália	čistá aplázia červených krviniek (PRCA) autoimúna hemolytická anémia			
POTVRDENIE DIAGNÓZY – vek		2,3 roka	5,8 roka	7 mesiacov			
GENOTYP	klinický význam <sup>‡</sup>	c.140G>C(p.Gly47Ala) (8)	trieda 5	c.506G>A(p.Arg169Gln) (9)	trieda 5	c.1196G>A(p.Trp399*) (11)	trieda 4
		c.881+1G>C	nový variant	c.505C>T(p.Arg169Trp) (10)	trieda 4	c.1196G>A(p.Trp399*) (11)	trieda 4
AKTIVITA ENZÝMU ADA2		-1U/L (absentujúca)	3,1 U/L (veľmi nízka)	-11,2 U/L (absentujúca)			
EFEKTÍVNA TERAPIA		inhibícia TNF-α (etanercept)	substitúcia IVIG inhibícia TNF-α (etanercept)	transplantácia hematopoetických kmeňových buniek			

ADA2 – enzým adenozin-deamináza 2, COVID – bežná variabilná imunodeficiencia, PRCA – „pure red cell aplasia“, čistá aplázia červených krviniek, CRP – C-reaktívny proteín, VZV – varicella zoster vírus, TNF-α – tumor nekrotizujúci faktor-α, IVIG – intravenózne imunoglobulíny. <sup>‡</sup>delenie fenotypových prejavov adaptované podľa Kendall a kol., 2020 (25), \*klinický prejav prítomný iba v čase manifestácie, <sup>‡</sup>predpokladaný klinický význam genetických variantov podľa ClinVar/Infevers: trieda 5 = patogénny, trieda 4 = pravdepodobne patogénny, trieda 3 = nejasného významu, trieda 2 = pravdepodobne benigný, trieda 1 = benigný

**Obř. 1.** Multiformný erytém a livedo racemosa – obraz kožnej vaskulitídy pri DADA2 u pacientky 1

dovtedajšieho priebehu, klinického obrazu a laboratórných vyšetrení druhý detský reumatológ diagnózu SJIA u pacientky nepotvrdil a vyslovil klinické podozrenie na DADA2.

Molekulovo-genetická analýza (NGS) identifikovala jeden patogénny missense variant génu ADA2 c.140G>C(p.Gly47Ala) (8). Pre autozómovo recesívnu dedičnosť DADA2 bola pacientka zhodnotená ako nosička jednej patologickkej alely. Na základe pretrvávajúceho klinického podozrenia bola indikovaná rozšírená bioinformatická analýza, ktorá odhalila druhý, dovtedy neznámy variant génu ADA2 (c.881+1G>C). Uvedený nový variant bol softvérovo predikovaný ako poškodzujúci mechanizmom zníženia efektivity splicingu génu (o 89 %). Segregačná analýza rodičov potvrdila bialelickú distribúciu variantov. Diagnóza a kauzalita novozisteného variantu bola definitívne potvrdená vyšetrením enzymatickej aktivity enzýmu ADA2, ktorá u pacientky úplne absentovala (-1 U/L).

Za účelom komplexného zhodnotenia ďalších možných fenotypových prejavov pri DADA2 sa realizovali doplnkové vyšetrenia. MRI mozgu nepreukázalo známky prekonanej klinicky nemej cievnej mozgovej príhody. Rozšírený imunologický profil odhalil miernu poruchu protilátkovej imunity s deficitom pamäťových B-lymfocytov, bez celkovej lymfopénie alebo hypogamaglobulinémie. Klinicky sa však zaznamenal častejší výskyt respiračných infekcií. Zachytený bol taktiež zvýšený podiel CD21low B-buniek.

U pacientky bola indikovaná liečba inhibítorom tumory nekrotizujúceho faktora  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) – etanercept, ktorá už v priebehu 2 mesiacov viedla ku kompletnej úprave zápalových parametrov a regresii vaskulitických prejavov. Po 5 mesiacoch biologickej liečby bolo možné úplné vysadenie kortikoterapie. V priebehu 20 mesiacov liečby bolo dieťa okrem pretrvávajúceho mierneho livedo racemosa bez klinických ťažkostí a nedošlo k vývoju náhlejšej mozgovej príhody.

## Kazuistika 2 (imunodeficientný CVID-like fenotyp)

4,5-ročný chlapec bol akútne hospitalizovaný pre náhly vznik diplopie a poruchy stability. Jeho osobná a rodinná anamnéza boli bez pozoruhodností, za ostatné 4 týždne nemal vážnejší úraz, nebol chorý ani očkovaný. Pred rokom prekonal ovčie kiahne s dominantným kožným prejavom v tvári a na očných mihalniciach. Pri prijíme na hospitalizáciu bol afebrilný, v neurologickom náleze dominoval konvergentný strabizmus, mióza, pravostranný nystagmus s úklonom hlavy doprava. Neurológ stav hodnotil ako paleocerebelárny syndróm s poruchou okulomotoriky aj s centrálnou léziou nervus facialis a nervus hypoglossus vpravo. Laboratórne bola zistená hranične zvýšená zápalová aktivita (CRP 11 mg/l), mierna lymfopénia ( $1,2 \times 10^9/l$ ) bez celkovej leukopénie a prechodná trombocytopenia ľahkého stupňa ( $114 \times 10^9/l$ ). CT mozgu bolo bez nálezu štrukturálnych zmien, ale MRI vyšetrenie odhalilo akútnu mezencefalickú léziu veľkosti  $6 \times 7 \times 7$  mm parasagitálne vľavo nešpecifického obrazu (Obr. 2), ktorej lokalizácii zodpovedala neurologická symptomatológia. Likvor bol biochemicky negatívny s fyziologickou oligocytózou, nebola prítomná intratekálna oligoklonálna syntéza ani protilátky špecifické pre autoimunitné encefalitídy. U pacienta bola indikovaná pulzná liečba metylprednizolónom s následným prechodom na perorálnu kortikoterapiu. Serologický nález pozitívnej autochtónnej produkcie anti-VZV IgG protilátok v likvore potvrdil intratekálnu reaktiváciu varicella-zoster vírusu, do liečby sa pridal intravenózný acyklovir. Neurologický status sa na liečbe promptne upravil, terapia sa po 2 týždňoch ukončila a na kontrolnom MRI s odstupom 5 mesiacov sa mezencefalická lézia už nezobrazila.

Po ukončení kortikoterapie sa však u pacienta začali objavovať nepravidelné subfebrility až febrility do  $38^\circ\text{C}$  s trvalo zvýšenou zápalovou aktivitou (CRP 53 – 63 mg/l). V klinickom obraze bola prítomná splenomegália, generalizovaná lymfadenopatia a mierne livedo racemosa. Zvýšená zápalová aktivita pretrvávala aj po empirickom preliečení antibiotikami. V imunologickom profile sa zistila porucha imunity podobná bežnej variabilnej imunodeficiencii (CVID-like) s nálezom B-lymfopénie ( $0,04 \times 10^9/l$ ) a miernej pan-hypogamaglobulinémie (IgG 4,1 g/l, IgM 0,21 g/l, IgA 0,23 g/l) s poruchou protilátkovej imunity. Imunofenotypizácia lymfocytov preukázala poruchu diferenciácie B-lymfocytov s absenciou pamäťových B-lymfocytov. Taktiež sa zachytil zvýšený podiel špecifickej populácie CD21low B-buniek. Imunológ u pacienta začal pravidelnú substitúciu imunoglobulínov, ale súčasne indikoval molekulo-genetické vyšetrenie panelu génov asociovaných s imunodeficienciou.

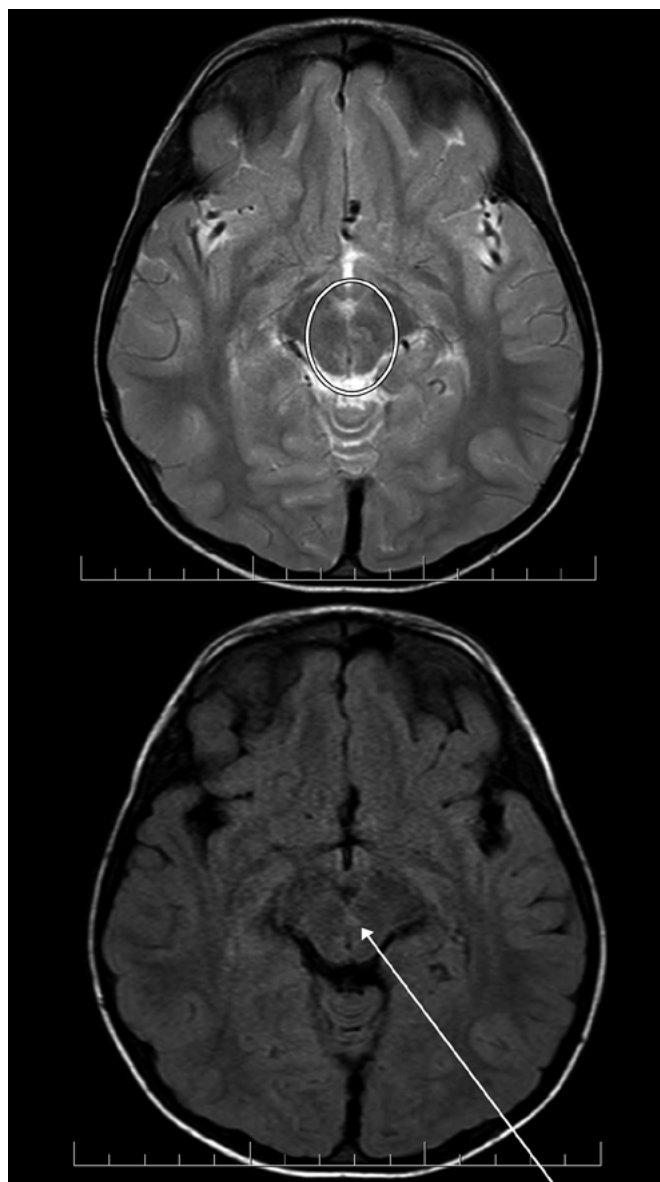
Napriek uvedenej liečbe febrility a systémový zápal pretrvávali. V rámci ďalšej diferenciálnej diagnostiky sa realizovala séria vyšetrení

(široké mikrobiologické analýzy, ORL a stomatologické vyšetrenie, biopsia kostnej drene a kontrolná lumbálna punkcia, PET-CT), ktoré nepotvrdili infekčný fokus ani malý proces. CT-vyšetrenie brucha zobrazilo zväčšenú slezinu (+5 cm) s viacerými drobnými hypodenznými ložiskami charakteru možných septických embolizácií. Negatívne echokardiografické vyšetrenie spolu s opakovane sterilnými hemokultúrami vylúčili infekčnú endokarditídu.

Pacient bol s pretrvávajúcim systémovým zápalom (CRP 23 – 49 mg/l, sérový amyloid – SAA 59 – 188 mg/l) ďalej sledovaný imunológom. Na pravidelnej substitúcii imunoglobulínov bol v ďalšom priebehu afebrilný, klinicky asymptomatický (s výnimkou ekzému na koži), bez zvýšenej chorobnosti.

Molekulo-genetické vyšetrenie identifikovalo 2 varianty génu ADA2 v heterozygotnom postavení: missense patogénny variant c.506G>A(p.Arg169Gln) (9) a druhý, v tom čase neznámy variant c.505C>T(p.Arg169Trp) (10), ktorý bol podľa ACMG kritérií (11) hodnotený

**Obr. 2.** Akútna mezencefalická lézia (vľavo MRI T2-váženie – lézia s diskretne zvýšeným signálom, vpravo difúziou vážené MRI zobrazenie – DWI – lézia s reštrikciou difúzie) – primomanifestácia DADA2 u pacienta 2



ako pravdepodobne patogénny. Enzymatická analýza verifikovala veľmi nízku aktivitu enzýmu ADA2 (3,1 U/L), čím sa potvrdila diagnóza DADA2, ako aj kauzalita nového variantu.

U pacienta bola vzhľadom na pretrvávajúci systémový zápal a súčasne aj ako prevencia vývoja cievnych mozgových príhod indikovaná imunosupresívna liečba TNF- $\alpha$  inhibítorm (etanercept). Už po mesiaci biologickej liečby sa zápalové parametre upravili do normy, pacient vzhľadom na dokázanú humorálnu imunodeficienciu pokračoval v pravidelnej substitúcii imunoglobulínov. V priebehu nasledujúcich 4 rokov bol na liečbe TNF- $\alpha$  inhibítorm klinicky bez ťažkostí, nedošlo k vývoju cievnej mozgovej príhody, imunodeficiencia v dôsledku poruchy diferenciácie B-lymfocytov pretrváva.

### Kazuistika 3 (hematologický fenotyp)

Šesťtýždňový chlapec bol akútne hospitalizovaný pre poruchu vedomia (GCS 10 bodov). Išlo o 3. dieťa z 3. fyziologickej gravidity, narodené v termíne, sekciou pre nepostupujúci pôrod, s dobrou popôrodnou adaptáciou. Pri prijíme bolo dieťa chabé, výrazne bledé, tachykardické, tachypnoické, hyposaturované (saturácie O<sub>2</sub> 82 – 85 %), postonkávalo. Klinicky nebola prítomná horúčka ani iné známky infekcie, dieťa nemalo krvácavé prejavy. Fyziognomicky nevykazovalo známky syndromologickej stigmatizácie.

Laboratórne sa zaznamenala kritická normocytová normochrómna anémia (Hb 18 g/l, HtK 0,05 %, Ery 0,51  $\times 10^{12}/l$ ) pri retikulocytopenii, neboli prítomné prejavy hemolýzy, Coombsove testy boli negatívne. Ostatné krvné línie boli vo fyziologickom rozmedzí, leukogram bez neutropénie. V rámci biochemickej analýzy dominoval rozvrat vnútorného prostredia s ťažkou laktátovou acidózou (pH 7,24, laktát 9,8 mmol/l), hyperglykémiou, hepatopatiou, azotémiou a s hypokoagulačným stavom. Echokardiografické vyšetrenie preukázalo dilatáciu ľavej komory srdca. Úvodne bola dieťaťu podaná objemová resuscitácia fyziologickým roztokom, následne transfúzia erytrocytov (0 RhD negat.) a aplikovaná oxygénoterapia. Vzhľadom na šokový stav, respiračné a metabolické zlyhávanie spolu s obrazom ľavostrannej kardiálnej dekompenzácie bolo dieťa umiestnené na jednotku intenzívnej starostlivosti, kde mu bola podaná druhá transfúzia erytrocytov. Klinický stav ako aj laboratórne parametre pacienta sa po hemosubstitúcii v priebehu niekoľkých dní upravili.

Pre úvodnú metabolickú dekompenzáciu bol konzultovaný metabológ, ktorý vyhodnotil laboratórny rozvrat ako dôsledok tkanivovej hypoxie organizmu pri extrémne ťažkej anémii. Po stabilizácii stavu sa zrealizovalo vyšetrenie kostnej drene, ktoré potvrdilo absenciu erytropoézy, pri fyziologickom vývoji ostatných krvných zložiek a mierne stimulovanej granulopoéze (Obr. 3). Vzhľadom na izolovanú apláziu červených krviniek, vysoké koncentrácie feritínu a erytropoetínu hematológ vyjadril podozrenie na Blackfan-Diamondovu anémiu (DBA); nebola však prítomná typická kraniofaciálna dysmorfia, abnormity palca či urogenitálneho traktu. Molekulovo-genetické vyšetrenie diagnózu DBA nepotvrdilo, hematológ preto indikoval rozšírenie analýzy na NGS panel génov asociovaných s vrodenými poruchami kostnej drene.

Pacient v ďalšom priebehu vyžadoval opakované transfúzie erytrocytov s postupne sa skracujúcimi intervalmi medzi podaniami (à 6

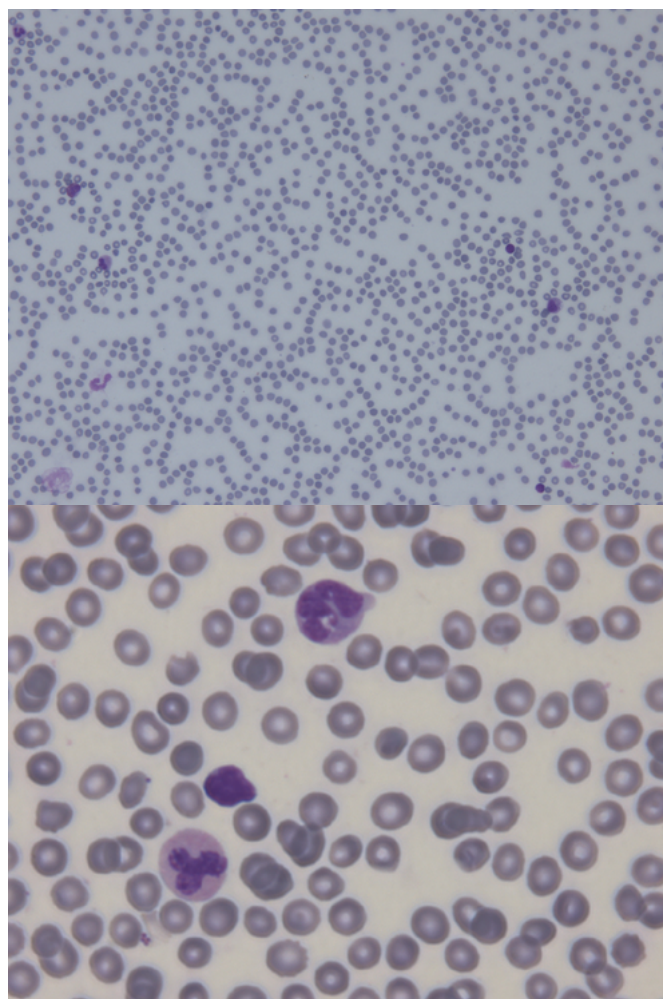
týždňov až na à 2 – 3 týždne). V dôsledku preťaženia železom sa aj napriek doplnkovej chelatačnej liečbe postupne vyvíjala sekundárna hyperferitinémia, mierna hepatopatia a nefropatia. Priebeh ochorenia bol hodnotený ako refraktérny.

Vo veku 7 mesiacov pacienta bol doručený výsledok molekulovo-genetickej analýzy, ktorá odhalila homozygotne prítomný pravdepodobne patogénny variant génu ADA2 – c.1196G>A(p.Trp399\*) (12). Absentujúca aktivita enzýmu ADA2 (-11,2 U/L) potvrdila diagnózu DADA2 s fenotypom zlyhania kostnej drene v podobe čistej aplázie červených krviniek.

V rámci prešetrenia fenotypového spektra pri DADA2 sa realizovali ďalšie ciele vyšetrenia: v imunologickom profile sa zaznamenala porucha diferenciácie lymfocytov (deficit pamäťových B- aj T-lymfocytov pri zvýšenom podiele naivných B-lymfocytov) bez celkovej lymfopénie. Tranzientná mierna hypogamaglobulinémia (IgG 3,58 g/l v 11. mesiaci života) sa neskôr spontánne upravila. Pacient nemal známky vaskulopatie, MR-AG vyšetrenie mozgu nevykazovalo známky vaskulitídy veľkých ciev CNS.

Vzhľadom na potvrdenú diagnózu DADA2 bola imunológom indikovaná imunosupresívna liečba TNF- $\alpha$  inhibítorm (etanercept). Tá však podľa očakávania nevedla k zlepšeniu hematologických parametre

**Obr. 3.** Čistá aplázia červených krviniek – najčastejší hematologický prejav pri DADA2 (cytomorfologický obraz hypocelulárnej kostnej drene s absenciou prekursorov erytropoézy u pacienta 3 – farbenie May-Grünwald)



trov a pacient bol vzhľadom na refraktérnosť cytopénie po vyčerpaní terapeutických možností indikovaný na alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek (HSCT).

Vo veku 2,2 roka pacient dostal alogénny štep kostnej drene s použitím myeloablatívneho prípravného režimu (treosulfan, fludarabín, thiotepa + alemtuzumab). Po konzultácii špecializovaného zahraničného pracoviska (Oddelenie mikrobiológie, imunológie a transplantológie, KU Leuven, Belgicko) bol za vhodného darcu vybraný otec s HLA zhodou 9/10 – heterozygotný nosič patogénneho variantu. Adekvátne príhojenie štepu sa okrem zlepšenia hematologických parametrov a plného darcovského chimérizmu prejavilo aj potransplantačnou úpravou aktivity enzýmu ADA2 (19,7...30,7 U/L).

Už 1 mesiac po HSCT bol zaznamenaný pokles parametrov krvného obrazu, dominovala neutropénia ťažkého stupňa (ANC 230 buniek/ $\mu$ L) s nutnosťou intermitentného podávania granulocyty stimulujúcich rastových faktorov (G-CSF). Zhoršená funkcia štepu korelovala s postupným nárastom autológnej krvotvorby (príjemca 2,8...43 %). Šesť mesiacov po HSCT pacient prekonal infekciu parainfluenzou 4 s následným vývojom fulminantnej autoimunitnej hemolytickej anémie (AIHA), ktorá vyžadovala agresívnu multimodálnu liečbu (kortikosteroidy, rituximab, intravenózne imunoglobulíny, sirolimus, daratumumab). Prevala autológnej hemopoézy v kostnej dreni (príjemca 71...90,5 %) spolu s opätovným poklesom aktivity enzýmu ADA2 (5,9 U/L) svedčali pre zlyhanie štepu a AIHA bola vyhodnotená ako pravdepodobný prejav reaktívacie základného ochorenia.

U pacienta bola pre sekundárne zlyhanie štepu indikovaná druhá alogénná transplantácia krvotvorných buniek: vo veku 2,9 rokov dostal po prípravnom myeloablatívnom režime štep periférnych krvotvorných buniek od nepríbuzenskej HLA-zhodnej darykyne. Druhý potransplantačný priebeh bol sprevádzaný ďalšími komplikáciami (metapneumovírusová a adenovírusová infekcia, engraftment syndróm, akútna GvHD až s vývojom syndrómu aktivácie makrofágov). Až s pomocou multimodálnej imunosupresívnej liečby (kortikosteroidy, cyklosporín A, anakinra) sa celkový stav postupne stabilizoval. Na 60. deň po HSCT bol prepustený v dobrom klinickom stave na udržiavacej imunosupresívnej liečbe ruxolitínibom (inhibitor JAK1 a JAK2-kináz) a cyklosporínom A, antiinfekčnej a doplnkovej terapii. Ďalej je sledovaný ambulantne, aktuálne už po vysadení imunosupresie s vyhovujúcimi parametrami krvného obrazu. Plný darcovský chimérizmus a fyziologická aktivita enzýmu ADA2 (61 U/L) potvrdzujú dobrú toleranciu a plnú funkčnosť darcovského štepu.

## Diskusia

Presnú identifikáciu monogénovo podmienených autoinflamačných ochorení umožnili len relatívne nedávno sofistikovane molekulo-genetické vyšetrovacie metódy. Napriek ich krátkej histórii sú vďaka dostupnosti cielenej liečby (blokád TNF- $\alpha$  ev. interleukínu 1), ktorá efektívne potláča inak nekontrolovanú zápalovú reakciu, dobrým príkladom úspechov modernej medicíny. Raritný výskyt, a teda aj nízke povedomie o týchto ochoreniach však často bránia včasnemu stanoveniu diagnózy, ktorá umožňuje ciele, efektívnu, patogenetickú liečbu.

DADA2 je jedno z týchto nedávno rozpoznaných autoinflamačných ochorení (2, 3), ktoré má jedinečnú patogenézu s veľmi rôznorodým fenotypom. Doteraz publikovaných 378 prípadov predstavuje iba zlomok z predpokladaných 35 000 celosvetovo postihnutých jedincov (13). Možno predpokladať, že veľa jedincov s DADA2 ostáva nerozpoznaných, resp. sú kvôli širokej variabilite fenotypu liečení pre inú diagnózu v rôznych špecializovaných ambulanciách pre deti, prípadne aj pre dospelých.

V našej práci sme opísali prvých 3 slovenských pacientov s DADA2 s ich rôznorodými príznakmi a ich komplikovanú cestu k správnej diagnóze. Okrem známych patogénnych variantov sme identifikovali dva nové varianty génu ADA2, pri ktorých sme na základe funkčného deficitu ADA2 preukázali ich patogenitu. Súčasne sme zdokumentovali efektívnu terapeutickú prístupov individuálne cieleň na klinické prejavy každého pacienta.

Ochorenie sa u všetkých našich 3 pacientov manifestovalo vo včasnom detskom, resp. predškolskom veku (6 týždňov – 4,4 roka života), čo zodpovedá typicky včasnej manifestácii monogénových autoinflamačných ochorení. Je potrebné mať na pamäti, že prvé symptómy DADA2 sa môžu objaviť aj v dospelosti (8,5 % pacientov sa manifestuje po 18. roku života) (14). Aktuálne najstarším zdokumentovaným pacientom je 59-ročný muž s vývojom kožných ulcerácií na dolných končatinách (7).

V rámci klinického obrazu sa pacienti medzi sebou významne odlišovali, a teda aj boli sledovaní inými špecialistami (reumatológ, imunológ, hematológ). Svojim dominantným klinickým prejavom ilustrujú tri krajné fenotypy klinického spektra pri DADA2 – inflamatórne-vaskulopatický, imunodeficientný a hematologický (Tab. 1). U každého z pacientov však boli v menšej miere zastúpené aj prejavy z iných častí fenotypového spektra. Takéto prelínanie fenotypových prejavov je pre DADA2 do istej miery typické. Recentné práce preto uprednostňujú pohľad na klinické prejavy DADA2 ako na kontinuum celého spektra príznakov (6).

Molekulovo-genetické vyšetrenie bolo u všetkých detí kľúčom k stanoveniu diagnózy. Markantný pokrok v genetickej analýze a dostupnosť NGS-panelov vyšpecifikovaných pre jednotlivé poruchy výrazne zjednodušuje diagnostiku zriedkavých ochorení. DADA2 sa vzhľadom na vysoko variabilný fenotyp stala súčasťou rôznych reumatologických, imunologických či hematologických NGS-panelov (15). Raritný výskyt a s tým súvisiaca chýbajúca klinická skúsenosť v praxi často spôsobujú, že sa na diagnózu DADA2 hneď nemyslí. Naša skúsenosť potvrdzuje, že DADA2 je potrebné zvážiť u pacientov s prejavmi systémového zápalu a vaskulopatie; u jedincov s imunodeficienciou, a to najmä ak sa spája aj s inými fenotypovými prejavmi (v našom prípade systémový zápal, vaskulopatia a benígna lymfoproliferácia); ako aj pri rôznych hematologických poruchách, obzvlášť v prípade čistej aplázie červených krviniek a chýbajúcich kongenitálnych malformáciách typických pre Blackfan-Diamondovu anémiu.

Osobitú skupinu tvoria pacienti so vznikom cievej mozgovej príhody v detstve alebo v adolescencii, ktorý je v tomto veku raritný a vždy by mal viesť k snahe o vylúčenie, resp. potvrdenie diagnózy DADA2 (16). U pacienta 2 sme po potvrdení diagnózy DADA2 vzhľadom na akútne vzniknutú neurologickú symptomatológiu a MRI nález nešpecifickéj

lézie dodatočne zvažovali, či nemohlo ísť o prvý prejav DADA2 v podobe ischemickej cievnej mozgovej príhody. Nakoľko však na kontrolnom MRI vyšetrení nebolo detegované rezíduum v danej lokalite, tento nález ischemickej cievnej lézii nezodpovedal. Intratekálna reaktivácia VZV s prejavom solitárnej vs. zápalovej lézie tak pravdepodobne korešpondovala s následne odhalenou imunodeficienciou u tohto pacienta.

Molekulovo-genetické vyšetrenie je v našich podmienkach aktuálne jedinou dostupnou diagnostickou metódou stanovenia DADA2, nakoľko vyšetrenie aktivity enzýmu ADA2 je dostupné iba vo vybraných zahraničných laboratóriách.

V prípade pacientky s inflamatórne-vaskulopatickým fenotypom sa vzhľadom na pretrvávajúce podozrenie na DADA2 genetická analýza na žiadosť reumatológa prehodnocovala. Až druhé čítanie okrem známeho patogénneho variantu odhalilo aj nový variant génu ADA2 (c.881+1G>C), ktorého kauzalita sa potvrdila analýzou aktivity enzýmu ADA2. Uvedená kazuistika tak demonštruje význam správnej interpretácie laboratórnych výsledkov s ohľadom na fenotyp pacienta a podčiarkuje dôležitosť funkčnej enzýmovej analýzy, ako aj spolupráce medzi klinickým a genetickým pracoviskom.

Práve „mladé“ diagnózy ako je DADA2 môžu skrývať veľa doteraz nepoznaných genetických variantov, ktoré sa môžu najmä pri súbežnom vyšetrení viacerých génov prehliadnuť. Podobne sa u pacienta s imunodeficientným fenotypom identifikoval v tom čase neznámy variant génu ADA2 (c.505C>T(p.Arg169Trp)) (10).

Optimálne by malo vyšetrenie aktivity enzýmu ADA2 vždy dopĺňať genetickú analýzu, a to najmä v prípade identifikácie nejednoznačných variantov (17). U oboch spomenutých pacientov sme kauzalitu nových variantov overili potvrdením absentujúcej alebo veľmi nízkej aktivity génového produktu – enzýmu ADA2. Enzymatické vyšetrenie aktivity ADA2 žiaľ aktuálne na Slovensku nie je dostupné a aj u našich pacientov bolo realizované v spolupráci s Oddelením mikrobiológie, imunológie a transplantológie KU Leuven v Belgicku. Metodika stanovenia aktivity enzýmu ADA2 zo suchej kvapky krvi je však aktuálne v procese validácie na laboratórnom pracovisku Kliniky pediatrie a dedičných metabolických poruch 1. lekárskej fakulty Univerzity Karlovy v Prahe, čím by sa diagnostika DADA2 stala dostupnejšou nielen pre pacientov z Českej republiky, ale aj zo Slovenska.

Stanovenie enzymatickej aktivity ADA2 je nemenej dôležité aj z hľadiska manažmentu pacienta. Úplná strata funkcie enzýmu, ako v prípade tretej kazuistiky, sa spája so zlyhaním kostnej drene s typicky rezistentným priebehom, potrebou opakovaných hemosubstitúcií a neodpovedaním na liečbu TNF- $\alpha$  inhibítorom (6). Uvedený hematologický fenotyp je terapeuticky najťažšie ovplyvniteľný. Jedinou aktuálne dostupnou kauzálnou a potenciálne kuratívou liečbou je transplantácia hematopoetických kmeňových buniek, ktorej účinnosť je možné spoľahlivo kontrolovať aj sledovaním enzymatickej aktivity ADA2 (18). Opätovný pokles aktivity ADA2 potransplantačne môže skoro predikovať zlyhávanie štepu, ako to bolo aj v prípade pacienta s týmto fenotypom.

Na druhej strane, zostatková aktivita enzýmu ADA2 sa spája s „miernejším“ vaskulopatickým alebo imunodeficientným fenotypom (6). Terapiou voľby je v prípade inflamatórne-vaskulopatických prejavov

imunopresívna liečba TNF- $\alpha$  inhibíciou (18). U uvedených pacientov s prejavmi systémového zápalu (kazuistika 1 a 2) etanercept spoľahlivo viedol ku kontrole zápalovej aktivity. Jedným z najdôležitejších účinkov inhibície TNF- $\alpha$  je prevencia vývoja, resp. opakovania cievnych mozgových príhod, a to aj u pacientov s predominantne imunodeficientným fenotypom (18, 19). V priebehu 20-mesačného a 4-ročného sledovania našich dvoch pacientov na liečbe TNF- $\alpha$  inhibítorom (kazuistika 1 a 2) nedošlo k vývoju neurologickej symptomatológie. Neprítomnosť kliniky nemých infarktov CNS sme u pacientky 1 overili aj MRI vyšetrením. Takáto skúsenosť je v súlade s publikovanými údajmi, ktoré dokumentujú 100 % účinnosť pri prevencii cievnych mozgových príhod, a to aj u dospelých pacientov s DADA2 (4).

Imunodeficiencia pri DADA2, či už čiastočne (kazuistika 1 a 3), alebo úplne (kazuistika 2) vyjadrená, mala prevažne charakter poruchy protilátkovej imunity, a preto sa liečila pravidelnou substitúciou imunoglobulínov (kazuistika 2). V rámci imunofenotypizácie dominoval deficit až úplná absencia pamäťových B-lymfocytov. U pacienta 1 aj 2 sa zachytil aj zvýšený podiel CD21low B-buniek, t. j. B-lymfocytov, ktoré v zníženej miere exprimujú povrchový znak CD21. Zvýšený podiel týchto buniek sa zaznamenal pri viacerých stavoch spojených s chronickým zápalom, napr. pri vybraných infekčných ochoreniach (HIV alebo malária), CVID alebo autoimunitných ochoreniach (reumatoidná artritída, Sjögrenov syndróm) (20), a teda nie je pre DADA2 špecifický.

Uvedené modality liečby (TNF- $\alpha$  inhibícia a substitúcia imunoglobulínov) nemajú vplyv na úpravu aktivity enzýmu ADA2 (19), a preto jej opakované stanovovanie nie je prínosné.

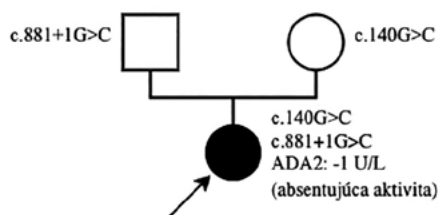
Rodinám s postihnutým jedincom (probandom) je potrebné poskytnúť genetické poradenstvo, ako aj skríning súrodencov probanda, a to vyšetrením aktivity enzýmu ADA2 alebo analýzou génu ADA2 (18), ideálne ich kombináciou. V rámci rodín opísaných pacientov sme doplnili genetické vyšetrenie rodičov a súrodencov probandov. Molekulárne-genetická analýza medzi nimi neodhalila jedincov s biálelickými patogénnymi variantmi. Identifikovali sme viacerých klinicky asymptomatických nosičov jedného variantu alebo zdravých jedincov bez genetickej záťaže pre DADA2 (Obr. 4). Analýzu aktivity enzýmu ADA2 sme u nosičov vzhľadom na nedostupnosť vyšetrenia na Slovensku a neprítomnosť klinických prejavov neiniciovali.

Aktuálne neexistujú žiadne usmernenia, ktoré by objasňovali indikáciu terapeutickú inhibície TNF- $\alpha$  výlučne na základe výsledku genetickej analýzy. Niektorí autori však odporúčajú začať liečbu pri potvrdení biálelických variantov génu ADA2 v korelácii s absenciou katalytickej aktivity enzýmu ADA2, a to v prípade symptomatických aj asymptomatických jedincov, aby sa tak znížilo riziko vývoja cievnej mozgovej príhody a zabránilo sa potenciálnym závažným neurologickým komplikáciám (1, 19). Definitívne rozhodnutie o celoživotnej liečbe u asymptomatického pacienta sa ponecháva na dohodu medzi ošetroujúcim lekárom a pacientom.

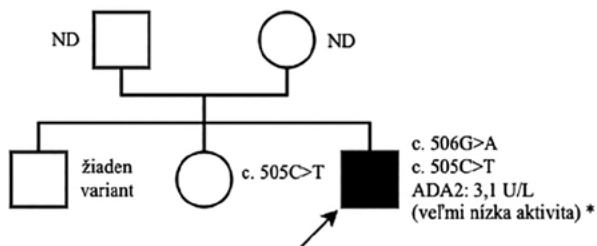
V prípade nosičov jedného patogénneho variantu existuje ešte menej dostupných údajov, a preto aj usmernení (18). Niektorí nosiči môžu vykazovať črty typické pre DADA2, opísané boli napr. mierne subklinické imunologické abnormality asociované s DADA2 (21). Avšak, vo všeobecnosti ostávajú nosiči zdraví a bez príznakov, s plazmatickou

**Obr. 4.** Dedičnosť, genotyp a aktivita enzýmu ADA2 v rodinách opísaných pacientov

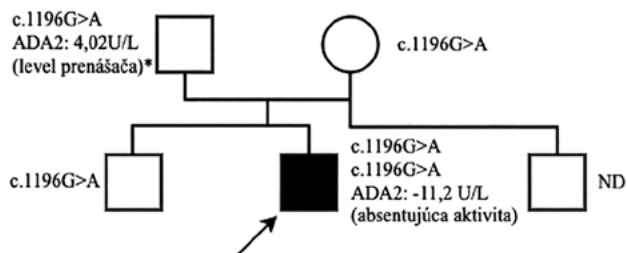
**Pacient 1:**



**Pacient 2:**



**Pacient 3:**



ND – „not done“, nerealizované. \*aktivita enzýmu ADA2 u pacienta je vyhodnocovaná vzhľadom na zdravú kontrolu v rámci jednotlivej analýzy, absolútne hodnoty a teda aj cut-off hodnoty sa preto môžu medzi jednotlivými analýzami líšiť

koncentráciu ADA2 v pásme medzi postihnutými jedincami a zdravými kontrolami (22).

Otázkou ostáva, či možno príbuzného – heterozygotného nosiča patogénneho variantu génu ADA2 v prípade HLA zhody považovať za vhodného darcu krvotvorných buniek. Hashem a kol. v kohorte 30 pacientov transplantovaných pre DADA2 preukázali povzbudivé výsledky použitia štepov od takýchto darcov, avšak predpokladá sa, že v takomto prípade existuje istá minimálna požadovaná hodnota darcovského chi-

mérizmu, ktorá doposiaľ nie je presne stanovená (23). Každý potenciálny príbuzenský darca musí byť bezpodmienečne vyšetrený segregáčnou analýzou, rovnako sa odporúča vyšetrenie plazmatických koncentrácií ADA2 (24). Využitie heterozygotného darca, a to aj v prípade vyhovujúcej enzymatickej aktivity ADA2, však stále vyvoláva obavy z potenciálneho neskoršieho rozvoja prejavov ochorenia u príjemcu štepu, a to aj v kontexte plného darcovského chimérizmu. U nášho pacienta v kazuistike 3 sa AIHA, ktorú sme hodnotili ako prejav základného ochorenia, rozvinula v čase prevahy autológnej hemopoézy na úrovni 71 % s opakovaným poklesom aktivity enzýmu ADA2.

## Záver

S narastajúcim pokrokom v medicíne sme neustále svedkami objasnenia podstaty nových vzácných ochorení. Tie je v rámci explózie pribúdajúcich diagnóz často náročné plne uchopiť. Avšak, poznanie ich patogenézy, možnosti diagnostiky a efektívnej liečby predstavujú obrovskú nádej pre jednotlivých pacientov a ich náročné životné osudy.

Deficiencia adenosín-deaminázy 2. typu (DADA2) je jedinečným autoinflamačným ochorením mnohých tvárí. Môže sa prejavovať širokou paletou príznakov, od rekurentných febrilit, prejavov kožnej i systémovovej vaskulitídy, poruchami imunity až po zlyhanie kostnej drene (5, 14). Cievná mozgová príhoda môže byť zároveň prvým aj izolovaným prejavom tohto ochorenia (25). Vzhľadom na vysokú fenotypovú variabilitu, rôzny vek manifestácie, ako aj pomerne nedávny opis tejto choroby, sa pacienti s DADA2 môžu skrývať pod inými diagnózami v rôznych špecializovaných ambulanciách pre deti i dospelých.

Diagnózu DADA2 je možné určiť na základe vyšetrenia enzymatickej aktivity ADA2 alebo molekulo-geNETickou analýzou (18). Pacienti s DADA2 vyžadujú multidisciplinárnu špecializovanú starostlivosť a nadštandardnú spoluprácu medzi odborníkmi. Potvrdením diagnózy sa pre pacientov otvárajú dvere k efektívnej liečbe, ktorá závisí od fenotypu každého individuálneho pacienta. Sú k dispozícii a ďalej pribúdajú dôkazy o preventívnom účinku TNF- $\alpha$  inhibítorov na vývoj cievnej mozgovej príhody; závažné hematologické a imunologické fenotypy je možné úspešne liečiť iba transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (4, 24). Komplexnou starostlivosťou je aktuálne možné výrazne zlepšiť vyhliadky, celkovú kvalitu života a predísť závažným komplikáciám nielen u pacientov, ale aj u dosiaľ asymptomatických rodinných príslušníkov (19).

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATÚRA

1. Escherich C, Bötticher B, Harmsen S, et al. The Growing Spectrum of DADA2 Manifestations – Diagnostic and Therapeutic Challenges Revisited. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:885893.
2. Navon Elkan P, Pierce SB, Segel R, et al. Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med*. 2014;370(10):921-31.
3. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med*. 2014;370(10):911-20.
4. Barron KS, Aksentijevich I, Deutch NT, et al. The Spectrum of the Deficiency of Adenosine Deaminase 2: An Observational Analysis of a 60 Patient Cohort. *Front Immunol*. 2021;12:811473.
5. Balažiová B, Hrkčková G, Dobšinská V, Dallos T. Deficiencia adenosín-deaminázy 2. typu (DADA2): klinický obraz, diagnostika a liečba. *Vnitř Lék*. 2024;70(4):233-240.
6. Lee PY, Kellner ES, Huang Y, et al. Genotype and functional correlates of disease phenotype in deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2). *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(6):1664-1672.e10.
7. Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *Journal of Clinical Immunology*. 2018;38(5):569.
8. National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000120301.14] [Internet]. [cited 2022 May 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/120301/>

9. National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000120303.32] [Internet]. [cited 2022 May 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/120303/>
10. National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000956376.3] [Internet]. [cited 2022 May 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/956376/>
11. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.
12. Infevers. ADA2 sequence variants [Internet]. [cited 2023 May 7]. Available from: <https://infevers.umai-montpellier.fr/web/search.php?n=20>
13. Jee H, Huang Z, Baxter S, et al. Comprehensive analysis of ADA2 genetic variants and estimation of carrier frequency driven by a function-based approach. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(1):379-87.
14. Maccora I, Maniscalco V, Campani S, et al. A wide spectrum of phenotype of deficiency of deaminase 2 (DADA2): a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18:117.
15. Rakesh Kumar P, Aaqib Zaffar B, Saniya S, et al. Deficiency of Human Adenosine Deaminase Type 2 - A Diagnostic Conundrum for the Hematologist. *Front Immunol*. 2022;13:869570.
16. Belot A, Wassmer E, Twilt M, et al. Mutations in CECR1 associated with a neutrophil signature in peripheral blood. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:44.
17. Caorsi R, Penco F, Grossi A, et al. ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognized cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1648-56.
18. Lee PY, Davidson BA, Abraham RS, et al. Evaluation and Management of Deficiency of Adenosine Deaminase 2: An International Consensus Statement. *JAMA Netw Open*. 2023;6(5):e2315894.
19. Ombrello AK, Qin J, Hoffmann PM, et al. Treatment Strategies for Deficiency of Adenosine Deaminase 2. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1582-4.
20. Thorarindottir K, Camponeschi A, Cavallini N, et al. CD21-/low B cells in human blood are memory cells. *Clin Exp Immunol*. 2016;185(2):252-62.
21. Yap JY, Moens L, Lin MW, et al. Intrinsic Defects in B Cell Development and Differentiation, T Cell Exhaustion and Altered Unconventional T Cell Generation Characterize Human Adenosine Deaminase Type 2 Deficiency. *J Clin Immunol*. 2021;41(8):1915-35.
22. Schnappauf O, Zhou Q, Moura NS, et al. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Hidden Variants, Reduced Penetrance, and Unusual Inheritance. *J Clin Immunol*. 2020;40(6):917-26.
23. Hashem H, Bucciol G, Ozen S, et al. Hematopoietic Cell Transplantation Cures Adenosine Deaminase 2 Deficiency: Report on 30 Patients. *J Clin Immunol*. 2021;41(7):1633-47.
24. Hashem H, Dimitrova D, Meyts I. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Approaches, Obstacles and Special Considerations. *Front Immunol*. 2022;13:932385.
25. Elbracht M, Mull M, Wagner N, et al. Stroke as Initial Manifestation of Adenosine Deaminase 2 Deficiency. *Neuropediatrics*. 2017;48(2):111-4.

## ON-LINE KURZ

# On-line kurz Kardiologie

### PŘEDNÁŠKY

- **Co je u nových tabulek SCORE opravdu důležité? Modelové situace v ordinaci a jak je řešit** – MUDr. Jaromír Ožana, MUDr. Michal Mačák
- **Speciality v léčbě hypertenze** – doc. MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.
- **Aktuality a praktické tipy v léčbě dyslipidemie** – MUDr. Eva Tůmová, Ph.D.
- **Co (ne)budeme potřebovat od biochemické laboratoře pro stanovení kardiovaskulárního rizika?** – prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

### ODBOBNÝ GARANT:

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

**POŘADATEL:** SOLEN, s. r. o.

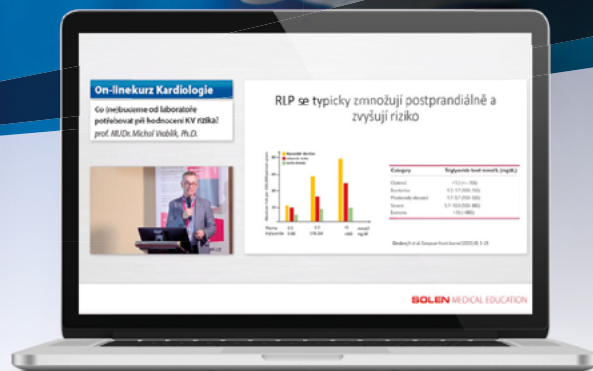
POČET  
KREDITŮ **2**

Registrace  
**ZDARMA**

**TERMÍN**  
září 2023  
až srpen 2024  
dostupný na  
[online.solen.cz](https://online.solen.cz)

PARTNER

**SERVIER**  
moved by you



# Vyhodnocení volemie a optimalizace tekutinové terapie na urgentním příjmu: Je dolní dutá žíla spolehlivým ukazatelem?

Jiří Müller, Martin Matějovič

I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň

Infuzní léčba ve smyslu tekutinové resuscitace je bezesporu jednou z nejčastějších terapeutických intervencí u akutně nemocných pacientů. I přes hromadící se data ukazující potenciálně negativní dopad neindikovaného podání tekutin je i nadále tento „tekutinový reflex“ běžnou praxí v prostředí urgentního příjmu. Jedním z důvodů je často velmi obtížná klinická interpretace volemie a hydratace, pokud pacient nevykazuje krajní poruchy tekutinové rovnováhy. Implementace ultrasonografie dolní duté žíly do vyšetření prvního kontaktu umožňuje relativně rychle a jednoduše odpovědět na základní klinickou otázku: „Potřebuje můj pacient tekutinu nebo dekongesci?“ Zdánlivá přímočarost této informace je ale vykoupena řadou limitací, které je nutné při hodnocení hemodynamiky akutních stavů znát.

**Klíčová slova:** hydratace, point-of-care ultrazvuk, dolní dutá žíla, tekutinová léčba, tekutinová tolerance, tekutinová reaktivita, tekutinová rovnováha, urgentní příjem, volemie.

## Assessment of the fluid status and fluid therapy optimization in the emergency department: Is inferior vena cava a reliable marker?

Infusion therapy, in terms of fluid resuscitation, is without a doubt one of the most common therapeutic intervention in the management of an acutely ill patient. Despite the growing body of evidence showing potentially harmful effects of non-indicated fluid administration, this „fluid-reflex“ remains a common practice in the Emergency department. One of the reasons for this is that fluid status assessment, based just on the clinical findings, is generally difficult if the patient does not have extreme fluid balance disturbances. Inferior Vena Cava ultrasound provides a relatively quick and simple answer to the basic clinical question: „Does my patient need fluids or decongestion?“ However, this seemingly straightforward information is redeemed by several limitations which must be considered assessing the hemodynamics of medical emergencies.

**Key words:** fluid status, point-of-care ultrasound, inferior vena cava, fluid therapy, fluid tolerance, fluid responsiveness, fluid balance, emergency department, volume status.

## Úvod

Celková tělesná voda, kterou při její kvantifikaci označujeme termínem hydratace, je rozdělena do tří hlavních kompartmentů – intracelulárního, intersticiálního a intravaskulárního. Náplň cévního řečiště (volemie) má pro klinickou medicínu zásadní význam, protože je jednou z hlavních determinant systolického objemu, a tím i srdečního výdeje, který spolu se systémovou vaskulární rezistencí určuje krevní tlak. Rozdíl mezi středním arteriálním tlakem a orgánově spe-

cifickým kritickým uzavíracím tlakem ( $P_{cc}$  – critical closing pressure, tedy tlakem, pod jehož hodnotou dochází ke kolapsu arteriol) představuje gradient tkáňové perfuze. Smyslem podání tekutin (pokud předpokládáme, že budou perzistovat alespoň částečně v cévním řečišti) není nic jiného než snaha o expanzi intravaskulárního objemu, zvýšení srdečního výdeje, a tím zajištění dostatečné perfuze. Schopnost pacienta zareagovat na podání tekutin a augmentaci preloadu adekvátním navýšením tepového objemu označujeme jako

tekutinovou reaktivitu (fluid responsiveness). Její přesná definice není vymezena, ale obecně se za pozitivní považuje zvýšení tepového objemu o alespoň 10 % při pasivním testu zvednutí dolních končetin nebo o 6–15 % při tekutinové výzvě (fluid challenge) v závislosti na podaném objemu (1). Data přitom ukazují, že jen zhruba polovina hypotenzních pacientů (nejen na urgentních příjmech, ale i v intenzivní péči a na operačních sálech) je volum-responzivních (2). Situaci dále komplikuje fakt, že rozpoznání tekutinové reaktivity není samo o sobě indikací k podání tekutin a podobně jako jiné léky i infuzní léčba předepisovaná v nadměrném množství poškozuje pacienta. Jednak rozvojem intersticiálního edému s mikrocirkulační dysfunkcí, a jednak přímým poškozením endotelu. Stav globální akumulace tekutin pak označujeme jako tekutinové přetížení (fluid overload) a víme, že je nezávislým rizikovým faktorem mortality (3, 4). Klíčovým konceptem tekutinové terapie je tekutinová tolerance (fluid tolerance), tedy míra, do které je pacient schopný tolerovat tekutinovou léčbu, aniž by došlo k rozvoji jejích nežádoucích účinků (5). Vztah mezi responzivitou, tolerancí a přetížením je komplexní, a ne vždy lineární – i responzivní pacient může být „fluid-intolerantní“ (například pacient s těžkou hypoxémií a syndromem akutní dechové tísně při virové pneumonii). Navíc se nejedná o fixní, ale pohyblivé body na přímce tekutinové resuscitace, jejichž polohu značně ovlivňují změny napětí cévní stěny. V klinické praxi je klíčové rozpoznat zejména pacienty tekutinově přetížené a intolerantní (jakkoliv se tyto dva termíny nemusí překrývat), protože u nich je další podání tekutin spojeno s iatrogenním poškozením.

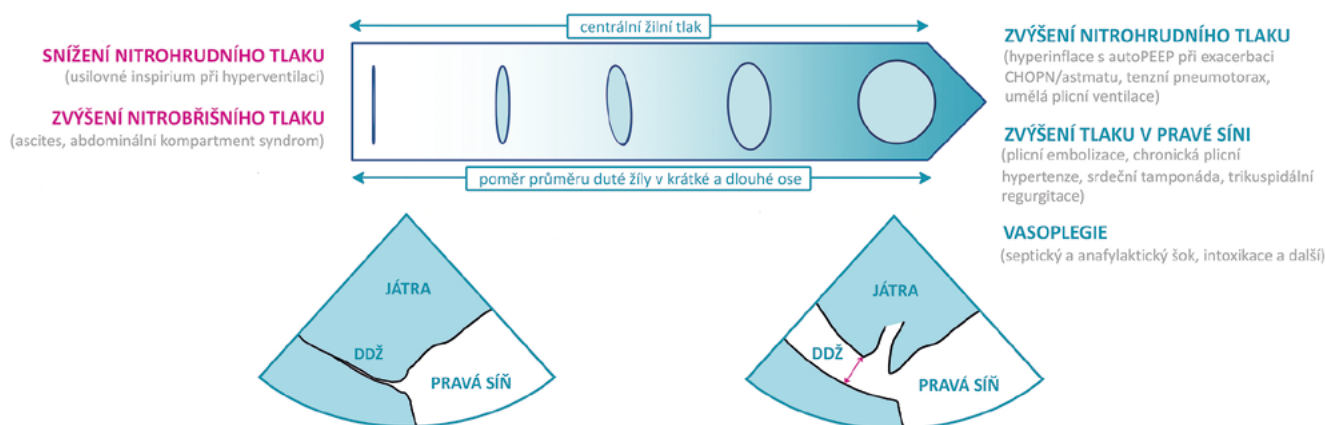
Jedním ze zásadních klinických problémů při prvním kontaktu s pacientem na urgentním příjmu je právě vyhodnocení jeho tekutinového stavu a adekvátní intervence. Kromě anamnézy a klinického obrazu (který je ale diagnostický až v krajních hodnotách hyper- či hypohydratace) spoléháme v zásadě na bed-side ultrasonografické vyšetření, přičemž zejména průměr dolní duté žíly a její kolapsibilita v inspiriu jsou často považovány za spolehlivé ukazatele volemie a tekutinové reaktivity.

## Aplikovaná (pato)fyzilogie dolní duté žíly a centrálního žilního tlaku

Dolní dutá žíla je retroperitoneálně uložená žilní struktura, která vstupuje do pravé síně a představuje hlavní cestu žilního návratu z oblastí zásobovaných větvemi břišní aorty. Její sonografické zobrazení není standardizováno žádnými rozsáhlými studiemi. Nejčastěji se měří průměr v podélném řezu při odstupu jaterních žil v subxifoidálním okně, což je ale zatíženo řadou problémů – žíla kolabuje v různých místech svého průběhu odlišně a ve svém nenaplněném stavu nemá v průřezu tvar kruhu, ale spíše elipsoidu. Z toho důvodu je nutné hodnotit velikost vždy ve dvou na sebe kolmých rovinách. Anatomické rozměry jsou navíc značně interindividuální a kromě volemie ovlivňuje průsvit a respirační variabilitu i řada dalších faktorů (Schéma 1). Při standardizovaném zobrazení ale představuje šíře dolní duté žíly surogát sil žilního návratu.

Žilní návrat, tedy množství krve, které pítéká z žilního řečiště do pravostranných srdečních oddílů, determinuje rozdíl mezi středním systémovým plicním tlakem ( $P_{msf}$  – mean systemic filling pressure) a tlakem v pravé síni. Ten bývá někdy promiskuitně zaměňován za centrální žilní tlak a je závislý zejména na funkci pravé komory. Střední systolický plicní tlak je tlak, který bychom teoreticky naměřili v krevním oběhu, pokud by nebyl přítomen žádný krevní tok generovaný srdeční činností. Jeho determinanty jsou jednak objemové, a jednak tlakové. Objemovou komponentu tvoří tzv. „stressed-volume“, tedy takový objem krve, který zprostředkovává transmuralní tlak na cévní stěnu, což za normální situace představuje asi 15–30 % celkového krevního objemu (6). Tlakovou složku představuje napětí hladké svaloviny cévní stěny, jinými slovy míra venózní rezistance. Měření tohoto tlaku je z pochopitelných důvodů problematické, nicméně data odečítaná po asystolii v populaci monitorovaných pacientů na jednotce intenzivní péče ukazují, že se  $P_{msf}$  (naměřený s odstupem minuty po asystolii) pohybuje kolem 12 mm Hg a je vyšší u pacientů, kteří byli léčeni noradrenalinem jakožto potentním venokonstriktorem (7). Venózní návrat a srdeční výdej, ačkoliv jsou za fyziologických okolností shodné, představují dvě různé entity se složitou interakcí zprostředkovanou srdeční činností a systémovou (mikro)

**Schéma 1.** Změny velikosti a tvaru dolní duté žíly v závislosti na centrálním žilním tlaku. Poměr průměru dolní duté žíly v krátké a dlouhé ose při stoupajícím centrálním žilním tlaku roste, až dosáhne maximální kruhové dilatace. Klasický subxifoidální pohled v dlouhé ose je omezen pouze jednou hodnotou



LA – Long Axis (dlouhá osa). SA – Short Axis (krátká osa). Non-volemické faktory ovlivňující rozšíření (modře) či zúžení (růžově) dolní duté žíly.

cirkulací. Průtok krve orgánem přitom není determinován rozdílem tlaků na arteriálním a venózním konci (tedy centrálním žilním tlakem, jak je často uváděno) ale zmíněným gradientem středního arteriálního tlaku a  $P_{cc}$ . Tento fenomén Guytonovského pohledu na hemodynamiku bývá označován „vascular-waterfall“, protože (podobně jako průtok vodopádu) není determinován spodní hladinou ( $P_{msf}$ ), pokud tato nedosáhne jeho horního okraje, jak tomu může být při pokročilé kongesci. Uvedené fyziologické konsekvence vedou k tomu, že dolní dutá žíla, respektive centrální žilní tlak, nejsou determinantou srdečního výdeje a jejich stanovení nekoreluje se systolickým objemem.

## Dolní dutá žíla ve stanovení volemie, tekutinové reaktivity a tekutinové tolerance

Šíře dolní duté žíly je minimálně z části diktována intravaskulární (respektive intravenózní) náplní. Vzhledem k tomu, že zhruba dvě třetiny intravaskulárního objemu nacházíme v kapacitním žilním řečišti (8), dalo by se předpokládat, že velikost stanovení rozměru dolní duté žíly bude reflektovat celkovou volemi. Problémem ale je, že množství tekutiny, které vykazuje transmuralní tlak, závisí na cévním tonu. Pokles napětí cévní stěny, který vídáme například u vazoplegického šoku, vede ke kolapsu dolní duté žíly, aniž by došlo k jakémukoli změně volemie a naopak – zahájení vazopresorické podpory způsobí zvýšení stressed volume, aniž bychom podali tekutinu. Jinými slovy ani zcela zkolabovaná dolní dutá žíla nutně neznamená hypovolemického pacienta. Je ale nepravděpodobné, že by takový pacient měl zvýšené plicní tlaky pravé komory, čehož lze využívat ve stavech jejího akutního selhání, protože je při svém tenkostěnném uspořádání náchylná na přetížení s další dilatací a progresivní dysfunkcí.

Velikost dolní duté žíly se v hodnocení tekutinové reaktivity nepřekvapivě podobá využití centrálního žilního tlaku, o kterém již deset let víme, že má v této indikaci jen velmi omezenou výpovědní hodnotu (9). Zejména jednorázové vyhodnocení jejich rozměrů neříká prakticky nic – jedná se o statickou hodnotu, která sice ukazuje na polohu pacienta na jeho Frank-Starlingově křivce, ale vůbec nereflektuje její tvar a pacient bez myokardiální rezervy se může i při nízké hodnotě pohybovat v její ploché části. Hodnocení kolapsibility dolní duté žíly v závislosti na změně preloadu vyvolané dechovým cyklem bylo zkoumáno u spontánně ventilujících pacientů i pacientů na umělé plicní ventilaci. U první skupiny máme k dispozici prakticky jen negativně vyznívající signály (10–12). Pouze jedna studie zahrnující pacienty urgentního příjmu ukázala dobrou korelaci kolapsibility dolní duté žíly s tekutinovou reaktivitou (13), byla ale kritizována pro řadu limitací (využití bioimpedance ve stanovení srdečního výdeje, pozdní zařazení do studie, předcházející tekutinová resuscitace a další). U selektovaných ventilovaných pacientů (s řízeným dechem a dostatečným dechovým objemem) je situace komplexnější, přičemž některé práce vyznívají pozitivně (14, 15). Zejména se zdá, že dobře nastavené cut-off hodnoty mohou odlišit pacienty reaktivní a non-reaktivní (16). Na druhou stranu u ventilovaných pacientů máme řadu jiných možností, jak posoudit tekutinovou rezpozivitu, mimo jiné přímou kvantifikací systolického objemu a jeho variace.

Sonografický obraz dilatované dolní duté žíly bez respirační variability je (při zvážení výše zmíněných non-volemických faktorů) patofyziologickým ekvivalentem zvýšení centrálního žilního tlaku k hodnotám středního systémového plicního tlaku, kdy se rozvíjí orgánová kongesce a prohlubuje se mikrocirkulární dysfunkce (17). Tekutinová resuscitace by neměla být řízena snahou dosáhnout maximálního rozměru této žilní struktury, kdy přechodně zlepšujeme parametry makrocirkulace na úkor mikrocirkulární abnormality spojené s potenciálním rozvojem (multi)orgánové dysfunkce při tekutinovém přetížení. Implementace těchto poznatků do komplexního sonografického zobrazení pacienta spolu s dalšími známkami tekutinové (in)tolerance (USG plic, validované skórovací systémy posuzující globální systémovou kongesci typu VExUS skóre) umožňuje odlišit pacienty, kteří mají nebo zřejmě budou mít prospěch z restriktivního přístupu k tekutinové terapii a pacienty profitující z dekongesce (18). Rozsáhlejší data potvrzující tuto myšlenku očekáváme na konci letošního roku spolu s ANDROMEDA-SHOCK 2 study, jejíž součástí bude prespecifikovaná podstudie hodnotící vztah mezi dopplerometricky zjištěnou venózní kongescí a nutností náhrady funkce ledvin a/nebo smrti (Andromeda-VEXUS) (19).

## Praktické aspekty při zobrazení dolní duté žíly

Poměrně spolehlivá a přímočará je interpretace „prázdné, kolabující“ dolní duté žíly v kontextu krevní ztráty (hypovolemie), nebo distendované, nekolabující u pacienta s otoky a srdečním selháním (kongesce). Typickým (a na urgentních příjmech častým) příkladem, kdy hodnocení volemie pomocí dolní duté žíly selhává, je pacient se septickým šokem. Sonograficky je úvodní fáze sepse často spojená se zcela zkolabovanou „prázdnou“ dutou žílou a doprovodnou hyperkinezí srdeční s fenoménem „kissing-ventricle“. Obojí jsou ukazatele, které instinktivně směřují k agresivní tekutinové resuscitaci. Příčinou těchto projevů zde ale nemusí být dominantně ztráta tekutin jako takových (pokud pacient neztrácí tekutiny v rámci gastrointestinálního traktu, profuzního pocení a jiných mechanismů), ale pokles „stressed-volume“ způsobený venodilatací a únikem tekutin do třetího prostoru přes dysfunkční endotel. Pokud u takového pacienta chceme zjistit, zda bude profitovat z tekutinové resuscitace, je využití statických parametrů (typu centrálního žilního tlaku a šíře dolní duté žíly) prakticky nepřínosné. Dostupné a doporučované dynamické testy hodnotící tekutinovou reaktivitu jsou u pacientů prvního kontaktu často obtížně uskutečnitelné. Navíc pokud se provádí nestandardně, vedou k nestandardním výsledkům (zejména prosté zvednutí dolních končetin s hodnocením změny krevního tlaku vypovídá o volemi velmi málo). Pacient hypovolemický či fluid-intolerantní (pacient s dilatovanou nekolabující dolní dutou žílou, B-liniemi na USG plic a vysokým VExUS skóre) bude benefitovat z časného zahájení vazopresorické podpory. Ani u hypovolemického fluid-tolerantního pacienta ale není septický šok zvrátitelný pouhým podáním tekutin. Po úvodní přiměřené resuscitaci proto nemá větší význam opakovaně stanovovat tekutinovou reaktivitu (která může být zachována a vést tak k dalšímu podávání tekutinových bolusů, které sice krátkodobě navyšují krevní tlak, ale nenávratně pacienta směřují do tekutinového přetížení) a je na místě podat vazopresor působící protivaňu septické vazoplegie. Další podávání tekutin je indikováno jen při jejich jasné potřebě a toleranci.

**Schéma 2.** Praktická implementace zobrazení dolní duté žíly a komplexního sonografického vyšetření

\* Zejména u rizikových pacientů, typicky se zvýšenou cévní permeabilitou, kardiální kompromitací či již extenzivní tekutinovou resuscitací. VExUS – Venous Excess Ultrasound grading System. LVOT/VTI – Left Ventricle Outflow Tract/Velocity Time Interval. SV – Srdeční Výdej. PLR – Passive Leg Raise.

## Závěr

Je tedy na místě opustit sonografické zobrazení rozměru dolní duté žíly jako součásti základního zhodnocení akutně nemocného pacienta? Jistě ne. Je ale nutné ho zasadit do kontextu anamnézy, klinického obrazu a komplexního sonografického vyšetření. Samotný průměr žíly neříká o volemií a predikci reakce pacienta na tekutinový bolus prakticky nic, pokud se nepohybuje v extrémních hodnotách. Představuje ale důležitý dílek celkové skládačky hemodynamického

stavu. Tekutinová reaktivita je v zásadě stav, kdy podání tekutin vede k navýšení stressed-volume a tedy  $P_{msf}$  jakožto hlavní síly žilního návratu, naopak centrální žilní tlak (respektive tlak v pravé síni) zůstává při správné funkci pravostranných oddílů neměnný. Narůstání velikosti dolní duté žíly s vymizením respirační variability je varovnou známkou počínající venózní kongesce a hrozícího tekutinového přetížení. Zjednodušený postup implementace zobrazení dolní duté žíly do úvodního zhodnocení tekutinového stavu ukazuje schéma 2.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A **Projednání etickou komisí:** N/A

## LITERATURA

- Monnet X, Teboul J-L. Assessment of fluid responsiveness: recent advances. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(3):190-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/mcc.0000000000000501>.
- Ansari BM, Zochios V, Falter F, et al. Physiological controversies and methods used to determine fluid responsiveness: a qualitative systematic review. *Anaesthesia.* 2016;71(1):94-105. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/anae.13246>.
- Malbrain MLNG, Marik PE, Witters I et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014;46(5):361-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.5603/ait.2014.0060>.
- Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):344-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a>
- Kattan E, Castro R, Miralles-Aguilar F, et al. The emerging concept of fluid tolerance: A position paper. *J Crit Care.* 2022;71(154070):154070. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2022.154070>.
- Magder S. Volume and its relationship to cardiac output and venous return. *Crit Care.* 2016;20(1). Available from DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1438-7>.
- Repeš X, Charron C, Fink J et al. Value and determinants of the mean systemic filling pressure in critically ill patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(5):H1003-7. Available from DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00413.2015>.
- Tansey EA, Montgomery LEA, Quinn JG, et al. Understanding basic vein physiology and venous blood pressure through simple physical assessments. *Adv Physiol Educ.* 2019;43(3):423-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/advan.00182.2018>
- Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med.* 2013;41(7):1774-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0b013e31828a25fd>.
- Corl K, Napoli AM, Gardiner F. Bedside sonographic measurement of the inferior vena cava caval index is a poor predictor of fluid responsiveness in emergency department patients. *Emerg Med Australas.* 2012;24(5):534-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-6723.2012.01596.x>.
- Airapetian N, Maizel J, Alyamani O, et al. Does inferior vena cava respiratory variability predict fluid responsiveness in spontaneously breathing critically-ill patients? *Crit Care.* 2015;19(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-1100-9>.
- de Valk S, Olgers TJ, Holman, et al. The caval index: an adequate non-invasive ultrasound parameter to predict fluid responsiveness in the emergency department? *BMC Anesthesiol.* 2014;14(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2253-14-114>.
- Corl KA, George NR, Romanoff J, et al. Inferior vena cava collapsibility detects fluid responsiveness among spontaneously breathing critically-ill patients. *J Crit Care.* 2017; 41:130-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.05.008>.

14. Lu N, Xi X, Jiang L, et al. Exploring the best predictors of fluid responsiveness in patients with septic shock. *Am J Emerg Med.* 2017;35(9):1258-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2017.03.052>.
15. Barbier C, Loubières Y, Schmit C, et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med.* 2004;30(9):1740-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-004-2259-8>.
16. Vignon P, Repessé X, Bégot E, et al. Comparison of echocardiographic indices used to predict fluid responsiveness in ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(8):1022-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201604-0844oc>.
17. Vellinga NAR, Ince C, Boerma EC. Elevated central venous pressure is associated with impairment of microcirculatory blood flow in sepsis: a hypothesis generating post hoc analysis. *BMC Anesthesiol.* 2013;13(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2253-13-17>.
18. Beaubien-Souigny W, Rola P, Haycock K, et al. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *Ultrasound J.* 2020;12(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13089-020-00163-w>.
19. Prager R, Argaiz E, Pratte M, et al. Doppler identified venous congestion in septic shock: protocol for an international, multi-centre prospective cohort study (Andromeda-VEXUS). *BMJ Open.* 2023;13(7):e074843. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2023-074843>.



## 3. kongres diabetologie pro praxi

**29. 1. 2025**  
CENTRAL PARK FLORA,  
OLOMOUC



**PŘIPRAVOVANÉ  
TEMATICKÉ BLOKY:**

**Diabetes mellitus**  
... a novinky ve farmakoterapii  
... a neurologické komplikace  
... a těhotenství  
... v kazuistikách

**Odborný garant**  
prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

**MÍSTO KONÁNÍ: HOTEL FLORA  
(CENTRAL PARK FLORA)**  
Krapkova 439/34, 779 00 Olomouc



# Novinky v geriatrii – co je nového u demencí?

**Katarína Bielaková, Ondřej Ludka**

Všeobecná interní klinika, Fakultní nemocnice Brno  
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Stárnutí populace dramaticky a zásadním způsobem mění svět. Současná geriatrie má intervenčně preventivní charakter a snaží se o co nejdelší uchování fyzického a duševního zdraví, odvrácení ztráty soběstačnosti a zlepšení prognózy seniorů se zaměřením na kvalitu života. Mezi závažné problémy, kterým se věnuje geriatrie, patří problematika demencí. Diagnóza demence ovlivňuje nejen kvalitu života jednotlivců, ale také představuje obrovskou sociální a ekonomickou zátěž pro rodiny, zdravotní systémy a společnost. Se stárnutím populace se demence stala důležitým problémem našeho zdravotnictví a existuje naléhavá potřeba najít účinnou léčbu.

**Klíčová slova:** demence, geriatrie, lecanemab, donanemab, kyselina listová, fototerapie.

## News in geriatric medicine – what's new in dementia?

Population aging is changing the world dramatically and fundamentally. Contemporary geriatrics has an interventional and preventive nature and strives to preserve physical and mental health for as long as possible, prevent loss of self-sufficiency and improve the prognosis of seniors with a focus on quality of life. Dementia is a serious problem that geriatrics deals with. The diagnosis of dementia not only affects the quality of life of individuals, but also represents a huge social and economic burden for the family, health systems and society. With the aging of the population, dementia has become an important problem in our health care and there is an urgent need to find an effective treatment.

**Key words:** dementia, geriatric medicine, lecanemab, donanemab, folic acid, phototherapy.

## Úvod

Demence je charakterizována progresivním a závažným kognitivním poškozením, které vede k omezení soběstačnosti a je častou příčinou umístění pacienta do instituce. Podle WHO je sedmou nejčastější příčinou úmrtí (1). Nejčastější příčinou demence je Alzheimerova nemoc (60–70 % případů). Předpokládá se, že prevalence Alzheimerovy choroby a souvisejících demencí v příštích desetiletích podstatně vzroste. Celosvětově se očekává, že počet starších dospělých žijících s demencí vzroste z 57 milionů v roce 2020 na 153 milionů do roku 2050 (1). V praxi využíváme pouze léčiva, která zpomalí progresi onemocnění a mohou prodloužit soběstačnost pacientů. K dispozici jsou inhibitory acetylcholinesterázy, které blokují acetylcholinesterázu, zvyšují nabídku acetylcholinu v synaptické štěrbině a vedou ke vzestupu cholinerní transmise. V současné době je k dispozici donepezil (Aricept), galantamin (Reminyl) a rivastigmin (Exelon). Pro těžší stadia Alzheimerovy

demence můžeme využít derivát amantadinu (memantin; Ebixa). Jedná se o nekompetitivního antagonistu NMDA receptorů, jehož mechanismus účinku spočívá v modulaci glutamátového přenosu v CNS. Novinky v léčbě demence představují nové možnosti na poli farmakologie a také otevírají další nefarmakologické postupy.

## Nové doporučené postupy diagnostiky a léčby demence

V rámci implementace Národního akčního plánu pro Alzheimerovu nemoc a obdobná onemocnění 2020–2030 (NAPAN) se tvoří nový Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu Alzheimerovy nemoci a jiných kognitivních poruch, který by měl být zveřejněn koncem jara 2024. Jedná se o mezioborový konsenzus, na kterém se podílí čtyři odborné společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně (Česká geriatrická a gerontologická společnost, Česká neurologická

společnost, Česká psychiatrická společnost a Společnost všeobecného lékařství). Snahou je vytvořit jednotná klinická doporučení pro pacienty s Alzheimerovou nemocí a obdobnými nemocemi tak, aby pacient vždy dostal komplexní péči, nezávisle na tom, který specialista ho v úvodu vyšetří. Postup definuje úlohy jednotlivých specialistů a má za úkol vytvořit síť péče o pacienty s demencí (2). V dubnu 2024 zatím vyšla verze Doporučených postupů pro praktické lékaře (3). Role praktického lékaře je v aktivním vyhledávání nemocných s kognitivními potížemi. Klíčový je screening kognitivních funkcí, který je součástí preventivní prohlídky jedenkrát za dva roky u lidí ve věku 65–80 let. Provádí se test MiniCOG. Aktivní vyhledávání nemocných se provádí i u lidí starších 80 let, a to klinickým vyšetřením a objektivní anamnézou od pečující osoby. Při podezření na demenci pak praktický lékař odesílá pacienta dle dominující symptomatologie k neurologickému, psychiatrickému či geriatrickému vyšetření. Pokud je diagnóza potvrzena, pacient může nadále zůstat v péči praktického lékaře a profitovat z kombinace přístupů ostatních specialistů. Podle nového doporučeného postupu má každý pacient nárok na stejný rozsah péče nezávisle na tom, kterou ambulancí projde. Doporučený postup dále definuje, kteří pacienti by měli být vyšetřeni psychiatrem/gerontopsychiatrem. Jde o nemocné s psychotickou poruchou, agresivitou, sebevražednými sklony, závislostí či souběžným duševním onemocněním a neuropsychiatrickými příznaky (poruchami chování). Do péče geriatra se dostávají starší pacienti s kognitivním deficitem a polymorbiditou a/nebo polyfarmakoterapií, dále pacienti s podezřením na některý ze specifických geriatrických syndromů (např. syndrom geriatrické křehkosti, syndrom instability ve vysokém riziku pádu, syndrom sarkopenie a suboptimální výživy, pacienti s nutností specifického hodnocení zhoršující se soběstačnosti a pacienti s potřebou cíleného case managementu (3).

## Nové farmakologické možnosti léčby demence

V posledních letech se otevírají nové perspektivní možnosti v oblasti imunoterapie a sledujeme rychlý vývoj monoklonálních protilátek proti beta-amyloidu. Poté co byl v roce 2021 FDA schválen aducanumab, byl v lednu 2023 v USA registrován přípravek lecanemab (4, 5). Lecanemab je monoklonální protilátka, která je tvořena humanizovanou verzí myší protilátky mAb158, která selektivně rozpoznává protofibrily amyloidu beta (Aβ). Je zacílena proti amyloidnímu proteinu a zabraňuje tak jeho ukládání. Léčba tímto přípravkem by měla být zahájena u pacientů s mírným stadiem Alzheimerovy demence. Podává se jako intravenózní infuze každé 2 týdny. Ve dvojité zaslepené studii fáze 3 CLARITY AD se na začátku roku 2023 potvrdilo, že vede k menšímu poklesu kognitivních funkcí a snižuje amyloidní plaky u časně Alzheimerovy choroby (6). Firma Eisai získala první schválení pro tuto indikaci v lednu 2023 v USA. V září 2023 byl souhlas k prodeji léčiva obdržen taky v Japonsku a v lednu 2024 schválen i v Číně (7). V březnu 2024 se očekávalo schválení Evropskou lékovou agenturou (EMA), které ale zatím bylo odloženo (8). Bezpečnost lecanemabu hodnotila 18měsíční, multicentrická, dvojité zaslepená studie zahrnující 1 795 pacientů ve věku 50 až 90 let s časnou Alzheimerovou chorobou s průkazem amyloidu na pozitronové emisní tomografii nebo vyšetřením mozkomíšního moku (9). Účastníci byli náhodně rozděleni k intravenóznímu podávání lecanemabu (10 mg na

kilogram tělesné hmotnosti každé 2 týdny) nebo placebo. Závažné nežádoucí příhody se vyskytly u 14 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly reakce související s infuzí (26,4 %); dále byly zaznamenány na MR abnormality zobrazování související s amyloidy (ARIA), např. edém (ARIA-E, 12,6 %), krvácení do mozku v podobě mikrohemoragie či superficiální siderózy (ARIA-H 17,3 %). U 6,9 % pacientů byla z důvodu těchto abnormalit přerušena terapie.

## Donanemab

V procesu schválení je další slibná monoklonální protilátka proti beta-amyloidu donanemab. Ve studii TRAILBLAZER-ALZ vedla k výrazné redukci amyloidních plaků a zpomalila progresi Alzheimerovy choroby ve srovnání s placebem (10). Jednalo se o randomizovanou, dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou studii u účastníků s časnou symptomatickou Alzheimerovou demencí ve Spojených státech a Kanadě. Pacienti byli randomizováni tak, aby dostávali i. v. donanemab nebo placebo každé 4 týdny po dobu 72 týdnů. Hodnocení proběhlo na základě hladin amyloidu na PET skenech s florbetapirem. Výsledky u pacientů s donanemabem v kognitivních testech Integrované škály Alzheimerovy choroby (Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, iADRS) prokázaly větší rozdíl ve zlepšení oproti placebo a zároveň byl zaznamenán větší úbytek amyloidového plaku oproti placebo. Nežádoucí účinky zahrnovaly abnormality zobrazení související s amyloidem s edémem nebo výpotky (26,7 %). Dále se závažné reakce související s podáním infuze donanemabu vyskytly ve 2,3 %. Nebyl zjištěn žádný významný rozdíl mezi donanemabem a placebem ve výskytu úmrtí nebo závažných nežádoucích příhod (11). Podle recentních informací bylo v březnu 2024 oznámeno společností Eli Lilly, že schválení donanemabu bylo zatím odloženo (12).

## Účinnost biologické léčby

Nedávné klinické studie monoklonálních protilátek při léčbě časně Alzheimerovy choroby přinesly povzbudivé kognitivní a klinické výsledky (13). Účelem metaanalýzy bylo porovnat monoklonální protilátky (mAb) podle jejich účinnosti a bezpečnosti. Do metaanalýzy bylo zahrnuto 33 randomizovaných kontrolovaných studií s celkem 21 087 pacienty, testovalo se osm různých mAb různými kognitivními testy. Nejlepšího terapeutického účinku dosáhl aducanumab (87,01 %, resp. 99,37 %) při hodnocení kognitivními testy MMSE a CDR-SB. Donanemab (88,50 %, resp. 99,00 %) dosahoval lepších výsledků při hodnocení kognitivní škálou (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale; ADAS-cog) a dle pozitronové emisní tomografie (PET-SUVr). Lecanemab (87,24 %) nejlépe zpomaloval skóre Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (ADCS-ADL), což je škála popisující funkční postižení u pacientů s Alzheimerovou chorobou. Nejvyšší bezpečnost vykazoval gantenerumab (89,12 %), dále ponezumab (84,91 %), aducanumab (55,34 %), donanemab (47,85 %), nejhůř dopadl lecanemab (0,79 %).

Podmínkou podání biologické léčby je stanovení metabolických biomarkerů v likvoru nebo na PET, výhledově pravděpodobně i v krvi. Jak již bylo zmíněno výše, část pacientů může vykazovat po podání biologické léčby nežádoucí účinky ve formě lokálního edému mozku

nebo mikrokrevácení, je proto nutné počítat s tím, že je třeba pravidelně kontrolovat MR mozku. Je potřeba říct, že u monoklonálních protilátek existují pochybnosti o jejich přínosech a obavy ohledně předpokládaných nákladů na léčbu. Kromě studie Nguyen o nákladové efektivitě lecanemabu nedávná analýza nákladové efektivnosti aducanumabu a donanemabu zjistila, že tyto léky nejsou relativně nákladově efektivní v porovnání se standardní péčí (14, 15). Nicméně terapeutický režim donanemabu, který spočívá v zastavení podávání preparátu, když je dosaženo dostatečné redukce amyloidu, by mohl být vhodným způsobem, kterým by se antiamyloidní léčba mohla stát nákladově efektivní, i když by to bylo prováděno za cenu opakovaného stanovení biomarkerů (amyloidových PET skenů) (14).

## Fototerapie zlepšuje kognitivní funkce u demence

Vzhledem k tomu, že medikamentózní léčba demence má svá omezení, je nefarmakologická terapie stále více považována za neopomenutelnou součást péče o pacienta s demencí. Fototerapie je slibná nefarmakologická terapie, která má výhody neinvazivity, vysoké bezpečnosti a přitom nízké náklady. Cílem metaanalýzy bylo prozkoumat účinnost intervence fototerapie na kognitivní funkce u seniorů s demencí (15). Primárním výsledkem byly kognitivní funkce měřené testem Mini-Mental State Examination (MMSE). MMSE je nejčastěji používaným nástrojem hodnocení k měření globální kognitivní funkce. Jde o 30bodový dotazník, který hodnotí jednoduché úkoly v mnoha oblastech, včetně paměti, orientace, jazyka a konstrukčně-praktických schopností, přičemž nižší skóre MMSE ukazuje na závažnější kognitivní poruchy (16). V metaanalýze bylo zahrnuto 12 randomizovaných kontrolovaných studií zahrnujících 766 pacientů s demencí (426 pacientů v intervenční skupině a 340 v kontrolní skupině). Fototerapeutické intervence významně zlepšily skóre MMSE. Současně fototerapie zaznamenala pouze mírné nežádoucí příhody, jako např. mírné podráždění oka. Výsledky naznačují, že by fototerapie mohla být jednou z nejslibnějších nefarmakologických intervencí pro zlepšení základních symptomů demence.

## Užívání aspirinu snižuje riziko Alzheimerovy demence

Nedávné studie naznačují, že nízké dávky aspirinu mohou pomoci snížit riziko demence, nicméně důkazy týkající se korelace mezi spotřebou aspirinu a nástupem Alzheimerovy demence jsou omezené. V roce 2024 byla uveřejněna metaanalýza 22 studií, které posuzovaly souvislost mezi užíváním aspirinu a nástupem demence a Alzheimerovy choroby (17). Nebyl zjištěn žádný statisticky významný vliv konzumace aspirinu na nástup demence (HR 1,13, 11 studií) nebo Alzheimerovy choroby (HR 0,91, 3 studie). Navíc analýza podskupin ukázala, že užívání nízkých dávek aspirinu (75–100 mg) významně neovlivnilo nástup Alzheimerovy choroby. Užívání aspirinu snižuje riziko demence nebo AD, i když je užíván v nízkých dávkách. Kvalita

analyzovaných studií však byla nedostatečná, celkem byly zahrnuty pouze tři randomizované kontrolované studie.

## Efekt suplementace kyseliny listové na kognitivní poruchy

Různé studie naznačují, že je suplementace kyselinou listovou účinná při oddálení kognitivního poškození. V roce 2024 byla uveřejněna metaanalýza 22 studií s celkem 3 604 účastníky, kde se analyzovaly účinky kyseliny listové na různé kognitivní poruchy (18). Potvrdilo se, že u pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) se kognitivní funkce zlepšily při dávce > 400 µg (SMD = 0,38, 95% CI 0,13 až 0,63), ale také při ≤ 400 µg (SMD = 1,10, 95% CI 0,88 do 1,31). Suplementace ≥ 3 mg zlepšila kognitivní funkce u pacientů s AD. Nicméně pokud šlo o vasikulární kognitivní poruchu, kyselina listová nezlepšila kognitivní funkce. Dále metaanalýza potvrdila, že užívání kyseliny listové bylo spojeno se signifikantně nižší hladinou homocysteinu. Podporuje to známý fakt, že hladiny homocysteinu ovlivňují kognitivní funkce, přičemž vyšší hladiny byly spojeny s horšími kognitivními výsledky a jsou rizikovým faktorem pro aterosklerózu a kognitivní pokles.

## Pozitivní efekt probiotik na oxidační stres a zánět u pacientů s mírnou a středně těžkou Alzheimerovou chorobou

Prostřednictvím modulačních účinků na osu střeva-mozek se předpokládá, že jsou probiotika účinnou adjuvantní léčbou Alzheimerovy choroby (AD). Cílem studie bylo zkoumat účinky dvou různých jednodruhových probiotik na oxidační stres a zánět u pacientů s mírnou a středně těžkou AD (19). Jednalo se o 12týdenní placebem kontrolovanou, dvojitě zaslepenou, randomizovanou klinickou studii u 90 pacientů s AD. Vhodní pacienti byli náhodně rozděleni k podávání probiotik dvakrát denně, a to *Lactocaseibacillus rhamnosus* HA-114 ( $7,5 \times 10^9$ ) nebo *Bifidobacterium longum* R0175 ( $7,5 \times 10^9$ ). Studie potvrdila významné zlepšení sérových markerů zánětlivého a oxidačního stresu ( $P < 0,05$ ) u pacientů s mírnou a středně těžkou AD.

## Závěr

Po četných neúspěšných snahách vytvořit chorobu modifikující terapii Alzheimerovy demence se konečně objevují podstatné a konzistentní důkazy podporující klinickou účinnost monoklonálních protilátek zaměřených na amyloid-β. Nejnovější studie nejen dosáhly svého primárního cíle zpomalit progresi onemocnění během několika měsíců, ale také prokázaly snížení hladin amyloidu-β prostřednictvím skenů pozitronové emisní tomografie. Navzdory imunoterapii, která významně zvyšuje rizika nežádoucích účinků a ARIA, studie potvrzují, že monoklonální protilátky mohou účinně zlepšit kognitivní funkce pacientů s Alzheimerovou demencí. Recentní metaanalýzy uveřejněné v článku naznačují, že suplementace kyseliny listové, fototerapie a užívání probiotik jsou slibnou intervencí, která může zlepšit kognitivní funkce u pacientů s demencí.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Ne. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- World Health Organization. Dementia fact sheet. 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Vaňková H, Hrnčiariková D, Závadová I, et al. Mezioborová klinická doporučení pro diagnostiku a léčbu Alzheimerovy nemoci: „Bílá kniha paliativní péče“ v aktuálním kontextu. Geri a gero. 2024;(1):47-51.
- Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Demence Novelizace 2024. Available from: <http://svl.cz/doporucene-postupy/demence-100017>
- Kleinová L, Cerman J, Hlávka J, et al. Nové farmakologické možnosti v léčbě Alzheimerovy nemoci. Česk Slov Neurol N. 2022;85(6):462-469.
- Hoy SM. Lecanemab: First approval. Drugs. 2023;83(4):359–365. doi: 10.1007/s40265-023-01851-2.
- Nelson S, Lopez O. Lecanemab for Alzheimer disease. Neurology. 2024; 102 (7). e209265. doi: 10.1212/WNL.0000000000209265.
- Lapka M. Lecanemab. Remedia. 2023;33:73-76.
- Eisai global. New release. March 22, 2024. Available from: <https://www.eisai.com/news/2024/news202417.html>
- van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2023;388(1):9-21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.
- Gueorguieva I, Willis BA, Chua L, et al. Donanemab Population Pharmacokinetics, Amyloid Plaque Reduction, and Safety in Participants with Alzheimer's Disease. Clin Pharmacol Ther. 2023; 113(6):1258-1267. doi: 10.1002/cpt.2875.
- Lo A C, Duggan EC, Wessels AM, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2021;384(18):1691-1704.
- The New York Times. March 8, 2024. Available from: <https://www.nytimes.com/2024/03/08/health/alzheimers-drug-donanemab.html>
- Qiao Y, Gu J, Yu M, et al. Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies for Cognitive Decline in Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. CNS Drugs. 2024 Mar;38(3):169-192. doi: 10.1007/s40263-024-01067-2.
- Ross EL, Weinberg MS, Arnold SE. Cost-effectiveness of aducanumab and donanemab for early Alzheimer disease in the US. JAMA Neurol. 2022;79(5):478-487. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0315.
- Nguyen HV, Mital S, Knopman DS, Alexander GC. Cost-effectiveness of lecanemab for individuals with early-stage Alzheimer disease. Neurology. 2024;102:e209218. doi: 10.1212/WNL.0000000000209218.
- Lu X, Liu C, Shao F. Phototherapy improves cognitive function in dementia: A systematic review and meta-analysis. Brain Behav. 2023 May;13(5):e2952. doi: 10.1002/brb3.2952.
- Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 13;2016(1):CD011145. doi: 10.1002/14651858.CD011145.
- Tao T, Feng G, Fang Y. Association between aspirin use and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. Eur Geriatr Med. 2024;15(1):3-18. doi: 10.1007/s41999-023-00877-9.
- Xu M, Zhu Y, Chen J et al. Effects of folic acid supplementation on cognitive impairment: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Evid Based Med. 2024;17(1):134-144. doi: 10.1111/jebm.12588.
- Akhgarjand C, Vahabi Z, Shab-Bidar S, et al. The effects of probiotic supplements on oxidative stress and inflammation in subjects with mild and moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Inflammopharmacology. 2024;32(2):1413-1420. doi: 10.1007/s10787-023-01427-2.

## Pro věrné čtenáře

Součástí Vnitřního lékařství 4/2024 je navíc supplemendum  
**Zaznělo na 2. diabetologii pro praxi v Olomouci.**

Pokud se chcete o 2. diabetologii pro praxi dozvědět více,  
 na [www.diabetologiepropraxi.cz/archiv](http://www.diabetologiepropraxi.cz/archiv) najdete tiskovou  
 zprávu a také malou fotogalerii z této vzdělávací akce. ➔



WORLD CONGRESS  
OF INTERNAL MEDICINE

THE 37TH WCIM 2024  
PRAGUE  
CZECH REPUBLIC



[WWW.WCIM2024.COM](http://WWW.WCIM2024.COM)



Účastníci  
Kongresu ČIS  
mají přístup  
na WCIM

XXXI. ČESKÉ  
KONGRES INTERNISTICKÉ  
SPOLEČNOSTI ČLS  
J. E. PURKYNĚ

[WWW.KONGRESCIS.CZ](http://WWW.KONGRESCIS.CZ)

30. 10.–2. 11.  
2024

Kongresové  
centrum  
Praha



# ON-LINE kongres Diabetologie pro praxi 2024



Získejte z pohodlí domova  
» až **6 kreditů** «  
do systému vzdělávání ČLK

4. dubna až  
31. srpna 2024



## Programové bloky

### Diabetologie pro praxi I

- Diabetes a kardiovaskulární riziko – Karásek D.
- Fibrilace síní u diabetiků – Vančura V.
- Diabetes a sport – Rušavý Z.
- Empagliflozin: jak zasáhnout tři cíle naráz? – Krčma M.
- Střevní mikrobiota, imunitní regulace a diabetes – Thon V.

### Diabetologie pro praxi II

- Diabetik v urologické ambulanci – Mrkos D.
- Diabetes a těhotenství – Šinská A.
- Diabetik z pohledu androloga – Šrámková T.
- Možnosti ovlivnění absorpce levothyroxinu – Krčma M.
- Očkování u diabetiků – Pazdiora P.

### Diabetologie pro praxi III

- Dopad diabetu na psychiku – Štechová K.
- Dopad psychiky na diabetes – Krolllová P.
- Jak diabetologům pomáhá spolupráce s psychologem – Maková T.
- Poruchy dýchání ve spánku u obézních pacientů – Kraus J.
- Nízkosacharidová strava – Dohnal R.
- Spektrum bariatrických operací – Dočkal J.
- Kanagliflozin v léčbě diabetika 2. typu – Haluzík M.
- Použití patentovaných probiotik a bakteriálních metabolitů (butyrátu) v praxi diabetologa – Vagnerová H.

*Přednáška podporovaná společností FAVEA Plus a. s.*

## ODBORNÝ GARANT

- prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.  
I. interní klinika FN Plzeň

## AKREDITACE dle nových pravidel ČLK

- Každý **programový blok** je ohodnocen **2 kredity**, které získáte po úspěšném složení autodidaktického testu.
- Celkem můžete získat **až 6 kreditů**.
- Akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16.

## CENA

- Registrační poplatek je **600 Kč**  
a zahrnuje 3 programové bloky.

## POŘADATEL A KONTAKT

- Solen, s. r. o., v odborné spolupráci  
s I. interní klinikou FN Plzeň
- Mgr. Vendula Pávková,  
mob.: +420 777 714 679, pavkova@solen.cz

Registrujte se na  
<https://www.vysilame.tv/diabetologie> →



PARTNEŘI:



SOLEN MEDICAL EDUCATION

**Předseda redakční rady:**

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

**Výkonní šéfredaktoři:**

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

**Užší redakční rada:**

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.,  
MUDr. Hana Šarapatková, Ph.D., MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.,  
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.,  
prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

**Širší redakční rada:**

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,  
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH,  
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.,  
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.,  
MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,  
prof. MUDr. Marián Mokáč, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,  
MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,  
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,  
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,  
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

**Vydavatel:**

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o.s.  
Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359

**Adresa redakce:**

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297.51, 77900 Olomouc  
tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

**Redaktorka:**

Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz  
tel: +420 725 003 510

**Grafická úprava a sazba:**

DTP SOLEN, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

**Obchodní oddělení:**

Mgr. Martin Jiša, jisa@solen.cz,  
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6  
tel: +420 734 567 855

**Vydavatel nenese odpovědnost za údaje  
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

**Reprodukce obsahu je povolena pouze  
s přímým souhlasem redakce.**

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit  
či stylisticky upravovat.**

**Na otištění rukopisu není právní nárok.**

**Předplatné v ČR:**

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2024  
je 1 950 Kč.  
Časopis můžete objednat na [www.solen.cz](http://www.solen.cz),  
e-mailem: [predplatne@solen.cz](mailto:predplatne@solen.cz),  
telefonem: +420 734 254 064

**Předplatné v SR:**

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2024 je 116 €.  
Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s.  
Oddelenie inej formy predaja  
P. O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3  
tel: 0800 188 826  
e-mail: [predplatne@mpkapa.eu](mailto:predplatne@mpkapa.eu)  
[www.ipredplatne.sk](http://www.ipredplatne.sk)

**Registrace MK ČR pod číslem E 1202****ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (on-line)****Citační zkratka: Vnitř Lék.****Časopis je indexován v:**

EMBASE: Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,  
Bibliographia medica Českoslovacica, Bibliographia medica Slovaca,  
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex





# Nolpaza – ochrana žaludku ve dne i v noci

Vaše volba pro prevenci a léčbu refluxní choroby jícnu<sup>1, 2, 3</sup>



# Nolpaza<sup>®</sup>

20 mg, 40 mg enterosolventní tablety

pantoprazolum

## NOLPAZA Zkrácená informace o přípravku

**Název přípravku:** Nolpaza 20 mg, Nolpaza 40 mg, enterosolventní tablety. **Složení:** 1 enterosolventní tableta obsahuje pantoprazolum 20 mg nebo 40 mg (ve formě pantoprazolum natrium sesquihydricum). **Indikace:** Nolpaza 20 mg: Dospělí a dospívající ve věku od 12 let: Symptomatická léčba refluxní choroby jícnu. Dlouhodobá léčba a prevence recidiv refluxní ezofagitidy. Dospělí: Profylaxe gastroduodenálních vředů vyvolaných NSAID u rizikových pacientů s nutnou pokračující léčbou NSAID. Nolpaza 40 mg: Dospělí a dospívající ve věku od 12 let: Refluxní ezofagitida. Dospělí: Eradikace H. pylori v kombinaci s adekvátní terapií antibiotiky u pacientů s vředy souvisejícími s H. pylori. Žaludeční a duodenální vředy. Zollinger-Ellisonův syndrom a jiné stavy patologické hypersekrece. **Dávkování: Nolpaza 20 mg:** Dospělí a dospívající ve věku od 12 let Symptomatická léčba refluxní choroby jícnu: Doporučená perorální dávka je 1 tableta přípravku denně. K ústupu potíží dochází obvykle během 2–4 týdnů. Pokud toto období není dostatečné, ústupu obtíží je zpravidla dosaženo během dalších 4 týdnů. Jestliže již bylo úspěšně dosaženo úlevy, případně potíže, které se znovu objeví, mohou být zvládnuty dávkovacím režimem 20 mg jednou denně podle potřeby. V případě, že nelze touto léčbou podle potřeby dosáhnout uspokojivého potlačení příznaků, lze zvažovat přechod na souvislou léčbu. Dlouhodobá léčba a prevence recidiv refluxní ezofagitidy: Při dlouhodobé léčbě se doporučuje udržovací dávka 1 tableta přípravku denně. Pokud dojde k relapsu, zvyšuje se dávkování na 40 mg pantoprazolu denně. Pro tento případ je k dispozici přípravek Nolpaza 40 mg. Po vyléčení relapsu lze dávku opět snížit na 20 mg. Dospělí: Profylaxe gastroduodenálních vředů vyvolaných NSAID u rizikových pacientů s nutnou pokračující léčbou NSAID: Doporučená perorální dávka je 1 tableta přípravku denně.

**Nolpaza 40 mg:** Dospělí a dospívající ve věku od 12 let: Refluxní ezofagitida: 1 tableta přípravku Nolpaza 40 mg denně. V individuálních případech může být dávka zdvojnásobena (na 2 tablety přípravku denně), zvláště pokud pacient nereagoval na jinou léčbu. K vyléčení refluxní ezofagitidy je obvykle třeba 4 týdnů. Pokud toto období není dostatečné, je vyléčení obvykle dosaženo během dalších 4 týdnů. Dospělí Eradikace H. pylori v kombinaci se dvěma vhodnými antibiotiky: V závislosti na možné rezistenci je možné pro eradikaci H. pylori doporučit následující kombinace: a) 2x denně 1 tableta přípravku Nolpaza 40 mg+2x denně 1000 mg amoxicilinu+2x denně 500 mg klarithromycinu b) 2x denně 1 tableta přípravku Nolpaza 40 mg+2x denně 400–500 mg metronidazolu (nebo 500 mg tinidazolu)+2x denně 250–500 mg klarithromycinu c) 2x denně 1 tableta přípravku Nolpaza 40 mg+2x denně 1000 mg amoxicilinu+2x denně 400–500 mg metronidazolu (nebo 500 mg tinidazolu). V průběhu kombinované terapie pro eradikaci infekce H. pylori je třeba podat druhou tabletu přípravku Nolpaza 40 mg 1 hodinu před večerí. Kombinovaná terapie má obecně trvat 7 až 14 dní. Léčba žaludečního vředu: 1 tableta přípravku denně. V individuálních případech může být dávka zdvojnásobena (na 2 tablety denně), zvláště pokud pacient nereagoval na jinou léčbu. Délka léčby 2–4 týdnů. Léčba duodenálního vředu: 1 tableta přípravku denně. V individuálních případech může být dávka zdvojnásobena (na 2 tablety Nolpaza 40 mg denně), zvláště pokud pacient nereagoval na jinou léčbu. Léčba 2–4 týdnů. Zollinger-Ellisonův syndrom a jiné stavy patologické hypersekrece: V dlouhodobé léčbě Zollinger-Ellisonova syndromu a dalších stavů patologické hypersekrece mají pacienti léčbu zahájit denní dávkou 80 mg (2 tablety přípravku Nolpaza 40 mg). Poté může být dávka titrována směrem nahoru nebo dolů podle potřeby stanovené měřením sekrece žaludeční kyseliny. U dávek nad 80 mg denně má být dávka rozdělena a podávána 2x denně. Přechodné zvýšení dávky nad 160 mg pantoprazolu je možné, ale nemá být podáváno déle než je nezbytné k adekvátní kontrole kyselosti. Délka léčby není omezena. **Obě sily přípravku:** Podávání přípravku dětem ve věku do 12 let se nedoporučuje. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater nemá denní dávka překročit 20 mg pantoprazolu. Tablety se nesmí žvýkat nebo dřít, polykají se celé 1 hodinu před jídlem a zapijí se trochou vody. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, substituované benzimidazoly, sorbitol nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se mají v průběhu léčby pantoprazolem pravidelně kontrolovat jaterní enzymy, zejména při dlouhodobém užívání. Užívání přípravku k prevenci gastroduodenálních vředů vyvolaných NSAID se má omezovat na pacienty, u nichž je potřeba pokračovat v léčbě NSAID a mají zvýšené riziko vzniku gastrointestinálních

komplikací. Symptomatická odpověď na pantoprazol může zakrýt příznaky maligního onemocnění žaludku a tím zpozdí stanovení diagnózy. Pokud se vyskytne jakýkoliv varovný příznak (např. výrazný nechtěný úbytek hmotnosti, opakující se zvracení, dysfagie, hemateméza, anémie nebo melena) a v případě podezření na přítomnost nebo potvrzení žaludečního vředu, je třeba vyloučit malignitu. Současné podávání pantoprazolu s inhibitory HIV proteázy jako atazanavir se nedoporučuje. Pantoprazol může snížit absorpci vitamínu B12. Může se mírně zvýšit riziko gastrointestinálních infekcí. U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy (IPP), jako je pantoprazol, byly vzácně hlášeny případy závažné hypomagnezémie. U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu hypomagnezémie (a hypokalémie a/nebo hypokalemie spojené s hypomagnezemií) poté, co byla léčba inhibitory protonové pumpy ukončena a zahájena suplementace magneziumem. IPP, obzvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (déle než 1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko zlomenin proximálního konce femuru, distálního konce předlokti a obratlů, zejména u starších osob a osob se známými rizikovými faktory. S PPI jsou velmi vzácně spojeny případy subakutní kožní lupus erythematosus. Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Přípravek obsahuje sorbitol (18 mg v 1 tabletě Nolpaza 20 mg a 36 mg v 1 tabletě Nolpaza 40 mg). Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně. Přípravek obsahuje také sodík (méně než 23 mg v 1 tabletě, tzn. je v podstatě bez sodíku). **Interakce:** Pantoprazol může snižovat absorpci léků, jejichž biologická dostupnost závisí na pH (například ketokonazol, itraconazol, posakonazol, erlotinib, atazanavir). Inhibitory HIV proteázy: Kumarinová antikoagulační. Methotrexát. Fluvoxamin. Rifampicin a třezalka tečkovaná. **Těhotenství a laktace:** Přípravek se v těhotenství nedoporučuje. V případě kojení je třeba vyhodnotit přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu. **Nežádoucí účinky:** Přibližně u 5 % pacientů lze očekávat nežádoucí účinky. Mezi časté patří polypy ze žlázek fundu žaludku (benigni). **Balení: 20 mg:** 14 a 98 enterosolventních tablet. **40 mg:** 14, 28 a 84 enterosolventních tablet. **Doba použitelnosti:** 5 let. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn proti vlhkosti.

**Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.**  
Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení.

Datum registrace: 11. 7. 2007. Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: Nolpaza 20 mg: 09/422/07-C, Nolpaza 40 mg: 09/423/07-C. Přípravek Nolpaza 20 mg v balení po 14 tabletách je vydáván bez lékařského předpisu a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Přípravky Nolpaza 20 mg v balení 98 tablet a Nolpaza 40 mg jsou vydávány pouze na lékařský předpis a jsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění.

Nepřetřetí veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz

Krka ČR, s.r.o.  
Sokolovská 192/79  
186 00 Praha 8 – Karlín  
Tel. +420 221 115 115  
www.krka.cz

Sil. Med. 6/2024, Czech Republic, 20241-J-A-42

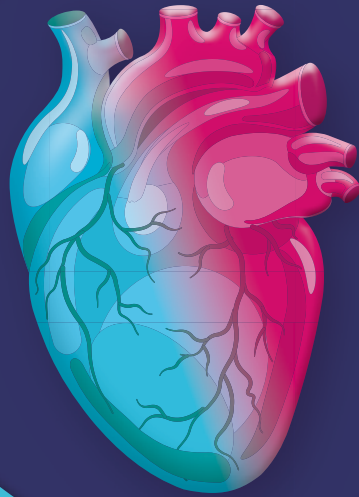
Literatura: 1. Dabrowski A, Štabuc B, Lazebnik L. Meta-analysis of the efficacy and safety of pantoprazole in the treatment and symptom relief of patients with gastroesophageal reflux disease – PAN-STAR. Gastroenterology Rev 2018; 13 (1): 6–15. 2. Leow AH, Lim YY et al. Time trends in upper gastrointestinal diseases and Helicobacter pylori infection in a multiracial Asian population – a 20-year experience over three time periods. AP&T 2016; 43: 831–837. 3. SPC Nolpaza 20 mg a SPC Nolpaza 40 mg



# YLPIO<sup>®</sup>

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

UNIKÁTNÍ FIXNÍ DVOJKOMBINACE



TELMISARTAN + INDAPAMID

**Efektivní 24hodinová kontrola krevního tlaku<sup>1,2</sup>**

**Prokázaná ochrana před orgánovým poškozením způsobeným hypertenzí<sup>1,2,3,4</sup>**

**Velmi dobrá snášenlivost<sup>3,5,6</sup>**

**Vyšší adherence k léčbě<sup>4</sup>**

**Reference:** 1. SmPC Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety, datum poslední revize: 30. 8. 2022. 2. Grassi G, et al. Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2008; 9(2): 66-74. 3. Battershill A.J., et al. Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension. Drugs 2006; 66(1): 51-83. Erratum in: Drugs 2006; 66(15): 1987. 4. Widiński J. Jr., et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze CSH 2017. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2018; Suppl 7: 1-19. 5. Leonetti G., et al. Tolerability and well-being with indapamide in the treatment of mild-moderate hypertension. An Italian multicenter study. Am J Med 1988; 84(1B): 59-64. 6. Cibičková L. Vliv vybraných tříd antihypertenziv na metabolismus draslíku - dopady pro klinickou praxi. Farmakoterapeutická revue 2019; 5(4): 529-532.

Zkrácené informace o léčivém přípravku **Ylpio 80 mg / 2,5 mg tablety**: **Složení:** Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podáváním současně ve stejných dávkách, jako jsou v kombinaci. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, sulfonamidy nebo pomocné látky, těžká porucha funkce jater nebo jaterní encefalopatie, těžká porucha funkce ledvin, hypokalemie, obstrukční poruchy žlučových cest. Kontraindikace během druhého a třetího trimestru těhotenství. Léčba přípravkem se během kojení nedoporučuje. Současné užívání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). **Nežádoucí účinky: Související s telmisartanem:** Infekce močových cest nebo horních cest dýchacích, hyperkalemie, synkopa, vertigo, bradykardie, kašel, průjem, dyspepsie, zvracení, pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka, myalgie, poškození ledvin včetně akutního renálního selhání, bolesti na hrudi, astenie, zvýšení hladiny kreatininu v krvi. **Související s indapamidem:** Hypokalemie, únava, závrať, bolest hlavy, parestézie, nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech, hypersenzitivní reakce, makulopulární vyrážky, purpura, fotosenzitivita. **Interakce:** Kombinace telmisartanu s digoxinem může zvýšit hladinu digoxinu. Telmisartan může vyvolat hyperkalemii. Riziko se zvyšuje při kombinaci s dalšími látkami vyvolávajícími hyperkalemii (např. kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, NSAID, heparin, cyklosporin, takrolimus a trimethoprim). **Kombinace, které nejsou doporučeny:** Podání s draslíky šetřícími diuretiky nebo přípravky obsahujícími draslík (např. spironololon, amilorid, triamteren, náhražky soli obsahující draslík). Při nezbytnosti současného podávání je nutno často kontrolovat kalemii, případně EKG. Přípravek může zvyšovat plazmatickou koncentraci lithia. **Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost:** Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) a kyselina salicylová (≥ 3 g/den) mohou snižovat antihypertenzní účinek. Při oslabené funkci ledvin může kombinace telmisartanu a přípravků blokujících cyklooxygenázu vést až k akutnímu selhání ledvin. U dehydratovaných pacientů hrozí riziko akutního renálního selhání. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik vede k riziku hypotenze po zahájení léčby telmisartanem. Kombinace s léčivými vyvolávajícími *torsade de pointes* (např. antiarytmika, některá antipsychotika, bepridil, erythromycin i.v., pentamidin, moxifloxacin, vinkamin i.v.) zvyšuje riziko ventrikulárních arytmií, zvláště *torsade de pointes*. Je tedy třeba sledovat a korigovat hypokalemii a monitorovat elektrolyty a EKG. Doporučuje se používat látky, u kterých při hypokalemii nehrozí riziko *torsade de pointes*. Jiná léčiva způsobující pokles hladiny draslíku (např. i.v. amfotericin B, kortikosteroidy, tetraokasaktid, stimulační laxativa) zvyšují riziko hypokalemie (kalemie se má sledovat a korigovat). Hypokalemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu a při současně léčbě se doporučuje monitorování kalemie a EKG. Zvýšené opatrnosti je třeba rovněž dbát při kombinaci s ACE inhibitory (zejména v počátcích léčby a při depleci sodíku nebo při městnavém srdečním selhání) a je třeba brát v úvahu, že se nedoporučuje duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu. Dále je třeba dbát zvýšené opatrnosti při kombinaci s baklofenem a aloprurinem. **Kombinace, jež je nutno vzít v úvahu:** Jiné antihypertenzní léky, imipraminová antidepresiva, neuroleptika, baklofen a amifostin mohou zvýšit antihypertenzní účinek. Ortostatická hypotenze může být potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy. Opatrnosti je dále třeba při kombinaci s metforminem (riziko laktátové acidózy), jodovanými kontrastními látkami, vápníkem, cyklosporinem, takrolimem a kortikosteroidy. **Upozornění:** Léčba nesmí být zahájena během těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, musí být léčba přípravkem ihned ukončena. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu hrozí během léčby zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti. Thiazidům podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo minimálně snížené funkci ledvin. U pacientů s poruchou renálních funkcí užívajících telmisartan se doporučuje sledování kalemie a kreatininemie. U pacientů s primárním aldosteronismem se léčba telmisartanem nedoporučuje. Je třeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózami aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií. Pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi je důležité u diabetiků. U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě RAAS (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s prvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), může být léčba spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin. U pacientů s poklesem intravaskulárního objemu nebo koncentrace sodíku (např. v důsledku diuretické terapie, omezení soli v dietě, průmě nebo zvracení) se zejména po první dávce telmisartanu/indapamidu může objevit symptomatická hypotenze. Natermii je nutno stanovit před zahájením léčby a pravidelně kontrolovat, častěji u starších pacientů a u pacientů s cirhózou jater. U rizikových pacientů z hlediska hyperkalemie se doporučuje kalemii monitorovat. Je třeba zabránit vzniku hypokalemie, zejména u vysoce rizikových skupin pacientů, tj. u starších pacientů, podvyživených pacientů a/nebo nemocných osob, užívajících řadu léků současně, u cirhotiků s otoky a ascitem, u pacientů s onemocněním koronárních tepen, pacientů se srdečním selháním a osob s dlouhým QT intervalem. V těchto případech je třeba častěji kontrolovat a korigovat kalemii, stejně jako u pacientů užívajících srdeční glykosidy nebo látky způsobující *torsade de pointes*. Přípravek může způsobit přechodné zvýšení hladiny vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalemie může být výsledkem nerozpoznané hyperparatyreózy. U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí záchvat dny. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k chorooidální eufuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickou chorobou srdeční může dojít k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna tableta denně. Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), u hemodialyzovaných pacientů a při těžké poruše funkce jater je přípravek kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutná úprava dávkování a dávka telmisartanu nemá překročit 40 mg telmisartanu denně. Tablety se užívají před jídlem, během jídla nebo po jídle s trochou tekutiny. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 30 nebo 100 tablet po 80 mg (telmisartanum) / 2,5 mg (indapamidum). **Datum revize textu:** 30. 8. 2022. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, IHO 00 Praha 4, Česká republika.

0112012778

**PRO.MED.CS Praha a.s.**  
Telčská 377/1, Michle, IHO 00 Praha 4, Česká republika  
www.promedcs.com

35 years  
**35**  
CARE & INNOVATION

**PRO.MED.CS**  
Praha a.s.

# Vnitřní lékařství

# E-4

2024  
ROČNÍK 70



## E-VERZE

## DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

### PŮVODNÍ PRÁCE

Assessment of nutritional status in geriatric inpatients

Amiodarómom indukovaná tyreotoxická kríza

### PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Sarkopenie u pacientů v chronickém dialyzačním programu

Amiodarómom indukované tyreopatie

Deficit alfa-1-antitrypsinu

### LAUDATIO

Profesorka Hana Rosolová slaví významné životní jubileum

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

Indexováno v: EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS |  
MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovaci |  
Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International |  
Chemical Abstracts | INIS Atomindex



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



# Obsah

## PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

### Assessment of nutritional status in geriatric inpatients

Posúdenie nutričného stavu u hospitalizovaných geriatrických pacientov

Jaroslav Madleňák, Ivana Bóriková - - - - - E3

### Amiodarómom indukovaná tyreotoxická kríza

Thyrotoxic crisis induced by amiodarone

Marianna Bystrianska, Adrian Bystriansky, Iveta Wildová, Lýdia Opravilová - - - - - E8

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

### Sarkopenie u pacientů v chronickém dialyzačním programu

Sarcopenia in chronic dialysis patients

Zdeněk Lys, Tomáš Balner, Jan Václavík - - - - - E16

### Amiodarómom indukované tyreopatie

Amiodarone-induced thyropathies

Marianna Bystrianska, Adrian Bystriansky, Iveta Wildová - - - - - E21

### Deficit alfa-1-antitrypsinu

Alpha-1 antitrypsin deficiency

Mikoláš Holinka, Jan Šperl, Soňa Fraňková - - - - - E28

## LAUDATIO / LAUDATIO

### Profesorka Hana Rosolová slaví významné životní jubileum

Professor Hana Rosolová celebrates a significant milestone birthday

Jan Filipovský - - - - - E34

# Assessment of nutritional status in geriatric inpatients

Jaroslav Madleňák, Ivana Bóriková

Ústav ošetrovateľstva, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine

**Aim:** To find out the nutritional status in hospitalized geriatric patients in the internal ward, and to find out if there is a statistically significant correlation between selected demographic data, health characteristics, and measurement tool. **Sample and methods.** Geriatric patients aged  $\geq 65$  years hospitalized in the internal department. The design of the study is quantitative, descriptive, and correlational. The research protocol included monitored variables: demographic data, health characteristics, laboratory parameters, and a measurement tool to assess the nutritional status of MNA<sup>®</sup>. Empirical data was processed using of descriptive and inductive statistics methods.

**Results:** In the sample of  $n = 137$  (100%) patients, 48% were men and 52% were women, the average age of the sample was 76.2 years. According to MNA<sup>®</sup>-FF, 9% of patients had normal nutritional status, up to 74% were at risk of malnutrition and 17% were malnourished; 99% had polymorbidity and 96% had polypharmacotherapy. We found statistical significance between the resulting MNA<sup>®</sup>-FF score and BMI ( $p < 0.001$ ) and weight loss in the last 6 months ( $p < 0.001$ ) and haemoglobin value ( $p = 0.033$ ).

**Conclusions:** Hospitalized geriatric patients have an increased risk of malnutrition or already present malnutrition. Part of the comprehensive assessment of nutritional status is also the administration of a valid and reliable measuring tool that can quickly detect nutritional disorders when the patient is admitted to the hospital. Early identification of the disorder is the starting point for a targeted nutritional intervention.

**Keywords:** assessment, geriatric patient, hospitalization, MNA<sup>®</sup> tool, nutritional status.

## Posúdenie nutričného stavu u hospitalizovaných geriatrických pacientov

**Cieľ:** Zistiť stav výživy u hospitalizovaných geriatrických pacientov na internom oddelení; zistiť, či existujú štatisticky významné korelácie medzi vybranými socio-demografickými údajmi, zdravotnými charakteristikami a meracím nástrojom.

**Súbor a metódy.** Geriatrickí pacienti vo veku  $\geq 65$  rokov hospitalizovaní na internom oddelení. Dizajn štúdie kvantitatívny, deskriptívny, korelačný. Výskumný protokol obsahoval sledované premenné: demografické údaje, zdravotné charakteristiky, laboratórne parametre a merací nástroj na posúdenie stavu výživy MNA<sup>®</sup>. Empirické údaje boli spracované metódami deskriptívnej a induktívnej štatistiky.

**Výsledky:** V súbore  $n = 137$  (100 %) pacientov bolo 48 % mužov a 52 % žien, priemerný vek súboru bol 76,2 roka. Podľa MNA<sup>®</sup>-FF malo 9 % pacientov normálny nutričný stav, až 74 % malo riziko podvýživy a 17 % malo podvýživu. Polymorbiditu malo 99 % a polyfarmakoterapiu 96 % pacientov. Štatistickú významnosť sme zistili medzi výsledným skóre MNA<sup>®</sup>-FF a BMI ( $p < 0,001$ ) a úbytkom na hmotnosti za posledných 6 mesiacov ( $p < 0,001$ ) a hodnotou hemoglobínu ( $p = 0,033$ ).

**Záver:** Hospitalizovaní geriatrickí pacienti majú vo zvýšenej miere prítomné riziko malnutricie alebo už prítomnú malnutriciu. Súčasťou komplexného posudzovania stavu výživy je aj administrácia validného a reliabilného meracieho nástroja, ktorý je schopný rýchlo detekovať poruchu výživy už pri prijímaní pacienta na hospitalizáciu. Včasná identifikácia tejto poruchy je východiskom pre cieleňú nutričnú intervenciu.

**Kľúčové slová:** geriatrický pacient, hospitalizácia, nástroj MNA<sup>®</sup>, posúdenie, stav výživy.

## Introduction

The WHO defines malnutrition as the lack of proper nutrition resulting from inadequate intake and insufficient nutrition for physical or psychological reasons (1). In Slovakia, malnutrition is defined as the patient's nutritional status conditioned by the balance of nutritional received with the nutritional needs of the organism, while malnutrition occurs when the supply of energy and building substrates is reduced compared to its output (2). Malnutrition can be the result of starvation, disease, or advanced age (> 80 years), alone or in combination with other health problems. A weight loss of 10-15 % in 6 months, a drop in BMI below 19 kg/m<sup>2</sup> and a low albumin level below 30 g/l are the parameters that define malnutrition according to ESPEN (3). The incidence of malnutrition is generally less than 10 % in independent living seniors and increases by up to 2/3 in hospitalized geriatric patients (4). An increased prevalence of malnutrition is present in frail seniors with comorbidities (5). Malnutrition has a negative impact on the general health of the patient and causes an increased incidence of infections, worsens wound healing, prolongs hospitalization and convalescence after acute illness, and increases costs associated with health care (6). In geriatric patients, malnutrition is considered one of the most important factors contributing to the complex aetiology of sarcopenia, osteopenia, and frailty (4). The studies on the issue under consideration emphasize the clinical positives of early identification of malnourished patients after admission to the hospital environment with subsequent individualized nutritional interventions. The clinical need for nutritional screening in hospitalized patients is emphasized given that rapid screening tools are available to identify patients at nutritional risk (7). The progression to malnutrition is often insidious and often undetected. Health care staff play a key role in the prevention and early intervention of nutritional problems (8).

## Aim

The aim of the study was to find out the nutritional status in hospitalized geriatric patients in the internal ward, and at the same time, to find out if there is a statistically significant correlation between selected demographic data, health characteristics, and measurement tool.

## Sample and methods

In the research, we used a quantitative, descriptive, and correlational study. Inclusion criteria included the patient's age ≥ 65 years, the patient's hospitalization in the internal medicine department, and the patient's signed informed consent to the implementation of

the research. The excluded criteria included the presence of impaired consciousness in the patient, and the expressed disagreement of the patient with the implementation of the research. The collection of empirical data took place between November 2022 and June 2023.

The research protocol containing: 1. demographic data of the respondent (sex, age) was filled out; 2. health characteristics: BMI classification according to WHO (9), weight loss in the last 6 months, number and duration of hospitalizations, presence of other diseases (comorbidities) and polypharmacotherapy, number of medications/24 hours; 3. laboratory parameters: albumin, transferrin, haemoglobin, C-reactive protein (CRP), total cholesterol, and lymphocytes; were searched from the patient's medical records; 4. Mini Nutritional Assessment (MNA®). The screening version (MNA®-SF) used as a short form to identify patients at risk of malnutrition, consists of six items (food intake item, two anthropometric parameters, and three general parameters). Each item was scored between 0 and 3, resulting in a score of normal nutritional status (12-14 points), risk of malnutrition (8-11 points), and malnutrition (0-7 points). If patients get a score less than 12 points, it is recommended to complete the full version MNA® to avoid diagnostic accuracy errors (10). The MNA®-FF has twelve items in four groups (anthropometric, general, dietary, and subjective assessment). The resulting MNA®-FF score identifies nutritional status as with adequate nutrition (≥ 24 points), risk of malnutrition (17.5-23.5 points), and malnutrition (< 17 points) (11,12).

According to MNA®-SF, we found that in the entire group of patients  $n = 200$  (100 %) 63 (31.5 %) had a normal nutritional status, 102 (51 %) were at risk of malnutrition and 35 (17.5 %) were malnourished. Subsequently, for these 137 patients, we performed an assessment according to the MNA®-FF®, which specified the number of patients at risk of malnutrition  $n = 101$  (74 %) and with malnutrition  $n = 23$  (17 %). The Ethics Committee of the Jessenius Faculty of Medicine of Comenius University in Martin (EK 45/2022), as well as the management of the internal ward at the University Hospital in Martin, where the study was conducted, approved the implementation of the research, including the research protocol.

## Statistical analysis

We evaluated empirical data using descriptive statistics methods: absolute ( $n$ ) and relative (%) frequencies, mean values (median), variability characteristics (interquartile range, IQR). In the case of a comparison of mean values between three or more groups, we used a non-parametric version of the analysis of variance, i.e., Kruskal-Wallis analysis ( $KW-\chi^2$ ), which compares the medians of different groups. In the case

**Tab. 1.** Demographic characteristics of the sample according to MNA®-FF ( $n = 137$ )

Variable		MNA®-FF n/%	Normal nutritional status n/%	At risk of malnutrition n/%	Malnourished n/%	$\chi^2$	p value
Gender		137/100	13/9	101/74	23/17		
	Male	66/48	5/8	52/79	9/14	1.745	0.43
	Female	71/52	8/11	49/69	14/20		
Age	65-74	70/51	6/9	53/76	11/16	2.111	0.715
	75-89	49/36	5/10	37/76	7/14		
	≥ 90	18/13	2/11	11/61	5/28		

of comparing the observed frequencies with the predicted frequencies between different groups, we used Pearson's  $\chi^2$  test. The results were evaluated as statistically significant at  $p < 0.05$ .

## Results

In the sample of  $n = 137$  (100 %) patients, 48 % were men and 52 % were women, the average of the entire sample was 76.2 years, most of the patients (51 %) were 65-74 years old. According to MNA<sup>®</sup>-FF, 9 % of patients had a normal nutritional status, up to 74 % were at risk of malnutrition and 17 % were malnourished (tab. 1). The average hospitalization duration was 4 days, the average number of hospitalizations was 1.5/year, the average BMI in the sample was 27.6, and the average weight report for the last 6 months was 2 kg; 99 % had polymorbidity and 96 % had polypharmacotherapy, with an average number of drugs of 12 in 24 hours (tab. 2). Regarding laboratory parameters, the patients had lower mean limit values of albumin and haemoglobin and an increased CRP value (tab. 3).

We found statistical significance between the resulting MNA<sup>®</sup>-FF score and the BMI value ( $p < 0.001$ ) and between the weight loss in the last 6 months ( $p < 0.001$ ) (tab. 2) and between the resulting MNA<sup>®</sup>-FF score and the haemoglobin value ( $p = 0.033$ ) (tab. 3).

## Discussion

In our sample of geriatric patients, after administration of the MNA<sup>®</sup>-FF tool, we identified up to 91 % of patients who were at risk of developing malnutrition or already had malnutrition. With the global demographic transition towards to an aging population, malnutrition in older age has become a global challenge as a major contributor to the morbidity and mortality of the geriatric patient (13). Malnutrition is caused by a variety of factors, including developmental changes, inadequate or unbalanced food intake, the presence of both acute and chronic diseases, and the extent and quality of health care (8). Many factors and methods are involved in the evaluation of nutritional status and an inaccurate or absent assessment of nutritional status by health care professionals can also have an impact on the emergence and development of malnutrition (14). BMI is important, but definitely not a decisive parameter for assessing the obesity index in individual patients. BMI analyzes weight categories that may lead to health problems, but does not diagnose an individual's body fat or health (15). Additionally, standardized "normal" BMI values may not be objective, as this index does not take into account body structure or subcutaneous fat thickness, nor sex and age (16). The optimal BMI for the senior population does not correspond to the optimal BMI for the

**Tab. 2.** Health characteristics of the sample according to MNA<sup>®</sup>-FF ( $n = 137$ )

Variable	MNA <sup>®</sup> -FF Median/IQR	Normal nutritional status Median/IQR	At risk of malnutrition Median/IQR	Malnourished Median/IQR	KW- $\chi^2$	p value
Length of hospital stay	4/2-7	2/1-6	5/2-7	5/3-10	1.721	0.422
Number of hospitalizations/last year	1.5/1-2	2/1-2	2/1-2	2/1-2	1.213	0.545
BMI	27.6/23.9-30.8	27.9/26.6-33.8	27.5/24.3-29.7	20.6/18.5-22.8	35.898	<0.001***
Weight loss/past 6 months	2/0-5	2/0-3	4/1-7	10/5-15	29.107	<0.001***
Number of drugs/24 hours	12/8-18	12/9-14	12/9-18	13/8-17	0.326	0.849
	n/%	n/%	n/%	n/%	$\chi^2$	p
Polymorbidity $\geq 5$ chronic diseases	136/99	13/10	100/74	23/17	0.359	0.835
Polypharmacy $\geq 5$ prescribed drugs	131/96	13/10	95/73	23/18	2.236	0.326

\*\*\*p value < 0.001

**Tab. 3.** Laboratory parameters in the sample ( $n = 137$ )

Variable / reference value	MNA <sup>®</sup> -FF Median/IQR	Normal nutritional status Median/IQR	At risk of malnutrition Median/IQR	Malnourished Median/IQR	KW- $\chi^2$	p value
Albumin (35-52 g/l)	35/30-38	38/36-40	35/29-38	31/26-34	5.824	0.054
Transferrin (2.0-3.6 g/l)	2.1/2.0-2.9	—	2.1/1.1-1.8	1.4/1.7-2.8	2.261	0.132
Haemoglobin (Male 135-175 g/l, Female 120-160 g/l)	126/108-139	135/130-145	124/103-136	126/98-136	6.777	0.033*
CRP (< 5.0 mg/l)	7.9/2.5-33.9	19.3/7.4-34.8	10.7/2.7-32.6	9.7/3.5-57	0.471	0.789
Cholesterol (< 5.00 mmol/l)	4.5/3.7-5.8	5/3.5-6.0	5/3.6-5.8	4.1/3.9-5.9	0.151	0.927
Lymphocytes (0.8-4.0 $\times 10^9/l$ )	1.4/1.0-2.0	1.4/1.1-1.8	1.5/1.1-2.2	1.2/0.8-1.8	2.674	0.262

\*p value < 0.05

adult population; therefore, it is necessary to evaluate BMI as a separate anthropometric parameter. The ideal (protective) BMI for the elderly population is in the range of 24.0 to 30.9 kg/m<sup>2</sup>. The threshold value at which the risk of malnutrition is shown in patients older than 70 years is a BMI of 22 kg/m<sup>2</sup>, while a patient with a BMI of 20 kg/m<sup>2</sup> is already considered malnourished (17), which was also confirmed in our group. Regardless of the BMI value, malnutrition occurs in geriatric patients during hospitalization also due to irregular food intake (for example, due to diagnostic or therapeutic procedures) in combination with reduced appetite, reduced ability to chew or swallow (18). Therefore, when using anthropometric indices to detect the nutritional status of a geriatric patient, it is necessary to include a physical examination in a comprehensive examination and evaluate laboratory findings (14). Older age (> 65 years) is one of the main risk factors for the onset and development of polymorbidity, and geriatric patients are particularly susceptible to weight loss associated with chronic diseases. Weight loss ultimately leads to the development of malnutrition, which can fundamentally affect the course of diseases and clinical outcomes (19). Subsequent changes in body composition due to malnutrition have a negative impact on the recovery of muscle mass (20). In patients with signs of developed catabolism, laboratory diagnostics is essential and includes complex parameters on energy need, mineral and protein turnover, nitrogen balance, ion balance. Basic laboratory parameters for assessing nutritional status include total protein, albumin, transferrin, cholesterol, haemoglobin, and absolute lymphocyte count (21). Haemoglobin values below the reference norm generally have a negative impact on nutritional status, the progression of malnutrition, an increase in the number of comorbidities, and on mental and functional capacity (22). Due to the high prevalence of malnutrition in hospitalized patients in internal wards (up to 70%), quick and simple recognition of the given condition is essential (23). A physician, nurse, or nutritional therapist is competent to administer a measurement tool to assess nutritional status as part of the geriatric screening (24). When choosing an appropriate tool, it is important to identify for which patient population (e.g., age category, specific disease) and for which environment (e.g., hospital, long-term care facility, community care) the tool has been validated (25). The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) recommends the use of the MNA<sup>®</sup> tool (26) to assess nutritional status in hospitalized adult/geriatric patients.

The MNA<sup>®</sup>-FF version achieves 96 % sensitivity and 98 % specificity with a positive predictive value of 97 %. The diagnostic accuracy of the MNA<sup>®</sup>-SF version is even higher, reaching 98 % sensitivity, 100 % specificity, with a diagnostic accuracy of 99 % for the screening of malnutrition risk (11).

In Slovakia, in the care of elderly patients, complex geriatric assessment is considered the gold standard as a multidimensional, multidisciplinary procedure to diagnose somatic and mental health of older people, psychosocial status and functional abilities (or limitations), especially in frail or otherwise at-risk older people, and the MNA<sup>®</sup> tool is part of this diagnosis. Personalized medicine in this way is especially beneficial in the case of polymorbidity in conjunction with geriatric syndromes (such as malnutrition), when the priority of solutions may not always be clear and unambiguous (27). Nutritional screening should become a routine part of clinical practice, because MNA<sup>®</sup> is described as an effective, valid tool, applicable to the elderly population and geriatric patients.

Moreover, it is reliable, inexpensive, does not require laboratory investigation, and is used in all settings. It is also able to detect risks of malnutrition before the severe change in individuals' weight or serum albumin occurs, reports also indicated that it predicts mortality and length of stay in hospital. At least 22 expert groups included the MNA<sup>®</sup> in new clinical practice guidelines, national or international registries. MNA<sup>®</sup>-FF provides guidance for nutritional intervention; elderly with malnutrition or at risk of malnutrition should have a nutritional intervention with a multidisciplinary team to support adequate dietary intake, maintain or increase body weight and/or improve functional and clinical outcomes (28).

## Conclusions

Hospitalized geriatric patients are at increased risk of malnutrition or already present malnutrition. Nutritional status is relatively easy to detect using standard methods within the competence of health professionals. Implementing of recommendations and standards into clinical practice will strengthen the early identification of nutritional status disorders. A comprehensive screening and assessment of the state of nutrition should already be carried out when a geriatric patient is admitted to the hospital, so that it is possible to plan and implement a targeted individual nutritional intervention in time.

**DECLARATIONS:** Declaration of originality: The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere. **Conflict of interest and financial disclosures:** None. **Funding/Support:** None.

## REFERENCES

1. Development Initiatives. Global Nutrition Report: Shining a light to spur action on nutrition. Bristol, UK: Development Initiatives. 2018; p. 161.
2. Vestník Ministerstva zdravotníctva SR, 2009. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky, ktorým sa mení a dopĺňa odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky č. 13168/2006 – OZS organizácie klinickej výživy. Čiastka 1-3. (In Slovak)
3. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical Nutrition*. 2017;36(1):49-64.
4. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clinical Nutrition*. 2022;41(4):958-989.
5. Inoue T, Maeda K, Nagano A, et al. Undernutrition, sarcopenia, and frailty in fragility hip fracture: advanced strategies for improving clinical outcomes. *Nutrients*. 2020; 12(12):1-26.
6. Reber E, Gomes F, Vasiloglou MF, et al. Nutritional risk screening and assessment. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(7):1-19.
7. Del Giorno R, Quarenghi M, Stefanelli K, et al. Phase angle is associated with length of hospital stay, readmissions, mortality, and falls in patients hospitalized in internal-medicine wards: A retrospective cohort study. *Nutrition*. 2021;85(1):1-7.
8. Sauer AC, Alish CJ, Strausbaugh K, et al. Nurses needed: Identifying malnutrition in hospitalized older adults. *Nursing Plus Open*. 2016;2(1):21-25.
9. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report. 2000; p. 252.

10. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): A practical tool for identification of nutritional status. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2009;13(9):782-788.
11. Guigoz Y, Vellas B, Garry JP. Mini Nutritional Assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Vellas*. 1994;2(1):15-59.
12. MNA® Forms. Nestlé Nutrition Institute. Dostupné z WWW: <https://www.mna-elderly.com/mna-forms>.
13. Vijewardane SC, Balasuriya A, Myint PK, et al. Determinants of undernutrition and associated factors of low muscle mass and high fat mass among older men and women in the Colombo District of Sri Lanka. *Geriatrics*. 2022;7(2):1-14.
14. Juhásová I, Pokorná A, Miklášová I, et al. Realizovanie nutričného skríningu sestrou v zariadení sociálnych služieb pre seniorov. *Geriatricie a Gerontologie*. 2016;5(3):122-127.
15. Division of Nutrition, Physical Activity, and Obesity. Body Mass Index (BMI). CDC. 2022. [cit. 2023-12-05]. Dostupné z WWW: <https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/index.html>.
16. Golubnitschaja O, Liskova A, Koklesova L, et al. Caution, "normal" BMI: health risks associated with potentially masked individual underweight—EPMA Position Paper 2021. *EPMA Journal*. 2021;12(3):243-264.
17. Vágnerová T, Topinková E, Micháľková H, et al. Výživa v geriatricke a gerontologickej praxi. *Karolinum*. 2020; p. 200.
18. Tappenden KA, Quatrara B, Parkhurst ML, et al. Critical role of nutrition in improving quality of care: an interdisciplinary call to action to address adult hospital malnutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2013;37(4):482-497.
19. Norman K, Haß U, Pirlich M. Malnutrition in older adults—recent advances and remaining challenges. *Nutrients*. 2021;13(8):2764.
20. Lengelé L, Bruyère O, Beaudart C, et al. Impact of malnutrition status on muscle parameter changes over a 5-year follow-up of community-dwelling older adults from the SarcoPhAge Cohort. *Nutrients*. 2021;13(1):407.
21. Hoozová, J. Malnutrition in elderly. *Palliative Medicine and Pain Management*. 2015;8(1):6-12.
22. Saxena R, Sood N. Nutritional anaemia in geriatric population. *World Journal of Anaemia*. 2018;2(3-4):103-106.
23. Giorno RD, Quarenghi M, Stefanelli K, et al. Phase angle is associated with length of hospital stay, readmissions, mortality, and falls in patients hospitalized in internal-medicine wards: A retrospective cohort study. *Nutrition*. 2021;85(1):1-7.
24. Schipfinger W. Comprehensive geriatric assessment. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2022;172(5-6):122-125.
25. Stalder L, Kaegi-Braun N, Gressies C, et al. Prospective validation of five malnutrition screening and assessment instruments among medical inpatients: Secondary analysis of a randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2022;41(6):1307-1315.
26. Dent E, Hoogendijk EO, Visvanathan R, et al. Malnutrition screening and assessment in hospitalised older people: A review. *Journal of Nutrition, Health & Aging*. 2019;23(1):431-441.
27. Hoozová, J, Németh F, Leitmann T. Komplexné vyšetrenie geriatrickej. Štandardný postup. Bratislava: Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky. 2021; p. 44.
28. Guigoz Y, Vellas B. Nutritional assessment in older adults: MNA® 25 years of a screening tool and a reference standard for care and research; What next? *Journal of Nutrition, Health & Aging*. 2021;25(4):528-583.

# Čtvrtstoletí zkušeností se vzdáváním lékařů

Uspořádali jsme  
**1 140 kongresů  
a seminářů**



Při on-line vzdávání jsme zaregistrovali  
**31 960 lékařů**



Počet **zobrazení** webových stránek  
našich časopisů je **959 120** za měsíc



Nevěnujeme se jen práci.  
V Solenu se narodilo **45 dětí**



V našich časopisech  
jsme vydali **16 523  
odborných článků**

# Amiodarómom indukovaná tyreotoxická kríza

Marianna Bystrianska<sup>1</sup>, Adrian Bystriansky<sup>2</sup>, Iveta Wildová<sup>1</sup>, Lýdia Opravilová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II. interná klinika SZU, FNŠP F. D. R. Banská Bystrica

<sup>2</sup>II. klinika kardiológie a Oddelenie arytmií SÚSCCH, Banská Bystrica

**Úvod:** Tyreotoxická kríza je život ohrozujúci stav, ktorý vzniká v dôsledku excesívneho uvoľnenia tyreoidálnych hormónov do cirkulácie s klinickými prejavmi multiorgánovej dekompenzácie a dysfunkcie. Nevyhnutná je rýchla diagnostika a urgentná liečba. Amiodarómom indukovaná tyreotoxikóza (AIT) je jednou z obávaných komplikácií pri liečbe amiodarómom.

**Cieľ:** Analýza pacientov s amiodarómom indukovanou tyreotoxickou krízou, identifikovať základné demografické a klinické parametre, zhodnotiť klinický priebeh, diagnostické a terapeutické postupy.

**Metódy a výsledky:** Základom retrospektívnej analýzy je súbor 39 konsekutívnych pacientov sledovaných na endokrinologickej ambulancii FNŠP F. D. R. Banská Bystrica v rokoch (2005 – 2021) s amiodarómom indukovanou tyreotoxikózou, z ktorých u 5 pacientov došlo k rozvoju tyreotoxického krízy. Títo pacienti boli hospitalizovaní na II. internej klinike FNŠP F. D. R. Banská Bystrica. Všetci pacienti boli muži (priemerný vek 56,0 ± 5,4). Všetci pacienti (n = 5) sa liečili na arteriálnu hypertenziu, 20 % (n = 1) na ischemickú chorobu srdca, 60 % (n = 3) malo v anamnéze kardiálne zlyhanie a 40 % (n = 2) malo implantovaný kardioverter-defibrilátor. Liečba amiodarómom bola u 3 pacientov indikovaná pre komorové tachyarytmie a u 2 pre fibriláciu predsiení. Priemerná doba užívania amiodarónu do vzniku AIT bola 1005 ± 199 dní. Priemerná hodnota TSH v čase diagnózy 0,005 ± 0,008 mIU/l a priemerné FT4 bolo 52,1 ± 14,3 pmol/l. Priemerný objem štítnej žľazy bol 19,8 ± 5,8 ml a priemerné Burch-Wartofského skóre počas krízy bolo 86 ± 18. Traja pacienti mali diagnostikovaný zmiešaný typ AIT a 2 mali AIT typ 2. Diagnóza bola stanovená na základe klinických, laboratórnych parametrov a USG vyšetrenia. Všetci pacienti (n = 5) boli liečení tyreostatikami a glukokortikoidmi v maximálnych odporúčaných dávkach. 80 % pacientov (n = 4) podstúpilo urgentnú tyreoidektómiu a len jeden bol liečený konzervatívne. Histologicky potvrdený papilárny karcinóm bol u jedného pacienta.

**Záver:** Amiodarómom indukovaná tyreotoxická kríza je urgentný stav, ktorý je charakterizovaný multiorgánovým zlyhaním v dôsledku ťažkej tyreotoxikózy.

**Kľúčové slová:** amiodarón, tyreotoxická kríza.

## Thyrotoxic crisis induced by amiodarone

**Background:** Thyrotoxic crisis is a medical emergency status needed rapid diagnostic and urgent treatment, presented by decompensation and multiorgan dysfunction. Amiodarone induced thyrotoxicosis (AIT) is one of the severe complications caused by amiodarone therapy.

**Aim:** Analysis of patients suffered from thyrotoxic crisis induced by Amiodarone therapy, with focus on clinical picture, laboratory findings and therapeutic options.

**Methods and Results:** A total of 39 consecutive patients were dispensed to the Endocrine outpatient clinic of the University Hospital Banská Bystrica, with AIT during the period of 2005-2021 year we performed retrospective analysis of 5 consecutive patients with thyrotoxic crisis, who have been hospitalized on department of Internal Medicine University Hospital Banská Bystrica. All of patients were men (mean age 56,0 ± 5,4 years), All of analysed patients (n = 5) have been treated for arterial hypertension, 20% (n = 1) ischemic heart disease, 60% (n = 3) had medical history of heart failure and 40% (n = 2) had implantable cardioverter defibrillator. Indication for Amiodarone therapy was atrial fibrillation (n = 2) and ventricular tachyarrhythmias (n = 3). The average time of use of amiodarone until development AIT was 1005 ± 199 days. Mean TSH in

the time of diagnosis was  $0,005 \pm 0,008$  mIU/L and mean free T4 was  $52,1 \pm 14,3$  pmol/L. Mean volume of thyroid gland was  $19,8 \pm 5,8$  ml and mean Burch-Wartofsky Score was  $86 \pm 18$ . Three patients have been diagnosed as mixed type AIT and the two as AIT type 2. Diagnosis was made on the basis of clinical, laboratory and imaging examinations. All of the patients ( $n=5$ ) have been treated with antithyroid drugs and corticosteroids at the maximum recommended doses. 80% ( $n=4$ ) underwent urgently thyroidectomy and one was treated conservatively. The thyroid papillary micro adenocarcinoma was histologically confirmed in 1 of the observed patients.

**Conclusion:** Thyrotoxic crisis induced by Amiodarone is an endocrine emergency which is characterized by multiple organs failure due to severe thyrotoxicosis.

**Key words:** amiodarone, thyrotoxic crisis.

## Úvod

Tyreotoxická kríza (TxK) alebo tyreotoxická búrka je akútny a život ohrozujúci stav, ktorý vzniká ako následok dekompenzovanej tyreotoxikózy pri zlyhaní alebo vyčerpaní kompenzačných patofyziologických mechanizmov (1, 2). Tento klinický stav je dôsledkom náhle zmeny metabolizmu so vzostupom vnímavosti tkanív na tyreoidálne hormóny, ktoré sú excesívne uvoľňované do cirkulácie na podklade rôznych kritických faktorov (sepsa, operácia, podanie jódu, atď.). Ochorenie sa klinicky prejavuje náhlou až dramatickou dekompenzáciou viacerých orgánových systémov (1, 2). Včasná diagnostika a rýchle začatie náležitej a intenzívnej liečby je rozhodujúcim faktorom morbidity a mortality ochorenia (3). Osobitou skupinou sú pacienti so vznikom TxK v teréne amiodaronom indukovanej tyreotoxikózy s určitými špecifikami v diagnostickom a terapeutickom postupe, ktoré sú predmetom tohto článku. Jej klinická závažnosť je daná aj vysokým podielom polymorbídnych pacientov, ktorí sú indikovaní na liečbu amiodaronom. Tyreotoxická kríza je raritné ochorenie vyskytujúce sa u menej ako 1 % pacientov s hypertyreózou. V súčasnosti aj napriek významným pokrokom v intenzívnej medicíne ostáva vysoká mortalita TxK, je udávaná až 8 – 25 % (3). Navyše, mortalita pacientov s TxK je 12-násobne vyššia oproti pacientom s tyreotoxikózou (4). Podľa recentných dát prieskumu v USA incidencia tyreotoxickej krízy predstavuje 0,57 – 0,76 prípadov na 100 000 obyvateľov ročne v bežnej populácii a 4,8 – 5,6 prípadov za rok na 100 000 hospitalizovaných pacientov. Podľa analýzy japonských autorov incidencia TxK predstavuje 0,2 prípadov na 100 000 obyvateľov ročne, v subpopulácii pacientov s tyreotoxikózou bola TxK u 0,22 %/rok a u hospitalizovaných pacientov pre tyreotoxikózu bola TxK u 5,4 % pacientov/rok (5).

## Tyreotoxická kríza

Tyreotoxická kríza vzniká v teréne floridnej tyreotoxikózy, v závere s kumuláciou multiorgánovaného, resp. multisystémového zlyhania. Najčastejšie sa TxK vyskytuje u pacientov s Gravesovou- Basedowovou chorobou, ale môže vzniknúť aj pri multinódznej strume alebo toxikom adenóme. Medzi faktory, ktoré sa podieľajú na vzniku ochorenia, patria: vynechanie antityreoidálnej liečby, operácia, trauma alebo závažné akútne ochorenie. Akútne stavy, ktoré sa môžu podieľať na vzniku TxK sú sepsa, ketoacidóza, akútny infarkt myokardu, srdcové zlyhávanie, pôrod, podanie jóduvej kontrastnej látky, alebo raritne aj liečba rádiojódom I131. Medzi lieky s možným nežiaducim účinkom potenciálneho rozvoja tyreotoxickej krízy patria napr. amiodarón,

anestetiká alebo salicyláty (1, 2). Príčinou tyreoidálnej dysfunkcie pri liečbe amiodaronom je vysoký obsah jódu v jeho molekule. 37 % molekulej hmotnosti amiodarónu tvorí jód, čo pri bežnej dennej dávke predstavuje až 150-násobne vyšší príjem jódu do organizmu a zároveň amiodarón aj jeho hlavný metabolit desetylamiodarón má významný cytotoxický efekt na štítnu žľazu (6).

Primárny spúšťač tyreotoxickej krízy doposiaľ nie je úplne objasnený. Jedným z mechanizmov vzniku TxK je náhle a excesívne vyplavenie tyreoidálnych hormónov do cirkulácie počas stresu, operácie, zápalového ochorenia alebo pri inom akútnom stave. Navodená hyperaktivita sympatického nervového systému so zvýšenou citlivosťou na katecholamíny a zvýšenou reaktivitou na celulárnu odpoveď na tyreoidálne hormóny, spôsobí vyplavenie cytokínov a imunomodulačných faktorov do cirkulácie s poškodením alebo zlyhaním viacerých orgánových systémov (5).

Klinický obraz pacientov s TxK v úvodných štádiách je veľmi podobný klinickému priebehu u pacientov s ťažkou tyreotoxikózou so závažným kardiálnym zlyhávaním.

Rozdiel je v prezentácii závažnosti stupňa a rozvoja daného klinického prejavu. U pacientov s TxK je prítomná hyperpyrexia, alterovaný mentálny stav v zmysle agitovanosti, zmätenosti, letargie, somnolencie až kómy. U všetkých pacientov je prítomná tachykardia, či už sú to supraventrikulárne arytmie (najčastejšie fibrilácia predsiení) alebo až život ohrozujúce komorové poruchy rytmu, v spojitosti s kardiálnym zlyhávaním. Z gastrointestinálnych prejavov je v popredí diarhoe, nechutenstvo, nauzea, kongestívne hepatálne zlyhanie (vysoké hepatálne enzýmy, bilirubín a hypoproteinémia) (7). Avšak, treba zdôrazniť, že zvýšené až veľmi vysoké hodnoty voľného tyroxínu nepredikujú rozvoj ani závažnosť TxK.

V roku 1993 Burch a Wartofsky navrhli diagnostický skórovací systém, ktorý na základe identifikovaných klinických rizík a prejavov určuje pravdepodobnosť diagnózy TxK s 97 % senzitivitou. Burch-Wartovského skórovací systém (BWS) hodnotí mieru postihnutia termoregulácie (telesnú teplotu), kardiovaskulárneho systému (tachykardiu, manifestné kongestívne srdcové zlyhávanie, fibriláciu predsiení), prejavy poškodenia centrálného nervového systému a gastrointestinálneho systému (Tab. 1) (8, 9). Na základe súčtu stratifikačného skóre viac ako 45 bodov je diagnóza TxK veľmi pravdepodobná, nad 60 vysoko pravdepodobná, súčet bodov 25 – 45 predpokladá možný rozvoj tyreotoxickej krízy a súčet bodov < 25 vylučuje prítomnosť TxK (8, 10). Japonskí autori Akamizu a kol. v roku 2012 analyzovali pacientov na základe lekárskeho dotazníkov s TxK a vytvorili nové diagnostické kritériá, ktoré sú z veľkej

časti porovnateľné s BWSs. Hlavným rozdielom medzi uvedenými diagnostickými prístupmi pre diagnózu TxK je, že Akamizu kritériá nie sú primárne kvantitatívne, ale kategorizujú pacientov podľa vystupňovania závažnosti klinických príznakov (11).

## Opis súboru a metodika

Z celkového súboru 39 pacientov s amiodarómom indukovanou tyreotoxikózou (AIT) v rokoch 2005 – 2021 boli do podrobnejšie analyzovaného súboru zaradení všetci konšekutívni pacienti s amiodarómom indukovanou tyreotoxickou krízou (TxK). Všetci pacienti s TxK boli diagnostikovaní a liečení počas hospitalizácie na II. internej klinike SZU FNŠP F. D. R. v Banskej Bystrici a/alebo na oddelení arytmií II. kliniky kardiológie SZU v SÚSCCH Banská Bystrica a následne boli pravidelne dispenzarizovaní v endokrinologickej ambulancii FNŠP F. D. R. Banská Bystrica. Anamnestické údaje sme získali od pacientov alebo sme čerpali z dostupnej zdravotnej dokumentácie. Kľúčovým inklúznym kritériom bola potvrdená amiodarómom indukovaná tyreotoxikóza a akékoľvek iné formy hypertyreózy alebo tyreotoxikózy boli vylúčené.

Každý pacient v súbore absolvoval vstupné klinické vyšetrenie, štandardné laboratórne vyšetrenia, ultrasonografické vyšetrenie (USG) štítnej žľazy, prípadne ďalšie pomocné vyšetrenia alebo odborné konzultácie. Vyšetrenia mali pacienti realizované na endokrinologickej ambulancii FNŠP F. D. R. Banská Bystrica alebo II. internej klinike FNŠP F. D. R. Banská Bystrica. Diferenciálnu diagnostiku jednotlivých typov AIT sme realizovali v súlade so štandardným diagnostickým postupom. Hodnotili sme prítomnosť alebo absenciu preexistujúceho ochorenia ŠŽ, pozitivitu autoprotilátok proti tyreoperoxidáze, tyreoglobulínu a TSH receptoru, ultrasonografické parametre ŠŽ, vaskularitu tkaniva ŠŽ, nodózne zmeny v ŠŽ, podávanú medikáciu a terapeutickú odozvu. Začiatok remisie

ochorenia AIT sme definovali ako pokles hodnôt FT4 do referenčného rozmedzia. O frekvencii klinických a laboratórných kontrol rozhodoval ošetrojúci lekár na základe priebehu a závažnosti ochorenia. V rámci dlhodobého sledovania (endokrinológom) sme vyhodnotili stav z poslednej ambulantnej kontroly pacienta.

Na štatistické hodnotenie kvantitatívnych parametrov sme použili metódy deskriptívnej štatistiky, následne Shapiro-Wilkov test normality distribúcie a na hodnotenie rozdelenia rozptylov dvojvýberový Fisherov test zhody dvoch rozptylov. Na základe zistení sme pokračovali dvojvýberový nepárovým T-testom, prípadne neparametrickým Mann-Whitneyovým testom. Štatistické hodnotenie kvalitatívnych premenných bolo realizované Pearsonov  $\chi^2$  testom. Hranica štatistickej významnosti bola definovaná ako  $p < 0,05$ . Sledované parametre uvádzame v hodnote absolútnej a relatívnej početnosti. Priemerné hodnoty uvádzame v tvare: priemer  $\pm$  smerodajná odchýlka.

## Ciele práce

Primárnym cieľom práce bolo zistiť výskyt tyreotoxickéj krízy v populácii pacientov s AIT, identifikovať základné demografické a klinické parametre, zhodnotiť klinický priebeh, diagnostické a terapeutické postupy.

Sekundárnym cieľom bolo vyhodnotiť možné prediktívne rizikové parametre pre vznik TxK v porovnaní s kohortou pacientov s AIT bez vzniku TxK.

## Výsledky

V celkovom súbore 39 pacientov s amiodarómom indukovanou tyreotoxikózou (AIT) v rokoch 2005 – 2021 sme potvrdili u 5 pacientov rozvoj amiodarómom indukovanej tyreotoxickéj krízy (TxK). V celkovej

**Tab. 1.** Burch-Wartovského diagnostický skórovací systém pre tyreotoxickú krízu

Kritérium	body	Kritérium	body
<b>Porucha termoregulácie</b> telesná teplota (°C)		<b>Kardiovaskulárne postihnutie</b> tachykardia (frekvencia/min.)	
37,2 – 37,7	5	100 – 109	5
37,8 – 38,3	10	110 – 119	10
38,4 – 38,8	15	120 – 129	15
38,9 – 39,4	20	130 – 139	20
39,4 – 39,9	25	$\geq 140$	25
$\geq 40,0$	30		
<b>Gastro-intestinálne a hepatálne postihnutie</b>		<b>Kardiovaskulárne postihnutie</b> fibrilácia predsiení (FP)	
absencia	0	prítomná FP	0
stredne závažné (hnačky)	10	absencia FP	10
závažné (ikterus)	15		
<b>Postihnutie centrálného nervového systému</b>		<b>Kardiovaskulárne postihnutie</b> kongestívne srdcové zlyhávajúce	
absencia	0	absencia	0
mierne (agitácia)	10	mierne	5
stredne závažné (delírium, ...)	20	stredne závažné	10
závažné (krče, kóma)	30	závažné	15
<b>Precipitačná udalosť</b>		<b>VYHODNOTENIE</b>	<b>Skóre</b>
absencia	0	tyreotoxická kríza	> 45
prítomná	10	hroziaca Tx kríza	25 – 45
		Tx kríza nepravdepodobná	< 25

Zdroj: upravené podľa (8,10) FP – fibrilácia predsiení, Tx – tyreotoxikóza

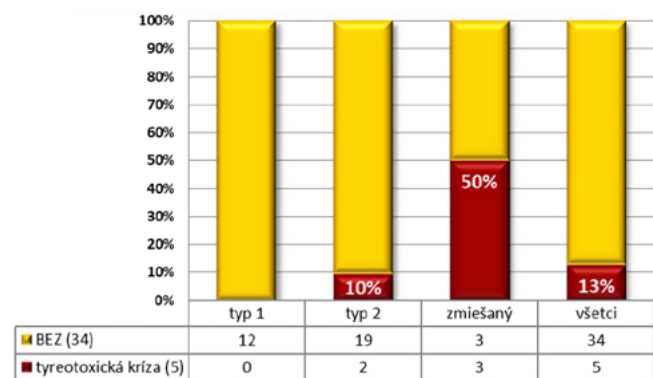
populácii pacientov s AIT bola prevalencia TxK 13 % so významnými rozdielmi v jednotlivých typoch AIT (Obr. 1) a s najvyšším výskytom TxK pri zmiešanom type AIT.

Základné demografické dáta pacientov s TxK (n = 5) aj ich porovnanie s kontrolným súborom pacientov s AIT bez TxK (n = 34) a s celou sledovanou populáciou pacientov s AIT (n = 39) sú uvedené v tabuľke č. 2. V súbore s AIT bolo 31 mužov a 8 žien.

Všetci pacienti s TxK boli muži (100 %) s priemerným vekom  $56,0 \pm 5,4$  roka. Všetci pacienti s TxK sa liečili na arteriálnu hypertenziu, 20 % (n = 1) na koronárnu chorobu srdca, 60 % (n = 3) z nich malo v anamnéze srdcové zlyhávanie a 40 % (n = 2) malo implantovaný kardioverter-defibrilátor (ICD). Dominujúcou indikáciou amiodarónu boli komorové tachyarytmie (n = 3; 60 %), početná komorová extrasystolia alebo komorová tachykardia. U dvoch pacientov (40 %) bola indikáciou podávania amiodarónu fibrilácia predsiení. Išlo o klinicky vysoko rizikových pacientov s významným až závažným kardiovaskulárnym postihnutím. Prvý pacient bol u nás hospitalizovaný v roku 2005 a posledný sledovaný s TxK v roku 2021.

Základná charakteristika pacientov s TxK je prehľadne uvedená v tabuľke č. 3, rozdelená do jednotlivých častí: anamnestické údaje, laboratórne a morfológické zmeny ŠŽ, klinické a diagnostické parametre a terapeutické postupy. Diagnóza TxK bola stanovená podľa Burch-Wartovského skórovacieho systému (BWs) (8, 10). Každému prípadu s TxK

**Obr. 1.** Výskyt tyreotoxickéj krízy podľa typov AIT (v grafe je uvedený podiel v %, v tabuľke je uvedený absolútny počet TxK v jednotlivých typoch AIT a v celom súbore)



**Tab. 2.** Základná charakteristika pacientov s tyreotoxickou krízou v AIT populácii

	Tyreotoxická kríza (n = 5)	AIT bez krízy (n = 34)	P	všetci AIT (n = 39)
Priemerný vek (roky $\pm$ SD)	$56,0 \pm 5,4$	$62,6 \pm 9,3$	0,014	$61,7 \pm 9,3$
Muži (n, %)	5 (100 %)	26 (76 %)	0,295	31 (79 %)
Priemerná hmotnosť (kg $\pm$ SD)	$87,8 \pm 6,5$	$88,5 \pm 12,8$	0,902	$88,4 \pm 12,1$
<b>Komorbidity</b>				
Hypertenzia (n, %)	5 (100 %)	34 (100 %)	0,999	39 (100 %)
Diabetes mellitus (n, %)	0 (0 %)	8 (24 %)	0,295	8 (21 %)
Koronárna choroba (n, %)	1 (20 %)	16 (47 %)	0,262	17 (44 %)
Infarkt myokardu (n, %)	1 (20 %)	7 (21 %)	0,732	8 (21 %)
Srdcové zlyhávanie (n, %)	3 (60 %)	22 (65 %)	0,114	25 (64 %)
ICD (n, %)	2 (40 %)	7 (21 %)	0,324	9 (23 %)
Fibrilácia predsiení (n, %)	5 (100 %)	28 (82 %)	0,412	33 (85 %)

AIT – amiodarónom indukovaná tyreotoxikóza, ICD – implantovaný kardioverter-defibrilátor; údaje sú uvedené vo formáte priemer  $\pm$  SD, resp. absolútna početnosť (n) a percentuálne zastúpenie (%)

v čase stanovenia diagnózy AIT boli pridelené body podľa klinických prejavov a závažnosti ochorenia jednotlivých systémov. Priemerná hodnota BWs na začiatku ochorenia AIT u našich sledovaných pacientov bola  $40 \pm 11,7$  (medián 35) avšak v čase akútnej tyreotoxickéj krízy bola  $86 \pm 18$  (medián 90). Najvyššie zaznamenané skóre v čase stanovenia TxK bolo 110 a najnižšie 65 bodov (tabuľka č. 3). Priemerná denná dávka amiodarónu v čase stanovenia diagnózy AIT bola  $176,8 \pm 31,8$  mg/deň a priemerná kumulatívna dávka amiodarónu bola  $175,3 \pm 35,8$  g. Priemerná doba do vzniku AIT u pacientov s TxK bola  $1\,005 \pm 199$  dní (Tab 4). Pacienti liečení amiodarónom mali v súlade so štandardným postupom realizovanú kontrolu tyreoidálnych hormónov v polročných intervaloch alebo pri klinických prejavoch tyreotoxikózy, po diagnostikovaní poruchy funkcie ŠŽ boli odoslaní do spádovej endokrinologickej ambulancie.

Amiodarón bol vynechaný z liečby u všetkých pacientov pri prvej, eventuálne pri druhej ambulantnej kontrole. Vzhľadom na vysokú lipofilitu a dlhý biologický polčas amiodarónu antiarytmický účinok adekvátne pretrvával aj po vynechaní z terapie. Pacientom boli podávané betablokátory parenterálne a/alebo perorálne a v prípade potreby aj iné antiarytmiká po konzultácii s kardiológom/arytmológom.

Zo sledovaných laboratórnych parametrov sme zistili priemernú hodnotu tyreotropného hormónu (TSH) v čase diagnózy AIT  $0,005 \pm 0,008$  mIU/l a priemernú hodnotu voľného tyroxínu (fT4)  $52,1 \pm 14,3$  pmol/l. Maximálna priemerná hodnota fT4 bola  $72,4 \pm 12,9$  (Tab. 3). Samotná koncentrácia fT4 nepredikuje závažnosť ochorenia ani rozvoj tyreotoxickéj krízy.

Ultrasonograficky stanovaný objem štítnej žľazy u pacientov s TxK bol v priemere  $19,8 \pm 5,8$  ml. U jedného pacienta bola diagnostikovaná nodózna struma a dvaja pacienti mali difúznú strumu (Tab. 3).

Vyvolávajúci faktor vzniku TxK nie je vždy jednoznačný. Predpokladáme, že u dvoch pacientov to bolo podanie kontrastnej jódovej látky pri selektívnej koronarografii, u ďalšieho pacienta sepsa a podanie jódovej kontrastnej látky pri zobrazovacom CT vyšetrení brucha s nálezom abscesového ložiska v oblasti hrubého čreva. V ďalšom prípade presný vyvolávajúci faktor krízy nebol zistený – pravdepodobne išlo o nedostatočnú liečbu AIT (nízke dávky tyreostatík a kortikoidov už

v úvode liečby AIT) a kardiálne zlyhanie. U posledného pacienta to bola progresia kardiálneho zlyhania, bol čakaťom na transplantáciu srdca.

Z klinických príznakov v čase stanovenia diagnózy sme hodnotili hmotnostný úbytok, výšku systolického a diastolického tlaku, pulzovú

**Tab. 3.** Charakteristika pacientov s tyreotoxickou krízou

	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	Priemer + SD / (n, %)
<b>Vek (roky ± SD)</b>	49	60	62	57	52	56,0 ± 5,4
<b>Pohlavie (n,%)</b>	muž	muž	muž	muž	muž	5 (100 %)
<b>Užívanie amiodarónu v čase vzniku AIT</b>						
<b>Čas užívania A (dni ± SD)</b>	1 004	1 249	974	704	1 096	1 005 ± 199
<b>Priem. denná dávka A (mg)</b>	200	142	142	200	200	176,8 ± 31,8
<b>Priem. kumulatívna dávka A (g)</b>	200	177	138	140	219	175,3 ± 35,8
<b>Indikácia amiodarónu</b>	KT/KF	FP	FP	KT/KF	KES	
<b>Laboratórne parametre a morfológické zmeny ŠŽ pri USG</b>						
<b>fT4 (pmol/l ± SD) Dg AIT</b>	66,5	31,3	55,0	63,0	44,9	52,1 ± 14,3
<b>TSH (mIU/l ± SD) Dg AIT</b>	0,020	0,001	0,001	0,003	0,001	0,005 ± 0,008
<b>Max. fT4 (pmol/l ± SD)</b>	67,2	91,0	60,5	63,0	80,2	72,4 ± 12,9
<b>Objem ŠŽ (ml)</b>	26,7	23,8	21,0	13,8	13,9	19,8 ± 5,8
<b>Struma (n, %)</b>	difúzna	nodózna	difúzna	-	-	3 (60 %)
<b>Typ AIT</b>	mix.	mix.	mix.	typ 2	typ 2	
<b>Klinické parametre</b>						
<b>Hospitalizácia (n, %)</b>	+	+	+	+	+	5 (100 %)
<b>Váha (kg)</b>	80	90	82	95	92	87,8 ± 6,5
<b>Váhový úbytok (kg)</b>	-10	-12	-10	-5	-10	-9,4 ± 2,6
<b>Priem. systolický TK (Torr)</b>	110	110	145	140	150	131 ± 19
<b>Priem. diastolický TK (Torr)</b>	70	70	80	70	100	78 ± 13
<b>Priem. srdcová frekv. (/min)</b>	120	130	115	120	150	127 ± 14
<b>EKG: SR alebo FP (n, %)</b>	FP	FP	FP	FP	FP	5 (100 %)

A – amiodarón, AIT – amiodarómom indukovaná tyreotoxikóza, EKG – elektrokardiogram, FP – fibrilácia predsiení, fT4 – voľný tyroxín, SR – sínusový rytmus, ŠŽ – štítna žľaza, TK – krvný tlak, TSH – tyreotropný hormón, USG – ultrasonografia, PU – propyltiouracyl, MT – metimazol, TM – tiamazol, P – prednizón, údaje sú uvedené vo formáte priemer ± SD, resp. absolútna početnosť (n) a percentuálne zastúpenie (%). Priemerná kumulatívna dávka amiodarónu je súčinom priemernej dennej dávky A a počtu dní užívania A do vzniku AIT

**Tab. 4.** Diagnostika a liečba v štádiu tyreotoxickéj krízy

	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	Priemer + SD / (n, %)
<b>CNS symptómy</b>	+	+	+	+	+	5 (100 %)
<b>Hypertenzia</b>	+	+	+	+	+	5 (100 %)
<b>Srdcové zlyhávanie v anamnéze</b>	+	-	-	+	+	3 (60 %)
<b>Kongestívne SZ (NYHA)</b>	IV	IV	III	IV	IV	5 (100 %)
<b>Tachykardia (max./min.)</b>	140 – 150	180 – 200	130 – 140	130 – 140	150 – 160	5 (100 %)
<b>KCHS/IM</b>	-	-	-	+	-	1 (20 %)
<b>ICD implantácia</b>	+	-	-	+	-	2 (40 %)
<b>GIT/hepatálne symptómy</b>	+	+	+	+	+	5 (100 %)
<b>Teplota (°C)</b>	39,1	38,5	37,7	37,9	39,3	5 (100 %)
<b>Burch-Wartovsky skóre</b>	95	90	70	65	110	86 ± 18
<b>Terapia pacientov</b>						
<b>Kortikoidy + Tionamidy</b>	+	+	+	+	+	5 (100 %)
<b>Max. den./d. tyreostatík</b>	800 PU	80 TM	90 TM	60 TM	600 PU	
<b>Max. den./d. kortikoidov</b>	30 P	40 P	60 P	30 P	20 P	
<b>Remisia na konzervatívnej terapii</b>	-	-	-	+	-	1 (20 %)
<b>Akútna tyreoidektómia (n, %)</b>	+	+	+	-	+	4 (80 %)
<b>Čas od AIT do TxK (dni)</b>	43	70	59	50	57	55,8 ± 10,1
<b>Trvanie TxK (dni)</b>	4	8	4	8	18	8,4 ± 5,7
<b>Čas od dg. AIT do tyreoidektómie (dni)</b>	47	78	63	-	75	65,8 ± 14,1

A – amiodarón, AIT – amiodarómom indukovaná tyreotoxikóza, CNS – centrálny nervový systém, EKG – elektrokardiogram, FP – fibrilácia predsiení, fT4 – voľný tyroxín, GIT – gastrointestinálny trakt, ICD – implantovateľný kardioverter-defibrilátor, IM – infarkt myokardu, KCHS – koronárna choroba srdca, SR – sínusový rytmus, SZ – srdcové zlyhanie, ŠŽ – štítna žľaza, TK – krvný tlak, TSH – tyreotropný hormón, USG – ultrasonografia, PU – propyltiouracyl, TM – tiamazol, P – prednizón, NYHA – New York Heart Association

frekvenciu, známky manifestného srdcového zlyhávania a poruchy srdcového rytmu. Zistený hmotnostný úbytok u pacientov bol v priemere  $-9,4 \pm 2,6$  kg. Priemerná hodnota systolického tlaku krvi (TK) bola  $131 \pm 19$  mm Hg a diastolického TK  $78 \pm 13$  mm Hg. Hodnoty srdcovej frekvencie sa pohybovali od 115 do 150 za minútu. Všetci 5 pacienti mali v čase stanovenia diagnózy AIT fibriláciu predsiení a kongestívne srdcové zlyhávania v pokročilom štádiu funkčnej skupiny III – IV podľa NYHA (Tab. 3). Pri vzniku a rozvoji TxK mali pacienti tachykardiu so srdcovou frekvenciou v rozmedzí od 140 – 200/min a známky kardiálneho zlyhávania. Všetci pacienti mali sprievodné gastrointestinálne príznaky (hnačky, nauzeu), agitované vedomie a febrilitu, pričom dvaja z nich mali hyperpyrexiiu s teplotou viac ako  $39^\circ\text{C}$ .

Všetci pacienti s TxK boli liečení kombinovanou tyreostatickou a kortikoidnou liečbou, dvaja pacienti aj perchlorátom. Tyreostatiká a kortikoidy boli použité podľa dostupnosti v danom časovom období a podľa klinického priebehu ochorenia. Tyreostatiká boli podávané perorálne, intravenózne neboli k dispozícii. Jednotlivé maximálne dávky tyreostatík a kortikoidov sú zobrazené v tabuľke č. 3. Rozhodujúca bola intenzívna starostlivosť s komplexnou multiodborovou a podpornou liečbou akútne dekompenzovaného srdcového zlyhávania v kombinácii s metabolickým rozvratom a kvalitatívnou poruchou vedomia v kontexte klinicky rozvinutej TxK. Všetci pacienti si vyžadovali hospitalizáciu na jednotke intenzívnej starostlivosti II. internej kliniky SZU alebo anesteziologicko-resuscitačnej kliniky FNŠP F. D. R. Banská Bystrica alebo na odd. arytmií SÚSCCH Banská Bystrica II. kliniky kardiológie SZU.

Štyria pacienti museli napriek intenzívnej liečbe podstúpiť urgentnú tyreoidektómiu pre progresiu multiorgánového zlyhávania až do štádia kardiogénneho šoku v čase floridnej tyreotoxickéj krízy. V rámci prípravy pred urgentnou tyreoidektómiou boli podávané venózne formy kortikoidov, betablokátorov a kryštaloidov podľa minerálového statusu. Traja pacienti mali pred operáciou opakovanú kardioverziu, pre hemodynamicky závažnú fibriláciu predsiení s extrémne rýchlym prevodom na komory. Frekvencia komôr pri fibrilácii predsiení bola 160 – 200/min. Po kardioverzii nastal sínusový rytmus s frekvenciou 110 – 120/min. U jedného pacienta (20 %) nastala remisia tyreotoxikózy po medikamentóznej liečbe. Ani jeden pacient v našom sledovanom súbore nezomrel v dôsledku TxK. U jedného pacienta bol následne histologicky zistený papilárny mikrokarcinóm štítnej žľazy.

Pacienti, u ktorých nastal rozvoj tyreotoxickéj krízy, neboli v minulosti liečení na ochorenie ŠŽ. Tyreotoxikóza sa u nich stanovila v priemere po cca 2 rokoch a 7 mesiacoch od začiatku užívania amiodarónu. Protilátky proti aTPO, aTG a TSHr nemal pozitívne ani jeden pacient v súbore s TxK. Vaskularita ŠŽ u pacientov so zmiešaným typom AIT a pri 2 type AIT bola nízka alebo neprítomná. V súbore AIT malo pozitívne protilátky 12 pacientov – u ktorých sme stanovili, že išlo o 1 typ AIT, užívali tyreostatiká bez kortikoidov. Vaskularita ŠŽ bola u týchto pacientov zvýšená. Amiodarón bol vynechaný u všetkých pacientov s diagnostikovanou AIT pri prvej alebo druhej kontrole, po konzultácii s kardiológom mali navýšené dávky BB.

## Porovnanie pacientov s tyreotoxickou krízou a bez TxK v súbore AIT

Prehľad sledovaných parametrov pacientov s TxK a bez TxK v špecifickej populácii AIT pacientov je uvedený v tabuľke č. 4.

Pri analýze sme zistili, že pacienti s TxK boli všetci (100 %) mužského pohlavia. V priemere boli o 6,6 roka mladší ako pacienti s AIT bez TxK ( $56,06 \pm 5,43$  vs.  $62,8 \pm 9,4$  roka;  $p = 0,014$ ). Nezaznamenali sme štatisticky významný rozdiel v priemernej dobe užívania amiodarónu do vzniku AIT ( $1005 \pm 199$  vs.  $979 \pm 587$  dní;  $p = 0,850$ ) a tiež ani pri priemernej dennej dávke amiodarónu ( $176,8 \pm 31,8$  vs.  $160,8 \pm 27,5$  mg;  $p = 0,240$ ) a ani kumulatívnej dávke amiodarónu ( $175,3 \pm 35,8$  vs.  $157,1 \pm 91,8$  g;  $p = 0,667$ ) neboli zaznamenané štatisticky významné rozdiely. Zistili sme, že pacienti s TxK mali viac suprimované TSH oproti pacientom s AIT bez TxK ( $0,005 \pm 0,008$  vs.  $0,024 \pm 0,06$  mIU/l;  $p = 0,05$ ) a mali tiež štatisticky vyššie maximálne koncentrácie fT4 oproti pacientom s AIT bez TxK ( $72,4 \pm 12,9$  vs.  $48,8 \pm 21,1$  pmol/l;  $p = 0,021$ ). Priemerné hodnoty objemu štítnej žľazy boli porovnateľné v skupine TxK a AIT ( $19,8 \pm 5,8$  vs.  $17,6 \pm 9,8$  ml;  $p = 0,242$ ) s tendenciou k štatisticky významnejšiemu objemu ŠŽ v skupine TxK (Tab. 4).

Z klinických príznakov sme zaznamenali štatisticky významný rozdiel vo výskyte fibrilácie predsiení v čase AIT (100 % vs. 47 %;  $p = 0,035$ ) a pri priemernej srdcovej frekvencii ( $127 \pm 14$  vs.  $84 \pm 18$  /min.;  $p = 0,0001$ ).

Pri porovnaní terapie pacientov sme zistili, že u všetkých s TxK (100 %) bola indikovaná kombinovaná liečba (kortikoidy a tyreostatiká), ale v skupine s AIT bez TxK to bolo len 12 (35 %) pacientov;  $p = 0,011$ . Remisiu na konzervatívnej liečbe dosiahol v skupine s TxK iba 1 pacient (20 %) a v skupine s AIT bez TxK to bolo 25 pacientov (74 %).

Priemerný čas od vzniku AIT do TxK bol  $55,8 \pm 10,1$  dňa (medián 57 dní), priemerná doba trvania tyreotoxickéj krízy do akútnej STE alebo remisie ochorenia bola  $8,4 \pm 5,7$  dňa (medián 8 dní). Akútnu tyreoidektómiu podstúpili 4 pacienti s TxK (80 %) a 2 pacienti v skupine s AIT bez TxK (6 %). Významný štatistický rozdiel medzi oboma porovnávanými skupinami pacientov bol zaznamenaný v priemernej dobe do realizácie tyreoidektómie (Tab. 4).

## Diskusia

Počet vedeckých prác zaoberajúcich sa výlučne amiodarónom indukovanou tyreotoxickou krízou je minimálny. Dostupné sú sledovania pacientov s AIT alebo pacientov s tyreotoxickou krízou z inej príčiny ako je liečba amiodarónom. Progresia AIT až do štádia TxK je závažným, ale zriedkavým klinickým stavom, v literatúre prezentovaným hlavne formou kazuistických prípadov. Systematické analýzy epidemiologických, demografických, klinických a terapeutických dát tohto raritného ochorenia si vyžadujú trpezlivý, dlhoročný zber údajov, čo je pravdepodobne hlavným dôvodom absencie relevantných klinických dát a prehľadov (12). Väčšina z dostupných publikácií je založená na retrospektívnych analýzách so zberom údajov v priebehu niekoľkých rokov. Tento fakt zásadne vplýva aj na heterogenitu analyzovaných pacientov, diagnostické kritériá a terapeutické možnosti.

Raritnosť TxK pri AIT potvrdzujú aj naše zistenia. V sledovanom období 17 rokov bolo k nám referovaných 39 pacientov s AIT s priemerom  $2,3 \pm 1,8$  prípadu za rok. Z nich TxK bola potvrdená u 5 pacientov (13 %) s priemerným výskytom  $0,3 \pm 0,5$  prípadu za rok.

V našom súbore 39 pacientov s AIT prevažnú väčšinu, t. j. 31 (79 %) tvorili muži. Avšak v skupine pacientov s TxK boli všetci pacienti mužského pohlavia.

**Tab. 5.** Charakteristika tyreotoxické krízy u pacientov v AIT populácii

	Tyreotoxická kríza (TxK) (n = 5)	AIT bez TxK (n = 34)	P	všetci AIT (n = 39)
Priemerný vek (y ± SD)	56,0 ± 5,4	62,6 ± 9,3	0,014	61,7 ± 9,3
Muži (n, %)	5 (100 %)	26 (76 %)	0,295	31 (79 %)
<b>Užívanie amiodarónu v čase vzniku AIT</b>				
Priemerný čas A (dni ± SD)	1 005 ± 199	979 ± 587	0,850	982 ± 551
Priemerná denná dávka A (mg)	176,8 ± 31,8	160,8 ± 27,5	0,240	162,8 ± 28,2
Priemerná kumulatívna dávka A (g)	175,3 ± 35,8	157,1 ± 91,8	0,667	159,4 ± 86,6
<b>Laboratórne parametre a morfológické zmeny ŠŽ pri USG</b>				
Priemerné fT4 (pmol/l ± SD)	52,1 ± 14,3	45,5 ± 17,0	0,413	46,4 ± 16,7
Max. fT4 (pmol/l ± SD)	72,4 ± 12,9	48,8 ± 21,1	0,021	51,9 ± 21,6
Priemerné TSH (mIU/l ± SD)	0,005 ± 0,008	0,024 ± 0,06	0,05	0,022 ± 0,6
Priemerný objem ŠŽ (ml)	19,8 ± 5,8	17,6 ± 9,8	0,242	17,8 ± 9,4
Nodózna ŠŽ (n, %)	1 (20 %)	9 (26 %)	0,619	10 (26 %)
Difúzna struma (n, %)	2 (40 %)	4 (12 %)	0,161	6 (15 %)
<b>Klinické parametre</b>				
Hospitalizácia (n, %)	5 (100 %)	21 (62 %)	0,114	26 (67 %)
Priemerná hmotnosť (kg)	87,8 ± 6,5	88,5 ± 12,8	0,902	88,4 ± 12,1
Hmotnostný úbytok (kg)	-9,4 ± 2,6	-5,9 ± 6,6	0,254	-6,4 ± 6,3
Priem. systolický TK (Torr)	131 ± 19	132 ± 14	0,932	131 ± 15
Priem. diastolický TK (Torr)	78 ± 13	79 ± 8	0,816	79 ± 8
Priem. srdcová frekv. (/min)	127 ± 14	84 ± 18	0,0001	90 ± 23
FP na EKG (n, %)	5 (100 %)	16 (47 %)	0,035	21 (54 %)
<b>Terapia pacientov</b>				
Kortikoidy + Tionamidy	5 (100 %)	12 (35 %)	0,011	17 (44 %)
Konzervatívna terapia (n, %)	1 (20 %)	25 (74 %)	0,0003	26 (67 %)
Akútna tyreoidektómia (n, %)	4 (80 %)	2 (6 %)	0,0009	6 (15 %)
Elektívna tyreoidektómia (n, %)	0 (0 %)	7 (21 %)	0,3498	7 (18 %)

A – amiodarón, AIT – amiodarómom indukovaná tyreotoxikóza, EKG – elektrokardiogram, FP – fibrilácia predsiení, fT4 – voľný tyroxín, n – počet, SD – smerodajná odchýlka, ŠŽ – štítna žľaza, TK – krvný tlak, TSH – tyreotropný hormón, TxK – tyreotoxická kríza, USG – ultrasonografia

V retrospektívnej analýze autorov Angell at kol. publikovanej v roku 2015 so zberom dát od 2008 – 2013 roku bolo dokumentovaných 150 pacientov s tyreotoxikózou, pričom 25 z nich malo TxK, podiel mužov a žien bol 53 : 97 (t. j. približne 1 : 2). V prípade TxK bol pomer mužov a žien 9 : 16, avšak 80 pacientov nemalo etiologicky zistenú príčinu tyreotoxikózy, 75 pacientov malo Gravesovu-Basedowovu chorobu, len 2 pacienti mali AIT, 1 pacient mal toxický adenóm a 1 pacient mal multinodóznou strumu (13). V prevahe bolo ženské pohlavie oproti mužskému. Výsledky boli ovplyvnené hlavne etiologickou príčinou tyreotoxikózy a TxK.

V roku 2016 Kaderli a kol. uverejnili retrospektívnu analýzu 11 pacientov s AIT, ktorí podstúpili totálnu tyreoidektómiu v dôsledku amiodarómom indukovanej tyreotoxikózy. Celý súbor pacientov tvorilo 11 mužov (14). Kaderli a kol. pri svojom sledovaní zdokumentovali priemerné hodnoty TSH a fT4 v čase stanovenia diagnózy AIT, pričom namerané TSH bolo < 0,03 mIU/L a priemerné hodnoty fT4 boli 58,9 pmol/l. Pri našom sledovaní sme zistili podobné priemerné hodnoty TSH a fT4 v čase stanovenia diagnózy AIT, TSH: 0,006 ± 0,008 mIU/l a priemerná hodnota fT4: 52,9 ± 14,6 pmol/l.

Štúdie z ostatných rokov prezentujú, že prvou a základnou liečbou pacientov s amiodarómom indukovanou tyreotoxikózou je medikamentózna terapia, totálna tyreoidektómia je odporúčaná len v ojedinelých situáciách.

Akútna, resp. urgentná tyreoidektómia u pacientov s AIT by sa mala zvážiť v prípadoch:

- progredujúceho srdcového zlyhávania napriek štandardnej liečbe, hlavne u pacientov so závažnou systolickou dysfunkciou, ktorí majú zvýšené mortalitné riziko o 30 – 50 %,
- rytmologicky nestabilných pacientov s recidivujúcimi tachyarytmiami a
- u všetkých pacientov, ktorí nedostatočne reagujú na komplexnú medikamentóznú liečbu, po zhodnotení rizík a benefitu v rámci multidisciplinárneho konzília špecialistov: endokrinológa, kardiológa, anesteziológa a chirurga (7, 15, 16).

Samotný chirurgický výkon prináša rýchlu úpravu hormónov a navodenie euthyreoidného stavu, ktorý zásadne ovplyvní kardiovaskulárny stav pacienta. Vždy je nevyhnutné zvážiť pomer medzi rizikom operácie a z nadmernej expozície účinkov tyreoidálnych hormónov. U pacientov s nestabilným kardiálnym nálezom je prolongované pôsobenie tyreoidálnych hormónov na myokard významným rizikovým faktorom kardiálneho zlyhania (15, 17).

Tomisti a kol. v roku 2012 publikovali retrospektívnu analýzu 24 pacientov s AIT a systolickou dysfunkciou ľavej komory (LK) za sledované obdobie r. 1997 – 2010. Pacienti boli priemerného veku 61 rokov a mali vysoké mortalitné riziko. U sledovaných pacientov nastala rýchla

úprava klinického stavu po totálnej tyreoidektómii, ktorá pozitívne ovplyvnila systolickú funkciu ĽK a redukovala riziko mortality (17). V našom sledovaní bol priemerný vek pacientov 54 rokov a rovnako sme zistili, že u pacientov s TxK a manifestným srdcovým zlyhávaním je rýchle navodenie eutyreózy totálnou tyreoidektómiou faktor, ktorý jednoznačne pozitívne ovplyvnil kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Dosiachnutie remisie TxK a AIT postupne viedlo k zlepšeniu systolickej funkcie ĽK.

V našom súbore 5 pacientov s TxK 4 pacienti podstúpili urgentnú tyreoidektómiu. Priemerná doba do tyreoidektómie od vzniku TxK bola  $8,4 \pm 5,7$  dňa v čase floridnej tyreotoxikózy a závažného kardiálneho zlyhania, u jedného pacienta nastala remisia po liečbe. Kaderli a kol. dokumentujú kohortu 11 pacientov s AIT, ktorí podstúpili totálnu tyreoidektómiu v celkovej anestézii. Všetci pacienti boli pred operáciou liečení carbimazolom, kortikosteroidmi a betablokátormi. Iba jeden pacient podstúpil plazmaferézu a jeden pacient z ich súboru bol v eutyreóze už pred operáciou. Autori nezaznamenali významné komplikácie v priebehu a po operačnom výkone, a ani u jedného pacienta nedošlo k vývoji TxK alebo úmrtiu.

V roku 2019 bola publikovaná francúzska retrospektívna multicentrická štúdia, kde autori sledovali pacientov s TxK hospitalizovaných na monitorovanom intenzifikovanom lôžku anestéziologicko-resuscitačného oddelenia. Do štúdie bolo zapojených 31 centier intenzívnej starostlivosti s celkovým počtom 270 pacientov s tyreotoxikózou od roku 2000 do 2017, ktorí boli hospitalizovaní na anestéziologickom oddelení a 92 z nich malo TxK. Najviac prípadov TxK bolo z dôvodu užívania amiodarónu u 30 pacientov, 24 pacientov malo G-B chorobu, ďalší 38 pacienti mali toxický adenóm, multinodóznou toxickú strumu, autoimunitnú tyreoiditídu a iné. Podľa zistení tejto multicentrickej štúdie amiodarónom indukovaná tyreotoxikóza predstavovala vysoký rizikový faktor pre rozvoj TxK (1).

## Záver

Amiodarónom indukovaná tyreotoxická kríza je extrémne raritné ochorenie, s mimoriadne vysokými klinickými rizikami, vrátane vysokého rizika mortality. Rozhodujúcim faktorom prežívania pacientov s tyreotoxickou krízou v kontexte amiodarónom indukovanej tyreotoxikózy je včasne stanovená diagnóza a promptná adekvátna, komplexná terapeutická intervencia, vrátane kombinovanej liečby (tyreostatiká + kortikoidy) a v krajnom prípade aj akútna chirurgická tyreoidektómia. Manažment pacientov s TxK si vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu a koordináciu postupov na zvládnutie kritického stavu a stabilizáciu vitálnych funkcií pacienta. Populácia pacientov s AIT je špecifická vysokým podielom pacientov so závažným kardiálnym postihnutím, ktoré je v čase TxK zvyčajne kľúčovým limitujúcim faktorom prežitia pacientov, ale zároveň aj možných terapeutických postupov.

Na základe našich výsledkov konštatujeme, že za prediktívne riziká rozvoja TxK pri AIT je možné považovať: mužské pohlavie, nižší vek pacientov, vysokú maximálnu hodnotu fT4 ( $> 72,4$  pmol/l), ŠŽ s objemom viac ako 19 ml, zmiešaný typ AIT, akútnu dekompenzáciu preexistujúceho kardiálneho ochorenia a fibriláciu predsiení s rýchlym prevodom na komory. Zároveň sme nezistili asociáciu s trvaním užívania amiodarónu, taktiež s priemernou dennou a ani kumulatívnou dávkou amiodarónu.

Diagnózu amiodarónom indukovanej tyreotoxikózy stanovuje endokrinológ. Vyhodnocuje dĺžku užívania amiodarónu, laboratórne hodnoty TSH, FT4, aTPO, ATG, aTSHr, sonografické vyšetrenie ŠŽ. Laboratórne kontroly tyreoidálnych parametrov by mal pri pravidelných kontrolách realizovať kardiológ prípadne internista (lekár, ktorý liečbu amiodarónom indikoval). Pri patologickom náleze by mal byť pacient odoslaný na endokrinologické vyšetrenie.

Včasná diagnostika a liečba AIT je rozhodujúcim predpokladom prevencie vzniku tyreotoxické krízy, ktorá naďalej ostáva „strašiakom“ internistov a kardiológov. V prípade jej rozvoja len adekvátna a komplexná manažment v úzkej medziodborovej spolupráci dokáže zvrátiť významne negatívnu prognózu týchto pacientov.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATÚRA

- Pokhrel B, Aiman W, Bhusal K. Thyroid Storm. StatPearls Publishing. 2023 Jan. PMID: 28846289.
- Pokhrel B, Bhusal K. Graves Disease. StatPearls Publishing. 2021 Jan. PMID: 28846288.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421.
- Galindo RJ, Hurtado CR, Pasquel FJ, et al. National Trends in Incidence, Mortality, and Clinical Outcomes of Patients Hospitalized for Thyrotoxicosis With and Without Thyroid Storm in the United States, 2004-2013. *Thyroid*. 2019;29(1):36-43. doi: 10.1089/thy.2018.0275. Epub 2018 Dec 18.
- Akamizu T. Thyroid Storm: A Japanese Perspective. *Thyroid*. 2018;28(1):32-40. doi: 10.1089/thy.2017.0243.
- Podoba J, Zajacová H. Amiodaron a poruchy funkcie štítnej žľazy. *Cardiology*. 2000;9:20-24.
- Shifrin AL, et al. *Endocrine Emergencies*. Edition 1<sup>st</sup>. Press: Elsevier 2022. 1-350. ISBN 987-0-323-76097-3.
- Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1993;22(2):263-77.
- Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, et al. Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). *Endocrinology Journal*. 2016;63(12):1025-1064. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0336.
- Burch HB. Drug effects on the thyroid. *Neu England Journal of Medicine*. 2019;381:749-761.
- Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid*. 2012;22(7):661-79. doi: 10.1089/thy.2011.0334.
- De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388(10047):906-918. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6.
- Angell TE, Lechner MG, Nguyen CT, et al. Clinical features and hospital outcomes in thyroid storm: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):451-9. doi: 10.1210/jc.2014-2850.
- Kaderli RM, Fahrner R, Christ ER, et al. Total Thyroidectomy for Amiodarone-induced Thyrotoxicosis in the Hyperthyroid State. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(1):45-8. doi: 10.1055/s-0035-1565094.
- Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L et al. European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018 Mar;7(2):55-66. doi: 10.1159/000486957.
- Cappellani D, Papini P, Pingitore A, et al. Comparison Between Total Thyroidectomy and Medical Therapy for Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan;105(1):41. doi: 10.1210/clinem/dgz041.
- Tomisti L, Materazzi G, Bartalena L, et al. Total thyroidectomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;97(10):3515-21. doi: 10.1210/jc.2012-1797
- Bourcier S, Coutrot M, Kimmoun A, et al. Thyroid Storm in the ICU: A Retrospective Multicenter Study. *Critical Care Medicine*. 2020 Jan;48(1):83-90.

# Sarkopenie u pacientů v chronickém dialyzačním programu

Zdeněk Lys<sup>1,2</sup>, Tomáš Balner<sup>1,2</sup>, Jan Václavík<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Interní a kardiologická klinika FN Ostrava

<sup>2</sup>Lékařská fakulta, Ostravská Univerzita

Sarkopenie je generalizované, progresivní onemocnění svalové tkáně podmíněné nejen věkem, ale také dalšími faktory, jako je fyzická inaktivita, zhoršení nutriční nebo řada chronických onemocnění. Prevalence sarkopenie u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin je vysoká a toto číslo se dále zvyšuje u pacientů v dialyzačním programu. Prognóza této skupiny pacientů je závažná a samotná sarkopenie je asociovaná se zvýšeným rizikem pádů, zlomenin, nemožnosti a dalším zhoršením mortality. Chronické onemocnění ledvin se týká 10–12 % populace a se zvyšujícím se věkem se prevalence renálního selhávání zvyšuje. V České republice je aktuálně více než 6 000 pacientů v chronickém dialyzačním programu. K řadě obecných patofyziologických mechanismů sarkopenie se přidává vliv samotné dialyzační procedury, časté metabolické acidózy nebo dalšího zhoršení nutriční. V diagnostice hraje klíčovou roli průkaz snížené svalové síly, hmoty a také snížení svalové funkce. Problémem zůstávají omezené léčebné možnosti, ve kterých hraje klíčovou roli intenzivní pohybová aktivita, především rezistenční trénink a také nutriční intervence.

**Klíčová slova:** sarkopenie, dialýza, chronické onemocnění ledvin, geriatrický pacient, malnutrice.

## Sarcopenia in chronic dialysis patients

Sarcopenia is a generalized, progressive disease of muscle tissue conditioned not only by age but also by other factors such as physical inactivity, nutritional impairment, or several chronic diseases. The prevalence of sarcopenia in patients with advanced chronic kidney disease is high, and this number is further increased in patients on dialysis. The prognosis for this group of patients is severe and sarcopenia itself is associated with an increased risk of falls, fractures, disability, and further worsening mortality. Chronic kidney disease affects 10-12% of the population and the prevalence of renal failure increases with increasing age. In the Czech Republic, there are currently more than 6000 patients in a chronic dialysis. The influence of the dialysis procedure itself, frequent metabolic acidosis or further nutritional impairment add to the many general pathophysiological mechanisms of sarcopenia. The demonstration of reduced muscle strength, mass and reduced muscle function plays a key role in the diagnosis. Limited therapeutic options remain a problem, in which intensive physical activity, especially resistance training, as well as nutritional interventions play a key role.

**Key words:** sarcopenia, dialysis, chronic kidney disease, geriatric patient, malnutrition.

## Úvod

Sarkopenie je tradičně definovaná jako věkem podmíněný úbytek svalové hmoty a svalové síly. Tento generalizovaný, progresivní proces je do jisté míry součástí stárnutí, ale může být modifikovaný řadou faktorů, jako je fyzická inaktivita, poruchy výživy nebo chronická onemocnění (1). Sarkopenie vede k funkčním omezením, zhoršení

kvality života, zvýšenému riziku pádů, vyššímu riziku hospitalizací a úmrtí (2).

Prevalence chronického onemocnění ledviny (Chronic Kidney Disease – CKD) byla dle analýzy několika odborných společností v roce 2017 celosvětově 11,1 % (10,4 % u mužů a 11,8 % u žen) (3). Jednalo se o více než 840 milionů lidí při aktuální populaci 7,9 miliard. Dle posled-

ního reportu z USA (United States of America) má onemocnění ledvin až 14 % populace a většina pacientů o onemocnění ledvin neví (4). Dle výsledků průzkumu ISN (International Society of Nephrology) byl v roce 2022 medián prevalence CKD globálně 9,5 % a v oblasti východní a střední Evropy pak 12,8 % (5). Růst počtu pacientů s CKD lze očekávat i do budoucna s ohledem na stárnutí populace a zvyšující se prevalenci onemocnění jako obezita nebo diabetes mellitus (6). Prevalence stoupá s věkem a ve skupině pacientů nad 70 let se udává, že téměř 50 % lidí má chronické onemocnění ledvin (7). Se zhoršující se funkcí ledvin se zvyšuje mortalita.

Pacientů v chronickém dialyzačním programu (HD, hemodialýza) bylo v roce 2022 v České republice ve 113 dialyzačních centrech 6 378 a toto číslo se v posledních letech příliš nemění (551 dialyzovaných pacientů na milion obyvatel v roce 2013 a 564 pacientů/milion v roce 2022) (8). Program peritoneální dialýzy (PD) čítal 267 pacientů. V obou léčebných modalitách byla nejčetnější část pacientů ve věkové skupině 61 až 70 let. Celková mortalita pacientů byla v roce 2022 15,8 % (16,3 % v HD programu a 4,8 % v programu PD) a nejčastější příčinou úmrtí byly kardiovaskulární komplikace (38 % v HD programu, 44 % v PD programu), dále infekční komplikace (16 % vs. 19 %) a malignity (7 % vs. 6 %) (viz Obr. 1–3).

Populace stárne a v České republice se dle projekce Českého statistického úřadu ve střední variantě zvýší podíl seniorů (lidí 65 let a starších) z 20,2 % v roce 2020 až na 32,2 % v roce 2050, což při předpokládaném stacionárním počtu obyvatel bude v absolutních číslech nárůst z 2,2 milionů seniorů (v roce 2020) na 3,2 milionů v roce 2050 (9).

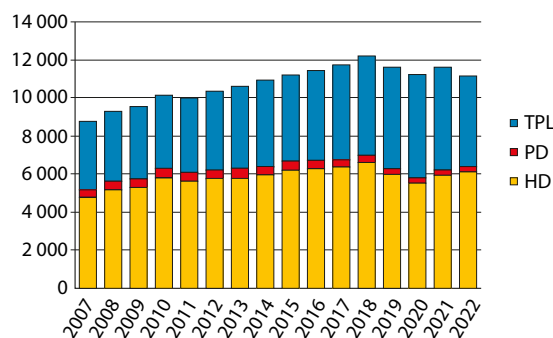
Prevalence sarkopenie u pacientů s CKD je udávána mezi 3–25 % a v případě pacientů v chronickém dialyzačním programu pak nejčastěji mezi 28–52 % a je spojena s horší prognózou a vyšší mortalitou, především na kardiovaskulární a infekční komplikace (10, 11). Sarkopenie obecně je přítomna a zaměřena na osoby seniorského věku, nicméně základní principy mohou být aplikovány na lidi mladší, u kterých je biologický věk mnohdy vyšší než věk kalendářní, a to často v důsledku chronických onemocnění.

## Epidemiologie a dopady sarkopenie u pacientů v chronickém dialyzačním programu

Prevalence sarkopenie se zvyšuje s věkem a častěji je také u pacientů s chronickými chorobami. V obecné populaci seniorů v České republice, kteří jsou bez zásadních komorbidit a žijí nezávisle, je prevalence 6 % ve věkové skupině 70–79 let, 21 % u osob 80–85 let a nad 85 let pak u třetiny vyšetřovaných (12). U pacientů s chronickým onemocněním ledvin je prevalence 20–25 %. V provedené metaanalýze řady studií z roku 2022 byla prevalence sarkopenie u dialyzovaných pacientů mezi 25,9 % a 34,6 % v celé populaci dialyzovaných, včetně pacientů mladších. Prevalence nebyla asociovaná s délkou dialyzační léčby ani příčinou selhání ledvin (13). Zásadním problémem analýzy je velká variabilita studovaných populací a také značná variabilita použitých diagnostických kritérií a provedených metod. Novější metaanalýza 140 studií z 25 zemí světa z roku 2024 udává prevalenci sarkopenie u pacientů s různými stadii CKD 11–30 %, těžká sarkopenie má celkovou prevalenci 21 %,

**Obr. 1.** Náhrada funkce ledvin v České republice, převzato z (6)

### Počet léčených pacientů (prevalence) k 31. 12. podle metody RRT (r. 2007–2022)

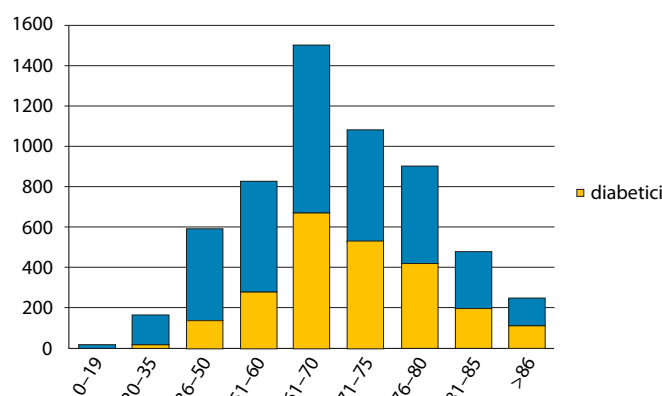


Počet pacientů k 31. 12. 2022: HD: 6108 pac. PD: 270 pac. (3,9 %) TPL: 4779 pac.

Zkratky: HD – hemodialýza; PD – peritoneální dialýza; RRT – renal replacement therapy/náhrada funkce ledvin; TPL – transplantace ledviny

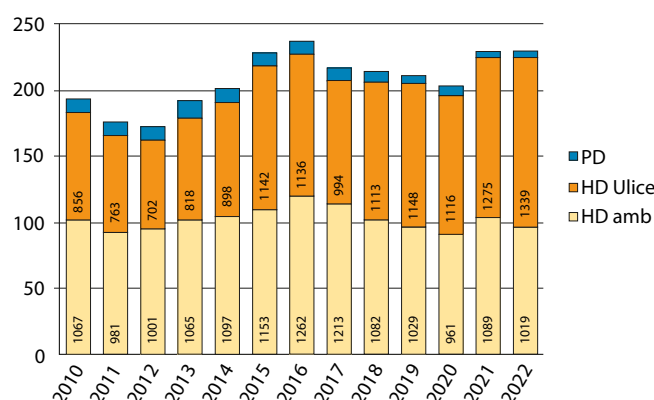
**Obr. 2.** Pacienti v HD programu dle věku, převzato z (6)

### Věkové skupiny (reportováno u 5737 pac.)



**Obr. 3.** Noví pacienti v HD a PD programu, převzato z (6)

### Počet nových pacientů pac. / 1 mil. obyv. (PMP)



a v této skupině dominují pacienti dialyzovaní, u kterých je 26,0 %, a u pacientů bez nutnosti dialýzy pak 3,0 % (14).

Prevalence sarkopenie se zvyšuje s pokročilostí onemocnění ledvin a je asociovaná s věkem, mužským pohlavím, BMI (Body Mass Index), přítomností diabetu mellitu a užitím kličkových diuretik (5, 11). Snížení svalové síly (hand grip) a snížení svalové hmoty jsou nezávislými prediktory mortality pacientů s CKD. U dialyzovaných pacientů existuje tzv. paradox obezity, kdy vyšší BMI je naproti obecné populaci asociovaná s nižší mortalitou, a to především v začátku dialýzy a u osob mladších 65 let. V průběhu času se však většinou přidávají další komorbidity, především kardiovaskulární, které prognózu zhoršují. Paradoxní data jsou také u dialyzovaných pacientů s hyperlipidemií, kteří mají nižší celkovou mortalitu, což pravděpodobně ukazuje na zásadní roli malnutrice a chronického zánětu v patofyziologii sarkopenie při pokročilé CKD. Úzký vztah mezi sarkopenií a syndromem křehkosti u geriatrických pacientů je dobře znám, a tak nepřekvapí také zvyšující se prevalence syndromu frailty u dialyzovaných pacientů (11).

## Patofyziologie sarkopenie u CKD

### Obecné mechanismy

V důsledku věkem podmíněných změn dochází od 50 let věku ke snížení svalové hmoty o zhruba 1–2 % za rok. Tento pokles je primárně způsoben svalovou atrofií, úbytkem svalových vláken II. typu a motoneuronů ve spojení s infiltrací svalů adipocyty a dalšími nekontraktilními mezenchymálními strukturami. Patofyziologické mechanismy jsou multifaktoriální a ovlivňují jak anabolické, tak i katabolické procesy svalové tkáně. Dochází k narušení signálních drah apoptózy myocytů, alteraci proteosyntézy a narušení funkce kmenových buněk svalů nebo alteraci mitochondrií. Dochází ke stimulaci proteolýzy například hormony nebo prozánětlivými cytokiny. Další mechanismy zahrnují ubiquitin-proteasomový systém (UPS), proteinový systém mTOR (mechanistic target of rapamycin) se zásadní rolí v proteosyntéze, myostatin nebo IGF (inzulinu podobný růstový faktor). Svalová tkáň slouží také jako rezervoár aminokyselin a spolu s dalšími mechanismy je spoluzodpovědná za horší regeneraci při akutních onemocněních nebo po operačních zákrocích (11, 12).

### Specifika u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

U pacientů s CKD jsou pozorovány obdobné jevy, jako je úbytek svalové hmoty v důsledku snížení vláken II. typu, atrofií narušená obnova proteinů a dysfunkce mitochondrií, a to výrazněji v porovnání se zdravými vrstevníky. U pacientů s pokročilou CKD včetně dialyzovaných do patofyziologie vstupuje uremie, která v experimentálních modelech zvyšuje transkripci prozánětlivých cytokinů a stimuluje autofagii nebo redukuje transkripci i signální cesty IGF-1, aktivuje UPS. Obdobné efekty na úrovni UPS nebo zvýšené degradaci aminokyselin má na svědomí častá metabolická acidóza. U pacientů v dialyzační léčbě jsou popsány procesy akcelerované a nutno přičíst i ztráty až 10 g aminokyselin při každé dialyzační proceduře. Vystupňovaná proteolýza a suprimovaná proteosyntéza je pozorovaná minimálně ještě 2 hodiny po ukončení dialýzy. U dialyzovaných pacientů je narušen také krevní průtok svalové tkáně. Mezi další mechanismy s možným cílením terapie je vyšší rezistence k růstovému hormonu nebo například zvýšená inzulínorezistence především narušením nitrobuňkové signalizace včetně UPS (11).

## Definice a diagnostika

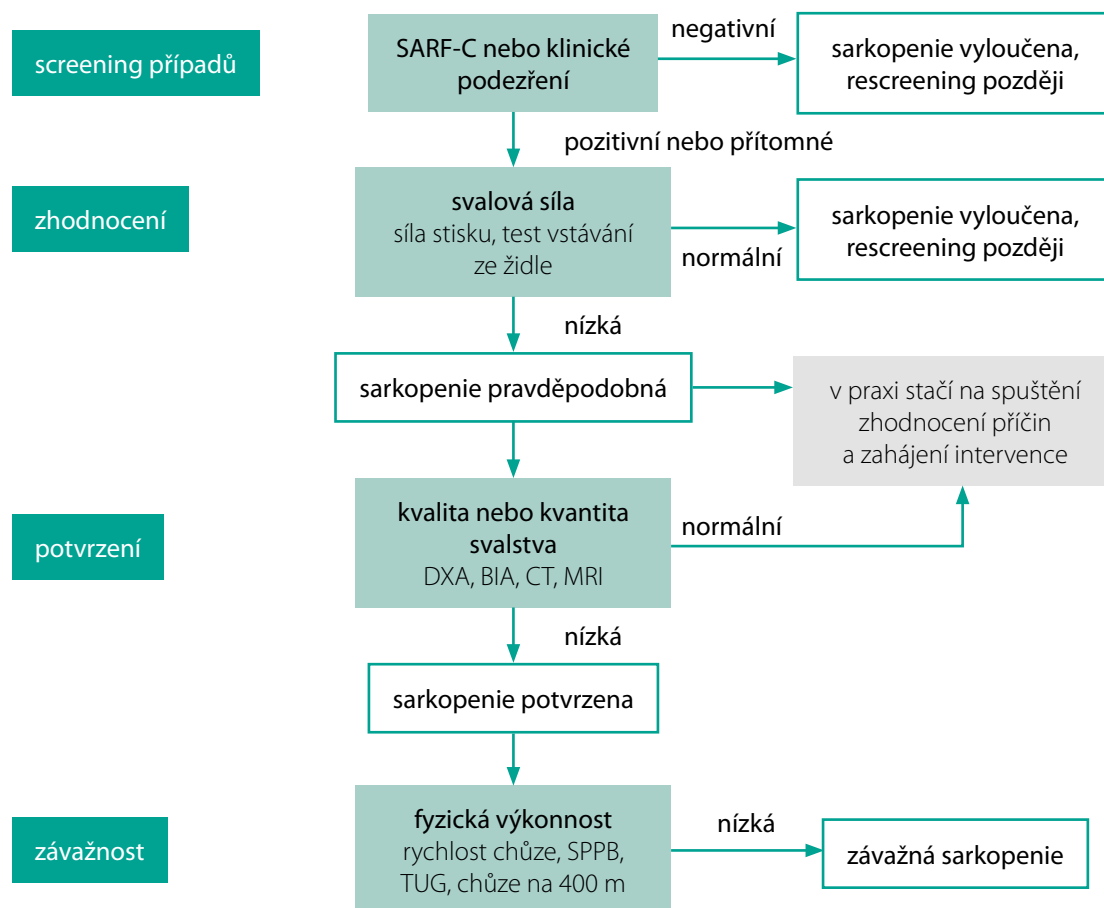
První dokumentovaná odborná debata zabývající se poklesem svalové hmoty, funkčním stavem, otázkou odlišení přirozené involuce a hranice případné nemoci a také souvisejícími otázkami klinickými i vědeckým proběhla v Novém Mexiku v roce 1988. Bostonský lékař Irwin H. Rosenberg zdůraznil nutnost zabývat se touto problematikou a také navrhl používat termín sarkomalacie nebo sarkopenie (15). Zavedený pojem sarkopenie v průběhu dalších let prošel řadou změn ve smyslu definice i diagnostických kritérií (16). V roce 2016 byla sarkopenie zařazena do mezinárodní klasifikace nemocí (ICD 10, International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> revision), a to navzdory nejednoznačné definici, diagnostickým kritériím i omezeným léčebným možnostem. Z posledních let jsou zásadní a často využívané dvě definice a navazující doporučení.

V roce 2018 byl publikován konsenzus z druhého setkání Evropské pracovní skupiny pro sarkopenii (EWGSOP – European Workink Group on Sarcopenia in Older People). Zavádí termín pravděpodobné sarkopenie a pracuje nejen se svalovou hmotou, ale také se svalovou funkcí nebo kvalitou svalové hmoty (2). Sarkopenie je definovaná jako generalizovaná a progresivní porucha svalového aparátu, která je asociovaná se zvýšeným rizikem nežádoucích dopadů, jako jsou pády, zlomeniny, nemožnost a zvýšená mortalita. Zavádí v praxi dobře použitelný krátký dotazník SARC-F (Strenght, Assistance in walking, Rise from chair, Climb stairs, and Falls) jako screeningový test a v případě pozitivního screeningu zdůrazňuje měření svalové síly jako nejspolehlivějšího testu pro hodnocení svalové funkce. Při prokázání snížení svalové síly (ruční dynamometr – snížená síla pod 16 kg u žen a pod 27 kg u mužů, případně test vstávání ze židle) mluvíme o pravděpodobné sarkopenii a již v této fázi je indikováno nejen další došetření a sledování, ale také intervence. Pro definitivní stanovení diagnózy je potřeba prokázání snížení svalové hmoty nebo kvality (CT/computed tomography, DXA/dual x-ray absorptiometry, bioimpedance a další) a v případě prokázání taktéž i snížené fyzické výkonnosti (rychlost chůze, krátká baterie pro testování fyzické zdatnosti atp.) mluvíme o sarkopenii závažné (Obr. 4).

Poslední definice SDOC (Sarcopenia Definitions and Outcomes Consorcium) je z roku 2020 a byla publikovaná v časopise Americké geriatrické společnosti (17). Definice a doporučení reflektuje dostupné poznatky medicíny založené na důkazech a zaměřuje se na identifikaci jedinců s reálným rizikem nežádoucích dopadů sarkopenie. Nevyžaduje již prokázání snížené svalové hmoty a zdůrazňuje měření svalové síly a funkce. Doporučuje měření svalové síly dynamometrem (hand grip s cut off hodnotami pod 20 kg pro ženy a pod 35,5 kg pro muže jako pozitivní test snížené síly) a rychlost chůze pod 0,8 m/sec. S ohledem na variabilitu definic a obecně terminologie vznikla mezinárodní iniciativa sdružující odborníky v oblasti sarkopenie s cílem sjednocení terminologie (18).

## Léčba sarkopenie u pacientů v chronickém dialyzačním programu

Tak jak v medicíně platí obecně, neefektivnější je nemocem vždy předcházet. Kromě zásad zdravého životního stylu, racionální stravy, dostatku pohybu je potřeba pravidelných preventivních prohlídek a vyšetření u pacientů s rizikovými faktory (rodinná anamnéza, ko-

**Obr. 4.** Sarkopenie – diagnostický algoritmus dle EWGSOP2, převzato z (21)

morbidity). V případě diagnostiky nebo klinického rozvoje onemocnění je nutná cílená terapie, pokud je možná, pravidelné kontroly a intervence možného a dohled nad adherencí k léčbě a prevence rozvoje komplikací.

Intervence u vyvinuté sarkopenie se obecně zaměřují na dvě zásadní oblasti. První je dostatečné cvičení a pohybová aktivita a druhou je oblast výživy. Z farmakologických možností se zvažují inhibitory myostatínu (monoklonální protilátky), inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I), vitamin D, testosteron a další, ale nemají aktuálně prokázaný benefit na úrovni medicíny založené na důkazech a pro jejich rutinní použití není jasné doporučení, a některé mohou navíc u pacientů s pokročilou CKD/dialyzovaných narážet na limity použití (například použití ACE-I). Další oblastí je pak léčba komorbidit a intervence dalších rizikových faktorů sarkopenie se snahou o zabránění progresu onemocnění.

Základními pilíři je pohybová aktivita a nutriční. Primární pohybovou modalitou doporučenou u pacientů se sarkopenií je rezistenční trénink, který prokazatelně zvyšuje svalovou sílu, hmotu a funkční stav. V tréninku se pracuje s vlastní vahou těla, cvičebními stroji a dalšími pomůckami a obecně je staršími pacienty dobře tolerován. Časový rozpis je definován a je součástí řady doporučení odborných společností. Rezistentní trénink by měl být minimálně 2x týdně a měl by zahrnovat cviky na horní i dolní část těla v 1–3 sériích po 6–12 opakováních. Aerobní cvičení a trénink rovnováhy je pak součástí komplexního přístupu k pacientovi (16).

Nutriční je vždy posuzována komplexně (věk, aktivita, kalcium fosfátový metabolismus, diuréza, komorbidity atd.) a z hlediska sarkopenie je pak zásadní udržet, případně navýšit příjem bílkovin, což u nefrologických pacientů může být problematické, především v predialýze. Doporučuje se konzumace proteinů vysoké kvality, a to v obecné populaci až 1,6 g/kg/den, u pacientů v dialýze pak optimálně 1,2–1,4 g/kg/den, a to vždy po individuálním posouzení všech okolností, nutno počítat i se ztrátami aminokyselin hemodialýzou (8–12 g/proceduru) a také efekt dialýzou indikované prozánětlivé odpovědi (19, 20). Podání orálních nutričních suplement u dialyzovaných pacientů má prokázaný pozitivní benefit, vhodné je podání hodinu po běžném jídle a/nebo během dialyzační procedury (19). Snížený příjem bílkovin má prokázaný negativní dopad na riziko disability. Pro výživu polymorbidních pacientů je doporučován i hydroxymetylbutyrát, který však cíleně u sarkopenických pacientů nebyl studován. Řada dalších látek, například antioxidantů, je studována experimentálně s prokázaným buněčným efektem na signální dráhy apoptózy a funkci mitochondrií, které mají významnou roli v patofyziologii sarkopenie (11).

## Závěr

Dynamicky narůstající zájem o problematiku sarkopenie je veden především zřejmými daty o prevalenci a důsledcích tohoto onemocnění pro jednotlivé pacienty i systém jako takový. Kromě obecné populace geriatrických pacientů, kde je toto téma více než aktuální, a s ohledem na predikci stárnutí populace bude patřit mezi zásadní

spolu s dalšími geriatrickými problémy jako syndrom křehkosti nebo demence, je sarkopenie relativně častá u specifických skupin pacientů s různými chorobami, případně u narůstající skupiny pacientů multimorbidních. U konkrétních chorob, jako je i renální selhávání, vstupují do hry další patofyziologické mechanismy, které by potencionálně

mohly být cílem léčebných intervencí. V článku jsme popsali hlavní body této problematiky u dialyzovaných pacientů s cílem předání informací a vzbuzení zájmu o téma mezi zdravotníky a optimálně i praktický zájem o téma na pracovištích nebo jako námět možných vědecko-výzkumných aktivit.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno MZ ČR-RVO-FNOs/2020. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Therakomen V, Petchlorlian A, Lakananurak N. Prevalence and risk factors of primary sarcopenia in community-dwelling outpatient elderly: a cross-sectional study. *Sci Reports* 2020 101 [Internet]. 11. listopad 2020 [citován 16. prosinec 2023];10(1):1-10. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-75250-y>
2. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* [Internet]. 1. červenec 2010 [citován 16. prosinec 2023];39(4):412-23. Dostupné z: <https://dx.doi.org/10.1093/ageing/afq034>
3. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, et al. A single number for advocacy and communication – worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1. listopad 2019 [citován 16. prosinec 2023];34(11):1803-5. Dostupné z: <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfz174>
4. Chronic Kidney Disease in the United States, 2023 | Chronic Kidney Disease | CDC [Internet]. [citován 29. květen 2024]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/kidney-disease/php/data-research/index.html>
5. Alparslan C, Malyszko J, Caskey FJ, et al. Capacity for the management of kidney failure in the International Society of Nephrology Eastern and Central Europe region: report from the 2023 ISN Global Kidney Health Atlas (ISN-GKHA). *Kidney Int Suppl.* 1. duben 2024;13(1):29-42.
6. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl.* 1. duben 2022;12(1):7-11.
7. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. Age and Association of Kidney Measures With Mortality and End-stage Renal Disease. *JAMA* [Internet]. 12. prosinec 2012 [citován 16. prosinec 2023];308(22):2349-60. Dostupné z: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1387683>
8. Dialyzační statistika | Česká nefrologická společnost [Internet]. [citován 16. prosinec 2023]. Dostupné z: <https://www.nefrol.cz/odbornici/dialyzacni-statistika>
9. Projekce obyvatelstva České republiky – 2023–2100 | ČSÚ [Internet]. [citován 20. prosinec 2023]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/projekce-obyvatelstva-ceske-republiky-2023-2100>
10. Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Ren Nutr* [Internet]. 1. listopad 2018 [citován 16. prosinec 2023];28(6):380-92. Dostupné z: <http://www.jrnjournal.org/article/S1051227618301894/fulltext>
11. Meynial-Denis D. Sarcopenia, Molecular, Cellular, and Nutritional Aspects - Applications to Humans. New York: CRC Press; 2020. 432 s.
12. Topinková, Eva. Sarkopenie jako závažné orgánové selhání, její diagnostika a současné možnosti léčby. <http://casopisvnitrnilekarstvi.cz/doi/1036290/vnl2018149.html> [Internet]. 1. listopad 2018 [citován 20. prosinec 2023];64(11):1038-52. Dostupné z: <http://casopisvnitrnilekarstvi.cz/doi/10.36290/vnl.2018.149.html>
13. Shu X, Lin T, Wang H, et al. Diagnosis, prevalence, and mortality of sarcopenia in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 1. únor 2022 [citován 17. prosinec 2023];13(1):145-58. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcsm.12890>
14. Duarte MP, Almeida LS, Neri SGR, et al. Prevalence of sarcopenia in patients with chronic kidney disease: a global systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 1. duben 2024 [citován 29. květen 2024];15(2):501-12. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcsm.13425>
15. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *J Nutr.* 1. květen 1997;127(5):990S-991S.
16. Coletta G, Phillips SM. An elusive consensus definition of sarcopenia impedes research and clinical treatment: A narrative review. *Ageing Res Rev.* 1. duben 2023;86:101883.
17. Bhasin S, Travison TG, Manini TM, et al. Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 1. červenec 2020 [citován 17. prosinec 2023];68(7):1410-8. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jgs.16372>
18. Cawthon PM, Visser M, Arai H, et al. Defining terms commonly used in sarcopenia research: a glossary proposed by the Global Leadership in Sarcopenia (GLIS) Steering Committee. *Eur Geriatr Med* [Internet]. 1. prosinec 2022 [citován 27. květen 2024];13(6):1239-44. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s41999-022-00706-5>
19. Sobotka E in CL. Basics in clinical nutrition. Fifth Edit. Prague: Publishing House Galén; 2019. 676 s.
20. Shinaberger CS, Kilpatrick RD, Regidor DL, et al. Longitudinal Associations Between Dietary Protein Intake and Survival in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1. červenec 2006 [citován 29. květen 2024];48(1):37-49. Dostupné z: <http://www.ajkd.org/article/S0272638606005518/fulltext>
21. Sarkopenie: definice a diagnostika nové nemoci | proLékaře.cz [Internet]. [citován 20. prosinec 2023]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/clinical-osteology/2019-1-31/sarkopenie-definice-a-diagnostika-nove-nemoci-113404>

# Amiodarómom indukované tyreopatie

Marianna Bystrianska<sup>1</sup>, Adrian Bystriansky<sup>2</sup>, Iveta Wildová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II. interná klinika SZU, FNŠP F. D. R. Banská Bystrica

<sup>2</sup>II. klinika kardiologie SZU, Oddelenie arytmií SÚSCCH Banská Bystrica

Amiodarón je jedno z najefektívnejších a najpoužívanějších antiarytmík. Má nezastupiteľné postavenie v liečbe komorových tachykardií, avšak vysoký obsah jódu v jeho molekule ho predikuje k možnému vzniku tyreopatií. Amiodarómom indukované tyreopatie predstavujú jednu zo závažných komplikácií liečby amiodarómom. Cieľom článku je poskytnúť ucelený a komplexný pohľad na diagnostiku, manažment a liečbu pacientov s amiodarómom indukovanými tyreopatiami. Manažment pacienta s amiodarómom indukovanou tyreotoxikózou si vyžaduje interdisciplinárny prístup a správne zvolenú stratégiu liečby. Mnohokrát ide o pacienta so závažným kardiálnym postihnutím a ďalšími komorbiditami, ktoré komplikujú priebeh tyreopatie a obmedzujú terapeutický postup. Preto je nutné venovať dostatočnú pozornosť ich včasnej diagnostike, klinickému priebehu a správne zvolenej terapii.

**Kľúčové slová:** amiodarón, tyreopatie, tyreotoxikóza.

## Amiodarone-induced thyropathies

Amiodaron is one of the most effective and widely used antiarrhythmics drug. It has an irreplaceable position in the treatment of ventricular tachycardia, the high content of iodine in its molecule predisposes it to the possible development of thyropathies. Amiodarone induced thyropathies, represent one of the serious complications of amiodarone treatment. The aim of the article is to provide a comprehensive review of the diagnosis, management and treatment of patients with amiodarone – induced thyropathies. The management of patient with amiodarone – induced thyrotoxicosis requires an interdisciplinary approach and a properly chosen treatment strategy. Patients with severe cardiac impairment and other comorbidities are often treated with amiodarone, which complicate the course of thyropathy and limit the therapeutic procedure. Therefore it is necessary to pay sufficient attention to their early diagnosis, clinical course and correctly selected therapy.

**Key words:** amiodarone, thyropathies, thyrotoxicosis.

## Úvod

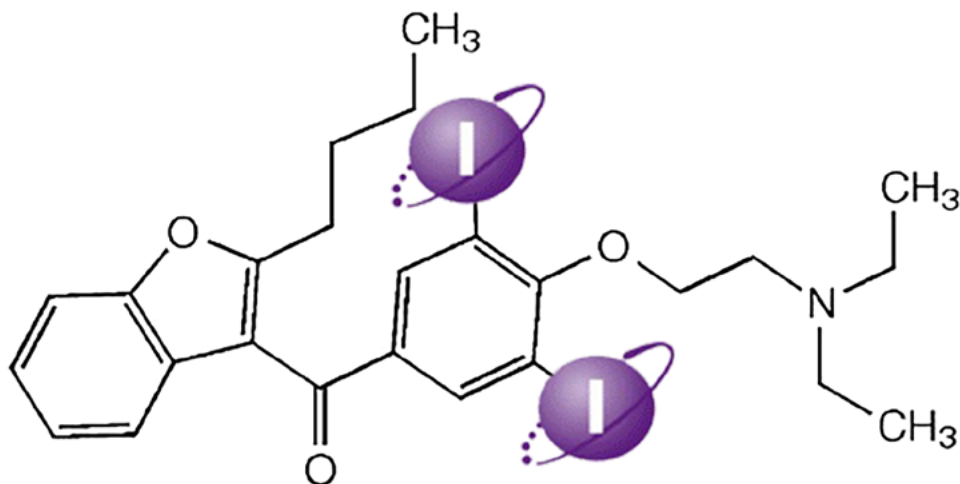
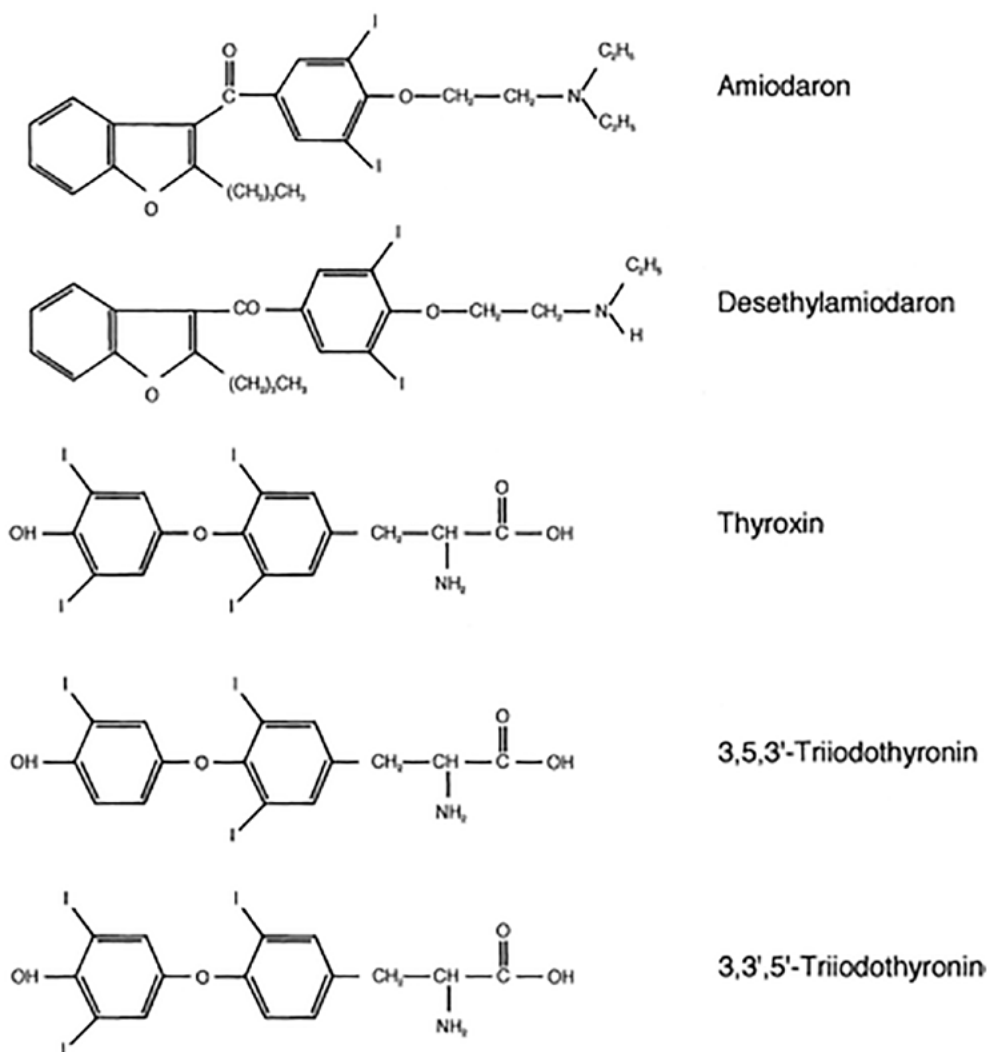
Napriek intenzívnemu výskumu v ostatných dekádach nebol zaznamenaný významný klinický pokrok v oblasti farmakoterapie arytmií (1). Očakávaná nová molekula, vrátane „náhrad“ amiodarónu, ako dro-nedarón, celivarón alebo budiodarón, neboli v klinickej praxi naplnené. Popri sofistikovaných nefarmakologických postupoch tak amiodarón ostáva aj v súčasnosti jedným z najpoužívanějších antiarytmík (1).

Amiodarón je vysoko potentné antiarytmikum so širokým indikačným spektrom od fibrilácie predsiení až po maligne komorové arytmie. Jeho terapeutická efektívnosť je sprevádzaná vysokým výskytom nežiaducich účinkov. Cieľom článku je poukázať na vplyv amiodarónu na funkciu štítnej žľazy a amiodarómom indukované tyreopatie.

## Amiodarón: základná charakteristika a elektrofyziologické vlastnosti

Amiodarón bol objavený v roku 1962 z extraktu rastliny *Ammi visnaga*, ľudovo nazývanej parasca špáradlová, inde známa ako Khella (2). Za svoju existenciu vďačí systematickému výskumu benzofuránových štruktúr, ktorý bol roky vykonávaný v laboratóriách firmy Labaz v Belgicku (2). Používať sa začal od roku 1967 na liečbu angíny pectoris. Až v roku 1969, teda 7 rokov po jeho objavení, sa zistil jeho antiarytmický účinok.

Amiodarón je benzofuránový derivát: 2-butyl-3-benzofuranyl 4-[2-(diethylamino)-ethoxy]-3,5-diiodophenyl ketón hydrochlorid (Obr. 1) (3).

**Obr. 1.** Chemická štruktúra amiodaronu (upravené podľa 3)**Obr. 2.** Chemická podobnosť amiodaronu a tyreoidálnych hormónov (upravené podľa 3)

Svojou štruktúrou predstavuje akýsi štruktúrally analóg tyreoidálnych hormónov (Obr. 2). Špecifickou vlastnosťou molekuly amiodaronu je vysoký obsah jódu. Až 37,5 % jeho molekulovej hmotnosti tvorí jód. Znamená to teda, že v každej 200 mg tablete amiodaronu je 75 mg organicky viazaného jódu. Pri bežnej

dennej terapeutickej dávke amiodaronu 200 – 600 mg predstavuje nadmerný príjem jódu 75 – 225 mg/deň (4, 5). Hlavným metabolitom amiodaronu je desethylamiodaron, ktorého vlastnosti sú preukázateľne podobné pôvodnej molekule. Metabolizuje sa hepatálne s následnou biliárnou sekréciou. Vzhľadom na výraznú lipofilitu je

jeho distribučný objem extrémne veľký, preto má dlhý biologický polčas 15 – 142 dní (6).

Amiodarón sa zaraďuje do III. triedy antiarytmík (podľa klasifikácie Vaughan Williamsa). Jeho základnou črtou je predĺženie tretej fázy akčného potenciálu inhibíciou draslíkového kanála. Zároveň však zasahuje aj do sodíkového a vápnikového prúdu a tým nadobúda črty ďalších tried antiarytmík (7, 8). Má a aj  $\beta$  antiadrenergický efekt, ktorý sa líši od bežných betablokátorov, s ktorými nemá kompetitívny ale aditívny efekt. Navodzuje vazodilatáciu a potláča automáciu sinoatriálneho uzla, čím znižuje frekvenciu srdca o 15 – 20 %. Spomaľuje vodivosť a zvyšuje refraktérnosť v prevodovom systéme i samotnom myokarde predsiení a komôr (7, 8).

Chronická liečba amiodarómom prináša so sebou mnoho nežiaducich účinkov, ktorých výskyt je zhrnutý v tabuľke 1. Niektoré sú reverzibilné a skôr znižujú kvalitu života pacienta, bez priameho ohrozenia jeho zdravia: napríklad korneálne depozity, ktorých identifikácia sa v minulosti používala ako marker dostatočnej saturácie liečivom. K najobávanejším komplikáciám liečby amiodarómom patrí: amiodarómom indukovaná tyreotoxikóza, amiodarónová alveolitída – tzv. amiodarónové pľúca, neuropatia n. opticus a proarytmia (10).

## Hormonálne zmeny v štítnej žľaze indukované amiodarómom

Nadmerné množstvo jódu uvoľnené pri metabolizme amiodarónu vedie k blokade ďalšieho vychytávania jódu tyroidálnym tkanivom a zároveň k útlmu syntézy a sekrécie hormónov. Tento regulačný mechanizmus sa nazýva Wolffov-Chaikoffov efekt a spočíva v blokovaní jodidovej pumpy. Trvá však len obmedzene, rádovo 10 – 14 dní. Ďalší prívod jódu spôsobí jeho hypersaturáciu v ŠŽ na 4 – 5-násobok. Následkom toho je opätovne akcelerovaná tvorba tyroidálnych hormónov (11). Vzhľadom na štrukturálnu podobnosť amiodarónu s tyroxínom, dochádza k inhibícii aktivity tkanivovej 5'-dejodázy typu I. Tým sa znižuje konverzia tyroxínu (T4) na trijódtyronín (T3). Alternatívne sa však zvyšuje dejodácia v polohe 5 a stúpa biologický neúčinný reverzný T3 (rT3) v sére a tkanivách. Výsledok týchto zmien je pokles vlastného hormónu T3 v sére o 20 – 25 %. Pokles intracelulárneho T3 priamo v hypotalame a hypofýze inhibíciou 5'-dejodázy II. typu je hlavným spätnoväzbovým stimulom nadprodukcie tyreostimulačného hormónu (TSH) (4,12,13). Kompenzačný vzostup TSH na hodnoty do 10 – 15 mIU/l počas prvých mesiacov terapie preto nie je ukazovateľom subklinickej ani skutočnej hypotyreózy, ako sa často môže mylne predpokladať. Práve naopak, zvýšenie tvorby TSH stimuluje produkciu tyroxínu a normalizuje v úvode znížený T3. Výsledkom týchto procesov je, že pacienti napriek laboratorným odchýlkam sú eutyreózní a nevyžadujú substitučnú liečbu (4, 12).

V tabuľke 2 sú uvedené odporúčané referenčné hodnoty tyreoidálnych hormónov a TSH u pacientov dlhodobo liečených amiodarómom, ktorí sú v eutyreóze.

## Amiodarómom indukované poruchy funkcie štítnej žľazy

Amiodarómom indukované poruchy funkcie štítnej žľazy sa môžu prejavovať u veľkého percenta pacientov, ktorí ho užívajú, no rozsah po-

škodenia ŠŽ a klinické prejavy sa odlišujú v závislosti od množstva jódu prijatého do organizmu. Amiodarómom indukovaná tyreotoxikóza (AIT) sa častejšie vyskytuje v oblastiach s nedostatočným príjmom jódu, zatiaľ čo amiodarómom indukovaná hypotyreóza (AIH) je častejšia v krajinách s dostatočným príjmom jódu. Slovensko patrí medzi krajiny s dostatočným príjmom jódu, čo vytvára predpoklad nižšieho výskytu AIT.

V publikovaných štúdiách z euroatlantických oblastí je incidencia AIT so širokou variáciou od 0,003 % po 11,5 %, resp. až do 23 % (5). Incidencia AIH je od 1 do 32 %. Bez ohľadu na príjem jódu, výskyt amiodarómom indukovaných tyreoidálnych dysfunkcií je od 2 do 24 %, väčšinou je to medzi 14 – 18 % (3, 5). Incidencia tyreotoxikózy je udávaná od 3 – 9 % (13).

## Amiodarómom indukovaná tyreotoxikóza

Amiodarómom indukovaná tyreotoxikóza (AIT) je jednou z najobávanejších komplikácií liečby amiodarómom. Môže vzniknúť včasne, ale aj po dlhodobom užívaní lieku, raritne aj po jeho vysadení. Podľa literárnych údajov je maximum výskytu tyreotoxikózy medzi 2. a 3. rokom užívania (14). Trip a kol. dokumentujú výskyt AIT u 2,5 % pacientov po 18 mesiacoch užívania lieku a až u 33,5 % pacientov po 48 mesiacoch. Vznik AIT je pritom nezávislý od dennej a aj od kumulatívnej dávky amiodarónu. Relatívna dominancia výskytu AIT v populácii je v prospech mužov v pomere 3 : 1 (14).

## Patogenéza vzniku AIT

Detailná patogenéza amiodarómom indukovanej tyreotoxikózy nie je doteraz komplexne objasnená. Predpokladá sa niekoľko patofyziologických mechanizmov. Za najdôležitejšiu príčinu sa považuje zvýšený

**Tab. 1.** Prehľad nežiaducich účinkov amiodarónu a ich výskyt (upravené podľa 9, 10)

Nežiaduce účinky amiodarónu		Incidenca
GIT	nauzea, vracanie, obštipácia	33 %
Oči	korneálne mikrodepozity	až 100 %
Pečeň	amiodarómom indukovaná hepatitída	5 – 20 %
Koža	fotosenzitivita	25 – 75 %
	modrosivá koža	< 10 %
	alopécia	< 10 %
Nervový systém	tremor, ataxia, perif. neuropatia	20 %
Pľúca	alveolitída, pľúcne infiltráty	1 – 17 %
Srdce	bradykardia, predĺženie QT intervalu, Torsade de Pointes	< 2 %
Štítne žľazy	hypotyreóza	1 – 32 %
	hypertyreóza	1 – 23 %

**Tab. 2.** Referenčné hodnoty tyroidálnych hormónov a TSH u eutyreózných pacientov pri dlhodobej liečbe amiodarómom v porovnaní s bežnou populáciou (upravené podľa 12)

hormón	bežná populácia	eutyreózní pacienti liečení amiodarómom
Voľný T4 (pmol/l)	11 – 20	12 – 24,7
Celkový T3 (pmol/l)	1,3 – 3,0	1,0 – 2,3
Voľný T3 (pmol/l)	3 – 5,6	2,5 – 5,1
TSH (mU/l)	0,35 – 4,3	0,35 – 5,3

Skratky: TSH – tyreotropný hormón, T3 – trijódtyronín, T4 – tyroxín

příjem jódu. Vysoký obsah jódu v liečive a jeho excesívna kumulácia v ŠŽ spôsobí dočasnú alebo reaktívnu inhibíciu Na/I symportéra (Wolf-Chaikoffov efekt). Tento regulačný mechanizmus sa pri pokračujúcej nadmernej náloži jódu rýchlo vyčerpáva a stráca svoj účinok. Výsledkom je masívna tvorba a sekrecia tyreoidálnych hormónov s rozvojom AIT. Uvedený patofyziologický dej sa dominantne uplatňuje u pacientov s preexistujúcou tyreopatiou (struma s autonómnou funkciou) (7, 14).

Nemenej podstatnou skutočnosťou je priamy cytotoxický efekt amiodarónu na folikulárne bunky ŠŽ. Takto vyvolané štrukturálne zmeny tkaniva ŠŽ, rozpad architektúry a lýza buniek vedie k nekontrolovateľnému vyplaveniu tyreoidálnych hormónov z poólového priestoru do cirkulácie. O prítomnosti zápalu svedčí aj signifikantne zvýšená koncentrácia interleukínu 6 (IL-6) pri tomto type AIT (15).

V poradí tretím predpokladaným mechanizmom, ktorý sa spolupodieľa na AIT, je indukcia autoimunitných procesov. Známe sú 2 možnosti pozitívneho titra protilátok:

- 1) u časti pacientov je prítomné latentné preexistujúce autoimunitné postihnutie ŠŽ s progresiou, ktorá je podmienená amiodaronom navodenými zmenami (často sa zistia elevované titry protilátok proti TSH receptoru),
- 2) ďalšou možnosťou je de novo tvorba známych a aj doteraz neznámych protilátok. Predpokladá sa, že subcelulárne a celulárne zmeny navodené amiodaronom vytvárajú dostatočné podmienky na antigénovú prezentáciu dovtedy „skrytých“ antigénov (16).

Protilátky proti štítnej žľaze, ako napríklad autoprotilátky proti tyreoperoxidáze, môžu byť pozitívne pri AIT typ 1 a negatívne pri AIT typ 2 (pozri ďalej), avšak ich prítomnosť nie je nevyhnutná na potvrdenie diagnózy AIT typ 1 (17).

Už bolo spomenuté, že AIT môže vzniknúť v teréne už preexistujúcej tyreopatie. Preto pri fyzikálnom a následne aj pri USG vyšetrení je potrebné aktívne pátrať po morfológických zmenách ŠŽ, hlavne nodóznej strume. Najrizikovejšia je prítomnosť autonómnych uzlov ŠŽ, ktoré sú klinicky nemé a pacient môže byť v eutyreóze. Patologická hyperfunkcia ŠŽ sa spustí liečbou amiodaronom (18).

**Tab. 3.** Diferenciálna diagnostika typov AIT (upravené podľa 17, 21)

Amiodaronom indukovaná tyreotoxikóza	Typ I AIT	Typ II AIT
Preexistujúca tyreopatia	časté	absentuje
Patofyziologický mechanizmus	↑ príjem jódu	cytotoxický efekt
Vychytávanie I131	znižené/normálne/zvýšené	znižené
Čas vzniku od začiatku liečby amiodaronom	krátky/medián 3 mesiace	dlhý/medián 30 mesiacov
Protilátky (aTSHr)	prítomné	negatívne
Vaskularita pri Duplex USG	zvýšená: II – III	absencia: 0
Spontánna remisia	nie	možná
Th. efekt thionamidov	áno	nie
Th. efekt kortikoidov	výnimočne	áno

aTSHr – protilátky proti TSH receptoru, USG – ultrasonografia, Th – terapeutický

Na základe patofyziologického mechanizmu, výsledkov pomocných a laboratórných vyšetrení sú dnes všeobecne akceptované dva resp. tri typy amiodaronom indukovanej tyreotoxikózy: AIT typ I a AIT typ II. V mnohých prípadoch sa spomínané 2 typy kombinujú do tretieho tzv. zmiešaného typu (19).

AIT typ I najčastejšie vzniká v teréne preexistujúcej tyreopatie. Tyreotoxikóza sa dominantne spúšťa jódmi indukovaným mechanizmom. Často sa vyskytuje u pacientov s dosiaľ neodhaleným tyreoidálnym ochorením, latentnou Graves-Basedowovou tyreotoxikózou alebo nodóznou strumou. U pacientov je prítomná nodózna alebo difúzna struma, ktorej veľkosť je viac ako 15 g alebo majú pozitívne protilátky proti TSH receptoru. Ultrazvukovým (USG) vyšetrením sa u väčšiny zistia morfológické zmeny ŠŽ so zvýšenou vaskularitou parenchýmu ŠŽ (prietok št. II – III) (17, 20, 21). Akumulácia rádioaktívneho jódu za 24 hodín je normálna alebo môže byť dokonca zvýšená (v oblastiach s dostatočným prímom jódu je znížená) (20). Pri rozlíšení I a II typu je možné použiť aj scintigrafické vyšetrenie ŠŽ pomocou <sup>99m</sup>Tc-MIBI, ktoré je pozitívne pri I type (22), ale prediktívna hodnota vyšetrenia je relatívne nízka, vzhľadom na nízky počet pacientov v realizovaných štúdiách (20).

AIT typ II sa vyskytuje u pacientov bez štrukturálnych alebo funkčných zmien ŠŽ v predchorobí. Pri USG vyšetrení zistíme normálnu ŠŽ alebo malú difúznou strumu do veľkosti 15 g, pričom protilátky proti TSH receptoru sú negatívne. Ďalším typickým znakom tohto typu je absencia vaskularizácie tkaniva ŠŽ (prietok št. 0.) a akumulácia rádioaktívneho jódu je znížená alebo neprítomná (20). Patofyziologicky je tento typ asociovaný s priamym cytotoxickým efektom amiodarónu na tkanivo ŠŽ. Čas vzniku AIT II od začiatku užívania amiodarónu je dlhší oproti AIT I, medián je 30 mesiacov. Jedným z markerov sterilného reaktívneho zápalu môže byť zvýšená koncentrácia sérového interleukínu 6 (23).

O zmiešanom type AIT hovoríme vtedy, keď je u pacienta prítomná nodózna alebo veľká difúzna struma väčšia ako 15 g alebo pozitívne protilátky proti TSH receptoru. A zároveň pri sonografickom vyšetrení ŠŽ zistíme zníženú vaskularitu tkaniva (20). Diferenciálna diagnostika typov AIT je v tabuľke 3.

### Klinická manifestácia AIT

Klinická manifestácia AIT môže byť v širokom spektre príznakov: od oligosymptomatickej formy až po plne rozvinutú tyreotoxikózu. V ojedinelých prípadoch s prechodom do život ohrozujúcej tyreotoxickéj krízy. Pacienti s kardiálnym ochorením, ktorí užívajú komplexnú medikáciu vrátane betablokátoru a ostatnej podpornej terapie, majú často maskované klasické prejavy tyreotoxikózy. Na druhej strane, pri presiahnutí limitovaných adaptačných mechanizmov týchto pacientov môže byť AIT rozhodujúcim faktorom celkovej morbidita a rizika mortality (5, 17).

AIT môže vzplanúť hocikedy počas užívania amiodarónu a taktiež aj niekoľko mesiacov po jeho vysadení, vzhľadom na jeho významnú lipofilitu a dlhý biologický polčas (5, 14, 17).

### Liečba AIT

Liečba AIT je komplexná a vychádza z klinického stavu pacienta a rizík, ktoré ho bezprostredne ohrozujú. Spontánna remisia ochorenia je zriedkavá a vyskytuje sa len v prípadoch mierneho priebehu AIT typ II.

V súlade s platnými odporúčaniami Európskej tyreologickej spoločnosti (European Thyroid Association – ETA) je primárne kladený dôraz na včasné odlišenie typu AIT u pacienta, čo vytvára predpoklad adekvátnej terapie (20).

Diskutovanou je podstatná otázka o pokračovaní alebo ukončení liečby amiodarómom. Po diagnostikovaní AIT je logické liečbu amiodarómom ukončiť, lebo sa priamo podieľa na patogenéze ochorenia. V určitých prípadoch však ukončenie liečby amiodarómom predstavuje zložité a závažné rozhodnutie, ktorému by malo predchádzať medziodborové konzílium s individualizovaným zvážením rizika a benefitu. Sú to hlavne prípady so závažnými komorovými, život ohrozujúcimi tachykardiami a polymorbídni pacienti so závažným srdcovým zlyhávaním a vysokým KV rizikom (5, 12, 21). Konkrétny terapeutický postup u pacienta je podmienený typom AIT.

### Liečba AIT typu I

Pri AIT typu I je podstatou vzniku ochorenia zvýšená syntéza tyreoidálnych hormónov, preto sú liekom voľby tionamidy. Odporúčané sú vyššie úvodné dávky tyreostatík ako sa podávajú pri inom type tyreotoxikózy napr. pri morbus Grawes-Basedow (5, 17). Terapia tionamidmi je odporúčaná v nasledujúcich dávkach: tiamazol 30 – 40 mg denne alebo propylthiouracilom 300 – 600 mg denne. Dávka a dĺžka liečby je daná klinickým priebehom, poklesom tyreoidálnych hormónov a dosiahnutím remisie ochorenia (17, 20, 21).

Do kombinácie je možné pridať kálium perchlorát (chloristan draselný) v dávke 250 mg – 4x denne, ktorý sa na liečbu tyreotoxikózy používa už od roku 1950. Kompetitívne inhibuje vstup jódu do štítnej žľazy, spôsobuje vyplavovanie jódu zo ŠŽ a minimalizuje jeho obsah v ŠŽ. Hlavnou limitáciou liečby perchlorátom je jeho toxicita, s možným vznikom agranulocytózy a aplastickej anémie, ktorá môže skončiť až fatálne. Maximálna denná dávka je do 1 g a trvanie liečby by nemalo presiahnuť 30 dní podávania (23, 24). Remisia ochorenia u pacientov liečených chloristanom draselným a tionamidmi nastáva skôr, ako u pacientov len s tionamidovou terapiou.

Vo väčšine prípadov nastane zlepšenie klinického obrazu po 2 až 3 mesiacoch liečby. Liečba AIT typu I trvá v priemere 6 – 18 mesiacov, následne sa postupne detrahuje (21). V prípade, že po tyreostatickej liečbe v trvaní 4 – 6 týždňov nenastalo zlepšenie, je potrebné do liečby pridať glukokortikoidy a prehodnotiť klasifikáciu typu na zmiešaný typ AIT (20).

### Liečba AIT typu II

AIT typu 2 sa môže prezentovať len miernym klinickým priebehom so spontánnou remisou, ale s rizikom zhoršenia základného kardiálneho ochorenia. Na základe patofyziológie sú liekom voľby glukokortikoidy pre ich antiinflamačný a membrány stabilizujúci efekt: prednizón v dávke 0,5 – 0,7 mg/kg na deň v priemere od 40 – 60 mg denne. Vo vysokých dávkach kortikoidov sa pokračuje cca 4 – 6 týždňov s postupne sa znižujúcou dávkou (20). Pri včasnej iniciácii liečby je terapeutická odpoveď na liečbu glukokortikoidmi relatívne rýchla a veľmi dobrá, ale odporúča sa pokračovať v podávaní až do nástupu úplnej remisie ochorenia. Celkové trvanie liečby kortikoidmi je v priemere 2 až 3 mesiace. Tionamidy nie sú liekom prvej voľby pri AIT typu II (5, 20).

### Liečba AIT zmiešaný typ

Pri zmiešanom type AIT alebo, keď nie je jednoznačne stanovená diagnóza, o ktorý typ AIT ide, sa odporúča podávanie kombinovanej liečby: tyreostatík a kortikoidov. Tionamidy v dávke 40 – 60 mg/deň a prednizón v dávke 40 – 50 mg/deň perorálne. Väčšina pacientov má klinickú podobnosť s AIT typ II, preto je podávanie kortikoidov nevyhnutné (20).

### Ďalšia liečba

Pri všetkých typoch AIT sa podáva beta-blokátor (BB), s preferenciou neselektívneho BB pre jeho komplexnejší účinok, vrátane aditívneho blokovania konverzie tyroxínu na trijódtyronín.

Lítium zvyšuje intratyreoidálny obsah jódu a zároveň inhibuje tvorbu aj uvoľnenie tyreoidálnych hormónov, ale má tiež významné nežiaduce účinky ako je diabetes insipidus a poruchy srdcového rytmu (20).

Plazmaferéza je zameraná na zníženie vysokých hodnôt tyreoidálnych hormónov z cirkulácie. Avšak efekt tejto metódy je len prechodný. Preto vykonanie plazmaferézy u pacientov s AIT je kontroverzné. K samotnému výkonu sa pristupuje, až keď boli všetky medikamentózne metódy vyčerpané a pacient je indikovaný na urgentnú tyreoidéktómiu (5, 17).

Ak sa ani napriek potencionovanej medikamentózne liečbe nepodarí navodiť začiatok remisie ochorenia, je namieste zvážiť totálnu tyreoidéktómiu, obzvlášť v prípadoch, keď je nevyhnutné opätovné podávanie amiodarónu. Ďalšou indikáciou na TTE je veľká struma (nodózna alebo difúzna) s obštrukciou dýchacích ciest (25, 26, 27, 28). Samotný chirurgický výkon prináša rýchlu úpravu hormónov a navodenie euthyreoidného stavu, ktorý zásadne ovplyvní prognózu a hlavne kardiálny stav pacienta. Môže byť indikovaná elektívne alebo akútne, resp. urgentne v rámci manažmentu tyreotoxikkej krízy.

Podľa platných európskych odporúčaní Európskej tyreologickej spoločnosti (ETA) z roku 2018 sú indikácie na elektívnu tyreoidéktómiu u pacientov s AIT nasledovné:

- a) definitívna terapia tyreotoxikózy,
- b) nutnosť pokračovania v liečbe amiodarómom pre závažné tachyarytmie,
- c) prítomnosť nežiaducich účinkov liečby AIT (17, 20).

Akútna, resp. urgentná tyreoidéktómia by sa mala zvážiť v prípadoch:

- progredujúceho srdcového zlyhávania napriek štandardnej liečbe, hlavne u pacientov so závažnou systolicou dysfunkciou, ktorí majú zvýšené mortalitné riziko o 30 – 50 %,
- rytmologicky nestabilných pacientov s recidivujúcimi tachyarytmiami a
- u všetkých pacientov, ktorí nedostatočne reagujú na komplexnú medikamentóznú liečbu, po zhodnotení rizík a benefitu v rámci multiodborového konzília špecialistov: endokrinológa, kardiológa, anesteziológa a chirurga (17,20).

### Amiodarómom indukovaná hypotyreóza

Podobne, ako môže amiodarón navodiť zvýšenú funkciu štítnej žľazy, môže v dôsledku jeho dlhodobého užívania nastať hypofunkcia ŠŽ. Prevalencia amiodarómom indukovanej hypotyreózy (AIH) je od

5 – 26 % u pacientov liečených amiodarónom a častejšie sa vyskytuje v oblastiach s dostatočným príjmom jódu (5, 13, 17, 21). Častejší je výskyt u žien ako u mužov a frekventovanejšie sa vyskytuje vo vyššom veku. AIH môže vzniknúť u pacientov so strumou alebo bez primárneho poškodenia ŠŽ. Ženské pohlavie zvyšuje relatívne riziko rozvoja AIH 7,3-násobne, pozitívne protilátky proti tyreoperoxidáze 7,9-násobne. Súčasný výskyt oboch faktorov zvyšuje riziko vzniku AIH 13,5-násobne. Nie je jednoznačne preukázaná asociácia medzi dennou alebo kumulatívnou dávkou amiodarónu a výskytom AIH (27). Preexistujúca Hashimotova tyreoiditída je jeden z hlavných rizikových faktorov vzniku AIH. AIH môže byť prechodná alebo trvalá (27).

### Patogenéza vzniku AIH

Najpravdepodobnejším vysvetlením vzniku AIH je súčasné pôsobenie priameho efektu nadbytku jódu, ktorý inhibuje syntetickú aktivitu štítnej žľazy a zároveň mechanizmus neschopnosti úniku z Wolffovho-Chaikoffovho efektu (4, 5, 12). Wolffov-Chaikoffov efekt je regulačný patofyziologický mechanizmus vyvolaný nadmerným príjmom jódu. Jeho podstatou je inhibícia nátrium-jodidového symportéru, a tým je navodená znížená syntéza a sekrécia tyroidálnych hormónov. Tento jav sa manifestuje 6 – 24 hodín po zvýšení príjmu jódu. Zlyhanie úniku z akútneho Wolffovho-Chaikoffovho efektu je jedným z možných faktorov vzniku AIH (4, 5, 12). Významnú úlohu zohrávajú aj autoimunitné procesy. A to u pacientov s preexistujúcou pozitivitou anti-tyroidálnych protilátok, resp. Hashimotovou tyreoiditídou a pri de novo indukcii tvorby reaktívnych protilátok (3, 4, 5, 29).

### Klinická manifestácia AIH

Klinické príznaky AIH sú identické ako pri inej etiológii hypotyreózy. Vzhľadom na relatívne skorú a dostupnú laboratórnu diagnostiku sú v súčasnosti pokročilé formy hypotyreózy skôr zriedkavé. Ani amiodarónom indukovaná hypotyreóza so sebou neprináša rozmanitý klinický obraz, často je diagnostikovaná len na základe laboratórnych parametrov. Najčastejšie sa zisťuje v oligosymptomatickej forme. Závažný stupeň hypotyreózy môže zhoršiť srdcové zlyhávajúce a indukovať klinicky významné formy bradyarytmie (5, 30).

### Liečba AIH

Základom liečby AIH je substitúcia tyroxínom. Začína sa nízkou dávkou 25 µg denne. Postupné navyšovanie dávky závisí od laboratórnej odpovede a klinického stavu pacienta. Efekt terapie sa overuje pravidelným laboratórnym vyšetrením fT4 a TSH v sére v 3 – 6-mesačných intervaloch. Terapia subklinickej hypotyreózy indukovanej amiodarónom nie je nevyhnutná pre možné zvýšené riziko zhoršenia kardiálneho stavu u starších pacientov. Tu je na mieste pravidelné kontrolovanie tyreoidálneho statusu (30, 31).

Počas liečby amiodarónom indukovanej hypotyreózy má byť TSH a fT4 na hornej hranici normy, čo je odlišné oproti pacientom s inou periférnou hypotyreózou, u ktorých substitučnou liečbou očakávame normalizáciu TSH a fT4 tiež v referenčnom rozmedzí. Vysoké dávky tyreoidálnych hormónov normalizujúce TSH u pacientov s AIH by mohli spôsobiť iatrogénnu tyreotoxikózu. Preto je preferované navodenie podobného stavu, ako u pacientov v začiatkovej fáze užívania

amiodarónu a to hranične zvýšené TSH a tiež fT4 na hornej hranici normy. Vynechanie amiodarónu z celkovej terapie nie je potrebné (16). U 50 % pacientov, ktorí nemajú prítomné abnormality ŠŽ a ani pozitívne autoprotilátky po vynechaní amiodarónu z liečby, môže nastať spontánna úprava tyreoidálneho stavu (16, 31).

### Tyreologický manažment pacientov liečených amiodarónom

Pred začatím liečby amiodarónom je potrebné vyšetriť štítnu žľazu morfológicky a funkčne. Morfológické vyšetrenie predstavuje fyzikálne, ultrasonografické a pri náleze uzla ŠŽ aj scintigrafické vyšetrenie, eventuálne následnú tenkoihlovú biopsiu.

Funkciu štítnej žľazy zistíme vyšetrením tyreoidálnych hormónov (ich voľných frakcií) fT4, fT3 a taktiež TSH. Pri tomto odbere je potrebné vyšetriť aj antityreoidálne protilátky, ktoré v prípade positivity predikujú výskyt AIH a alebo AIT typ I (5, 17, 31).

Pri parenterálnom podaní amiodarónu, ak to urgencia riešenia tachykardie dovoľuje, sa odporúča odber fT4, fT3, TSH, protilátky proti TSHr, a-TPO, a-TG ešte pred podaním lieku. Sonografické vyšetrenie štítnej žľazy sa vykoná čo najskôr po stabilizácii stavu pacienta.

Amiodarón by nemal byť podávaný pacientom:

- s florídnou tyreotoxikózou alebo tým, ktorí sú na začiatku remisie tyreotoxikózy,
- s nodóznou strumou, obzvlášť ak majú latentnú autonómiu funkcie štítnej žľazy (subklinická hypertyreóza).

Po začatí terapie amiodarónom sa prvá klinická a laboratórna kontrola tyreoidálnych parametrov má vykonať po 3 mesiacoch. Ďalšie monitorovanie tyreoidálnych funkcií by malo nasledovať v 4 – 6-mesačných intervaloch (5, 12, 25, 31).

### Záver

Amiodarón je jedno z najefektívnejších a najpoužívanejších antiarytmík, má nesporné dôkazy o účinnosti v liečbe a prevencii širokého spektra tachykardických porúch srdcového rytmu. Najčastejšou preskripciou indikáciou je fibrilácia predsiení. Najdôležitejšou indikáciou amiodarónu sú život ohrozujúce, maligne komorové tachyarytmie. Očakávaná z objavy „nových“ benzofuránových molekúl, „náhrad“ amiodarónu, neboli naplnené. Amiodarón v niektorých indikáciách stále zastáva až nezastupiteľné postavenie. Zároveň je to však liek dvoch tvárí, keď jedna je pozitívna: pomáha a lieči, druhá je negatívna a škodí organizmu. Pri jeho preskripcii je potrebné poznať nielen jeho indikačné kritériá, ale aj jeho nežiaduce účinky. Pri správne zvolenej liečbe a postupe lege artis, nemôže obava z potenciálne toxického efektu amiodarónu zatieniť jeho priaznivý vplyv na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu.

V závere možno konštatovať, že amiodarónom indukované tyreopatie sú klinicky významnou komplikáciou liečby amiodarónom. Komplexnosť a závažnosť klinického problému amiodarónom indukovanej tyreotoxikózy si často vyžaduje racionálnu spoluprácu v rámci diagnostického a hlavne terapeutického manažmentu pacientov. Kooperácia medzi endokrinológom a kardiológom dáva predpoklad na efektívnu a správne zvolenú liečebnú stratégiu.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A **Projednáni etikou komisí:** N/A.

## LITERATÚRA

- Dan G, Martinez-Rubio A, Agewall S, et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: A consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Hear. *Europace*. 2018;20(5):738. doi:10.1093/europace/euy119
- Petr P, Verener M, Koeleman A. Amiodaron. Prvních čtyřicet let. *Journal of Applied Biomedicine*. 2003;1-20.
- Júkič T, Punda M, Francechi M, et al. Amiodarone and the thyroid function. *Lieči Vjesn*. 2015;137:181-188
- Hrnčiar J. Osobitosti funkčných porúch štítnej žľazy (tyreotoxikóza a hypotyreóza), navodených jódovými preparátmi, hlavne amiodaronom. V: HRNČIAR, J. a kol.: Endokrinné a hormonálnometabolické choroby ich racionálna diagnostika a komplexná liečba. *Centro Median* 2000:119-125. ISBN: 80-968358-2-3
- Robertson RP, Giudice LC, Grossman AB, et al. *DeGroot's Endocrinology: Basic Science and Clinical Practice*. Press: Elsevier 2023:1389-1406. ISBN 978-0-323-69412-4.
- Herendael H, Dorien P. Amiodarone for the treatment and prevention of ventricular fibrillation and ventricular tachycardia. *Vascular Health and Risk Management*. 2010;6(1):465-472. Available from: doi:10.2147/VHRM.S6611
- Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 12 edition, Press: Elsevier 2021: 2034 p. ISBN 978-0-323-72219-3.
- Camm AJ, et al. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation \* Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*. 2012;33(21):2719-2747.
- Cahoon W, Flattery MP, Hess ML. Amiodarone: Development, Clinical Indications and Safety. *Progress in Cardiovascular Nursing*. 2007;173-176.
- Rao U, Agarwal A. Amiodarone-induced acute hepatotoxicity. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;68(4):449-450. Dostupné na: doi:10.1007/s00228-011-1126-0.
- Sloan RW. Cytochrome P-450. New Nomenclature and Clinical Implications. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;61:201
- Medić F, Bakula M, Alfrević M, et al. Amiodarone and thyroid dysfunction. *Acta Clin Croat*. 2022;61(2):327-341. doi: 10.20471/acc.2022. 61. 02. 20.
- Tanda ML, Piantanida E, Lai A, et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists. *Clinical Endocrinology*. 2008;69(5):812-818. DOI:10.1111/j.1365-2265.2008.03268.x
- Tomisti L, Rossi G, Bartalena L, et al. The onset time of amiodarone-induced Thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. *European Journal of Endocrinology*. 2014;171:363-368.
- Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, et al. Interleukin-6: A marker of thyroid-destructive processes? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1994; 79(5):1424-1427.
- Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(5):285-295. Dostupné z DOI: 10.1016/j.tcm.2018. 09. 005.
- Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018 Mar;7(2):55-66. doi: 10.1159/000486957.
- Podoba J. Eufunkčná struma V: Kreze A, Langer P, Klimeš I et al. *Všeobecná a klinická endokrinológia*. Academic Electronic Press s.r.o., Bratislava, 2004; s. 219-228.
- Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E, et al. Thyroid color flow doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2003;26(7):635-640.
- Shifrin AL, et al. *Endocrine Emergencies*. Edition 1<sup>st</sup>. Press: Elsevier 2022. 1-350. ISBN 987-0-323-76097-3.
- Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzinska B. Amiodarone-related thyroid dysfunction. *Internal and Emergency Medicine*. 2014;9(8):829-839. Dostupné na: doi:10.1007/s11739-014-1140-1.
- Wanj J, Thang, Zhang R. Evaluation of 99mTc-MIBI in thyroid gland imaging for the diagnosis of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Br. J. Radiol* 2017 Mar;90(1071):20160836
- Tsang W, Houlden RL. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *Can J Cardiol*. 2009;25(7):421-4. Available from: DOI: 10.1016/s0828-282x(09)70512-4.
- O'Sullivan AJ, Lewis M, Diamond T. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: left ventricular dysfunction is associated with increased mortality. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(4):533-6. doi: 10.1530/eje.1.02122. PMID: 16556715.
- Podoba J, Zajacová H. Amiodaron a poruchy funkcie štítnej žľazy. *Cardiology*. 2000;9:20-24.
- Tsang W, Houlden RL. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *Can J Cardiol*. 2009;25(7):421-4. Dostupné z DOI: 10.1016/s0828-282x(09)70512-4.
- Jabrocka-Hybel A, Bednarczuk T, Bartalena L, et al. Amiodarone and the thyroid. *Endokrynol Pol*. 2015;66(2):176-86. doi: 10.5603/EP.2015.0025.
- Vanderpump MP. Thyroid gland: use of glucocorticoids in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(12):650-1. Available from: DOI: 10.1038/nrendo.2009.218. PMID: 19924150.
- Zhong B, Wnag Y, Zhang G, et al. Environmental Iodine Content, Female Sex and Age Are Associated with New-Onset Amiodarone-Induced Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Adverse Reactions of Amiodarone on the Thyroid. *Cardiology*. 2016;134(3):366-71. doi: 10.1159/000444578. Epub 2016 Apr 22.
- Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Trust Study Group. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017;376(26):2534-2544. Available from: DOI : 10.1056/NEJMoa1603825.
- Benjamins S, Dullaartr RPF, Sluiter WJ, et al. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(1):9-14. doi: 10.1530/EJE-17-0018.

# Deficit alfa-1-antitrypsinu

Mikoláš Holinka<sup>1,2</sup>, Jan Šperl<sup>1,3</sup>, Soňa Fraňková<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>2</sup>3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

<sup>3</sup>1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Deficit alfa-1-antitrypsinu (AATD) je jedním z nejčastějších genetických onemocnění. Většina osob nese dvě kopie divoké alely M genu *SERPINA1*, který kóduje alfa-1-antitrypsin (AAT), a má normální AAT v krvi. Devadesát pět procent případů těžkého deficitu AAT je důsledkem homozygotní záměny Glu342Lys (alela Z), která je přítomna u 1 z 25 osob evropského původu. Mírný nedostatek AAT je obvykle důsledkem mutace Glu264Val (alela S). AAT je syntetizován v játrech a vylučován do krve, kde je jeho hlavní úlohou chránit plicní tkáň před působením neutrofilní elastázy. Bodové mutace mohou vést k precipitaci AAT v játrech, což vede k jaterní fibróze a cirhóze vlivem proteotoxického stresu („gain of function“). Naopak nedostatek cirkulujícího AAT predisponuje homozygoty s těžkým deficitem k časnému vzniku plicního emfyzému („loss of function“). Článek podává přehled současných poznatků o patofyziologii deficitu AAT, možnostech jeho diagnostiky a diskutuje možnosti léčby plicního onemocnění i nové možnosti léčby jaterního onemocnění.

**Klíčová slova:** alfa-1-antitrypsin, deficit alfa-1-antitrypsinu, jaterní cirhóza, plicní emfyzém transplantace jater, *SERPINA1*.

## Alpha-1 antitrypsin deficiency

Alpha-1-antitrypsin (AAT) deficiency (AATD) is one of the most common genetic disorders. Most people carry two copies of the wild-type M allele of the *SERPINA1* gene, which encodes AAT, and have normal blood concentrations of AAT. Ninety-five percent of cases of severe AAT deficiency result from the homozygous Glu342Lys substitution (Z allele), which is present in 1 in 25 persons of European descent. Mild AAT deficiency is usually due to the Glu264Val mutation (S allele). AAT is synthesized in the liver and secreted into the blood. Its primary role is to protect lung tissue from neutrophil elastase attack. Point mutations can lead to the retention of AAT in the liver, leading to liver fibrosis and cirrhosis due to proteotoxic stress („gain of function“), whereas the lack of circulating AAT predisposes homozygotes with severe deficiency to early onset of pulmonary emphysema („loss of function“). This article reviews current knowledge of the pathophysiology of AAT deficiency, and its diagnostic options and discusses treatment options for pulmonary and novel treatment strategies in liver disease.

**Key words:** alpha-1-antitrypsin, alpha-1-antitrypsin deficiency, liver cirrhosis, liver transplantation, lung emphysema, *SERPINA1*.

## Úvod

Deficit alfa-1-antitrypsinu (AAT) je geneticky podmíněná systémová porucha s autozomálně kodominantním typem dědičnosti, způsobená mutací v genu *SERPINA1*. Nejčastěji a nejzávažněji postihuje plíce a játra, vzácněji může postihovat i kůži či vyvolávat vaskulitidu nebo chronické renální selhání. Ačkoliv se jedná o poměrně časté, relativně známé a dobře prozkoumané onemocnění, většina nemocných zůstává ne-

diagnostikována a průměrný interval od začátku příznaků onemocnění do diagnózy je 5–7 let (1).

AAT je kódován genem *SERPINA1*, většina zdravých jedinců je nositelem dvou kopií divoké alely M a má normální koncentraci cirkulujícího AAT v krvi. Nicméně je známo již více než 100 variant genu *SERPINA1*, z nichž některé jsou tak raritní, že byly popsány jen v jednom či dvou případech na světě. Mezi nejčastější patologické alely patří alely S a Z.

Zatímco S alela je vůbec nejčastější patologickou alelou, Z alela v homozygotní konstituci je nejčastějším původcem těžkého deficitu AAT (AATD) (2).

## Epidemiologie

AATD je mnohem častější, než se dříve předpokládalo. Ačkoliv se jedná o poměrně častou poruchu, většina nemocných, ať už s plicní či jaterní formou onemocnění eventuálně s jinou systémovou formou, zůstává nediodagnostikována. Dle dat z populačních studií je incidence AATD ve většině studovaných populací přibližně 1 : 3 000 (3). Zatímco těžký deficit AATD způsobený genotypem Pi\*ZZ má incidenci cca 1 : 2 000 v evropské populaci (4), heterozygotní varianta Pi\*MZ je v evropské populaci poměrně častá s incidencí přibližně 1 : 30, a incidence složených heterozygotů Pi\*SZ v evropské populaci je zhruba 1 : 500 (5). Tyto méně závažné alely či Z alela v heterozygotní konstituci nejsou přímým vyvolavatelem postižení jater, jakým je přítomnost Z alely v homozygotní konstituci, ale pouze faktorem predisponujícím k rozvoji jaterního onemocnění v případě přítomnosti dalšího vyvolávajícího faktoru. Taktéž tomu je i u plicního onemocnění, kde tyto alely zvyšují riziko plicního emfyzému v přítomnosti dalšího rizikového faktoru, jakým je například kouření. Genotyp Pi\*SS je přibližně stejně častý jako genotyp Pi\*SZ, ale jaterní onemocnění nevyvolává (6).

## Patofyziologie

AAT je syntetizován zejména v endoplazmatickém retikulu hepatocytů, játra syntetizují přibližně 34 mg AAT na kilogram tělesné váhy za 24 hodin. AAT je 52 kDa velký protein z rodiny SERPINA a jeho molekula je tvořena jednořetězcovým glykoproteinem složeným z 394 aminokyselin. Má charakteristickou sekundární strukturu beta listů a alfa helixů, a právě patologie v této struktuře jsou příčinou vzniku onemocnění.

Normální koncentrace AAT v plazmě je 0,9–1,75 g/l, s polčasem rozpadu 3 až 5 dnů. Protože AAT patří mezi reaktanty akutní fáze, může se jeho koncentrace v průběhu akutní fáze zánětu až zdvojnásobit, což může způsobit falešně normální koncentraci u lidí s lehkým deficitem AAT, zatímco u lidí s těžkým deficitem AAT ani v průběhu akutní fáze zánětu jeho koncentrace nedosáhne normálních hodnot.

Postižení plic se od postižení jater u AATD liší mechanismem vzniku: zatímco plíce jsou postižené z nedostatku cirkulujícího AAT („loss of function“), který nedostatečně brání neutrofilní elastáze v proteolytickém působení na tkáň plicních alveolů, postižení jater je způsobeno proteotoxickým efektem způsobeným precipitací variantního AAT v hepatocytech („gain of function“). Proto například u null alely v homozygotní variantě vzniká těžké postižení plic, ale jaterní forma onemocnění nevzniká, z důvodu absence precipitujícího AAT v hepatocytech.

**Tab. 1.** Koncentrace AAT v séru u nejčastějších genotypů SERPINA1 (8)

Genotyp	% normální koncentrace AAT
Pi*MM	100 %
Pi*MS	80 %
Pi*SS	60 %
Pi*MZ	60 %
Pi*SZ	40 %
Pi*ZZ	10–15 %

## Patofyziologie postižení jater

Existují 3 typy patogenních alel SERPINA1: nulové alely, stádavé alely a alela S.

Nulové alely jsou charakterizované úplnou absencí tvorby proteinu nebo syntézou nepolymerizujícího zkráceného proteinu. S alela je typem variantní alely, který je charakterizován syntézou dysfunkčního proteinu, který však podléhá kompletní intracelulární degradaci. Jaterní onemocnění způsobují stádavé alely, z nichž nejčastější alelou způsobující těžké postižení je alela Z v homozygotní konstituci, vznikající výměnou glutaminu v pozici 342 za lysin, která postihuje zhruba 1 : 2 000 jedinců evropského původu. Projevuje se významným poklesem sérové koncentrace AAT a akumulací patologických PAS-D pozitivních granúl v hepatocytech. Často také vyvolává těžké postižení plic.

Proteiny rezultující ze stádavých alel podstupují parciální intracelulární degradaci (70 %) a sekreci (15 %), v přibližně 15 % dojde k tvorbě polymerů. Hromadění polymerů AAT v endoplazmatickém retikulu hepatocytů vede k proteotoxickému stresu, poruše jeho funkce, a tím k jaterní steatóze, fibróze a cirhóze. PAS-D pozitivní granula jsou histopatologickým průkazem onemocnění (Obr. 2).

Také alely způsobující méně závažný stupeň choroby či Z alela v heterozygotní konstituci mohou tvořit PAS-D pozitivní granula a mechanismus postižení jater je u nich stejný jako v případě Z alely v homozygotní konstituci (7). Tyto méně závažné alely či Z alela v heterozygotní konstituci nejsou přímým vyvolavatelem postižení jater, jakým je přítomnost Z alely v homozygotní konstituci, ale pouze faktory predisponující k rozvoji jaterního onemocnění v případě přítomnosti dalších vyvolávajících faktorů.

## Patofyziologie postižení plic

Patofyziologie postižení plic spočívá v nedostatečné sérové koncentraci AAT. AAT je inhibitor neutrofilní elastázy, která je zodpovědná za rozklad mnoha strukturálních proteinů alveolů, její nedostatečná inhibice proto vede k rozvoji plicního emfyzému. To může být umocněno dalšími rizikovými faktory pro vznik plicního onemocnění, jakým je například kouření, jež přispívá k rychlejšímu rozvoji a progresi onemocnění. Mezi nejčastější genotypy způsobující závažné formy plicního onemocnění patří Pi\*ZZ a Pi\*Null. Rozdílem je, že zatímco u Pi\*Null vzhledem k absenci syntézy AAT nevznikají granula v hepatocytech a tedy se nemůže rozvinout jaterní forma onemocnění, tak u genotypu Pi\*ZZ se mohou rozvinout obě formy onemocnění, jaterní i plicní. Zatím není dostatečně objasněno, proč někteří pacienti s genotypem Pi\*ZZ vyvinou jaterní formu onemocnění a ne plicní, či naopak. AAT dále váže různé bílkoviny a mastné kyseliny séra, jejichž ztráta či pokles funkce v důsledku AATD snižují obranyschopnost organismu. Sérové koncentrace AAT se u jednotlivých genotypů liší, viz Tab. 1.

## Klinické projevy jaterního onemocnění

AATD se může projevit již v dětském věku, nejčastěji ve formě neonatální cholestázy (9). Jedna z nejpřesnějších dat ohledně projevů AATD v dětském věku pochází ze švédského registru neonatálního screeningu, který identifikoval 127 novorozenců s genotypem Pi\*ZZ z celkového počtu 200 000 novorozenců, kteří byli následně sledováni po dobu

dospívání a dospělosti. Jaterní postižení se projevilo u 14 (11 %) sledovaných z této skupiny. Nejčastěji se jaterní onemocnění manifestovalo jako prolongovaná novorozenecká žloutenka s cholestázou začínající mezi 4. dnem a 4. měsícem po porodu a trvající až do 1 roku života. Dřívější rozvoj příznaků AATD v dětském věku není nutně asociován s horší prognózou ve srovnání s pozdějším rozvojem příznaků, jako tomu bývá u jiných genetických chorob (10).

U více než 50 % Pi\*ZZ jedinců byly abnormality v jaterních testech, nicméně většinou ještě v průběhu sledování došlo k jejich normalizaci. Pouze u 2–3 % Pi\*ZZ homozygotů došlo k rozvoji jaterního selhání vyžadujícího transplantaci jater. Po dovršení 18 let věku pouze 12 % Pi\*ZZ jedinců vykazovalo zvýšenou aktivitu jaterních aminotransferáz. U heterozygotů Pi\*MZ či jiných patogenních alel je rozvoj onemocnění již v dětském věku extrémně vzácný a většinou je způsoben přítomností jiné jaterní choroby.

U dospělých pacientů s patologickými stádavými alelami může dojít k rozvoji těžké jaterní fibrózy až cirhózy se všemi komplikacemi s tím souvisejícími, či vzniku hepatocelulárního karcinomu. U většiny pacientů onemocnění vzniká bez předchozí manifestace v dětském věku (11). Zhruba 40 % dospělých pacientů s genotypem Pi\*ZZ trpí klinicky významným jaterním postižením nebo jaterní cirhózou (12).

Rizikovými faktory spjatými s rychlejší progresí jaterního onemocnění jsou mužské pohlaví, metabolický syndrom, obezita a nadměrné užívání alkoholu. Dle dat z United Kingdom Biobank, která čerpala z kohorty přibližně 500 000 osob, z nichž více než 17 000 mělo genotyp Pi\*MZ, více než 800 Pi\*SZ a 140 mělo genotyp Pi\*ZZ, byla aktivita ALT u všech AATD genotypů signifikantně vyšší než u Pi\*MM, zatímco mezi jednotlivými genotypy byly rozdíly minimální (6). Na druhou stranu aktivity AST byly nejvyšší u osob s genotypem Pi\*ZZ, nicméně k elevaci docházelo i u nosičů genotypů Pi\*MZ a Pi\*SZ. Data z dostupných studií však dokazují, že pouze u malé části pacientů s AATD dochází k signifikantní elevaci aminotransferáz.

Jak již bylo zmíněno výše, patogenním genotypem vyvolávajícím těžké postižení jater až jaterní cirhózu je genotyp Pi\*ZZ. Riziko rozvoje jaterní fibrózy až cirhózy je u tohoto genotypu až 20x vyšší než u Pi\*MM. Rozvoj jaterní cirhózy u pacientů s jinými genotypy či Z alelou v heterozygotní konstituci nastává pouze v přítomnosti jiného jaterního onemocnění a mechanismus postižení je stejný jako u genotypu Pi\*ZZ (6).

## Klinické projevy plicního onemocnění

Plicní forma onemocnění se manifestuje rozvojem emfyzému a příznaky s ním spojenými. Nejčastějšími příznaky, jenž pacienti popisují, jsou dyspnoe, kašel, sípání, časté jsou také respirační infekty. Kouření může významně urychlit nástup příznaků. Ve třech studiích bylo prokázáno, že zatímco rozvoj dyspnoe byl u nekuřáků mezi 48. a 54. rokem života, u kuřáků došlo k rozvoji příznaků již mezi 32. a 40. rokem života (13). Kouření taktéž vede k rozvoji emfyzému u genotypů, u nichž by za normálních okolností k jeho rozvoji došlo pouze velmi raritně. Pro pacienty s AATD je typické, že k rozvoji emfyzému dochází již v mladším věku. Emfyzém vykazuje typický radiologický obraz, kde jsou bulózní změny více viditelné při plicních bazích (14). Velká část pacientů s plicní formou onemocnění přesto zůstává, stejně jako u jaterního

onemocnění, nediagnostikována a o svém onemocnění se mohou dozvědět např. až v rámci screeningu rodinných příslušníků u osob s AATD. Onemocnění se taktéž může primomanifestovat spontánním pneumothoraxem (15). Pneumothorax může komplikovat též již známé plicní onemocnění. Také může u genotypu Pi\*ZZ dojít k rozvoji bronchiektázií, zejména v dolních lalocích plic více postižených emfyzémem. Mechanismus vzniku a jeho spojitost s rozvojem bronchiektázií však ještě není dokonale objasněn (16).

## AATD jako systémové onemocnění

AATD nepostihuje pouze plíce a játra, ale může se projevit celou řadou dalších příznaků. Nejčastější z nich je kožní manifestace onemocnění. Častěji se rovněž vyskytuje u pacientů s granulomatózou s polyangiitidou.

Kožní forma onemocnění se nejčastěji projevuje vznikem nekrotizující panikulitidy, mezi další možné projevy kožního onemocnění patří psoriáza, urtikárie a rozvoj angioedému. Panikulitida se projevuje rozvojem zánětlivých lézí kůže a podkožní tkáně. Pacienti mají jeden či více zarudlých bolestivých nodulů, nejčastěji na stehnech a hýždích. Medián rozvoje příznaků je kolem 40. roku života. Panikulitida byla popsána u více genotypů, většinou (až v 70 % popisovaných případů) se však vyskytuje u genotypu Pi\*ZZ (17). Mechanismus vzniku poškození je stejný jako u plicní formy onemocnění a spočívá v nedostatečné koncentraci AAT, který nedostatečně brání proteolytické aktivitě v kůži. Nicméně byla popsána i kazuistika, která odhalila výskyt Z-AAT polymerů v postižené kůži, což by nasvědčovalo tomu, že k rozvoji onemocnění může přispívat i akumulace Z-AAT polymerů na postiženém místě (18). Z výše uvedeného patogenního mechanismu vzniku panikulitidy vyplývá, že ačkoliv „off label“, k léčbě se používá stejně jako u plicní formy onemocnění purifikovaný AAT, jehož podávání u některých pacientů zmírnilo projevy (19). Mezi další léky používané k léčbě panikulitidy na podkladě AATD patří dapson a doxycyklin, nicméně neexistují dostatečná data k posouzení úspěšnosti léčby. Topické či systémové podávání kortikoidů nevedlo ke zlepšení onemocnění.

## Diagnóza

Suspekce na AATD by měla v rámci diferenciální diagnostiky nastat u všech pacientů s kryptogenní jaterní cirhózou, diagnózou jaterní cirhózy v brzkém věku, pacientů s rozvojem plicního emfyzému v mladším věku a s dlouhodobými respiračními problémy od časně dospělosti, nejčastěji s chronickou obstrukční plicní nemocí, astma bronchiale nebo s bronchiektáziemi. Dále je nutno zmínit, že AATD může být v případě heterozygotů se Z alelou či jinými patogenními stádavými alelami rizikovým faktorem při souběhu s další jaterní chorobou, což přispívá k urychlení progresu jaterní fibrózy do cirhózy. I přes dnes již velmi dobré znalosti o této chorobě a dobrou diagnostiku zůstává většina pacientů s AATD nediagnostikována.

Prvním krokem k diagnostice AATD je stanovení koncentrace AAT v séru, nicméně je nutné mít na paměti, že AAT je reaktant akutní fáze a jeho koncentrace tak může v době aktivního zánětu dosahovat falešně normálních hodnot. Proto je zapotřebí odběr krve k vyšetření AAT v séru vždy provést spolu s koncentrací C-reaktivního proteinu,

abychom případně odhalili falešně zvýšenou koncentraci AAT v době zánětu. Taktéž může pomoci elektroforéza bílkovin séra s typickým vymizením alfa-1 frakce.

K identifikaci patogenních alel se dříve využívalo metod isoelektrické fokusace. Při této metodě se protein pohybuje v gelu dle elektrického náboje v pevném pH gradientu, z této metody také pramení pojmenování jednotlivých alel genu *SERPINA1*. Normální AAT je nazýván M a pohybuje se ke středu pole. Ostatní varianty (méně funkční) jsou pojmenovány A–L a N–Z, podle toho, zda se pohybují proximálně či distálně od proužku M. Diagnostický postup je přehledně znázorněn v Obr. 1.

K určení genotypu se dnes již využívá široce dostupných genetických metod. Mezi ně patří RT-PCR či sekvenace genu *SERPINA1*, jež diagnózu nejen potvrdí, ale i přesně určí genotyp onemocnění.

V rámci histopatologické diagnostiky se dá využít vzorek jaterní tkáně získaný jaterní biopsií, případně explantát jater získaný při transplantaci. Granula AAT v hepatocytu se charakteristicky barví pomocí PAS-D barvení (periodic acid Schiff s diastázou), a nacházíme tak PAS-D pozitivní agregáty v typické periseptální lokalizaci. Následně můžeme provést imunohistochemickou verifikaci granul pomocí polyklonální králičí protilátky, jež etiologii granul AAT definitivně potvrdí (Obr. 2).

## Terapie AATD

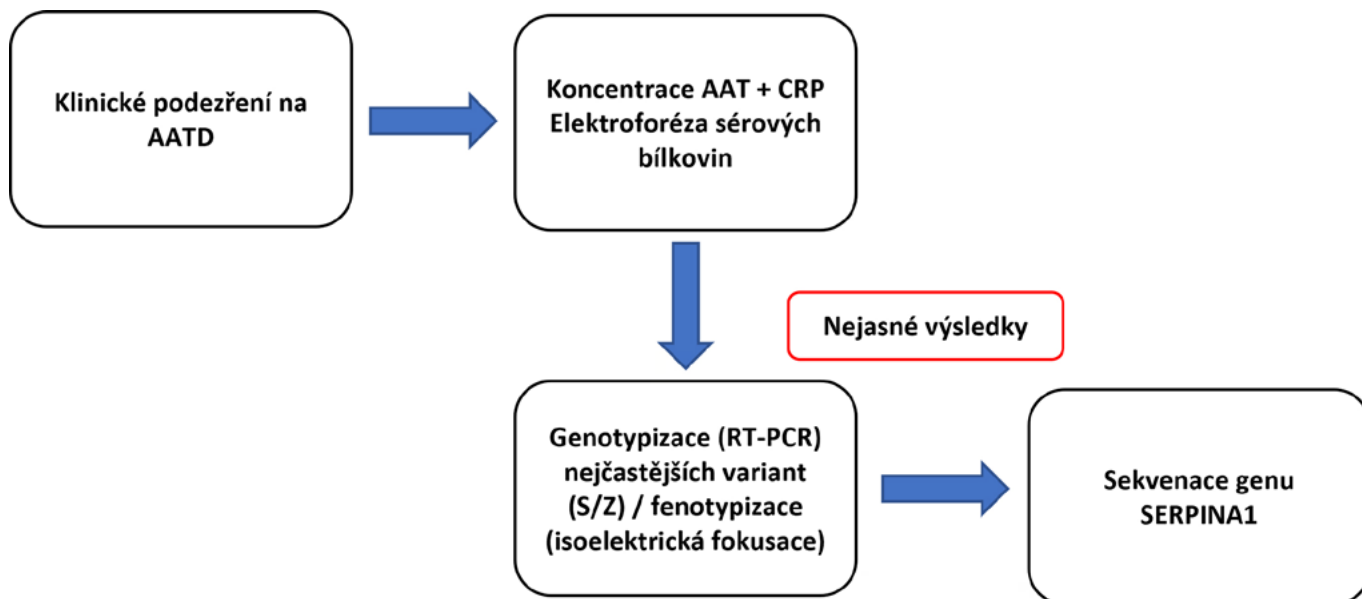
### Terapie jaterního onemocnění

Pacienti s AATD mají dodržovat režimová opatření, která mohou ovlivnit faktory přispívající k progresi jaterního onemocnění. Zcela zásadní je abstinence od alkoholu, udržování ideální tělesné hmotnosti a těsná kompenzace diabetu mellitu, pokud je přítomen (20). Vzhledem k rozdílnému patofyziologickému mechanismu jaterního onemocnění není možné užít suplementaci AAT jako v případě plicní formy onemocnění.

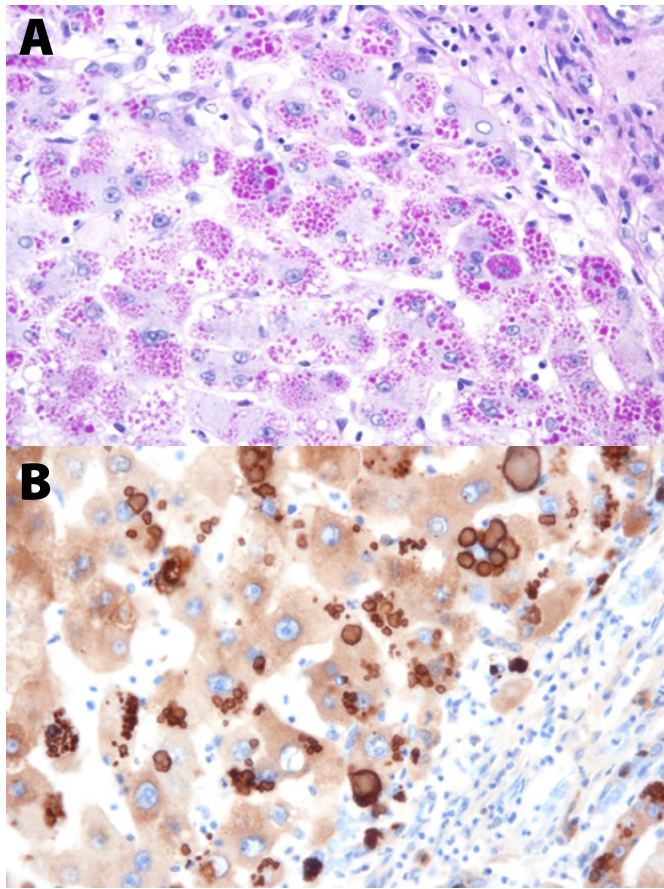
Jedinou prokázanou kurativní léčbou jaterního onemocnění je v případě pokročilé jaterní cirhózy či v případě vzniku hepatocelulárního karcinomu u jedinců s AATD transplantace jater. V případě hepatocelulárního karcinomu se zařazení do čekací listiny k transplantaci jater řídí obvykle Milánskými kritérii. V případě jaterní cirhózy je rozhodující funkční pokročilost onemocnění dle MELD skóre (Model for End-stage Liver Disease) a Child-Pughova skóre. K zařazení na čekací listinu k transplantaci jater může dojít i v případě nesplnění funkční pokročilosti podle výše uvedených skóre v případě jiné závažné komplikace cirhózy. Tou může být například refrakterní ascites při nemožnosti zavedení transjugulárního intrahepatického portosystémového shuntu (TIPS), selhání funkce TIPS, opakované variceální krvácení s nemožností endoskopické léčby, jaterní encefalopatie či jiné.

Lék, který může progresi jaterního onemocnění zpomalit, má zabránit vzniku patologických polymerů AAT, které tvoří granula v hepatocytech, a tím přispívají k progresi fibrózy. Lék by měl zároveň pokud možno co nejméně ovlivňovat tvorbu normálního AAT, a tím pádem co nejméně přispívat k progresi onemocnění plicního. V současnosti probíhají klinická hodnocení léků, které by mohly oddálit či zcela zastavit progresi jaterního onemocnění. Ve fázi výzkumu jsou léky, které brání vzniku patologického AAT, a tím pádem snižují množství vznikajících granul v endoplazmatickém retikulu hepatocytů na třech různých úrovních. Jednak pomocí genetického editování, např. pomocí CRISPR metody, dále na úrovni RNA interference a editace, a třetí úroveň jsou tzv. „folding correctors“, jež by měly opravit patologicky vytvořenou sekundární strukturu AAT. Nejnadějnějším se momentálně zdá ovlivnění vzniku patologického AAT na úrovni RNA interference, a to konkrétně pomocí tzv. silencing RNA (siRNA), která je podstatou léku fazirsiran (21). Dle klinické studie fáze 2 na 16 pacientech s genotypem Pi\*ZZ byl při subkutánním podávání fazirsiranu 83% pokles v koncentraci patologické formy Z-AAT v játrech po 24 nebo 48 týdnech podávání. Taktéž bylo pozorováno zmírnění v histologických známkách portálního zánětu v játrech u dvou třetin pacientů. U 15 pacientů, u nichž byly k dispozici porovnávací biopsie, došlo k regresi jaterní fibrózy u sedmi a progresi u dvou nemocných.

**Obr. 1.** Diagnostický postup při stanovení diagnózy deficitu alfa-1-antitrypsinu



**Obr. 2.** Průkaz granul AAT v hepatocytech. A. Barvení PAS-D, zvětšeno 500x. B. Barvení polyklonální králičí protilátkou, zvětšeno 600x. Obrázky poskytla doc. MUDr. Eva Sticová, Ph.D.



Důležité je také zmínit, i z důvodu mechanismu vzniku postižení plic, že plicní funkce zůstaly u všech pacientů stejné, nedošlo k exacerbacím onemocnění, a to ani u 6 pacientů s plicním emfyzémem, kterým byla již podávána augmentační terapie. Lék fazirsiran je stále ve fázi výzkumu, a proto dosud není dostupný v běžné klinické praxi (21).

### Terapie plicního onemocnění

Základní principy terapie plicního onemocnění se neliší od terapie chronické plicní obstrukční nemoci. Rizikovým faktorem

urychlujícím progresi plicního onemocnění je cigaretový kouř, ať už v aktivní formě (kuřáctví), či ve formě pasivní. Pacienti s AATD by se tedy expozici cigaretovému kouři měli zcela vyvarovat. Dále se dají užívat bronchodilatancia jako v terapii CHOPN. Pacienti mají také větší riziko respiračních infekcí, které by měly být v případě vzniku promptně a adekvátně léčeny. Samozřejmostí je vakcinace proti původcům respiračních infekcí.

Specifickou léčbou při splnění kritérií je u pacientů s plicní formou onemocnění intravenózní augmentační terapie lidským AAT. Suplementace AAT snižuje rychlost ztráty denzity plicní tkáně a oddaluje terminální události u pacientů s progredujícím emfyzémem (úmrť, transplantace plic) přibližně o šest let (22). Zahájení augmentační terapie se všeobecně doporučuje u pacientů nekuřáků, případně exkuřáků, jejichž FEV1 (jednovteřinová vitální kapacita plic) je pod 60 %, s geneticky potvrzeným AATD. Dále se má zvažovat u pacientů s AATD s nekrotizující panikulitidou. Augmentační terapie naopak není doporučena u kuřáků, u pacientů s alelou Z v heterozygotní konstituci, u pacientů s AATD s bronchiektáziemi či emfyzémem, pokud nemají známky obstrukce. Dále se augmentační terapie neužívá u pacientů s klinicky izolovanou jaterní formou onemocnění a u pacientů, kteří podstoupili z důvodu AATD transplantaci jater.

Substituční léčba AAT je v České republice k dispozici od roku 2007 a je podávána dosud v jediném specializovaném centru (Fakultní Thomayerova nemocnice v Praze). Léčba je hrazena u všech pacientů nekuřáků či případně exkuřáků s chronickou obstrukční plicní nemocí stadia III a IV, kteří mají geneticky prokázaný deficit AAT a sníženou sérovou koncentraci AAT pod 0,5–0,80 g/l spolu s hodnotou FEV1 menší než 60 % náležitých hodnot.

Standardním intervalem k podávání augmentační terapie je jeden týden při dávce 60 mg AAT/kg hmotnosti pacienta, týdenní podávání je však pro pacienty i personál velmi náročné (23, 24). Za možnou variantu lze proto považovat podávání AAT v dávce 120 mg/kg jednou za 14 dní (25). V každém případě je nutno kontrolovat v tříměsíčních intervalech koncentraci AAT před podáním následující dávky (26).

U pacientů v terminálním stadiu respirační insuficience je nutné zvažovat transplantaci plic.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU22-06-00103. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A **Projednáni etikou komisí:** N/A.

### LITERATURA

- Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. Nov 2017;50(5).
- Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med*. Apr 9 2020;382(15):1443-1455.
- Silverman EK, Sandhaus RA. Clinical practice. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med*. Jun 25 2009;360(26):2749-57.
- Teckman JH. Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: current understanding and future therapy. *COPD*. Mar 2013;10 Suppl 1:35-43.
- Blanco I, Bueno P, Diego I, et al. Alpha-1 antitrypsin Pi\*SZ genotype: estimated prevalence and number of SZ subjects worldwide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1683-1694.
- Fromme M, Schneider CV, Pereira V, et al. Hepatobiliary phenotypes of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Gut*. Feb 2022;71(2):415-423.
- Rabekova Z, Frankova S, Jirsa M, et al. Alpha-1 Antitrypsin and Hepatocellular Carcinoma in Liver Cirrhosis: SERPINA1 MZ or MS Genotype Carriage Decreases the Risk. *Int J Mol Sci*. Sep 29 2021.
- Remih K, Amzou S, Strnad P. Alpha1-antitrypsin deficiency: New therapies on the horizon. *Curr Opin Pharmacol*. Aug 2021;59:149-156.
- Ruiz M, Lacaille F, Berthiller J, et al. Liver disease related to alpha1-antitrypsin deficiency in French children: The DEFI-ALPHA cohort. *Liver Int*. Jun 2019;39(6):1136-1146.
- Sveger T. Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med*. Jun 10 1976;294(24):1316-21.

11. Hiller AM, Ekstrom M, Piitulainen E, et al. Cancer risk in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. Oct 2022;60(4):doi:10.1183/13993003.03200-2021
12. Bals R. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Oct 2010;24(5):629-33.
13. Larsson C. Natural history and life expectancy in severe alpha1-antitrypsin deficiency, Pi Z. *Acta Med Scand*. 1978;204(5):345-51.
14. Gishen P, Saunders AJ, Tobin MJ, et al. Alpha 1-antitrypsin deficiency: the radiological features of pulmonary emphysema in subjects of Pi type Z and Pi type SZ: a survey by the British Thoracic Association. *Clin Radiol*. Jul 1982;33(4):371-7.
15. Serapinas D, Obrikyte V, Vaicius D et al Alpha-1 antitrypsin deficiency and spontaneous pneumothorax: possible causal relationship. *Pneumologia*. Jan-Mar 2014;63(1):32-5.
16. Cuvelier A, Muir JF, Hellot MF, et al. Distribution of alpha(1)-antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. *Chest*. Feb 2000;117(2):415-9.
17. Valverde R, Rosales B, Ortiz-de Frutos FJ, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency panniculitis. *Dermatol Clin*. Oct 2008;26(4):447-51.
18. Gross B, Grebe M, Wencker M, et al. New Findings in PiZZ alpha1-antitrypsin deficiency-related panniculitis. Demonstration of skin polymers and high dosing requirements of intravenous augmentation therapy. *Dermatology*. 2009;218(4):370-5.
19. Pittelkow MR, Smith KC, Su WP. Alpha-1-antitrypsin deficiency and panniculitis. Perspectives on disease relationship and replacement therapy. *Am J Med*. Jun 24 1988;84(6 A):80-6.
20. Fromme M, Schneider CV, Trautwein C, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: A re-sur-facing adult liver disorder. *J Hepatol*. Apr 2022;76(4):946-958.
21. Strnad P, Mandorfer M, Choudhury G, et al. Fazirsiran for Liver Disease Associated with Alpha(1)-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med*. Aug 11 2022;387(6):514-524.
22. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Jul 25 2015;386(9991):360-8.
23. Hubbard RC, Crystal RG. Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Med*. Jun 24 1988;84(6 A):52-62.
24. SUKL. Respreeza SPC. [cit. 2024-01-28] Dostupné z [https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/respreeza-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/respreeza-epar-product-information_cs.pdf)
25. Soy D, de la Roza C, Lara B, Esquinas C, Torres A, Miravittles M. Alpha-1-antitrypsin deficiency: optimal therapeutic regimen based on population pharmacokinetics. *Thorax*. Dec 2006;61(12):1059-64. doi:10.1136/thx.2005.057943
26. Chlumský J. Standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s CHON s prokázanou deficiencí alfa-1-antitrypsinu. [cit. 2024-01-28] Dostupné z <https://alfa1.cz/index.php/pro-zdravotniky/standard-pro-diagnostiku-a-lecbu-pacientu-s-chopn-na-podklade-aatd>

## KNIŽNÍ NOVINKA



### NEZAPOMENU!

#### Navždy vděčná vaše inteligence umělá

František Koukolík

Myslíte si, že umělá inteligence je jen dalším pokrokem v technologii, nebo stojíme na prahu něčeho, co překročí vše, co jsme doposud znali?

Lékař a neurovědec František Koukolík ve své nové knize NEZAPOMENU! rozvíjí myšlenku, že umělá inteligence může být daleko víc než jen pouhý nástroj v rukou lidstva. Její vývoj běží mílovými kroky – zatímco evoluce života na Zemi trvala miliardy let, umělá inteligence se vyvíjí před našimi očima během několika měsíců. Co to znamená pro naši budoucnost?

Kniha je napsána srozumitelným jazykem a nabízí panoramatický pohled na umělou inteligenci, jenž spojuje biologické a humanitní aspekty. Autor se nezabývá pouze pozitivními přínosy, ale upozorňuje také na potenciální rizika umělé inteligence.

Dne 30. května 2023 vydala americká nezisková organizace Centrum pro bezpečnost umělé inteligence (CAIS) prohlášení, které podepsalo přes šest set odborníků, včetně Billa Gatese. Zní jasně: „Snížení rizika vyhynutí v důsledku umělé inteligence by mělo být celosvětovou prioritou.“ Toto varování staví rizika spojená s umělou inteligencí vedle globálních hrozeb, jako jsou pandemie a jaderná válka.

Koukolíkova kniha se tedy ptá: Jsme připraveni na možnost, že biologická inteligence a vědomí budou nahrazeny digitální inteligencí a vědomím? A co můžeme udělat, abychom zajistili, že umělá inteligence bude sloužit k dobru lidstva a ne naopak? Budeme svědky něčeho převratného, nebo už jen záznamem v digitálním vědomí?

Praha: Galén, 2024, 202 s. – První vydání

125×190 mm, brožované, černobíle, 300 Kč

ISBN 978-80-7492-705-8

## Profesorka Hana Rosolová slaví významné životní jubileum

Paní profesorka se narodila před 70 lety dne 12. května v Plzni. Zde také absolvovala gymnázium a Lékařskou fakultu UK a v roce 1979 nastoupila jako sekundární lékařka do Léčebny tuberkulózy a respiračních nemocí v Janově u Rokycan. Toto zaměstnání jí dalo možnost poznat zdravotnickou práci tak, jak se provozuje v rutinním zařízení, mimo kliniku, kde se musela starat o velmi různorodé pacienty a musela se samostatně rozhodovat. Po pěti letech, v roce 1984, byla poslána na studijní pobyt na interní kliniku v Plzni. Již během práce v janovské léčebně se věnovala vědecké práci – studovala např. vztah ischemické choroby srdeční a chronické bronchitidy nebo hladiny cholesterolu u osob s karcinomem plic. Na klinice se seznámila s koncepcí tehdy vznikajícího oboru preventivní kardiologie a zakladatel tohoto oboru, profesor Jaroslav Šimon, v ní záhy objevil velký pracovní potenciál a zasloužil se o její přijetí na kliniku. Byla k tomu příhodná situace, neboť v roce 1985 se měla do té doby jednotná interní klinika rozdělit na dvě pracoviště a bylo zapotřebí nabírat nové pracovníky s perspektivou akademické kariéry.

V roce 1985 se Hana Rosolová stala odbornou asistentkou nově vzniklé II. interní kliniky FN a LF v Plzni a tomuto pracovišti zůstala věrná po celý život. Její zdravotnická práce byla velmi rozmanitá: 15 let působila jako vedoucí lůžkového oddělení, mnoho let sloužila na jednotce intenzivní péče a od začátku se věnovala práci v ambulanci, jmenovitě v Centru preventivní kardiologie, které založil prof. Šimon a jež paní profesorka vede od roku 2001. Postupem času se zaměřila zejména na lipidologii a pracoviště se mj. účastní projektu MedPed, zaměřeného na záchyt a dispenzarizaci nemocných s familiární hypercholesterolemií. Také její pedagogická práce je pestrá. Vyučuje pregraduální studenty, a to jak v češtině, tak v angličtině, přičemž je zaměřena především na oblast kardiiovaskulární medicíny a metabolismu. Zavedla volitelný předmět Základy preventivní kardiologie pro české i anglicky mluvící studenty. Pracovala jako členka Oborové komise doktorandského studia pro obor preventivního lékařství, hygieny a mikrobiologie, Oborové komise vnitřního lékařství na Lékařské fakultě v Plzni a je členkou doktorské komise (DrSc.) Univerzity Komenského v Bratislavě. Stala se garantem přípravy lékařů ke kardiologické atestaci na I. a II. Interní klinice FN v Plzni a vedla Oborovou komisi pro kardiiovaskulární a cerebrovaskulární nemoci Interní grantové agentury MZČR.

Paní profesorka se stala výraznou osobností díky svým vědeckým aktivitám. Rozhodující v tomto ohledu byly dva momenty: jednak mohla navázat na dlouholetou výzkumnou činnost prof. Šimona, jednak v roce 1993 absolvovala výzkumnou stáž v USA na Stanfordské univerzitě u profesora Reavena, který je otcem koncepce metabolického syndromu. Problematice kardiiovaskulární prevence a metabolického syndromu zůstala věrná po celý svůj profesní život a v těchto oblastech pak řešila řadu grantů. V 90. letech se věnovala diagnostice inzulinové

rezistence a zavedla provádění inzulinového supresního testu, který je jednodušší a přitom srovnatelný se složitými clampovými metodami. Byla u zrodu evropských epidemiologických kardiiovaskulárních studií EuroAspire, které pokračovaly na našem pracovišti řadu let. Po roce 2000 sledovala úroveň léčby chronického srdečního selhání v rámci evropské studie European Heart Failure Study a dále souvislost mezi ischemickou chorobou srdeční a diabetem 2. typu ve studii Diabetes and the heart. Ve spolupráci s pracovištěm Psychiatrické kliniky FN v Plzni se věnovala také souvislosti lehkých depresivních syndromů s poruchami glukózového metabolismu. Dalšími tématy zájmu byl homocystein a vaskulární nemoci, vliv biochromu na inzulinovou rezistenci a další. Zapojila se do mezinárodních výzkumných studií biologické léčby závažné hypercholesterolemie aplikací specifické protilátky, PCSK9 inhibitory. V současné době se podílí na mezinárodní studii léčby vysoké hladiny lipoproteinu malé a – Lp(a) – olpasiranem.

Její aktivity vyústily v řadu významných publikací, které mají velkou citovanost. Za některé z nich byla oceněna Reinišovou a Prusíkovou cenou. V roce 2004 byla jmenována profesorkou vnitřního lékařství Univerzity Karlovy v Praze a obhájila také titul doktora věd na Univerzitě



Komenského v Bratislavě. Byla jmenována Fellow of the European Society of Cardiology (FESC) a oceněna diplomem European Society of Hypertension (Diploma of Clinical Hypertension Specialist).

Paní profesorka je aktivní v řadě odborných společností, a to českých i mezinárodních. Především 15 let vedla pracovní skupinu Preventivní kardiologie České kardiologické společnosti, do jejíhož výboru byla také zvolena jako jedna z prvních žen. Před 10 lety se stala její čestnou členkou. Dále byla dlouholetou členkou výboru České společnosti pro hypertenzi a v současné době je zástupkyní předsedy České společnosti pro aterosklerózu a byla také zvolena členkou výboru České internistické společnosti. Je členkou společností European Association of Preventive Cardiology and Rehabilitation (EAPCR), European Society of Hypertension a European Association for Predictive, Preventive & Personalised Medicine (EPMA). Pracovala a pracuje v redakčních radách řady odborných časopisů (European Heart Journal 1999–2003, Farmakoterapie, Vnitřní lékařství, Cor et Vasa, EPMA – Journal of the European Association for Predictive, Preventive & Personalised Medicine).

Hana Rosolová je známa jako výborná přednášející, která dovede srozumitelným způsobem rozebrat danou problematiku, a to nejen na poli odborníků v kardiovaskulární medicíně, ale přednáší např. také na diabetologických fórech a praktickým lékařům, čímž se jí daří propojovat důležitá odborná témata široce interdisciplinárně.

V r. 2008 založila Český institut metabolického syndromu (ČIMS), obecně prospěšnou společnost, která sdružuje přední české odborníky různých oborů zabývající se problematikou prevence kardiovaskulárních

chorob a diabetu 2. typu. V rámci této společnosti organizuje akce jak pro odbornou, tak laickou veřejnost, které slouží ke zlepšování informovanosti i realizaci prevence nemocí, na které stále umírá většina populace. V rámci ČIMS realizovala Evropský projekt ke zlepšení vzdělanosti a také dovednosti pedagogických pracovníků základních škol v oblasti primární prevence aterosklerózy, kardiovaskulárních chorob, cukrovky a častých nádorů. Zlepšení vzdělanosti učitelů v této oblasti může významně ovlivnit myšlení dětí, a přispět tak ke zlepšení jejich postoje k vlastnímu zdraví a následně ke zlepšení ochrany veřejného zdraví.

I přes vysoké pracovní nasazení si paní profesorka udělá čas pro své koníčky. V mládí navštěvovala klavírní a baletní školu, nyní rekreačně sportuje (golf, kolo, lyže), k dalším zálibám patří četba a v posledních letech se s přítelem intenzivně věnují chalupaření. Má dceru Hanku, která kráčí v jejích šlépějích, neboť před několika lety úspěšně ukončila studium na Lékařské fakultě UK v Plzni a složila atestaci z plicního lékařství. S manželem Danielem vychovávají dvě děti, Ellinku a Patrika. Oba vnoučci představují pro Hanku Rosolovou velké štěstí a nový zdroj životní energie.

Milá Hanko, dovol, abych Ti popřál jménem České společnosti pro hypertenzi i jménem pracovníků II. interní kliniky v Plzni vše nejlepší k Tvému životnímu jubileu, zejména aby ses nadále věnovala odborné práci s plným nasazením jako dosud, abys byla zdráva a spokojena v osobním životě.

*prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.*

*Přednosta II. interní kliniky LF UK a FN Plzeň*

# Vnitřní lékařství

[www.casopisvitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvitrnilekarstvi.cz)