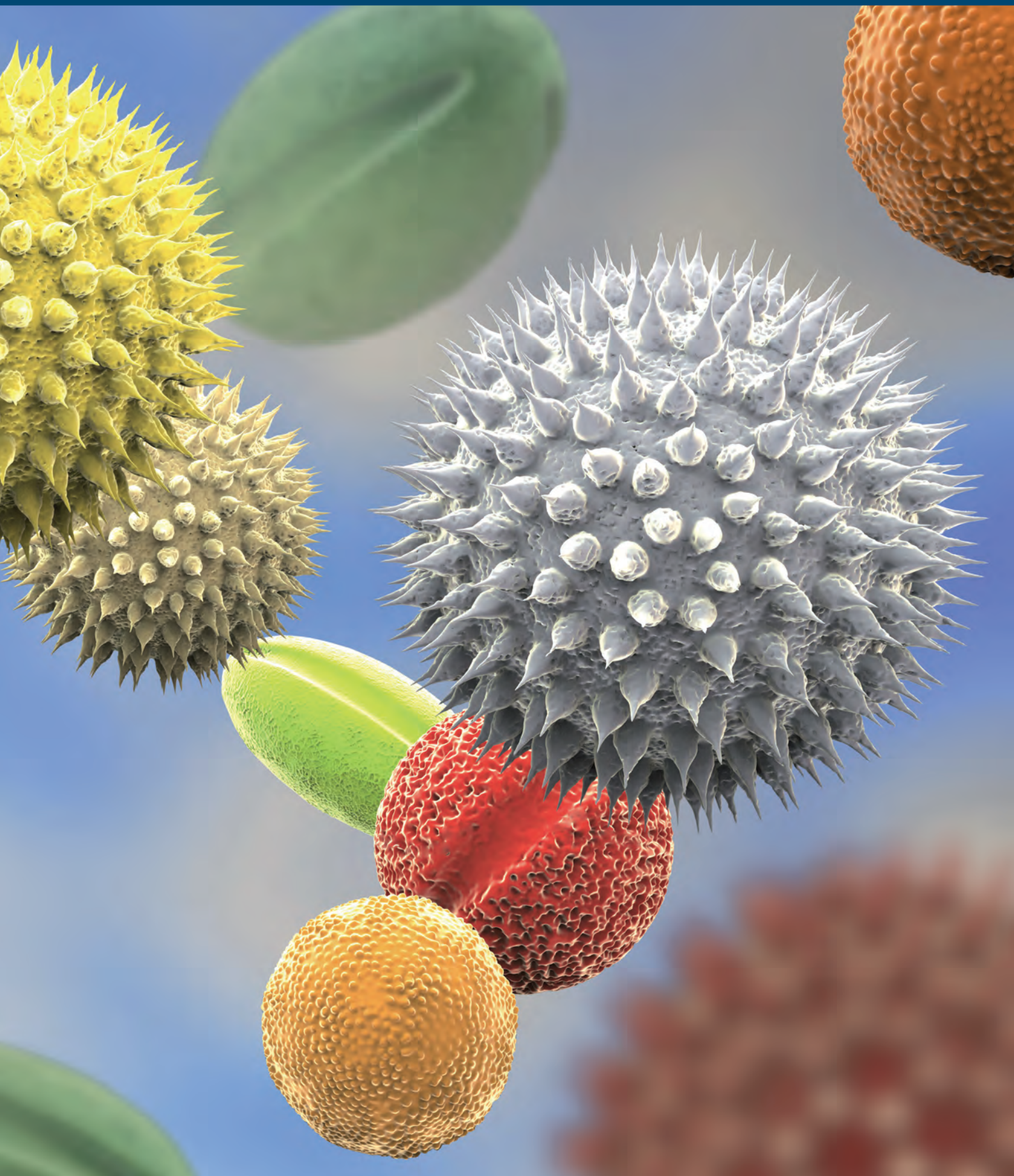




KAZUISTIKY
v alergologii
pneumologii a ORL

1 | **20**
22
ROČNÍK 19



Editorial

Vážení čtenáři,

spolu s prvním číslem nového ročníku si Vám dovoluji popřát (trochu opožděně) hodně zdraví a pokud možno i klidnou mysl po celý rok 2022.

V aktuálním čísle najdete pěknou řádku kazuistik z klinické praxe našich specialistů. Těší mne, že můžeme přinést poměrně pestrou paletu případů zasahujících do různých oblastí alergologie, pneumologie a ORL a často i příbuzných oborů.

Jak se mysl novinářů, politiků a s nimi i široké laické veřejnosti naplnila obrazy probíhající války na Ukrajině, dostává se onemocnění covid-19 přeci jen trochu mimo hlavní zónu pozornosti rychlokvašných militantních mediálních „specialistů“, kteří si pletou infekci a inseminaci. Mám z toho velkou radost, protože tato část společnosti bohužel současně zastává názor, že odborná diskuse je proces, kdy je povolen pouze jeden jediný správný názor. A jiný názor by měl být potlačen, sankcionován a jeho nositelé vyloučeni ze společnosti a velmi přísně potrestáni. Začínám se zvolna a opatrně naplňovat nadějí, že by přesun pozornosti mediální scény, a tím i veřejnosti a politiků mohl o trošinku zvětšit prostor pro skutečně racionální diskusi o tomto onemocnění. V tomto čísle najdete na téma covid-19 z nejrůznějších úhlů pohledu hned několik článků.

Těší mne, že můžeme publikovat nejen případy, které jsou „denním chlebem“ pneumologických praxí (což pokládám pochopitelně za velmi užitečné a smysluplné), ale i zajímavé kazuistiky pacientů s raritními diagnózami. Případy, se kterými se mnozí z nás nebudou možná mít příležitost ve své praxi setkat. O to zajímavější může být si o nich alespoň přečíst a poučit se. Rosai-Dorfmanova nemoc je hematologické onemocnění s prevalencí 1 : 200 000 a případ 65letého pacienta s touto chorobou připravil autorský kolektiv z Interní a kardiologické kliniky Fakultní nemocnice v Ostravě. Raritní diagnózou je i benigní metastazující leiomyomatóza, kazuistiku pacientky s touto diagnózou připravili autoři z Kliniky pneumologie a ftizeologie LF UPJŠ v Košicích.

Velkou radost jsem měl z příspěvku týmu autorů z Katedry fyzioterapie Fakulty tělesné kultury Univerzity Palackého v Olomouci věnovaného vlivu rehabilitační léčby na ventilační parametry a sílu dýchacích svalů u dětského pacienta s gastroezofageálním refluxem. Výsledky, které v mnoha člancích a studiích představuje toto pracoviště, jsou prostě skvělé.

Nechybí ani aktuality, které si berou za cíl přiblížit výsledky vybraných klinických studií publikovaných v renomovaných zahraničních lékařských časopisech a představit je ve stručné a jazykově přístupné podobě i českým a slovenským čtenářům. Jsme rádi za ohlasy, kterými kvitujete tyto referáty a určitě v jejich publikování hodláme pokračovat.

Naši snahou je pochopitelně i referovat zprávy z odborných akcí. Lékařské konference opět zvolna dostávají svou tradiční podobu. Připravujeme se na mediální partnerství hned několika významných odborných akcí a věřím, že z nich budeme mít v budoucích číslech připraveny také odborné zprávy a referáty.

Dovoluji si také připomenout, že v plném provozu už je také odborný internetový portál našeho časopisu www.kazuistiky.cz. Najdete na něm nejen elektronickou podobu aktuálního čísla Kazuistik a kompletní archiv všech vydání předchozích, ale množství dalšího obsahu (aktuality, upoutávky, zprávy, přehled odborných akcí), které v tištěném čísle být nemůže z důvodu kapacity nebo periodicity.

Karel Vizner

šéfredaktor



PS: O politice (a tím méně o válce) na našem internetovém portálu www.kazuistiky.cz nenajdete ani slovo. Takže by nemělo hrozit, že jej někdo „vypne“ a jejich šéfredaktora zavře do vězení.



Editorial

Karel Vízner 1

**Roman Králík, Pavla Jadrníčková, Jaroslav Michálek,
Martin Havel, Jana Zuchnická, Jan Václavík, Bedřich Prozer**

**Generalizovaná lymfadenopatie při Rosai-Dorfmanově
nemoci**

**Generalised lymphadenopathy in Rosai-Dorfman
disease 9**

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Studie SYNAPSE

**Mepolizumab v léčbě chronické rinosinuitidy
s nazálními polypy**

**Mepolizumab in the treatment of chronic rhinosinusitis
with nasal polyps 13**

**Roman Klimčík, Zuzana Červenáková, Antónia
Marinčáková, Pavol Pobeha**

Benígna metastázující leiomyomatóza – raritná diagnóza

Benign metastasizing leiomyomatosis – a rare diagnosis ... 16

Pavla Horová, Kateřina Neumannová, Martin Dvořáček

**Vliv rehabilitační léčby na ventilační parametry a sílu
dýchacích svalů u dětského pacienta s extraezofageálními
projevy gastroezofageálního refluxu**

**Influence of rehabilitation treatment on ventilatory
parameters and respiratory muscle strength in a paediatric
patient with extra-oesophageal manifestations
of gastro-oesophageal reflux 20**

Hana Ježková, Andrea Müllerová, Petr Jakubec

Těžká pankolitida po covid-19 infekci

Severe pancolitis after COVID-19 infection 25

Oznámení / Announcement

Martinské dny imunologie 29

Jan Mizera, Samuel Genzor, Petr Jakubec

Tenzní pneumotorax jako komplikace covid-19 pneumonie

Tension pneumothorax as a complication of COVID-19

pneumonia 31

Zpráva / Report

Pradaxa nově i do rukou pneumologů a ftizeologů

Pradaxa now also in the hands of pulmonologists and phthisiologists 38

Lucie Hoznauerová, Erik Vokatý, Ondřej Lepp, Sára Skovajsová

Když lékař pro covid-19 nevidí

COVID-19 is not the answer to everything 41

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

GRAZAX

Reálná klinická praxe ve shodě s výsledky randomizovaných klinických studií

Real clinical practice in accordance with the results of randomised clinical studies 45

Tomáš Kratochvíl, Kristián Brat

BCG pneumonitida jako komplikace podání BCG vakcíny

BCG pneumonitis as a complication of the BCG vaccine 49

Jiří Škach, Vít Machačka, František Stejskal, Tomáš Vencálek

Cystická adenomatoidní malformace v dospělosti

Congenital pulmonary airway malformation in adults 53

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Ryaltris (mometason + olopatadin) pro léčbu sezónní alergické rinitidy

Závěry klinických studií s krátkodobým podáváním

Ryaltris (mometasone + olopatadine) for the treatment of seasonal allergic rhinitis

Results of short-term clinical studies 57

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Bevespi Aerosphere (formoterol/glykopyrronium)

Klinický program PINNACLE a novinky v klinických studiích

Bevespi Aerosphere (formoterol/glycopyrronium)

Clinical programme PINNACLE and news in clinical studies 60

Oznámení / Announcement

21st International Congress on Pediatric Pulmonology	62
--	----

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Oralair v hodnocení z reálné klinické praxe

Patient Benefit Index Allergic Rhinitis jako nástroj měření prospěchu z léčby

Real clinical practice evaluation of Oralair

Patient Benefit Index Allergic Rhinitis as a tool for measuring treatment benefit	64
--	----

Kapitoly z historie / Chapters from history

Peter Vyšehradský

Ján Ambro (27. 3. 1827 – 15. 5. 1890)	67
--	----

Etymologie výrazu covid-19 aneb jak správně psát název této nemoci

Z anglických publikací známe název této nemoci v podobě psané velkými písmeny – COVID-19. Jak je tomu ale v češtině a jak by toto slovo mělo být správně používáno v českých odborných textech?

Jedná se o takzvané zkratkové slovo, které vzniklo spojením anglických výrazů corona virus disease. Zmíněná zkratková slova (obdobou je např. radar) fungují v češtině samostatně, včetně pravidel pro psaní velkých/malých písmen. Jiná situace je u iniciálových zkratek (např. SARS).

Covid-19 je zkratkové slovo vyjadřující název nemoci. Názvy nemocí nepovažujeme v češtině za vlastní jména a píšeme je tedy **s malými písmeny**. Pokud referujeme o nemoci covid-19, měli bychom ji psát s malými písmeny (obdobně jako chřipka nebo rakovina). S velkým písmenem ve slově covid-19 se tak nejspíše setkáme jen na počátku věty.

Zdroj informací: Internetová jazyková příručka Ústavu pro jazyk český AV ČR.

Generalizovaná lymfadenopatie při Rosai-Dorfmanově nemoci

Roman Králík¹, Pavla Jadrníčková¹, Jaroslav Michálek², Martin Havel³, Jana Zuchnická⁴, Jan Václavík^{1,6}, Bedřich Porzer⁵

¹Interní a kardiologická klinika, FN Ostrava

²Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

³Klinika nukleární medicíny, FN Ostrava

⁴Hematoonkologická klinika, FN Ostrava

⁵Klinika plicního lékařství a tuberkulózy, FN Ostrava

⁶Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Souhrn

Rosai-Dorfmanova nemoc, známá jako sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií, patří ke vzácným hematologickým onemocněním s prevalencí 1 : 200 000. Poprvé byla popsána v druhé polovině 20. století a byla pojmenována podle svých objevitelů Juana Rosaie a Ronalda Dorfmana.¹ Nejčastěji se vyskytuje u dětí a mladých dospělých, především ve věku kolem 20 let. V klinickém obrazu nemoci dominuje bilaterální nebolestivá krční lymfadenopatie, s nebo bez intermitentních horeček, nočních potů a úbytku hmotnosti. Diagnóza je založena na histologické verifikaci. Charakteristickým znakem jsou histiocyty s pozitivním proteinem S100, CD68, CD163.^{3,7,8} V naší kazuistice předkládáme případ 65letého pacienta s generalizovanou lymfadenopatií, slabostí, horečkami a bolestmi hlavy. Diagnostický proces byl od počátku náročný, prvotní výsledky vedly k diferenciaci diagnostiku různými směry, zahrnujícími neuroinfekci, pneumonii či lymfom. Série nespecifických výsledků, zahrnujících i opakované biopsie, způsobily oddálení diagnózy a prodloužení hospitalizace. Po opakovaných důsledných revizích výsledků, konzultacích se specialisty a opakovaných čteních histologických preparátů jsme dospěli k raritní klinické entitě: Rosai-Dorfmanově nemoci.

Summary

Generalised lymphadenopathy in Rosai-Dorfman disease

Rosai-Dorfman disease, also known as sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy, belongs to a group of rare haematological diseases with a prevalence of 1:200 000. It was first described in the second half of the 20th century by Juan Rosai and Ronald Dorfman. Children and young adults are the most frequently affected age group, especially around the 20th year of age. In the clinical aspect of the disease, painless lymphadenopathy of the neck dominates in a large spectrum of clinical signs. Diagnosis is based on histological verification. Trademark of the disease are histiocytes positive for protein S100, CD68, CD163. In our case report, we present a 55-year-old patient with generalised lymphadenopathy, fever, malaise and headache. The diagnostic process was arduous from the start with findings leading differential diagnosis on various paths including neural infection, pneumonia, and lymphoma. Several inconclusive results, with numerous biopsies among them, were responsible for the prolonged diagnosis and hospital stay. After a careful review of acquired results, frequent consultations with specialists and repeated reviews of histological findings, we were able to diagnose our patient with a rare clinical entity: Rosai-Dorfman disease.

Klíčová slova

- lymfadenopatie
- Rosai-Dorfmanova nemoc
- sinusová histiocytóza

Keywords

- lymphadenopathy
- Rosai-Dorfman disease
- sinus histiocytosis

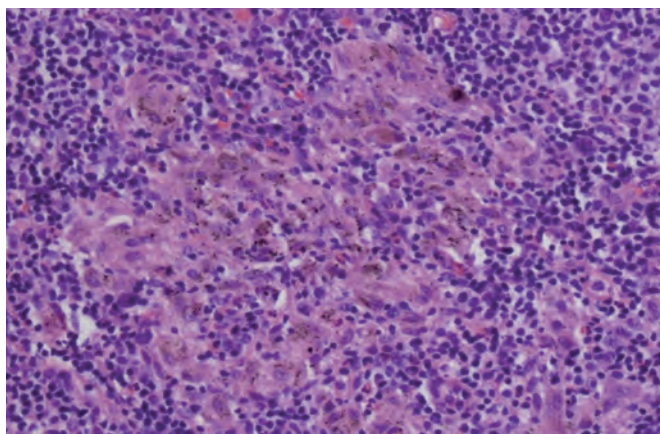
Úvod

Sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií patří do skupiny raritních chorob, vycházejících z buněk hematopoetické řady. Konkrétně spadá do histiocytárních chorob, vycházejících z jiných než Langerhansových buněk.²

Diagnosticko-patologickým znakem Rosai-Dorfmanovy nemoci (dále RDN) je přítomnost atypických histiocytárních buněk v sinusech lymfatických uzlin či extranodální lymfatické tkáni. Tyto histiocyty jsou velké, mají bledou cytoplasmu, objemné hypochromní jádro s prominentním nukleolem. Pro jejich imunofenotyp je charakteristický protein S-100, katepsin, antigen CD68, CD163, CD14, zatímco antigeny CD1a a CD207 jsou většinou negativní. Na rozdíl od Langerhansových buněk neobsahují Birbeckova granula. Dalším typickým znakem je emperipoléza. Jedná se o jev, kdy dochází k pohlcování jedné buňky jinou buňkou bez destrukce pohlcené buňky. V našem případě histiocyty pohlcují především lymfocyty a plazmocyty.⁴

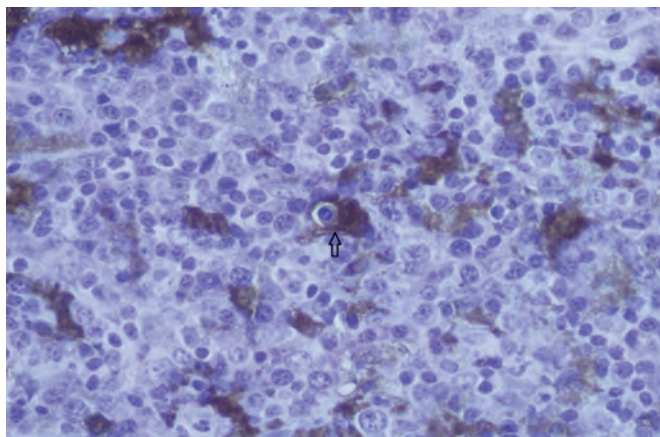
Etiologie RDN není zcela jasná. Uvažovalo se o souvislosti s virovou infekcí, zejména s virem Epstein-Barrové, parvovirem

Obr. 1: Průřez lymfatickou uzlinou s masivní sinusovou histiocytózou (barvení hematoxylin-eozin, zvětšení 200×)



Zdroj obrázku: Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

Obr. 2: Imunohistochemická pozitivita S-100 proteinu v sinusových histiocytech, včetně zastížení emperipolézy (černá šipka) (zvětšení 400×).



Zdroj obrázku: Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP a FN Olomouc

ROSAL JUAN (1940–2020) – americký lékař italského původu. Roku 1969 publikoval s R. Dorfmanem práci o sinusové histiocytóze s masivní lymfadenopatií tzv. Rosai-Dorfmanova nemoc. V roce 1974 byl jmenován profesorem a ředitelem anatomické patologie na univerzitě v Minesotě. Se svou ženou Dr. Marií Luisou Carcagiu položili základy pro moderní klasifikaci rakoviny štítné žlázy. V roce 1991 se vrátil do své rodné země a nastoupil do milánského Istituto Nazionale dei Tumori. O čtyři roky později vytvořil Centrum onkologických patologických konzultací v Centro Diagnostico Italiano v Miláně. (zdroj informací: archiv redakce)

DORFMAN RONALD F. (1923–2012) – patolog původem z Jižní Afriky. Před druhou světovou válkou nastoupil na lékařskou fakultu na Witwatersrandské univerzitě. Kvůli válce bylo jeho vzdělání přerušeno a byl přezazen do jihoafrické chirurgické jednotky. Po válce v roce 1948 absolvoval postdoktorské studium a stal se členem Královské koleje patologů. Roku 1968 na Stanfordské univerzitě úzce spolupracoval na průkopnických studiích, které přeměnily Hodgkingovu chorobu na jednu z nejlépe léčených forem rakoviny. V roce 1969 publikoval se svým kolegou J. Rosaiem práci o sinusové histiocytóze s masivní lymfadenopatií, nám dnes známé jako Rosai-Dorfmanova nemoc. (zdroj informací: archiv redakce)

BIRBECK MICHAEL STANLEY CLIVE (1925–2005) – britský výzkumný pracovník v oboru onkologie, který se zabýval studiem maligních buněk elektronovým mikroskopem. V letech 1950 až 1981 pracoval v londýnském Chester Beatty Cancer Research Institute. (zdroj informací: archiv redakce)

B-19, polyomavirem či herpetickými viry.^{5,6} Recentní studie prokázaly u pacientů s RDN genetické mutace NRAS, KRAS, MAP2K1 a ARAF.⁷ Zároveň se RDN vyskytuje u některých pacientů se základním autoimunitním onemocněním, jako je například systémový lupus erytematodes, autoimunitní hemolytická anémie či idiopatická juvenilní artritida. RDN je popisována také u pacientů s maligním onemocněním jako je non-Hodgkinův lymfom, kožní světlobuněčný sarkom, dále u myelodysplastického syndromu či po prodělané akutní leukemii. V některých případech byl popsán zvýšený počet IgG4 plazmatických buněk, proto se zvažuje i souvislost s IgG4 nemocí.⁷

Klinický obraz této nemoci je široký, standardně se podle symptomů dělí na **dvě formy: klasická** neboli **nodální forma** a **extranodální forma**. **Nodální forma** se nejčastěji projevuje nebolestivou krční nebo submandibulární lymfadenopatií, často bilaterálně. Mediastinální, axilární, inguinální a nitrobršíšní uzliny jsou postiženy méně často. Lymfadenopatii doprovázejí B symptomy – tedy febrilie, úbytek hmotnosti, slabost a noční poty. **Extranodální forma** je popisována až u 43 % případů RDN. Nejčastěji je postižena kůže, měkké tkáně, nosní a paranazální dutiny, oko, kosti, CNS, slinné žlázy a respirační trakt.^{3,7,8}

Kazuistika

Pacient, 65letý muž, kuřák bez významné osobní anamnézy, přišel pro 14 dní trvající febrilie, únavu, slabost, noční pocení, bolesti hlavy a lymfadenopatii na krku, v axile a tříselech. Pro dané obtíže byl neúspěšně léčen ambulantně antibiotiky.

Vstupně byl pacient pro dominující bolesti hlavy s febriliemi vyšetřován na neurologické klinice s podezřením na neuroinfekci. Byla provedena lumbální punkce s vyloučením infekce CNS. Doplněné CT mozku bylo s negativním nálezem. V laboratorních výsledcích dominovala leukocytóza 14 tis. $\times 10^9$,

anemie 117 g/l hemoglobinu, trombocytopenie 75×10^9 , eozinofilie $4,16 \times 10^9$, CRP 103 mg/l, mírná elevace jaterních enzymů ($\mu\text{kat/l}$): ALT 1,8, AST 0,74, GGT 6,5, ALP 6,3. Ostatní laboratorní hodnoty byly ve fyziologickém rozmezí. Na RTG plic byly popsány bazální infiltrace a suspektní objemná lymfadenopatie mediastina. Vzhledem k nálezům byla empiricky nasazena antibiotika na pneumonii. Na zavedené terapii však bez poklesu C-reaktivního proteinu. K objasnění RTG nálezů bylo doplněno CT plic s verifikací objemné lymfadenopatie mediastina a na zachycené části břicha byla popsána suspektní lymfadenopatie mesenteria. Nález břišní lymfadenopatie byl dále verifikován ultrazvukovým vyšetřením se závěrem peripankreatické a hilózní lymfadenopatie jater. Pacient byl přeložen na interní oddělení k došetření.

Na interním oddělení absolvoval pacient standardní vyloučení infekčních fokusů: transezofageální ECHO, ORL, stomatologické vyšetření, kultivace moče a krve – s negativním nálezem. Byla doplněna gastroskopie pro lymfadenopatii horního GIT, která byla bez patologického nálezů. Ultrasonografické vyšetření měkkých tkání odhalilo rozsáhlou generalizovanou lymfadenopatii: supraklavikulárně a submandibulárně. Pro podezření na lymfom byla provedena punkce kostní dřeně – taktéž s negativním nálezem. Po punkci byly podávány perorálně kortikosteroidy na 4 dny s poklesem zánětlivých markerů a febrilií. Následovala biopsie krční uzliny, kde byl popsán benigní nález. Po klinickém a laboratorním zlepšení byl pacient dimitován s kontrolou v hematologické ambulanci k dalšímu došetření.

Po asymptomatické epizodě trvající zhruba 14 dní byl pacient opětovně hospitalizován pro febrilie a celkovou vyčerpanost. Laboratorní nález byl téměř identický jako při první hospitalizaci. Opětovně byla nasazena antibiotika. Hospitalizace byla komplikována rozvojem makulopapulózního exantému na dolních končetinách. Kožní výsev byl uzavřen jako iatrogenní alergická reakce po podávaných antibioticích. Do medikace byl proto nasazen kortikosteroid na tři dny s úpravou klinického stavu a poklesem zánětlivých markerů. Vzhledem k malému efektu medikace byla indikována biopsie mediastinální uzliny.

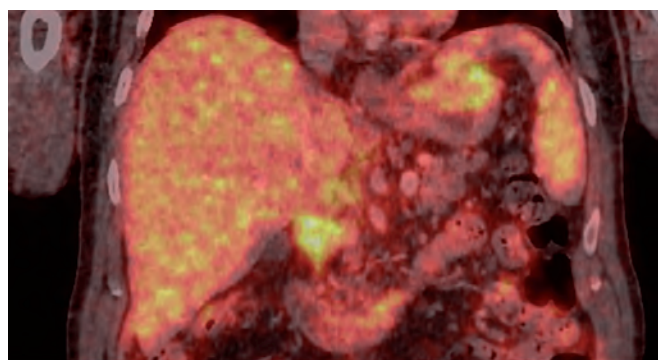
Pacient byl následně přeložen na Chirurgickou kliniku Fakultní nemocnice Ostrava (dále FNO) k plánované exstirpaci mediastinální uzliny. Makroskopicky, dle operátora, nález odpovídal granulomatóznímu zánětu. Histologicky však byly popsány jen nespecifické zánětlivé změny. Vzhledem k diagnostickým rozpakům byl pacient přeložen k došetření na Interní kliniku FNO. Tkáň uzliny byla odeslána k druhému čtení na Patologickou kliniku FN Olomouc. Ve vstupních laboratorních hodnotách bylo CRP 35 mg/l, hemoglobin 87 g/l, trombocytopenie 52×10^9 , mírná hepatopatie ($\mu\text{kat/l}$): ALT 0,8, ALP 4,48.

V rámci diferenciální diagnostiky byly vyloučeny infekční patogeny: *Toxoplasma*, *Bartonella*, *Brucella*, *Toxocara*. Doplněno bylo koloskopické vyšetření bez patologického nálezů. Na interní klinice byl pacient bez antibiotik a kortikosteroidů nadále už bez zvýšené zánětlivé aktivity a afebrilní. Z dalších biochemických parametrů: IgG 41,6 IU/l, IgM 13,2 IU/l, IgA 0,74 IU/l, kappa i lambda volné řetězce v séru byly zvýšeny s je-

jich poměrem 1,94. S ohledem na výsledky byla indikována sternální punkce, kde byla nalezena jen normocelulární kostní dřeň. Následně přišel výsledek druhého čtení z mediastinální uzliny, který se shodoval s předešlými výsledky histologie z FNO. Vzhledem k výrazné hrudní lymfadenopatii byla doplněna bronchoalveolární laváž (dále BAL), jejíž výsledek se zdá nyní stěžejní. Bylo ozřejmeno abnormální zvýšení množství makrofágů (75 % vzorku), na základě kterého bylo plicním lékařem vysloveno podezření na histiocytózu. S výsledkem BAL byla konzultována Patologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc, kde bylo zadáno další přezkoumání histologických vzorků mediastinální uzliny (třetí čtení) s doplněním specifického barvení pro podezření na histiocytární onemocnění. Díky imunohistochemii byly popsány typické změny pro Rosai-Dorfmanovu nemoc. S výsledky byl pacient předán do péče Kliniky hemat-onkologie FNO k doplnění PET/CT a zahájení chemoterapie.

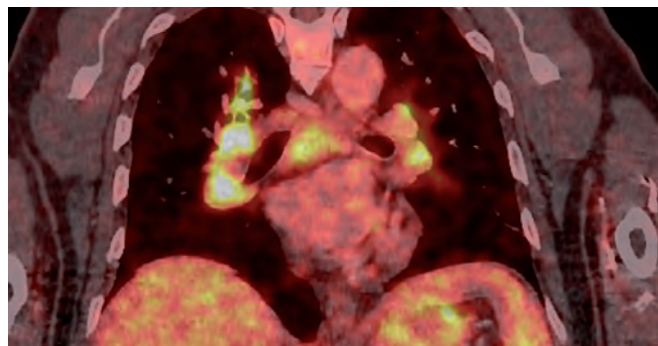
U našeho pacienta byl zvolen v první linii léčby kladribin – bohužel s krátkodobým efektem – dosaženo parciální remise onemocnění dle kontrolního PET/CT vyšetření. Za měsíc po ukončení léčby nemoc relabovala, vrátily se febrilie, únava, po-

Obr. 3: PET/CT s ^{18}F -FDG. Koronární řez. Hypermetabolismus glukózy v paketu lymfatických uzlin periportálně



Zdroj obrázku: Klinika nukleární medicíny FNO

Obr. 4: PET/CT s ^{18}F -FDG. Koronární řez. Hypermetabolismus glukózy ve zvětšených lymfatických uzlinách mediastina a obou plicních hilů



Zdroj obrázku: Klinika nukleární medicíny FNO

BARTON ALBERTO L. T. (1871–1950) – peruánský lékař. V roce 1900 publikoval práci o bakteriální etiologii horečky Oroya (Carriónovy nemoci). Roku 1905 se stal ředitelem bakteriologické laboratoře nemocnice Guadalupe del Callao. Za svůj výzkum byl v roce 1925 vyznamenán „Orden del Sol de la Nación“ v Peru a byl zvolen prezidentem Národní akademie medicíny. (zdroj informací: archiv redakce)

cení. V druhé linii byla použita léčba kombinací rituximab + prednison a onemocnění se stabilizovalo. Klinicky je nemocný zcela bez potíží na udržovací nízké dávce kortikoidů. V případě dalšího relapsu je zvažováno použití imunomodulační terapie lenalidomidem.

Diskuse

Rosai-Dorfmanova nemoc, jak bylo uvedeno výše, je vzácná nemoc postihující zejména děti a adolescenty. Samotný diagnostický proces bývá náročný a dlouhý, protože lymfadenopatie a febrilie, jako nejčastější projevy choroby, mají širokou diferenciální diagnostiku. Základ stanovení diagnózy je histologická verifikace. V našem případě byly symptomy typické pro RDN, ale šlo o muže v pokročilém věku, proto byla diagnostika vedena k lymfomu. Zajímavý je opakovaný nespecifický závěr histologického vyšetření, což mohlo zapříčinit vícero faktorů. Jedním z nich mohlo být podání kortikosteroidů, a to jak před biopsií krční, tak i před biopsií mediastinální uzliny. Tato terapie mohla ovlivnit vzhled histiocytů a míru emperipolézy. Zcela jistě byla diagnostika ovlivněna faktem, že s přihlédnutím k raritnosti onemocnění se na ni nemuselo myslet. Tuto teorii podporují opakované výsledky nespecifické histologie s následným objevením charakteristických histologických známek RDN, a to až po provedení BAL a upozornění na možnou histiocytární chorobu s nutností provedení imunohistochemického barvení.

Za zmínění stojí i výše popsání kožní reakce na antibiotika. Je pravděpodobné, že se jednalo o další projev RDN. Makulopapulózní exantém polymorfního vzhledu je nejčastější extranodulární projev RDN a přetrvával i v průběhu celé hospitalizace na našem pracovišti. Podání kortikoidů v rájónní nemocnici sice vedlo k mírnému zlepšení lokálního nálezu, avšak bez úplného vymizení projevů, což je popisováno v literatuře zabývající se touto tematikou.² Ložisko ovšem nebylo biopsováno, proto tento závěr zůstává pouhou teorií.

Terapie RDN je stále předmětem diskusí. Onemocnění je velmi vzácné, neexistují klinické studie ověřující a srovnávající léčebné postupy. K dispozici jsou pouze jednotlivé kazuistiky.⁸

V některých případech, především s izolovanou asymptomickou kožní formou, postačuje observace, protože spontánní remise nálezu byla pozorována u 20–50 % případů.⁷

Chirurgická resekce má své zastoupení jak při zmírnění symptomů, například při obstrukci dýchacích cest či kompresi míchy, tak i jako kurativní metoda, a to zejména u izolovaných kožních forem.⁷ U lokalizovaných kožních forem bývá úspěšná také radioterapie.¹⁰

V literatuře je popisován u limitovaného postižení parciální efekt prednisonu, nikoliv však kompletní vymizení nemoci.⁹ Další volbou je chemoterapie, která využívá kombinaci anti-metabolitů s vinblastinem.¹¹ Slibným lékem se zdá být 2-chlorodeoxyadenozin (kladribin), v literatuře lze nalézt kazuistiky dokládající jeho úspěšné použití.¹²

V našem případě měl kladribin pouze krátkodobý efekt, po parciální remisi onemocnění za měsíc relabovalo, a proto byla použita léčba druhé linie kombinací rituximab s prednisonem, po které se onemocnění stabilizovalo.

Imunomodulační léky inhibující aktivitu TNF- α , kam patří talidomid a lenalidomid, jsou dle literatury schopné v některých případech dosáhnout dobrou léčebnou odpověď.⁷ Publikace dokládají úspěšné použití pegylovaného interferonu¹³ a v několika kazuistikách je doložena účinnost rituximabu (monoklonální protilátka proti antigenu CD-20 na lymfocytech) v léčbě RDN.¹⁴

Závěr

V naší kazuistice se potvrdilo, že při diferenciální diagnostice je důležité neustále kontrolovat výsledky provedených vyšetření, spolupracovat s ostatními obory a dle potřeby na základě nově získaných poznatků přehodnocovat již dříve učiněné závěry.

Literatura

1. Rosai, J., Dorfman, R. F. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch Pathol* 87, 1: 63–70, 1969.
2. Emile, J.-F., Abba, O., Fraitag, S. et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 127, 22: 2672–2681, 2016.
3. Adam, Z., Mašláň, J., Křen, L. et al. Sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií: FDG-PET/CT dokumentovaná parciální remise po léčbě 2-chlorodeoxyadenozinem. *Vnitřní lékařství* 62, 6: 491–499, 2016.
4. Pisarsic, J., Jaffe, R. Pathology of histiocytic neoplasms and related disorders. In: Abba, O., Janka, G. (eds.). *Histiocytic Disorders*. Zurich, Switzerland: Springer International Publishing, 2018. (s. 3–50)
5. Sarwal, R., Tu, E., Mendelblatt, F. I. et al. Atypical ocular presentations of Rosai-Dorfman disease. *Ocul Immunol Inflamm* 16, 1: 9–15, 2008.
6. Al-Daraji, W., Anandan, A., Klassen-Fischer, M. et al. Soft tissue Rosai-Dorfman disease: 29 new lesions in 18 patients, with detection of polyomavirus antigen in 3 abdominal cases. *Ann Diagn Pathol* 14, 5: 309–316, 2010.
7. Abba, O., Jacobsen, E., Pisarsic, J. et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Blood* 131, 26: 2877–2890, 2018.
8. Adam, Z., Koukalová, R., Řehák, Z. et al. Neinfekční nemaligní lymfadenopatie – sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií, nemoc Rosai-Dorfmanova. *Transfúze Hematol dnes* 24, 3: 166–173, 2018.
9. Maia, R. C., Meis, E., Romano, S. et al. Rosai-Dorfman disease: a report of 8 cases in a tertiary care center and review of the literature. *Brazil J Med Biol Res* 48, 1: 6–12, 2015.
10. Oka, M., Kamo, T., Goto, N. et al. Successful treatment of Rosai-Dorfman disease with low-dose oral corticosteroid. *J Dermatol* 36, 4: 237–240, 2009.
11. Horneff, G., Jürgens, H., Hort, W. et al. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): response to methotrexate and mercaptopurine. *Med Pediatr Oncol* 27, 3: 187–192, 1996.
12. Sasaki, K., Pemmaraju, N., Westin, J. R. et al. A single case of Rosai-Dorfman disease marked by pathologic fractures, kidney failure, and liver cirrhosis treated with single-agent cladribine. *Front Oncol* 4: 297, 2014.
13. Le Guenno, G., Galicier, L., Fieschi, C. et al. Dramatic efficiency of pegylated interferon in sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Brit J Dermatol* 164, 1: 213–215, 2011.
14. Pagel, J. M., Lionberger, J., Gopal, A. K. et al. Therapeutic use of Rituximab for sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *Am J Hematol* 82, 12: 1121–1122, 2007.

MUDR. ROMAN KRÁLÍK
Interní a kardiologická klinika
Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790/5
708 52 Ostrava
e-mail: roman.kralik@fno.cz

Studie SYNAPSE

Mepolizumab v léčbě chronické rinosinuitidy s nazálními polypy

Chronická rinosinuitida s nazálními polypy (CRSwNP)

Chronická rinosinuitida (s polypy nebo bez nich) je definována jako přítomnost nejméně dvou příznaků, z nichž jeden by měl být nosní blokáda/obstrukce/kongesce nebo nosní výtok ± bolest/tlak v obličeji ± porucha čichu, a to po dobu nejméně 12 týdnů. Nosní polypóza je přítomnost endoskopicky patrných polypů ve středním průduchu či promínajících zpod nosní skořepiny.⁷

Fenotyp chronické rinosinuitidy s nosními polypy je spojen nejčastěji s Th2 typem zánětlivé odpovědi organismu.^{7,10} Často se u pacientů setkáváme s bronchiálním astmatem jako komorbiditou, tendencí k recidivám polypů i přes adekvátní chirurgickou a konzervativní léčbu, která spočívá zejména v dlouhodobém podávání nazálních steroidů často kombinovaných s pulzy perorálních kortikoidů. K dalším znakům tohoto typu zánětu patří i eozinofilie (tkáňová i krevní) a elevace sérových celkových IgE protilátek. Klíčovými cytokiny typu 2 zánětu jsou IL-4, IL-5 a IL-13.⁷

Nově je pro léčbu chronické sinusitidy s nosními polypy indikována i biologická léčba monoklonálními protilátkami. V současné době jsou již pro léčbu CRSwNP registrovány tři monoklonální protilátky, u dalších probíhají klinické studie. Evropské guidelines pro léčbu chronické rinosinuitidy EPOS z roku 2020 (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps) uvádějí mezi kritérii pro nasazení biologické léčby u pacientů s přítomností oboustranných nosních polypů, kteří jsou již po chirurgickém výkonu, splnění nejméně tří (u pacientů bez chirurgického zákroku čtyř) kritérií z následujících:^{7,8}

- průkaz zánětu typu 2,
- nutnost dvou pulzů perorálních steroidů za rok, ev. dlouhodobé používání, nebo jejich kontraindikace,
- signifikantní snížení kvality života (SNOT-22 ≥ 40 bodů),
- signifikantní ztráta čichu,
- astma jako komorbidita.

Mepolizumab (Nucala) je monoklonální protilátka, která je indikována k léčbě těžkého eozinofilního astmatu, eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou (EGPA), hypereozinofilního syndromu (HES) a také k terapii chronické rinosinuitidy s nosní polypózou (CRSwNP).⁶

Studie SYNAPSE

Studie SYNAPSE (NCT03085797) je randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická a mezinárodní (93 pracovišť v 11 zemích) klinická studie.

Studie sledovala 414 (resp. 407 v populaci ITT) dospělých pacientů s rekurentními závažnými bilaterálními nosními po-

lypy. Všichni pacienti měli za sebou minimálně jeden chirurgický výkon vedoucí k odstranění nosních polypů, jejichž stav vyžadoval chirurgickou léčbu. Zařazeni byli pacienti, kteří měli endoskopické skóre nazálních polypů > 5 bodů (z 8 možných, 4 pro každou ze stran), skóre nazální obstrukce na VAS škále > 5, celkové skóre nosních polypů > 7 (z 10) navzdory užívané standardní terapii. 71 % pacientů mělo také astma.³

Standardní terapie představovala mometason furoát v nosním spreji (léčba musela probíhat nejméně 8 týdnů před vstupem do studie), solné roztoky a v případě potřeby pulzy systémových kortikosteroidů nebo antibiotika. Po čtyřtýdenní run-in fázi byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 k 52týdenní léčbě 100 mg mepolizumabu (s.c. jednou za 4 týdny) nebo placebem, v obou případech přidáno ke standardní terapii.

Za společné primární sledované cíle byly stanoveny změna endoskopického skóre nosních polypů (za 52 týdnů), změna skóre nazální obstrukce na VAS škále během 49.–52. týdne. Mezi šesti sekundárními cíli byl i čas do operace nosu (v průběhu studie), potřeba p.o. kortikosteroidů nebo antibiotické léčby, změna v SNOT-22 skóre ad.

Skóre nosních polypů bylo sestaveno dle následujícího hodnocení: 0 – žádné polypy, 1 – malé polypy omezené na střední průduchy, 2 – polypy zasahující pod střední skořepu, 3 – velké

Obr. 1: Dotazník SNOT-22 v české verzi⁵

Dotazník SNOT-22

Pacient..... Datum.....

A. Níže naleznete tabulku příznaků a sociálně / emocionálních následků Vašeho nosního onemocnění. Protože bychom rádi věděli o Vašich problémech co nejvíce, ocenili bychom, kdyby jste odpověděli/a na následující otázky. Pouze vy nám můžete poskytnout tyto informace. Žádná odpověď není správná či chybná. Své problémy ohodnoťte (zakroužkujte), tak jak jste je cítil/a v posledních 14 dnech

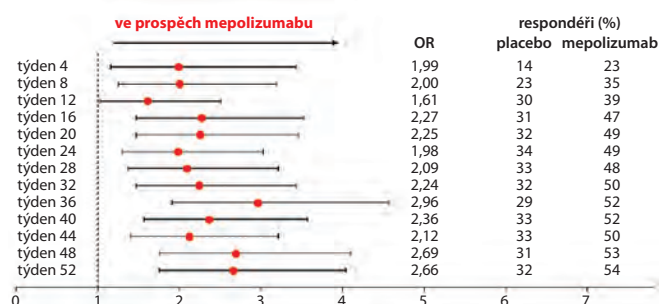
1. Potřeba smrkat	0	1	2	3	4	5
2. Kýchání	0	1	2	3	4	5
3. Rýma (sekrece) z nosu	0	1	2	3	4	5
4. Ucpání nosu	0	1	2	3	4	5
5. Ztráta čichu a chuti	0	1	2	3	4	5
6. Kašel	0	1	2	3	4	5
7. Zadí (postnazální) rýma (sekrece)	0	1	2	3	4	5
8. Hustý výtok z nosu	0	1	2	3	4	5
9. Tlak (plnost) v uších	0	1	2	3	4	5
10. Závrže	0	1	2	3	4	5
11. Bolest uší	0	1	2	3	4	5
12. Bolest / tlak v obličeji	0	1	2	3	4	5
13. Obtížné usínání	0	1	2	3	4	5
14. Probouzení se v noci	0	1	2	3	4	5
15. Nedostatek kval. nočního spánku	0	1	2	3	4	5
16. Únava při probuzení	0	1	2	3	4	5
17. Pocit vyčerpání	0	1	2	3	4	5
18. Snížená produktivita	0	1	2	3	4	5
19. Snížená koncentrace	0	1	2	3	4	5
20. Znechucení / neklid / podráždění	0	1	2	3	4	5
21. Smutek	0	1	2	3	4	5
22. Rozpačitost	0	1	2	3	4	5

B. Křížkem v posledním sloupci označte maximálně 5 položek, které nejvíce ovlivňují Vaše zdraví

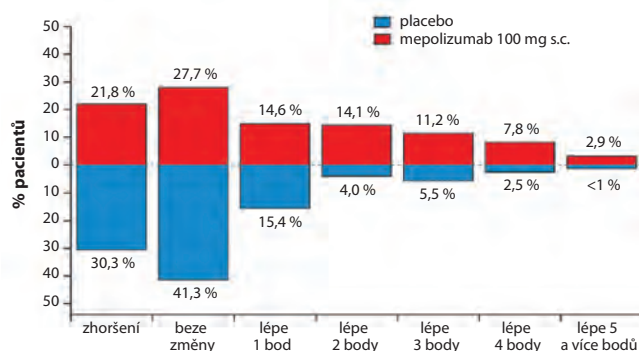
C. Prosím uveďte event. další položky (problémy), které Vás trápí a nejsou výše uvedeny :

0- bez problému
1- velmi mírný problém
2- mírný či lehký problém
3- střední problém
4- závažný (těžký) problém
5- nejtěžší problém jaký může být

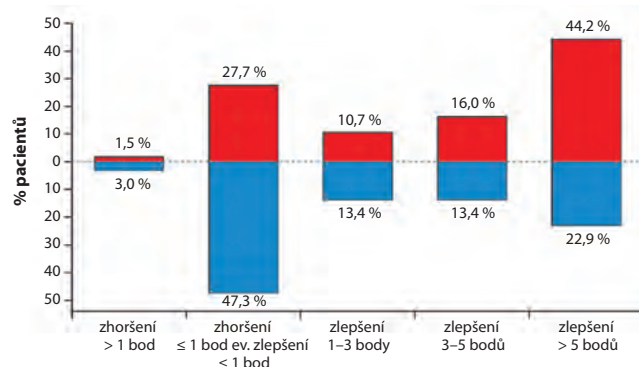
Obr. 2: Podíl pacientů, kteří dosáhli klinicky významné (nad 28 bodů) změny SNOT-22 skóre, OR mepolizumab vs. placebo (vývoj v průběhu studie)⁴



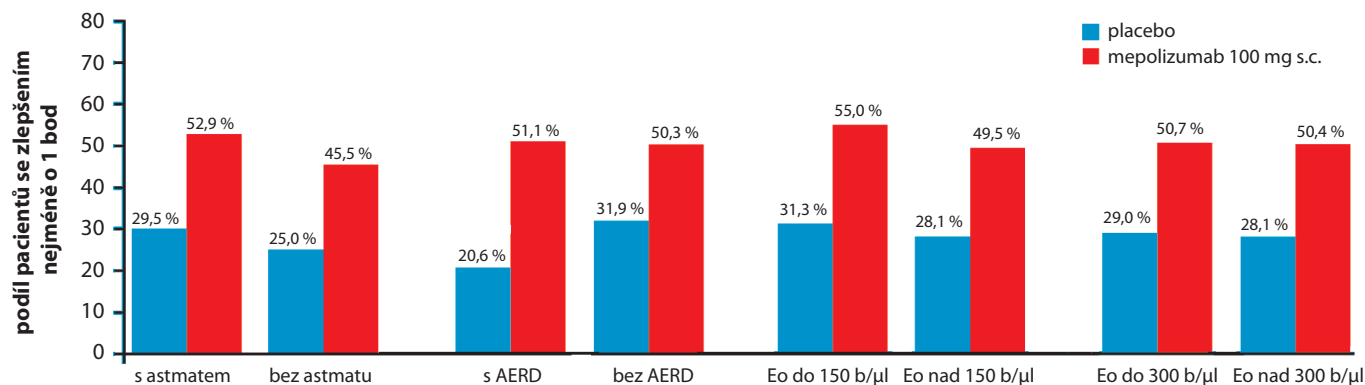
Obr. 3a: Změna v endoskopickém skóre nosních polypů¹



Obr. 3b: Změna ve skóre nosní obstrukce¹



Obr. 4: Efektivita léčby mepolizumabem na nazální obstrukci a velikost nosních polypů v závislosti na komorbiditách a vstupní hodnotě eozinofilie⁹



polypy zasahující ke spodnímu okraji střední skořepy, 4 – velké polypy způsobující úplnou obstrukci (celkem 8 možných bodů za oba nosní průduchy).

U pacientů léčených mepolizumabem se celkové endoskopické skóre nosních polypů významně zlepšilo v 52. týdnu oproti výchozí hodnotě ve srovnání s placebem. U pacientů na mepolizumabu bylo sníženo o 0,87, na placebo vzrostlo o 0,06 ($p < 0,001$). Rozdíl mediánů činil -0,73 (95% CI -1,11 až -0,34, $p < 0,0001$).

Průměrná změna skóre nosní obstrukce během týdnů 49–52 činila u mepolizumabu -4,4 a na placebo -2,54 ($p < 0,001$).

Sekundárním endpointem bylo rovněž hodnocení kvality života prostřednictvím dotazníku SNOT-22. Hodnocena byla změna hodnoty v 52. týdnu proti baseline. Ve větvi s mepolizumabem činil rozdíl mediánů 30 bodů a ve větvi s placebem 16 bodů, mezi rameny tak rozdíl činil 14 bodů. 50 % pacientů na mepolizumabu se zlepšilo v celkovém skóre nosních polypů alespoň o 1 bod, 71 % pacientů na mepolizumabu se zlepšilo přinejmenším o 1 bod ve skóre nosní obstrukce na VAS škále (obr. 3). Dále bylo zaznamenáno snížení potřeby systémových kortikosteroidů a antibiotik a také zlepšení skóre SNOT-22.

SNOT-22 je 22položkový test určený k hodnocení kvality života nemocných s chronickou rinosinuitidou a pro hodnocení účinnosti (chirurgické) léčby. Zahrnuje 0–5bodové hodnocení 22 parametrů, mj. potřeby smrkat, kýčání, ztrátu čichu a chuti, tlak v uších (viz obr. 1).⁵

Analýze dat ze studie SYNAPSE z pohledu změn skóre SNOT-22 se věnovala post hoc analýza této studie. Průměrné vstupní skóre SNOT-22 bylo 63,7 (SD 17,64) pro skupinu s mepolizumabem a 64,4 (SD 19,04) u placebo.⁴

Za klinicky významné zlepšení kvality života bylo považováno zlepšení SNOT-22 skóre alespoň o 28 bodů. To bylo dosaženo častěji u pacientů na mepolizumabu než na placebo. Na konci 52. týdne studie dosáhlo změny SNOT-22 skóre vyšší než 28 bodů 54 % pacientů ve skupině s mepolizumabem a 32 % pacientů ze skupiny s placebem (obr. 2).³

Další aktuálně publikovaná analýza studie SYNAPSE hodnotila výsledky s ohledem na přítomnost komorbidit (především astmatu a aspirin senzitivního astmatu) a hladinu eozinofilů v krvi. Ze 407 pacientů zařazených ve studii mělo 289

astma a 108 aspirin senzitivní astma (aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD). 371 pacientů mělo počet eozinofilů v krvi vyšší než 150 buněk/ μ l a 278 vyšší než 300 buněk/ μ l. Mepolizumab redukoval velikost nosních polypů a snižoval nazální obstrukci napříč těmito skupinami, bez ohledu na přítomnost těchto komorbidit. Podíl pacientů, u kterých bylo dosaženo zlepšení endoskopického skóre nosních polypů alespoň o jeden bod, činil v případě přítomnosti astmatu 52,9 %, resp. 29,5 % (mepolizumab vs. placebo), v případě přítomnosti AERD 51,1 % vs. 20,6 %. Tyto výsledky (stejně jako rozlišení dle vstupní hladiny eozinofilů v krvi) ukazuje podrobněji obrázek 4.⁹

Nežádoucí účinky spojené s léčbou byly hlášeny u 15 % pacientů na mepolizumabu a 9 % na placebo, závažné nežádoucí příhody se vyskytly se stejnou četností v obou skupinách (6 %) a žádná z nich nebyla hodnocena jako související s léčbou.¹ Nejčastěji byla zaznamenána nazofaryngitida, bolest hlavy, epistaxe a sinusitida.

Studie SYNAPSE ukázala, že léčba mepolizumabem významně zmenšila velikost nosních polypů, snížila obstrukci nosu, vedla ke snížení potřeby p.o. kortikosteroidů i ke zlepšení kvality života u pacientů s těžkou, recidivující chronickou rinosinuitidou s nosními polypy.¹

Literatura

1. Han, J. K., Bachert, C., Fokkens, W. et al.; SYNAPSE study investigators. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 9, 10: 1141–1153, 2021.
2. Effect of Mepolizumab in Severe Bilateral Nasal Polyps. NCT03085797. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03085797>) [cit. 21. 12. 2021]
3. Lelegren, M. J., Sun, S. A., Han, J. K., Lam, K. K. Mepolizumab as anti-interleukin-5 therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *touchREVIEWS in Respiratory and Pulmonary Disease* 6, 1, 2021 (epub). (online: <https://www.touchrespiratory.com/rhinosinusitis/journal-articles/mepolizumab-as-anti-interleukin-5-therapy-for-chronic-rhinosinusitis-with-nasal-polyposis/>) [cit. 21. 12. 2021]
4. Lee, S. E., Tabberer, M., Trigg, A. et al. Mepolizumab improves health-related quality of life for patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: data from the SYNAPSE study. Poster 399. ACAAI Annual Meeting 2021. (online: https://d201nm4szfwn7c.cloudfront.net/5f95dbd7-245e-4e65-9f36-1a99e28e5bba/bdb1946a-a2d8-40be-b3ca-a4da0cd4f2a4/bdb1946a-a2d8-40be-b3ca-a4da0cd4f2a4_viewable_rendition__v.pdf) [cit. 21. 12. 2021]
5. Schalek, P. Česká verze dotazníku kvality života pro pacienty s chronickou rinosinuitidou SNOT-22 (sino-nasal outcome test). *Otorinolaryngol Foniatr* 59, 3: 149–152, 2010.
6. Nucala 100 mg injekční roztok. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu) [cit. 21. 12. 2021]
7. Schalek, P. Chronická rinosinuitida pohledem EPOS 2020. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 18, 4: 15–20, 2021.
8. Fokkens, W. J., Lund, V. J., Hopkins, C. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology* 58, Suppl. S29: 1–464, 2020.
9. Bachert, C., Sousa, A. R., Han, J. K. et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count. *J Allergy Clin Immunol*, epub Jan 2022.
10. Fujieda, S., Imoto, Y., Kato, Y. et al. Eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int* 68, 4: 403–412, 2019.

Benígna metastázujúca leiomyomatóza – raritná diagnóza

Roman Klimčík, Zuzana Červenáková, Antónia Marinčáková, Pavol Pobeha

Klinika pneumológie a ftizeológie, Lekárska fakulta Univerzity Pavla Jozefa Šafárika
a Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice, Slovenská republika

Súhrn

Autori prezentujú kazuistiku pacientky s raritným ochorením – benígnou metastázujúcou leiomyomatózou, ktorej diagnostika je náročná a liečba buď operačná, alebo založená na aplikácii antiestrogénov, eventuálne modifikácii účinku progesterónu. Dané ochorenie bolo doteraz popísané celosvetovo u menej ako 300 pacientok. Autori kladú dôraz na náročnosť rozhodovacieho procesu v liečbe tohto vzácného ochorenia, keďže celosvetovo neexistujú jednoznačne odporúčané postupy pri jeho liečbe.

Summary

Benign metastasizing leiomyomatosis – a rare diagnosis

The authors present a case report of a patient with a rare diagnosis – benign metastasizing leiomyomatosis. The case report documents a difficult diagnostic and therapeutic procedure, which is either operative or based on application of antiestrogens, or alternatively on progesterone effect modification. This rare diagnosis has so far been described in less than 300 cases worldwide. The authors would like to point out the difficult decision-making process in the therapy of this disease, as there are no explicit guidelines for its treatment.

Kľúčové slová

- benígna metastázujúca leiomyomatóza
- kombinovaná liečba

Keywords

- benign metastasizing leiomyomatosis
- combined therapy

Úvod

Benígna metastázujúca leiomyomatóza je **raritná diagnóza, ktorá bola po prvýkrát popísaná v roku 1939**.^{1–3} O vzácnosti tohto ochorenia svedčí fakt, že od roka 1965 doteraz bolo v literatúre popísaných menej ako 300 prípadov.^{4,5} Paradoxný názov ochorenia vyplýva z histologického nálezu pľúcnych leiomyómov, ktoré vznikajú v časovej následnosti po hysterektómii pre leiomyóm uteru, pri zobrazovacích vyšetreniach imponujú ako metastatické postihnutie pľúc, avšak vo väčšine prípadov má ochorenie benígny priebeh.

Ochorenie postihuje ženy v produktívnom veku po hysterektómii (v priemere 10 rokov, interval od 3 do 20 rokov po hysterektómii). Klinicky má väčšinou asymptomatický priebeh, no môže byť prítomný kašeľ, dyspnoe a bolesť na hrudníku. Pri RTG a CT zobrazení nachádzame mnohopočetné noduly v pľúcach, ktoré môžu rásť, prechádzať do kavitácií a cýst. Histologicky je prítomný obraz leiomyómu s prakticky 100 % expresiou estrogénových a progesterónových receptorov na povrchu buniek.⁶

Etiopatogenéza nie je známa, existuje však niekoľko hypotéz vzniku ochorenia:⁷

1. hormón-senzitívna in situ proliferácia hladkosvalových väzok pľúcneho interstícia
2. hematogénny rozsev benígnych hladkosvalových buniek pôvodom z leiomyómu uteru

3. hematogénny rozsev chirurgicky počas hysterektómie
4. prípadne sa jedná o pomaly rastúci leiomyosarkóm s nízkym stupňom malignity – histologicky nie sú prítomné známky malignity, bez nálezu atypických mitóz

Vzhľadom na raritný výskyt ochorenia neexistujú jednoznačne odporúčané liečebné postupy. V praxi sa využíva chirurgická liečba (ovarektómia), antiestrogénová liečba, aplikácia gonadotropin releasing hormónu a takisto aj pravidelné dlhodobé sledovanie bez liečby, keďže kazuisticky sú popísané aj spontánne remisie po menopauze. Prognóza je vo všeobecnosti priaznivá, ochorenie máva benígny charakter.

Kazuistika

55-ročná pacientka bez škodlivých návykov, ktorá sa lieči na primárnu hypotyreózu pri autoimunitnej tyreoiditíde s difúznou strumou, artériovú hypertenziu, pred siedmimi rokmi podstúpila hysterektómiu s histologickým nálezom leiomyómu uteru a leiomyosarkómu uteru, resp. STUMP (smooth muscle tumor of uncertain malignant potential). Jednalo sa o tumor s hladkosvalovou diferenciáciou, fokálne s nekrozami koagulačného typu, bez zvýšenej mitotickej aktivity, bez atypií.

Klinické ťažkosti pacientky začali ako kašeľ v trvaní viac ako mesiac, bez hemoptýz a expektorácie, od obvodného lekára užívala opakovane antibiotiká (amoxicilín/klavulanát, klaritro-

mycín, ciprofloxacín), symptomaticky expektoranciá, antitusiká, bronchodilatanciá, avšak bez klinického efektu. Jednorazovo mala subfebrilitu, zadýchavala sa len pri väčšej námahe, chuť do jedla bola dobrá, bola bez hmotnostného úbytku, bolesti nemala. **Následne bol doplnený RTG hrudníka s nálezom obojstranných pľúcnych infiltrátov – susp. pľúcne metastázy**, preto bola hospitalizovaná v našej klinike v decembri 2018. Objektívny nález pri prijatí bol v medziach normy, prítomná bola len tachykardia 100/min. a mierne akcelerovaná artérová hypertenzia 150/100 mmHg. Na RTG hrudníka boli prítomné obojstranné pľúcne infiltráty, s maximom v ľavom strednom a dolnom poli, splyvajúce s tieňom srdca (obr. 1). Laboratórne parametre sú bez významnejších odchýlok od normy, **pozitívny bol len onkomarker CA 125**. Doplnili sme CT vyšetrenie hrudníka s nálezom početných solídnych nodulov a veľkoobjemných más pľúc s infiltráciou pleury, podľa rádiológa išlo najpravdepodobnejšie o postihnutie pri metastázujúcom procese, prítomný bol takisto menší fluidotorax bilaterálne do 150 ml (obr. 2, 3). Funkčným vyšetrením pľúc bola zistená prítomnosť reštrikčnej ventilačnej poruchy ľahkého stupňa ($FEV_1 = 70\%$ n.h., $FVC_{ex} = 67\%$ n.h., $FEV_1/FVC_{ex} = 88$, $TLC = 78\%$ n.h., $RV = 92\%$ n.h., $RV/TLC = 45$). Bronchoskopicky boli vľavo subsegmentálne ústia v lobárnom bronchu B_6 štrbinovité, takmer úplne stlačené extramurálnym tlakom, cytologicky a histologicky z brushingu a transbronchiálnych mikroexcízií bol nález bez záchytu malígnych buniek. Preto bola u pacientky doplnená core-cut biopsia pľúc pod CT kontrolou s histologickým nálezom vretenobunkovej proliferácie tvorenej bunkami s hladkosvalovou diferenciaciou s neistým biologickým správaním, bez zachytených nekroz, bez atypií, bez signifikantnej mitotickej aktivity, proliferácia (Ki67) bola cca do 1% – **histomorfologicky, imunohistochemicky a v klinickej korelácii bol nález konzistentný s diagnózou leiomyomatózy**.

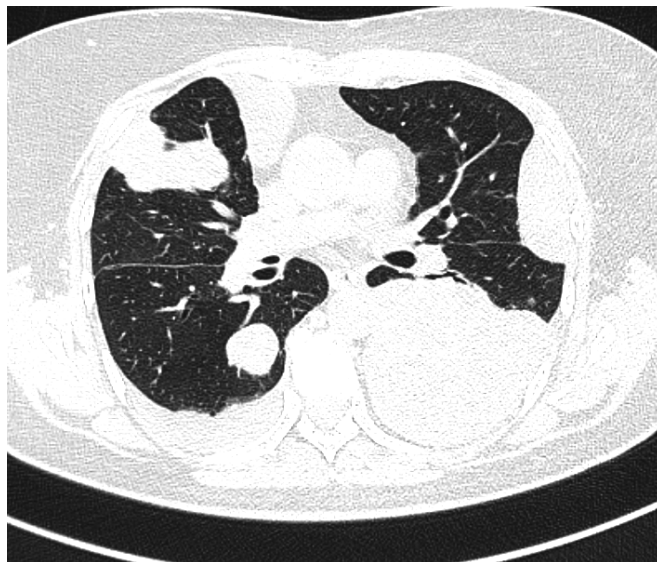
Pre pomerne prekvapivý histologický nález jednoznačne benigné povahy nekorelujúci s RTG a CT nálezom metastatického pľúcneho postihnutia a navyše s údajom o spornej gynekologickej malignite v minulosti sme pátrali v literatúre po ochorení s podobnými prejavmi a napokon sme sa dopátrali k benígnej metastázujúcej leiomyomatóze. Všetky charakteristiky ochorenia korelovali s obrazom ochorenia u našej pacientky, preto sme diagnózu napokon takto uzavreli. **Problém nastal následne pri zvažovaní liečby**. Vzhľadom na rozsah pľúcneho postihnutia nebola možná resekcia patologických ložísk. Pre nízku mitotickú aktivitu nebola po konzultácii s onkológmi indikovaná chemoterapia. S transplantáčnym centrom v Prahe sme konzultovali transplantáciu pľúc – pre minimum klinických ťažkostí u pacientky nebola transplantácia indikovaná. Ostala posledná možnosť – **napriek postmenopauze aplikovať ako terapeutický pokus hormonálnu terapiu**. Táto bola podávaná tri mesiace (ulipristal acetát – regulátor progesterónu), avšak pri tejto liečbe došlo k progresii fluidotoraxu obojstranne, viac vľavo, preto bola zrealizovaná v júli 2019 sekvencne obojstranná drenáž hrudníka, pre dobrý efekt bez nutnosti talkáže. Na kontrolnom CT vyšetrení došlo k miernej progresii veľkosti nodulov (cca o 1 cm), preto bola hormonálna liečba ukončená pre jej neúspech. Vzhľadom na klinický prie-

Obr. 1: Vstupná RTG PA snímka hrudníka, december 2018



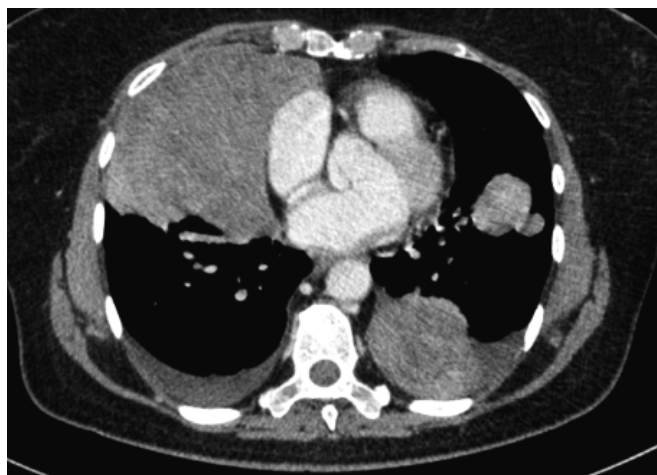
Zdroj obrázku: archív autorov

Obr. 2: Vstupné CT hrudníka, december 2018 (pľúcne okno)



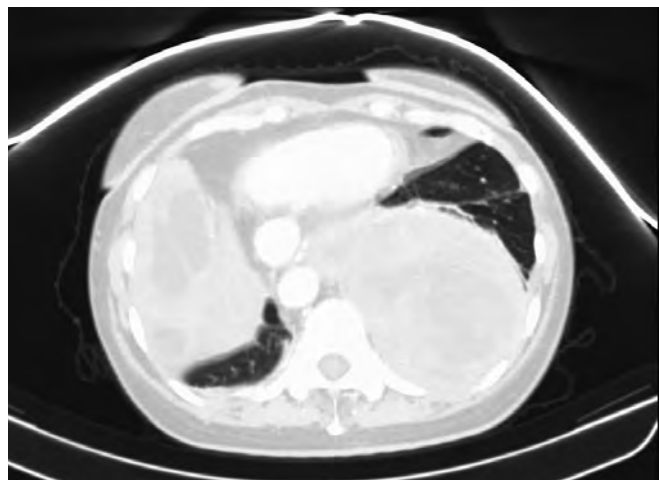
Zdroj obrázku: archív autorov

Obr. 3: Vstupné CT hrudníka, december 2018 (mediastinálne okno)



Zdroj obrázku: archív autorov

Obr. 4: Kontrolné CT hrudníka, december 2020 (plúcne okno)



Zdroj obrázku: archív autorov

Obr. 5: Kontrolné CT hrudníka, december 2020 (mediastinálne okno)



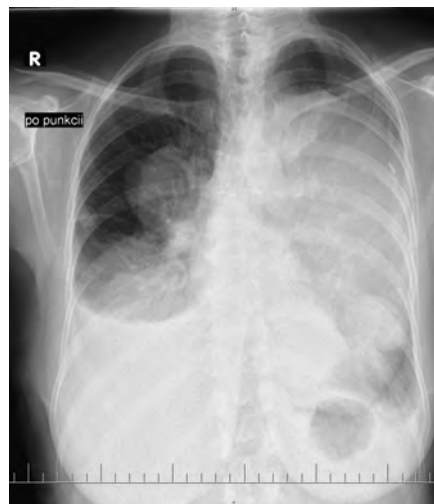
Zdroj obrázku: archív autorov

beh zodpovedajúci progredujúcim hormonálne dependentným nádorom bola následne po opakovaných konzultáciách s gynecológmi **indikovaná ovariectómia**, táto bola vykonaná v októbri 2019. Napriek tomu bola na kontrolnom CT vyšetrení dokumentovaná opätovná pomalá progresia tumorózných mäs v pľúcach, klinicky sa stav takisto postupne zhoršoval – pacientka chudla a progredovalo u nej dyspnoe. Vzhľadom k tomu bola opätovne zvažovaná rádioterapia – napokon však bola kontraindikovaná vzhľadom na objem tumorózných mäs (obr. 4, 5). Pre postupnú progresiu tumorózných mäs a pochybnosti o raritnej diagnóze boli realizované opakované histologizácie – atypická resekcia cestou VATS v júli 2019, core-cut biopsia vo februári 2020, transbronchiálna kryobiopsia v máji 2020, a to vždy s nálezom leiomyómu s mitotickou aktivitou do 1 %, s expresiou estrogénových aj progesterónových receptorov na cca 98 % hladkosvalových buniek. Pre progredujúce dyspnoe s laboratórne verifikovanou hypoxemickou respiračnou insuficienciou bola u pacientky v máji 2020 **indikovaná dlhodobá domáca oxygenoterapia (DDOT)**. Komplikáciou bol takisto recidivujúci fluidotorax vpravo s nutnosťou opakovaných odľahčovacích pleurálnych punkcií a následnou drenážou a tal-kážou vpravo v júni 2020. V danom čase bola pri echokardiografickom vyšetrení zistená ľahká pľúcna hypertenzia (Pulmonary Artery Systolic Pressure, PASP = 45 mmHg). Pre nepriaznivý priebeh ochorenia so zhoršujúcim sa klinickým stavom bola u pacientky opätovne konzultovaná transplantácia pľúc s transplantáčnym centrom v Prahe, tentoraz však transplantácia nebola indikovaná pre „nádorové metastazujúce ochorenie“. **Využili sme preto možnosť konzultácie ďalšieho postupu s centrom pre vzácne ochorenia – sprostredkovanvej cez Ministerstvo zdravotníctva SR, kde bol konzultovaný prof. Jean-Yves Blay v Léon Bérard Center v Lyone, odporučená bola liečba antiestrogénmi – letrozol 2,5 mg denne** na dva mesiace s následným kontrolným CT vyšetrením na zhodnotenie dynamiky procesu. Do liečby bol preto od júna 2020 nasadený letrozol, v auguste 2020 bol CT nález bez progresie.

Obr. 6: Kontrolný RTG hrudníka, február 2020



Obr. 7: Kontrolná RTG snímka hrudníka, jún 2020



Obr. 8: Kontrolná RTG snímka hrudníka, december 2020



Tento priaznivý efekt liečby vydržal ale len do decembra 2020, kedy došlo k opätovnej progresii dyspnoe (porovnanie dynamiky na RTG hrudníka – obr. 6, 7, 8), na kontrolnom echokardiografickom vyšetrení bola zistená stredne závažná až závažná pľúcna hypertenzia (PASP = 58 – 65 mmHg), pravdepodobne na podklade kompresie aa. pulmonales tumoróznymi masami. V januári 2021 bol pacientke predpísaný prenosný oxygenátor, v tom čase už bola úplne závislá na trvalej oxygenoterapii. **Pre zlyhanie antiestrogénovej liečby sme opäť konzultovali ďalší postup s centrom v Lyone, odporučená bola onkoliečba doxorubicínom.** Keďže diagnóza pacientky bola vedená ako nezhubný nádor priedušky a pľúc (MKCH – D14.3), cestou onkológa sme žiadali o ministerskú výnimku pri danej diagnóze, táto bola udelená v apríli 2021. Pacientka však mala od januára 2021 trvalé prejavy pravostrannej kardiálnej dekompenzácie a hypoxemickú respiračnú insuficienciu napriek kontinuálnej DDOT a k navrhovanej onkoliečbe mala vážavý postoj, a to aj vzhľadom na kardiotoxickú doxorubicínu. Nakoniec s ďalšou liečbou nesúhlasila a v apríli 2021 zomrela doma v kruhu rodiny, cca 2,5 roka od stanovenia diagnózy.

Diskusia

V prezentovanej kazuistike sme chceli poukázať na **úsalia diagnostiky a liečby raritného pľúcneho ochorenia**. V rámci diagnostiky u prezentovanej pacientky bolo nutné v prvom rade vylúčiť pravdepodobnejšie diagnózy s podobným CT a histologickým nálezom – lymfangiroleiomyomatózu a pľúcne metastázy leiomyosarkómu. K diagnóze sme sa dopracovali až porovnávaním podobných prípadov s literatúrou a keďže ide o naozaj vzácne ochorenie, mali sme problém presvedčiť spolupracujúcich kolegov – patológ, gynekológ, onkológ – o tom, že takéto ochorenie naozaj existuje. **Napokon, už samotný jeho názov je paradoxný.** Následne v rozhodovaní o liečbe sme narazili na tieto ťažkosti:

- prístup „watch and wait“ nebol u danej pacientky vhodný, keďže išlo o pomerne rozsiahle a hlavne progredujúce postihnutie pľúc
- včasné torakochirurgické riešenie nálezu by bolo podľa literárnych údajov najvhodnejšie, avšak vzhľadom na rozsah postihnutia pľúc neprípadovalo do úvahy
- aj keď ochorenie imponovalo svojím klinickým priebehom ako metastatický rozsev, cytostatická liečba vzhľadom na nízky proliferatívny index nemá oporu ani v literárnych zdrojoch a rádioterapia vzhľadom na rozsah pľúcneho postihnutia nebola aplikovateľná
- hormonálna liečba modifikátorom progesterónu síce stabilizovala rozsah pľúcnych lézií, avšak došlo pri nej k výraznej progresii fluidotoraxu, čo bolo nutné riešiť drenážou. Okrem toho išlo o off-label liečebný pokus u postmenopauzálny pacientky, čo je vždy spojené s rizikom zlyhania liečby a výskytu nežiadúcich účinkov
- ovariectómia u postmenopauzálny pacientky je diskutabilná, avšak po vyčerpaní konzervatívnych terapeutických možností u relatívne mladej pacientky by mohla mať aspoň parciálny klinický efekt

- terapeutický pokus o liečbu antiestrogénmi u postmenopauzálny pacientky môže vyznievať sporne, avšak vychádzal z dokázanej 98 % pozitIVITY estrogénových receptorov v jadrách nádorových buniek a bol poslednou možnosťou pred liečbou cytostatikami a eventuálnym zaradením do transplantáčného programu. Naviac skúsenosti s liečbou tejto raritnej diagnózy nemá každé pneumologické alebo onkogynecologické pracovisko a veľmi užitočnou sa ukázala možnosť využiť kontakty Ministerstva zdravotníctva SR v rámci centra pre vzácne ochorenia
- navrhovaná liečba doxorubicínom u pacientky s kardiálnym zlyhaním – aj keď sekundárnym na podklade útlaku aa. pulmonales tumoróznymi masami – bola rozhodne vysoko riziková a ani my sme s ňou neboli úplne stotožnení. Išlo však o poslednú možnosť, ako sa pokúsiť pacientke pomôcť

Záver

Benígna metastázujúca leiomyomatóza je vzhľadom na svoj raritný výskyt diagnostickou a hlavne terapeutickou výzvou. Keďže nie sú celosvetovo jasne stanovené terapeutické postupy, najvhodnejšie je v liečbe postupovať individuálne so zohľadnením komorbidít, tolerance liečby a možnosti operačného riešenia. Zvlášť pri raritnom výskyte progredujúceho ochorenia u postmenopauzálny pacientky je nutné vyčerpať všetky terapeutické možnosti vrátane off-label aplikácie hormonálnej liečby, diskutabilnej ovariectómie, pokusu o zaradenie do transplantáčného programu, udelenia ministerskej výnimky na liečbu ako aj konzultácia zahraničného centra pre vzácne choroby. Napokon, vždy ide o človeka, nie o hospitalizačný prípad, štatistiku či kazuistiku.

Literatúra

1. Jolissaint, J. S., Kilbourne, S. K., LaFortune, K. et al. Benign metastasizing leiomyomatosis (BML): A rare cause of cavitary and cystic pulmonary nodules. *Respir Med Case Rep* 16: 122–124, 2015.
2. Barnaš, E., Książek, M., Raš, R. et al. Benign metastasizing leiomyoma: A review of current literature in respect to the time and type of previous gynecological surgery. *PLoS One* 12, 4: e0175875, 2017.
3. Vašáková, M., Polák, J., Matěj, R. Intersticiální plicní procesy. Praha: Maxdorf, 2016.
4. Steiner, P. E. Metastasizing fibroleiomyoma of the uterus: Report of a case and review of the literature. *Am J Pathol* 15, 1: 89–110, 1939.
5. Fan, R., Feng, F., Yang, H. et al. Pulmonary benign metastasizing leiomyomas: a case series of 23 patients at a single facility. *BMC Pulm. Med.* 20, 1: 292, 2020.
6. Abramson, S., Gilkeson, R. C., Goldstein, J. D. et al. Benign metastasizing leiomyoma: clinical, imaging, and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 176, 6: 1409–1413, 2001.
7. Awonuga, A. O. a kol. Pathogenesis of benign metastasizing leiomyoma: a review. *Obstet Gynecol Surv* 65, 3: 189–195, 2010.

Korešpondujúci autor:

MUDR. PAVOL POBEHA, PhD.

Klinika pneumológie a ftizeológie, UPJŠ LF a UN LP
Rastislavova 43

04190 Košice

Slovenská republika

e-mail: pavol.pobeha@upjs.sk

Vliv rehabilitační léčby na ventilační parametry a sílu dýchacích svalů u dětského pacienta s extraezofageálními projevy gastroezofageálního refluxu

Pavla Horová, Kateřina Neumannová, Martin Dvořáček

Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého v Olomouci

Souhrn

Gastroezofageální reflux (GER) je u dětí v novorozeneckém a kojeneckém věku velmi častý jev způsobený zpětným tokem žaludečního obsahu do jícnu. U malých dětí se nejčastěji s refluxem setkáváme ve formě ublinkávání až zvracení. Pokud s narůstajícím věkem dítěte příznaky přetrvávají, může dojít zpětným tokem žaludečního obsahu k podráždění až k poškození sliznice jícnu i respiračního traktu dítěte. Pro extraezofageální reflux svědčí příznaky jako chronický kašel, chrapt, asthma bronchiale, časté laryngitidy či otitidy. První volbou v léčbě gastroezofageálního refluxu dětí je důsledné dodržování režimových a dietních opatření a poté farmakologická léčba inhibitory protonové pumpy. Nejčastější příčinou GER je porucha ezofagogastrické junkce, jejíž vnější svěrač je tvořen krurální částí bránice. Proto je vhodné zařadit do terapie také cílený posturálně-respirační trénink zaměřený na posílení svěračové funkce bránice a ovlivnění průchodnosti dýchacích cest, jejichž sliznice byla podrážděna žaludečním obsahem.

Summary

Influence of rehabilitation treatment on ventilatory parameters and respiratory muscle strength in a paediatric patient with extra-oesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux

Gastro-oesophageal reflux (GER) is a frequent process in children of neonatal and infant age, which is caused by a backflow of stomach content to oesophagus. In young children, reflux is most often encountered in the form of vomiting. If the symptoms persist as the child ages, the backflow of the stomach contents may cause irritation or even damage to the child's oesophageal mucosa and respiratory tract. Extra-oesophageal reflux is indicated by symptoms such as chronic cough, hoarseness, bronchial asthma, frequent laryngitis or otitis. The first choice in the treatment of gastro-oesophageal reflux in children is strict adherence to dietary measures, followed by pharmacological treatment with proton pump inhibitors. The most common cause of GER is a disorder of the oesophagogastric junction, whose extrinsic sphincter is formed by the crural part of the diaphragm. Therefore, appropriate therapy should include targeted postural and respiratory training aimed at strengthening the sphincter function of the diaphragm and influencing the patency of the airways, whose mucous membranes have been irritated by the stomach contents.

Klíčová slova

- síla dýchacích svalů
- bránice
- kašel
- posturálně-dechový trénink
- dechový trenažér

Keywords

- respiratory muscle strength
- diaphragm
- cough
- postural and respiratory training
- breathing device

Úvod

Gastroezofageální reflux (GER) je v novorozeneckém a kojeneckém věku velmi častý jev projevující se ublinkáváním či zvracením, tj. zpětným tokem žaludečního obsahu. Nejčastější příčinou obtíží je dysfunkce dolního jícnového svěrače, což

může být u dětí projevem ještě nevyzrálého zažívacího traktu. S narůstajícím věkem postupně dochází k ústupu obtíží. Pokud však GER přetrvává, může na základě nerovnováhy agresivních a ochranných mechanismů jícnu dojít k rozvoji refluxní choroby jícnu (GERD).¹ Mezi typické gastroezofageální příznaky řadíme u malých dětí ublinkávání, zvracení, pyrózu, neprospí-

vání, u starších poté regurgitaci a pálení žáhy. Časté jsou i příznaky spojené s podrážděním sliznice respiračního traktu, tzv. mimojícnové příznaky, kdy děti trpí chronickými záněty průdušek, aspirační bronchopneumonií, asthma bronchiale, laryngitidami, otitidami, dráždivým kašlem, chraptivostí apod. Předškolní děti také často uvádějí bolesti břicha, které nedokážou přesněji popsat.¹⁻³

V léčbě GERD dětí se přistupuje nejprve k režimovým opatřením, mezi které se řadí zvýšená poloha hlavy při spánku, popř. leh na břiše (ne u kojenců) a na levém boku. U obézních dětí je vhodné snížení hmotnosti z důvodu zvýšeného nitrobřišního tlaku. Nutná je také úprava stravovacích návyků s omezením tučných a kořeněných jídel, syčených nápojů, rozdělení jídla do šesti menších porcí konzumovaných během celého dne a konzumace posledního jídla alespoň 2–3 hodiny před ulehnutím. V případě přetrvávání obtíží se přistupuje k farmakologické léčbě inhibitory protonové pumpy.^{1,2} K patologickému refluxu dochází vlivem dysfunkce dolního jícnového svěrače, jehož funkci lze zlepšit rehabilitací zaměřenou na úpravu držení těla, dechovým a posturálním tréninkem. Cílem rehabilitace je posílit bránicí, která tvoří vnější svěrač ezofagogastrické junkce, a tím snížit množství a frekvenci refluxů. Studie, které by potvrdily vliv rehabilitace na projevy GERD dětí, však chybí. Nicméně studie zaměřené na dechový trénink (brániční dýchání, nádechový odporový trénink) prováděný u dospělých pacientů potvrdily zvýšení tonu v oblasti dolního jícnového svěrače, snížení výskytu a intenzity příznaků GERD, snížení počtu přechodných relaxací dolního jícnového svěrače, zvýšení síly nádechových svalů a zvýšení kvality života těchto pacientů.⁴⁻⁶ Studie Bitnara et al.⁷ prokázala také pozitivní vliv na napětí horního i dolního jícnového svěrače při použití základních fyzioterapeutických technik, jako je trakce krční páteře a trupová stabilizace.

Neboť je v literatuře uvedeno minimální množství informací k možnostem rehabilitační léčby dětí s GERD, je cílem této kazuistiky podrobně popsat rehabilitační léčbu zaměřenou na posturální a dechový trénink a její efekt u dětského pacienta s extraezofageálními projevy gastroezofageálního refluxu.

Kazuistika

Pacient (chlapec, 13 let) stěžující si na ponáhamovou dušnost a každodenní dráždivý suchý kašel trvající 1 rok byl vyšetřen alergologem a následně otorinolaryngologem, kteří mu stanovili diagnózu ponáhamového astmatu a laryngofaryngeálního refluxu. Reflux byl potvrzen PEP-testem s pozitivním výsledkem. Pacientovi byla nasazena farmakologická léčba omeprazolem (Helicid 20 mg) v dávkování 1-0-1, následně byl odeslán ošetřujícím lékařem na rehabilitaci pro přetrvávající příznaky refluxního onemocnění jícnu, které nereagovaly na farmakologickou léčbu. Chlapec je žákem víceletého gymnázia. Kombinace ponáhamového astmatu a laryngofaryngeálního refluxu ho ovlivňovala v tělesné výchově, při které udával dušnost stupně 4 (poněkud silná dušnost) dle Borgovy škály dušnosti po 150 m běhu a při dobíhání na tramvaj. Během vstupního vyšetření dále chlapec popisoval, že je limitován při hře na

trubku, kde vyučující požaduje, aby zahrál tři takty na jeden nádech, čehož pacient není schopen. Dále si pacient stěžuje na časté zaskakování soust při stravování.

Vstupní vyšetření

Ve spolupráci s matkou byla při vstupním vyšetření zdokumentována pacientova anamnéza. Následně bylo u pacienta provedeno kineziologické vyšetření zahrnující aspekční vyšetření stoje a sedu, vyšetření hlubokého stabilizačního systému páteře zkouškou trojflexe, zhodnocení dechového vzoru a bylo změněno rozvíjení hrudního koše ve 4 úrovních (1. axillare, 2. mezosternale, 3. xiphosternale, 4. polovina vzdálenosti processus xiphoideus a umbilicus). Pro zhodnocení ventilačních parametrů bylo provedeno spirometrické vyšetření a vyšetření funkce dýchacích svalů pomocí přístroje ZAN FlowHandy 100 USB (nSpire Health Inc., Germany). Z ventilačních parametrů byla hodnocena vitální kapacita (VC), usilovná vitální kapacita (FVC) a usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu (FEV₁). Funkce dýchacích svalů byla posuzována podle hodnot maximálního nádechového (PI_{max}) a výdechového (PE_{max}) ústního tlaku. U pacienta byl dále pro posouzení funkce dýchacích svalů zhodnocen okluzní ústní tlak (P0.1) a index dechové práce (TT_{mus}).

Terapie

Pacient absolvoval celkově osm terapií pod dohledem fyzioterapeuta, na které docházel jednou týdně v doprovodu matky. Terapie trvala vždy 45 minut a byla zaměřena na optimalizaci napětí měkkých tkání a posturálně dechový trénink. Prvních 15 minut terapie bylo věnováno ošetření měkkých tkání v oblasti šíje, hrudního koše a břišní stěny. Z důvodu omezené protažitelnosti krčních, hrudních a břišních fascií byly postupně ošetřeny fascia cervicalis, fascia pectoralis a fascia abdominis. Dále byly pomocí presury ošetřeny reflexní změny ve svalectech m. trapezius, m. levator scapulae, m. sternocleidomastoideus a reflexní změny v bráničce. Za účelem správného provedení dechového tréninku byl s pacientem během první terapie proveden nácvik vzpřímeného sedu, reedukace dechového vzoru, nácvik bráničního dýchání a aktivace hlubokého stabilizačního systému páteře v pozici 3. měsíce vleže na zádech. Vzhledem k nedostupnosti pomůcky Threshold inspiratory muscle trainer (IMT) z důvodu pozastavení výroby během probíhající pandemie covid-19 byl pro terapii zvolen dechový trenažér Threshold positive expiratory pressure (PEP), který umožňuje kromě výdechového tréninku i nádechový trénink vložením náustku z opačné strany ventilu. Tento trenažér byl do terapie zařazen od druhé návštěvy rehabilitace.

Pacient byl instruován k provádění nádechového i výdechového posturálně dechového tréninku v pozici vsedě 3× 10 nádechů a 3× 10 výdechů, kdy počáteční odpor byl nastaven na hodnotu 30 % PI_{max}, resp. 30 % PE_{max} změřeného při vstupním vyšetření, což byla pro trénink nádechových svalů hodnota 17 cmH₂O a pro trénink výdechových svalů hodnota 20 cmH₂O. Hodnota odporu pro trénink nádechových svalů se postupně zvyšovala také na 20 cmH₂O, což je maximální nastavitelný odpor na tomto dechovém trenažéru. Dále se náde-

Obr. 1: Pozice 3. měsíce vleže na zádech



Obr. 2: Šikmý sed

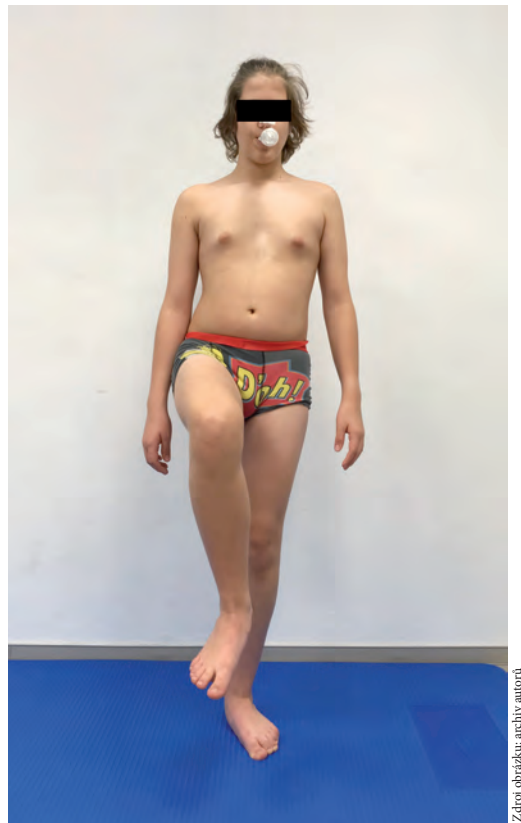


Obr. 3: Vzpor klečmo



BORG GUNNAR A. V. (1927–2020) – švédský psycholog a psychofyzik. V roce 1958 začal vyučovat ve Švédsku psychologii na lékařské fakultě v Umeå. Během 60. a 70. let 20. století se Borg stal průkopníkem ve studiu vnímání fyzické námahy spojené s namáhavým cvičením celého těla. Roku 1973 byl jeho systém PRE (Rating of perceived exertion scale) doporučen pro monitorování a regulování intenzity cvičení. Později Borg upravil systém pro hodnocení dušnosti či bolesti. Nám je tento systém znám především pod názvem Borgova škála. (zdroj informací: archiv redakce)

Obr. 4: Stoj na jedné dolní končetině



chový i výdechový trénink v následujících terapiích ztěžoval tím, že byl postupně prováděn v posturálně náročnějších pozicích. Každou další terapii byl pacient zaučen ve cvičení v nové pozici, a to v tomto pořadí: pozice 3. měsíce vleže na zádech (obr. 1), vysoký šikmý sed (obr. 2), vzpor klečmo (obr. 3), stoj na obou dolních končetinách, stoj na jedné dolní končetině (obr. 4), nákok na balanční podložku (obr. 5). Všechna cvičení, která byla prováděna během terapie, měl pacient za úkol provádět v rámci domácího rehabilitačního programu s opakovací frekvencí 2× denně a délkou trvání 15–20 min. Matka chlapce byla do terapií aktivně zapojena, aby byla schopna svého syna při provádění domácího rehabilitačního programu nastavit do správné výchozí pozice a uměla ho upozornit na chyby při provádění jednotlivých cvičení.

Po skončení terapie bylo matce a synovi doporučeno, až to bude možné, aby si pořídili nádechový trenažér Threshold IMT a výdechový trenažér EMST75 Lite s cílem dalšího postupného zvyšování odporu na dechovém trenažéru tak, aby mohla pokračovat progresse dalšího zlepšování zdravotního stavu pacienta. Pacientovi byly předány informace o adekvátním tréninkovém odporu, samotném tréninku a zacházení s pomůckou.

Výsledky vyšetření – vstupní

U pacienta byl při vstupním vyšetření pozorován horní hrudní typ dýchání s nadměrným zapojením pomocných dýchacích svalů. Pacient dosahoval rozvíjení hrudníku 3 cm v úrovni axil-lare, 4 cm v úrovni mezosternale, 3 cm v úrovni xiphosternale a 3 cm v úrovni poloviny vzdálenosti processus xiphoideus

Obr. 5: Nákrok na balanční podložku



Zdroj obrázku: archiv autorů

a umbilicus. Patrné bylo oslabení hlubokého stabilizačního systému páteře s nadměrným zapojením m. rectus abdominis a lordotizací bederní páteře během zkoušky trojflexe. U pacienta byla vstupně naměřena snížená klidová i usilovná vitální kapacita plic (VC a FVC) a usilovně vydechnutý objem vzduchu za 1 s (FEV₁) (tab. 1). Zjištěna byla také snížená síla nádechových a výdechových svalů, zvýšená hodnota P0.1 a indexu dechové práce (TTmus) svědčící pro vyšší únavu dýchacích svalů a dřívější nástup dušnosti (tab. 1).

Výsledky vyšetření – výstupní

V průběhu rehabilitace došlo k postupnému až úplnému vymizení dráždivého suchého kašle a snížení dušnosti při tělesné výchově a běhu z hodnoty 4 (poněkud silná) dle Borgovy škály dušnosti na hodnotu 2 (lehká dušnost). Pacient je po rehabilitaci schopen plnit nároky vyučujícího hry na trubku, kdy zvládá zahrát na jeden nádech více jak tři takty. Pacient si po rehabilitaci již není vědom zaskakování soust během konzumace jídla.

Vyšetřením provedeným po absolvování rehabilitace bylo zjištěno zvýšení síly nádechových i výdechových svalů. Hodnoty P0.1 a index dechové práce se snížily do rozmezí fyziologických hodnot. Z ventilačních parametrů došlo k nárůstu usilovné vitální kapacity a zvýšení usilovně vydechnutého objemu za 1 s (tab. 1). U pacienta bylo dále dosaženo zvýšení rozvíjení hrudního koše v jeho distální části, zlepšení trupové stabilizace spojené s normalizací postavení hrudního koše a pánve a změny klidového dechového vzoru z horního hrudního dýchání na brániční dýchání. Subjektivně pacient hodnotil terapii jako

Tab. 1: Porovnání vstupních a výstupních hodnot ventilačních parametrů a síly dýchacích svalů

	Vstup	Výstup
VC (% n. h.)	84	84
FVC (% n. h.)	69	83
FEV ₁ (% n. h.)	75	81
PI _{max} (kPa)	5,7	8,05
PI _{max} (% n. h.)	61,8	87,3
PE _{max} (kPa)	6,58	10,08
PE _{max} (% n. h.)	63,0	96,5
P0.1	0,22	0,18
TT _{mus}	0,22	0,12
rozvíjení hrudníku přes axillare (cm)	3	3
rozvíjení hrudníku přes mezosternale (cm)	4	4
rozvíjení hrudníku přes xiphosternale (cm)	3	5
rozvíjení hrudníku přes v ½ vzdálenosti processus xiphoideus – umbilicus (cm)	3	6

Vysvětlivky: n. h. – náležitá hodnota normy, VC – vitální kapacita, FVC – usilovná vitální kapacita, FEV₁ – usilovně vydechnutý objem za 1 s, PI_{max} – maximální nádechový ústní tlak, PE_{max} – maximální výdechový ústní tlak, P0.1 – okluzní ústní tlak během klidového nádechu (norma < 0,2 kPa), TT_{mus} – index dechové práce (norma < 0,1)

velmi přínosnou. Dle jeho slov dodržoval objem a frekvenci domácího rehabilitačního programu dle doporučení terapeuta, což potvrzuje i viditelný progres během terapie. Jako nejnáročnější pacient vnímal cvičení v pozici šikmého sedu.

Diskuse

Jak již bylo prokázáno v dříve publikovaných studiích, odporový dechový trénink se zaměřením na posílení bránice vede u dospělých pacientů s refluxním onemocněním jícnu ke snížení výskytu příznaků tohoto onemocnění.⁴⁻⁶ Dechový trénink je také využíván i u pacientů s asthma bronchiale.^{8,9} Prezentovaná kazuistika ukazuje, že obdobného zlepšení lze dosáhnout i posturálně dechovým tréninkem i u dětského pacienta. Vlivem terapie došlo u našeho pacienta k úpravě dechového vzoru, zlepšení držení těla, zvýšení síly a funkce dýchacích svalů a zvýšení FVC a FEV₁, což mělo následně vliv na snížení výskytu a intenzity příznaků refluxního onemocnění jícnu i projevů ponámahového asthma bronchiale. Podobné účinky tohoto typu terapie u dospělé pacientky s refluxním onemocněním jícnu a asthma bronchiale popisuje i kazuistika prezentovaná v roce 2020.¹⁰ Rozsáhlejší studie s dostatečným výzkumným souborem však prozatím u pacientů, kteří mají kombinaci GERD a astmatu, chybí.

V kazuistice byl k tréninku nádechových svalů využit trenážér Threshold PEP, který však neumožňuje dostatečný rozsah nastavení odporu pro další zvyšování odporu pro nádechový i výdechový trénink vzhledem k naměřeným hodnotám. I z tohoto důvodu byla terapie zaměřena na provádění tréninku v ná-

ročnějších posturálních pozicích, aby byla podpořena dechová a posturální funkce dýchacích svalů a zvýšena tak náročnost cvičení. Při ukončení terapie bylo pacientovi a jeho matce doporučeno, až to bude možné, aby si zakoupili i trenažér Threshold IMT a EMST75 Lite, aby mohl být dále trénink nádechových a výdechových svalů veden s využitím většího odporu. Po ukončení rehabilitační léčby s fyzioterapeutem je totiž důležité dále pokračovat v samostatném domácím rehabilitačním programu. U sportovců s refluxním onemocněním jícnu mohou být však i tyto uvedené trenažéry pro následnou progresi tréninku dýchacích svalů nedostatečné, a je proto vhodné těmto pacientům doporučit např. využití trenažérů POWERbreathe a EMST150, které umožňují vést trénink o větším odporu než předchozí jmenované trenažéry. Dechový trenažér POWERbreathe je navíc dostupný i v elektronické verzi, jejíž výhodou je tak i zpětná vazba o cvičení pro pacienta včetně kontroly frekvence a objemu, o kterém je nádechový trénink prováděn.

Je nezbytné pamatovat také na to, že pokud se u pacienta vyskytuje snížená síla a funkce dýchacích svalů v kombinaci s porušeným hlubokým stabilizačním systémem páteře, je potřebné posturálně dechový trénink kombinovat také se cvičením proti svalovým dysbalancím. I u našeho pacienta bylo vstupně zjištěno vadné držení těla se zvýšeným napětím svalů v šíjové oblasti a oslabením trupového svalstva. Vadné držení těla se často vyskytuje nejen u pacientů s refluxním onemocněním jícnu, ale i u pacientů s asthma bronchiale a může tak mít vliv jak na zhoršení projevů refluxního onemocnění jícnu, tak může způsobovat u těchto pacientů nespecifické bolesti zad.^{11–14} Z těchto důvodů je nezbytné se v rámci terapie zabývat i úpravou držení těla a ovlivněním napětí svalů podílejících se na dýchání a posturální stabilitě.

Z uvedených kazuistik vyplývá, že propojení farmakologických a nefarmakologických postupů tak, jak jsou popisovány i v odborné literatuře,³ vede ke snížení extraezofageálních projevů refluxního onemocnění i ke zlepšení ventilačních funkcí včetně zlepšené funkce a síly dýchacích svalů. Mezioborová spolupráce je zde klíčová, neboť výsledky jednotlivých vyšetření mohou napomoci nejen potvrdit toto onemocnění, ale mohou rozpoznat i dysfunkci dýchacích svalů a neoptimální dechový vzor, jež lze cíleně ovlivnit rehabilitační léčbou zahrnující kombinaci tréninku dýchacích svalů s posturálním tréninkem. Z tohoto důvodu je důležité i u dětských pacientů s GERD, kteří již zvládnou spirometrické vyšetření, vždy sílu a funkci dýchacích svalů vyšetřovat a hodnotit dechový vzor, aby v případě neoptimálního nálezu mohla být včas těmto dětem rehabilitační léčba ošetřujícím lékařem indikována.

Závěr

Tato kazuistika i studie, které byly provedené na dospělých pacientech s GERD, poukazují na významný vliv posturálně dechového tréninku na zmírnění projevů tohoto onemocnění. Posturálně dechový trénink, zahrnující trénink dýchacích svalů, cílí na příčinu refluxního onemocnění jícnu a mohl by se tak stát účinným nástrojem léčby jak dospělých, tak dětských pacientů s tímto onemocněním. Proto by bylo vhodné tento typ

léčby více rozšířit do běžné klinické praxe i u dětských pacientů, neboť tento typ nefarmakologické léčby bez vedlejších účinků může nejen snížit projevy nemoci, ale následně zlepšit participaci dítěte na školních i zájmových aktivitách. U dětských pacientů bude důležité provést klinické studie, které by efekt této terapie potvrdily na větším počtu pacientů a u různých věkových kategorií dětí.

Literatura

1. Klusáček, D. Gastroezofageální reflux a refluxní choroba jícnu u dětí. *Pediatr pro Praxi* 5, 6: 311–316, 2006.
2. Vospělová, J., Kolek, A. Gastroezofageální reflux a nemoc z GER u dětí z pohledu medicíny založené na důkazech. *Pediatr pro praxi* 4, 3: 154–159, 2005.
3. Zeleník, K., Čáp, P., Chlumský, J., Vítek, P. a kol. Mimojícnové projevy refluxní choroby. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2013.
4. Casale, M., Sabatino, L., Moffa, A. et al. Breathing training on lower esophageal sphincter as a complementary treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD): a systematic review. *Eur Rev Med and Pharmacol Sci* 20, 21: 4547–4552, 2016.
5. Nobre e Souza, M. A., Lima, M. J. V., Martins, G. B. et al. Inspiratory muscle training improves antireflux barrier in GERD patients. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 305, 11: G862–G867, 2013.
6. Carvalho de Chaves, M. R., R. C., Suesada, M., Polisel, F. et al. Respiratory physiotherapy can increase lower esophageal sphincter pressure in GERD patients. *Resp med* 106, 12: 1794–1799, 2012.
7. Bitnar, P. Bránice v roli jícnového svěrače a možnosti léčby refluxní choroby jícnu pomocí fyzioterapeutických postupů. Praha, Univerzita Karlova, Fakulta tělesné výchovy a sportu: rigorózní práce, 2019.
8. Neumannová, K., Kováčiková, Z., Zatloukal, J. et al. Respiratory muscle strength in children with mild bronchial asthma disease. *Acta Gymn* 47, 4: 180–186, 2017.
9. Weiner, P., Magadle R, Massarwa F. Influence of gender and inspiratory muscle training on the perception of dyspnea in patients with asthma. *Chest* 122, 1: 197–201, 2002.
10. Horová, P. Neumannová, K. Vliv posturálně dechového tréninku na mimojícnové projevy gastroezofageálního refluxu u pacientky s asthma bronchiale. *Stud pneumol phthisiol* 81, 2: 57–63, 2021.
11. da Rosa, B. N., Furlanetto, T. S., Noll, M. et al. 4-year longitudinal study of the assessment of body posture, back pain, postural and life habits of school-children. *Motricidade* 13, 4: 3–12, 2017.
12. Lopes, E. A., Fanelli-Galvani, A., Prisco, C. C. V., Gonçalves, R. C., et al. Assessment of muscle shortening and static posture in children with persistent asthma. *Eur J Pediatr* 166, 7: 715–721, 2007.
13. Kováčiková, Z., Neumannová, K., Bizovská, L. et al. Postural stability in school-age children with mild bronchial asthma disease (a pilot study). *J Asthma* 53, 1: 11–14, 2016.
14. Kováčiková, Z., Neumannová, K., Rydlova, J. et al. The effect of balance training intervention on postural stability in children with asthma. *J Asthma* 55, 5: 502–510, 2018.

Práce byla podpořena projektem Univerzity Palackého v Olomouci IGA_FTK_2020_018.

MGR. PAVLA HOROVÁ
Katedra fyzioterapie, Univerzita Palackého
Třída Míru 117
771 11 Olomouc
e-mail: pavla.horova01@upol.cz

Těžká pankolitida po covid-19 infekci

Hana Ježková, Andrea Müllerová, Petr Jakubec

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN Olomouc

Souhrn

Covid-19 infekce může být doprovázena řadou respiračních i mimorespiračních komplikací. Například syndromem akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrom, ARDS), sekundární bakteriální superinfekcí včetně pneumonie, hlubokou žilní trombózou, plicní embolií, cor pulmonale, myokarditidou se srdečním selháním, myopatií, encefalopatií, neuropatií, kognitivním deficitem, kolitidou a dalšími.

V této kazuistice popisujeme pacienta, u kterého se po covid-19 infekci objevila těžká pankolitida s hrozcí nutností provedení totální kolektomie. Byla prokázána pozitivita *Clostridioides difficile*, jak toxinu, tak antigenu. Při konzervativní terapii byl stav pacienta zlepšen a následně byl dimitován. Výskyt klostridiové kolitidy u pacientů s infekcí covid-19 není ojedinělý. Podávání profylaxe vankomycinem její výskyt snížilo, lehce však narostl výskyt infekcí vankomycin rezistentními enterokoky.

Řada prací prokázala, že v prvních fázích epidemie covid-19 byla antibiotika jako součást léčby podávána mimořádně často, a to i u případů s lehkým nebo středně těžkým průběhem. V současnosti lze doporučit podání antibiotik pouze u těžkých nebo kritických průběhů covid-19 infekce a i v těchto případech dbáme na denní hodnocení stavu pacienta, hodnot zánětlivých parametrů a výsledků mikrobiologických testů, aby došlo k včasné deeskalaci nebo ukončení antibiotické léčby. Tento postup snižuje nejen riziko vzniku klostridiové kolitidy, ale i antimikrobiální rezistence (AMR).

Summary

Severe pancolitis after COVID-19 infection

COVID-19 infection can be accompanied by a number of respiratory and non-respiratory complications. For example, ARDS, pneumonia, pulmonary embolism, cor pulmonale, myocarditis, heart failure, deep vein thrombosis, myalgia, encephalopathy, dysesthesia, cognitive deficits, and colitis. In this case report, we describe a patient who developed severe pancolitis after COVID-19 infection with the imminent need for a total colectomy. Both toxin and antigen have been shown to be positive for *Clostridioides difficile*. During conservative therapy, the patient improved and was released. Clostridial colitis in covid patients is not uncommon. Vancomycin prophylaxis reduced its incidence, but the incidence of vancomycin-resistant enterococcal infections slightly increased.

Klíčová slova

- covid-19 infekce
- komplikace
- pankolitida
- léčba
- antibiotika
- mikrobióza
- ACE2 receptory

Keywords

- COVID-19 infection
- complications
- pancolitis
- management
- antibiotics
- microbiome
- ACE-2 receptors

Úvod

Onemocnění covid-19 se objevilo v Číně ve městě Wuhan v provincii Hubei, na začátku prosince roku 2019, velmi rychle se rozšířilo a způsobilo světovou pandemii. Původcem je nový typ koronaviru, SARS-CoV-2. Jedná se o RNA virus příbuzný s koronaviry způsobujícími SARS (severe acute respiratory syndrome), příbuznost na úrovni sekvenování genomu 70 % a MERS (Middle East respiratory syndrome) příbuznost na úrovni sekvenování genomu 40 %.¹ Přenáší se jako kapénková infekce, vzhledem k případům detekce viru ve stolici je pravděpodobně možný fekálně-orální přenos.² Mezi příznaky onemocnění patří febrilie, suchý dráždivý kašel, dušnost, ztráta chuti a/nebo chuti, rýma, nechutenství, zvracení, průjemovitá

stolice, bolesti břicha. Postižení respiračního systému může vést k těžké pneumonii s respiračním selháním a vyústit až v ARDS, cor pulmonale se srdečním selháním.³ Mezi další komplikace můžeme zařadit nasedající bakteriální superinfekci, sepsi, multiorganové selhání, hlubokou žilní trombózu a plicní embolii. Z kardiovaskulárního systému zmiňme výskyt myokarditidy a stresové kardiomyopatie v souvislosti s tímto onemocněním.³ Mezi neurologické projevy můžeme zařadit bolesti hlavy, myalgie, dysestezie, polyradikuloneuritidy, neuropatie, vertigo, kognitivní deficit; odborné publikace zmiňují i neurogenní podíl na dysgeuzii a anosmii.⁴ Postižení gastrointestinálního traktu se projevuje zvracením, průjmy, bolestí břicha,⁵ komplikací může být klostridiová kolitida, na kterou jsme se v našem článku zaměřili.

Kazuistika

Muž, 67 let, dříve s plicemi neléčen, v osobní anamnéze uvedena chronická gastritis a arteriální hypertenze. Z léků chronicky užíval verapamil/trandolapril (Tarka 180/2 mg) 1× denně, pantoprazol (Controloc 40 mg tbl.) 1× denně. Alergii negoval, nekuřák, starobní důchodce, žije s manželkou v rodinném domě, zvířata nechová, v rodinné anamnéze karcinom hrtnu otce, který zemřel v 72 letech, matka zemřela v 65 letech na infarkt myokardu.

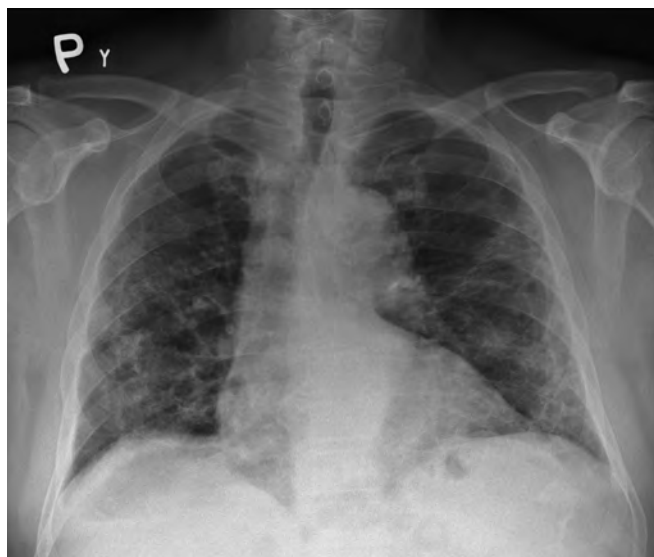
Pacient od 21. února 2021 trpěl nevolností, dušností, naměřil si febrilie až 39 °C. Dne 24. února 2021 měl pozitivní SARS-CoV-2 test polymerázovou řetězovou reakcí (PCR). Pro zhoršení dušnosti 4. března 2021 byl vyšetřen na interní ambulanci VNOL (Vojenská nemocnice Olomouc), kde byla zjištěna bilaterální pneumonie s výrazným postižením obou plicních křídel, proto byl přijat na oddělení pro pacienty s covid-19 infekcí. Pacient nebyl v akutní fázi covid-19 infekce intubován a nebyl na umělé plicní ventilaci. Přechodně potřeboval konvenční oxygenoterapii o průtoku až 5 litrů/min. Byly mu podávány kortikoidy, jak systémově methylprednisolon (Solu-Medrol) 80 mg pro die, tak inhalačně budesonid (Pulmicort 0,5 mg/ml) 2× denně, dále inhalace diuretik – furosemid 20 mg/2 ml 3× denně. Z důvodu podezření na bakteriální superinfekci mu byla podávána antibiotická terapie v kombinaci cefotaxim (3× 2 g) + klarithromycin (2× 500 mg), následně amoxicilin/klavulanát (3× 1,2 g). Probiotika (Biopron 9 miliard CFU cps.) byla podávána dvakrát denně. V rámci tromboembolické profylaxe byl podáván nadroparin (Fraxiparine) 0,4 ml subkutánně jednou denně.

Po skončení izolace byl pacient dne 16. 3. 2021 přeložen na Klinikou plicních nemocí a tuberkulózy FNOL (Fakultní nemocnice Olomouc) k rehabilitaci a dokončení terapie. Při přijetí měřil 175 cm, vážil 93 kg, BMI (body mass index) byl 30 kg/m², krevní tlak 110/80 mmHg, srdeční frekvence 88/min, saturace kyslíkem byla 98 % na konvenční oxygenoterapii o průtoku 6 litrů/min, obézní habitus, při řeči byl dušný, nad plicemi bazálně bilaterálně byl slyšitelný krepitus, jinak byl fyzikální nález v normě. Ve výsledcích vstupních laboratorních vyšetření byla lehká hypomagnezemie 0,76 mmol/l, izolovaně lehce elevovaná GMT (gamaglutamyltransferáza) 1,35 μkat/l, CRP (C-reaktivní protein) 59,6 mg/l, leukocytóza 30 × 10⁹/l, lehká anemie (hemoglobin 134 g/l), lehce byly sníženy i nutriční parametry – celková bílkovina 48,9 g/l, albumin 30 g/l. Další laboratorní parametry byly v normě, včetně glykemie. Za hospitalizace na našem oddělení bylo pokračováno v kortikoterapii – prednison 30 mg pro die pro rozsáhlé pozánětlivé změny plicního parenchymu (difúzně hrubé pruhovité, retikulární splývavé stíny s maximem v periférii obou plic) (obr. 1, 2). Současně probíhala intenzivní dechová a celková rehabilitace.

Po přechodném zlepšení stavu došlo třetí den hospitalizace k elevaci leukocytů až na 44 × 10⁹/l, příčina nebyla zprvu zřejmá, poslechový nález na plicích byl beze změny, nález na skiagramu hrudníku byl stacionární. Subjektivně byl pacient bez kašle, dušnost se nezhoršila, objevila se ale tupá bolest břicha zprvu v pravém mezogastriu bez iradiace, která se později

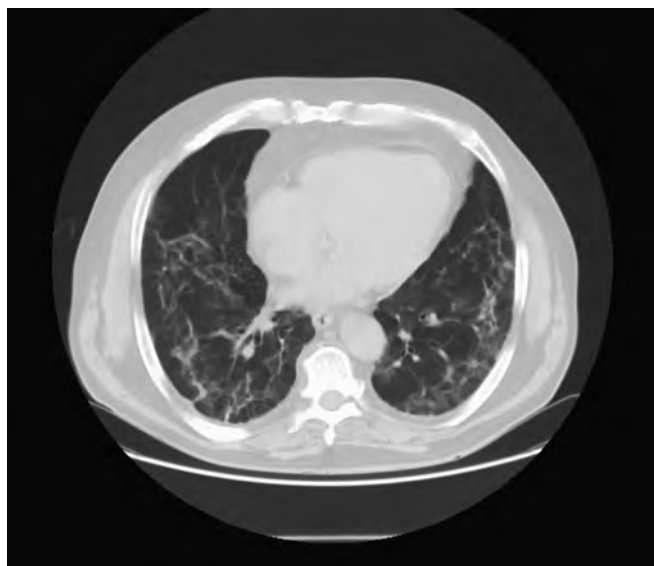
změnila v difúzní bolest v celém břiše. Pacient si stěžoval, že se nemůže vyprázdnit, nezvracel. Postupně došlo k rozvoji subileózního až ileózního stavu, oslabení až téměř vymizení peristaltiky. Na provedeném CT břicha byl popsán obraz pankolitidy – v peritoneální dutině byla patrná volná tekutina kolem jater, sleziny, v mezikličkových prostorech, difúzní zesílení stěny tračníku od báze céka (obr. 3, 4). Proto byl nález konzultován s chirurgem, který doporučoval konzervativní postup, v případě nutnosti chirurgického zákroku by byla jediným řešením totální kolektomie. Na doporučení chirurgického konzilia byl přechodně vyloučen příjem per os, podávána plná parenterální výživa, laxativa (Fortrans 0,5 l), kombinovaná antibiotická terapie piperacilinem/tazobaktamem 4 g/0,5 g à 8 h, gentamicinem 240 mg à 24 h, metronidazolem 500 mg à 8 h, z analgetik byl volen metamizol 1 000 mg. Tato léčba byla účinná, ale došlo k rozvoji průjmů. Stěr z rektu na PCR SARS-CoV-2 byl neg-

Obr. 1: Skiagram hrudníku při přijetí



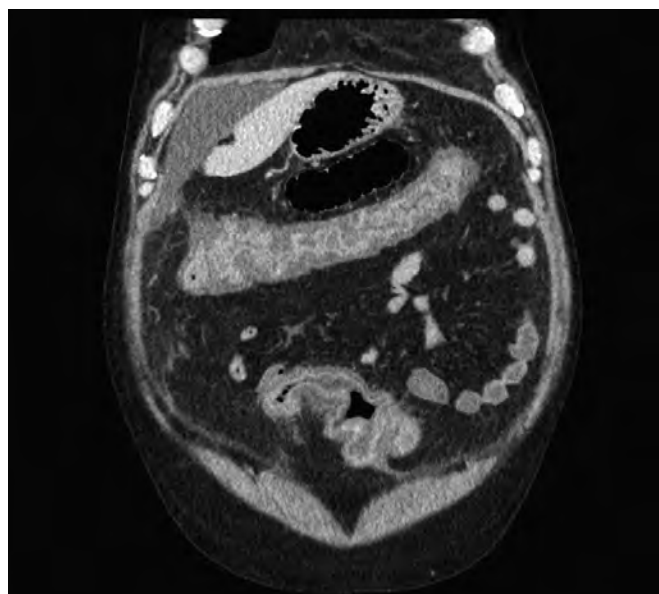
Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 2: CT plic při přijetí



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 3: CT břicha, kolitida, řez 1



Zdroj obrázku: archiv autorů

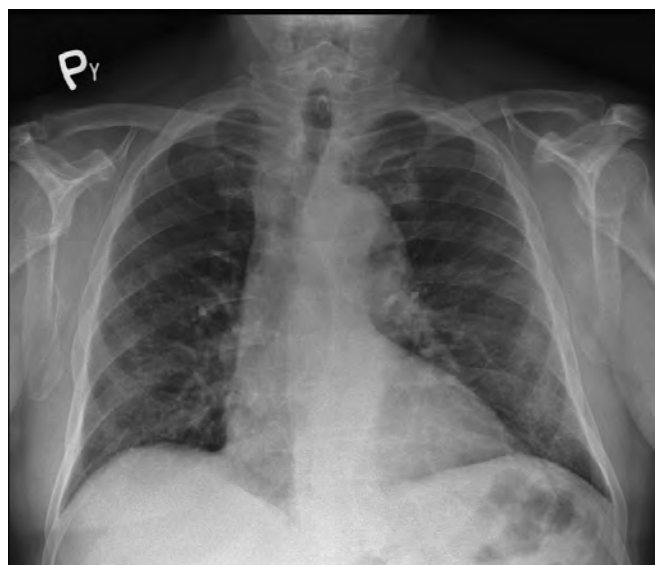
Obr. 4: CT břicha, kolitida, řez 2



Zdroj obrázku: archiv autorů

tivní. Následně byla ale hlášena pozitivita antigenu i toxinu *Clostridioides difficile* ve stolici. Proto byla zahájena terapie vankomycinem (perorálním, 0,125 mg cps. à 6 hodin), která byla efektivní. Došlo k úpravě stavu, stabilizovaný pacient byl dimittován do domácího ošetřování. Postupně byla snižována dávka kortikoidů (pokles dávky prednisonu o 5 mg po době 7 dní), zcela vysazeny byly kortikoidy v květnu 2021. Ambulantně byl sledován na gastroenterologii pro návrat řídké stolice po propuštění domů, při poslední kontrole na gastroenterologii v květnu 2021 byla nasazena terapie rifaximinem (Normix 200 mg) v dávce 2-0-2 denně, po které byl pacient již bez zažívacích obtíží.

Obr. 5: Skiagram hrudníku při kontrole



Zdroj obrázku: archiv autorů

Při ambulantní kontrole 21. července 2021 v postcovid ambulanci Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy FNOL udával, že ponámahová dušnost postupně ustupuje. Při funkčním vyšetření byla zjištěna ventilace v mezích normy (vitální kapacita, VC 3,68 = 89 % n.h., usilovně vydechnutý objem za první sekundu, FEV₁ 3,03 = 98 % n.h., FEV₁/VC 82 % n.h. Při vyšetření difuze nalezeno lehké snížení transferfaktoru (DLCO 65 % n.h.), transferkoeficient v mezích normy (KCO 91 % n.h.). Ve srovnání s minulým vyšetřením z 10. května 2021 (DLCO 55 % n.h., KCO 76 % n.h.) došlo ke zlepšení hodnot difuze. Na skiagramu hrudníku došlo k regresi plicního nálezu (jen reziduální pozánětlivé změny v periferii obou plic) (obr. 5).

Diskuse

V odborné literatuře jsou popsány obdobné případy jako výše zmíněný. Španělští lékaři publikovali případ 64leté ženy. V osobní anamnéze měla hypotyreózu, dyslipidemii a obezitu. Pro bilaterální pneumonii způsobenou virem SARS-CoV-2 byla zařazena do madridské studie, která zahrnovala léčbu azitromycinem, ceftriaxonem, hydroxychlorochinem, lopinavirem nebo ritonavirem a profylaxi enoxaparinem. Třikrát denně jí byl podáván bolus dexamethasonu, dále dostala jednu dávku tocilizumabu.

Pro respirační selhání byla devět dní na umělé plicní ventilaci. Po 35 dnech byla z nemocnice propuštěna, a to s negativním SARS-CoV-2 PCR testem. Asi deset dnů po propuštění se objevila diarrhoea a bolesti břicha. Byl prokázán pozitivní antigen i toxin *Clostridioides difficile*. Za hospitalizace byl podáván intravenózně metronidazol a intrarektálně vankomycin. Konzervativní postup byl neúspěšný. Došlo k sepsi, respiračnímu a renálnímu selhání. Současně byla zjištěna bilaterální embolizace do arteria pulmonalis. Ani při terapeutické dávce enoxaparinu se stav nezlepšil. Na CT břicha bylo popsáno ztlustění stěny a dilatace v celém rozsahu kolon. Byla provedena pankolektomie a vyvedena ileostomie. V resekátu byly identifikovány

klostridie, struktury viru nebyly přítomné. Následně se stav pacientky zlepšil a postupně došlo k jejímu uzdravení.⁶

Dále je popsán případ 73letého polymorbidního muže, který byl vyšetřen na urgentním příjmu pro krvavý průjem. Dle anamnestických dat šlo o hypertoni, dialyzovaného pro chronické renální selhání. Byl pozitivně testován na covid-19, současně na skiagramu plic byly popsány známky bilaterální pneumonie, na CT (počítačová tomografie) dutiny břišní a pánevních orgánů bylo zřejmé ztlustění stěny sigmoidea svědčící pro ischemickou kolitidu. Zde se nedá o vlivu antibiotické terapie hovořit, nález byl zachycen již vstupně, pravděpodobně mohlo jít o kolitidu zapříčiněnou virem SARS-CoV-2. Za hospitalizace byl vyloučen příjem per os a byla intravenózně podávána infuzní tekutinová podpora. Z antibiotik zvolena kombinace ciprofloxacin a metronidazol. Zpočátku byla vzhledem k prokoagulačnímu stavu podávána antikoagulancia, ale pro pokles hemoglobinu bylo jejich podávání ukončeno. Pátý den hospitalizace pacient zemřel na srdeční zástavu.⁷

Zajímavý je také publikovaný případ 71leté ženy, která se vrátila do Spojených států amerických z dovolené v Egyptě. Již poslední den pobytu měla bolest břicha a diarreou zpočátku bez příměsí, později se objevila ve stolici krev. Na CT břicha a pánve byly ve všech oddílech tlustého střeva detekovatelné známky těžké kolitidy. Kolonoskopicky byly patrné okrsky fokálního erytému v sestupném tračníku, sigmoideu a rektu. Stolicí byla kultivačně negativní na běžné patogeny, parazitózy, antigen ani toxin *C. difficile* se neprokázal. Jak ze sčtu z nazofaryngu, tak z odběru stolice se PCR testem prokázala pozitivita RNA viru SARS-CoV-2. Po týdnu se přidala i respirační insuficience s nutností oxygenoterapie o průtoku 5 l/min. Na provedeném CT plic byla potvrzena pneumonie. Pacientka byla léčena hydroxychlorochinem zpočátku 800 mg ve dvou denních dávkách, následně 400 mg pro die. Dvacátý den hospitalizace byla pacientka v dobrém stavu dimittována.²

Šestnáct center v Evropě provádělo endoskopie ve vybrané skupině hospitalizovaných pacientů s onemocněním covid-19. Asi u poloviny pacientů bylo zjištěno akutní poškození mukózní vrstvy sliznice a u více než jedné třetiny známky ischemické kolitidy. V některých případech byly odebrány i biotické vzorky, kde byly prokázány protilátky patognomické pro covid-19. V rámci tohoto šetření bylo zjištěno, že vyšší hodnoty degradačních proteinů fibrinogenu (D-dimerů) nad 1 850 ng/ml byly spojeny s větším poškozením.⁵

Zdá se tedy, že pacienty s covidem-19 postihovaly jak kolitidy v rámci onemocnění covid-19, tak i nasedající klostridiové infekce. Některé publikované zdroje udávají zvýšený výskyt klostridiových kolitid (*Clostridioides difficile* infection, CDI) během pandemie, z 3,32/10 000 hospitalizačních dnů na 3,60/10 000 hospitalizačních dnů, jako možnou příčinu uvádějí častější podávání antibiotik, domnívají se však, že ve skutečnosti může být nárůst klostridiových infekcí mnohem vyšší, jako důvod možného zkreslení dat uvádějí menší počet provedených testů, protože gastrointestinální symptomy byly přikládány covid-19 infekci.⁸ Naproti tomu je publikována italská retrospektivní studie, kdy z 8 400 covid pozitivních pacientů mělo klostridiovou kolitidu jen 38 osob.⁹

Studie z Madridu ve Španělsku hodnotila vliv covid-19 na výskyt nozokomiální CDI. Z 2 337 pacientů přijatých pro covid-19 do madridských nemocnic byla incidence nozokomiálních CDI 2,68 na 10 000 hospitalizačních dnů, což je významně méně v porovnání s incidencí 8,54 na 10 000 hospitalizačních dnů v kontrolní skupině, která byla tvořena pacienty ve stejných zařízeních před vypuknutím pandemie, a to vše i přes vyšší celkovou spotřebu antibiotik během pandemie covid-19. Po dobu pandemie covidu klesl počet pacientů, kteří se v nemocnici nakazí CDI o 70 %.¹⁰

Klademe si otázku, proč i přes profylaktické podávání probiotik došlo u našeho pacienta k rozvoji takto těžké klostridiové kolitidy? U pacientů s pneumoniemi se s takto těžkými kolitidami nesetkáváme, přestože cefalosporiny, klarithromycin, penicilinová antibiotika užíváme k terapii běžně. V literatuře se uvádí možné vysvětlení. Virus SARS-CoV-2 se váže na ACE2 receptory, tím proniká do buněk, které posléze destruuje. Buňky sliznice zažívacího traktu exprimují hojně ACE2 receptory, a to dokonce 100× více než buňky traktu respiračního. Navíc navázání viru na tento typ receptoru brání resorpci tryptofanu, což má negativní vliv na přirozenou střevní mikroflóru, zejména jde o snížení střevní koncentrace bakterií *Lactobacillus sp.* a *Bifidobacterium sp.*^{11,12} Dalšími možnými příčinami jsou destruktivní vliv cytotoxické bouře, mikroembolizace a hypoxie střevního epitelu, který se stává méně odolným vůči působení klostridiových patogenů.

Data publikovaná Bogdanovou et al. svědčí pro zvýšený výskyt CDI během pandemie covid-19, a to konkrétně na 12,4 % pacientů oproti předchozím letům, kdy byl výskyt CDI u 1,6 % pacientů. Tento nárůst je přisuzován podávání širokospektrých antibiotik (zejména kombinaci klarithromycin + ceftazidim), dále prostředí v improvizovaných podmínkách překotně vznikajících covid jednotek. Jako opatření u kriticky nemocných pacientů bylo zavedeno profylaktické podávání vankomycinu per os v dávce 125 mg/den, a to společně s rychlejší deeskalací antibiotické terapie vedlo k poklesu výskytu CDI. Současně došlo k mírnému nárůstu zachytu vankomycin rezistentních enterokoků (VRE) ve vzorcích mimo zažívací trakt, na 8,9 % oproti 5,3 % v kontrolní skupině. Molekulární analýzou bylo zjištěno, že se jedná spíše o šíření několika velmi blízce příbuzných kmenů VRE.¹³ Dnes již existují doporučení k podávání antibiotické terapie pacientům s covid-19. Z publikovaných dat vyplývá, že byla antibiotika užívána více než v 90 % případů. Obávané bakteriální superinfekce se potvrdily jen asi u 4–15 % pacientů, procentuální zastoupení stoupá s tíží stavu.¹⁴

Závěr

Klostridiová kolitida u pacientů postižených onemocněním SARS-CoV-2 může mít velmi těžký průběh. Na jejím rozvoji se podílí pravděpodobně nejen podávání antibiotik, ale také vliv viru samotného na střevo a střevní mikroflóru. V klinické praxi se zdá být prospěšné profylaktické podávání vankomycinu pacientům s těžkým průběhem. Přitom však patrně může docházet k mírnému nárůstu infekcí VRE. Především je tedy důležité dbát na hygienická opatření a uvážlivě indikovat antibiotickou

terapii. V současnosti lze doporučit podání antibiotik pouze u těžkých nebo kritických průběhů covid-19 infekce a i v těchto případech je indikována denní kontrola klinického stavu, závažných parametrů a mikrobiologických testů, aby došlo k včasné deeskalaci nebo ukončení antibiotické léčby. Tento postup snižuje nejen riziko vzniku klostridiové kolitidy, ale i antimikrobiální rezistence (AMR).

Literatura

1. Hu, B., Guo, H., Zhou, P., Shi, Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 19, 3: 141–154, 2021.
2. Carvalho, A., Alqusairi, R., Adams, A. et al. SARS-CoV-2 Gastrointestinal infection causing hemorrhagic colitis: implications for detection and transmission of COVID-19 disease. *Am J Gastroenterol* 115, 6: 942–946, 2020.
3. Caforio, L. P. A. COVID-19: Cardiac manifestations in adults. 2021, (online: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-cardiac-manifestations-in-adults/print>)
4. Elkind, M., Cucchiara, B. L., Koralnik, I. J. COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions. 2021, (online: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-neurologic-complications-and-management-of-neurologic-conditions>)
5. Vanella, G., Capurso, G., Burti, C. et al. Gastrointestinal mucosal damage in patients with COVID-19 undergoing endoscopy: an international multicentre study. *BMJ Open Gastroenterology* 8, 1: e000578, 2021.
6. Zunzunegui, P. J., Fernández, I. O., Espino, P. C. et al. Severe *Clostridium difficile* colitis as potential late complication associated with COVID-19. *Ann R Coll Surg Engl* 102, 7: 176–179, 2020.
7. Chan, K. H., Lim, S. L., Damati, A. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and ischemic colitis: An under-recognized complication. *Am J Emerg Med* 38, 12: 2758, 2020.
8. Spigaglia, P. Covid-19 and *Clostridioides difficile* infection: Possible implications for elderly patients. *Anaerobe* 64: 102233, 2020.
9. Granata, G., Bartoloni, A., Codeluppi, M. et al.; On Behalf Of The CloVid Study Group. The burden of *Clostridioides difficile* infection during the Covid-19 pandemic: A retrospective case-control study in Italian hospitals. *J Clin Med* 9, 12: 3855, 2020.
10. Khanna, S., Kraft, C. S. The interplay of SARS-CoV-2 and *Clostridioides difficile* infection. *Future Microbiol* 16: 439–443, 2021.
11. Chunxiang, M., Yingzi, C., Hu, Z. COVID-19 and the digestive system. *Am J Gastroenterol* 115, 7: 1003–1006, 2020.
12. Mitsuyama, K., Tsuruta, K., Takedatsu, H. et al. Clinical features and pathogenic mechanisms of gastrointestinal injury in COVID-19. *J Clin Med* 9, 11: 3630, 2020.
13. Bogdanová, K., Doubravská, L., Vágnerová, I. et al. *Clostridioides difficile* and Vancomycin-resistant Enterococci in COVID-19 Patients with Severe Pneumonia. *Life* 11, 11: 1127, 2021.
14. Kolář, M., Doubravská, L., Jakubec, P. et al. Problematika antibiotické léčby u pacientů s Covid-19. *Vnitr Lek* 67, 8: 448–454, 2021.

MUDR. HANA JEŽKOVÁ
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy
Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 02 Olomouc
e-mail: hana.jezkova@fnol.cz

upoutávka

Martinské dny imunologie

27.–29. dubna 2022

Aula Magna JLF UK, Edukační centrum BioMed,
Malá hora 4a, Martin, Slovensko

Hlavní témata

- Imunodeficiency
- Alergie a astma
- Autoimunitní choroby
- Očkování
- Aktuální problémy oboru

Informace

www.mdi-martin.com



Tenzní pneumotorax jako komplikace covid-19 pneumonie

Jan Mizera, Samuel Genzor, Petr Jakubec

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Pneumotorax je málo častou, ale zato leckdy fatální komplikací covid-19 pneumonie. Ohroženi jsou zejména muži nad 47,5–55 let s těžkým a kritickým průběhem covid-19 pneumonie, převážně na mechanické ventilaci, která však není nutnou podmínkou. Management pneumotoraxu je obdobný jako u pneumotoraxů jiné etiologie, stěžejní roli hraje hrudní drenáž, s maximální snahou o vyhnutí se nutnosti chirurgické intervence. V případech tenzního pneumotoraxu může být nutná jako provizorium akutní hrudní dekomprese jehlou, která může být život zachraňujícím výkonem. V dispenzarizaci pacientů po covid-19 pneumonii je nutno myslet na možnost pozdního rozvoje pneumotoraxu, zejména u pacientů s pneumatokélemi. Tato kazuistika prezentuje případ vzniku spontánního tenzního pneumotoraxu jako pozdní komplikace covid-19 pneumonie.

Summary

Tension pneumothorax as a complication of COVID-19 pneumonia

Pneumothorax is an infrequent, yet often fatal, complication of COVID-19 pneumonia. Men over 47.5–55 years of age with severe to critical course of COVID-19 pneumonia are at the highest risk. Despite the majority of the incidence being linked to mechanical ventilation, this complication may appear even in spontaneously breathing patients. The management of the condition is analogous to pneumothoraces of other aetiology with chest drainage playing the most important role. Efforts are made to avoid the necessity of performing thoracic surgery. In case of tension pneumothorax, acute chest decompression via needle may be necessary as a temporary, yet sometimes life-saving, solution. In the follow-up of post-COVID-19 patients, it is important to consider the possibility of a pneumothorax as a late complication of pneumonia, especially in patients with pneumatocele. This report presents a case of a spontaneous pneumothorax as a late complication of COVID-19 pneumonia.

Klíčová slova

- pneumotorax
- pneumatokéla
- covid-19
- pneumonie

Keywords

- pneumothorax
- pneumatocele
- COVID-19
- pneumonia

Úvod

Pneumotorax neboli přítomnost vzduchu v pohrudniční dutině patří mezi poměrně časté patologie.¹ Pneumotorax můžeme klasifikovat dle různých kritérií. Z hlediska okolností vzniku rozlišujeme pneumotorax indukovaný a spontánní.² Indukovaný pneumotorax může vzniknout například v důsledku ostrého či tupého traumatu hrudníku nebo v souvislosti s medicínskými výkony či mechanickou ventilací. V rámci spontánních pneumotoraxů rozeznáváme pneumotoraxy primární, vznikající na jinak zdravé plicí, a sekundární, vzniklé v terénu plicního onemocnění, například bulózního emfyzému,³ či pozánětlivých pneumatokél.⁴ Z hlediska patofyziologického dělíme pneumotoraxy na zevní, vzniklé porušením integrity hrudní stěny, a vnitřní, způsobené poraněním viscerální pleury a přilehlé plicní tkáně. V případě jednorázového vniknutí vzduchu do pleurální dutiny hovoříme o pneumotoraxu uzavřeném,

při perzistující komunikaci o pneumotoraxu otevřeném. Smrtelně nebezpečný je pneumotorax tenzní, kdy porušená tkáň plicí či hrudní stěny působí ventilovým mechanismem a dochází k progresivní kumulaci vzduchu v postižené pohrudniční dutině, s následným přetlačováním mediastinálních struktur na nepostiženou stranu.²

Podezření na pneumotorax by mělo být pojato u pacientů s příznaky zejména náhle vzniklé dušnosti, případně s bolestí na hrudi či tlakovou bolestí v oblasti ramene a kašlem. Subjektivní stesky však mohou být značně nespecifické. Fyzikální nález (většinou jednostranně) oslabených dýchacích zvuků a hypersonorního poklepu umožňuje často vyslovení pravděpodobné diagnózy již při prvním kontaktu s pacientem. Dyspnoe, tachypnoe, cyanóza, pocení a hypotenze by měly vést k podezření na tenzní chování pneumotoraxu. K ozřejmění lze použít skiagramu hrudníku v nádechu, pokud možno v předozadní projekci lépe než vleže. Někdy může napomoci doplnění

snímku v boční projekci dle strany fyzikálního nálezu. V případě ležícího pacienta je někdy skiagram hrudníku špatně přehledný a lze jistě rozpoznat až větší pneumotorax. Nejen v takovém případě lze s výhodou použít k diagnostice pneumotoraxu ultrazvukové vyšetření v 2D projekci a v M módu. Podrobný obraz pneumotoraxu a plicní tkáně poskytne výpočetní tomografie (CT), kterou indikujeme zejména v nejasných případech.⁵ U pacientů s primárním spontánním pneumotoraxem by měl být doplněn odběr alfa-1-antitrypsinu.²

Terapie pneumotoraxu se odvíjí od mechanismu vzniku, rozsahu kolapsu plic, avšak převážně od klinického stavu pacienta a jeho dynamiky. Při malém rozsahu iatrogenního či spontánního pneumotoraxu (do 2 cm apikálně dle guidelines ČPFS², do 2 cm laterálně v úrovni plicního hilu dle guidelines BTS⁵) preferujeme konzervativní postup, který obnáší přísný klid na lůžku, oxygenoterapii vysokým průtokem kyslíku (s opatrností a kontrolou krevních plynů tam, kde předpokládáme možnost retence oxidu uhličitého)^{2,5}, podávání antitusik a dle potřeby též laxativ s cílem eliminovat nutnost zapojování břišního lisu, a tím zvyšování nitrohruďního tlaku. Management malého primárního spontánního pneumotoraxu může probíhat i ambulantně s první kontrolou za 7–10 dní.² Často lze s výhodou využít jednorázovou aspiraci pneumotoraxu speciální jehlou – aktuální guidelines ČPFS i BTS shodně doporučují jehlovou aspiraci jako metodu volby i při terapii velkých asymptomatických pneumotoraxů, přičemž je doporučeno aspirovat maximálně 2,5 l vzduchu.^{2,5} Při větším, symptomatickém pneumotoraxu, či jakkoliv symptomatickém sekundárním spontánním pneumotoraxu je indikováno zavedení hrudní drenáže. Indikací k hrudní drenáži je také selhání jehlové aspirace. Dle guidelines BTS v případě nutnosti drenáže vystačíme u pneumotoraxu s drény o průměru pod 14 F, širší drény nejsou při pneumotoraxu zapotřebí⁵, avšak guidelines ČPFS doporučují kalibr drénu 14–20 F². Drén zavádíme ve 2.–3. mezižebří v medioklavikulární čáře nebo v tzv. „bezpečném trojúhelníku“ ohraničeném zadní hranicí m. pectoralis major, přední hranicí m. latissimus dorsi a horizontální linií proloženou prsní bradavkou. Následně je drén napojen na Bülauovu drenáž (vodní zámek). K aktivnímu sání přistupujeme pouze při ne-regredující pneumotoraxu po 48 hodinách.² Alternativou u části pacientů, zejména tam, kde se obáváme následků dlou-

hodobější imobilizace pacienta, může být zavedení integrovaného drenážního systému s Heimlichovou chlopní. Zvláštním případem je rozvoj tenzního pneumotoraxu, kdy dochází k rychlé deterioraci klinického stavu, progresi hyposaturace s nutností navýšování kyslíkové podpory, se zrychlováním pulzu a posléze poklesem krevního tlaku. V takové situaci je nutné přikročit k okamžité drenáži, či, v absenci adekvátně erudovaného personálu a/nebo vybavení, provést alespoň akutní jehlovou dekompresi postiženého hemitoraxu. Ta se klasicky provádí ve 2.–3. mezižebřím prostoru, lehce laterálně od medioklavikulární čáry, nad horním okrajem žebra.

U části pacientů je možné, po ověření reexpanze kolabované plic, v horizontu několika dní hrudní drén extrahovat. U pacientů s vyšším rizikem recidivy pneumotoraxu a u těch, kteří jsou kontraindikováni k hrudní chirurgickému výkonu, lze provést chemickou pleurodézou, spočívající ve vyvolání sterility zánětu v oblasti pohrudniční dutiny, s vytvořením srůstů mezi oběma listy pohrudnice. Za tímto účelem lze do pleurální dutiny instalovat rozličná činidla, například suspenzi talku nebo vlastní krev pacienta (autohemopleurodézou).² Již více než deset let se vedou spory o bezpečnosti užití talku k pleurodézě pro podezření z kancerogenního účinku, avšak novější práce tento účinek při instilaci talku do pleurální dutiny neprokázaly a uzavírají, že ve starších studiích šlo zřejmě o vliv příměsi azbestu.⁶ Přesto je vyvíjeno úsilí o nalezení stejně účinné, ale bezpečnější alternativy, jakou by mohlo být použití koncentrovaného roztoku glukózy^{7,8} či jodpovidonu⁹. Ostatní činidla, jako např. znovuobjevený doxycyklin^{10,11}, dusičnan stříbrný, hydroxid sodný¹², nachází zatím omezené využití, a to spíše v paliativní terapii pacientů s maligními výpotky. U pacientů s perzistujícím otevřeným pneumotoraxem je někdy nutné provést na postižené plicí resekční výkon a pneumotorax tak chirurgicky ošetřit. Zejména u recidivujících či komplikovaných pneumotoraxů je někdy provedena parciální či totální parietální pleurektomie nebo pleuroabrazie. Vzácné případy spontánního katameniálního pneumotoraxu se léčí léky suprimujícími ovulaci.¹³

Epidemiologie spontánních a indukovaných pneumotoraxů nebyla doposud uceleně zpracována, jsou však dostupná data z několika národních studií. Například ve Spojeném království byla incidence spontánního pneumotoraxu odhadnuta na 16–24/100 000 u mužů, resp. 1,6–6/100 000 u žen. Autoři této retrospektivní observační studie uvádějí míru rekurence spontánního pneumotoraxu kolem 12 % pro obě pohlaví.¹⁴ Některé zdroje uvádí míru rekurence primárního spontánního pneumotoraxu až 54 % během čtyř let od první epizody.⁵ Incidence sekundárního spontánního pneumotoraxu je odhadována na 6,3/100 000 u mužů a 2/100 000 u žen.¹⁵

S pokračující pandemií onemocnění covid-19, virového onemocnění vyvolaného koronavirem SARS-CoV-2, se množí případy spontánních pneumotoraxů v souvislosti s pneumoniemi při tomto virovém onemocnění. Incidence spontánního pneumotoraxu u hospitalizovaných pacientů s covid-19 pneumonií se pohybuje kolem 0,66 %, přičemž ze dvou třetin je vznik pneumotoraxu asociovan s mechanickou ventilací.¹⁶ Výskyt spontánního pneumotoraxu a/nebo pneumomediastinu u těžkých

BÜLAU GOTTHARD (1835–1900) – německý internista. Syn lékaře, studoval v Heidelbergu a Göttingenu (doktorát v roce 1858). Působil v nemocnici sv. Georga v Hamburku, v letech 1869–1886 jako vedoucí lékař interního oddělení. Poté se věnoval soukromé praxi. Je po něm pojmenována hrudní drenáž pleurálního prostoru (B. drenáž). (zdroj informací: archiv redakce)

HEIMLICH HENRY JAY (1920–2016) – americký chirurg. Titul MD získal na Weill Cornell Medical College v New Yorku v roce 1943. Za druhé světové války pracoval jako chirurg v Číně, po jejím skončení v několika nemocnicích v N.Y., a to až do roku 1997, kdy odtamtud přesídlil do Cincinnati. Tam působil jako profesor pokročilých klinických věd na Xavierově univerzitě a současně vykonával funkci prezidenta Heimlichova institutu. Věnoval se chorobám zažívacího traktu. H. J. Heimlich je znám zejména jako autor po něm pojmenovaného hmatu (H. maneuver) a vynálezce – Heimlichovy – chlopně (H. valve). Heimlich je znám rovněž jako zastánce malarioterapie při léčbě rakoviny, lymeské boreliózy i HIV. (zdroj informací: archiv redakce)

průběhů covid-19 pneumonií v mumbajské kohortě byl 3,2 %. Rovněž šlo ze dvou třetin o komplikaci mechanické ventilace. Autoři uvádějí mortalitu 72 % ve srovnání se 17 % u pacientů bez pneumotoraxu.¹⁷ Další indická kohorta z Naí Dillí¹³ zaznamenala 45 výskytů pneumotoraxu a/nebo pneumomediastinu u hospitalizovaných pacientů s pneumonií covid-19. 82 % činili muži, medián věku byl 53,2 roku. Necelých 38 % případů vzniklo ve spojitosti s mechanickou ventilací. Podobně jako v mumbajské kohortě i zde byla vysoká celková smrtnost 71 %, přičemž více zmrli pacienti na mechanické ventilaci. Běloruský soubor 18 pacientů s pneumotoraxem při covid-19 pneumonii aktuálně čeká na publikaci. Autoři udávají 50% asociaci s mechanickou ventilací, převahu mužů nad 55 let a 100% úmrtnost u ventilovaných pacientů.¹⁸

Dále je možno v databázi PubMed vyhledat sedm dalších kazuistických sdělení^{19–25} a sérii tří případů²⁵. Souhrnně z těchto sdělení vyplývá, že pneumotoraxem jakožto komplikací covid-19 pneumonie byli postiženi zejména muži (80 %), medián věku byl 47,5 let. Výskyt byl častěji v pozdní fázi onemocnění covid-19 (tj. rehabilitace za hospitalizace či po dimisi z hospitalizace). Lateralita byla převážně pravostranná (50 %) nebo oboustranná (40 %). Ve 20 % tyto pneumotoraxy vykazovaly tenzní chování. Ve 40 % bylo přítomno též pneumomediastinum a podkožní emfyzém. Důležitým poznatkem je, že v 90 % byly na kontrolních rentgenových a CT snímcích po drenáži zachyceny pneumatokély. Malé pneumotoraxy bylo možné zvládnout konzervativně, ve 20 % byla nutná akutní jehlová dekomprese tenzního pneumotoraxu, 70 % pneumotoraxů vyžadovalo drenáž, dva ze čtyř oboustranných pneumotoraxů bylo nutno drénovat oboustranně. K pleurodézě doxycyklinem bylo přikročeno u jednoho z deseti pacientů, kdy byly zapotřebí dvě aplikace.²¹ Jeden případ skončil klínovitou resekci buly z devastovaného pravého středního laloku u imunosuprimované pacientky po transplantaci ledviny, s onemocněním covid-19 nasedajícím na bakteriální pneumonii.¹⁰

Kazuistika

Hlavním hrdinou naší kazuistiky je 40letý muž, profesí burzovní makléř, hypertonik kompenzovaný na dvojkombinaci sartanu a blokátoru kalciového kanálu, z hlediska tělesné hmotnosti spadající do kategorie nadváhy, BMI 29 kg/m², bez pravidelné pohybové aktivity, příležitostný kuřák. Virem SARS-CoV-2 se nakazil zřejmě od sousedů na konci února 2021. Po několika dnech trvání horečky a příznaků virového onemocnění se přidala dušnost, pročež sedmý den pacient z posledních sil zatelefonoval na linku 155. Při příjezdu rychlé zdravotnické pomoci byl pacient cyanotický, naměřena saturace pulzním oxymetrem (SpO₂) 45 %, při oxygenoterapii průtokem 12 l/min vzestup na 85 %. Pacient byl převezen na „covid“ JIP Fakultní nemocnice Olomouc (FNOL). Vstupně byla na skiagramu hrudníku patrná oboustranná splývavá zastínění (obr. 1). Laboratorně vysoká elevace CRP 206 mg/l, prokalcitonin 11,12 µg/l, lehká hepatopatie, v krevním obraze pouze relativní lymfopenie. Byla zahájena vysokoprůtoková nosní oxygenoterapie (HFNOT), avšak krátce nato pro další progresi stavu bylo při-

Obr. 1: Skiagram hrudníku při přijetí pacienta na „covid“ JIP – patrná splývavá zastínění při pneumonii oboustranně



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 2: Kontrolní snímek 6. den – parciální regrese splývacích zastínění oboustranně



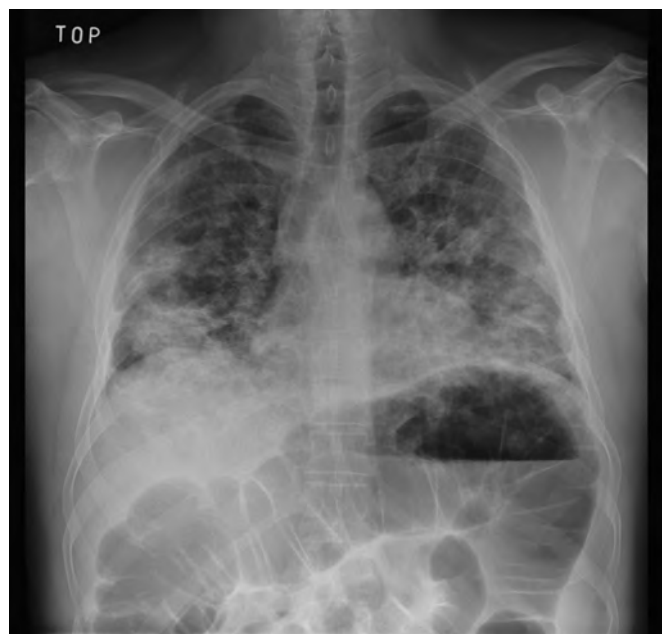
Zdroj obrázku: archiv autorů

kročeno k orotracheální intubaci (OTI) a umělé plicní ventilaci (UPV), s nutností pronací a agresivní kritické ventilace. Empiricky byla podávána antibiotická léčba (cefotaxim, klarithromycin), intravenózně glukokortikoidy (dexamethason 8 mg pro die). Na kontrolním skiagramu hrudníku 6. den parciální regrese pneumonické infiltrace (obr. 2). Nicméně 8. den došlo opět ke zhoršení stavu, laboratorně elevace známek zánětu, na skiagramu hrudníku oboustranná nozokomiální pneumonie (obr. 3), kultivačně z endosekretu *Klebsiella pneumoniae* s produkcí širokospektrých beta-laktamáz (ESBL), bylo ukončeno podávání cefotaximu a klarithromycinu, do terapie byl přidán inhalační kolistin. Posléze pro záchyt *Serratia marcescens* změna terapie na meropenem a gentamicin, pro perzistující nález dále amikacin. Extubace 11. den, komplikovaný weaning přes HFNOT. Následovalo zlepšování stavu, postupně převod z HFNOT na konvenční oxygenoterapii nosními brýlemi.

Obr. 3: Rozvoj nozokomiální pneumonie s infiltráty oboustranně



Obr. 4: Kontrolní skiagram hrudníku 19. den – patrná distenze tračnicku při klostridiové kolitidě a neregredující plicní infiltráty, které se místy spíše konsolidují



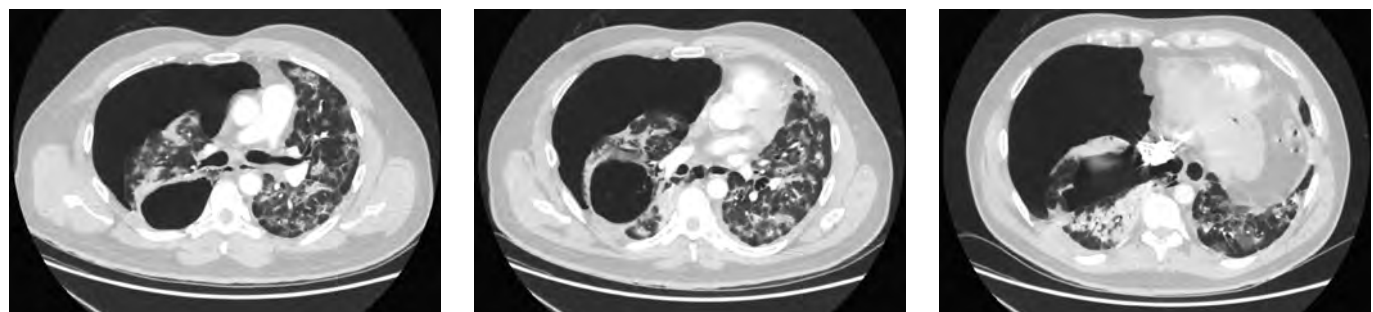
Šestnáctý den hospitalizace byl pacient přeložen na intermediární lůžko Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy FNOL, při překladu SpO_2 97 % při oxygenoterapii průtokem 6 l/min. Na plicní klinice rehabilitace, postupné snižování kyslíkové podpory, avšak následoval rozvoj klostridiové kolitidy, úspěšná léčba per os vankomycinem. Na kontrolním snímku 19. den byla patrná distenze tračnicku při klostridiové kolitidě a neregredující plicní infiltráty (obr. 4). Vzhledem k přetrvávání plicních infiltrátů bylo pokračováno v terapii glukokortikoidy per os v dávce 30 mg prednisonu pro die, klinický stav se postupně zlepšil.

V odpoledních hodinách 20. dne hospitalizace náhle došlo ke zhoršení pacientovy dušnosti, na monitoru patrná saturace kyslíkem oscilující kolem 89 %, na 5 l/min kyslíku vzestup na 92 %, krevní tlak 115/80 mmHg, puls 90/min (tlak a puls tedy bez vývoje od předešlých dní). Pacient byl podrobně vyšetřen lékařem u lůžka, poslechový nález chrůpků oboustranně beze změny, poslech symetrický, perkuse symetrická. Vzhledem k fyzikálnímu nálezů a rychlému vzniku zhoršení dechu bylo pomýšleno na prvním místě na možnost vzniku plicní embolie, a to i přes profylaktickou aplikaci nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Pacient byl odeslán k CT angiografickému vyšetření plicnice. Radiolog telefonicky kontaktoval odesílajícího plicního lékaře se sdělením, že plicní embolie zachycena nebyla, zato byl detekován rozsáhlý pravostranný pneumotorax s tenzním chováním (obr. 5–7).

Pacient byl neodkladně převezen na intervenční sálek plicní kliniky, kde byl ve 3. mezižebří vpravo zaveden drén kalibru 16 F, poté došlo k rychlé úpravě klinického stavu. Na kontrolním snímku po drenáži (obr. 8) je patrná částečná reexpanze pravé plíce a objemná pneumatokéla. Na snímku 3. den patrná částečná regrese objemu pneumatokély (obr. 9). Následně však došlo 7. den drenáže k rozvoji masivního podkožního emfyzému, kontrolní skiagram hrudníku odhalil malpozici drénu (obr. 10) s nutností redrenáže. Pro obavu z opakovaného ko-

KLEBS EDWIN (1834–1913) – německo-švýcarský patolog, otec Arnolda Klebse, vynikajícího specialisty v oboru TBC. E. Klebs je rodák z Královce, medicínu studoval v Berlíně u R. Virchowa, doktorát získal r. 1858. E. Klebs sloužil jako vojenský lékař v pruské armádě během prusko-francouzské války, učil ve Würzburgu, Praze, Zürichu a Chicagu. Známým se stal zejména svými pracemi o infekčních nemocích. R. 1883 identifikoval bakterii *Corynebacterium diphtheriae* jako příčinu difterie, která je známa také jako Klebs-Löffler bacillus. Na jeho počest byl pojmenován rod bakterií z čeledi Enterobacteriaceae názvem Klebsiella. (zdroj informací: archiv redakce)

Obr. 5–7: CT angiografie plicnice – plicní embolie vyloučena, zobrazen rozsáhlý pneumotorax l. dx. s přetlakem mediastinálních struktur a s rozsáhlou pneumatokélou o rozměrech 120 × 34 × 64 mm v dorzální části horního laloku vpravo

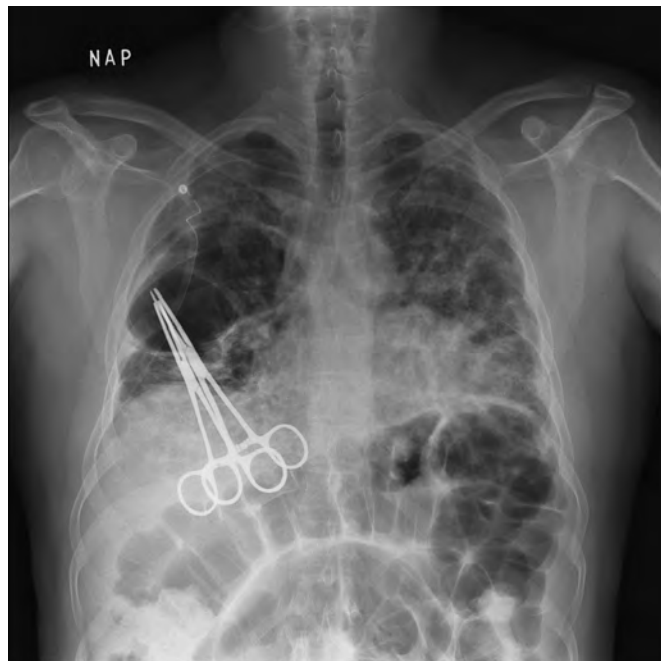


Obr. 8: Po zavedení drénu částečná reexpanze pravé plicé a zobrazení objemné pneumatokély vpravo



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 9: Částečná regrese objemu pneumatokély, plicé rozvinutá



Zdroj obrázku: archiv autorů

lapsu plicé a přítomnost rozsáhlé pneumatokély byla provedena pleurodéza 40% roztokem glukózy, na kontrolním snímku 12. den drenáže (obr. 11) pravá plicé roztažená, pneumatokéla v minimální regresi velikosti. 16. den drenáže (32. den hospitalizace) extrakce hrudního drénu, plicé nadále roztažená, perzistovala pneumatokéla (obr. 12). Dva dny poté, tedy 34. den hospitalizace, byl pacient přeložen k doléčení na rehabilitační lůžko Odborného léčebného ústavu (OLÚ) Žamberk, kde intenzivně rehabilitoval a odkud byl po sedmi dnech dimittován, bez nutnosti kyslíkové podpory, schopen základní sebeobsluhy a chůze bez omezení.

Při vyšetření v „post-covid“ poradně plicní kliniky FNOL 23. dubna 2022 (43 dní od přijetí na „covid“ JIP) byl pacient v dobrém klinickém stavu, bez známek respirační insuficience. Na kontrolním skiagramu hrudníku byla patrna další částečná regrese velikosti pneumatokély vpravo (obr. 13), na bazi dutinového útvaru bylo patrné oválné syté zastínění, diferenciálně diagnosticky (dif. dg.) zvažována ohraničená tekutina či mycetom. Z funkčního vyšetření plic byla patrná lehká restriktivní ventilační porucha (TLC 73 %, VC 67 %, FEV₁ 71 % n.h., Tiffeneau index 85 %) a těžké snížení difúzní plicní kapacity pro oxid uhelnatý (DL_{CO} 38 % n.h.), lehké snížení transfer koeficientu pro oxid uhelnatý (K_{CO} 67 %). Byla zahájena postupná de-trakce prednisonu. Za měsíc bylo doplněno kontrolní HRCT plic (obr. 14–16), kde byly patrné minimální reziduální opacities mléčného skla (GGO) a drobné trakční bronchioloektázie.

Obr. 10: Malpozice drénu, masivní podkožní emfyzém, opět částečný kolaps pravé plicé



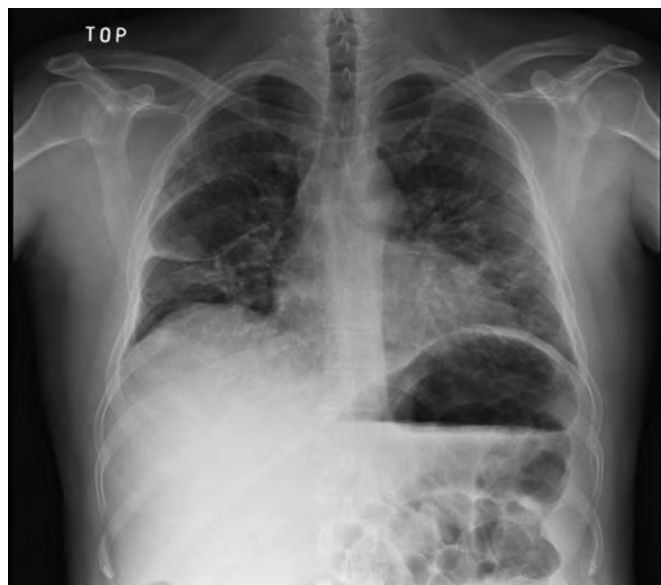
Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 11: Snímek 12. den drenáže, po redrenáži a provedení pleurodézy 40% roztokem glukózy, výrazná parciální regrese podkožního emfyzému



Zdroj obrázku: archiv autorů

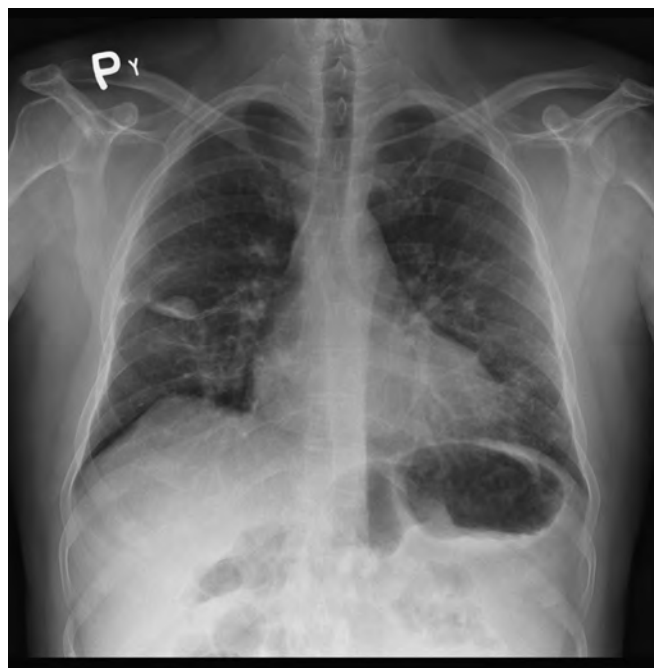
Obr. 12: Hrudní drén extrahován 16. den drenáže, pravá plíce roztažená, perzistuje pneumatokéla



Zdroj obrázku: archiv autorů

TIFFENEAU ROBERT (1910–1961) – francouzský lékař. Jeho oborem byla respirační medicína. Zavedl pojem sekundové vitální kapacity plic (FEV_1), která je nyní základem všech respiračních vyšetření. Pojmenoval tzv. Tiffeneauův index – poměr jednosekundové vitální kapacity FEV_1 k usilovné vitální kapacitě FVC vyjádřený v procentech. (zdroj informací: archiv redakce)

Obr. 13: Snímek 43. den – parciální regrese velikosti pneumatokély (69 × 37 mm). Na bázi projasnění leží ostře ohraničený oválný stín 23 × 13 mm – dif. dg. ohraničená tekutina, mycetom



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 14–16: Kontrolní HRCT měsíc od 1. kontroly v post-covid poradně – ojediněle reziduální opacity mléčného skla, drobné trakční bronchioloektázie více vpravo ve středním laloku. Na vedlejší a částečně i hlavní interlobium plošně naléhá „cystická formace“, na jejíž spodině leží solidní formace, která může odpovídat mycetomu



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 17–19: Kontrolní HRCT plic s odstupem pěti měsíců od prvního HRCT. Patrna kompletní regrese cystické formace vpravo, v jejím místě reziduální proužky navazující na pleuru. Kompletní regrese GGO bilaterálně. Vpravo ve středním laloku pruhy s trakčními bronchiektáziemi



Zdroj obrázku: archiv autorů

Patrná dramatická redukce objemu pneumatokély, na jejíž spodině ležela solidní formace charakteru mycetomu. Při ambulantní kontrole s výsledkem HRCT nadále výborný klinický stav, při funkčním vyšetření normalizace parametrů ventilace s navýšením VC o 790 ml a FEV₁ o 430 ml, vymizení restriktivní poruchy (TLC 88 %, VC 82 %, FEV₁ 83 % n.h., Tiffeneau index 79 %), výrazné navýšení DL_{CO} na 64 % (+26 %) n.h. a normalizace K_{CO} 83 % (+18 %).

Případ byl prezentován na mezioborovém semináři, vzhledem k příznivému klinickému vývoji, absenci kašle či známek zánětu a preferenci pacienta byla zvolena strategie „watch and wait“. Pacient byl nadále pravidelně sledován, pro projevy bronchiální reaktivity a zahlenění medikoval inhalační glukokortikoid a mukolytika, dále aktivně rehabilitoval. Za dalších pět měsíců bylo opakováno HRCT hrudníku (obr. 17–19) s kompletní regresí GGO, pneumatokély i solidního ložiska, které bylo zpětně hodnoceno nikoliv jako mycetom, nýbrž jako konsolidovaný okresek poškozeného plicního parenchymu. Zůstávají trakční bronchiektázie ve středním laloku vpravo. Pacient je nadále dispenzarizován v naší plicní ambulanci, doposud bez dalších komplikací či recidivy pneumotoraxu.

Diskuse

Z dostupné literatury je patrné, že pneumonie etiologie covid-19 může být v malém procentu případů komplikována rozvojem spontánního pneumotoraxu. Incidence vzrůstá na několik procent u těžkých a zejména kritických průběhů covid-19 s nutností umělé plicní ventilace. Ohrožení jsou zejména muži ve věku nad 47,5–55 let. Velmi podstatné je, že velká část těchto komplikací se může odehrávat v pozdní fázi onemocnění, tedy již během rekonvalescence, někdy až po dimisi do domácího ošetřování. Ve velké míře je vznik spontánního pneumotoraxu u těchto pacientů spojen s výskytem pneumatokél (až 90 %), na které je tedy nutno pohlížet jako na varovný nálezu u pacientů po prodělaném covid-19. Dispenzarizace pacientů s pneumatokélami po prodělaném covid-19 by měla spočívat v častých ambulantních kontrolách včetně rentgenového snímání k posouzení dynamiky nálezu. Postup u pacientů s již vzniklým pneumotoraxem při/po onemocnění covid-19 se v zásadě neliší od přístupu k pneumotoraxu vzniklému z jiných příčin, s tím rozdílem, že v případě extenzivního postižení plicního parenchymu je pochopitelně maximální snaha vyhnout se nutnosti chirurgického výkonu, který by byl vysoce rizikový. Upřednostňována je prodloužená drenáž. K našemu překvapení jen málo publikovaných případů podstoupilo pleurodéz. Při tenzním chování pneumotoraxu s hemodynamickou nestabilitou je nutná promptní drenáž, či v případě její nedostupnosti akutní hrudní dekomprese pomocí jehly.

Závěr

Pneumotorax je sice málo frekventní, ale zato často smrtící komplikací pneumonie covid-19, na kterou je nutno pomyslet v akutní i pozdní fázi, a to i v době rekonvalescence. Rizikovým faktorem je přítomnost pneumatokély, která se však často ma-

nifestuje až vznikem pneumotoraxu. Strategie léčby se v zásadě neliší od jiných příčin pneumotoraxu, kdy stěžejní roli hraje hrudní drenáž. V případě hemodynamické nestability je nutno pomyslet na možnost tenzního chování pneumotoraxu a při nedostupnosti akutní drenáže provést jako první pomoc hrudní dekompresi. Vzhledem k většinou značnému postižení plicního parenchymu je obvyklá maximální snaha vyhnout se nutnosti chirurgické intervence.

Zkratky

CT – výpočetní tomografie
HRCT – výpočetní tomografie s vysokým prostorovým rozlišením
SpO₂ – saturace krve kyslíkem měřená pomocí pulzního oxymetru
FNOL – Fakultní nemocnice Olomouc
JIP – jednotka intenzivní péče
OLÚ – odborný léčebný ústav
TLC – celková kapacita plic
VC – vitální kapacita plic
FEV₁ – objem vzduchu vydechnutý během 1. vteřiny usilovného výdechu
Tiffeneau index – poměr FEV₁ ku VC vyjádřený v procentech
DL_{CO} – difúzní kapacita pro oxid uhelnatý
K_{CO} – transfer koeficient pro oxid uhelnatý

Literatura

1. Noppen, M., De Keukeleire, T. Pneumothorax. *Respiration* 76, 2: 121–127, 2008.
2. Herout, V. Pneumotorax – doporučený postup. 2019. (online: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>) [cit. 21. 1. 2022]
3. DeVries, W. C., Wolfe, W. G. The management of spontaneous pneumothorax and bullous emphysema. *Surg Clin North Am* 60, 4: 851–866, 1980.
4. Genzor, S., Mizera, J., Sova, M., Nadjarpour, S., Jakubec, P. Oboustranné vícečetné pneumatokély jako vzácná pozdní komplikace pneumonie covid-19. *Vnitřní lékařství* 67, 8: 485–488, 2021.
5. MacDuff, A., Arnold, A., Harvey, J.; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 65, Suppl 2: ii18–31, 2010.
6. Hunt, I., Barber, B., Southon, R., Treasure, T. Is talc pleurodesis safe for young patients following primary spontaneous pneumothorax? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 6, 1: 117–120, 2007.
7. Fujino, K., Motooka, Y., Koga, T. et al. Novel approach to pleurodesis with 50 % glucose for air leakage after lung resection or pneumothorax. *Surg Today* 46, 5: 599–602, 2016.
8. Tsukioka, T., Inoue, K., Oka, H. et al. Pleurodesis with a 50% glucose solution in patients with spontaneous pneumothorax in whom an operation is contraindicated. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 19, 5: 358–63, 2013.
9. Olivares-Torres, C. A., Laniado-Laborin, R., Chávez-García, C. et al. Iodopovidone pleurodesis for recurrent pleural effusions. *Chest* 122, 2: 581–583, 2002.
10. Capleton, P., Ricketts, W., Lau, K. et al. Pneumothorax and pneumatocele formation in a patient with COVID-19: a case report. *SN Compr Clin Med* 7: 1–4, 2021.
11. Mohamed, K. H., Hassan, O. A. A new look at an old agent for pleurodesis. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 62, 4: 617–620, 2013.
12. Vargas, F. S., Carmo, A. O., Teixeira, L. R. A new look at old agents for pleurodesis: nitrogen mustard, sodium hydroxide, and silver nitrate. *Curr Opin Pulm Med* 6, 4: 281–286, 2000.
13. Paul SS, Mohan Lal B, Ray A, et al. Pneumothorax and pneumomediastinum in patients with COVID-19: A retrospective study from tertiary care institute in India. *Drug Discov Ther* 15, 6: 310–316, 2021.
14. Hallifax, R., Gibson, J., Rahman, N. M., Hubbard, R. Epidemiology of pneumothorax: UK national primary care data (1995–2015). *European Respiratory Journal* 50, suppl 61: 2604, 2017.

15. Onuki, T., Ueda, S., Yamaoka, M. et al. Primary and secondary spontaneous pneumothorax: Prevalence, clinical features, and in-hospital mortality. *Can Respir J* 2017: 6014967, 2017.
16. Zantah, M., Dominguez Castillo, E., Townsend, R. et al. Pneumothorax in COVID-19 disease – incidence and clinical characteristics. *Respir Res* 21: 236, 2020.
17. Udawadia, Z. F., Toraskar, K. K., Pinto, L. et al. Increased frequency of pneumothorax and pneumomediastinum in COVID-19 patients admitted in the ICU: A multicentre study from Mumbai, India. *Clin Med (Lond)* 21, 6: e615–e619, 2021.
18. Hadzhiminev, V., Paunov, L., Dimcheva, T. et al. Spontaneous pneumothorax associated with COVID-19 pneumonia: a single-centre retrospective study. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2021. (online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34523323>)
19. Khurram, R., Johnson, F. T. F., Naran, R., Hare, S. Spontaneous tension pneumothorax and acute pulmonary emboli in a patient with COVID-19 infection. *BMJ Case Rep* 13, 8: e237475, 2020.
20. Shirai, T., Mitsumura, T., Aoyagi, K. et al. COVID-19 pneumonia complicated by bilateral pneumothorax: A case report. *Respir Med Case Rep* 31: 101230, 2020.
21. Natarajan, P., Skidmore, J., Aduroja, O. et al. Bilateral pneumatoceles resulting in spontaneous bilateral pneumothoraces and secondary infection in a previously healthy man with COVID-19. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 34, 5: 590–592, 2021.
22. González-Pacheco, H., Gopar-Nieto, R., Jiménez-Rodríguez, G. M. et al. Bilateral spontaneous pneumothorax in SARS-CoV-2 infection: A very rare, life-threatening complication. *Am J Emerg Med* 39: 258.e1–258.e3, 2021.
23. Hampson, F., Salih, W., Helm, J. Development of a large pneumatocele in a patient recovering from COVID-19 pneumonitis. *Eur J Case Rep Intern Med* 8, 6: 002605, 2021.
24. Sanivarapu, R. R., Farraj, K., Sayedy, N., Anjum, F. Rapidly developing large pneumatocele and spontaneous pneumothorax in SARS-CoV-2 infection. *Respir Med Case Rep* 31: 101303, 2020.
25. Mallick, T., Dinesh, A., Engdahl, R., Sabado, M. COVID-19 complicated by spontaneous pneumothorax. *Cureus* 12, 7: e9104, 2020.

MUDR. JAN MIZERA

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN Olomouc

I. P. Pavlova 6

775 20 Olomouc

e-mail: jan.mizera@fnol.cz

informace

Pradaxa nově i do rukou pneumologů a ftizeologů

Přípravek Pradaxa 150 mg (dabigatran) je dle souhrnu údajů o přípravku indikován k léčbě hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) a k prevenci rekurence DVT a PE u dospělých osob a také k léčbě žilních tromboembolických příhod (VTE) a prevenci recidivujících VTE u dětí do 18 let. Další indikací tohoto přípravku je prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s jedním nebo více rizikovými faktory.²

Aktuálně (od 1. 2. 2022) došlo ke změnám v omezeních, jež vymezují, které lékařské specializace mohou tento přípravek předepsat. **Nově jej mohou předepisovat i lékaři oborů pneumologie a ftizeologie a dětská pneumologie.**

Aktuálně je tedy úhrada a specializace předepisujících lékařů vymezena SÚKL následovně¹:

Indikační omezení úhrady: Přípravek je hrazen na základě preskripce internisty, neurologa, kardiologa, angiologa, hematologa, ortopeda, chirurga, geriatra, pneumologa a onkologa v indikacích:

1. prevence cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní indikovaných k antikoagulační léčbě, a to a) v sekundární prevenci (tj. po cévní mozkové příhodě, tranzitorní ischemické atace nebo systémové embolizaci), b) v primární prevenci za předpokladu přítomnosti jednoho nebo více z následujících rizikových faktorů: symptomatické srdeční selhání třídy II či vyšší dle klasifikace NYHA, věk 75 let nebo vyšší, diabetes mellitus, hypertenze.
2. léčba a sekundární prevence hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie: a) po dobu tří měsíců, pokud rizikový faktor vzniku trom-

bózy pominul – v případě sekundární trombózy, např. po operaci, po úrazu, po porodu, b) po dobu šesti měsíců, pokud nebyl vyvolávající faktor zjištěn, tj. jedná se o idiopatickou trombózu, c) po dobu dvanácti měsíců u nemocných s významnou trombofilií, zejména vrozenou (deficience antikoagulačně působících proteinů nebo kombinace heterozygotie mutací faktoru V a II, případně jejich samostatná homozygotní forma, pozitivita lupus antikoagulans), případně jde-li o recidivu proximální flebotrombózy nebo symptomatické plicní embolie a při zvýšeném riziku recidivy na podkladě získaného, trvalého trombofilního stavu (hormonální léčba, kterou nelze ukončit nebo přerušit, nefrotický syndrom, chronické autoimunitní onemocnění, nespecifický střevní zánět, pokročilé stavy srdeční nebo respirační insuficience – NYHA III a IV).

Specializace předepisujícího lékaře: pneumologie a ftizeologie, dětská pneumologie, ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, traumatologie, klinická onkologie, dětská onkologie a hematologie, radiční onkologie a onkogynekologie, neurologie, dětská neurologie, kardiologie, dětská kardiologie, angiologie, vnitřní lékařství, hematologie a transfuzní lékařství, dětská onkologie a hematologie, geriatric, chirurgie, dětská chirurgie, cévní chirurgie, hrudní chirurgie, kardiologická chirurgie, orální a maxilofaciální chirurgie, neurochirurgie, plastická chirurgie, traumatologie.

Zdroj informací

1. Pradaxa 150 mg, indikační omezení úhrady. (online: www.sukl.cz) [cit. 28. 2. 2022]
2. Pradaxa 150 mg tvrdé tobolky. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu) [cit. 28. 2. 2022]

Když lékař pro covid-19 nevidí

Lucie Hoznauerová¹, Erik Vokatý¹, Ondřej Lepp², Sára Skovajsová²

¹Pneumologická klinika, 1. LF UK a FTN v Praze

²Klinika revmatologie a rehabilitace, 3. LF UK a FTN v Praze

Souhrn

Špatná diagnostika může mít pro pacienta potenciálně fatální následky. Následující sdělení popisuje kazuistiku ženy, u níž k určení správné diagnózy došlo až po pěti měsících i přes opakovaný kontakt v rámci ambulantní i hospitalizační péče.

Summary

COVID-19 is not the answer to everything

Misdiagnosis could potentially have fatal consequences. The following article describes the case report of a woman who was initially misdiagnosed and despite the fact she has been repeatedly seen by different physicians, the real nature of her disease came out after five months.

Klíčová slova

- covid-19
- intersticiální plicní postižení
- polymyozitida

Keywords

- COVID-19
- interstitial lung disease
- polymyositis

Úvod

Respirační infekty doprovázené typickými příznaky, jakými jsou (sub)febrilie, únava, kašel, v závažnějších případech potom dušnost, bolest na hrudi či palpitace a kolapsové stavy, patří mezi nejčastější obtíže, se kterými pacienti navštěvují své ošetřující lékaře i pohotovostní služby. V současné době vlivem již několik let trvající pandemie covid-19 přichází takových případů ještě mnohem více a méně frekventované diagnózy manifestující se podobnými symptomy tak často ustupují do pozadí.

Polymyozitida patří mezi vzácná systémová onemocnění pojiva, konkrétně mezi idiopatické zánětlivé myopatie. Prevalence a incidence tohoto onemocnění není zcela jistá, vzhledem k pravděpodobnému poddiagnostikování. Z dostupných údajů z roku 2021 pro skupinu polymyozitida a dermatomyozitidy kombinovaně vychází prevalence 5–22/100 000 a incidence 1,2/20 000 000¹ s tím, že počet případů meziročně stoupá vzhledem ke zlepšování diagnostiky. Typickým pacientem s diagnózou polymyozitidy je žena mezi 50.–60. rokem života.

Mezi hlavní projevy tohoto onemocnění patří slabost zejména proximálních svalových skupin, nemalé procento pacientů se však potýká i s extramuskulární symptomatologií (horčky, dysfagie, artritida, Raynaudův fenomén). V 10–43 % doprovází polymyozitidu plicní postižení charakteru intersticiálního plicního procesu. Nejzávažnější forma probíhá pod obrazem fulminantního respiračního selhání, při jehož rozvoji je pětileté přežití 35 %.²

RAYNAUD MAURICE (1834–1881) – francouzský lékař. Vystudoval lékařství na univerzitě v Paříži, pracoval jak na univerzitě, tak i v řadě významných nemocnic – Hôtel Dieu, Charité, Laboisière. Jedním z jeho zájmů byla i historie medicíny. Fenomén, který dnes nese jeho jméno, popsal již ve své doktorské dizertaci. (zdroj informací: archiv redakce)

Kazuistika

39letá pacientka byla odeslána do naší akutní ambulance z OTRN k dovyšetření suspektního intersticiálního plicního postižení po proběhlé SARS-CoV-2 pozitivní pneumonii. Nebyla jí známa žádná rodinná zátěž ve smyslu plicních onemocnění, nikdy nekouřila, nebyla v pracovním ani osobním životě exponována lékům či substancím, které by mohly fibrózní změny plicní tkáně způsobit. Anamnesticky z dlouhodobého hlediska udávala pouze hypovitaminózu D na substituci, atopický ekzém, stp. adnexektomii. Je alergická na prach, pyl a roztoče. Jediný lék, který užívá, je v sezóně bilastin (Xados). Nebyla očkována proti covid-19.

První obtíže související se současným stavem se u pacientky objevily v dubnu 2021, kdy přišla s kašlem, febriliemi a zažívacími obtížemi na akutní příjem krajské nemocnice. Provedené PCR i antigenní test na přítomnost infekce SARS-CoV-2 byly negativní. Na provedeném RTG dominovala zhrubělá až retikulonodulární kresba v dolních plicních polích, která odpovídala nálezům při covid-19 pozitivní pneumonii. Pomocí V/P scanu byla vyloučena plicní embolie. Z důvodu dlouhého intervalu od počátku příznaků do nástupu k hospitalizaci pacientka již nebyla indikována k podání covid-19 specifické terapie, terapeuticky byla tedy zajištěna při vstupní respirační insuficienci oxygenoterapií, dále byly podávány i.v. systémové kortikosteroidy a antibiotická terapie. Po zlepšení klinického stavu byla pacientka dimitována s medikací 40 mg prednisonu s postupnou detrakcí.

Koncem května došlo k opětovnému zhoršení obtíží. Následovala hospitalizace na jiném oblastním pracovišti. Symptomaticky se k původnímu stavu přidaly artralgie kolenních a ramenních kloubů a drobných kloubů ruky. Výsledky stěrů na covid-19 byly opět negativní, byla provedena CT-angiografie

Obr. 1: Vstupní RTG za hospitalizace – duben 2021



Obr. 2: Vstupní RTG za hospitalizace – červen 2021



hrudníku s vyloučením plicní embolie a nálezem 60 % postižení parenchymu charakteru ground glass opacity. Terapeuticky byly znovu nasazeny kortikosteroidy, se kterými byla pacientka opět dimitována.

Pro přetrvávající dušnost a kašel následovalo v odstupu dvou měsíců (červenec 2021) ještě vyšetření na OTRN, kde byla spirometricky zachycena lehká obstrukčně ventilační porucha a těžké snížení transferfaktoru. V návaznosti na toto vyšetření pacientka přišla do naší ambulance. Při příjmu si stěžovala na zahnětení, kašel, pravidelné každodenní febrilní stavy a otok dolních končetin. Objektivně byla hraničně saturována kyslíkem s bilaterálním poslechovým nálezem charakteru chrůpek v lokalizaci korelující nálezem při bazích na RTG. Dále byla

pohmatově patrná hepatomegalie, dle sonografie difúzní jaterní přestavba. Laboratorně měla pacientka nízkou hodnotu CRP, leukocytózu, izolovanou elevaci AST a ALT na desetinásobek normy, spontánní koagulopatii s INR 1,55 a hypoalbuminemií 22 g/l.

Vzhledem k podezření na probíhající autoimunitní onemocnění byl odebrán základní panel charakteristických protilátek, dále byly odebrány vzorky pro kultivace, pneumoscan a protilátky proti covid-19. Pro výraznou elevaci D-dimerů opakována CT-angiografie, kde v porovnání se snímky z hospitalizace v květnu 2021 byl jednoznačně patrný menší rozsah postižení parenchymu, plicní embolie opět nebyla přítomna, relativně stacionární zůstával rozsah fluidothoraxu a fluidoperikardu. Echokardiograficky byly srdeční funkce v normě. Laboratorní výsledky prokázaly pozitivitu ANA/ENA panelu, revmatoidní faktor pozitivní, ANCA negativní, protilátky proti covid-19 negativní. Bronchoskopické vyšetření nemělo významný diagnostický přínos. Endobronchiální nález byl v normě, v bronchoalveolární laváži byly přítomny pouze zánětlivé elementy. Provedená transbronchiální biopsie byla nespecifická.

Konziliárně byl kontaktován hepatolog, který doporučil vyloučit hepatitidy a odebrat panel specifický pro jaterní autoimunitní choroby, který se vrátil s negativními výsledky. Dále konziliárně z revmatologie doporučeno doplnění několika panelů, včetně antisyntetázových protilátek, které vyšly pozitivní. S diagnózou suspekt ní polymyozitida byla pacientka přeložena k další péči na kliniku revmatologie. Zde byla následně doplněna svalová biopsie a po pěti měsících od počátku příznaků tak určena finální správná diagnóza – polymyozitida s anti-Jo-1 pozitivitou s postižením svalů a plic, hypomotilitou jícnu

Obr. 3: Vstupní RTG za hospitalizace (FTN) – červenec 2021



SJÖGREN HENRIK (1899–1986) – švédský oftalmolog. Vystudoval medicínu na Karolinska institutet v roce 1922, 1961 profesorem na univerzitě v Göteborgu. Syndrom, který dnes nese jeho jméno, popsal v roce 1933 v práci „Zur Kenntnis der keratoconjunctivitis sicca“. (zdroj informací: archiv redakce)

a zřejmě sekundárním Sjögrenovým syndromem. Nyní je pacientka nadále dispenzarizována na klinice revmatologie, terapeuticky zajištěna systémovými kortikosteroidy.

Diskuse

Na základě závěrů studie z roku 2018 je chyba ve zdravotnictví třetí nejčastější příčinou úmrtí.³ Chybná diagnóza je pak přisouzena přibližně 5 % vyšetřovaných osob⁴, což ovšem zahrnuje pouze zpětně zkorigované případy. Odhaduje se, že celkové procento špatně diagnostikovaných je větší.

V našem případě byla určující kombinace několika faktorů, které se bohužel protnuly. Do ambulance přišla pacientka s typickou symptomatologií pro aktuálně pandemicky probíhající onemocnění. Úskalím však nebyly pouze klinické příznaky, ale i relativně shodné nálezy v rámci laboratorních a zobrazovacích vyšetření, stejně jako odezva na terapii. U covid-19 i polymyozitidy (PM) je častá elevace jaterních testů. Při plicním postižení u PM nacházíme ground glass opacity a retikulace, stejně jako v případě infekce SARS-CoV-2. Obě onemocnění mají v základních liniích léčby podle aktuálních doporučení podávání systémových kortikosteroidů. Pacientka navíc se svými obtížemi navštívila různá zdravotnická zařízení a zajisté se tím ztratila část návaznosti i informací o vyšetřovacím procesu. V aktuální situaci není s podivem, že onemocnění, kterým v České republice trpí přibližně 1 000 osob,⁵ takto uniklo. Jediným vodítkem v tomto případě se finálně ukazovala být opakovaná negativita jak PCR, tak antigenních testů.

Závěr

Zmíněná kazuistika je ideálním příkladem, na kterém je jasné patrné, že ta zdánlivě nejjednodušší řešení nejsou vždy řešeními správnými. Enormní incidence onemocnění covid-19 svádí ak-

tuálně někdy k předčasným závěrům, že pacientovy obtíže lze vysvětlit buď akutní infekcí, či již infekcí prodělanou. Pokud pacient přichází opakovaně se stejnými stesky, měl by být evaluován o to přísněji. V případě naší pacientky, vzhledem k dynamice onemocnění, dostalo zdravotnictví prostor ke korekci. Stále se však v našem systému pohybuje s nesprávně přiděleným kódem neuvěřitelných 650 000 jedinců, kterým jde o kvalitu i délku života. Toto číslo bychom se jako zdravotníci měli snažit snížit na naprosté minimum s využitím všech dostupných prostředků a v základu kvalitně provedenou diferenciální diagnostickou rozvahou.

Literatura

1. Cheeti, A., Brent, H. L., Panginikkod, S. Autoimmune myopathies. NCBI, 2021. (online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532860/>)
2. Vašáková, M., Polák, J., Matěj, R. Intersticiální plicní procesy. Praha: Maxdorf, 2016. (s. 313–316)
3. Sipherd, R. The third-leading cause of death in US most doctors don't want you to know about. CNBC, 2018. (online: <https://www.cnbc.com/2018/02/22/medical-errors-third-leading-cause-of-death-in-america.html>)
4. Singh, H., Schiff, D. G., Grabel, L. M. et al. The global burden of diagnostic errors in primary care. *BMJ Qual Saf* 26, 6: 484–494, 2017.
5. Vencovský, J. Polymyozitida. *Inter med praxi* 17, 3: 141–145, 2015.

MUDR. LUCIE HOZNAUEROVÁ
Pneumologické klinika 1. LF UK a FTN Praha
Thomayerova 814/5
140 00 Praha 4
e-mail: lucie.hoznauerova@ftn.cz

GRAZAX

Reálná klinická praxe ve shodě s výsledky randomizovaných klinických studií

Subkutánní (SCIT) i sublinguální (SLIT) alergenová imunoterapie patří k léčebným metodám s prokázanou účinností u pacientů s alergickou rinitidou (AR) a/nebo asthma bronchiale alergického fenotypu. Pro terapii pomocí alergenové imunoterapie je k dispozici řada národních i mezinárodních guidelines, mezi aktuální a respektovaná patří i mezinárodní doporučení ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), jejíž předchozí verze (ARIA 2019) byla adaptována i v českém národním prostředí.⁷

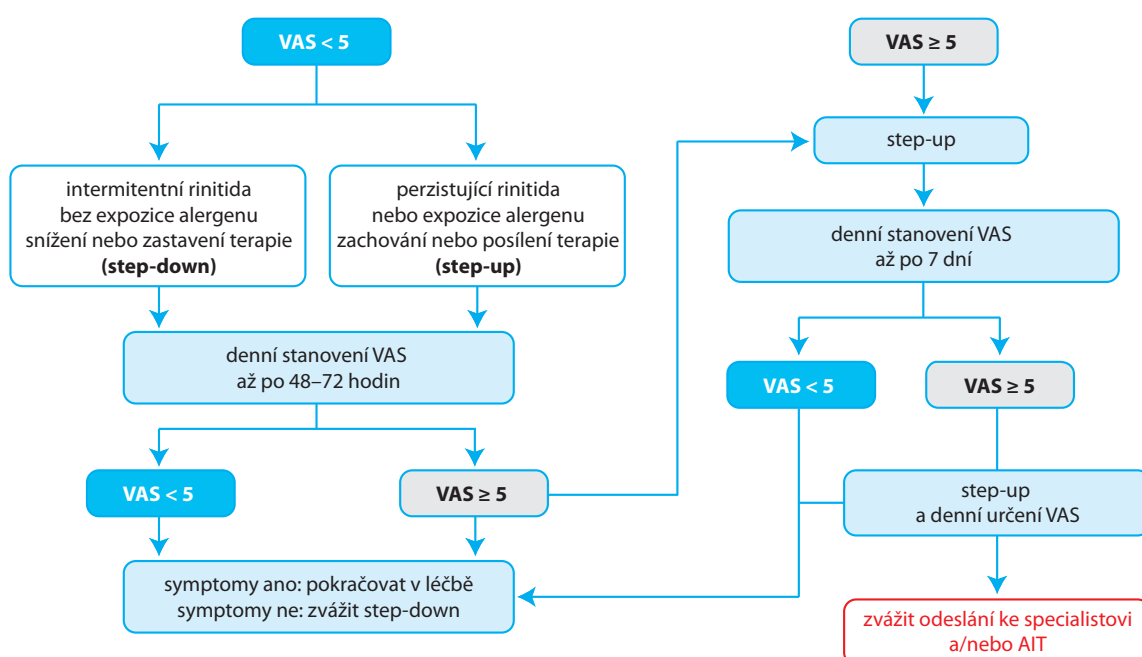
Alergenovou imunoterapii předepisuje a provádí v České republice odborníci specializace oboru alergologie a klinická imunologie. Indikace této terapie musí být přísně individuální, založená na důkladném vyšetření pacienta a posouzení jeho vhodnosti k této terapii. Nezbytností je dobrá spolupráce nemocného s lékařem. Doporučení ARIA^{7,16} udávají několik hlavních podmínek k indikaci této terapie:

- Přesné stanovení diagnózy a anamnéza alergických potíží. Kauzalita alergenu by měla být prokázána kožními testy nebo vyšetřením sIgE, ev. komponentovou diagnostikou. Může být vhodné doplnění také provokačního testu příslušným alergenem.
- Potvrzení indikace dle diagnózy: alergická rinitida, konjunktivitida a/nebo alergické astma.

- Symptomy onemocnění jsou způsobeny dominantně expozicí relevantního alergenu.
- Pacient je nedostatečně kontrolován (příznaky) navzdory farmakoterapii a dobré adherenci k léčbě. K tomuto kritériu jsou nově (ARIA-EAACI 2021) definovány další případy a výjimky, kdy není potřeba naplnit toto kritérium. Jedná se především o nepříjemné nežádoucí účinky symptomatické léčby, středně těžkou alergickou rinitidu s těžkým astmatem v pylové sezóně a tzv. „thunderstorm“ astma.
- Pro výběr pacientů je přínosné využít mobilní technologie.
- Terapeutický alergen by měl mít účinnost a bezpečnost prokázanu kvalitními studiemi.
- Potřebný je konsensus ošetřujícího lékaře a pacienta, souhlas pacienta s AIT a jeho edukace.

Nejnovější ARIA-EAACI doporučení (2021) kladou důraz na stratifikaci pacienta a výběr vhodných kandidátů pro AIT. S tímto cílem přinášejí nové algoritmy intenzifikace farmakologické léčby a nasazení AIT u dospělých a dospívajících pacientů (step-up a step-down strategy) podle úrovně kontroly rinitidy (s využitím hodnocení pomocí VAS škály pacienty), které mají ošetřujícím lékařům zjednodušit rozhodnutí o nasazování AIT a odeslání pacienta ke specialistovi (viz schéma 1). Samo-

Schéma 1: Rozhodovací algoritmus step-up a step-down strategie léčby v doporučení ARIA-EAACI 2021¹⁶



statné schéma má v tomto doporučení také algoritmus terapie pacienta s alergickým astmatem.¹⁶

U dětských pacientů tato doporučení zdůrazňují, že AIT je účinná léčba s dlouhodobým benefitem i po ukončení terapie – může oddálit vznik astmatu nebo zabránit jeho nástupu. AIT může být iniciována u dětí se středně těžkou až těžkou alergickou rinitidou, která není kontrolována medikamentózní léčbou dle aktuálních doporučení.¹⁶

Sublinguální AIT GRAZAX

Mezi přípravky alergenové terapie podávané sublinguálně a dostupné v České republice patří přípravek GRAZAX 75 000 SQ-T perorální lyofilizát. Jde o standardizovaný alergenový extrakt z travního pylu bojínku lučního (*Phleum pratense*). Indikován je pro onemocnění modifikující léčbu rinitidy a konjunktivitidy vyvolané travním pylem u dospělých pacientů a dětí (starších 5 let) s klinicky významnými příznaky a diagnostikované pozitivním kožním prick testem a/nebo specifickým IgE testem na travní pyl.⁸

Doporučuje se započít léčbu nejméně čtyři měsíce před očekávaným začátkem sezóny travního pylu a pokračovat v ní v průběhu celé sezóny. Pro dlouhodobou účinnost a účinek modifikující onemocnění se doporučuje pokračovat v denní léčbě po dobu tří po sobě jdoucích let. Podává se denně, sublinguálně. První dávka by měla být užita pod dohledem lékaře.⁸

Klinické studie fáze III klinického zkoušení

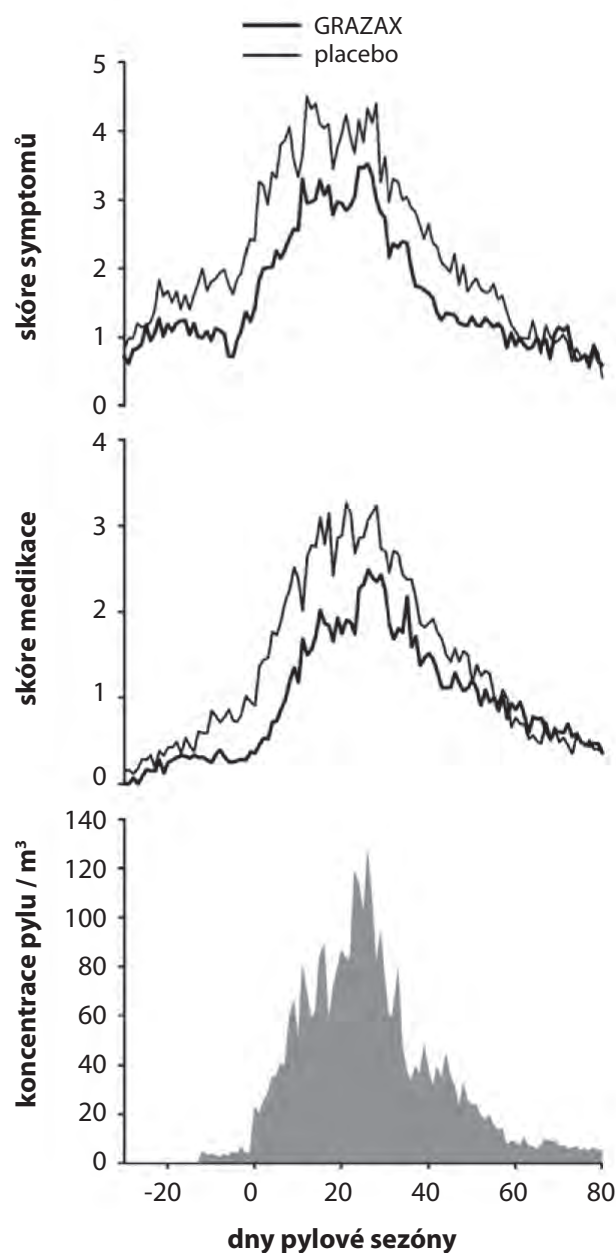
Klinická studie **GT-08**, jež reprezentovala sledování účinnosti a bezpečnosti ve fázi III klinického zkoušení u dospělých pacientů s alergickou rinokonjunktivitidou vyvolanou travním pylem, byla publikována již v roce 2006.

Jednalo se o mezinárodní a multicentrickou (51 center v 8 zemích), dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou klinickou studii v trvání tří let s následným dvouletým follow-up.

Ve studii bylo zařazeno 634 dospělých pacientů s anamnézou rinokonjunktivitidy vyvolané travním pylem s trváním nejméně dva roky a potvrzenou IgE senzitivitou pomocí prick testu nebo sIgE. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání placebo nebo sublinguálních tablet GRAZAX. Léčba byla zahájena nejméně 16 týdnů před očekávaným začátkem pylové sezóny a bylo v ní pokračováno po celý rok.¹⁰

Účinnost byla hodnocena na základě průměrného denního skóre příznaků rinokonjunktivitidy a skóre medikace během jedné sezóny travního pylu. Příznaky rinokonjunktivitidy byly hodnoceny denně na stupnici od 0 do 3 bodů (0 žádné příznaky, 1 mírné, 2 středně těžké, 3 závažné příznaky) a hodnocena byla rýma, ucpaný nos, kýchání, svědění nosu, zčervenání/svědění očí a slzení. Pacienti měli volný přístup k úlevové/záchrané medikaci pro léčbu těchto příznaků (desloratadin, budesonid v nosním spreji, prednison p.o.). Užití desloratadinu v dávce 5 mg bylo přiřazeno 6 bodů, dávka budesonidu (maximálně 2 vstříky 2× denně) 1 bodem za vstřík a 5 mg prednisonu

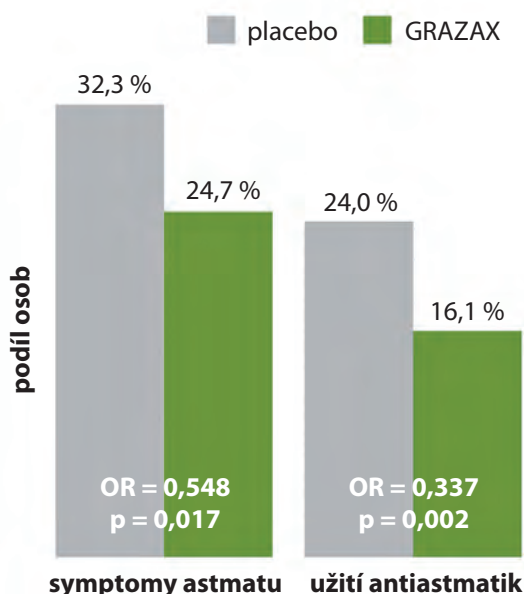
Obr. 1: Skóre příznaků a medikace rinokonjunktivitidy ve studii GT-08¹⁰



1,6 body. Konečné skóre bylo vypočteno jako průměr denních skóre za celou pylovou sezónu prvního roku podávání. Také byl vyhodnocen počet bezpříznakových dnů (skóre příznaků 2 nebo méně a žádná medikace) a symptomy vyhodnoceny pomocí klasické vizuální analogové škály s rozsahem 0–100.¹⁰

SIT přípravkem GRAZAX ukázala ve srovnání s placebem 30% redukci skóre symptomů rinokonjunktivitidy ($p < 0,0001$) a 38% redukci skóre medikace ($p < 0,0001$). Aktivně léčení pacienti měli v sezóně v průměru 53 % bezpříznakových dní, pacienti ve skupině s placebem 44 % ($p < 0,001$). Stejně tak byl statisticky signifikantní rozdíl ve prospěch pacientů užívajících SLIT při hodnocení pomocí VAS skóre příznaků (o 31 %, $p < 0,0001$).

Obr. 2: Příznaky astmatu a užití antiastmatické medikace během dvouletého follow-up studie GT-21¹⁴



Nežádoucí účinky zahrnovaly především mírné svědění a otok v ústech, byly dobře tolerovány a k vysazení léčby vedly u méně než 4 % účastníků. Nevyskytly se žádné závažné vedlejší účinky ani závažné systémové účinky léčby.¹⁰

Multicentrická (26 center v Německu), randomizovaná, dvojité zaslepená a placebem kontrolovaná studie (GT-12), která v rámci fáze III klinického zkoušení hodnotila bezpečnost a efektivitu SIT GRAZAX v ovlivnění příznaků **alergické rinokonjunktivitidy u dětí**, byla publikována v roce 2009.

Studie zahrnula celkem 238 dětí ve věku 5–16 let s rinokonjunktivitidou vyvolanou alergií na pyl trav, a to u dětí s astmatem i bez astmatu.^{11,12}

Dětští pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání přípravku GRAZAX nebo placebo a léčba byla zahájena 8–23 týdnů před začátkem pylové sezóny trav. I v této studii bylo primárním sledovaným cílem studie skóre příznaků rinokonjunktivitidy a skóre medikace.

Skórovací stupnice příznaků byla stejná (0–3) jako ve studii GT-06, hodnoceno bylo celkem 10 symptomů (4 nazální a 2 oční příznaky rinokonjunktivitdy a 4 příznaky astmatu – kašel, dyspnoe, sípot, námahou indukované astma). Pro ovlivnění příznaků alergie měli pacienti k dispozici loratadin tbl, levokabastin oční kapky, budesonid nosní sprej, salbutamol sprej, flutikason inhaler, prednison tbl. I v této studii bylo skóre počítáno jako průměr denních skóre za celou pylovou sezónu.^{11,12}

Skóre příznaků rinokonjunktivitidy bylo ve skupině s aktivní léčbou za celou pylovou sezónu redukováno o 24 % oproti placebo, pokud bychom vypočítali rozdíl pro vrchol pylové sezóny, činil byl 28 %, redukovány byly jak nosní, tak oční symptomy rinokonjunktivitidy.

Relativní rozdíl ve skóre užití medikace činil 34 % (za celou sezónu), resp. 65 % (pro vrchol sezóny) ve prospěch aktivně léčené skupiny oproti placebo.^{11,12}

Osoby, které dosáhly v průběhu pylové sezóny více než 50 % dnů bez příznaků (žádné užití medikace a skóre příznaků do 2), byly hodnoceny jako subjekty s vynikající kontrolou rinokonjunktivitidy, ve skupině užívající GRAZAX jich bylo 56 % a ve skupině na placebo 40 %.^{11,12}

Medián skóre příznaků astmatu byl v aktivně léčené skupině snížen oproti placebo o 64 % (o 81 % pro vrchol sezóny). Rozdíly v hodnocení symptomů rinokonjunktivitidy i astmatu byly statisticky signifikantní.^{11,12}

Imunologická odpověď byla u dětí podobná jako u dospělých. Nejčastějším nežádoucím účinkem bylo svědění úst (rozdíl 32 % vs. 2 %). Nebyl zaznamenán žádný závažný nežádoucí účinek spojený s léčbou.¹²

Studie GT-21 sledovala u 812 dětských pacientů ve věku 5–12 let s anamnézou **alergické rinokonjunktivitidy**, ale **bez přítomnosti astmatu**, vývoj příznaků alergické rinokonjunktivitidy i astmatu a také rozvoj diagnózy astmatu. Přestože byl prokázán jenom numerický rozdíl v době do výskytu astmatu podle předem daných klinických kritérií založených na poškození plicních funkcí, bylo v aktivně léčené skupině (GRAZAX) této studie dosaženo nejen **signifikantní snížení příznaků rinokonjunktivitidy** (o 22–30 %, $p < 0,005$) a skóre medikace rinokonjunktivitidy (v 5. roce o 27 % proti placebo, $p < 0,001$) **v dlouhodobém horizontu**, ale také významné snížení příznaků astmatu a užívání léků na astma. V 5. roce studie byl rozdíl v podílu dětí, které měly vyjádřeny **symptomy astmatu** nebo **užívali antiastmatickou medikaci** signifikantně nižší ve skupině léčené SIT GRAZAX než ve skupině s placebem (OR 0,66, $p = 0,036$).^{13,14}

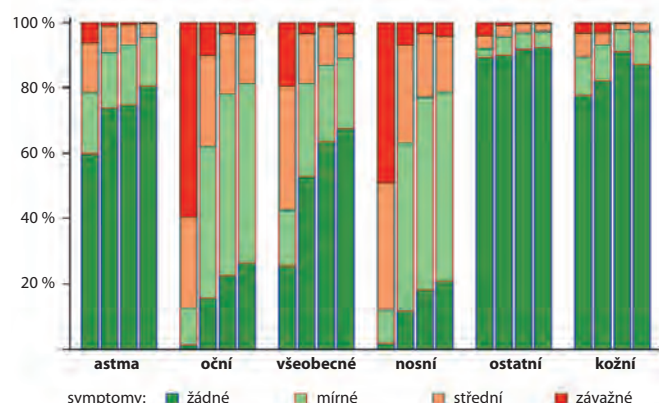
GRAZAX – účinnost a adherence k léčbě v reálné klinické praxi

Výsledky zjištěné v randomizovaných klinických studiích na selektované populaci pacientů je třeba dokladovat také v reálné praxi. Adherence pacientů k léčbě pomocí SIT je zásadní pro terapeutickou úspěšnost této léčby. Sledovat adherenci k léčbě, kvalitu života, bezpečnost a snášenlivost terapie přípravkem GRAZAX u dospělých a dětí starších pěti let ve třech po sobě následujících letech užívání si vzala za cíl neintervenci, prospektivní, observační a otevřená studie z reálné klinické praxe.

Ve studii bylo zařazeno celkem 399 pacientů (236 dospělých a 163 dětí). Na počátku studie měli všichni pacienti středně závažné až závažné oční a nosní symptomy alergické rinokonjunktivitidy, 31 % mělo astma (v pylové sezóně trav). 55 % všech pacientů dokončilo celou tříletou studii, v případě dětských pacientů se jednalo o 69 %.¹

Většina pacientů v intention to treat populaci (tedy ze všech zařazených) užívala medikaci 6–7krát týdně. 94,9 % pacientů v prvním měsíci, 81,3 % po třetí pylové sezóně. V pediatrické části populace byla adherence ještě vyšší, 97,1 % po prvním měsíci, 92,1 % po první sezóně, 92 % po druhé sezóně a 83,1 % po třech letech léčby. V případě hodnocení per protocol populace (tedy osob, které dokončily celé tři roky léčby) byla adherence k léčbě 98,2 % po prvním měsíci a 88,9 % po třech letech.

Obr. 3: Ovlivnění symptomů ve studii z reálné klinické praxe¹



Jednotlivé sloupce reprezentují vstupní údaje, návštěvu po 1, 2 a 3 letech trvání studie.

I v reálné klinické praxi tak byla dosažena vysoká míra adherence užívání této SLIT.¹

I v reálné klinické praxi, dokumentované v této studii, byla potvrzena vysoká míra ovlivnění příznaků alergické rinokonjunktivitidy, stejně jako byla pozorována redukce symptomů astmatu a alergických projevů na kůži (viz obr. 3). Doloženo bylo také zlepšení kvality života u dětí i dospělých.¹

Literatura

- Kiotseridis, H., Arvidsson, P., Backer, V. et al. Adherence and quality of life in adults and children during 3-years of SLIT treatment with Grazax – a real life study. *NPJ Prim Care Respir Med* 28, 4: 2–8, 2018.
- Efficacy and safety of grass sublingual tablet in adults (P05238 AM3). NCT00562159. ClinicalTrials.gov (online: www.clinicaltrials.gov) [cit. 28. 1. 2022]
- Nelson, H. S., Nolte, H., Creticos, P. et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. *J Allergy Clin Immunol* 127, 1: 72–80, 2011.
- Hébert, J., Blaiss, M., Waserman, S. et al. The efficacy and safety of the Timothy grass allergy sublingual immunotherapy tablet in Canadian adults and children. *Allergy Asthma Clin Immunol* 10, 1: 53, 2014.
- Efficacy and safety of grass sublingual tablet in children and adolescents (P05239 AM3). NCT00550550. ClinicalTrials.gov (online: www.clinicaltrials.gov) [cit. 28. 1. 2022]
- Blaiss, M., Maloney, J., Nolte, H. et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 127, 1: 64–71, 2011.
- Bousquet, J., Schünemann, H. J., Togias, A. et al.; ARIA study group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guideline for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol* 9: 44, 2019.
- GRAZAX 75 000 SQ-T perorální lyofilizát. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 28. 1. 2022]
- A Trial of the ALK Grass tablet in subjects with hayfever. NCT00227279. ClinicalTrials.gov (online: www.clinicaltrials.gov) [cit. 28. 1. 2022]
- Dahl, R., Kapp, A., Colombo, G. et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 118, 2: 434–440, 2006.
- Efficacy and safety of Grazax in children. NCT00408616. ClinicalTrials.gov (online: www.clinicaltrials.gov) [cit. 28. 1. 2022]
- Bufe, A., Eberle, P., Frenke-Beckmann, E. et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 123, 1: 167–173, 2009.
- Grazax asthma prevention (GAP). NCT01061203. ClinicalTrials.gov (online: www.clinicaltrials.gov) [cit. 28. 1. 2022]
- Valovirta, E., Petersen, T. H., Piotrowska, T. et al; GAP Investigators. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 141, 2: 529–538, 2018.
- Wessel, F., Chartier, A., Meunier, J.-P., Magnan, A. Safety and tolerability of an SQ-standardized GRAss ALlergy immunotherapy tablet (GRAZAX) in real-life setting for three consecutive seasons – the GRAAL trial. *Clin Drug Invest* 32, 7: 451–463, 2012.
- Bousquet, J., Pfaar, O., Agache, I. et al. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy. *Clin Transl Allergy* 11, 4: e12014, 2021.

BCG pneumonitida jako komplikace podání BCG vakcíny

Tomáš Kratochvíl, Kristián Brat

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno

Souhrn

Respirační symptomy a alterace celkového stavu u pacientů léčených na uroteliální karcinom *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vakcínou by měly být dávány do souvislosti s podáním této vakcíny. Může se jednat sice o vzácnou, ale známou komplikaci – BCGitis. V této kazuistice uvádíme případ staršího muže s granulomatózním zánětem plic, u kterého se BCG pneumonitida rozvinula. Dále je v článku uveden diagnostický proces tohoto onemocnění a terapie z pohledu pneumologa.

Summary

BCG pneumonitis as a complication of the BCG vaccine

Respiratory symptoms and alterations of the general condition of patients treated for urothelial cancer with the BCG vaccine should be associated with the administration of this vaccine. The diagnosis may be a rare but well-known complication – BCGitis. In this case report, we describe the case of an elderly man with granulomatous pneumonia who developed BCG pneumonitis. Furthermore, the article presents the process of diagnosing this disease and therapy methods from the point of view of a pulmonologist.

Klíčová slova

- BCG
- BCGitis
- BCG vakcína
- pneumonitis polékové poškození
- nežádoucí účinky
- vakcína

Keywords

- BCG
- BCGitis
- BCG vaccine
- drug-induced interstitial lung disease
- side effects
- vaccine

Úvod

BCG vakcína je živá lyofilizovaná vakcína, připravená z atenuovaného kmene *Mycobacterium bovis*, který si uchovává minimální invazivní vlastnosti při zachované antigenicitě. V současnosti se používá při očkování proti tuberkulóze (TBC) u dětí z rizikových skupin, u dětí, jejichž rodiče očkování proti TBC požadují, a v urologii od roku 1976 při terapii určitých stadií karcinomu močového měchýře.^{1,2}

Systémové komplikace ve formě BCGitidy (= *diseminovaná infekce Mycobacterium bovis BCG v důsledku podání vakcíny*) jsou vzácné. Incidence BCGitis po intravezikálním podání se pohybuje od 0,4 % do 2,3 %.^{3,4} Mortalita tohoto onemocnění dle Cabase et al. je 5,4 %.³ BCGitis může postihovat téměř jakýkoli orgánový systém. V případě pneumonitidy se ve své podstatě jedná o polékové poškození plic a intersticiální plicní proces v širším slova významu.

Kazuistika

76letý pacient byl odeslán praktickým lékařem na interní ambulanci pro 14 dní trvající febrilie, nechutenství a bolest hlavy. Pro zvýšené parametry zánětu mu byla nasazena empirická antibiotická terapie co-amoxicilinem, při které došlo k dalšímu

vzestupu zánětlivých parametrů (CRP 146 mg/l, leukocyty 10 tis./μl). Pacient měl v osobní anamnéze neinvazivní high-grade papilární uroteliální karcinom močového měchýře v léčbě (st.p. transuretrální resekci tumoru močového měchýře (TUR) a podání šesti dávek BCG vakcíny intravezikálně, poslední aplikace v září 2021), kouření 5–10 cigaret/den (dříve 20 cigaret/den), úbytek hmotnosti 5 kg za poslední dva týdny. Pro tyto potíže byl přijat na spádovou interní kliniku k antibiotické léčbě infektu nejasného origa. Na vstupním rentgenu (RTG) hrudníku radiolog popsal retikulonodulární kresbu splyvavého charakteru v dolních polích (obr. 1), internisté antibiotika empiricky eskalovali na dvojkombinaci cefotaxim + klarithromycin. Dále byla u pacienta prokázána hluboká žilní trombóza venae tibiales posteriores levé dolní končetiny, a proto byla do medikace přidána antikoagulační terapie nízkomolekulárním heparinem. Pro RTG nález bylo provedeno pneumologické konzilium, při kterém pneumolog doplnil osobní anamnézu: potíže vznikly po šesté aplikaci BCG vakcíny, febrilie se vyskytují především ve večerních hodinách. Pacient si dále stěžoval na extenzivní noční pocení, slabost, zimnice a bolest hlavy (hemikranie). Kašel a dušnost neměl. Bylo vysloveno podezření na BCGitis s plicním poškozením, možná incipientní BCG meningitis. Pacienta jsme přijali na naši kliniku a doplnili high-resolutin computed tomography (HRCT) hrudníku (obr. 2),

Obr. 1: RTG s+p (29. 9. 2021) – retikulonodulární kresba převážně v dolních polích



Zdroj obrázku: archiv autora

Obr. 2: HRCT hrudníku (1. 10. 2021) – mikronodularity difúzně, infiltrace v pravém dolním laloku



Zdroj obrázku: archiv autora

Obr. 3: LD CT plic (31. 3. 2021) bez patologie



Zdroj obrázku: archiv autora

kde byl radiology popsán difúzní mikronodulární proces, který na CT v březnu 2021 (obr. 3) nebyl patrný. Dále byla vpravo dorzobazálně zachycena nevelká infiltrace, drobný pleurální výpotek, nespecifické nodulární ložisko o velikosti 1 cm v horním laloku levé plicе a několik drobných sklerotických nespecifických lézí žebër (v květnu 2021 byla scintigrafie skeletu bez metastatického postižení). V rámci diferenciální diagnostiky plicního nálezu bylo provedeno bronchoskopické vyšetření, kde byl makroskopicky přítomen fyziologický nálezu, kultivace bronchoalveolární tekutiny (BALTe) vyloučila oportunní i specifické infekce (bakteriologie, glukan, galaktomanan, pneumocysty – vše negativní, *M. tuberculosis* – mikroskopicky negativní, kultivace po osmi týdnech negativní), histologicky byl z transbronchiální biopsie prokázán nekaseifikující granulom v plicním parenchymu, barvení na acidorezistentní tyčky nebyla provedena. Stav pacienta jsme vyhodnotili jako BCG indukovanou pneumonitidu s bakteriální superinfekcí (laboratorní i klinický efekt podávaných ATB), a proto jsme také zahájili antituberkulózní terapii v kombinaci isoniazid (H), rifampicin (R), ethambutol (E) (HRE), kterou pacient dobře toleroval. Došlo k celkovému zlepšení jeho klinického stavu, ústupu febrilií i bolesti hlavy a pacient byl následně propuštěn domů a k ambulantní kontrole.

Počátkem listopadu 2021 nicméně přišel do naší všeobecné ambulance pro opětovné febrilie, bolesti hlavy, zimnice a pocení, nově udával námahovou dušnost (zadýchal se při chůzi po pár krocích), znovu ho trápilo velké nechutenství. Objektivně při přijetí k hospitalizaci byl normosaturovaný (SpO_2 96 %), při mluvení se lehce zadýchal, poslechově byly oboustranně slyšitelné nepřívzvučné chrupky. Srdeční akce byla pravidelná, dolní končetiny bez otoků. Laboratorně byly opět elevovány parametry zánětu (CRP 130 mg/l, leukocyty $12 \times 10^9/l$, D-dimery 2,69 µg/ml). Vzhledem k dušnosti byla i přes nasazenou a pravděpodobně účinnou antikoagulační terapii provedena CT angiografie plicnice, kde byla vyloučena plicní embolie, nálezu v parenchymu byl beze změn. Stav jsme uzavřeli jako infekci dolních cest dýchacích (empiricky nasazena ATB cefuroxim-axetil) a „B symptomy“ při základním onemocnění. Potíže přetrvávaly, ale laboratorní parametry zánětu poklesly, proto byl pacient po několika dnech propuštěn domů.

Při plánované kontrole po měsíci (v prosinci 2021) byl pacient již bez potíží, léčbu antituberkulotiky toleroval dobře (subjektivně i laboratorně). Na kontrolním RTG hrudníku byla patrná jemná regrese drobně ložiskových stínků. Urologicky je dosud sledován, bez lokální recidivy tumoru.

Diskuse

V současné době jsou komplikace podání BCG vakcínou očekávatelné pouze u malých dětí a dospělých léčených na uroteliální karcinom (splnění indikace). Anamnesticky je tedy nutné pátrat po těchto informacích. Systémové komplikace (nejčastěji pneumonitida, hepatitida) se dostavují obvykle po několika dnech až týdnech od poslední instilace BCG, jsou známé ale i případy, kdy se BCGitis manifestovala až po několika letech.³ Nejzávažnější komplikací je BCG sepse, která vyžaduje intenzivní péči.

U námi prezentovaného pacienta bylo na prvním místě v rámci diferenciální diagnostiky nutné vyloučení mikrometastáz. V úvahu připadal také granulomatózní proces jiné etiologie (např. sarkoidóza). Pro bolesti hlavy přicházelo v úvahu i provedení lumbální punkce s kultivací mozkomíšního moku a vyšetřením PCR pro vyloučení BCG meningitis, symptomy pacienta ale při léčbě promptně odezněly, proto jsme toto vyšetření již neprováděli.

Při podezření na BCGitis je tedy důležité vyloučit jiné onemocnění a řídit se nálezy potvrzujícími diagnózu – v našem případě šlo především o histologický průkaz granulomatózního zánětu. Nápomocným vodítkem bývá přímý průkaz agens, které se ovšem nemusí podařit zachytit – mikroskopické, kulturační a PCR (polymerázová řetězová reakce) vyšetření na mykobakteria (sputum, BAL, biotický vzorek). Při letmém zhodnocení několika dostupných českých kazuistik se jeví, že přímý průkaz mykobakterií je častější u dětí.^{6,7,9,10}

Terapie BCGitis trvá šest měsíců, iniciační fáze probíhá dva měsíce ve složení HRE (*M. bovis* je primárně rezistentní na pyrazinamid (Z)), následují čtyři měsíce v režimu HR. Jako lék druhé volby mohou být při neúčinnosti nebo kontraindikaci podávání antituberkulotik zváženy fluorochinolony.⁴ Důležité jsou pravidelné kontroly včetně zobrazovacích vyšetření a hodnocení nežádoucích účinků léčby. U námi prezentovaného pacienta paralelně dále probíhá sledování urologem.

Závěr

Komplikace podání BCG vakcíny jsou sice vzácné, ale jak u dětských, tak u dospělých pacientů (mužů léčených na uroteliální karcinom) je potřebné na ně nezapomínat. Systémové onemocnění může totiž přejít do život ohrožující BCG sepse. K podání BCG vakcíny je proto nutné podepsat informovaný souhlas, kde musí být tato rizika explicitně vyjmenována.⁸ V rámci diferenciální diagnostiky je nutné vyloučit jinou etiologii obtíží a pokud možno časně zahájit specifickou léčbu.

Závěrem lze konstatovat, že vzhledem k vzácnému výskytu chybí jednoznačná doporučení České pneumologické i Evropské respirační společnosti ohledně diagnostiky a léčby tohoto

onemocnění. Jako i v případech jiných vzácných komplikací je nezbytná mezioborová spolupráce (urolog, pneumolog, mikrobiolog, radiolog, intenzivist, aj.).

Literatura

1. Kolek, V., Kašák, V., Vašáková, M. Pneumologie. 3. rozšířené vydání. Praha: Maxdorf, 2017.
2. Naudžiūnas, A., Juškaitė, R., Žiaugrytė, I. et al. Tuberculosis complications after BCG treatment for urinary bladder cancer. *Medicina* 48, 11: 563–565, 2012.
3. Cabas, P., Rizzo, M., Giuffrè, M. et al. BCG infection (BCGitis) following intravesical instillation for bladder cancer and time interval between treatment and presentation: A systematic review. *Urol Oncol* 39, 2: 85–92, 2021.
4. Pérez-Jacoiste Asín, M. A., Fernández-Ruiz, M., López-Medrano, F. et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer: incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 93, 17: 236–254, 2014.
5. Brausi, M., Oddens, J., Sylvester, R. et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur urol* 65, 1: 69–76, 2014.
6. Krépela, K. Komplikace po BCG vakcinaci. *Stud Pneumol Ptiseol* 67, 1: 26–30, 2007.
7. Horová, B. BCGitida kyčelního kloubu ročního dítěte. *Pediatr praxi* 15, 2: 100–102, 2014.
8. Poučení k aplikaci BCG vakcíny do močového měchýře. Fakultní nemocnice Hradec Králové (online: <http://www.cus.cz/wp-content/uploads/2013/07/aplikace-BCG-do-MM.doc>)
9. Nechanská, B., Zaplatílek, J., Pabišta, R. et al. Miliární BCG – pneumonitida: vzácná komplikace intravezikální terapie BCG. *Ces Urol* 23, 2: 140–148, 2019.
10. Hušek, P., Pacovský, J., Bureš, J., et al. Komplikace BCG intravezikální léčby – BCGitis. *Urol praxi* 20, 5: 238–241, 2019.

MUDr. TOMÁŠ KRATOCHVÍL
KNPT, Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: Kratochvil.tomas@fnbrno.cz

Cystická adenomatoidní malformace v dospělosti

Jiří Škach¹, Vít Machačka², František Stejskal³, Tomáš Vencálek⁴

¹Chirurgické oddělení, Krajská nemocnice Liberec a.s.

²Radiodiagnostické oddělení, Krajská nemocnice Liberec a.s.

³Infekční oddělení, Krajská nemocnice Liberec a.s.

⁴Plicní oddělení, Krajská nemocnice Liberec a.s.

Souhrn

Vrozená cystická adenomatoidní malformace, nověji spíše nazývaná vrozená cystická malformace dýchacích cest, je vzácná anomálie dolních dýchacích cest. Kazuistika popisuje případ pacienta s oboustranným rozsáhlým postižením plicního parenchymu, kdy bylo onemocnění diagnostikováno náhodně při hospitalizaci pro infekci covid-19. Rozsah postižení limitoval pacienta k plánovanému resekcímu výkonu, který by byl při této diagnóze preferován.

Summary

Congenital pulmonary airway malformation in adults

Congenital pulmonary airway malformation (CPAM), previously known as congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM), is a rare developmental anomaly of the lower respiratory tract. The case report describes a case of a patient with bilateral extensive lung parenchymal involvement. The disease was diagnosed at random during hospitalization for COVID-19 infection. The extent of the disability of the patient made impossible the elective resection procedure that would be preferred for this diagnosis.

Klíčová slova

- malformace
- cysta

Keywords

- malformation
- cyst

Úvod

Kongenitální plicní malformace dýchacích cest (congenital pulmonary airway malformation – CPAM), dříve též nazývaná *kongenitální cystická adenomatoidní malformace (congenital cystic adenomatoid malformation – CCAM)*, má podle posledního rozdělení Stockerem (2002) pět typů. Kolem 85 % případů je rozpoznáno do dvou let věku. Velkou část případů odhalí již ultrazvuková prenatalní diagnostika. Predominantně se objevuje postižení v dolních lalocích u dospělých. Po narození není taková predominance pozorována. Odhaduje se incidence v poměru 1 : 35 000 živě narozených. Není pozorována vyšší incidence v závislosti na pohlaví, věku nebo rase. Až 50 % cystických malformací může během těhotenství regredovat či zaniknout. Po narození již prakticky nikoli. Prenatální magnetická rezonance může odlišit plicní anomálie, jako je plicní sekvestrace, vrozený emfyzém nebo brániční hernie.

Malformace diagnostikovaná v dospělosti má typicky lobární postižení a nejčastěji se manifestuje jako bakteriální plicní infekce či absces. Jelikož kauzálním řešením je v případě malformace plicní resekce, jsou opakované antibiotické terapie až druhým nejlepším řešením, rezervovaným jen pro pacienty s kontraindikací k chirurgickému výkonu.

Nález může být asymptomatický a náhodný, nebo se projeví nespecifickými příznaky, jako jsou kašel, zejména produktivní, dušnost, bolesti na hrudi, astmatický fenomén, teplota. Na CT se objeví typický obraz intraparenchymatózní mnohočetné bublinové formace. Klasickou histologickou změnou je náhrada normálních plicních alveolů adenomatoidními hyperplastickými brochioly. Původní historická třístupňová radiologická klasifikace závislá na počtu a velikosti cystických lézí byla později rozšířena na 5 stupňů/typů (0–IV dle Stockera). Typ 0 je ale velmi těžké odlišit od bronhogenní cisty, též pochází z trachey, a typ IV od pleuropulmonálního blastomu. U typu IV může hrát roli i rodinná dědičnost. Diagnóza může být potvrzena plicní biopsií. Předpokládá se, že různé typy CPAM se liší původem v různých částech dýchacích cest a vznikají v různých stadiích embryonálního plicního vývoje. CPAM z podstaty vzniku vždy nějakým způsobem komunikuje s tracheobronchiálním stromem. Jen typ IV má původ v distálních alveolech. **Typ 0** – je nejraritnější, derivuje se z velkých dýchacích cest, cysty jsou malé do 0,5 cm, postihuje celou plíci a postižené dítě umírá hned po narození.

Typ I – je nejčastější, až 70 % případů, vzniká pravděpodobně později v embryogenezi, někdy mezi 7. až 10. týdnem v distálním bronchu nebo proximálním bronchiolu. Cysty jsou typicky

tenkostěnné v průměru od 2–10 cm, solitární i vícečetné, většinou se omezují na jeden plicní lalok a mají nízký maligní potenciál. Větší cysty se projevují většinou respiračním stresem již po narození, menší až později infekční komplikací.

Typ II – do 20 % případů, tvořen mnohočetnými cystami o velikosti 0,5–2 cm, mezi nimiž jsou i okrsky solidní plicní tkáň. Výstelka neobsahuje nikdy mukózní buňky, stěna nikdy chrupavku. Neprojevuje se plicním stresem z mass efektu, tento typ se až v 60 % případů sdružuje ještě s nějakou další malformací (trachea, jícen, ledviny, střeva, srdce, CNS, kosti), objeví se často až jako vedlejší nález těchto anomálií, nemalignizuje. Extralobární plicní sekvestry mohou vypadat podobně, liší se ale často systémovým cévním zásobením.

Typ III – do 10 % případů, cysty jsou různé velké, postihují kompletně jeden i více laloků. Postižené děti umírají většinou brzy po narození. Bývá směs cyst a solidní tkáň, nemalignizuje, tento typ se objevuje výrazně častěji u mužského pohlaví.

Typ IV – do 10 % případů, cysty mají největší rozměr kolem 7 cm, mají vyšší maligní potenciál, asociují se s pleuropulmonálním blastomem, často se manifestují pneumotoraxem. Každá CPAM s projevem pneumotoraxu by měla být podezřelá z maligního potenciálu. Syndrom familiárního pleuropulmonálního blastomu je asociován s polycystózou ledvin, polypózou tenkého střeva, nodózní strumou, spontánním pneumotoraxem a jinou dětskou extrapulmonální malignitou.

Kazuistika

Pacient ve věku 42 let turecké národnosti žijící dlouhodobě v ČR, se značnou jazykovou bariérou, živící se provozem stánku s občerstvením, byl přivezen pro dušnost kamarádem na urgentní příjem krajské nemocnice v době druhé vlny covid-19 pandemie. Čtyři dny předtím byl vyšetřen a zaléčen pro kašel a teploty na pohotovosti se závěrem exacerbace chronického astmatu s negativním antigenním testem. Byla nasazena perorální antibiotika. Pacient doposud nebyl dispenzarizován ani praktickým lékařem, ani pneumologem. Občas užíval inhalačně přípravek se salbutamolem. V lékařských záznamech byl jen dva roky starý záznam z pohotovosti o přeléčení respiračního infektu. Předepsaná antibiotika ale před hospitalizací nebral. Dříve kouřil cigarety, v době příjmu již údajně několik let nekouřil.

Vstupní saturace kyslíkem byla u obézního pacienta nativně 90 %. Byl proveden antigenní test na průkaz covid-19 s pozitivním výsledkem a následně pozitivita infekce potvrzena metodou polymerázové řetězové reakce (PCR). Výsledky kompletního vstupního laboratorního vyšetření byly bez jiné patologie než mírné elevace C-reaktivního proteinu (CRP) 40 mg/l. Vstupně byl proveden skiagram srdce a plic s nálezem tenkostěnných cystických projasnění v obou plicních křídlech, některá s hladinou, do velikosti 5 cm. V diferenciální diagnóze bylo rentgenologem pomýšeno na lymfangoileiomyomatózu, bronchiektázie, cystickou fibromatózu, histiocytózu X, aspergilózu. Zároveň bylo doporučeno doplnění CT vyšetření (obr. 1). Dle doplněného CT byl nález upřesněn: Vícečetné dutiny v obou plicních křídlech nejspíše odpovídající vakovitým bronchiek-

Obr. 1: Standardní RTG snímek plic vstoje



Zdroj obrázku: archiv autorů

táziím, vyplněným sekretem. Vícečetné plicní infiltráty oboustranně distribucí odpovídající změnám při covidové infekci. Vícečetné uzliny v mediastinu. Břišní orgány a retroperitoneum bez jasné patologie (obr. 2–5).

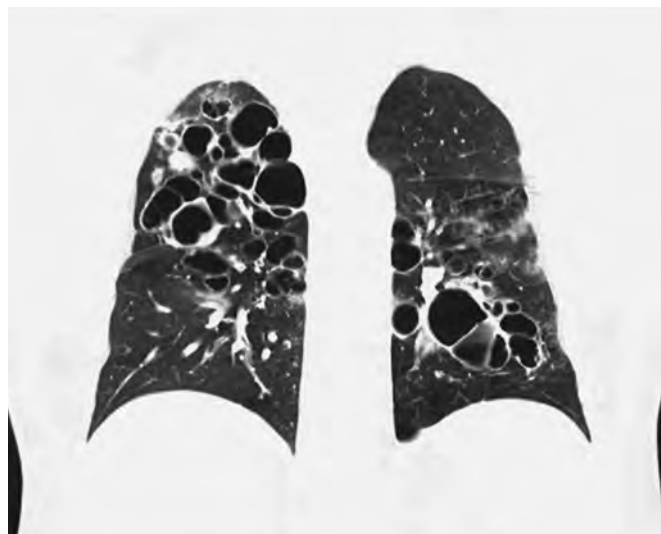
Pacient byl přijat na infekční oddělení, kde bylo tou dobou zřízeno „covidárium“, a podstoupil standardní léčbu covidového pacienta poplatnou své době (bronchodilatace, kortikoidy intravenózně, antitusika, nízkomolekulární heparin (LMWH) ve vyšší profylaktické dávce, 2 transfuzní jednotky (TU) rekonvalescentní plazmy, standardní oxygenoterapie). U pacienta byl proveden quantiferon-test s negativním výsledkem. Také vyšetření na tkáňové helmintózy neprokázalo pozitivitu. Spirometrické vyšetření prokázalo středně těžkou obstrukční ventilační poruchu, středně těžkou hyperinflaci, vysoké odpory dýchacích cest a plicní difúzi v normě (FEV₁ 51 %, VC 76 %, Tiff 52 %, MEF₅₀ 23 %, TLC 106 %, RV 188 %, TL_{CO} 98 % n.h.). Vzhledem k postižení pravého horního i dolního laloku a také celého levého dolního laloku plicí a funkčnímu vyšetření nebyl, není a nebude pacient dle pneumologa radikálního výkonu ve smyslu trilobektomie nikdy schopen. Proto byl po kompenzaci stavu a saturace s upravenou chronickou medikací dimitován do dispenzarizace spádové pneumologické ambulance. Na plánované kontroly se zatím nedostavil. Telefonicky sdělil, že je již více než rok bez obtíží.

Při zhoršení plicních funkcí či při remitujících infekčních komplikacích bude v budoucnu vhodné navrhnout pacientovi konzultaci stran transplantace plic.

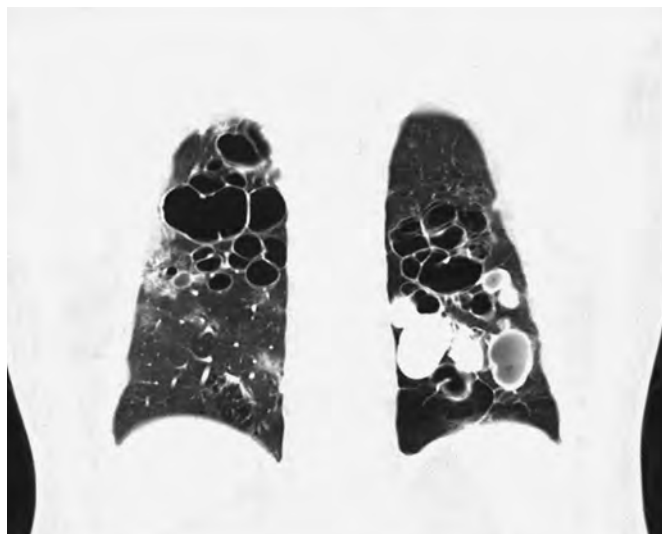
Diskuse

Terapie CPAM je nejen u dospělých kauzálně chirurgická. Radikální odstranění ve smyslu atypické (wedge) plicní resekce nebo segmentektomie je adekvátním postupem u jasně benigní

Obr. 2: Frontální řez hrudníku na CT (plicní okno) – maximální postižení dorzo-apikálně vpravo



Obr. 3: Frontální řez hrudníku na CT (plicní okno) – maximální postižení dorzo-bazálně vlevo



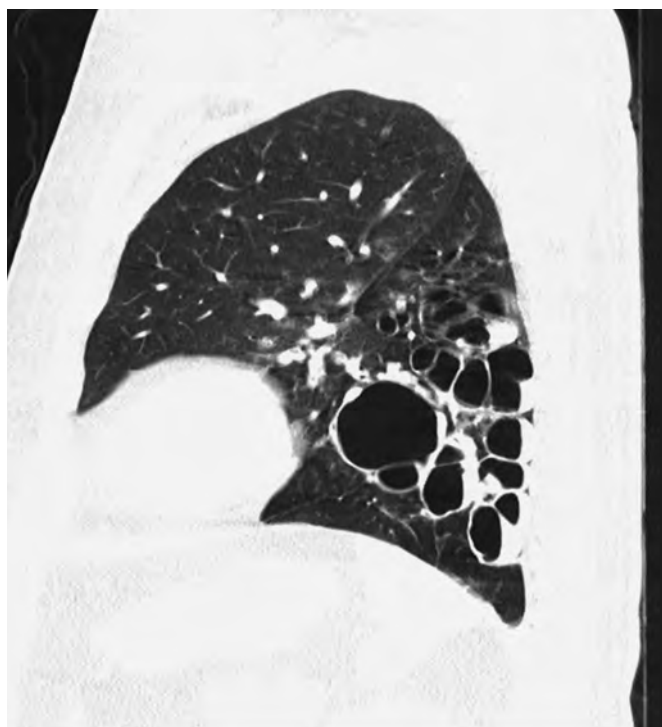
ních afekcí. Tyto indikace jsou zejména preventivní ve smyslu zánětlivých komplikací, nikoli jako potenciální odstranění prekancerózy. V případě, že se jedná o typ I nebo IV, nebo pokud má cysta solidní složku nebo fokální zesílení stěny tzv. wall thickening, je oprávněným postupem primární anatomická resekce ve smyslu lobektomie. V případě méně radikálního výkonu a následně překvapivě prokázané malignity je nutné výkon ve smyslu lobektomie dokončit ve druhé době. Preference miniinvazivních metod, jako jsou torakoskopie, je i v takových případech na místě. V případě komplikace ve smyslu pneumo-

toraxu operaci předchází reexpanzivní hrudní drenáž. V případě infekčních komplikací by měl být fokus sanován antibiotickou léčbou nebo v případě jeho abscedování též navigovanou derivační drenáží. Operační odstranění bývá pak kýžene načasováno do klidového stadia. Konzervativní postup i přes opakované antibiotické terapie zbývá jako nouzové řešení u pacientů, kteří jsou k radikálnímu výkonu chirurgickému nebo anestetickému zákroku jako takovému kontraindikováni. Při rozsáhlém postižení je možné konzultovat také s transplantačním centrem.

Obr. 4: Sagitální řez pravé plicí na CT – dominuje postižení horního a dolního laloku



Obr. 5: Sagitální řez levé plicí na CT – dominuje postižení dolního laloku



Závěr

Kongenitální malformace dýchacích cest (CPAM) diagnostikovaná v dospělosti je raritním patologickým nálezem. Klasické RTG vyšetření špatně rozliší typy I, II a IV. Specifičtější obraz má jen typ III. Více informací přináší až vyšetření CT. Důležité je zejména rozlišit léze od plicního sekvstru. Ačkoli již i hybridní léze byly popisovány.

Oboustranné postižení s manifestací až v dospělém věku je zcela raritní. Radikální operační řešení zde může být limitováno množstvím reziduálního plicního parenchymu, jako tomu bylo i v naší kazuistice. Všechny resekované léze by měly být histologicky vyšetřeny k vyloučení malignity. Nerekované léze by měly být dlouhodobě sledovány.

Literatura

1. Oermann, Ch. M. Congenital pulmonary airway malformation. UpToDate, 2021. (online: www.uptodate.com)
2. Kim, S. R., Lee, M. H., Lee, K. A. et al. A 38-year-old woman with bilateral cystic lesion in both lower lung lobes. *Chest* 140, 2: 544–548, 2011.
3. Simonsen, K. Sudden death due to bilateral spontaneous pneumothorax caused by rupture of congenital lung cysts. *Z Rechtsmed* 103, 5: 379–383, 1990.
4. Plit, M. L., Blott, J. A., Lakis, N. et al. Clinical, radiographic and lung function features of diffuse congenital cystic adenomatoid malformation of the lung in an adult. *Eur Respir J* 10, 7: 1680–1682, 1997.
5. Feng, A., Cai, H., Sun, Q. et al. Congenital cystic adenomatoid malformation of lung in adults: 2 rare cases report and review of the literature. *Diagn Pathol* 7: 37, 2012.
6. Eryigit, H., Oztas, S., Urek, S. et al. Management of acquired bronchobiliary fistula: 3 case reports and a literature review. *J Cardiothorac Surg* 2: 52, 2007.
7. Berrocal, T., Madrid, C., Novo, S. et al. Congenital anomalies of the tracheobronchial tree, lung and mediastinum: embryology, radiology and pathology. *Radiographics* 24, 1: e17, 2004.
8. Zylak, C. J., Eyler, W. R., Spizarny, D. L., Stone, Ch. H. Developmental lung anomalies in the adult: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 22, Supl. 1: s25–s43, 2002.
9. Stocker, J. T. Congenital pulmonary airway malformation – a new name for and an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Histopathology* 41: 424–430, 2002.
10. Shanmugam, G., MacArthur, K., Pollock, J. C. Congenital lung malformations – antenatal and postnatal evaluation and management. *Eur J Cardiothorac Surg* 27, 1: 45–52, 2005.
11. Duan, M., Wang, L., Cao, Y. et al. Results of surgical treatment of congenital cystic lung disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 53, 1: 61–64, 2005.
12. Sullivan, K. J., Li, M., Haworth, S. et al. Optimal age for elective surgery of asymptomatic congenital pulmonary airway malformation: a meta-analysis. *Pediatr Surg Int* 33, 6: 665–675, 2017.
13. Jelin, E. B., O'Hare, E. M., Jancelewicz, T. et al. Optimal timing for elective resection of asymptomatic congenital pulmonary airway malformations. *J Pediatr Surg* 53, 5: 1001–1005, 2018.
14. Wong, A., Vieten, D., Singh, S. et al. Long-term outcome of asymptomatic patients with congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatr Surg Int* 25, 6: 479–489, 2009.
15. Casagrande, A., Pederiva, F. Association between congenital lung malformations and lung tumors in children and adults: A systematic review. *J Thorac Oncol* 11, 11: 1837–1845, 2016.
16. West, D., Nicholson, A. G., Colquhoun, I., Pollock, J. Bronchioloalveolar carcinoma in congenital cystic adenomatoid malformation of lung. *Ann Thorac Surg* 83, 2: 687–689, 2007.
17. Zach, M. S., Eber, E. Adult outcome of congenital lower respiratory tract malformations. *Thorax* 56, 1: 65–72, 2001.
18. Cloutier, M. M., Schaffer, D. A., High, D. Congenital cystic adenomatoid malformation. *Chest* 103, 3: 761–764, 1993.

MUDr. Jiří Škach

Chirurgické oddělení, Krajská nemocnice Liberec a.s.

Husova 357/10

460 63 Liberec

e-mail: jiri.skach@nemlib.cz

Ryaltris (mometason + olopatadin) pro léčbu sezónní alergické rinitidy

Závěry klinických studií s krátkodobým podáváním

Již mezinárodní guidelines ARIA 2017 doporučovala v terapii pacientů se sezónní alergickou rýmou užití kombinace intranazálního steroidu (INS) + intranazálního antihistaminika (INAH), ev. samotného INS. Aktualizace těchto guidelines z roku 2019 konstatovala, že kombinace INS+INAH je u pacientů se středně těžkou a těžkou alergickou rinitidou účinnější než monoterapie INS a vyzdvihla rychlost nástupu účinku intranazálně podávaných antihistaminik nebo kombinací je obsahujících. Tento aspekt významně zvyšuje adherenci k léčbě. Kombinované preparáty obsahující intranazální kortikosteroidy a intranazální antihistaminika v sobě soustřeďují vyšší účinnost a současně rychlejší nástup účinku. V době vydání nových guidelines ARIA 2019 byl u nás dostupný jediný intranazální preparát kombinující kortikosteroidy a antihistaminika.^{10–12}

Od loňského roku máme k dispozici další kombinovaný přípravek určený k léčbě středně závažných až závažných nosních symptomů spojených s alergickou rýmou. Je jím přípravek obsahující mometason furoát (25 mikrogramů v dávce) a olopatadin (600 mikrogramů v dávce). Dostupný je pod názvem Ryaltris. Je určen pro dospělé a děti od 12 let s dávkováním dva vstříky do každé nosní dírky dvakrát denně.⁹

Kombinovaný přípravek obsahující olopatadin 665 µg + mometason furoát 25 µg byl pod studijním názvem GSP 301 sledován v několika klinických studiích fáze III klinického zkoušení. Studie s označením GSP 301-301, GSP 301-303, GSP 301-304 a GSP 301-305 reprezentovaly zkoumání klinické účinnosti a bezpečnosti v krátkodobém (14 dnů) i dlouhodobém (52 týdnů) užití u dospělých a dětí od 12 let (3 studie) i dětí ve věku 6–12 let (studie 301-305) se sezónní alergickou rinitidou.^{1–8}

Ryaltris v krátkodobém užití (studie GSP 301-301 a GSP 301-304)

Multicentrická (37 center v USA), dvojitě zaslepená a randomizovaná studie s označením **GSP 301-301 (NCT02631551)** testovala užití přípravku GSP 301 u 1 180 pacientů se sezónní alergickou rinitidou. Pacienti měli anamnézu tohoto onemocnění nejméně dva roky, minimální hodnota vstupního skóre rTNSS činila 8–12 bodů (v průměru kolem 10 bodů). Minimální věk pacientů pro vstup do studie byl 12 let, v průměru se pohyboval v rozmezí $39,3 \pm 15,3$ roku. Studii dokončilo 1 126 pacientů.^{3–5}

Primárním hodnoceným cílem studie byla změna průměrného 12hodinového (0–12, resp. 12–24 h) Celkového skóre nosních příznaků (rTNSS, reflective Total Nasal Symptom Score). Dále bylo sledováno Okamžité celkové skóre nosních příznaků (iTNSS, instantaneous Total Nasal Symptom Score), jednotlivé nosní symptomy, Celkové skóre očních příznaků (rTOSS, re-

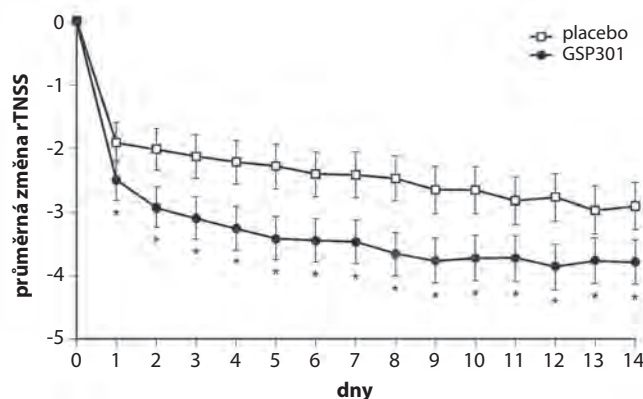
flexive Total Ocular Symptom Score) a Okamžité celkové skóre očních příznaků (iTOS, instantaneous Total Ocular Symptom Score), nástup účinku léku, Lékaři stanovené skóre nosních příznaků (PNSS, Physician-assessed Nasal Symptom Scores), kvalita života a nežádoucí účinky.^{3–5}

Pacienti sledovali nosní příznaky (překrvení nosu, výtok z nosu, svědění nosu, kýchání), oční příznaky (svědění/pálení, slzení, zčervenání) a dvakrát denně je zapisovali do deníku ve škále 0–3 body před podáním studijní medikace. Hodnoceny byly jako reflektivní (za posledních 12 hodin) a okamžité (posledních 10 minut před medikací). Skóre reflektivního hodnocení (rTNSS), resp. okamžitého hodnocení (iTNSS) nosních příznaků mohlo dosáhnout hodnoty 12 bodů, rTOSS, resp. iTOS mohlo dosáhnout hodnoty 9 bodů.^{3–5}

V rámci randomizace byli pacienti rozděleni v poměru 1 : 1 : 1 k podávání 2× denně olopatadinu 665 µg + mometasonu 25 µg (GSP301), olopatadinu 665 µg, mometasonu 25 µg, ev. placebo.^{3–5}

Za 14 dnů léčby kleslo skóre rTNSS ve skupině léčené GSP 301 z hodnoty 10,1 o průměrně 3,48 bodu. Za 14 dnů léčby tak GSP 301 zlepšil signifikantně a klinicky významně (tj. o více než 0,23 bodu) rTNSS (0–12 i 12–24 hodin) oproti placebo (-0,98, 95% CI -1,38 až -0,7, $p < 0,001$) i oproti samotnému olopatadinu (-0,61, $p = 0,003$) a přiblížil se statisticky významnému rozdílu i ve srovnání se samostatně podávaným mometasonem (-0,39, $p = 0,059$). GSP 301 signifikantně zlepšil iTNSS oproti léčbě kteroukoliv z monoterapií i vůči placebo (-0,93, 95% CI -1,28 až -0,58, $p < 0,001$). Dále bylo prokázáno signifikantní zlepšení jednotlivých nosních symptomů, rTOSS i iTOS a kvality života ve srovnání s placebem ($p < 0,01$), stejně tak PNSS ($p < 0,001$). Nástup účinku GSP 301 byl pozorován během

Obr. 1: Změna Celkového skóre nosních příznaků (rTNSS) ve studii GSP 301-301⁵



15 minut. Nežádoucí účinky byly zaznamenány u 12,9 %, 12,5 %, 7,1 % a 9,4 % pacientů na GSP 301, resp. olopatadinu, resp. mometasonu, resp. placebo.^{3,4,5,9}

Design studie **GSP 301-304 (NCT02870205)** byl obdobný studii předchozí, testoval stejné dávkování i srovnávací medicaci. I v tomto případě šlo o multicentrickou (43 center v USA), randomizovanou a dvojitě zaslepenou studii sledující účinnost a bezpečnost kombinovaného přípravku (olopatadin 665 µg + mometason 25 µg) s monoterapií jednotlivými složkami a placebem u pacientů se sezónní alergickou rýmou ve věku nad 12 let.^{6,7}

I v této studii byla primárním cílem změna 12hodinového rTNSS za 14 dnů studie (průměr denní a noční). Mezi sekundárními sledovanými cíli najdeme změnu iTNSS, rTOSS, nástup účinku, kvalitu života, iTOSS, ovlivnění jednotlivých nosních příznaků ad.^{6,7}

GSP 301 prokázal signifikantní a klinicky významné zlepšení rTNSS za 14 dní oproti placebo (-1,09, 95% CI -1,49 až -0,69, $p < 0,001$) i vůči jednotlivým monoterapiím (-0,44 vůči olopatadinu, -0,47 vůči mometasonu). Stejně tak prokázal signifikantní zlepšení ve srovnání s placebem i monoterapií v případě iTNSS (-0,94, 95% CI -1,32 až -0,56, $p < 0,001$ vůči placebo). Signifikantní zlepšení vůči placebo bylo prokázáno i pro všechny jednotlivé nosní příznaky.^{6,7,9}

Nástup účinku byl pozorován u GSP 301 za 15 minut.^{6,7}

Vůči placebo vykázal GSP 301 signifikantní zlepšení ve skóre rTOSS (-0,52, 95% CI -0,84 až -0,2, $p = 0,001$) i iTOSS (-0,5, 95% CI -0,81 až -0,19, $p = 0,001$).^{6,7}

Ze 1 175 hodnocených pacientů jich 139 (11,8 %) hlásilo nežádoucí účinky při léčbě, většinou mírné nebo střední závažnosti a bez vztahu k léčbě. Výskyt byl obdobný ve všech skupinách, s vyšším zastoupením ve skupině užívající GSP 301

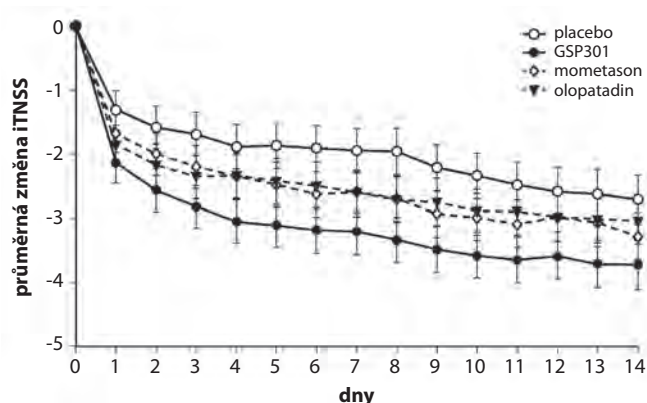
a olopatadin. Nejčastějším nežádoucím účinkem byl nosní diskomfort, pouze dysgeuzie (reportovaná jako hořká chuť v ústech) dosáhla vyšší četnosti než 2 % pacientů v některé ze skupin (3,7 % u GSP301).^{6,7}

Ryaltis (GSP 301) prokázal v klinických studiích s krátkodobým podáním u pacientů se sezónní alergickou rinitidou dobrou toleranci a efektivitu k ovlivnění nosních i očních příznaků a rychlý nástup účinku.

Literatura

1. Long term safety and efficacy of fixed dose combination GSP 301 nasal spray (NS) in the treatment of perennial allergic rhinitis (PAR) (GSP 301-303). NCT02709538. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02709538?term=NCT02709538&draw=2&rank=1>) [cit. 20. 1. 2022]
2. Segall, N., Prenner, B., Lumry, W. et al. Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 40, 5: 301–310, 2019.
3. Efficacy and safety of fixed dose combination GSP 301 nasal spray (NS) in the treatment of seasonal allergic rhinitis (SAR) (GSP 301-301). NCT02631551. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631551?term=NCT02631551&draw=2&rank=1>) [cit. 20. 1. 2022]
4. Hampel, C. F., Pedinoff, J. A., Jacobs, L. R. et al. Efficacy and safety of olopatadine/mometasone combination nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 141, Supl. 2: s173, 2018.
5. Hampel, C. F., Pedinoff, J. A., Jacobs, L. R. et al. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 40, 4: 261–272, 2019.
6. Efficacy and safety of GSP 301 nasal spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis (SAR) (GSP 301-304). NCT02870205. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02870205?term=NCT02870205&draw=2&rank=1>) [cit. 20. 1. 2022]
7. Gross, N. G., Berman, G., Amar, J. N. et al. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 122, 6: 630–638, 2019.
8. Efficacy and safety of GSP 301 nasal spray in children (Aged 6 to Under 12 Years) With Seasonal Allergic Rhinitis (SAR) (GSP 301-305). NCT03463031. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT03463031&cntry=&state=&city=&dist=>) [cit. 20. 1. 2022]
9. Ryaltis 25 mikrogramů/600 mikrogramů/dávka nosní sprej. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 20. 1. 2022]
10. Vizner, K. ARIA 2019. Jaké změny ve farmakoterapii alergické rýmy přináší nová aktualizace ARIA? *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 17, 1: 25–27, 2020.
11. Bousquet, J., Schünemann, H. J., Togias, A. et al.; ARIA study group. Next-generation Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guideline for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol* 9: 44, 2019.
12. Seberová, E. ARIA – alergická rýma a její vliv na astma. *Alergie* 4, Supl. 2: s6–s8, 2002.

Obr. 2: Změna Okamžitého celkového skóre nosních příznaků (iTNSS) ve studii 301-304⁷



Bevespi Aerosphere (formoterol/glykopyrronium)

Klinický program PINNACLE a novinky v klinických studiích

Glykopyrronium je dlouhodobě působící muskarinový antagonist (anticholinergikum) a formoterol je dlouhodobě působící beta₂-agonista s rychlým nástupem účinku. Společně jsou obsaženy v kombinovaném přípravku Bevespi Aerosphere, který je indikován k udržovací bronchodilatační léčbě pro úlevu od příznaků dospělých pacientů s CHOPN.^{17,18}

Odborná doporučení^{14–16} pro diagnostiku a léčbu chronické obstrukční plicní nemoci nám poměrně dobře vymezují úlohu duálních bronchodilatací v terapii této nemoci. Dle guidelines GOLD 2022 inhalační bronchodilatační léčba je základním farmakoterapeutickým opatřením v prevenci a léčbě symptomů CHOPN. Dlouhodobě působící beta₂-agonisté (LABA) a dlouhodobě působící anticholinergika (LAMA) signifikantně zlepšují plicní funkce, dušnost, zdravotní status a redukuje míru exacerbací. Kombinace bronchodilatace různými mechanismy může zlepšit míru bronchodilatace a snížit riziko nežádoucích účinků (oproti zvyšování dávky jednoho léku). Kombinační léčba LABA/LAMA zlepšuje plicní funkce více než placebo a tento efekt je vyšší než v případě monoterapií. Totéž platí pro kvalitu života u pacientů s významnými symptomy nemoci. Kombinační léčba LABA/LAMA redukuje exacerbace více než léčba jednotlivými monoterapiemi. Velké observační studie ukazují podobnou efektivitu LABA/LAMA jako LABA/IKS na prevenci exacerbací, ale vyšší riziko pneumonie u pacientů s LABA/IKS.¹⁶

Program klinických studií PINNACLE

Kombinace formoterolu a glykopyrronia (LABA/LAMA) byla v rámci klinického zkoumání fáze III testována v sérii klinických studií PINNACLE.^{1–4}

Studie PINNACLE-1 zahrnula 2 103 dospělých pacientů s CHOPN a trvala 24 týdnů a jejím primárním sledovaným cílem byla změna ranní prebronchodilatační FEV₁ za 24 týdnů sledování. Mezi sekundární sledované cíle patřila změna v kvalitě života (měřená pomocí dotazníku SGRQ), užití záchranné medikace (Ventolin), změna vrcholové hodnoty FEV₁ během dvou hodin po podání dávky a nežádoucí účinky.¹ Studie PINNACLE-2 sledovala 1 615 pacientů a měla podobné cíle – primárně sledování vlivu duální bronchodilatační terapie na změnu ranní prebronchodilatační FEV₁ za 24 týdnů sledování. Obě studie srovnávaly léčbu pomocí kombinace formoterol fumarátu s glykopyrroniem (2× denně MDI) s léčbou jednotlivými monoterapiemi (formoterol nebo glykopyrronium, 2× denně, MDI) a s placebem. Ve studii PINNACLE-1 bylo navíc zařazeno i rameno sledující terapii tiotropiem v dávkování jednou denně.^{1,2} Studie PINNACLE-3 byla prodloužením těchto studií. Probíhala po dobu 28 týdnů a zahrnula pacienty, kteří dokončili 24 týdnů léčby v PINNACLE-1 nebo 2 a kteří byli v těchto studiích léčeni některou z testovaných účinných látek.

Celková doba, za kterou mohlo být tudíž provedeno vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti léčby, tak byla prodloužena na 52 týdnů. Z celkem 3 274 pacientů v předchozích studiích bylo randomizováno do této studie 892 osob.³ Ve studii PINNACLE-4 bylo zařazeno 1 756 nemocných s CHOPN a primární cíl studie (změna ranní prebronchodilatační FEV₁) byl vyhodnocen samostatně také pro různé etnické populace.⁴ K dispozici je jak publikace souhrnných poolovaných výsledků těchto studií, tak řada dílčích analýz a hodnocení (hodnocení farmakokinetiky, výsledky za etnické populace či dle tíže nemoci, post-hoc analýzy sekundární cílů ad.).^{6–12}

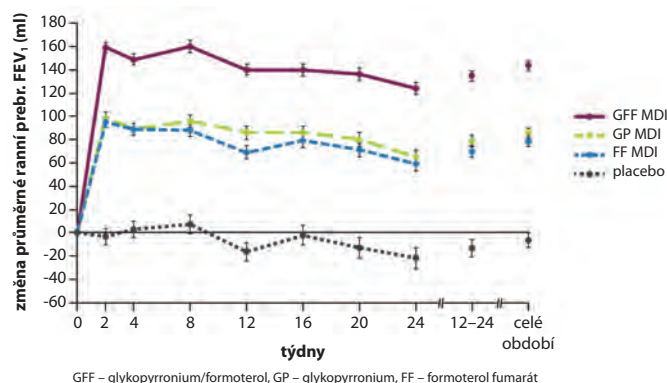
Studie PINNACLE-1,2,4 byly uspořádány jako multicentrické, randomizované a dvojitě zaslepené a placebem kontrolované klinické studie. Zahrnuly pacienty s mírnou až těžkou CHOPN (postbronchodilatační FEV₁/FVC < 0,7 a FEV₁ < 80 % n.h.) ve věku 40–80 let, kuřáky nebo exkuřáky s nálezem minimálně 10 balíčkoroků. Podmínkou zařazení nebyla anamnéza exacerbací ani žádné minimální skóre příznaků.

Změna v ranní prebronchodilatační FEV₁ za 24 týdnů (resp. během 24 týdnů) byla primárním nebo co-primárním cílem každé z uvedených studií, proto mohla být také vyhodnocena v souhrnné analýze.⁷ Populace intent-to-treat byla reprezentována 4 983 pacienty. Průměrný věk pacientů činil 63,3 ± 8,1 roku, 50,7 % při vstupu do studie dosud kouřilo a průměrná kuřácká nálož činila 49,3 ± 26,1 balíčkoroků. 83,6 % pacientů mělo CAT skóre ≥ 10, 61,9 % ≥ 15 a 37,7 % ≥ 20. 34,6 % pacientů užívalo také inhalační kortikosteroidy a 25 % pacientů mělo v předchozím roce nejméně jednu exacerbaci a 6,1 % nejméně jednu závažnou exacerbaci astmatu. 14,6 % pacientů bylo klasifikováno dle klasifikace GOLD (2017) kategorií A, 74,1 % kategorií B, 1,5 % C a 9,5 % D. Průměrné prebronchodilatační FEV₁ při vstupu do studie činilo 45,1 ± 13,8 % n.h.⁷

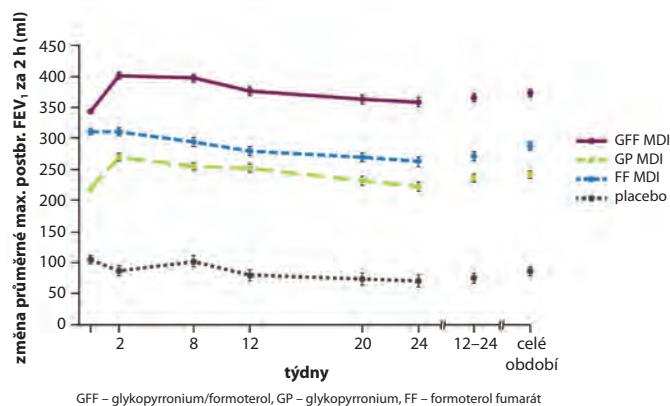
Dle sloučených výsledků (které byly konzistentní s jednotlivými studiemi) bylo terapií duální kombinací glykopyrronia a formoterolu (GFF) dosaženo signifikantního zlepšení hodnoty prebronchodilatační FEV₁ ve 24. týdně studie nejen ve srovnání s placebem, ale i s jednotlivými monoterapiemi (formoterol fumarát, FF, resp. glykopyrronium, GF). Průměrný rozdíl činil pro GFF vůči samotnému glykopyrroni 59 ml, vůči samotnému formoterolu 65 ml a vůči placebo 146 ml (p < 0,0001) (obr. 1). Zlepšení FEV₁ bylo dosaženo bez ohledu na věk, pohlaví, stupeň plicní obstrukce, míru příznaků při vstupu do studie, kuřácký status či užívání inhalačních kortikosteroidů. Dále byl prokázán také signifikantní rozdíl ve vrcholové hodnotě FEV₁ během dvou hodin po podání dávky, a to jak vůči placebo, tak ve srovnání s jednotlivými monoterapiemi (obr. 2).⁷

Jednotlivé studie nebyly primárně navrženy na hodnocení exacerbací, nicméně bylo zjištěno, že mírné až závažné exacerbace CHOPN se vyskytly u 17,7 % pacientů ve skupině léčené GFF, u 20,2 % pacientů ve skupině na GP, 19,1 % na FF a 21,6 %

Obr. 1: Změna prebronchodilatační FEV₁ v průběhu 24 týdnů studie (sloučené výsledky PINNACLE-1,2,4)⁷



Obr. 2: Změna vrcholové hodnoty FEV₁ během dvou hodin po podání dávky v průběhu 24 týdnů studie (sloučené výsledky PINNACLE-1,2,4)⁷



pacientů na placebo. Duální bronchodilatační léčba prodloužila čas do první mírné až závažné exacerbace CHOPN. Hazard ratio (HR) pro rozdíly v četnosti exacerbací mezi GFF a GP činilo 0,82, při srovnání GFF a FF 0,85, při srovnání GFF a placebo 0,72. Rozsah prospěchu léčby pro redukci exacerbací byl vyšší ve skupinách pacientů s anamnézou exacerbací a vyšším zatížením symptomy CHOPN.⁷

Ve studiích PINNACLE-1,2,4 vykazovala duální bronchodilatační léčba ve srovnání s placebem zlepšení kvality života v souvislosti se zdravím hodnocené pomocí dotazníku St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) po dobu 24 týdnů.

Nežádoucí účinky léčby byly obdobné ve všech léčebných ramenech studií.⁷

Tab. 1: Rozdíly ve změně kvality života spojeného se zdravím hodnocené dle skóre dotazníku SGRQ^{7,12,17}

	BFF	vs. placebo	vs. GP	vs. FF
PINNACLE-1		-2,39	-1,9	-0,75
PINNACLE-2		-1,66	-1,28	-1,22
PINNACLE-4		-3,5	-1,62	-0,27

Duální bronchodilatační terapie formoterol/glykopyrronium u pacientů s CHOPN prokázala ve studiích PINNACLE schopnost lépe než placebo nebo jednotlivé monoterapie zlepšit hodnotu FEV₁. Dále prokázala schopnost snížit potřebu záchranné medikace, zlepšit symptomy CHOPN i kvalitu života nemocných i pozitivní vliv na ovlivnění exacerbací CHOPN. Subanalýzy studie ukazují, že ovlivnění plicních funkcí reprezentovaných změnou FEV₁ je nezávislé na vstupním skóre CAT. Příznivé účinky duální kombinace na kvalitu života, užívání záchranné medikace i riziko exacerbací byly výraznější u symptomatických pacientů.

Duální bronchodilatační léčba a tolerance zátěže

Jednou z aktualit v klinických studiích hodnotících duální bronchodilatační léčbu pomocí kombinace formoterolu a glykopyrronia u pacientů s CHOPN je nedávno publikovaná randomizovaná, dvojité zaslepená a placebem kontrolovaná studie, která si vzala za cíl posoudit, zda tato léčba vede ke zvýšení tolerance zátěže během vysoce intenzivního zátěžového testu. Hodnotila mj. jaký je podíl V_D/V_T a dynamické hyperinlace na limitech zátěže.

Ve studii bylo zařazeno 48 pacientů s CHOPN (průměrný věk 62,9 ± 7,6 roku, 33 mužů, klasifikace restriktce 1, 2, 3, 4 dle GOLD byla 2/35/11/0 osob. Výměna plynů a inspirační kapacita (IC) byly hodnoceny během bicyklové ergometrie s 80 % maximální zátěže. Pro odhad poměru mrtvého prostoru a dechového objemu V_D/V_T byl užít Tcp_{CO₂}.

Výchozí postbronchodilatační FEV₁ byl 1,86 ± 0,58 l (63,6 ± 13,9 % n.h.). Vůči placebo zvýšil GFF tuto hodnotu o 0,18 ± 0,21 l (p < 0,001). Dosažený čas při zátěži byl pro GFF vyšší než pro placebo (383 ± 184 s vs. 328 ± 115 s, rozdíl 55 ± 125 s, p = 0,013), tedy vzrostl o 17 %.

Duální bronchodilatační léčba dle výsledků této studie přináší mírné zlepšení tolerance zátěže. Ke zlepšení tolerance zátěže přispěl nejvíce útlum dynamické hyperinlace.^{5,13}

Literatura

1. Efficacy and safety of PT003, PT005, and PT001 in subjects with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD); (PINNACLE 1). NCT01854645. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854645?term=PINNACLE+1&rank=1>) [cit. 22. 2. 2022]
2. Multi-center study to assess the efficacy and safety of PT003, PT005, and PT001 in subjects with moderate to very severe COPD (PINNACLE 2). NCT01854658. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854658?term=PINNACLE+2&rank=1>) [cit. 22. 2. 2022]
3. Extension study to evaluate the safety and efficacy of PT003, PT001, and PT005 in subjects with moderate to very severe COPD, with Spiriva Handihaler (PINNACLE 3). NCT01970878. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01970878?term=PINNACLE+3&rank=1>) [cit. 22. 2. 2022]
4. Study to assess the efficacy and safety of PT003, PT005, and PT001 in subject with moderate to very severe COPD. NCT02343458. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02343458>) [cit. 22. 2. 2022]
5. The effect of BEVESPI AEROSPHERE therapy on exercise tolerance in COPD. NCT03081156. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03081156?term=bevespi&rank=1>) [cit. 22. 2. 2022]

6. Ferguson, B. T., Rodriguez-Roisin R., Reisner, C. et al. Pharmacokinetics of glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate delivered via metered dose inhaler using co-suspension delivery technology in patients with moderate-to-very severe COPD. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis* 13: 945–953, 2018.
7. Martinez, F. J., Lipworth, B. J., Rabe, F. K. et al. Benefits of glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler (GFF MDI) in improving lung function and reducing exacerbations in patients with moderate-to very severe COPD: a pooled analysis of the PINNACLE studie. *Respir Res* 21, 1: 128, 2020.
8. Chen, R., Zhong, N., Wang, H. Y. et al. Efficacy and safety of glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler (GFF MDI) formulated using co-suspension delivery technology in chinese patients with COPD. *Int J Obstruct Pulmon Dis* 15: 43–56, 2020.
9. Hanania, A. N., Tashkin, D. P., Kerwin, E. M. et al. Long-term safety and efficacy of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler using novel Co-Suspension. Delivery technology in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 126: 105–115, 2017.
10. Lipworth, B. J., Collier, D. J., Gon, Y. et al. Improved lung function and patient-reported outcomes with co-suspension delivery technology glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in COPD: a randomized phase III study conducted in Asia, Europe, and USA. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 13: 2969–2984, 2018.
11. Martinez, F. J., Rabe, K. F., Lipworth, B. J. et al. Glycopyrrolate/Formoterol fumarate metered dose inhaler improves lung function versus monotherapies in GOLD category a patients with COPD: pooled data from the phase III PINNACLE studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 15: 99–106, 2020.
12. Martinez, F. J., Fabbri, L. M., Ferguson, G. T. et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest* 152, 6: 1169–1178, 2017.
13. Stringer, W. W., Porszasz, J., Cao, M. et al. The effect of long-acting dual bronchodilator therapy on exercise tolerance, dynamic hyperinflation, and dead space during constant work rate exercise in COPD. *J Appl Physiol* (1985) 130, 6: 2009–2018, 2021.
14. Koblížek, V., Chlumský, J., Zindr, V. et al. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN (aktualizace 2019). (online: www.pneumologie.cz) [cit. 22. 2. 2022]
15. Musil, J., Fila, L., Kolek, V. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) (aktualizace 2019). (online: www.pneumologie.cz) [cit. 22. 2. 2022]
16. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2022 Report. (online: www.goldcopd.org) [cit. 22. 2. 2022]
17. Bevespi Aerosphere suspenze k inhalaci v tlakovém obalu. Souhrn údajů o přípravku. SUKL (online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bevespi-aerosphere-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 22. 2. 2022]
18. Pomocník alergologa a pneumologa 2022. Semily: GEUM, 2022.
19. Mahler, A. D., Witek, J. T. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. *COPD* 2, 1: 99–103, 2005.
20. Choi, J. Y., Yoon, K. H. Shin, Ch. K. et al. CAT score and SGRQ definitions of chronic bronchitis as an alternative to the classical definition. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 14: 3043–3052, 2019.
21. Cheng, L. S., Lin, H. Ch., Wang Ch. Ch. et al. Comparison between COPD assessment test (CAT) and modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores for evaluation of clinical symptoms, comorbidities and medical resources utilization in COPD patients. *Journal of the Formosan Medical Association* 118, 1: 429–435, 2019.

upoutávka

CIPP XXI

21st International Congress on Pediatric Pulmonology

30. 6. – 3. 7. 2022

virtuální

Témata

Asthma, Neonatal Lung Disease, Cystic Fibrosis, The Airway Epithelium, Sleep Medicine, Clinical Case Reports, Allergy a další.

Informace

www.cipp-meeting.org



JUNE 30-JULY 3, 2022

Oralair v hodnocení z reálné klinické praxe

Patient Benefit Index Allergic Rhinitis jako nástroj měření prospěchu z léčby

Alergenová imunoterapie patří k léčebným metodám s prokázanou účinností u pacientů s alergickou rýmou a/nebo bronchiálním astmatem alergického fenotypu.^{10–12} Sublinguální imunoterapie (SLIT) alergické rinokonjunktivitidy způsobené pyly trav přípravkem Oralair byla testována v celé řadě klinických studií. K dispozici jsou už i výsledky potvrzující data z randomizovaných klinických studií z reálné klinické praxe.^{3–5}

Patient Benefit Index a jeho hodnocení

V klinických studiích je za měřítkem účinnosti léčby alergické rinokonjunktivitidy obvykle určen vliv na snížení symptomů nemoci, ev. kvalita života.^{6–9} Různí pacienti však mají různá očekávání od léčby a jejich výsledků. Pro dermatologická hodnocení, zahrnující očekávání pacienta ohledně léčby a jejich naplnění, byl vyvinut dotazník PBI (Patient Benefit Index), který byl následně upraven specificky pro některé indikace, např. i pro hodnocení alergické rinitidy. Jako index PBI-AR (tj. Patient Benefit Index Allergic Rhinitis) byl publikován již v roce 2011.¹ Hodnota tohoto indexu při jeho testování a validaci dobře koreluje se spokojeností pacienta a kvalitou života spojenou se zdravím, snížení nosních a očních příznaků rinokonjunktivitidy bylo hodnoceno jako nejdůležitější parametr.¹

Dotazník PBI-AR obsahuje 25 položek, které jsou zařazeny do čtyř škál – psychologická zátěž, zatížení léčbou, fyzická zátěž a aktivita/fyzické schopnosti. Každá verze PBI se skládá ze dvou dotazníků, Dotazníku potřeb pacientů (Patient Needs Questionnaire, PNQ) a Dotazníku přínosu pro pacienta (Patient Benefit Questionnaire, PBQ). Vyplňuje se před léčbou a po jejím skončení a umožňuje vyhodnotit dosažení terapeutických cílů. Význam položek i jejich naplnění jsou hodnoceny na Likertově škále od 0 (vůbec ne) do 4 (velmi). Alternativně mohou pacienti vyplnit – mne se netýká, a pak se ve skóre nebere v úvahu. Z položek PNQ i PBQ se počítá vážená hodnota (dosažený přínos se nejprve vynásobí její důležitostí a poté dělí součtem všech důležitých položek). Celkové skóre PBI-AR se může pohybovat od 0 (žádný přínos) po 4 (maximální přínos), skóre ≥ 1 se považuje za relevantní přínos. Lze vypočítat celkové skóre jak pro celé PBI-AR, tak pro jednotlivé škály.^{1,2}

Také již byla připravena samostatná verze tohoto dotazníku pro děti (PBI-AR-K). Ta má celkem 19 položek (9 stejných a 6 velmi podobných s dotazníkem pro dospělé). Zařazeny jsou ale do mírně odlišných škál – zatížení léčbou, únava/sociální omezení, fyzické symptomy, pobyt venku.²

LIKERT RENSIS (1903–1981) – americký psycholog. V roce 1932 získal titul z psychologie na Kolumbijské univerzitě. V tomto roce také vytvořil techniku pro měření postojů v dotaznících, která později našla své místo i v psychologických testech tzv. Likertova škála. V roce 1946 pomohl založit výzkumné centrum Institute for Social Research v Michigenské univerzitě, kde pracoval na pozici ředitele až do důchodového věku.

Studie z reálné klinické praxe s Oralair a využitím indexu PBI-AR

K hodnocení přínosu sublinguální imunoterapie přípravkem Oralair pro pacienty využila dotazníků PBI-AR a PBI-AR-K nedávno publikovaná studie z reálné klinické praxe, provedená u 145 specialistů v Německu.

Tato otevřená, prospektivní, multicentrická a neintervenci studie sledovala 883 pacientů ve věku od 5 let s alergickou rinitidou nebo konjunktivitidou vyvolanou pylem trav, ev. pylem žita či obilovin (zkřížená reaktivita). Zařazeni byli v předem daném časovém období po sobě jdoucí pacienti, kterým by jejich ošetřující lékař na základě indikačních kritérií předepsal SLIT Oralair, bez ohledu na zařazení do studie. Indikujícími lékaři byli specialisté oboru ORL, pneumologové, dermatologové, pediatři a internisté. Sledování probíhalo po dobu jedné pylové sezóny (předsezónní nasazení, posezónní vyhodnocení).

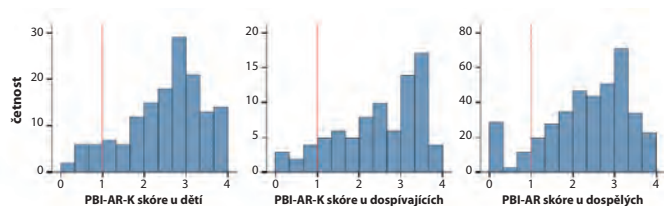
Při první návštěvě byla vyhodnocena demografická data, anamnéza, farmakoterapie, komorbidity. Pacienti měli ohodnotit vlastní léčebné cíle (potřeby a očekávání) s využitím první části dotazníku PBI-AR, a k tomu i případné omezení pracovních činností vlivem alergie během předchozí sezóny. Při druhé návštěvě hodnotil jak lékař, tak pacient zlepšení ve srovnání s předchozí sezónou, celkovou toleranci SLIT Oralair a pacientovu životní pohodu (well-being). Kromě toho pacienti hodnotili také dosažení svých terapeutických cílů pomocí druhé části PBI-AR a omezení pracovních činností v aktuální sezóně. Za primární cíl studie bylo určeno celkové skóre PBI-AR, za sekundární cíle pak skóre pro jednotlivé škály a také asociace výsledků s charakteristikami pacienta (pohlaví, další alergie, astma, závažnost symptomů, ARIA klasifikace alergické rinitidy).

Výsledky studie

Nejdůležitější léčebné cíle před léčbou (PNQ) byly u dětských pacientů „cítit se dobře navzdory rýmě“ (90,1 % dětí a 77,6 % adolescentů), „nemít příznaky rinitidy“ (89,7 % dětí, 86,3 % adolescentů), „mít možnost dělat cokoliv ve volném čase“ (88,8 % dětí, 83,8 % adolescentů). V případě dospělých se jednalo o „nemít rýmu a ucpaný nos“ (90,8 %), „volně dýchat nosem“ (89 %) a možnost „být venku bez příznaků“ 88,9 %).²

Mezi hlavními benefity léčby (PBQ), které byly hodnoceny pacienty jako nejdůležitější po léčbě, patřilo „potřebuji méně času na léčbu“ (79,3 % dětí, 75 % adolescentů, 58,5 % dospělých) a „léčba se snadno aplikuje“ (78,9 % dětí, 69,5 % adolescentů, 71,6 % dospělých) a „léčba je pohodlná“ (74,5 % dětí), resp. „cítím se dobře i při senné rýmě“ (70,4 % dospívajících), resp. „důvěřuji terapii“ (67,1 % dospělých). Tři nejdůležitější terapeutické cíle dosáhlo 45,8–60,3 % dětí, 48,4–70,4 % adolescentů a 49,5–53 % dospělých.²

Obr. 1: Celkové skóre benefitu léčby (PBI-AR, PBI-AR-K) u dětí, adolescentů a dospělých²



Tab. 1: Skóre benefitu léčby (PBI-AR a PBI-AR-K) pro celkové výsledky i jednotlivé škály hodnocení²

	průměr	medián
PBI-AR-K, děti (5–12 let)		
Celkové skóre	2,61	2,78
Škála 1 (zatížení léčbou)	2,82	3
Škála 2 (únava/sociální omezení)	2,08	2,08
Škála 3 (fyzické symptomy)	2,24	2,25
Škála 4 (pobyt venku)	2,24	2,38
PBI-AR-K, adolescenti (13–17 let)		
Celkové skóre	2,55	2,68
Škála 1 (zatížení léčbou)	2,68	2,85
Škála 2 (fyzické symptomy)	2,3	2,36
Škála 3 (psychosociální zatížení)	2,35	2,55
PBI-AR, dospělí (≥18 let)		
Celkové skóre	2,43	2,57
Škála 1 (psychické zatížení)	2,05	2,09
Škála 2 (zatížení léčbou)	2,52	2,7
Škála 3 (fyzická zátěž)	2,3	2,46
Škála 4 (aktivita/fyzické schopnosti)	2,32	2,5

U dětí bylo průměrné vážené skóre indexu PBI-AR-K 2,61 (SD 0,995, 95% CI 2,46–2,76). 94,6 % dětí dosáhlo hodnoty minimálně 1 bodu, tedy hodnotu pokládanou za klinicky relevantní. U adolescentů bylo skóre PBI-AR-K 2,55 (SD 1,04, 95% CI 2,33–2,77) a klinicky relevantní efekt byl dosažen u 90,7 %. V případě dospělých činila hodnota PBI 2,43 (SD 1,05, 95% CI 2,33–2,53) a 89,2 % pacientů hodnoty skóre alespoň 1 bod.²

Hodnocení celkového skóre PBI-AR v závislosti na pohlaví, závažnosti symptomů nebo klasifikaci alergické rinitidy dle ARIA neukázalo rozdíly pro žádnou ze skupin. Významně vyššího skóre PBI-AR dosahovali dospělí a adolescenti senzitivizovaní na více alergenů než pacienti se senzitivitou na jeden alergen. Dospělí bez astmatu vykazovali vyšší celkové skóre než dospělí astmatici.

V reálné klinické praxi prokázala terapie přípravkem Oralair u dospělých, mladistvých i dětských pacientů s alergickou rinokonjunktivitidou vyvolanou pylem trav klinicky významný efekt terapie. Nejvyšší přínos byl hodnocen ve snížení léčebné, fyzické a psychosociální zátěže. Tyto výsledky byly pozorovány bez ohledu na klinický profil pacientů. Úspěšné dosažení cílů samostatně definovaných pacienty je důležitým faktorem terapie, který může příznivě ovlivnit adherenci k léčbě.

Literatura

1. Franzke, N., Schafer, I., Jost, K. et al. A new instrument for the assessment of patient-defined benefit in the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 66, 5: 665–670, 2011.
2. Klein, T. M., Hadler, M., Augustin, M., Blome, C. Patient needs and benefits of sublingual immunotherapy for grass pollen-induced allergic rhinitis: an observational study. *Immunotherapy* 13, 14: 1193–1204, 2021.
3. Oralair u dětí s rinokonjunktivitidou. Data z reálné klinické praxe potvrzují výsledky randomizovaných klinických studií. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 17, 3: 44–45, 2020.
4. An observational study of ORALAIR tablet for sublingual use in children 5 to 9 years of age with grass-pollen-induced allergic rhinitis with or without conjunctivitis. NCT02295969. *ClinicalTrials.gov* [cit. 22. 9. 2020]
5. Gerstlauer, M., Szepefalusi, Z., Golden, D. et al. Real-life safety of 5-grass pollen tablet in 5-to-9-year-old children with allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 123, 1: 70–80, 2019.
6. Didier, A., Mallin, H. A., Worm, M. et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 120, 6: 1338–1345, 2007.
7. Wahn, U., Tabar, A., Kuna, P. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 123, 1: 160–166, 2009.
8. Cox, S. L., Casale, B. T., Nayak, A. S. et al. Clinical efficacy of 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in a US study: the importance of allergen-specific serum IgE. *J Allergy Clin Immunol* 130, 6: 1327–1334, 2012.
9. Didier, A., Mallin, H. J., Worm, M. et al. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. *Clin Transl Allergy* 5: 12, 2015.
10. Seberová, E. (ed.) ARIA 2019: Doporučení péče o pacienty s alergickou rýmou v České republice. *Alergie* 22, Supl. 1: 5–18, 2020.
11. Bousquet, J., Oliver, P., Alkis, T. et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy* 74, 11: 2087–2102, 2019.
12. Vízner, K. ARIA 2019. Jaké změny ve farmakoterapii alergické rýmy přináší nová aktualizace ARIA? *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 17, 1: 25–27, 2020.

Ján Ambro

27. 3. 1827 – 15. 5. 1890

Kapitoly z histórie

Ján Ambro bol významným uhorským lekárom slovenského pôvodu, pôsobiacim v 19. storočí a priekopníkom hlavne v oblasti pôrodníckej praxe či starostlivosti o matku a dieťa. Zároveň bol zakladateľom prvej školy pre pôrodné babice na území Slovenska.⁴

Ján Ambro sa narodil 27. marca 1827 v Beckove.² Jeho matkou bola miestna zemianka Juliana rodená Déscyová a otcom mäsiar Ján Ambro.⁴ Otec zomrel vo veľmi mladom veku a tak mladý Ján vyrastal v ťažkých a chudobných pomeroch. Na štúdiá si musel zarábať sám.⁶ Základné vzdelanie získal v beckovskej evanjelickej škole. Strednú školu vyštudoval na evanjelickom gymnáziu v Modre, kde bol jeho spolužiakom aj Dionýz Štúr. Neskôr v stredoškolskom štúdiu pokračoval na Trnavskom gymnáziu a nakoniec ho úspešne ukončil v roku 1846 maturitou v Šoprone.⁴ Počas štúdia v Šoproni bol aktívnym členom a funkcionárom tamajšieho spolku slovenských študentov Bratov Šopronských.¹ Medicínu začal Ján Ambro študovať v Pešti. Revolučné udalosti rokov 1848 – 1849 a následná centralizačná politika sa stali pre slovenských medikov v Pešti osudnými – v 2. polovici 19. storočia ich na miestnej lekárskej fakulte diplom obdržalo len 11. Jedným z nich bol práve Ambro.⁶ V roku 1852 získal diplom z medicíny, chirurgie a pôrodníctva. Svoju profesionálnu kariéru započal ako praktikant u profesora Ignaza Füllopa Semmelweisa, na pôrodníckom oddelení Všeobecnej nemocnice vo Viedni.⁴ V dnešnom hlavnom meste Rakúska Jána Ambra však nečakali len profesionálne úspechy, následkom ťažkého hnisavého zápalu, získaného počas asistencie pri operácii, prišiel o pravé oko.¹

Profesora Semmelweisa spoznal Ján Ambro osobne už počas štúdia a stal sa jedným z prvých propagátorov jeho učenia o asepse na našom území.² V roku 1855 však odišiel do Pešti, kde začal pôsobiť ako asistent na chirurgickej klinike profesora Jánosa Balassu. V Pešti sa ale nezdržal dlho, už v roku 1856 nastúpil ako praktický lekár v Kisújszállási, kde pracoval a žil ďalších 14 rokov. Zamestnanie praktického lekára na vidieku zanechal v roku 1870, kedy sa vrátil do Budapešti a stal sa asistentom na miestnej pôrodníckej klinike.⁴ Na prelome 60. a 70. rokov 19. storočia sa Ján Ambro začal hlbšie zaoberať otázkami organizácie pôrodníctva a starostlivosti o matku a dieťa.³ Školenie pôrodnícok sa na organizovanej báze začalo na území dnešného Slovenska zabezpečovať v roku 1864. Hoci išlo len o jednorazové kurzy, vyučovali na nich kvalifikovaní a skúsení odborníci. Ján Ambro však navrhoval zriadiť osobitné pôrodnícke oddelenia v nemocniciach a žiadal zaviesť povinnú odbornú prípravu pôrodných asistentiek.⁵

V roku 1868, na kongrese Uhorskej lekárskej spoločnosti v Egeri, poverili Jána Ambra vypracovaním plánu na zníženie



Zdroj obrázku: archiv redakcie

dojčenskej úmrtnosti, ktorá bola v Uhorsku jednou z najvyšších v Európe. Odvtedy sa užšie profesionálne zamerlal práve na starostlivosť o matku a dieťa.⁴ Jeho početné schopnosti, záujem o pôrodníctvo a mnohé články na tému gynekologickej prevencie s návrhmi na zdokonalenie systému vzdelávania pôrodných asistentiek si všimli aj úradné miesta a Ambro bol oficiálne poverený zriadiť v Bratislave Kráľovskú babskú školu. Prvé školské zdravotnícke zariadenie na Slovensku v 19. storočí založil v roku 1872 a stal sa aj jeho prvým riaditeľom.¹ Vyučovacími jazykmi na Kráľovskej babskej škole boli nemčina, maďarčina a slovenčina.⁵

V roku 1873 vydal Ján Ambro pre frekventantky svojej školy učebnicu *Kniha pôrodníctva pre baby*, ktorá bola vo vtedajšej dobe považovaná za najlepšiu učebnicu pôrodníctva v Uhorsku.² Jednalo sa o vôbec prvé odborné pôrodnícke dielo publikované aj v slovenčine. Kniha sa venuje anatómii ľudského tela, tehotnosti, pôrodu a šestonedeliu. V časti *Prídavok* autor popisuje niektoré výkony pri ošetrovaní tehotných, rodičiek, šestonedeliek, aj chorých žien. O rok neskôr učebnica vyšla aj v maďarskom jazyku. Maďarské vydanie oproti slovenskému obsahuje navyše 18 tabuliek a 69 inštruktážnych zobrazení priebehu pôrodu. Slovenská verzia má 354 strán a končí sa prísahou pre pôrodnú babicu, akousi obdobou lekárskej Hippokratovej prísahy: „Ja ... prisahám a sľubujem Bohu všemohúcemu, že povinnosti svojej pri každom pôrode svedomite a pečlivo zadosť učiním, bez vedľajších ohľadov pokračovať budem, žiadnemu zámyselnému neuškodím, sľubujem, že každej mne sverenej rodičke, tak chudobnej ako bohatej, babskú pomoc vedľa mojej najlepšej možnosti rovno udelím, jich neopustím, ani jich nezanedbám

a vždy a vo všetkom smysle mojho babského návodu dľa najlepšej mojej spôsobilosti pokračovať budem. K čomu mi Boh pomáha!

Okrem všetkých uvedených funkcií bol Ján Ambro od roku 1873 zároveň aj primárom pôrodnického oddelenia Krajinskej nemocnice v Bratislave.⁴ Podarilo sa mu zaistiť aj výstavbu osobitnej budovy pre svoju školu, v ktorej bola neskôr počas 20. storočia umiestnená I. pôrodná klinika.¹ Priestory v rámci Krajinskej nemocnice v Bratislave boli totiž nevyhovujúce. Vybavenie bolo žalostné – jadro tvorila miestnosť s desiatimi posteľami, vedľa izba predelená na pôrodnú miestnosť aj poslucháreň zároveň a nakoniec izba s tromi posteľami pre školskú pôrodnú babu. Už v treťom roku výučby tu vypukla epidémia a nasledovali ďalšie menšie náklady. Na zmiernenie situácie Ján Ambro v roku 1876 nechal presťahovať poslucháreň do vedľajšieho domu pri nemocnici. Niektoré rodičky umiestňoval do bytov pôrodných babíc, kde potom rodili aj v prítomnosti študentiek babskej školy. Po celý čas bojoval o novú, vhodnejšiu budovu, nakoniec získal povolenie pre vytvorenie celého samostatného ústavu. Stavať sa začalo v roku 1883, na križovatke Zochovej a Podjavorinskej ulice a novú budovu Kráľovská babská škola dostala do užívania už o dva roky.⁶

Na škole pre pôrodné asistentky sám Ambro aj vyučoval a pôsobil tu až do konca svojho života.⁴ Ako riaditeľ prednášal denne celých 17 rokov, okrem roku 1875, kedy bol, aj so štipendiom 400 zlatých, poslaný na študijnú cestu do zahraničia. Prednesenú látku popoludní so žiakmi potom opakoval asistent. Štyri hodiny týždenne prebiehalo vyšetrovanie tehotných. Študentka, ktorá bola pri pôrode, musela následne pacientku sledovať aj v šestonedelí.⁶ Sociálno-ekonomické faktory spôsobujúce vysokú úmrtnosť dojčiat v Uhorsku Ján Ambro zmeniť nemohol, preto sa zamerával na zlepšenie uhorského zdravotníctva. Publikoval články, či dokonca napísal verejný list Ministerstvu zdravotníctva, aby zaviedlo opatrenia podľa náuky profesora Semmelweisa.⁴ Ján Ambro je autorom siedmich knižných prác a 80 odborných článkov, zaoberajúcich sa témami ako vyvrátenie pupočníku, osteomalatická panva, horúčka šestonedeliek či popôrodné psychózy.² Publikoval v nemeckých, maďarských aj slovenských novinách. Bol členom Krajinskej zdravotnej rady a Bratislavského lekársko-prírodovedeckého spolku.⁴

Mimoriadny význam majú ešte jeho diela *Pamätný spis v mene opustených detí a bezmocných matiek* z roku 1886 a *Ochrana nezákonných sirôt a slobodných matiek*, vydaná o rok neskôr. Uvedené výtvary boli publikované v maďarčine i nem-

čine, vyzývajú všetky spoločenské zložky na riešenie vážneho sociálno-zdravotného problému vysokej úmrtnosti nemanželských detí a životných útrap ich matiek.¹ V jednej z týchto kníh Ján Ambro píše: „*Plodenie nezákonných detí, ktorého príčinou je pauperizácia, demoralizácia obyvateľstva a konkubíny, je jednou z prvoradých celoštátnych a celospoločenských otázok. V kultúrnych krajinách sa zriaďujú pre nešťastné matky na ochranu nezákonne narodených detí a sirôt ústavy. U nás sú tieto najnevinnejšie bytosti, ktoré za nič nemôžu, vystavené bez ochrany zákona vážnej životnej neistote a náhode. Občianske postavenie takejto siroty je najnaliehavším problémom nášho zákonodarstva.*“⁶ V takomto humanitnom duchu Ján Ambro inicioval založenie útulku pre siroty. Bohužiaľ, jeho snaha nešla vo vtedajšom Rakúsko-Uhorsku plnú podporu.⁵

Ján Ambro bol ženatý a mal 5 detí – Zoltána, ktorý sa stal neskôr lekárom v Trenčíne, a ešte synov Júliusa, Fridricha, Nándora a dcéru Emu.⁴ Ku koncu života ochorel na rakovinu žalúdka, ktorá sa mu nakoniec stala osudnou. Zomrel 15. mája 1890 v Bratislave, kde bol aj pochovaný.⁵ Ján Ambro výrazne prispel do rozvoja ochrany verejného zdravia na našom území svojím celoživotným úsilím zveladiť starostlivosť o dieťa a matku. Stal sa tak jednou z najvýznamnejších osobností histórie medicíny a hlavne pôrodníctva na Slovensku.

Literatúra

1. Junas, J., Bokesová-Uherová, M. Dejiny medicíny a zdravotníctva. Martin: Osveta, 1985.
2. Junas, J. Průkopníci medicíny. Praha: Avicenum, 1977.
3. Schott, H. et al. Kronika medicíny. Bratislava: Fortuna Print, 1994.
4. Šišmiš, M. Osobnosti Beckova. Nové Mesto nad Váhom: WilArt, 2006.
5. TASR. Ján Ambro, priekopník v pôrodníctve, sa narodil pred 190 rokmi. TASR, 2017. (online: www.teraz.sk)
6. Valent, M. Pôrodník spod Beckovského hradu. Slovenské národné noviny, Marec, 2017. (online: <https://snn.sk/news/porodnik-spod-beckovskeho-hradu/>)

MUDr. PETER VYŠEHRADSKÝ

Ústav verejného zdravotníctva, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

Malá Hora 11149/4B

036 01 Martin

e-mail: vysehradsky3@jfmed.uniba.sk