



KAZUISTIKY
v alergologii
pneumologii a ORL

3 | 20
22
ROČNÍK 19



Ševče zaplat!

Editorial

Pokud jde o úkol, jak sehnat peníze na výkrm státních úředníků, bývají státy (od časů Marie Terezie a Josefa II.) velmi kreativní a ochotně vymyslí třeba daň z trakaře nebo poplatek z deště. Ve Francii, pokud si u domu postavíte bazén, zaplatíte nejen zedníkům za jeho zbudování, a vodárnám, za vodu do něj, ale musíte také zaplatit státu vyšší pozemkovou a nemovitostní daň za to, že bazén máte. Nedávno proběhla tiskem zpráva, že si francouzský berník najal společnost Google, aby jim pomohla vyvinout digitální šmírovací aplikaci pro odhalování nepřihlášených bazénů. Technologie za desítky milionů eur s pomocí umělé inteligence zanalyzovala satelitní snímky celé Francie, prolustrovala dvorky a zahrady po celé zemi a našla údajně tisíce nepřihlášených bazénů. Věc se podařila, francouzský finanční úřad se zaradoval a poslal své úředníky doměřit daně. Jeden příklad z mnoha, dokládající tvrzení, že moderní digitální technologie mají obrovskou sílu a potenciál uskutečnit projekty dříve nemyslitelné.

Když jsem výše uvedenou zprávu četl, přišlo mi na mysl, proč se stejnou razancí a motivací nezavádějí státy digitalizaci také v procesech a postupech, které by nám občanům pomohly v každodenním životě. Nedávno jsem navštívil LIFMAT 2022. Jednalo se o první roční konferenci a výstavu věnované moderním technologiím v medicíně a řízení životního stylu. Pod tím životním stylem si představte především podporu pohybové aktivity, zdravého stravování a péče o tělo a sport. Vystavovaly známé technologické firmy. Např. Medtronic či A.IMPORT.CZ s ultramoderními inzulinovými pumpami a glukózovými senzory, které umí podávat inzulin v poloautomatickém režimu s využitím inteligentních algoritmů. Nebo rehabilitace za pomoci virtuální reality, chytré skenování zraku pro odhalení diabetické retinopatie, Apple hodinky, které nejen sledují váš pohyb, ale i řadu životních funkcí (jako např. EKG vč. jeho vyhodnocení – a pokud chcete vyhodnocení od lékaře, existuje smart aplikace, která EKG záznam z vašich hodinek nechá za poplatek zrevidovat u specializovaného lékaře). Návštěvníci měli možnost nechat si změřit řadu metabolických parametrů (glykemii, tlak, EKG...) a všechny se jim automaticky načetly do kongresové aplikace v jejich mobilním telefonu. Nějak nedohlédnu na důvod, proč v druhé dekádě 21. století už dávno nemáme sdílenou digitální zdravotní dokumentaci, která by byla přístupná jak ošetřujícím lékařům, tak jejich pacientům. Jako pouhý začátek k plnému využití možností moderních digitálních technologií. Možná je to proto, že svou energii, um a úsilí věnujeme nesmyslům a nedůležitým projektům. Nebo proto, že stát očekává, že občané mu budou naplno sloužit, ale nepředpokládá, že stát by měl také doopravdy a naplno sloužit (sensu poskytovat smysluplný servis) svým občanům. Možná by to chtělo více rovnováhy.

Nejslabším místem všech moderních technologií je obvykle lidský faktor. To byla další myšlenka, která mne provázela výstavou LIFMAT 2022. Na konci každé technologie je člověk. V medicíně a řízení životního stylu je to jak samotný pacient, tak jeho terapeut či poradce. Sebelepší digitální aplikace pro podporu sportu a pohybu nebude funkční bez naší motivace, bez naší vůle, bez naší chuti. Může nám významně pomoci motivovat, lépe pohyb kontrolovat a řídit, ale bez nás to prostě nepůjde. Stále bychom si měli připomínat, že nejbližší pomocná ruka je na konci naší vlastní paže. A také, že sebelepší technologická novinka nebude pacientovi nic platná, pokud nebude provázena dostatečnou odbornou péčí, zájmem a znalostmi terapeuta. I zde musí být dobrá rovnováha mezi schopností poskytnout a přijmout péči.

Příští roční konferenci o moderních technologiích v medicíně a řízení životního stylu se uskuteční už 30. 3. – 1. 4. 2023. Tak ji přijďte omrknout.

S přáním hezkého podzimu



Zdroj obrázku: Klára Viznerová

Karel Vizner
šéfredaktor

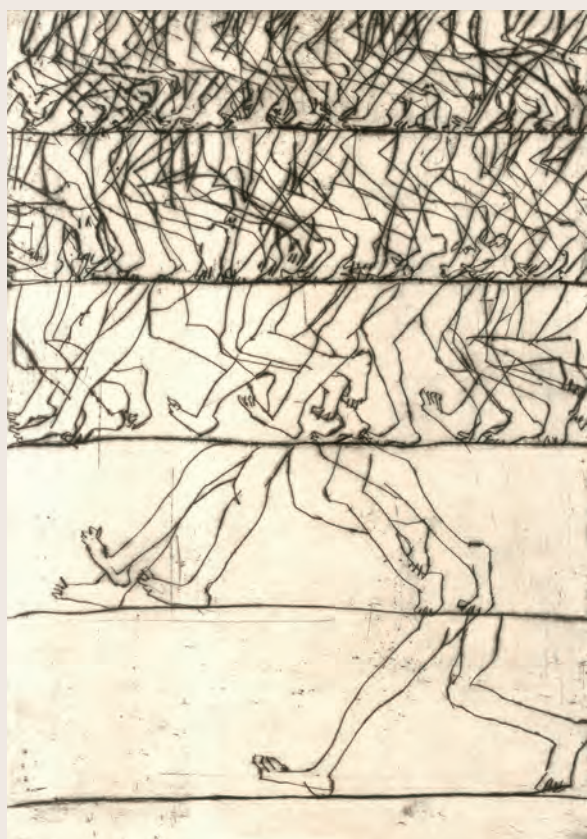
Stíny

VÝSTAVA LUDMILY JANDOVÉ WHITE GALLERY



Litomyšl by klidně mohla být hlavním městem kultury České republiky. Koncem letošního jara, kdy jsem ji navštívil, jste v ní mohli v jediný čas shlédnout 19 výstav výtvarného umění, o sochařských instalacích v ulicích města nemluvě. Vyjedete-li kousek za město do malé obce Osík a nahlédnete-li přes živý plot White Gallery, budete mít pocit, že nedaleko Litomyšli přistálo UFO.

Fascinující bílá stavba architekta Jiřího Krejčíka zasazená do zeleného trávníku a obklopená plastikami známých autorů slouží jako výstavní prostor a současně i jako trezor pro unikátní kolekci české grafiky.



Letos hostila White Gallery výstavu české malířky, grafičky a ilustrátorky Ludmily Jandové (1938–2008) věnovanou grafikám z 60. a 70. let minulého století. Pod názvem Stíny představili kurátoři velkoformátové i menší grafiky provedené technikou suché jehly. Atmosféra zmařených nadějí pražského jara, společnost ve stínu, zestejnění neboli normalizace jako proces odlidštění dýchá z každého obrazu. Pro citlivou duši těžká strava, v současné době opět naplno aktuální.

Karel Adámek





Časopis pro alergologii, pneumologii, lékaře
ORL, praktické lékaře a pediatriy

Ročník 19., číslo 3
ISSN 1802-0518
registrační číslo MK E 15473

Vydává:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.

Redakční rada:
prof. MUDr. Petr Brhel, CSc.
prim. MUDr. Jarmila Fišerová
doc. MUDr. Pavel Jansa, Ph.D.
prim. MUDr. Viktor Kašák
prof. MUDr. Petr Panžner, CSc.
MUDr. Jindřich Pohl
doc. MUDr. František Salajka, CSc.
prim. MUDr. Alice Tašková, FEBTS, MBA
doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.
prof. MUDr. Ružena Tkáčová, Ph.D.
prof. MUDr. Martina Kozíar Vašáková, Ph.D.
doc. MUDr. Jan Vokurka, CSc.
doc. MUDr. Robert Vyšehradský, Ph.D.

Šéfredaktor:
Mgr. Karel Vízner
e-mail: geum@geum.org

Redakce:
Klára Víznerová
e-mail: viznerova@geum.org
Hana Musilová
e-mail: musilova@geum.org

Nová média:
Klára Nováková
e-mail: novakova@geum.org

Vydavatel – poštovní kontakt:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.
Mariánská 216, 470 01 Česká Lípa
e-mail: geum@geum.org
tel.: +420 721 639 079

Inzertní oddělení:
Jitka Sluková
tel.: +420 606 734 722
slukova@geum.org

Tisk:
Tiskárna Glos s.r.o.
e-mail: tiskarna@glos.cz

Editorial

Karel Vízner

Ševče zaplat! 1

Výstava / Exposition

Karel Vízner

Stíny

Výstava Ludmily Jandové ve White Gallery 6

Kazuistika / Case report

Eva Henklová

**Mikrodeleční syndrom 2q37 u pacienta s astma bronchiale,
alergickou rýmou a atopickou dermatitidou**

**2q37 microdeletion syndrome in a patient with bronchial
asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis** 8

Anotace / Annotation

**Martin Souček, Jan Masopust, Dana Mokrá at al. – Naléhavé
stavy z pohledu internisty** 10

Upoutávka / Invitation

**MESIA Prague 5th Meeting of Middle Europe Societies
of Immunology and Allergy** 10

Kazuistika / Case report

Aneta Opravilová, Norbert Pauk

**Cystické postižení plic s noduly – vzácná diagnóza či relaps
infekčního onemocnění?**

**Cystic lung disease with nodules – a rare diagnosis or
a relapse of an infectious disease?** 11

Kazuistika / Case report

Vladimír Bartoš

**Obrovský pilomatrixóm (Malherbeov kalcifikující epitelióm)
vyrastající na záhlaví: opis případu a přehled literatury
Giant pilomatrixoma (calcifying epithelioma of Malherbe)
arising in the occipital region of the scalp: a case report
and review of literature** 15

Upoutávka / Invitation

XXIX. Západočeské pneumoonkologické dny 19

Kazuistika / Case report

Onřej Fibigr, Olga Filipovská, Eduard Hrnčíř, Daniel Doležal, Dalibor Jílek

Dupixent v léčbě pacientky s těžkým refrakterním astmatem a atopickou dermatitidou
Dupixent in the treatment of a patient with severe refractory asthma and atopic dermatitis 21

Upoutávka / Invitation

XXIII. český a XVIII. česko-slovenský kongres spánkové medicíny 23

Kazuistika / Case report

**Jiří Kufa, Milan Sova, Petr Jakubec, Tomáš Tichý, Pavel Skalický, Monika Kamasová,
Květoslava Aiglová, Vincent Dansou Zoundjiekpon**

Mycobacterium kansasii – kazuistické sdělení
Mycobacterium kansasii – case report 24

Upoutávka / Invitation

61. Otologický den 29

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Triple terapie CHOPN ve studii ETHOS
Roční míra exacerbací a úmrtí z jakýchkoliv příčin
Triple therapy of COPD in the ETHOS study
Annual rates of exacerbations and deaths from all causes 30

Upoutávka / Invitation

XIV. Den pro zdravé plíce 31

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Triple terapie těžké CHOPN jedním nebo více inhalátory?
V tomto případě – méně je více
Triple therapy of severe COPD with one or more inhalers?
In this case – less is more 32

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Dupilumab v léčbě asthma bronchiale
Další novinky z klinických studií
Dupilumab in the treatment of bronchial asthma 34

Kapitoly z historie / Chapters from history

Josef Švejnoha

John Franklin Enders (10. 2. 1897 – 8. 9. 1985) 36

Upoutávka / Invitation

Pracovní schůze: Alergie na jed hmyzu v klinické praxi 37

Upoutávka / Invitation

XXIII. Beskydské alergologické a imunologické dny 37

Zpráva / Report

Eva Kašáková

Nejen o covidu a postcovidu... 38

Upoutávka / Invitation

XIX. Konference sester ČSAKI 40

Mikrodeleční syndrom 2q37 u pacienta s asthma bronchiale, alergickou rýmou a atopickou dermatitidou

Eva Henklová

Ambulance alergologie a klinické imunologie, Olomouc

Souhrn

Příčina vzniku alergických onemocnění není doposud zcela objasněna. Předpokládá se multifaktoriální etiologie, přičemž jedna z možných příčin je i genetická predispozice jedince. Cílem této kazuistiky je poukázat na možnou souvislost mezi 2q37 mikrodelečním syndromem a častějším rozvojem atopické dermatitidy i asthma bronchiale.

Klíčová slova

- mikrodeleční syndrom 2q37
- asthma bronchiale
- atopická dermatitida
- microarray CGH (Comparative Genomic Hybridisation)

Summary

2q37 microdeletion syndrome in a patient with bronchial asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis

The cause of allergic diseases is still not fully understood. A multifactorial etiology is assumed, with the individual's genetic predisposition being one of the possible causes. The aim of this case report is to point out the possible connection between the 2q37 microdeletion syndrome and the more frequent development of atopic dermatitis and bronchial asthma.

Keywords

- 2q37 microdeletion syndrome
- bronchial asthma
- atopic dermatitis
- microarray CGH (Comparative Genomic Hybridisation)

Úvod

Alergická onemocnění, mezi které řadíme asthma bronchiale, alergickou rýmu či atopický ekzém, patří mezi nejčastější chronická zánětlivá onemocnění dětského věku. Příčiny vzniku a klinická manifestace ale závisí na řadě faktorů. Bezesporu hlavní roli sehrávají faktory genetické a faktory zevního prostředí. Obě tyto skupiny spolu navzájem velice úzce souvisí a proto jsou v současné době považovány za prototypy chorob určené interakcemi gen vs. prostředí.¹ Díky genomovým asociačním studiím byly popsány již stovky genů, jejichž funkce ovlivňují rozvoj alergických onemocnění spolu s vlivy zevního prostředí. Nejčastěji se jedná o geny určující Th2 mediovanou odpověď, geny zodpovědné za remodelaci dýchacích cest, dysfunkci epiteliální či kožní bariéry nebo bronchokonstrikci. Nicméně velká variabilita průběhu onemocnění u dětí ze stejných rodin, ba dokonce u monozygotních dvojčat, však ukazuje na významnou roli epigenetických vlivů, které modifikují základní genetickou informaci a vlivy zevního prostředí, např. kouření, obezita či výskyt prachových částic a chemických látek v ovzdu-

ší.² Vzácně ale může nastat i situace, kdy je genetická predispozice ke vzniku alergického onemocnění zapříčiněna patogenní genovou variantou, která vede ke ztrátě nebo poruše genové funkce. Jednou z těchto poruch, u které je asociace chromozomální abnormality s vyšším výskytem alergického onemocnění, zejména atopické dermatitidy a astmatu, je i 2q37 mikrodeleční syndrom, který uvádíme v kazuistice.

Kazuistika

Pacient, ročník narození 2003, byl porozen z 1. fyziologické gravidity v termínu per sectio caesarea (SC) pro konec pánevní. Porodní hmotnost 3 150 g, délka 50 cm. Poporodní adaptace bez komplikací, doporučeno pouze přechodně široké balení. Kojen měsíc, přechod na umělé mléko bez potíží. Očkován řádně dle kalendáře, bez komplikací. Rodinná anamnéza bez pozoruhodností, u nejbližšího příbuzenstva se nevyskytovala alergická onemocnění, sourozence chlapec nemá. Od 3. měsíce věku došlo k rozvoji atopické dermatitidy. Cestou kožní ambulance zahájena lokální terapie a doporučena režimová opatření.

V 8. měsíci věku se u chlapce objevila první ataka obstrukční bronchitidy. Následně byl chlapec pro opakované projevy bronchiální hyperreaktivity a dušnosti, vyžadující opakované hospitalizace a podání bronchodilatační léčby, odeslán do naší ambulance k alergo-imunologickému vyšetření a zahájení léčby. Laboratorně zjištěna elevace celkových IgE protilátek a pozitivita eozinofilního kationického proteinu, humorální imunita byla v normě vzhledem k věku dítěte. Pro výrazné klinické projevy bronchiální hyperreaktivity byly pacientovi nasazeny inhalační kortikosteroidy (IKS) a při potížích krátkodobě působící β_2 -mimetika. Tato medikace vedla ke stabilizaci dechových potíží. Od tří let věku se začaly vyskytovat opakované rýmy, trvale rinolalie, provedeny kožní testy s nálezem senzibilizace na roztoče, kočku, psa a břízu. Do medikace bylo přidáno antihistaminikum a lokální léčba nazálními kortikosteroidy. I přes nasazení léčby ale nedocházelo k výraznější úlevě. Následovalo vyšetření v ORL ambulanci, kde byla diagnostikována adenoidní vegetace a chlapec byl indikován k adenoidektomii. Tato proběhla bez komplikací. V předoperačním vyšetření zjištěn jako vedlejší nález vrozený lehký deficit faktoru XII. Stran astmatu byl stav dlouhodobě stabilizován na střední dávce inhalačních kortikoidů, pacient docházel řádně na kontroly. V prostředí mateřské školy (MŠ) přetrvávala zvýšená nemocnost, zejména opakované infekce horních cest dýchacích. Pro opakované tonsilitidy vyžadující antibiotickou léčbu chlapec v roce 2008 podstoupil i tonsilotomii. Efekt adenoidektomie a tonsilotomie byl ale vždy jen přechodný. Nadále se vyskytovala trvale rýma s dominující nosní obturací, která měla velký vliv na kvalitu života. Maminka udávala poruchy spánku, nemožnost docházky do dětského kolektivu, u chlapce vázl vývoj a kvalita řeči. Do 1. třídy ZŠ nastupoval s dopomocí asistenta, v péči logopedie. V roce 2011 provedeno přetestování, v kožních testech bylo zjištěno rozšíření senzibilizace i na pyly travin a Alternarii. Anamnesticky udávána alergická kožní reakce po požití antibiotik penicilinové řady. Vzhledem k tomu, že serózní rýma přetrvávala celoročně bez sezónního zhoršování, a klinicky maminka uváděla vliv prашného prostředí, byla nasazena kapková forma alergenové imunoterapie s alergeny roztočů. Nicméně i přes trvalou komplexní medikaci nebylo dosaženo požadovaného efektu a proto pro přetrvávající symptomy z horních cest dýchacích bylo v roce 2011 opět přistoupeno k chirurgickému řešení, provedena readenoidektomie. Při naší kontrole v roce 2012 došlo k poklesu hodnot při spirometrickém měření a sám pacient udával nutnost navýšení úlevové léčby, byla proto nasazena kombinační léčba IKS s dlouhodobě působícími β_2 -mimetiky (LABA). Chlapec trvale v péči ORL ambulance. V roce 2013 opět dohodnuta intervence a provedena readenoidektomie s nasazením autovakcíny. Od roku 2014 pro poruchy učení a koncentrace vyšetřen a dispenzarizován psychiatrem, diagnostikována lehká mentální retardace, anxiózně fobická porucha a poruchy spánku. V roce 2015 byla indikována septoplastika pro deviaci nosního septa. Od roku 2015 se k trvalým projevům atopické dermatitidy přidružilo i acné conglobata v těžké formě, rezistentní na léčbu. Mezi lety 2015 a 2020 probíhaly kontroly v naší ambulanci velice sporadicky, compliance k léčbě byla nízká. V roce 2021 vzhledem k mírné faciální

dysmorfii, psychomotorické retardaci a chronickým alergickým obtížím, které se manifestovaly od raného dětského věku, jsme doporučili provedení genetického vyšetření, které se uskutečnilo na Ústavu lékařské genetiky Fakultní nemocnice Olomouc. Metodou microarray CGH (Comparative Genomic Hybridisation) byla detekována delece terminální části q ramene chromozomu 2 o velikosti 1,8 Mb. V tomto intervalu se nachází 5 OMIM genů (5 OMIM morbidních genů: AGTX, CAPN10, D2HGDH, KIF1A, PDCD1). Nález hodnocen jako patogenní způsobující 2q37 mikroleční syndrom se značně variabilními projevy. V roce 2020 chlapec podstoupil ještě operaci tříselné kýly bilaterálně. Jeho zdravotní stav je nyní uspokojivý, pravidelně dochází na kontroly do kožní ambulance i na alergologii. Studuje odborné učiliště obor zahradník.

Diskuse

Mikroleční syndromy patří do skupiny strukturálních chromozomálních aberací, u nichž ztráta genů v určité oblasti chromozomu vede k velmi variabilním fenotypovým a klinickým projevům.

Klinické projevy bývají velice různorodé, společným rysem je ale psychomotorická retardace a kraniofaciální dysmorfie. Mikroleční syndrom 2q37 byl poprvé v literatuře popsán v roce 1989 doktorem Gorskim a kolektivem autorů.³ Incidence tohoto onemocnění není dosud známa.

Nejčastěji vzniká „de novo“, vzácněji je jeden z rodičů nositelem balancované chromozomální aberace.⁴ Dochází k deleci malého variabilního úseku genetického materiálu v terminální části raménka q na 2. chromozomu. Součástí klinického obrazu této mikrolece nejčastěji bývá růstová retardace, faciální dysmorfie, hypotonie, opoždění psychomotorického vývoje, zejména řeči. Opakovaně byl u těchto pacientů popsán rozvoj asthma bronchiale, atopické dermatitidy, autismu a epilepsie.⁵ Přibližně u 20 % pacientů se vyskytuje i vrozená srdeční vada.⁶ Z dalších možných klinických projevů je v literatuře uváděna i vyšší incidence tumorů ledvin, skoliózy, obezity či častější výskyt respiračních infekcí v dětském věku.⁵ Vyskytovat se mohou i přidružené velké malformace (atrezie jícnu, intestinální malformace, vrozené vady uropoetického systému).

Závěr

Mikroleční syndromy jsou velmi variabilní skupinou genetických onemocnění. Díky široké škále fenotypových projevů bývá diagnostika onemocnění obtížná a není výjimkou, že se příčinu podaří odhalit až v pozdějším věku, jako tomu bylo u našeho pacienta. Základem diagnostiky zůstává pečlivá anamnéza, podrobné fyzikální vyšetření a především spolupráce s pracovišti klinické genetiky, kde se v poslední době na podkladě nových molekulárně diagnostických metodik daří odhalit některé velmi vzácně se vyskytující syndromy, jejichž příčinou je ztráta funkce určitých genů. Souvislost mezi mikrolečním syndromem 2q37 a vyšším výskytem alergických onemocnění je v literatuře uváděna, nicméně je stále předmětem diskuse a dalšího výzkumu.

Literatura

1. Petrů, V. et al. Dětská alergologie. Praha: Maxdorf, 2021.
2. Pohunek, P., Svobodová, T. Průduškové astma v dětském věku. Praha: Maxdorf, 2013.
3. Gorski, J. L., Cox, B. A., Kyine, M. et al. Terminal deletion of the long arm of chromosome 2 in a mildly dysmorphic hypotonic infant with karyotype 46 XY, del(2) (q37). Am J Med Genet 32, 3: 350–352, 1989.
4. Doherty, E. S., Lacbawan, F., Adam, P. M. et al. 2q37 microdeletion syndrome. GeneReviews (internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2013.
5. Databáze Unique. Unique. (online: <https://rarechromo.org>)
6. Eun-Kyung, Ch., Jinsup, K., Aram, Y. et al. 2q37 Deletion syndrome confirmed by high-resolution cytogenetic analysis. Ann Pediatr Endocrinol Metab 22, 2: 129–132, 2017.

Poděkování

Děkuji doc. MUDr. Aleně Šantavé, CSc. za laskavost, čas a odbornou konzultaci, kterou mi poskytla k této práci.

MUDR. EVA HENKLOVÁ
Zdravotní středisko Lazce
Ordinace alergo-imunologie
Dlouhá 34
779 00 Olomouc
e-mail: e.henklova@seznam.cz

anotace



Martin Souček, Jan Masopust, Dana Mokrý et al.

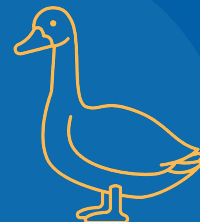
Naléhavé stavy z pohledu internisty

Kniha obsahuje celkem 33 kapitol zahrnujících nejčastější akutní stavy se kterými se setkávají lékaři nejen interních oborů, například Akutní stavy v diabetologii, Akutní selhání ledvin, Addisonská krize, Hypotyreotické (myxedémové) kóma a další. Kniha je ideálním kapesním průvodcem, který čtenářům zrekapituluje etiologii, kliniku, diagnostiku včetně diferenciální diagnostiky a nastíní terapii. Autoři připravili pro své čtenáře praktická schémata, tabulky s fyziologickými a patofyziologickými hodnotami a vzorce potřebné ke správným výpočtům.

Knihu ocení nejen začínající lékaři v oborech diabetologie, endokrinologie, kardiologie a pneumologie ale také zkušenější lékaři, pro které může být cenným připomenutím důležité problematiky.

GRADA Publishing, Praha, 2022, 107 × 180 mm, 248 stran, ISBN 978-80-271-3336-9, cena 579 Kč.
Za zvýhodněnou cenu k dispozici v distribuci vydavatele na: www.grada.cz

MESIA Prague 5th Meeting of Middle Europe Societies of Immunology and Allergology



23.–26. listopadu 2022

Hotel Ambrassador Zlatá Husa, Václavské nám. 840/5, Praha

www.mesia2022.cz

Cystické postižení plic s noduly – vzácná diagnóza či relaps infekčního onemocnění?

Aneta Opravilová, Norbert Pauk

Klinika pneumologie, 3. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

Souhrn

Následující sdělení přináší kazuistiku ženy, která k nám byla referována pro podezření na relaps plicní tuberkulózy. Podrobný diagnostický postup však toto původně zvažované onemocnění vyvrátil a naopak odhalil raritní diagnózu – plicní histiocytózu z Langerhansových buněk.

Summary

Cystic lung disease with nodules – a rare diagnosis or a relapse of an infectious disease?

The case report presents a case of a woman who was referred to the clinic for a suspicion of pulmonary tuberculosis. However, detailed diagnostic approach refuted this theory and discovered a rare diagnosis – Langerhans cells pulmonary histiocytosis.

Klíčová slova

- plicní histiocytóza z Langerhansových buněk
- TBC
- noduly
- cysty

Keywords

- Langerhans cells pulmonary histiocytosis
- tuberculosis
- nodules
- cysts

Úvod

Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk (PLCH) je vzácné onemocnění charakterizované proliferací a akumulací Langerhansových buněk v plicích. Přesná epidemiologická data nejsou známa, uvádí se, že PLCH představuje zhruba 3–5 % dospělých pacientů s difúzním intersticiálním plicním procesem.^{1,2} Onemocnění je silně asociováno s kouřením, 90–100 % pacientů je aktivními či bývalými kuřáky.³ Plicní postižení může být limitováno pouze na plice, pak hovoříme o plicní formě histiocytózy z Langerhansových buněk anebo může být doprovázené infiltrací proliferujícími Langerhansovými buňkami i v dalších orgánech v rámci multisystémové histiocytózy z Langerhansových buněk (LCH). Plicní forma může být jak procesem reaktivním při aktivním nikotinismu, tak klonálním, čímž se zařazuje mezi zánětlivá myeloidní nádorová onemocnění. Langerhansovy buňky – u plicní i multisystémové formy nemoci – jsou nosiči somatických mutací v mitogen aktivující protein kinázové cestě. Nejčastěji se vyskytuje mutace BRAF V600E (50 %) a dále pak MAPK2K1 (25 %).²

Klinicky se onemocnění projevuje především neproduktivním kašlem a dušností, vzácněji též bolestí na hrudi pleurálního charakteru, únavou, ztrátou váhy a zvýšenou teplotou.^{2,7} Průběh může být i asymptomatický, někdy se nemoc poprvé manifestuje až spontánním pneumotoraxem.^{1,2} Pokud se nejedná o izolovanou formu PLCH, ale plicní postižení je součástí multisystémové LCH, což je zhruba v 20 % případů, tak bývají přítomné i mimoplicní příznaky – nejčastěji kostní a kožní léze a diabetes insipidus.²

Kazuistika

Pacientka, 47letá žena, byla v roce 2007 léčena pro mikroskopicky pozitivní plicní tuberkulózu v Léčebně tuberkulózy a respiračních onemocnění Janov. Od té doby byla vedena jako riziková skupina R1 v dispenzarizaci ambulantním pneumologem. V průběhu sledování odevzdávala sputa vždy kultivačně negativní, v červenci 2021 však došlo k progresi radiologického nálezu a znovuobjevení klinických obtíží, a proto k nám byla referována pro suspektní relaps tuberkulózy. Anamnesticky kromě výše zmíněné prodělané tuberkulózy podstoupila konizaci čípku pro střední až těžkou dysplazii a dále též apendektomii. Pacientka byla alergická na kontrastní látku, chronickou medikaci žádnou neužívala, byla aktivní kuřačkou (cca 15 balíčkových), v domácnosti zvířata nechovala a pracovala jako servírka v kavárně.

V červenci 2021 přišla s asi měsíc trvajícím suchým dráždivým kašlem a narůstající dušností při námaze. V klidu dušnost mizela, jiné obtíže jako bolest, ztrátu apetitu, ztrátu váhy, noční poty, zvýšenou tělesnou teplotu negovala. Při provedeném fyzikálním vyšetření byl fyzikální nález v normě, dýchání sklíp-

LANGERHANS PAUL (1847–1888) – německý fyziolog a patolog. Narozen v Berlíně, syn lékaře. Medicínu začal studovat v Jeně, studia dokončil v Berlíně. Procestoval Blízký východ, jako lékař působil v polní ambulanci během prusko-francouzské války. V roce 1871 mu zajistil R. Virchow místo profesora v patologické anatomii na univerzitě ve Freiburgu, kde se nakazil TBC, na niž později zemřel. Roku 1869 publikoval nález specifických buněk v pankreatu, ale bez znalosti jejich funkce. Zkoumal rovněž epidermis a popsal „neuronum podobné větvené kožní buňky“. (zdroj informací: archiv redakce)

Obr. 1: Vstupní skiagram hrudníku (červenec 2021)

Bilaterální retikulonodulární skvrnitě zastínění, jemné fibrózní změny v pravém horním plicním poli se zesílením vrcholové pleury



kové bez vedlejších dechových fenoménů, pacientka byla normosaturovaná. Na vstupním skiagramu hrudníku bylo patrné bilaterální retikulonodulární skvrnitě zastínění (v porovnání se staršími snímky byl nález v progresi) a dále jemné fibrózní změny v pravém horním plicním poli se zesílením vrcholové pleury (obr. 1). Laboratorní biochemické vyšetření bylo v normě, základní onkomarkery negativní, stejně tak revmatologický panel autoprotilátek a sérologické vyšetření na HIV. Funkční plicní vyšetření prokázalo známky plicní hyperinflace s ventilačními parametry v normě, avšak se středně těžce sníženou plicní difúzí (FVC 89 %, FEV₁ 86 %, FEV₁/FVC 82 %, TLC 122 %, RV 182 %, RV/TLC 52 %, DLCO 57 %). Při mikrobiologickém vyšetření sputa byla vykultivována normální flóra, ojediněle s nálezem *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae* a *Candida albicans*. Vzhledem k dříve prodělané plicní tuberkulóze bylo sputum vyšetřováno opakovaně, *Mycobacterium tuberculosis* komplex však nebylo zachyceno ani jednou – provedena mikroskopie, PCR, MGIT a klasická kultivace s odečtením po 3, 6, 9 a 12 týdnech. Pacientku jsme odeslali na CT vyšetření plic, kde byla v plicním parenchymu zobrazena oboustranně kombinace nodulů a cyst, bez lokální predilekce. Cysty byly tenkostěnné, různých velikostí, místy nabývaly až bizarních nepravidelných tvarů (obr. 2). V pravém

KLEBS EDWIN (1834–1913) – německo-švýcarský patolog, otec Arnolda Klebse, vynikajícího specialisty v oboru TBC. E. Klebs je rodák z Kralovce, 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. 2: Vstupní CT hrudníku (červenec 2021)

Kombinace nodulů a cyst, bilaterálně, bez lokální predilekce, cysty tenkostěnné, různých velikostí, místy bizarní nepravidelné tvary



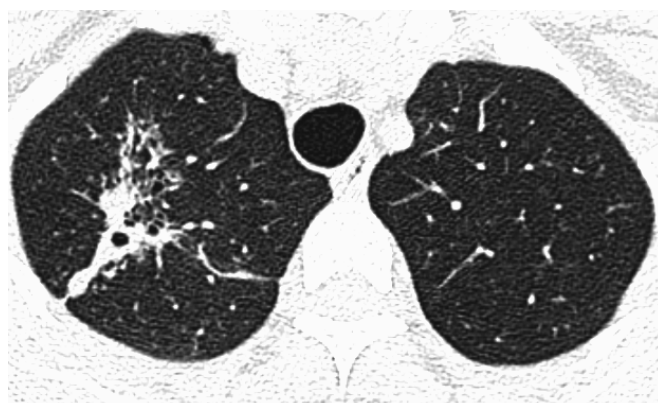
Obr. 3: Vstupní CT hrudníku (červenec 2021)

Starší postspecifické jizevnaté fibroindurativní změny v pravém horním laloku způsobující trakční změny v okolí, trakční bronchiektázie, bez známek aktivity specifického procesu, nově nodulace a tenkostěnné cysty



Obr. 4: CT hrudníku v době aktivní TBC (2007)

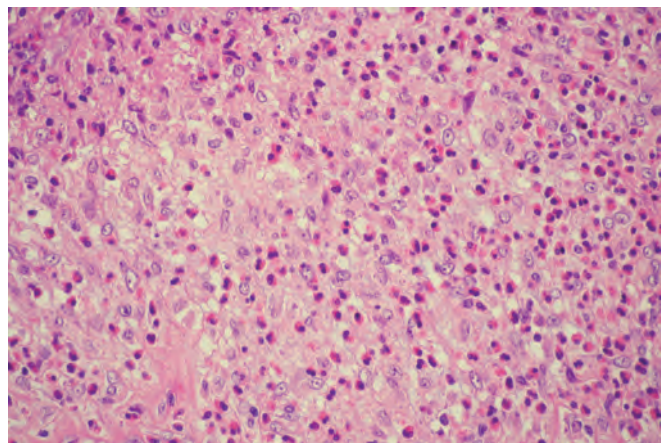
Postspecifické jizevnaté fibroindurativní změny v pravém horním laloku způsobující trakční změny v okolí, trakční bronchiektázie, v téže lokalizaci nodulace a známky šíření plicního procesu bronchogenní cestou (tree in bud) – v.s. známky aktivity specifického procesu



horním plicním laloku byly patrné starší postspecifické jizevnaté fibroindurativní změny způsobující trakční změny v okolí s trakčními bronchiektáziemi (obr. 3). V porovnání se zaslánými snímky staršího CT hrudníku provedeného v roce 2007, tedy v době aktivní plicní tuberkulózy (obr. 4), byl nález bez známek aktivity specifického procesu, nově byly přítomny nodulace a tenkostěnné cysty.

S výše uvedenými výsledky byl případ pacientky prezentován na multidisciplinárním týmu naší kliniky jako cystické/granulomatózní postižení plic bez lokální predilekce, v diferenciální diagnostice byla zvažována plicní histiocytóza z Langerhansových buněk či jiná etiologie a bylo doporučeno provést bronchoskopii s bronchoalveolární laváží a VATS biopsií. Bronchoskopie byla bez známek tumoru v dohledné části bronchiálního stromu a byla provedena transbronchiální biopsie s nálezem ložiskové fibrotizace intersticia s ložiskovým emfyzémem v okolí. V diferenciálním rozpočtu buněk z bronchoalveolární tekutiny získané z bronchoalveolární laváže vyšlo vyšší zastoupení makrofágů, neutrofilních a eozinofilních leukocytů (makrofágy 77 %, lymfocyty 1 %, neutrofily 11 %, eozinofily 11 %), poměr CD4/CD8 byl bez posunu (CD4 48 %, CD8 35 %, CD4/CD8 1,4). Kultivace odebrané bronchoalveolární tekutiny na nespécifickou flóru a Kochův bacil vyšla sterilní, mikroskopie neprokázala acidorezistentní tyče, PCR vyšetření na *Mycobacterium tuberculosis* bylo negativní. Pacientka byla následně zaslána k chirurgické biopsii, během které byla provedena klí-

Obr. 5: Histologický preparát z plicní biopsie (barvení hematoxylin-eozin, zvětšení 1 000×)



Zdroj obrázku: Patologicko-anatomické oddělení FN Na Bulovce

KOCH HEINRICH HERMANN ROBERT (1843–1910) – německý lékař a bakteriolog. Studoval medicínu v Göttingenu, chemii v Berlíně, kde současně pracoval jako asistent patologického muzea a ústavu pro choromyslné. Působil jako lékař v Hamburku i jinde. Účastnil se prusko-francouzské války (1870–1871), po ní jmenován úředním lékařem ve Wollsteinu. V ordinaci si zřídil laboratoř, v níž pátral po původci antraxu. 1876 povolán do Zdravotního úřadu do Berlína, kde dostal vlastní laboratoř. K. objevil nejenom bacil TBC (též Kochův bacil), ale rovněž způsob jeho přenosu. Vypracoval principy bakteriologického výzkumu – tzv. Kochovy postuláty. Objevil také virus cholery (*Vibrio cholerae*), zkoumal infekci ran. Pasteurovu metodu sterilizace nástrojů suchým horkem vylepšil používáním proudící páry, ničící i spory. Od 1885 ředitelem Hygienického ústavu na univerzitě v Berlíně, od 1891 ředitelem nově zřízeného Institutu infekčních nemocí v Berlíně, který od roku 1912 nese jeho jméno. 1905 získal Nobelovu cenu. (zdroj informací: archiv redakce)

Obr. 6: Kontrolní CT hrudníku po 4 měsících terapie (březen 2022)

Výrazná oboustranná parciální regrese tenkostěnných mikrocystických útvarů a subsolidních mikronodulů



Zdroj obrázku: archiv autora

novitá resekce z linguly a dolního levého laloku. Výkon proběhl bez komplikací. Při histologickém vyšetření získaného plicního resekátu bylo patrné fokální nakupení světlých blandních oválných buněk s longitudinálními jadernými zářezy odpovídající Langerhansovým histiocytům, s hojným eozinofilním infiltrátem v okolí (obr. 5). Nález Langerhansových histiocytů byl potvrzen i imunohistochemicky (pozitivita CD1a a proteinu S100).

Případ jsme uzavřeli jako plicní histiocytózu z Langerhansových buněk. Pacientce byla doporučena absolutní abstinence od kouření a zároveň jí byla nasazena systémová kortikoterapie prednisonem v dávce 0,5 mg/kg s postupnou detrakcí. Po měsíci přišla na kontrolu, cítila se lépe, přestala kašlat, dušnost při námaze však přetrvávala, na skiagramu hrudníku byla patrná regrese retikulonodulárních změn v dolních plicních polích. Další kontrola proběhla za tři měsíce i s CT hrudníku, kde byla výrazná oboustranná parciální regrese tenkostěnných mikrocystických útvarů a subsolidních mikronodulů (obr. 6), jemná postspecifická fibroindurace v apexu pravé plíce zůstala stacionární a nově byla přítomna jemná adheze vlevo na bázi segmentu S5 – zřejmě pooperační jizva v parenchymu. V době psaní tohoto článku byla pacientka klinicky zlepšena, i když jistě potíže – jako námahová dušnost – přetrvávaly, radiologicky byla patrná výrazná parciální regrese nálezů, funkční vyšetření zůstalo beze změny (čili ventilační parametry v normě, difuze středně těžce snížena). Pacientka zanechala kouření a postupně vysazuje systémovou kortikoterapii, nadále je dispenzarizována v naší plicní ambulanci.

Diskuse

Plicní forma histiocytózy z Langerhansových buněk je raritní diagnóza, jak však ukazuje tato kazuistika, je na ni třeba nezapomínat při diferenciálně diagnostické rozvaze u intersticiálního plicního postižení. Diagnostiku lze postavit již na korelaci klinického obrazu, typického radiologického nálezů na HRCT

plic a imunohistochemicky prokázané přítomnosti CD1a pozitivních Langerhansových buněk v bronchoalveolární tekutině nad 5 %.³ U naší pacientky byl klinický obraz, radiologický nálezn (noduly v kombinaci s tenkostěnnými cystickými útvary nepravidelných až bizarních tvarů) i výsledek diferenciálního rozpočtu buněk z BAT (převažující makrofágy, zvýšené zastoupení eozinofilů) velmi susceptibilní z námi uvažovaného onemocnění. Na našem pracovišti však nemáme k dispozici vyšetření CD1a z bronchoalveolární tekutiny a proto jsme nechtěli diagnózu předčasně uzavírat a pacientku jsme odeslali ještě na chirurgickou biopsii, jež je stále považována za standardní diagnostickou metodu, která následně PLCH potvrdila.³

Průběh onemocnění bývá variabilní a obtížně předvídatelný, u části pacientů dochází k spontánní regresi obtíží i bez terapie, část však i na léčbě progreduje do end-stage fibrózy plic.² Prvním krokem v managementu tohoto onemocnění je důsledné dodržování zákazu kouření, již toto opatření vede v mnoha případech k remisi či stabilizaci nemoci. Pokud však zanechání kouření nestačí, pacient se zhoršuje radiologicky či funkčně a je výrazně symptomatický, doporučuje se zahájení systémové kortikoterapie prednisonem v dávce 0,5 mg/kg s postupným snižováním v průběhu šesti měsíců.^{1,2} Největší efekt prednisonu lze očekávat u pacientů s dominantně nodulárním plicním postižením, tedy v počátečních fázích nemoci.^{1,2} V případě naší pacientky jsme se vzhledem k jejím obtížím, výraznému radiologickému nálezu a též již středně těžce snížené difuzi rozhodli nasadit rovnou systémovou kortikoterapii. Na kontrolním HRCT došlo v čase k výrazné regresi nálezu, nakolik však bylo zlepšení dané kortikoterapií a nakolik spontánní remisí při ukončení kouření nelze říct. Pro onemocnění refrakterní k léčbě kortikosteroidy bylo popsáno několik případů úspěšného podání kladribinu, který se užívá především u multisystémové formy, nicméně aktuálně probíhá i klinická studie pro jeho užití při plicní formě.^{2,6}

Alternativou pro refrakterní případy při potvrzené mutaci MAPK cesty je zvažít cílenou terapii vemurafenibem, dabrafenibem, či trametinibem. U velmi pokročilého onemocnění s respirační insuficiencí je možností plicní transplantace, riziko rekurence v transplantované plicí je však 10 % (multisystémová forma nemoci je přítěžujícím faktorem).¹⁻⁵ Pokud se jedná o plicní postižení v rámci multisystémové LCH, měl by být nemocný léčen ve spolupráci s hematologem a onkologem.

Závěr

Pokud máme pacienta v dispenzarizaci po prodělané plicní tuberkulóze a objeví se u něj nově plicní obtíže a zhoršený radiologický nálezn, nemusí se vždy jednat o relaps tuberkulózy, a proto po pečlivém vyloučení této diagnózy je nutno zvít v potaz širší diferenciální diagnostiku – v našem případě se jednalo o plicní formu histiocytózy. Ačkoliv je plicní histiocytóza z Langerhansových buněk vzácná nemoc, je třeba na ni při diferenciálně diagnostické rozvaze nezapomínat. Včasná diagnostika a zahájení adekvátní terapie včetně ukončení kouření je

HODGKIN THOMAS (1798–1866) – britský lékař a patolog. Vystudoval na Univerzitě v Edinburghu. Působil mj. jako kurátor lékařského muzea, pracoval jako patolog v Guy's Hospital a vyučoval v St. Thomas Hospital v Londýně. Později se věnoval soukromé praxi. S jeho jménem se pojí Hodgkinův lymfom a řada dalších onemocnění a symptomů. Někdy je označován také za průkopníka preventivní medicíny. Znám byl také jako filantrop s širokými kulturními a politickými zájmy se zájmem o světové a evropské dění. Zemřel na úplavici v Palestině 4. dubna 1866. (zdroj informací: archiv redakce)

zásadní pro prognózu onemocnění. I v případě příznivého průběhu nemoci by měli pacienti zůstat v dlouhodobém sledovacím vzhledem k možnosti relapsu a riziku rozvoje další malignity, které je zde vyšší než v běžné populaci (nejčastěji jde o bronchogenní karcinom plic a Hodgkinův a non-Hodgkinův lymfom).

Zkratky

BAT – bronchoalveolární tekutina
CD1a – cluster of differentiation 1a, transmembránový glykoprotein
CD4/CD8 – poměr pomocných a cytotoxických T lymfocytů
CT – výpočetní tomografie
DLCO – difúzní kapacita plic pro oxid uhelnatý
FEV₁ – usilovně vydechnutý objem vzduchu za 1 sekundu
FEV₁/FVC – poměr usilovně vydechnutého objemu vzduchu za 1 sekundu a usilovné vitální kapacity
FVC – usilovná vitální kapacita plic
HRCT – výpočetní tomografie s vysokým prostorovým rozlišením
LCH – histiocytóza z Langerhansových buněk
MAPK – mitogen-aktivující protein kináza
MGIT – systém zrychlené kultivace – Mycobacterium Growth Indicator Tube
PCR – polymerázová řetězová reakce
PLCH – plicní histiocytóza z Langerhansových buněk
RV – reziduální objem plic
TLC – celková kapacita plic
VATS – videem asistovaná torakoskopická chirurgie

Literatura

1. Lisá, P., Vašáková, M. Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk – doporučený postup. (online: <http://www.pneumologie.cz/guidelines>)
2. King, T. E. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. (online: <https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-langerhans-cell-histiocytosis>)
3. Doubková, M., Adam, Z., Doubek, M. et al. Diagnostika a léčba plicní formy histiocytózy z Langerhansových buněk. Stud Pneumol Phtiseol 80, 2: 70–75, 2020.
4. Adam, Z., Krejčí, M., Pour, L. et al. Přehled léčby histiocytózy z Langerhansových buněk u osob dospělého věku. Vnitř Lék 56, Supl. 2: 131–140, 2010.
5. Adam, Z., Nebeský, T., Szturz, P. et al. Postižení plic u pacientů s multiorganovou formou histiocytózy z Langerhansových buněk. Popis 8 pacientů a přehled literatury. Vnitř Lék 56, Supl. 2: 105–122, 2010.
6. Evaluation of Efficacy and Tolerance of Cladribine in Symptomatic Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis (ECLA). (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01473797>)
7. Kolek, V., Kašák, V., Vašáková, M. et al. Pneumologie. Praha: Maxdorf, 2017.

MUDr. ANETA OPRAVILOVÁ
Klinika pneumologie 3. LF UK a FN Na Bulovce
Budínova 2
180 00 Praha 8

Obrovský pilomatrixóm (Malherbeov kalcifikujúci epitelióm) vyrastajúci na záhlaví: opis prípadu a prehľad literatúry

Vladimír Bartoš

Martinské bioptické centrum, s.r.o., Martin

Súhrn

Pilomatrixóm (Malherbeov kalcifikujúci epitelióm) je benígny nádor kožných adnex, ktorý histogeneticky pochádza zo zárodočnej matrix bulbu vlasového folikulu. Priemerná veľkosť lézií v čase diagnostiky nepresahuje 1 cm. Niekedy môže dorásť do väčších rozmerov a výnimočne sa vyskytujú aj tzv. „gigantické“ pilomatrixómy dosahujúce 5 cm. V článku je opísaný prípad 83-ročného muža s pilomatrixómom vyrastajúcim na záhlaví, ktorý mal rozmer 6,5 × 4,5 × 3 cm. V literatúre bolo doposiaľ publikovaných okolo 30 prípadov „gigantických“ pilomatrixómov, ktorých prehľad je súčasťou prezentovanej práce. Väčšina z nich vyrastala v oblasti hlavy a krku. Pilomatrixóm väčších rozmerov je v klinickej praxi veľmi zriedkavý nález, ktorý môže vyvolať diagnostické rozpaky. Na vlasatej časti hlavy väčšinou imponuje ako kalcifikovaný subkutánny ateróm (trichilemálna cysta). V tejto lokalite by mal byť zahrnutý v diferenciálnej diagnostike solídno-cystických podkožných tumoróznych rezistencií.

Summary

Giant pilomatrixoma (calcifying epithelioma of Malherbe) arising in the occipital region of the scalp: a case report and review of literature

Pilomatrixoma (calcifying epithelioma of Malherbe) is a benign skin adnexal tumour histogenetically derived from a germinal matrix of a hair follicle. The mean size of the tumours at the time of diagnosis does not exceed 1 cm. However, it can sometimes grow to greater proportions, and giant pilomatrixomas reaching 5 cm in diameter may exceptionally be found. This article describes a case of an 83-year-old man who was diagnosed to have a large pilomatrixoma in the occipital region of the scalp. It measured 6.5 × 4.5 × 3 cm. About 30 cases of giant pilomatrixomas have been published in the literature until now, which are summarized in this paper. Most of them arose in the head and neck region. In clinical practice, a large pilomatrixoma is a very rare finding and may cause diagnostic embarrassment. If situated on the scalp, it typically resembles a calcifying subcutaneous atheroma (trichilemmal cyst). In this locality it should be included in differential diagnosis of solid cystic subcutaneous tumour masses.

Kľúčové slová

- pilomatrixóm
- trichilemálna cysta
- proliferujúci trichilemálny tumor
- „tieňové“ bunky

Keywords

- pilomatrixoma
- trichilemmal cyst
- proliferating trichilemmal tumour
- shadow cells

Úvod

Pilomatrixóm (Malherbeov kalcifikujúci epitelióm) je benígny nádor kožných adnex, ktorý histogeneticky pochádza zo zárodočnej matrix bulbu vlasového folikulu.^{1,2} Zvyčajne sa vyskytuje v prvých dvoch dekádach života (55 %), pričom priemerný vek v čase excízie je 16 rokov.¹ K druhému vzostupu výskytu dochádza v šiestej dekáde života. Postihuje približne rovnako často obidve pohlavia s nevýraznou prevahou žien.^{1,2} Klinicky sa zvyčajne prejavuje ako asymptomatický, pomaly rastúci solitárny

podkožný uzol tuhšej konzistencie. Typickým miestom vzniku je oblasť hlavy a krku (64 %), v rámci ktorej býva najčastejšie postihnutá stredná časť tváre.¹ V ďalšom poradí nasledujú horné končatiny (22 %), trup (8 %) a dolné končatiny (5 %).¹ Pilomatrixóm väčšinou nedosahuje väčšie rozmery a priemerná

MALHERBE, ALBERT HIPPOLYTE (1845–1915) – francúzsky profesor chirurgie, histológie a anatómie pôsobiaci na lekárskej univerzite v Nantes. Pod jeho vedením sa táto inštitúcia stala jedným z najvýznamnejších centier šírenia medicínskeho vzdelania v tej dobe. Značná časť jeho vedeckej práce bola zameraná na choroby urogenitálneho systému.

Obr. 1: Makroskopický vzhľad resekovaného tumoru (po fixácii vo formalíne)



Zdroj obrázku: MBC, s.r.o., Martin

Obr. 2: Tumor po prezeraní (po fixácii vo formalíne)



Zdroj obrázku: MBC, s.r.o., Martin

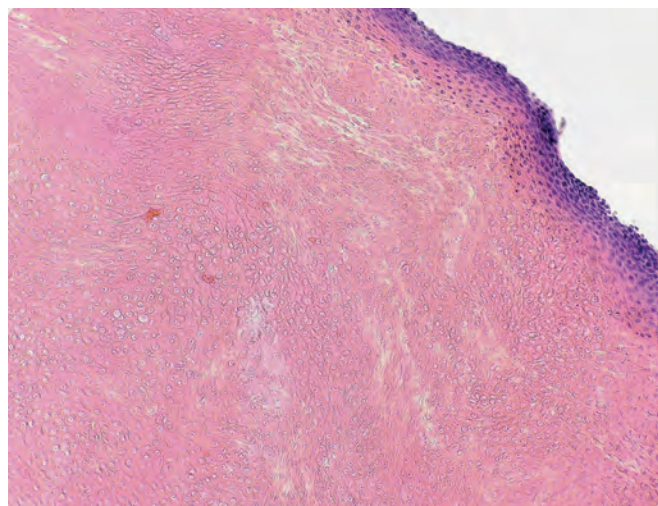
veľkosť v čase diagnostiky je 0,8 cm.¹ Niekedy však môže dorásť do väčšej veľkosti a výnimočne sa vyskytujú aj tzv. „gigantické“ (giant) pilomatrixómy dosahujúce 5 cm. V literatúre bolo doposiaľ publikovaných asi 30 takýchto prípadov.^{3–28} Vzhľadom na ich raritnosť sa autor príspevku rozhodol opísať jeden prípad z vlastnej praxe.

Opis prípadu

83ročný muž pozoroval počas posledných rokov tumorózne vyklenutie kože v okcipitálnej oblasti. Lézia bola spoiatku nebolestivá, s postupným zväčšovaním však začala pri dotyku spôsobovať útlakovú bolesť. Pacient sa dostavil na chirurgickú ambulanciu za účelom jej chirurgického odstránenia. Pri fyzikálnom vyšetrení bola na záhlaví viditeľná a hmatateľná podkožná nodózna rezistencia tuhej konzistencie priemeru 7 cm. Povrch kože bol intaktný bez defektov či secernácie. Klinicky lézia imponovala ako kalcifikovaný subkutánný ateróm. V lokálnej anestézii bol tumor chirurgicky exstirpovaný *in toto* a za-

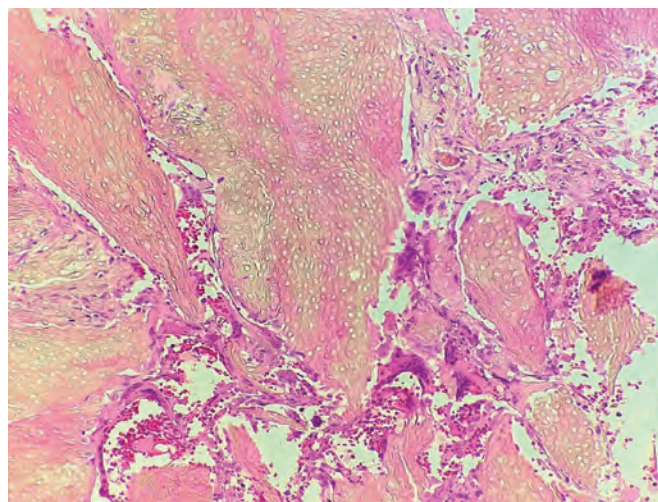
slaný na histopatologické vyšetrenie. Makroskopicky išlo o kompaktný nádorový útvar rozmerov 6,5 × 4,5 × 3 cm šedo-hnedej farby, miestami s nažltlým odtieňom (obr. 1). Na reze mal solídno-cystickú štruktúru (obr. 2), bol tvrdej konzistencie a pri manipulácii sa drobil. Pred ďalším laboratórnym spracovaním muselo byť tkanivo krátko dekalifikované. V histologickom obraze takmer celý pozostával z populácie eozinofilných nekrotických buniek vzhľadu „shadow/ghost cells“, ktoré boli iba na periférii lemované epitelom bazaloidne-skvamózneho vzhľadu (obr. 3). Táto nekrotická bunková populácia bola sprevádzaná ložiskovými kalcifikáciami a obrovskobunkovou granulomatóznou zápalovou reakciou (obr. 4). Bez bunkových atypií, bez známok malignity. Histomorfologický obraz zodpovedal regresívne zmenenému pilomatrixómu. V čase spracovania tohto príspevku (3 mesiace po operácii) nebola u pacienta pozorovaná lokálna recidíva.

Obr. 3: Denzná populácia „tieňových“ buniek lemovaná bazaloidne-skvamóznym epitelom (farbenie hematoxylín & eozín, zväčšenie 10×)



Zdroj obrázku: MBC, s.r.o., Martin

Obr. 4: Detail na populáciu „tieňových“ buniek s obrovskobunkovou granulomatóznou zápalovou reakciou (farbenie hematoxylín & eozín, zväčšenie 20×)



Zdroj obrázku: MBC, s.r.o., Martin

Diskusia

Pri bioptickom vyšetrení je pilomatrixóm zvyčajne ľahko diagnostikovateľný, nakoľko má charakteristický mikroskopický vzhľad. Väčšinou rastie v solídno-cystických formáciách tvorených populáciou periférne lokalizovaných bazaloidných (matrixových) buniek a centrálnou populáciou odumretých eozinofilných keratinizujúcich buniek bez jadier, ktoré sa vďaka svojmu vzhľadu označujú ako tzv. „tieňovité“ (shadow/ghost

cells) bunky.^{1,2} Často podliehajú dystrofickej kalcifikácii (a niekedy aj oseálnej metaplázii), z čoho pochádza samotný alternatívny názov lézie.^{1,2} Vzájomné zastúpenie týchto morfológických komponent však nie je konštantné a odlišuje sa v závislosti od dĺžky rastu tumoru. Rozlišujú sa 4 štádiá pilomatrixómu, ktoré pravdepodobne predstavujú jeho „životný cyklus“: včasné, vyvinuté, včasné regresívne a neskoré regresívne.¹ Pokým vo včasných štádiách prevažuje bazaloidnobunková populácia, v neskorších štádiách jej podiel klesá až absen-

Tab. 1: Prehľad doteraz publikovaných prípadov „gigantických“ pilomatrixómov.^{3–28}

Ref.	Vek	Pohlavie	Lokalita tumoru	Rozmer tumoru
[3]	52 r.	muž	horná časť chrbta	24 × 21 × 9 cm
[4]	7 r.	muž	ľavé rameno	8 cm
[5]	34 r.	muž	pravé stehno	6,5 × 2,8 cm
[6]	69 r.	žena	ľavé rameno	8 × 5 × 3 cm
[7]	54 r.	žena	horná časť chrbta [recidíva]	7,5 × 5 cm
[8]	18 r.	muž	ľavé rameno [viacpočetný výskyt]	7,5 × 3 cm
[9]	28 r.	muž	ľavé líce [recidíva]	5 × 3 cm
[10]	23 r.	muž	príušná oblasť vpravo	10 × 8 × 7 cm
[11]	12 r.	muž	príušná oblasť vpravo	7 × 5 × 2 cm
[12]	10 r.	žena	pravé rameno	5 × 4 × 4 cm
[13]	27 r.	muž	pravé rameno	8,5 × 6 cm
[14]	52 r.	muž	oblasť klavikuly vľavo	11 × 6 × 5,5 cm
[15]	38 r.	žena	stredná časť chrbta	10 cm
[16]	16 r.	žena	horná časť chrbta [viacpočetný výskyt]	5 × 5 cm
[16]	16 r.	žena	pravé rameno [viacpočetný výskyt]	7 × 6 cm
[17]	32 r.	muž	krk	20 × 9 × 10 cm
[17]	26 r.	žena	pravá lopatka [viacpočetný výskyt]	14 × 13 × 11 cm
[17]	77 r.	muž	záhlavie	8 × 6 × 5 cm
[18]	12 r.	muž	pravé rameno	6 × 4,5 cm
[19]	17 r.	muž	horná časť chrbta	34 × 24 × 17 cm
[20]	23 r.	muž	preaurikulárna oblasť vľavo	5 × 4 cm
[21]	51 r.	muž	ľavé rameno	20 × 17 × 10 cm
[22]	14 r.	muž	horná časť chrbta	6 × 4 cm
[23]	33 r.	muž	lumbárna časť chrbta [recidíva]	5 × 4 cm
[24]	45 r.	žena	záhlavie [viacpočetný výskyt]	5 × 4 × 2 cm
[25]	32 r.	muž	krk	20 × 9 × 10 cm
[26]	65 r.	žena	preaurikulárna oblasť vľavo	6 × 4 cm
[27]	20 r.	žena	príušná oblasť vpravo	5 × 3 × 2 cm
[28]	29 r.	muž	chrbát	6 cm
[28]	47 r.	muž	záhlavie	9 cm
náš prípad	83 r.	muž	záhlavie	6,5 × 4,5 × 3 cm

tuje a dominujú „tieňové“ bunky, kalcifikáty a tvorba kostného tkaniva.¹ V tomto smere je údaj o dobe trvania rastu lézie pre patológa veľmi užitočnou informáciou.

V prezentovanom príspevku je opísaný zriedkavý prípad veľkého (tzv. gigantického) pilomatrixómu vyrastajúceho na vlasatej časti hlavy. Ako už bolo spomenuté, za „gigantické“ pilomatrixómy sa považujú tie, ktoré dosahujú rozmer 5 cm. V literatúre bolo publikovaných iba niekoľko desiatok takýchto prípadov.^{3–28} V práci autor revidoval jednotlivé kazuistiky za posledných 20 rokov, ktoré sú spolu s vlastným prípadom sumarizované v tabuľke 1. Súbor pozostáva z 31 pacientov (21 mužov, 10 žien) vo vekovom rozpätí 7 – 83 rokov (priemerný vek 34,7 r.). Piatich z nich mali na tele potvrdené viacpočetné pilomatrixómy. V 9 prípadoch (29,0 %) išlo o deti a adolescentov do 18 rokov. Najčastejšie postihnutou lokalitou bola hlava a krk (12 prípadov; 38,7 %), v ďalšom poradí trup (10 prípadov), horná končatina (8 prípadov) a dolná končatina (1 prípad). Na vlasatej časti hlavy sa vrátane nášho prípadu vyskytoval nádor u štyroch pacientov. Najväčší rozmer lézií varíroval od 5 do 34 cm. Doposiaľ najväčší pilomatrixóm bol diagnostikovaný u 17-ročného chlapca na chrbte, ktorý dosahoval rozmer 34 × 21 × 17 cm a vážil 3,2 kg. Doba rastu lézií varírovala od 6 mesiacov do 20 rokov, nie všetky publikácie však tento údaj uvádzali.

Z praktického hľadiska je dôležité, že pilomatrixóm takýchto veľkých rozmerov môže vyvolávať u klinika aj patológa diagnostické rozpaky. V rámci diferenciálnej diagnostiky pripadajú do súvahy najmä veľká trichilemálna (pilárna) cysta, proliferujúci trichilemálny (pilárny) tumor a pilomatrikálny karcinóm. Trichilemálna cysta sa typicky vyskytuje na skalpe (90 %).² Zvyčajne je mnohopočetná (70 %) a omnoho častejšia u žien.² Histologicky ide o intradermálne lokalizovanú, ostro ohraničenú cystu tvorenú dlaždicovobunkovým epitelom s abruptnou transformáciou do solídnej eozinofilnej keratinovej masy, ktorá kompletne vyplňuje lúmen.² Proliferujúci trichilemálny tumor taktiež vzniká najmä na vlasatej časti hlavy (90 %) s výraznou prevahou ženského pohlavia (pomer ženy/muži 6 : 1).² Zvyčajne ide o solitárny tumorózny útvar väčších rozmerov (priemer 6 cm) lokalizovaný v hlbkej derme až v podkoží. Histologicky pozostáva zo solídno-cystickej multilobulárnej masy tvorenej proliferovaným bazaloidne-skvamóznym epitelom, ktorý vytvára prominujúce invaginácie do lúmenu.² Podobne ako pri trichilemálnej cyste, lúmen je vyplnený kompaktnou denznou ortokeratotickou hmotou. Pilomatrikálny karcinóm sa vyskytuje najmä u mužov (pomer mužov a žien 4 : 1) v strednom a staršom veku.² Najčastejšie vzniká na hlave a krku a jeho priemerná veľkosť je 4 cm.² Histologicky ide o neohraničenú, infiltratívne rastúcu tumoróznou masu pozostávajúcu prevažne z nezrelých bazaloidných matrikálnych buniek s výraznými atypiami, vysokou proliferatívnou a mitotickou aktivitou, nekrotizmi a dezmodopláziou strómy. „Tieňové“ bunky sa vyskytujú v omnoho menšom počte v porovnaní s pilomatrixómom, ale pre stanovenie diagnózy sú veľmi nápomocné.² V našom prípade išlo jednoznačne o benígny nádor, v ktorom výskyt „tieňových“ buniek vylučoval diagnózu trichilemálnej cysty aj proliferujúceho trichilemálneho tumoru. Výrazná predomancia

tejto bunkovej populácie zároveň svedčila o regresívnom štádiu pilomatrixómu, čomu zodpovedala aj klinicky udávaná dlhá doba rastu.

Záver

Pilomatrixóm dosahujúci väčšie rozmery je v klinickej praxi veľmi zriedkavým nálezom. Na vlasatej časti hlavy väčšinou imponuje ako kalcifikovaný subkutánný ateróm (trichilemálna cysta). Naša kazuistika poukazuje, že v tejto v tejto lokalite by mal byť zahrnutý v diferenciálnej diagnostike solídno-cystických podkožných tumoróznych rezistencií.

Literatúra

1. Jones, C. D., Ho, W., Robertson, B. F. et al. Pilomatrixoma: A comprehensive review of the literature. *Am J Dermatopathol* 40, 9: 631–641, 2018.
2. Calonje, E., Brenn, T., Lazar, A., McKee, P. McKee's Pathology of the skin. Philadelphia: Elsevier, 2011.
3. Gongidi, P., Meshekow, J., Holdbrook, T. et al. Giant pilomatrixoma presenting in the posterior thorax, a rare location and the largest described. *Case Rep Radiol* 2015: 1–4, 2015.
4. Stefano, P., Apa, S., Balancini, B. Ulcerated giant pilomatrixoma in a child. *Actas Dermosifiliogr* 104, 10: 924–925, 2013.
5. Resende, C. I., Gomes, J., Duarte, M. et al. Giant pilomatricoma in a patient with tuberous sclerosis, both diagnosed in the adult life. *BMJ Case Rep* 2013: bcr2013010382, 2013.
6. Tan, L., Ooi, C., Chua, H. et al. Pilomatrixoma of left shoulder in an elderly female: a case report. *Malaysian Orthop J* 7, 2: 48–50, 2013.
7. Souto, M. P. A., de Medeiros Matsushita, M., de Macedo Matsushita, G., Souto, L. R. M. An unusual presentation of giant pilomatrixoma in an adult patient. *J Dermatol Case Rep* 7, 2: 56–59, 2013.
8. Do, J. E., Noh, S., Jee, H. J. et al. Familial multiple pilomatricomas showing clinical features of a giant mass without associated diseases. *Int J Dermatol* 52, 2: 250–252, 2013.
9. Nadershah, M., Alshadwi, A., Salama, A. Recurrent giant pilomatrixoma of the face: a case report and review of the literature. *Case Rep Dent* 2012: 1–4, 2012.
10. Mundinger, G. S., Steinbacher, D. M., Bishop, J. A. et al. Giant pilomatricoma involving the parotid: case report and literature review. *J Craniomaxillofac Surg* 39, 7: 519–524, 2011.
11. Cozzi, D. A., d'Ambrosio, G., Cirigliano, E. et al. Giant pilomatricoma mimicking a malignant parotid mass. *J Pediatr Surg* 46, 9: 1855–1858, 2011.
12. Wood, S., Nguyen, D., Hutton, K. et al. Pilomatricomas in Turner syndrome. *Pediatr Dermatol* 25, 4: 449–451, 2008.
13. Malpathak, V. D., Zawar, V. P., Chuh, A. A. et al. Giant pilomatricoma (pilomatrixoma) following an intramuscular injection. *J Dermatol Case Rep* 2, 1: 11–13, 2008.
14. Lozzi, G. P., Soyer, H. P., Fruehauf, J. et al. Giant pilomatricoma. *Am J Dermatopathol* 29, 3: 286–289, 2007.
15. Göktay, F., Mansur, A. T., Aydingöz, I. E. et al. A rare presentation of giant pilomatricoma located on the back. *Dermatol Surg* 33, 5: 596–600, 2007.
16. Uchimiya, H., Kanekura, T., Gushi, A. et al. Multiple giant pilomatricoma. *J Dermatol* 33, 9: 644–645, 2006.
17. Yamauchi, M., Yotsuyanagi, T., Saito, T. et al. Three cases of giant pilomatricoma – considerations for diagnosis and treatment of giant skin tumours with abundant inner calcification present on the upper body. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 63, 6: e519–e524, 2010.
18. Egger, A., Li, Y., Gonzales, M. E. A case report of a rapidly growing giant pilomatrixoma on the posterior shoulder in a 12-year-old male patient. *Skin Appendage Disord* 6, 4: 240–243, 2020.
19. Beattie, G., Tai, C., Pinar Karakas, S. et al. Colossal pilomatrixoma. *Ann R Coll Surg Engl* 100, 2: e38–e40, 2018.

20. Aydın, S., Bilmez, Z. E., Erdogdu, S. et al. Complicated giant pilomatrixoma of the parotid region. *J Maxillofac Oral Surg* 15, 1: 111–115, 2016.
21. Loader, D. E., Ortlechner, K., Breier, F. et al. Giant pilomatrixoma of the right arm. *Eur J Dermatol* 24, 2: 257, 2014.
22. Jakhar, D., Grover, C., Sharma, S. Giant pilomatrixoma on the upper back. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 86, 1: 55–56, 2020.
23. Kang, J. S., Tak, M. S., Kang, S. G., Jin, S. Y. A recurrent giant pilomatrixoma on the back. *Arch Craniofac Surg* 15, 3: 142–144, 2014.
24. Nakai, K., Yoneda, K., Maeda, R. et al. Giant pilomatrixoma and psoriasis vulgaris with myotonic dystrophy. *Eur J Dermatol* 19, 5: 507–529, 2019.
25. Kambe, Y., Nakano, H., Kaneko, T. et al. Giant pilomatrixoma associated with hypercalcaemia and elevated levels of parathyroid hormone-related protein. *Br J Dermatol* 155, 1: 208–210, 2006.
26. Yuca, K., Kutluhan, A., Cankaya, H., Akman, E. Giant pilomatrixoma arising in the preauricular region: a case report. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 12, 5–6: 147–149, 2004.
27. Fernandes, R., Holmes, J., Mullenix, C. Giant pilomatrixoma (epithelioma of Melherbe): report of a case and review of literature. *J Oral Maxillofac Surg* 61, 5: 634–636, 2003.
28. Wang, J., Cobb, C. J., Martin, S. E. et al. Pilomatrixoma: clinicopathologic study of 51 cases with emphasis on cytologic features. *Diagn Cytopathol* 27, 3: 167–172, 2002.

MUDR. PHDR. VLADIMÍR BARTOŠ, PhD., MPH
Martinské biotické centrum, s.r.o.
Příložitel 1
036 01 Martin
Slovenská republika
e-mail: vladim.bartos@gmail.com

XXIX. Západočeské pneumoonkologické dny

10.–11. listopadu 2022
Primavera Hotel Congress Center
Plzeň, Nepomucká 128, Plzeň

téma: Novinky v diagnostice
a léčbě zhoubných nádorů plic,
pleury a mezihrudí



www.pneumonkdny.cz

WWW.KAZUISTIKY.CZ

Dupixent v léčbě pacientky s těžkým refrakterním astmatem a atopickou dermatitidou

Ondřej Fibigr¹, Olga Filipovská², Eduard Hrnčíř², Daniel Doležal³, Dalibor Jílek⁴

¹Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň

²Kožní oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

³Plicní oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

⁴Oddělení klinické imunologie a alergologie, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

Souhrn

Kazuistické sdělení pojednává o případu pacientky narozené v roce 1977, která je od kojeneckého věku léčena pro atopickou dermatitidu a asthma bronchiale. Do Centra pro léčbu těžkého astmatu byla referována svým pneumologem na jaře roku 2020, tedy ve svých 43 letech. V této době byla pacientka pro těžký dermorespirační syndrom léčena dlouhodobě systémovými kortikosteroidy, měla za sebou léčbu cyklosporinem A. Pro jeho neúčinnost na těžkou formu atopické dermatitidy byla následně léčena šest let methotrexátem. Ve spolupráci s kožním oddělením byla nasazena terapie dupilumabem, který pacientce přinesl velké zlepšení kožních projevů a stabilizaci těžkého refrakterního astmatu s částečným zlepšením plicních funkcí.

Summary

Dupixent in the treatment of a patient with severe refractory asthma and atopic dermatitis

The case report discusses the case of a female patient born in 1977 who has been treated for atopic dermatitis and bronchial asthma since her infancy. She was referred to the Centre for the Treatment of Severe Asthma by her pulmonologist in the spring of 2020, i.e. at the age of 43. At this time, the patient was treated for severe dermo-respiratory syndrome with systemic corticosteroids for a long time. She underwent a course of therapy with ciclosporin A. Due to its ineffectiveness to a severe form of atopic dermatitis, she was subsequently treated with methotrexate for six years. In cooperation with the dermatology department, therapy with dupilumab was started, which brought the patient a great improvement in skin manifestations and stabilization of severe asthma with a partial improvement in her lung functions.

Klíčová slova

- těžké refrakterní asthma bronchiale
- atopická dermatitida
- biologická léčba
- dupilumab
- anti-IL-4/13

Keywords

- severe refractory asthma
- atopic dermatitis
- biologic therapy
- dupilumab
- anti-IL-4/13

Úvod

Asthma bronchiale (AB) i atopická dermatitida (AD) jsou chronická zánětlivá onemocnění.^{1,2} Současný výskyt obou těchto chorob u jednoho pacienta je poměrně častý. V závislosti na věku, 15–25 % pacientů s atopickou dermatitidou trpí také příznaky průduškového astmatu.^{3,4} Těžké, refrakterní astma, je však již vzácné. Projevuje se nedosažením kontroly nad astmatem i přes vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů a užívání další anti-astmatické léčby, za dodržení adherence k léčbě a režimových opatření, abstinence kouření cigaret a adekvátní léčbě komorbidit, které by mohly zhoršovat průběh astmatu. U těchto pacientů dochází k častým exacerbacím astmatu, vyžadují léčbu systémovými kortikosteroidy, a to buď nárazově či dlouhodobě.⁵ V posledních letech v České republice jsou tyto pacienti léčeni postupně se rozšiřující paletou léčiv z řad

biologik, tedy cílenou léčbou monoklonálními protilátkami proti IgE, interleukinu 5, receptoru pro interleukin 5 a naposledy i proti α podjednotce receptoru pro interleukin 4 – dupilumabem.

Dupilumab je rekombinantní plně humánní monoklonální protilátka, která se váže na α podjednotku receptoru pro IL-4. Tímto blokuje signalizaci zánětlivé odpovědi typu 2, která v dýchacích cestách vede kaskádou dalších signalizací k produkci hlenů, bronchospasmu, degranulaci žírných buněk a eozinofilů a v dlouhodobém hledisku pak i k přestavbě bronchiální stěny a trvalé obstrukci dýchacích cest. V klinických studiích byla prokázána účinnost dupilumabu, jako přídatné léčby, v redukci exacerbací astmatu, zlepšení plicních funkcí, snížení celkové dávky systémových kortikosteroidů.^{6,7,8} V léčbě těžké formy atopické dermatitidy byla prokázána účinnost na kožní projevy AD, ale i svědění, kvalitu života a další projevy nemoci.⁹

Kazuistika

Pacientka narozená v roce 1977 byla referována do Centra pro léčbu těžkého astmatu (dále jen Centra) svým pneumologem z důvodu dependence na systémové kortikoterapii. Pacientka ve svých 43 letech trpěla těžkým refrakterním asthma bronchiale se středně těžkou fixovanou obstrukcí dýchacích cest. Kromě astmatu se pacientka potýkala s projevy těžké formy atopické dermatitidy a potravinovými alergiemi. Pro nedostatečný efekt lokální terapie, fototerapie a systémové kortikoterapie, byla její atopická dermatitida léčena cyklosporinem A, který užívala celkem 12 let. Po jeho vysazení byl pak podáván i methotrexát. Jedná se o polymorbidní pacientku, která také trpí obezitou, sideropenickou anémií, autoimunitní tyreopatií, v minulosti po antikoagulační terapii pro hlubokou žilní trombózu a další.

Pacientka výrazně pociťovala také nežádoucí účinky hojné terapie obou atopických onemocnění. Důsledkem systémové kortikoterapie přibírala 30 kg tělesné hmotnosti, pro časté aplikace infuzí s kortikosteroidy měla obtížný žilní přístup, po zavedení žilního portu došlo k hluboké žilní trombóze. Intramuskulární injekce s kortikosteroidy byly komplikovány následnými abscesy s nutností chirurgického řešení. Pacientka při kombinované imunosupresivní léčbě trpěla častými infekty, anémie mohla být také zhoršována léčbou methotrexátem. Pacientka si stěžovala na tvorbu strií, byl zjištěn počínající šedý zákal, nejspíše vyvolaný také systémovými kortikosteroidy. Pacientce byla též diagnostikována osteoporóza.

I přes komplexní terapii astmatu, podávání inhalačních kortikosteroidů ve vysoké dávce, inhalačních beta₂-mimetik, inhalačních anticholinergik, perorálních teofylinů, antihistaminik a systémové kortikoterapii, bylo astma pod nedostatečnou kontrolou. Pacientka prodělávala časté exacerbace astmatu s nutností ošetřování na pohotovosti či s hospitalizací na plicním oddělení.

V rámci vyšetření pacientky v Centru bylo provedeno podrobné funkční vyšetření plic. Byla zjištěna středně těžká obstrukční ventilační porucha s jen částečnou reverzibilitou při bronchodilatačním testu, výrazně zvýšené hladiny oxidu dusnatého ve vydechaném vzduchu (FENO) a vyloučena respirační insuficience. V porovnání s předchozími vyšetřeními byla pozorována výrazná variabilita v hodnotách FEV₁, typická pro průduškové astma. Vyšetření imunologem prokázalo výraznou polyvalentní atopickou predispozici s širokými alergickými projevy dermorespiračního syndromu, vyloučilo dříve udávanou poruchu protilátkové imunity. Pacientka je celoživotní nekuřačka, dobře spolupracuje v léčbě astmatu i atopické dermatitidy, komorbidity, které by mohly zhoršovat kontrolu nad astmatem, byly dostatečně adresovány. Laboratorně byla prokázána výrazně zvýšená hladina celkového IgE (908 IU/ml), četné elevace specifických IgE proti sezónním i celoročním inhalačním a potravinovým alergenům. Z opakovaných vyšetření v době konzultace v Centru nebyla zjištěna výrazná elevace eozinofilů v periferní krvi (opakovaně kolem 100 buněk v mikrolitru krve), nejspíše vlivem dlouhodobé systémové kortikoterapie.

Vzhledem k výrazné atopické predispozici bylo na prvním místě uvažováno o přidavné léčbě těžkého refrakterního astmatu omalizumabem, tedy monoklonální protilátkou proti IgE. Pacientka však nesplňovala indikační omezení úhrady, které je v České republice ohraničeno maximální hodnotou celkového IgE v séru do 700 IU/ml. Problematické by jistě bylo i dávkování, které je závislé na celkové hladině IgE a hmotnosti pacienta. V té době již dostupnou anti-IL-5 a anti-IL-5R terapii nebylo možno nasadit pro absenci eozinofilie v krvi (podmínkou úhrady je minimálně 300 buněk v mikrolitru krve). Pro atopickou predispozici, výrazně zvýšené FENO a přítomnou atopickou dermatitidu se proto jevila jako ideální varianta léčba monoklonální protilátkou proti α podjednotce receptoru pro interleukin 4 – dupilumabem. Pacientku jsme tedy referovali kolegům z kožního oddělení s doporučením nasazení této léčby, neboť úhrada pro těžké refrakterní asthma bronchiale v roce 2020, na rozdíl od těžké formy atopické dermatitidy, nebyla stanovena.

Na kožním oddělení lékaři potvrdili těžkou ložiskovou formu atopické dermatitidy, ověřili dosavadní léčbu, včetně celkové imunosupresivní terapie (léčba cyklosporinem A, následně methotrexátem), která nevedla z výraznému zlepšení projevů AD a zároveň musela být vysazena pro závažné nežádoucí účinky. Pacientka splnila podmínky nasazení léčby dupilumabem v obvyklé dávce, před prvním podáním biologické léčby bylo stanoveno EASI score 42 (Eczema Area and Severity Index) k následnému posouzení účinnosti léčby.¹⁰

Podávání dupilumabu v režii kolegů z kožního oddělení probíhalo podle standardního dávkovacího režimu, tedy bylo zahájeno dávkou 600 mg subkutánně a následně pak byla podávána dávka 300 mg subkutánně každé dva týdny. Při kontrole po 16 týdnech bylo naplněno kritérium pokračování léčby – pokles v EASI skóre o 50 %, stejně tak i pokles v tomto ukazateli o 75 % po 24 týdnech léčby. Po více než roce léčby byly již kožní projevy AD téměř zhojeny. (EASI 1,2).

Z plicního pohledu došlo ke stabilizaci onemocnění, mírnému zlepšení plicních funkcí oproti hodnotám před zahájením biologické léčby. Během šesti měsíců léčby bylo možné snížit chronickou dávku methylprednisonu na 25 % dávky před zahájením léčby, a to bez zhoršení obtíží. I přes podávanou medikaci nedošlo k úplnému vymizení těžkých exacerbací, nicméně došlo ke snížení jejich počtu, tedy návštěv pohotovosti s nutností parenterálního podávání medikace pro exacerbaci astmatu a přechodného navyšování perorální dávky methylprednisonu. Pacientka nadále pokračuje v užívání inhalační terapie, včetně vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů, léčba dupilumabem je i nadále přídatnou léčbou, především s cílem redukce celkové dávky systémové kortikoterapie.

Diskuse a závěr

Přídavná léčba dupilumabu vede u pacientů s těžkou formou atopické dermatitidy, ale i těžkým alergickým perzistujícím asthma bronchiale ke zmírnění projevů těchto nemocí. Léčba je dostupná pro pacienty v České republice v indikaci léčby AD od roku 2019, pro pacienty s AB pak od roku 2022.¹¹ Lék je na-

dějí především pro pacienty s atopickou predispozicí, účinný je i u pacientů s astmatem, kteří mají eosinofilní nealergický fenotyp AB.

Z výše uvedeného kazuistického sdělení vyplývá, že pacientka profitovala z nasazení terapie dupilumabem hned několikrát. Došlo k výraznému ústupu projevů atopické dermatitidy (pokles EASI z 42 na 1,2 během 18 měsíců), stabilizace AB, pokles frekvence těžkých exacerbací a snížení celkové dávky perorálních kortikosteroidů, které v minulosti vedly k četným nežádoucím účinkům. Díky možnosti domácí aplikace léčby předplněným perem nemusela pacientka cestovat každých 14 dní do centra k aplikaci léčby (pacientka bydlí téměř 100 km od pracoviště, které léčbu indikovalo).

Na závěr bych pak chtěl vyzdvihnout výbornou mezioborovou spolupráci imunologa, pneumologa a dermatologa, bez které by úspěšná léčba v tomto případě nebyla možná a zároveň poděkovat za pečlivou péči o pacientku a poskytnutí údajů k sepsání této kazuistiky.

Literatura

1. Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 43, 2: 343–373, 2014.
2. Bieber, T., Leung, D. Y. M. Atopic dermatitis. New York: Marcel Dekker, 2002.
3. Hong, S., Son, D. K., Lim, W. R. et al. The prevalence of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinitis and the comorbidity of allergic diseases in children. *Environ Health Toxicol* 27: e2012006, 2012.
4. Radtke, M. A., Schäfer, I., Glaeske, G. et al. Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31, 1: 151–157, 2017.

5. Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 43, 2: 343–373, 2014.
6. Wenzel, S., Castro, M., Corren, J. et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *The Lancet* 388, 10039: 31–44, 2016.
7. Wechsler, M. E., Ford, L. B., Maspero, J. F. et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med* 10, 1: 11–25, 2022.
8. Rabe, K. F., Parameswaran, N., Brusselle, G. et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 378, 26: 2475–2485, 2018.
9. Simpson, E. L., Bieber, T., Guttman-Yassky, E. et al.; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 375, 24: 2335–2348, 2016.
10. Rob, F., Hercogová, J. Assessment of atopic eczema severity with EASI. *Dermatol Praxi* 14, 1: 6–8, 2020.
11. Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněném peru. Indikační omezení úhrady. (online: www.sukl.cz)

MUDR. ONDŘEJ FIBIGR
Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň
Edvarda Beneše 1128/13
305 99 Plzeň-Bory

XXIII. český a XVIII. česko-slovenský kongres spánkové medicíny



10.–12. listopadu 2022
Imperial hotel, Ostrava

Mycobacterium kansasii – kazuistické sdělení

Jiří Kufa¹, Milan Sova¹, Petr Jakubec¹, Tomáš Tichý², Pavel Skalický³, Monika Kamasová⁴, Květoslava Aiglová⁵, Vincent Dansou Zoundjiekpon⁵

¹Klinika plicních nemocí a TBC, LF UP a FN Olomouc

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

³I. chirurgická klinika, LF UP a FN Olomouc

⁴I. interní klinika kardiologická LF UP a FN Olomouc

⁵II. interní klinika gastroenterologická a geriatrická, LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Následující kazuistické sdělení popisuje případ nemocného s PET akumulujícím ložiskovým procesem v dutině břišní a s vedlejším plicním nálezem. Původně zvažovaná malignita gastrointestinálního traktu byla vyloučena po doplnění celé série diagnostických metod – včetně chirurgického ověření – po selhání metod méně invazivních. Definitivní diagnózou byla stanovena mykobakteriální infekce způsobená *Mycobacterium kansasii*. Dále se sdělení zabývá granulomatózními procesy včetně mykobakteriálních infekcí.

Summary

Mycobacterium kansasii – case report

The following case report describes the case of a patient with a PET accumulating focal process in the abdominal cavity and a secondary lung finding. The originally considered malignancy of the gastrointestinal tract was ruled out after additional series of diagnostic methods, including surgical verification after the failure of less invasive methods. The definitive diagnosis was mycobacterial infection caused by *Mycobacterium kansasii*. In addition, the case report deals with granulomatous processes, including mycobacterial infections.

Klíčová slova

- granulomatózní procesy
- *Mycobacterium kansasii*

Keywords

- granulomatous processes
- *Mycobacterium kansasii*

Úvod

Jako první popsal granulom v roce 1865 Virchow. Granulom, označení odvozené od slova *granulum* (zrnko) s příponou *-oma*, což značí místní nárůst či zduření, je dobře ohraničená léze velikosti 1–2 mm, tvořená histiocyty s různou příměsí dalších zánětlivých buněk, převážně T lymfocytů. Neinfekční granulomy u sarkoidózy mají často minimální lymfocytární doprovod (nahé granulomy), infekční granulomy bývají naopak doprovázeny bohatým periferním zánětlivým lemem.

VIRCHOW RUDOLF LUDWIG KARL (1821–1902) – německý patolog, antropolog, biolog a politik. Medicínské vzdělání získal díky armádnímu grantu na Institutu Friedricha Wilhelma v Berlíně. Svými schopnostmi, prací a objevy (např. jako první popsal leukémii) se dopracoval pozice snad nejuznávanějšího německého lékaře 19. století. Dnes je pokládán za zakladatele buněčné patologie a srovnávací patologie, významné jsou i jeho objevy na poli biologie (jeho jméno nese celá řada lékařských pojmů – např. V. triáda). V roce 1858 publikoval dodnes známý postulát *Omnis cellula e cellula* (každá buňka pochází z další buňky), jež souvisí s jeho zjištěními, že ne celý organismus, ale jen určité buňky nebo jejich skupiny mohou být poškozeny chorobou. Známý byl i svými sociálně orientovanými politickými názory, které radikálně hájil. Na sklonku svého (a vrcholu své popularity) však aktivně vystupoval proti řadě nových a progresivních teorií, např. teorii Ch. Darwina o evoluci a dalších. (zdroj informací: archiv redakce)

Přeneseně se označení granulom či granulomatózní reakce používá i na drobné shluky histiocyty či jednotlivé vícejaderné buňky např. v okolí cizorodého materiálu nebo na periferii nekrózy např. u plicní granulomatózy s polyangiitidou nebo u terciárního stadia lues. Revmatický granulom má na okraji nekrózy pouze lem palisádovitě uspořádaných histiocyty, granulomy u hypersenzitivní pneumonie jsou zase drobné nekohezivní shluky vícejaderných buněk v plicním intersticiu. Morfologické podezření na vyvolávající příčinu různých granulomátóz se zakládá na vzhledu granulomu, na místě jeho výskytu, na rozsahu zánětlivé reakce v jeho okolí, na přítomnosti či nepřítomnosti nekrózy i na vlastním charakteru nekrózy. Etiologii granulomu dále osvětlí výsledky speciálních vyšetření.^{1,2}

Zastoupení jednotlivých buněk a jejich uspořádání se liší podle etiologie. Jedná se o makrofágy (různě aktivované), epiteloidní buňky (sekrečně změněné makrofágy), obrovské buňky (splynuté makrofágy), lymfocyty různých subtypů, plazmocyt, eozinofily (vzácně) a fibroblasty (aktivované, tvořící kolagen). Dle příčiny vzniku může být součástí granulomu nekróza (centrálně nebo periferně) a inkluze (např. oxaláty, vápník apod.). Základní dělení granulomů je na granulomy neimunitní a imunitní. Neimunitní granulomy kolem cizích těles bývají buněčné

chudé, obsahují talek, azbest, oxid křemičitý (SiO_2), kovy apod. Imunitní granulomy bývají buněčně bohaté, bývají spojené s různými infekčními onemocněními, autoimunitními onemocněními a dalšími nemocemi (např. sarkoidóza, m. Crohn apod.).

Nemoci, které bývají asociovány se vznikem granulomů, jsou infekční nemoci (tuberkulóza (TBC), lepra, mykobakteriíza, toxokaróza, leishmanióza, brucelóza, aktinomykóza, mykózy...), některá onkologická onemocnění (karcinom žaludku, lymfogranulom, seminom apod.), reakce na anorganické látky (berylóza, silikóza, tvrdokovy...), reakce na organické látky (exogenní alergická alveolitis/hypersenzitivní pneumonie (EAA)), imunoabrace (sarkoidóza, m. Crohn, vaskulitidy...), jiné reakce (po radioterapii, po chemoterapii...), případně neznámé etiologie (GLUS – granulomatous lesions of unknown significance). Funkce granulomu při infekčních onemocněních, nádozích a chemických látkách je ochranná s cílem ohraničit další šíření noxy. V případě různých imunoabrací je funkce nejasná, pravděpodobně se jedná o „přestřelenou“ imunitní reakci. Podle distribuce dělíme granulomy na peribronchiální (TBC, mykózy, polékové, EAA...), perilymfatické (sarkoidóza), angio-centrické (i.v. talek, lymfomatoidní granulomatóza...), disperzní (*Pneumocystis jirovecii*, EAA...).^{1,2}

Klasický kompaktní tuberkulózní granulom je doprovázen lemem T lymfocytů s nečetnými plazmocyty. Pravidelně se v granulomu nacházejí vícejaderné buňky Langhansova typu. Nekróza v granulomu bývá neúplná, makroskopicky u větších lézí označována jako sýrovitá (kaseózní), mikroskopicky pak nacházíme v rozsahu nekrózy poprašek neúplně rozpadlých jader, odtud označení poprašková nekróza.

U atypických mykobakterií, které se častěji vyskytují u imunosuprimovaných osob, většinou k formování kompaktních granulomů nedochází nebo jsou pouze sporadické. Dominantní imunitní reakce je opět histiocytární a to buď ve formě rozptýlených histiocytárních infiltrátů či méně kohezivních shluků histiocytů. Vícejaderné buňky Langhansova typu obvykle nenacházíme.^{1,2}

CROHN BURRILL BERNARD (1884–1983) – americký gastroenterolog. Novou chorobu, která dnes nese jeho jméno (Crohnova choroba) popsal na 14 kazuistikách se svými kolegy Dr. Leonem Ginzburgem a Dr. Gordonem Oppenheimerem. Většinu svého profesního života spolupracoval s Mount Sinai Hospital v New Yorku. (zdroj informací: archiv redakce)

JÍROVEC OTTO (1907–1972) – český parazitolog. Vystudoval Přírodovědeckou fakultu UK v Praze, kde poté působil jako asistent. Za 2. světové války vedl laboratoř parazitologie Státního zdravotního ústavu, po válce se vrátil na Přírodovědeckou fakultu UK, kde byl v roce 1948 jmenován mimořádným profesorem. V 50. letech vedl katedru zoologie, později řídil Zoologický ústav UK. Věnoval se především studiu parazitických prvků, stál u založení Protozoologické sekce České parazitologické společnosti. Spolu s doc. M. Vaňkem objevil původce intersticiální pneumonie kojců – *Pneumocystis carinii* (dnes *P. jirovecii*). (zdroj informací: archiv redakce)

LANGHANS THEODOR (1839–1919) – německý patolog. Medicínu studoval na univerzitě v Heidelbergu a v Göttingenu (u F. G. J. Henleho), v Berlíně (u R. Virchowa) a Würzburgu, kde se nakonec stal asistentem F. von Recklinghausena. Později přednášel na univerzitách v Marburgu a Giessenu. V letech 1872–1912 byl profesorem patologie na univerzitě v Bernu. Objevil vícejaderné buňky v cytotrofoblastu placenty, které dnes nesou jeho jméno. (zdroj informací: archiv redakce)

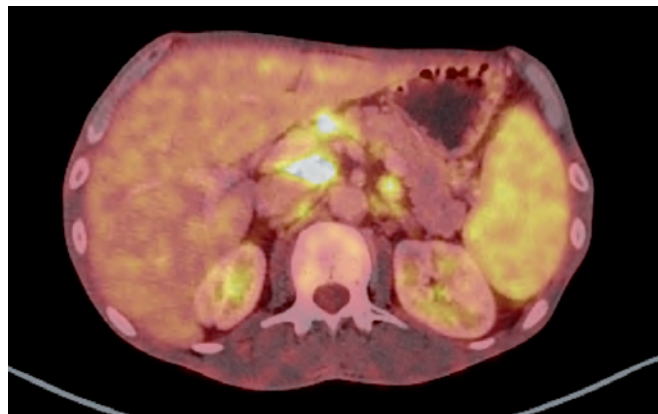
Nutno doplnit, že v praxi někdy klasický popis granulomů selhává. Tak se lze např. u tuberkulózy setkat s dobře vyvinutými sarkoidními granulomy bez nekrózy a bez významnějšího zánětu v okolí. Naopak u sarkoidózy lze někdy pozorovat nekrotizující granulomy, zvláště u splývajících nodulárních lézí. Nekróza v sarkoidních granulomech, bývá pomalá, ischemického typu a v barvení hematoxylin-eozinem je jasně červená (eozinofilní). Nicméně přesto může být morfologický obraz matoucí a výsledky speciálních metod zavádějící. V těchto případech je nutno nálezy posuzovat společně s klinickým průběhem onemocnění, radiologickým nálezem i výsledky laboratorních vyšetření.^{1,2}

Kazuistika

Následující sdělení popisuje případ 50letého cizince pracujícího v České republice. Jednalo se o celoživotního kuřáka s náloží cca 30 balíčkoroků. V předchorobí byl bez vážných interních onemocnění, v minulosti prodělal pouze artroskopickou operaci kolene. Neužíval žádnou pravidelnou medikaci. Z rodinné anamnézy – v minulosti TBC prokázána u babičky, jako dítě byl sledován pneumologem pro kontakt s TBC. Doma žil s manželkou, zvířata nechoval, pracoval v České republice jako lakýrník, upravoval kovy pískováním.

Od počátku roku 2021 měl bolesti v oblasti epi/mezogastria, jeho symptomy zahrnovaly zvracení, nechutenství, intermitentní subfebrilie a úbytek tělesné hmotnosti cca 10 kg/6 měsíců. Pro zažívací potíže doplnil v zemi svého původu (Slovensko) CT vyšetření břicha jako samoplátce (v zemi původu není pojištěn), na základě kterého bylo vysloveno podezření na maligní tumor pankreatu a doporučeno další došetření. Vzhledem k statutu nepojištěného na Slovensku se vydal k došetření do České republiky, kde pojištění měl. K diagnostice byl přijat do Fakultní nemocnice v Olomouci. Komplexně byl vyšetřen na gastroenterologické klinice – krevní obraz byl bez významné patologie, bez elevace zánětlivých markerů, renální a hepatální enzymy v normě, vyšší pankreatické enzymy (lipáza 2,31 $\mu\text{kat/l}$, amyláza 3,70 $\mu\text{kat/l}$), elektroforéza bílkovin (nižší albumin 34,70 g/l, vyšší gama globulin 19,32 g/l), vyšší cholesterol 5,80 mmol/l,

Obr. 1: PET/CT akumulace glukózy v oblasti duodena, hlavy pankreatu a uzlinách retroperitonea, vysoce suspektní z viabilní nádorové tkáně



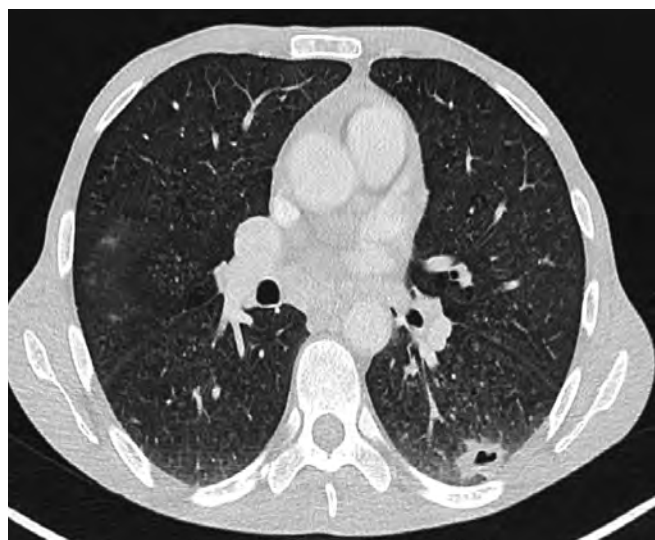
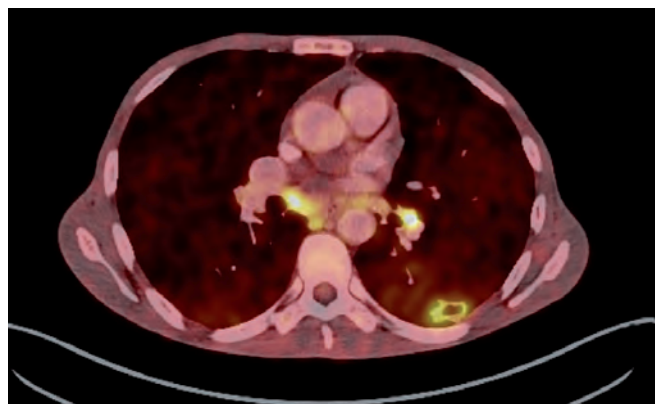
Zdroj obrázku: Klinika nukleární medicíny FN Olomouc

z onkomarkerů jen hraniční elevace Ca 19-9, jinak bez signifikantní elevace jiných onkomarkerů. Dne 18. května 2021 bylo doplněno PET/CT, kde byla zvýšená akumulace 18 F-FDG nehomogenně v tumoru infiltrujícím duodenum a hlavu pankreatu velikosti 53 × 50 × 54 mm (SUV max. 8,4), dále v četných lymfatických uzlinách (LU) retroperitonea a jaterního hilu velikosti do 24 × 13 mm (SUV max. 11,7), difúzně v nezvětšené slezině (SUV max. 4,6). Nález v oblasti duodena, hlavy pankreatu a uzlinách retroperitonea byl vysoce suspektní z viabilní nádorové tkáně (obr. 1). Vedlejším PET/CT nálezem byla akumulace glukózy v lymfatických uzlinách všech oddílů mediastina a v obou plicních hilech velikosti do 42 × 16 mm (SUV max. 6,8), chabě v lymfatických uzlinách oboustranně supraklavikulárně velikosti do 12 × 5 mm (SUV max. 2,7), v ložisku s dutinou v S6 levé plicе velikosti 25 × 17 mm (SUV max. 5,0), v cárovité kondenzaci v S6 levé plicе velikosti 28 × 14 mm (SUV max. 5,2), na CT v plicích byly oboustranně četné drobné nodulace a retikulace – pod PET rozlišením – dále v plicích byly četné drobné buly. Hypermetabolismus glukózy v lymfatických uzlinách mediastina a plicních hilů, chabě supraklavikulárně a nezvětšené slezině byl nespecifický – bylo otázkou, zda nález patřil k výše uvedenému tumoru nebo se event. mohlo jednat např. o sarkoidózu. Ložisko s dutinou v levé plicі bylo suspektní. Cárovitá kondenzace také v levé plicі byla nejspíše zánětlivá (obr. 2, 3).

Dne 4. června 2021 byla provedena endoskopie horního zažívacího traktu, včetně lineární endosonografie (EUS) a odběru materiálu k vyšetření cytologickému a histologickému. Endoskopicky popsána infiltrace sliznice na zadní stěně bulbu se stenózou, neprostupnou pro gastroskop, cytologicky suspektní buňky, histologicky fragmenty duodenální sliznice mírně nepravidelné konfigurace, v jednom z fragmentů zastižena hyperplazie Brunerových žlázek, ve stromatu byla fokálně mírná fibróza a mírný chronický zánět, struktury maligního tumoru nebyly přítomny ani po prokrájení materiálu v sérii histologických řezů.

Poté předán na pneumologickou kliniku k došetření plicního nálezu, kde byla doplněna další paleta laboratorních vyšetření – velmi vysoké sérové koncentrace enzymu konvertující angiotenzin (SACE) (255 U/l, norma do 70 U/l), vyšší neopterin (6,75 µg/l, norma do 3 µg/l), hraniční sol-IL2 receptor. Humorální imunita – pozitivní antinukleární protilátky (ANA), negativní extrahované nukleární antigeny (ENA), slabá nespecifická fluorescence granulocytů ANCA, velmi vysoký sérový amyloid A (SAA) (155 mg/l, norma do 6,7 mg/l), vysoký imunoglobulin G (20,9 g/l, norma do 16,7 g/l), nízký imunoglobulin M (0,24 g/l, norma od 0,4 g/l). IGRA test Quantiferon TB Gold byl negativní. Sérologické vyšetření mykoplasmat, chlamydií a HIV bylo negativní. V buněčné imunitě byla jen mírně

Obr. 2, 3: PET/CT akumulace glukózy v lymfatických uzlinách všech oddílů mediastina a v obou plicních hilech, chabě v lymfatických uzlinách oboustranně supraklavikulárně, dále v ložisku s dutinou v S6 levé plicе

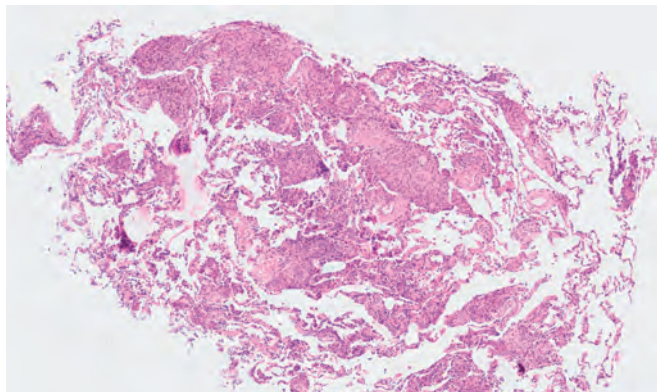


Zdroj obrázku: Klinika nukleární medicíny FN Olomouc

vyšší subpopulace lymfocytů CD8, lymfocyty CD4 v byly normě, hraničně byl nižší imunoregulační index – IRI. Dne 21. června 2021 byla provedena bronchoskopie v celkové anestezii, kde endobronchiálně bez patologie v dosahu endoskopu, provedena bronchoalveolární laváž (BAL) z RB5, forceps TBB z bazálních segmentů pravého dolního laloku. Následně pod kontrolou endobronchiální ultrasonografie (EBUS) proběhla punkce mediastinálních uzlin: I-11R, II-7, III-11L, pomocí rychlého cytologického vyšetření (ROSE) ze suspektní buňky. Imunologicky imunoregulační index v normě, cytologicky smíšená alveolitida z BAL tekutiny, z punkce uzlina, suspektní buňky Papa III, v cytobloku bez suspektního nálezu. Mikrobiologicky kultivace negativní, vyšetření polymerázové řetězové reakce (PCR) TBC negativní, mikroskopicky bez průkazu acidorezistentních tyček, kultivace na mykobakterie byly založeny. V histologickém vyšetření byly nalezeny fragmenty plicní tkáně s ložisky perivaskulárních epitelioidních granulomů, bez nekrotizace. Imunohistochemicky potvrzeny četné CD68 pozitivní epitelioidní makrofágy. Přítomnost mykobakterií ani plísňových mikroorganismů speciálním barvením prokázána nebyla. Vzo-

BRUNNER CONRAD JOHANN (1653–1727) – byl švýcarský anatom a studoval medicínu v Schaffhausenu, Štrasburku, Amsterdamu, Londýně a Paříži. Doktorát získal v roce 1672 na univerzitě ve Štrasburku, od roku 1686 působil jako profesor anatomie a fyziologie na univerzitě v Heidelbergu. V roce 1687 popsal tubuloalveolární žlázy v podslizniční vrstvě dvanáctníku, které byly později pojmenovány Brunnerovy žlázy. (zdroj informací: archiv redakce)

Obr. 4: Histologický vzorek z transbronchiální plicní biopsie



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

Komentář patologa: Materiál z plicní kryobiopsie obsahuje nepravidelné histiocytární infiltráty, některé uloženy perivaskulárně. Formované granulomy sarkoidního typu nejsou přítomny. V rozsahu infiltrátů zjištěn antrakotický pigment a mikrokryсталický materiál odpovídající křemenu a silikátům. Bakterioskopie a PCR na BK byly negativní. Barvení hematoxylin-eozin, zvětšení 100x.

rek neobsahoval nádorové struktury. Velmi pravděpodobně se jednalo o sarkoidní granulomy. V odstupu několika týdnů byl hlášen pozitivní indikátor růstu mykobakterií (MGIT) na *Mycobacterium spp.*, spíše atypické, PCR TBC negativní. Vzhledem k rozporuplným nálezům a pracovní expozici (pískování) bylo multidisciplinárně požádáno o druhé čtení plicního nálezu patologem a radiologem. Histologický nálezn byl přehodnocen, materiál byl znovu prohlédnut. V plicní tkáni se vyskytovaly perivaskulární histiocytární, vágně nodulární infiltráty bez tvorby granulomů a bez nekrotizace. V histiocytech byl přítomen antrakotický pigment a v polarizovaném světle mikrokryсталický materiál odpovídající křemenu a silikátům. Fibróza byla lehkého stupně, silikotické uzlíky nebyly zjištěny. Ve speciálním barvení v infiltrátech bylo zachyceno menší množství železitého pigmentu. Obraz odpovídal pneumokonióze, nejspíše expozice křemenu a silikátům (obr. 4). O mykobakteriálu ani o sarkoidózu se nejednalo. Radiologem byly popsány bilaterální nodulace s převládající centrilobulární distribucí a symetricky zvětšenými LU v mediastinu s kalcifikacemi, nejspíše odpovídaly uhlokopské pneumokonióze nebo silikóze. Multidisciplinárně byl nálezn uzavřen jako koinkidence silikózy a atypické mykobakteriály. Vzhledem k suspektně malignímu procesu v duodenopankreatické oblasti dle PET/CT a klinickému obrazu (zvracení, hubnutí, nechutenství) gastroenterologem již opakování endoskopického ověření neindikováno pro neprostopnost endoskopu a nevýtěžnost předchozího endoskopického vyšetření. Byl kontaktován chirurg – odborník na pankreatohepatobiliární oblast, bylo naplánováno chirurgické řešení intraabdominálního nálezu. Indikací byl jak odběr validního vzorku tkáně z oblasti hlavy pankreatu a duodena k histologickému ověření, tak řešení poruchy pasáže při obstrukci duodena, kterou patologický proces způsobil. Dne 8. července 2021 byl proveden operační výkon – horní střední laparotomie, kde byla dutina břišní bez výpotku, játra bez ložiskových změn, žaludek byl distendován, duodenum a hlava pankreatu v infiltrátu pů-

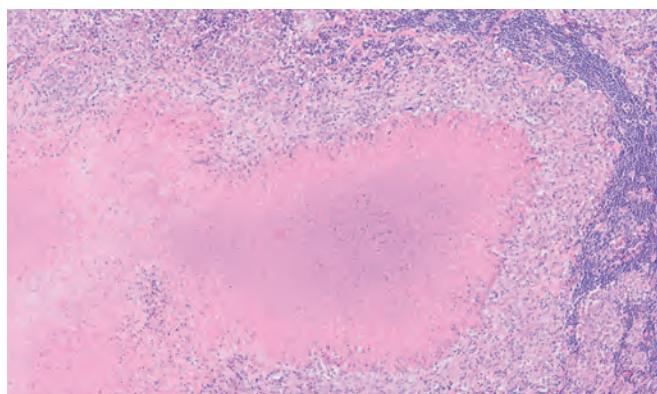
sobily makroskopicky zánětlivým dojmem, duodenum prosáklé a komprimované. Rozsáhlé pakety uzlin v oblasti za hlavou pankreatu a v povodí truncus coeliacus, provedena exstirpace dvou větších lymfatických uzlin na definitivní histologii. Poté vzhledem ke stenóze duodena a přítomné gastrektázii nařizována gastroenteroanastomóza na Y-Roux kličku. Pooperační průběh byl nekomplikovaný. Histologicky v lymfatických uzlinách byly popsány četné dobře formované splývající epitelioidní granulomy s rozsáhlými nekrotizacemi, které z části měly eozinofilní charakter. V některých nekrotizacích byl přítomen poprašek, jinde okrsky dystrofické kalcifikace. Místy došlo k jizvení. Obrovské mnohojaderné buňky v granulomech nebyly přítomny. Uzliny byly bez průkazu nádoru. PCR DNA *Mycobacterium tuberculosis complex* bylo negativní. Uzavřeno jako sarkoidní granulomy s nekrotizací. V diferenciální diagnostice šlo na prvním místě uvažovat o sarkoidóze. Radiologicky i klinicky favorizovaná diagnóza malignity byla vyloučena.

V mezidobě jsme získali definitivní kultivace z bronchoalveolární laváže, kde bylo vykultivováno *Mycobacterium kansasii*. Vzhledem k plicní mykobakteriálu po konzultaci s patologem byl znovu prohlédnut vzorek břišních lymfatických uzlin, dodatečně byly nalezeny čtyři acidorezistentní tyčinky (obr. 5, 6). Uzavřeno tedy jako mykobakteriála. Vzhledem ke kultivačnímu a histologickému průkazu atypické mykobakteriály byla indikována terapie trojkombinací antituberkulotik (rifampicin, ethambutol, isoniazid), která byla zahájena dne 23. července 2021. Po doručení citlivosti kmenů (citlivé – streptomycin, ethambutol, klaritromycin, rifampicin, gentamicin, rezistentní – isoniazid) bylo upraveno složení léků od 18. srpna 2021 na rifampicin, ethambutol a azithromycin.

Vzhledem k pracovní expozici a diagnostikované pneumokonióze (silikóza) byl pacient odeslán na oddělení pracovního lékařství k posouzení kauzality a eventuálního odškodnění.

Poslední ambulantní vyšetření na našem pracovišti proběhlo dne 18. srpna 2021, kdy funkční ventilace byla v mezích normy,

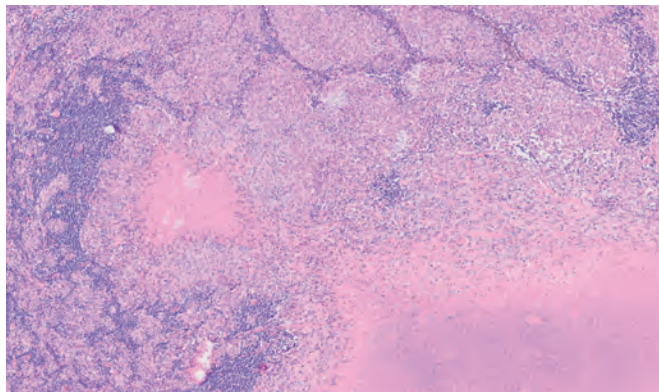
Obr. 5: Histologický vzorek z infiltrátu z pankreatohepatoduodenální oblasti



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

Komentář patologa: Přehledný snímek tkáně lymfatické uzliny s poměrně kompaktními histiocytárními infiltráty bez vícejaderných buněk Langhansova typu. V pravém dolním rohu snímku je poprašková nekrotizace s hematoxylinovým (modrým) popraškem nedokonale rozpadlých buněčných jader. Menší nekrotizace v levé polovině snímku má eozinofilní (jasně červený) charakter. Barvení hematoxylin-eozin, zvětšení 100x.

Obr. 6: Histologický vzorek z infiltrátu z pankreatohepato-duodenální oblasti



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

Komentář patologa: Detail histiocytárního infiltrátu s centrální nekrózou, která má zčásti eozinofilní a zčásti popraškový charakter. V infiltrátu ani na periferii nekrózy nejsou patrné vícejaderné buňky. Barvení hematoxylin-eozin, zvětšení 200×.

středně těžké snížení transfer faktoru (T_{LCO} 47 %), skiagrafiicky přetrvávaly nodulace s maximem ve středních plicních polích, laboratorně zánětlivé markery byly nízké, jen byla nepatrná elevace jaterních enzymů, normalizace SAA, významný pokles SACE.

V mezičase si nemocný obnovil zdravotní pojištění v místě původního bydliště, plánoval ukončení pracovního poměru v České republice a přestěhování zpět do vlasti.

Diskuse

Netuberkulózní mykobakterie (NTM) jsou mikroskopické drobné tyčinkovité bakterie viditelné v barvení dle Ziehla-Neelsena, díky karbolfuchsinu mají v mikroskopu červeno-fialovou barvu. Z dalších metod je možno použít imunofluorescenční diagnostiku. Jedná se o aeroby s fyzikálně chemickou odolností, jsou acido-alkali-alkohol rezistentní, kultivačně pomalu rostoucí na speciálních půdách. K jejich rychlejší diagnostice jsou používány molekulárně-genetické metody, např. PCR a metody urychlené kultivace (BACTEC, MGIT).

NTM jsou komenzální mikroorganismy vyskytující se běžně v prostředí, celá řada těchto bakterií je oportunními patogeny. Svoji patogenitu uplatňují u predisponovaných jedinců, rizikovými faktory jsou vrozený defekt imunity nebo získaná imunodeficiencie (HIV, onkologická léčba, imunosupresivní léčba,

ZIEHL FRANZ (1857–1926) – německý bakteriolog. Stal se profesorem na univerzitě v Lübecku. Ve spolupráci s patologem F. Neelsenem vyvinul Ziehl-Neelsenovo barvení, které se používá k průkazu acidorezistentních bakterií. (zdroj informací: archiv redakce)

NEELSEN FRIEDRICH C. A. (1854–1898) – německý patolog. Medicínu vystudoval na univerzitě v Lipsku a na Institutu patologie v Rostocku se stal profesorem. Později zastával místo primáře ve známém Institutu patologie drážďanské technické univerzity. Ve spolupráci s bakteriologem F. Ziehlem vyvinul Ziehl-Neelsenovo barvení, metodu užívanou k průkazu acidorezistentních bakterií. Zemřel v pouhých 44 letech. K takto časně smrti mohl přispět i jeho mnohaletý bakteriologický výzkum. (zdroj informací: archiv redakce)

transplantace orgánů, chronická plicní onemocnění), mezi další rizikové faktory patří vyšší věk a mužské pohlaví.^{3,4}

Dle klinicko-radiologického obrazu dělíme onemocnění NTM na několik fenotypů – nodulární (či modulárně-bronchiektatická forma), lymfadenitida (zpravidla jednostranná, často krční lymfadenitis), mykobakteriíza podobná tuberkulóze (infiltráty a kavitace zejména v horních plicních lalocích), diseminovaná forma (zejména u imunosuprimovaných nemocných) a hypersenzitivní pneumonitida (pozdní přecitlivlost na NTM).^{3,4}

K diagnóze mykobakteriízy nepostačuje jeden pozitivní kultivační nález, nutná je opakovaná (minimálně 2×) kultivační pozitivita ze dvou separátních vzorků nebo jedna kultivační pozitivita a histologický korelát mykobakteriízy. Pouze u primárně sterilních tkáňových vzorků (krev, likvor) postačuje jednorázový kultivační záchyt před případnou léčbou.

Ne každý nemocný s NTM je indikován k léčbě, rozhodnutí o zahájení léčby je individuální, záleží na klinickém stavu, laboratorních a zobrazovacích nálezech. Někdy přistupujeme k metodě typu „vyčkej a sleduj“, v průběhu dispenzarizace pacient opakovaně odevzdává biologický materiál ke kultivačnímu vyšetření (nejčastěji sputum). Pakliže je nemocný indikován k terapii, pak je léčba medikamentózní (minimálně 12měsíční a s 3× po sobě negativní kultivačním nálezem), v některých případech je indikována i léčba chirurgická.^{3,4} V případě našeho pacienta byla indikována léčba medikamentózní (vzhledem k rozsahu postižení a klinického rázu onemocnění), taktéž byla provedena chirurgická intervence (vzhledem k nejasnému břišnímu nálezu, pasážové poruše a suspekci na malignitu).

Medikamentózní léčba mykobakteriízy se liší dle kultivační typizace mykobakterií a případných mezilékových interakcí. Jednotlivé léčebné modalitty vycházejí z doporučených postupů mezinárodních organizací ATS/ERS/ESCMID/IDSA. U onemocnění *M. kansasii* je doporučeno testování citlivosti na rifampicin, základem léčby je rifampicin, ethambutol a isoniazid, event. místo isoniazidu makrolidové antibiotikum. V případě rezistence na rifampicin jsou léky volby isoniazid, ethambutol, sulfamethoxazol nebo makrolidy, moxifloxacin a jeden lék citlivý in vitro. Ke zvážení je inhalační nebo injekční indukční podávání amikacinu. V našem případě jsme zahájili léčbu rifampicin, ethambutol a isoniazid. Po několika týdnech po zjištění in vitro rezistence na isoniazid jsme ho zaměnili za makrolidové antibiotikum azitromycin.^{5,6}

Onemocnění plic způsobené *Mycobacterium kansasii* se vyskytuje endemicky, často v návaznosti na profesionální expozici (např. horníci).^{7,8} Generalizovaná či mimoplicní forma onemocnění postihuje nemocné s imunodeficitem, často HIV pozitivní.^{9,10} Diseminovanou formu *Mycobacterium kansasii* v České republice publikoval v roce 1989 Kos.¹¹

Závěr

Závěrem nutno zopakovat, že ne vše, co vykazuje vysokou akumulaci na PET/CT vyšetření je malignita, a ne každý sarkoidní granulom je sarkoidózou. Léčba mykobakteriízy je vedena od-

borníkem v oboru pneumologie a ftizeologie. V případě mimoplicního postižení je nutná mezioborová spolupráce. U nejasných nálezů je nutná úzká spolupráce v rámci multioborových týmů (klinik, patolog, radiolog), s eventuální časnou reevaluací nálezů.

Literatura

1. Cagle, P. T. et al. Pulmonary Pathology: An Atlas and Text. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2019. (s. 251–277)
2. Cagle, P. T., Allen, T. C., Beasley, M. B. Diagnostic Pulmonary Pathology. New York: Informa Healthcare USA, 2008. (s. 285–317)
3. Bártů, V. Netuberkulózní mykobacteriomy. In: Kolek, V. et al. Doporučené postupy v pneumologii. Praha: Maxdorf, 2019. (s. 200–207)
4. Hricíková, I. Netuberkulózní mykobacteriomy. In: Solovič, I., Vašáková, M. Tuberkulóza ve faktech i obrazech. Praha: Maxdorf, 2019. (s. 277–283)
5. Heroutová, M., Herout, V., Brat, K. Netuberkulózní mykobakteriomy – doporučená léčba nejčastějších původců onemocnění. *Studia pneumologica et ftizeologica* 79, 5: 176–183, 2019.
6. Daley, C. L., Laccarino, J. M., Lange, Ch. et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis* 71, 4: e1–e36, 2020.
7. Corbett, E. L., Hay, M., Churchyard, G. J. et al. *Mycobacterium kansasii* and *M. scrofulaceum* isolates from HIV-negative South African gold miners: incidence, clinical significance and radiology. *Int J Tuberc Lung Dis* 3, 6: 501–507, 1999.
8. Chobot, S., Malis, J., Sebaková, H. et al. Endemic incidence of infections caused by *Mycobacterium kansasii* in the Karviná district in 1968–1995 (analysis of epidemiological data – review). *Cent Eur J Public Health* 5, 4: 164–173, 1997.
9. Ewig, S., Kühnen, E., Niese, D. et al. Tuberculosis and atypical mycobacterioses in HIV infection. Results from the Bonn Center 1985 to 1989. *Med Klin* 85, 6: 355–360, 1990.
10. Al-Anazi, K. A., Al-Jasser, A. M., Al-Anazi, W. K. Infections caused by nontuberculous mycobacteria in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Front Oncol* 4: 311, 2014.
11. Kos, S., Důra, J., Jirásek, J. Lethal extrapulmonary mycobacteriosis. *Eur Respir J* 2, 1: 96–97, 1989.

MUDR. JIŘÍ KUFA
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy
Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 185/6
779 00 Olomouc

61. Otologický den



1. prosince 2022

Výukové centrum LF UK, Sokolská 581, Hradec Králové

www.otologickyden2022.cz

WWW.KAZUISTIKY.CZ

Triple terapie CHOPN ve studii ETHOS

Roční míra exacerbací a úmrtí z jakýchkoliv příčin

U středně těžké nebo těžké CHOPN může posílení inhalační léčby z duální terapie k triple terapii (tj. LABA + LAMA + IKS) vést ke zlepšení plicních funkcí, snížení exacerbací a subjektivních příznaků pacienta. Novější studie prokazují u pacientů se symptomatickou CHOPN a četnými a/nebo závažnými exacerbacemi také snížení mortality těchto pacientů.¹

Dokladem je i studie ETHOS, která jako součást III. fáze klinického zkoušení zkoumala účinnost a bezpečnost fixní trojkombinace formoterol/glykopyrronium/budesonid, kterou známe pod názvem Trixeo Aerosphere.²

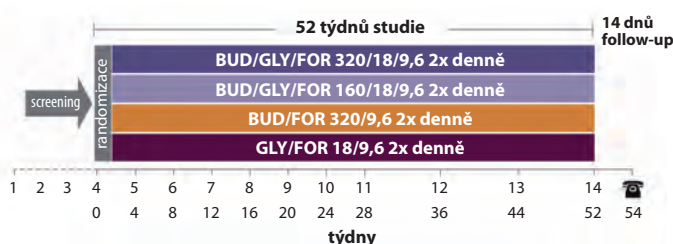
Studie ETHOS byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie, která zkoumala účinnost a bezpečnost triple terapie kombinací formoterol/glykopyrronium/budesonid u pacientů se středně těžkou až velmi těžkou CHOPN.

Ve studii bylo randomizováno 8 588 pacientů, kteří měli v anamnéze minimálně jednu středně těžkou nebo těžkou exacerbací CHOPN v posledních 12 měsících. Jednalo se o symptomatické pacienty s CAT skóre ≥ 10 při léčbě minimálně dvěma farmaky udržovací terapie. Průměrné skóre CAT (COPD Assessment Test, maximum činí 40 bodů, minimální klinicky významný rozdíl činí 2 body) na vstupu do studie činilo 19,6 bodu. Podíl pacientů se středně těžkou, těžkou a velmi těžkou CHOPN činil 29 %, resp. 61 %, resp. 11 %. Průměrná hodnota postbronchodilatační FEV₁ byla 43 % n.h. (25–65 % n.h.). Průměrná výchozí hodnota FEV₁ byla 1 021–1 066 ml. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 40–80 let, průměrný věk byl 65 let. Jednalo se o kuřáky nebo exkuřáky s náloží 10 balíčků-roků. Vyloučení byli pacienti s překryvem astma/CHOPN.^{3,4}

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 : 1 k užívání triple nebo duální terapie (pomocí Aerosphere) po dobu 52 týdnů:

- 2× denně 2 dávky: budesonid 160 µg / glykopyrronium 9 µg / formoterol 4,8 µg (320 BUD/GLY/FOR),
- 2× denně 2 dávky: budesonid 80 µg / glykopyrronium 9 µg / formoterol 4,8 µg (160 BUD/GLY/FOR),
- 2× denně 2 dávky: glykopyrronium 9 µg / formoterol 4,8 µg (GLY/FOR),
- 2× denně 2 dávky: budesonid 160 µg / formoterol 4,8 µg (320 BUD/FOR).

Obr. 1 : Schéma dávkování ve studii ETHOS³



Randomizace byla stratifikována dle četnosti exacerbací, postbronchodilatační FEV₁, hladiny eozinofilů a země původu.

Primárním sledovaným cílem (endpointem) studie byla roční míra středně těžkých a těžkých exacerbací CHOPN. Středně těžké exacerbase byly představovány nutností užití systémových kortikosteroidů či antibiotik po dobu nejméně tří dnů, jako těžké byly hodnoceny ty exacerbase, které si vyžádaly hospitalizaci nebo vedly k úmrtí pacienta. Výsledky pro primární cíl byly srovnány vždy mezi triple terapií (o různé síle) a oběma duálními terapiemi.^{3,4}

Ve studii byla sledována řada dalších sekundárních cílů, např. samostatně čas do první středně těžké nebo těžké exacerbase, změna průměrné denní dávky záchrané medikace (za 24 týdnů), procento pacientů, kteří se zlepšili v SGRQ o více než 4 body za 24 týdnů (St. George's Respiratory Questionnaire, škála 0–100, za minimální klinicky relevantní změnu se pokládají 4 body), čas do úmrtí z jakýchkoliv příčin ad.^{3,4}

Připraveny byly subanalýzy primárního cíle dle predefinovaných skupin – historie exacerbací, užívání IKS na počátku studie, hladina eozinofilů (do 150 a nad 150 buněk na mm³).^{3,4}

8 573 pacientů obdrželo studijní medikaci, do bezpečnostní analýzy bylo zařazeno 8 529 pacientů. Intention-to-treat populace činilo 8 509 pacientů. 7 187 pacientů (83,8 %) dokončilo studii. Při vstupu do studie 80,5 % pacientů užívalo IKS.^{2,4}

Ve skupině pacientů užívajících triple terapii (320 BUD/GLY/FOR, resp. 160 BUD/GLY/FOR) bylo dosaženo roční míry středně těžkých a těžkých exacerbací 1,8 resp. 1,7 exacerbase/pacienta/rok, ve skupině užívající GLY/FOR činila tato míra 1,42 a ve skupině BUD/FOR pak 1,24. **Roční míra exacerbací tak byla statisticky signifikantně snížena** o 24 % při srovnání 320 BUD/GLY/FOR vůči GLY/FOR a o 13 % vůči BUD/FOR. Podobně bylo prokázáno statisticky signifikantní snížení roční míry exacerbací i pro nižší dávku triple terapie oproti oběma duálním terapiím (o 25 % vůči GLY/FOR a o 14 % vůči BUD/FOR). Mezi oběma dávkami triple terapie navzájem nebyl zjištěn rozdíl v roční míře exacerbací. Triple terapie byla superiorní z hlediska exacerbací nad duální terapií bez ohledu na vstupní hladinu eozinofilů, anamnézu exacerbací nebo předchozí užívání/neužívání inhalační kortikosteroidů.^{2,4}

Ve skupině s vyšší dávkou budesonidu bylo zjištěno o 46 % nižší riziko úmrtí ze všech příčin ve srovnání s terapií glykopyrronium/formoterol a o 22 % nižší ve srovnání s terapií budesonid/formoterol.^{4,5}

Triple terapie zlepšila plicní funkce vyjádřené FEV₁ ve srovnání s každou z obou duálních terapií (formoterol/glykopyrronium nebo formoterol/budesonid). Změna FEV₁ během 24 týdnů činila pro triple terapii +129 ml ($\pm 6,5$), FOR/GLY +86 ml ($\pm 6,6$), FOR/BUD +53 ml ($\pm 6,5$). Rozdíl triple terapie vs. FOR/GLY činil 43 ml ($p < 0,0001$) a rozdíl triple terapie vs. FOR/BUD pak 76 ml ($p < 0,0001$).

Tab. 1: Exacerbace a úmrtí z jakýchkoliv příčin ve studii ETHOS⁴

end point	320 triple	160 triple	GLY/FOR	BUD/FOR
roční míra exacerbací*	1,08	1,07	1,42	1,24
RR (95% CI)		1 (0,91–1,1)	0,76 (0,69–0,83)	0,87 (0,79–0,95)
P			< 0,001	0,003
počet úmrtí (%)**	28 (1,3)	39 (1,8)	49 (2,3)	34 (1,6)
hazard ratio pro úmrtí (95% CI)		0,69 (0,42–1,13)	0,54 (0,34–0,87)	0,78 (0,47–1,3)

Vysvětlivky: 320 triple – 2× denně, 2 dávky: budesonid 160 µg / glykopyrronium 9 µg / formoterol 4,8 µg

160 triple – 2× denně, 2 dávky: budesonid 80 µg / glykopyrronium 9 µg / formoterol 4,8 µg

GLY/FOR – 2× denně, 2 dávky: glykopyrronium 9 µg / formoterol 4,8 µg

BUD/FOR – 2× denně, 2 dávky: budesonid 160 µg / formoterol 4,8 µg

* – ve smyslu středně těžkých a těžkých exacerbací

** – úmrtí z jakýchkoliv příčin během 52 týdnů studie (treatment policy estimand)

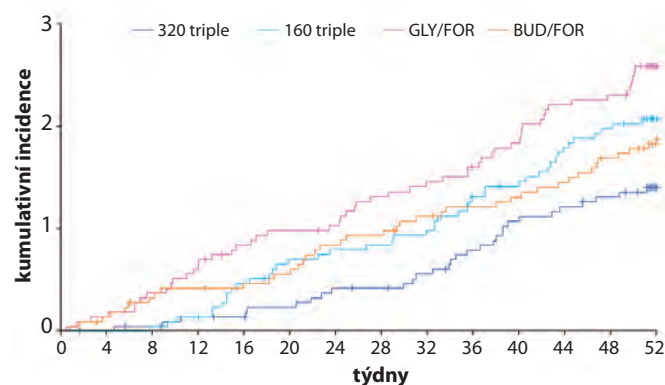
Průměrné výchozí skóre dušnosti bylo 5,8–5,9. Triple terapie zlepšila dušnost (dle fokálního Transition Dyspnoea Index, TDI) ve srovnání s FOR/GLY o 0,4 bodu (95% CI 0,24–0,55, $p < 0,001$) a ve srovnání s FOR/BUD o 0,31 bodu (95% CI 0,15–0,46, $p < 0,0001$) během 24 týdnů a zlepšení přetrvávalo po celou dobu 52 týdnů studie.

Triple terapie významně zlepšila kvalitu života spojenou se zdravím, měřenou pomocí změny skóre ve St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) za dobu 24 týdnů ve srovnání

s FOR/GLY (průměrně o 1,62 bodu, $p < 0,001$) i ve srovnání s FOR/BUD (průměrně o 1,38 bodu, $p < 0,0001$).

Triple terapie pomocí fixní kombinace budesonid/formoterol/glykopyrronium (Trixeo Aerosphere) prokázala u symptomatických pacientů se středně těžkou a těžkou CHOPN a anamnézou exacerbací signifikantně snížit riziko středně těžkých a těžkých exacerbací CHOPN, zlepšit jejich plicní funkce, zvýšit kvalitu života a neposlední řadě také významně snížit riziko úmrtí ze všech příčin. Výsledky studie ETHOS proto byly jedním ze zdrojů pro aktuální podobu guidelines terapie CHOPN (GOLD).

Obr. 2: Kumulativní incidence úmrtí z jakýchkoliv příčin ve studii ETHOS⁵



Vysvětlivky:

320 triple – 2× denně, 2 dávky: budesonid 160 µg / glykopyrronium 9 µg / formoterol 4,8 µg

160 triple – 2× denně, 2 dávky: budesonid 80 µg / glykopyrronium 9 µg / formoterol 4,8 µg

GLY/FOR – 2× denně, 2 dávky: glykopyrronium 9 µg / formoterol 4,8 µg

BUD/FOR – 2× denně, 2 dávky: budesonid 160 µg / formoterol 4,8 µg

Literatura

- GINA. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2022 report. (online: www.gold-copd.org) [cit. 20. 6. 2022]
- Trixeo Aerosphere suspenze k inhalaci v tlakovém obalu. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trixeo-aerosphere-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 20. 6. 2022]
- Rabe, F. K., Martinez, F. J., Ferguson, G. T. et al. A phase III study of triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler 320/18/9,6 µg and 160/18/9,6 µg using co-suspension delivery technology in moderate-to-very severe COPD: The ETHOS study protocol. *Respir Med* 158: 59–66, 2019.
- Rabe, F. K., Martinez, F. J., Ferguson, G. T. et al.; ETHOS Investigators. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med* 383, 1: 35–48, 2020.
- Martinez, F. J., Rabe, K. F., Ferguson, G. T. et al.; ETHOS Investigators. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for COPD: a randomized, double-blind, multi-center parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med* 203, 5: 553–564, 2021.
- Heo, Y. A. Budesonide/glycopyrronium/formoterol: a review in COPD. *Drugs* 81, 12: 1411–1422, 2021.

XIV. Den pro zdravé plíce

25. listopadu 2022

Lékařský dům, Praha

Triple terapie těžké CHOPN jedním nebo více inhalátory?

V tomto případě – méně je více

Triple terapie u středně těžké a těžké CHOPN s četnými exacerbacemi zahrnující užití kombinace LABA/LAMA/IKS se již etablovala díky výsledkům randomizovaných klinických studií, které prokázaly snížení četnosti exacerbací, zlepšení plicních funkcí reprezentovaných FEV₁, zlepšení kvality života a snížení mortality.¹⁻⁴

Nyní už získáváme údaje z reálné klinické praxe. Studie INTREPID byla multicentrická, randomizovaná, otevřená studie fáze IV klinického zkoušení, která testovala rozdíly v účinnosti triple terapie v reálné klinické praxi, pokud byla použita v jediném inhalátoru (Ellipta) nebo ve více inhalátorech jiného typu (non-Ellipta MITT).⁵⁻⁷

Primárním výsledným ukazatelem (endpointem) studie byl podíl respondérů v CAT testu (tedy podíl pacientů, kteří se v COPD Assessment Testu zlepšili o 2 nebo více bodů) za 24 týdnů studie. Sekundární výsledné ukazatele zahrnují změnu FEV₁, podíl pacientů, kteří udělají kritickou chybu při inhalaci, sledování bezpečnosti léčby.

Ve studii bylo zařazeno 3 092 pacientů a randomizováno v poměru 1 : 1 k užití fixní triple terapie flutikason/umeclidinium/vilanterol 1× denně prostřednictvím inhalátoru Ellipta (u nás známe jako Trelegy Ellipta) nebo k pokračování v jejich dosavadní volné triple terapii kombinací LABA + LAMA + IKS

podávanou dvakrát denně pomocí více inhalátorů současně (jiného typu než Ellipta). Pacienti, kteří byli před studií léčeni duální terapií, byli na triple terapii (pokud to jejich léčba vyžadovala) převedeni v rámci randomizace. Randomizace byla pochopitelně stratifikována podle předchozí léčby (IKS + LABA, LABA + LAMA, IKS + LABA + LAMA). Užívání krátké působící beta₂-mimetik bylo v průběhu studie povoleno.⁵⁻⁷

Zařazení byli pacienti ve věku nad 40 let, s diagnózou CHOPN a minimálně jednou středně těžkou nebo těžkou exacerbací CHOPN v předchozích třech letech. Jednalo se o symptomatické pacienty s CAT skóre 10 bodů a více. Design studie zahrnul vstupní návštěvu na počátku studie, se zhodnocením CAT, anamnézy CHOPN a exacerbací, hladiny eozinofilů, spirometrickým vyšetřením a dotazníkem bezpečnosti léčby, a návštěvu výstupní po 24 týdnech studie se stejným vyhodnocením. Spirometrie byla vyšetřena jen v centrech v Německu a Velké Británii (v souladu s obecnou praxí v zemích, kde probíhala studie) a je k dispozici k dispozici u 1 520 pacientů. 97 % pacientů dokončilo studii.⁷

Před vstupem do studie 80 % pacientů užívalo triple terapii, 12 % LABA + LAMA a 8 % IKS + LABA. Průměrný věk činil 67,8 ± 8,68 let, BMI 27,95 ± 5,99 kg/m². Bližší charakteristika pacientů viz tabulka 1.

Tabulka 1: Charakteristika pacientů ve studii INTREPID⁷

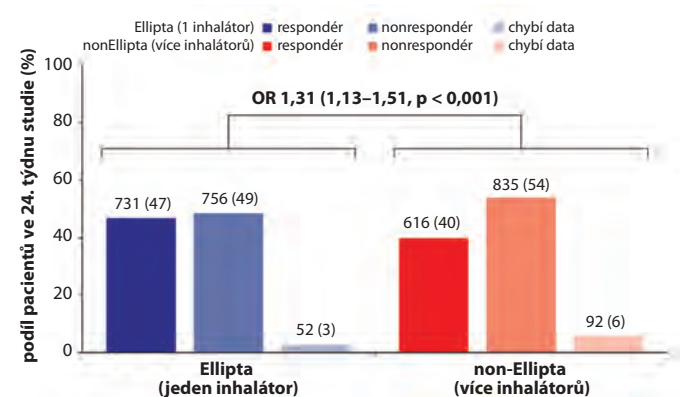
	fixní triple Ellipta	volná triple non-Ellipta	celkem
Pacientů (intention-to-treat)	1 545	1 547	3 092
Pacientů s měřením FEV ₁	910	904	1 814
Anamnéza exacerbace v posledních 12 měsících			
středně těžké a těžké			
0	23 %	23 %	23 %
1	40 %	39 %	40 %
≥ 2	37 %	37 %	37 %
CAT skóre	20,8 ± 6,76	20,5 ± 6,62	20,7 ± 6,69
Počet eozinofilů v periferní krvi			
pod 150 buněk/μl	34 %	39 %	37 %
nad 150 buněk/μl	66 %	61 %	63 %
Předchozí léčba			
IKS + LABA + LAMA	79 %	80 %	80 %
IKS + LABA	8 %	8 %	8 %
LABA + LAMA	12 %	12 %	12 %
neznámo	< 1 %	< 1 %	< 1 %

Tab. 2: Změna FEV₁ a prebronchodilatační FEV₁ ve studii INTREPID⁷

	fixní triple Ellipta	volná triple non-Ellipta	rozdíl
Pacienti	910	904	
FEV ₁			
vyšetřených pacientů	691	675	
FEV ₁ (ml)	1 446	1 396	50 (26–73), p < 0,001
změna FEV ₁ (ml) za 24 t.	77	28	
Prebr. FEV ₁			
vyšetřených pacientů	301	292	
FEV ₁ (ml)	1 498	1 445	53 (9–96), p = 0,017
rozdíl FEV ₁ (ml) za 24 t.	100	47	

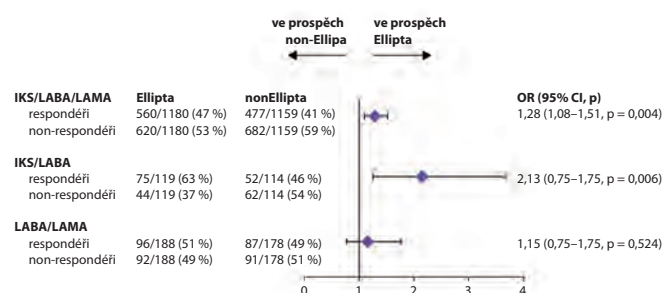
Počet respondérů v CAT testu představovaný zlepšením tohoto skóre dušnosti o nejméně 2 body byl ve 24. týdnu studie vyšší ve skupině užívající flutikason/umeclidinium/vilanterol v jediném inhalátoru Ellipta než ve skupině s volnou triple terapií podávanou ve více (non-Ellipta) inhalátorech současně. OR čínilo 1,31 (95% CI 1,13–1,51, p < 0,001).⁷

Obr. 1: Podíl respondérů ve skóre CAT ve 24. týdnu studie INTERPID⁷



Průměrná hodnota skóre CAT ve 24. týdnu studie činila 18 ± 8 bodu (fixní Ellipta triple terapie) resp. 19,1 ± 7,9 bodu (volná non-Ellipta triple terapie) a skóre tak od počátku studie

Obr. 2: Podíl respondérů ve skóre CAT ve 24. týdnu studie INTERPID se zohledněním vstupní terapie⁷



kleslo o průměrně 2,8 ± 6,3 bodu (Ellipta) resp. o 1,3 ± 6 bodu (non-Ellipta).⁷

Ve skupině pacientů, u kterých bylo provedeno spirometrické vyšetření, bylo prokázáno signifikantně vyšší zlepšení FEV₁ od počátku studie ve prospěch triple terapie v jediném inhalátoru, viz tab. 2.⁷

Design studie byl jen minimálně intervenční a jednalo se o otevřenou studii, terapii ošetřující lékaři předepisovali dle běžné klinické praxe v dané zemi. To je omezením studie pro některé aspekty a řadu hodnocení, nicméně to současně velmi dobře reprezentuje podmínky reálné klinické praxe. A v těchto podmínkách nám výsledky studie INTERPID ukazují, že u pacientů s CHOPN užívajících triple terapii IKS/LABA/LAMA je z hlediska plicních funkcí i příznaků (skóre dušnosti) jednoznačně výhodnější užívat kombinaci terapii v jediném inhalátoru (v této studii reprezentovaném fixní kombinací flutikason/umeclidinium/vilanterol v Ellipta) než v několika jednotlivých inhalátorech.

Literatura

1. Rabe, F. K., Martinez, F. J., Ferguson, G. T. et al.; ETHOS Investigators. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. N Engl J Med 383, 1: 35–48, 2020.
2. Lipson, D. A., Bernhart, F., Brealey, N. et al.; IMPACT Investigators. Once-daily single inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. N Engl J Med 378, 18: 1671–1680, 2018.
3. Lipson, D. A., Crim, C., Criner, G. J. et al. Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 201, 12: 1508–1516, 2020.
4. GINA. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2022 report. (online: www.goldcopd.org) [cit. 23. 6. 2022]
5. Worsley, S., Snowise, N., Halpin, D. M. G. et al. Clinical effectiveness of once-daily fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in usual practice: the COPD INTERPID study design. ERJ Open Res 5, 4: 00061-2019, 2019.
6. INTERPID: Investigation of Trelegy Effectiveness: usual practice design. NCT03467425. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03467425?term=NCT03467425&draw=2&rank=1>) [cit. 23. 6. 2022]
7. Halpin, D. M. G., Worsley, S., Ismail, A. S. et al. INTERPID: single- versus multiple inhaler triple therapy for COPD in usual clinical practice. ERJ Open Res 7, 2: 00950-2020, 2021.

Dupilumab v léčbě asthma bronchiale

Další novinky z klinických studií

Dupilumab je monoklonální protilátka, která inhibuje signální dráhu IL-4/IL-13, tedy interleukinů, které jsou významné v patogenezi zánětlivých onemocnění typu 2, např. atopické dermatitidy, chronické rinosinuitidy s nosní polypózou nebo asthma bronchiale. Na stránkách našeho časopisu už jsme referovali o studiích SINUS-24 a SINUS-52 (dupilumab v indikaci CRSwNP).¹ Samostatný článek jsme věnovali také závěrům některých studií II. a III. fáze klinického zkoušení s dupilumabem v indikaci asthma bronchiale, konkrétně studiím DRI12544 a LIBERTY ASTHMA QUEST.² Tento článek pokračuje v informování o dalších studiích s dupilumabem v této indikaci.

dupilumab Dupixent (sanofi-aventis) Vybrané studie fáze II a III

fáze II

EXPEDITION
NCT02573233
12 týdnů, 42 pacientů, zvýšení
známek zánětu typu 2

DRI12544
NCT001854047
24 týdnů, 776 pacientů,
ovlivnění FEV₁

fáze III

QUEST
NCT02414854
52 týdnů, 1 902 pacientů, roční
míra těžkých exacerbací, změna
FEV₁

VOYAGE
NCT02948959
52 týdnů, 408 pacientů,
děti 6–11 let, roční míra těžkých
exacerbací

VENTURE
NCT02528214
24 týdnů, 210 pacientů,
redukce dávky SKS

TRAVERSE
NCT02134028
86 týdnů, 2 262 pacientů, follow-up
předchozích studií, nežádoucí
účinky v dlouhodobé léčbě

Studie IIa fáze klinického zkoušení s názvem **EXPEDITION** sledovala, jaký vliv má podávání dupilumabu u pacientů s perzistujícím astmatem na známky zánětu typu 2 a prokázala pokles hladiny eozinofilů a mastocytů v submukóze dýchacích cest a snížení hodnoty FENO.³

Studie IIb fáze **DRI12544** měla za primární cíl stanovení ovlivnění FEV₁ u pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem s výchozí hodnotou eozinofilie přinejmenším 300 eozinofilů/μl. Výsledky prokázaly signifikantní zvýšení FEV₁, ale také snížení roční míry exacerbací o 70–70,5 %.^{4,5}

Studie **QUEST**, která byla součástí programu s názvem LIBERTY ASTHMA v rámci III. fáze klinického zkoušení, sledovala 1 902 pacientů po dobu 52 týdnů. Primárním endpointem této studie byla roční míra těžkých exacerbací astmatu (za 52 týdnů) a absolutní změna FEV₁ ve 12. týdnu studie. Těžké exacerbace byly při léčbě dupilumabem 200 mg QW sníženy o 47 %. Při hodnocení dávky 300 mg QW u pacientů s výchozí počtem eozinofilů v krvi nad 300 buněk/μl bylo dosaženo dokonce relativního poklesu těžkých exacerbací astmatu o 65,8 %. Potvrzen byl také pozitivní vliv na plicní funkce (FEV₁). Nejvyšší přínos byl pozorován u pacientů s vyšší vstupní hodnotou eozinofilů nebo FENO.^{2,6,7}

LIBERTY ASTHMA VENTURE

Studie **VENTURE** byla mezinárodní, randomizovaná, dvojité zaslepená a placebem kontrolovaná klinická studie III. fáze klinického zkoušení. V této studii byli zařazeni pacienti s astma-

tem, jejichž léčba vyžadovala užití systémových kortikosteroidů. Hlavním cílem studie bylo zjistit, zda přidání terapie dupilumabem pomůže snížit dávku systémových kortikosteroidů (SKS).^{8,9}

Ve studii bylo zařazeno celkem 210 pacientů ve věku od 12 let, s minimálně rok trvajícím astmatem, kteří v posledních šesti měsících užívali systémové kortikosteroidy v dávce adekvátní 5–35 mg prednisonu denně. Jednalo se pochopitelně o pacienty užívající vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů a LABA nebo LAMA bronchodilatační terapii. Jejich vstupní prebronchodilatační hodnota FEV₁ musela být pod 80 % n.h. (u adolescentů pod 90 % n.h.). Průměrný věk činil 51,3 ± 12,6 let, trvání astmatu 20 ± 14 let, 81 % nikdy nekouřilo, průměrná roční míra těžkých exacerbací za předchozí rok byla 2,09 ± 2,16, 89 % užívalo vysoké dávky SKS, pre-dose FEV₁ na počátku studie byla 1,58 ± 0,57 l, průměrná FEV₁ na počátku studie 52,18 ± 15,18 % n.h., průměrné FENO 37,6 ± 31,38 ppb, průměrná hodnota IgE 431 ± 776 IU/ml, průměrná hodnota eozinofilů v krvi 347 ± 307 buněk/μl.^{8,9}

V rámci studie byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání dupilumabu v dávce 300 mg každé dva týdny (QW) (s počáteční dávkou 600 mg) nebo placebo. Dupilumab byl přidán k dosavadní léčbě astmatu, pacienti byli stratifikováni podle velikosti užívané dávky SKS (nad a pod 10 mg/den). V rámci studie byla postupně snižována dávka SKS každé 4 týdny. Kritériem snižování SKS na minimální potřebnou dávku bylo, aby nedocházelo ke klinicky významným změnám v Asthma Control Questionnaire (ACQ-5).^{8,9}

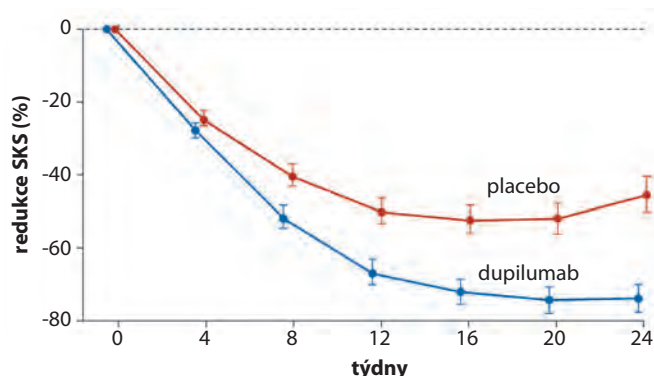
Za primární cíl studie byla vybrána procentní redukce dávky systémových kortikosteroidů ve 24. týdnu studie (po 20. týdnu studie již nebylo povoleno snižování dávky SKS) oproti dávce při vstupu do studie. U pacientů, u kterých došlo k exacerbaci astmatu, byla za nejnižší dávku považována dávka o jeden stupeň vyšší. Mezi sekundárními cíli najdeme podíl pacientů, kteří ve 24. týdnu studie dosáhli alespoň 50 % redukce dávky SKS, podíl těch, kdo snížili dávku SKS alespoň o 5 mg/den, roční míru těžkých exacerbací astmatu a změnu FEV₁.^{8,9}

Při zachování kontroly astmatu mohla být dávka systémových kortikosteroidů redukována o $70,1 \pm 4,9$ % na dupilumabu a o $41,9 \pm 4,6$ % na placebo ($p < 0,001$). Statisticky signifikantní rozdíly byly dosaženy i pro výsledky sekundárních sledovaných cílů. Redukce dávky SKS alespoň na polovinu výchozí dosáhlo 80 % pacientů vs. 50 % pacientů (dupilumab vs. placebo). 48 % pacientů na dupilumabu (25 % pacientů na placebo) zcela vysadilo dávku SKS.^{8,9}

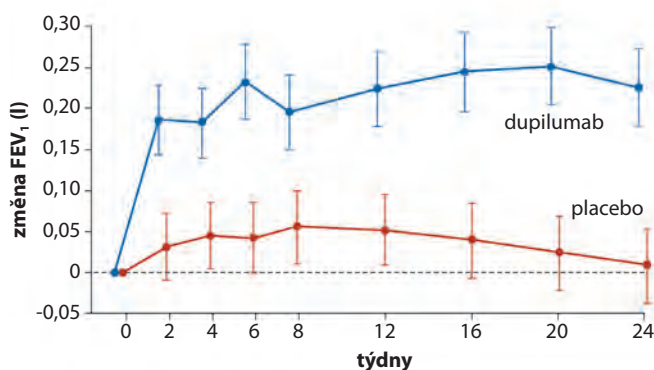
Navzdory snížení dávky SKS ve skupině s dupilumabem byla dosažena o 59 % nižší četnost těžkých exacerbací astmatu (95% CI 37–74) a o 0,22 l vyšší hodnota FEV₁ (95% CI 0,09–0,34).^{8,9}

Incidence nežádoucích účinků byla obdobná v obou skupinách (62 % dupilumab, 64 % placebo). Nejčastějším nežádou-

Obr. 2: Redukce dávky systémových kortikosteroidů ve studii VENTURE⁸

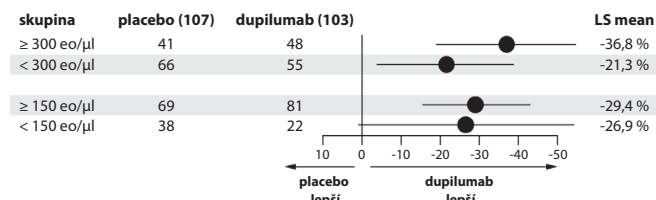


Obr. 3: Změna prebronchodilatační FEV₁ ve studii VENTURE⁸



cím účinkem byla virová infekce horních cest dýchacích (9 % dupilumab, 18 % placebo), bronchitida (7 % vs. 6 %), sinusitida (7 % vs. 4 %) a chřipka (3 % vs. 6 %). V případě dupilumabu byla častěji pozorována reakce v místě vpichu (9 % vs. 4 %) a transientní eozinofilie (14 % vs. 1 %).^{8,9}

Obr. 4: Redukce SKS v závislosti na vstupní hodnotě eozinofilů v krvi, studie VENTURE⁸



Studie VENTURE ukázala, že u pacientů s astmatem léčných systémovými kortikosteroidy je přidání dupilumabu do léčby schopno snížit významně dávku systémových kortikosteroidů (ev. je i zcela vysadit), při současném snížení četnosti těžkých exacerbací, zlepšení plicních funkcí reprezentovaných FEV₁ a kontroly astmatu.

Literatura

1. Dupilumab a chronická rinosinusitida s nosními polypy. Studie SINUS-24 a SINUS-52. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 17, 1: 38–39, 2020. (online: <https://pneumologie.kazuistiky.cz/studie-sinus-24-a-sinus-52/>)
2. Dupilumab v léčbě asthma bronchiale. Výsledky a závěry studií DRI12544 a LIBERTY ASTHMA QUEST. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 18, 1: 27–31, 2021.
3. Evaluation of dupilumab's effects on airway inflammation in patients with asthma (EXPEDITION). NCT02573233. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02573233?term=EXPEDITION&phase=1&draw=2&rank=2>) [cit. 29. 6. 2022]
4. Wenzel, S., Castro, M., Corren, J. et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet 388, 10039: 31–44, 2016.
5. An evaluation of dupilumab in patients with moderate to severe uncontrolled asthma. NCT01854047. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854047?term=DRI12544&draw=2&rank=2>) [cit. 29. 6. 2022]
6. Evaluation of dupilumab in patients with persistent asthma (Liberty Asthma Quest). NCT02414854. ClinicalTrials.gov (online: www.clinicaltrials.gov) [cit. 26. 3. 2021]
7. Castro, M., Corren, J., Pavord, I. D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. N Engl J Med 378, 26: 2486–2496, 2018.
8. Rabe, K. F., Nair, P., Brusselle, G. et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. N Engl J Med 378, 26, 2018.
9. Evaluation of dupilumab in patients with severe steroid dependent asthma (VENTURE). NCT02528214. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02528214?term=NCT02528214&draw=2&rank=1>) [29. 6. 2022]

John Franklin Enders

(10. 2. 1897–8. 9. 1985)

Kapitoly z historie

Americký dětský lékař John Franklin Enders se do historie světové medicíny zapsal především v oborech bakteriologie a imunologie. Narodil se ve městě West Hartford v rodině bankéře. Stal se nejprve učitelem a po první světové válce i vyučoval. Ale toto povolání ho neuspokojovalo. Začal proto studovat na Harvardské univerzitě v Bostonu anglickou literaturu, germánské a keltské jazyky. Ale ani s tím nebyl spokojen. Nakonec se rozhodl pro bakteriologii a imunologii. Několik let po skončení studia se stal profesorem Lékařského ústavu Harvardské univerzity a vedoucím oddělení infekčních nemocí na dětské klinice v Bostonu.

Jak uvádí slovenský autor **Juraj Bober** ve své publikaci „*Lau-reáti Nobelovy ceny*“, počínaje doktorskou disertací o bakteriální anafylaxi a přecitlivělosti se Enders nadále věnoval tomuto tematickému okruhu a zkoumal bakteriální virulenci a rezistenci postižených infekcí. Od roku 1938 se soustředil na výzkum virů u savců a zabýval se zvláště viry způsobujícími příušnice. Vypracoval sérologický test, hlavní test pro náchylnost vůči virům, dále zprávu o účinku imunity a o akutních formách virových nemocí.

Poutavě o tom píše **Nancy Duinová** a **Jenny Sutcliffová** ve své publikaci „*Historie medicíny*“, když připomínají, že za druhé světové války se do výzkumu očkovacích látek zapojil pozoruhodný muž – John Franklin Enders, který se rozhodl svůj život věnovat mikrobiologii, až když mu bylo skoro 30 let, v době postgraduálního studia literatury na Harvardské univerzitě.

Když USA vstoupily do války, Enders se stal členem armádní komise pro spalničky a příušnice; obě nemoci se trvale vyskytovaly mezi mladými odvedenci. Spolu s Josephem Stokesem ml. (1896–1972) izoloval virus příušnic a přenesl ho na opice; to umožnilo vývoj diagnostického kožního testu. Potom připravili z chemicky inaktivovaného viru vakcínu (v roce 1946), kterou dostávali vojáci vnímaví k příušnicím. Tato první účinná a bezpečná očkovací látka bohužel chránila jen po omezenou dobu. Později ale byly připraveny i živé virové vakcíny. Byla vyvinuta také řada vakcín proti spalničkám, které však vyvolávaly těžké nežádoucí účinky.

Heinz Schott ve své obsáhlé publikaci „*Kronika medicíny*“ připomíná, že John Franklin Enders se svou pracovní skupinou věnoval vývoji očkovací látky proti příušnicím (parotitidě) léta dlouhé přípravy. S očkovací látkou obsahující formalinem usmrcené viry se jim podařilo navodit imunitu dobrovolných pokusných osob. Již v roce 1939 připravili Enders a Stokes kožní test k diagnóze tohoto onemocnění. Intrakutánní injekce zahřátého roztoku ze slinné žlázy infikované opice vyvolala u jedinců, kteří již dříve prodělali infekční parotitidu, pozitivní kožní reakci. Polovina osob, které klinicky neprodělaly příuš-

nice, reagovala také pozitivně. Tím bylo dokázáno, že velmi mnoho lidí získalo proti parotitidě imunitu, aniž tuto nemoc zjevně prodělalo.

Enders a Stokes získávali očkovací látku nejprve z formalinového roztoku slinných žláz infikovaných opic. Posléze vypěstovali v roce 1948 Enders a **Thomas Huckle Weller** (1915–2008) virus parotitidy v tkáňové kultuře z kuřecího embrya a později získali – opakovanou pasáží viru přes kuřecí embryo – oslabenou (živou) očkovací látku.

V 50. letech 20. století byli očkováni mladí muži proti epidemické parotitidě v mnoha zemích, zejména proto, aby se zabránilo zánětu varlat (s následnou sterilitou). Dodejme, že v Československu bylo povinné očkování proti epidemické parotitidě zavedeno v roce 1984. Očkovací látka byla podávána společně s očkovací látkou proti spalničkám (povinné očkování bylo u nás zavedeno v roce 1969).

Enders a jeho kolegové se pak vrátili k otázce, jak odstranit nežádoucí účinky vakcín proti spalničkám; při tom úzce spolupracovali s americkým lékařem **Thomasem Chalmersem Peeblesem** (1921–2010). V roce 1954 vzal Enders výplach z hltanu a krevní vzorky bostonského chlapce **Davidu Edmonstona**, který onemocněl spalničkami a nasadil je do tkáňové kultury lidských buněk. Poprvé z ní izoloval spalničkový virus.

S pomocí jugoslávského vědce **Milana Milanoviče** tři roky virus pěstovali na kulturách ptačích, myších a opičích buněk. Virus pak už nevyvolal u opic onemocnění, stále ale způsoboval tvorbu protilátek. V roce 1960 byla „Edmonstonova živá vakcína“ připravena ke zkoušení a v roce 1963 byla schváleno její používání. Odhaduje se, že v letech 1974–1990 zachránila jen v USA 2 400 životů.

Společně s dalšími dvěma americkými lékaři – svými studenty Wellerem a Robbinsem – studoval pak Enders virus dětské obrny (poliomyelitidový virus) – a pěstoval jeho čisté kultury. Již zmíněný **Thomas Huckle Weller**, člen Národní akademie věd USA a Královské společnosti v Londýně, působil



Zdroj obrázku: Wikimedia Commons

rovněž jako profesor v Lékařském ústavu Harvardské univerzity a v oddělení infekčních chorob v dětské nemocnici v Bostonu. Bakteriolog **Frederick Chapman Robbins** (1916–2003), profesor na univerzitě v Clevelandu, člen Americké akademie věd a umění, zkoumal kromě dětské obrny na cestách po Itálii a severní Africe mj. i infekční žloutenku, tyfus a malárii.

Bakterie na rozdíl od virů mají svůj charakteristický metabolismus. Proto jestliže se jejich látková přeměna poškodí natolik, že se nemohou dále množit, dostavuje se léčebný účinek. Chemoterapie a působení antibiotik jsou založeny na tomto principu. Proti virovým nemocem se však bojuje hlavně očkováním. Endersovy, Robbinsovy a Wellerovy poznatky umožnily vyrobit vakcíny k léčení dětské obrny a k preventivnímu očkování, jakož i najít nové metody izolace nových virů.

Jejich výzkumy daly podnět k tomu, že se očkování proti dětské obrně rychle rozšířilo po celém světě. Proto všichni tři zcela zaslouženě získali Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu za rok 1954 – právě za objev schopnosti množení poliomyelitidového viru v kulturách různých typů tkání.

Připomeňme si v této souvislosti historii této jedné z nejobávanějších dětských nemocí – dětské obrny. Již v roce 1789 britský porodník a dětský lékař **Michael Underwood** (1736–1820) poskytl první klinický popis obrny, když o ní mluvil jako o „ochablosti dolních končetin“. Poprvé o ní podrobněji informoval kolem roku 1840 německý praktický lékař **Jakob von Heine** (1800–1879) ve své 78stránkové monografii – mj.

v ní poznamenal, že její symptomy ukazují na zapojení míchy. Až téměř o čtyřicet let později pak popsal epidemie dětské obrny klasickým způsobem švédský lékař **Oskar Medin** (1847–1890), profesor na univerzitě ve Stockholmu. Od té doby je tato nemoc nazývána také Heine-Medinovou nemocí.

Původce dětské obrny pak objevil rakouský sérolog a patolog **Karl Landsteiner** (1868–1943), profesor patologické anatomie na univerzitě ve Vídni a v Rockefellerově centru v New Yorku, držitel Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu za rok 1930 – za objev krevních skupin u lidí. Na objevu původce dětské obrny s ním velmi těsně spolupracoval **Constantin Levaditi** a německý lékař a imunolog **Erwin Popper** (1879–1955).

Snad největší význam mělo zjištění, že původcem dětské obrny je virus. To však zároveň jen zdůraznilo velké těžkosti, které stály před vědou. Kdyby původcem byly bakterie, k potlačení dětské obrny by bylo došlo už mnohem dříve. Rozdílnost mezi nemocemi, které způsobují bakterie a těmi, které vyvolávají viry, je tak velká, že nestačilo jednoduše aplikovat poznatky z bakteriálních onemocnění. A právě mezi ty, kteří se o objasnění těchto problémů nejvíce přičinili, patří i tři američtí lékaři – výše zmínění Enders, Robbins a Weller. Profesor John Franklin Enders byl členem Národní akademie věd USA a řady jiných domácích i zahraničních vědeckých společností.

Mgr. Josef Švejnoha

Pracovní schůze: Alergie na jed hmyzu v klinické praxi

10. listopadu 2022
Lékařský dům, Praha

www.csaki.cz

XXIII. Beskydské alergologické a imunologické dny

18.–19. listopadu 2022
Hotel Sepetná, Ostravice

www.beskydskedny.cz

WWW.KAZUISTIKY.CZ

Nejen o covidu a postcovidu ...

Kazuistiky v pneumologii a alergologii vážné i nevážné s doporučením pro klinickou praxi byl název **XXVIII. konference pneumologické sekce České asociace sester (ČAS)**, která se uskutečnila 14. května 2022 v Lékařském domě v Praze. Konferenci jsme uspořádali opět ve spolupráci se sesterskou sekci České společnosti alergologie a klinické imunologie (ČSAKI) a zúčastnilo se jí 51 sester převážně z pneumologických a alergologických pracovišť z celé republiky.

Odborný program zahájila **Mgr. Jana Kollarová** (Plicní klinika FN Hradec Králové (HK) přednáškou s názvem *Kazuistiky těhotných žen s covidem*. Prezentovala příběhy tří pacientek s těžkým průběhem onemocnění covid-19, které vyžadovaly intenzivní léčbu na Klinice resuscitace a intenzivní péče (KARIM) včetně neinvazivní plicní ventilace (NIV), podávání vysokoprůtokové oxygenoterapie (HFNO) i maximální dostupné farmakologické léčby. Všechny kazuistiky měly dobrý konec, přežily jak maminky, tak i děti, resp. u dvou pacientek byla indikována sekce a narodily se zdravé děti a jedna pacientka (v době onemocnění covidem v 18. týdnu těhotenství) se uzdravila a plod byl v pořádku.

Pokračoval **MUDr. Mikuláš Skála** (Plicní klinika FN HK), který hovořil o covidu a post covidu. Seznámil nás s aktuálními daty ze světa i z České republiky. V ČR od začátku pandemie do května roku 2022 onemocnělo 3,92 miliónů osob a zemřelo více než 40 tisíc, ve světě onemocnělo 520 miliónů osob a zemřelo 6,26 miliónů. Následky po onemocnění covidem (tzv. post covidem) trpí asi 5 % osob. Ve FN HK bylo v prosinci 2020 zřízeno Centrum postcovidové péče, kde o pacienty po covidu pečují odborníci různých oborů – pneumologové, kardiologové, imunologové ale i psychiatři, revmatologové, neurologové a mnozí další. Prezentoval výsledky dotazníkového šetření, které bylo u pacientů po covidu s plicním i mimoplicním postižením prováděno. Prezentaci doplnil kazuistikou pacienta, sportovce po covidu s lehkým průběhem, který se stále nemohl dostat do formy, před covidem běhal 20–40 km a po pěti měsících po covidu uběhl maximálně 10 km. Na vině byla závažná cévní komplikace covidu oboustranná plicní embolie.

Monika Macháčková (Lerymed Praha) nás seznámila s důležitostí vyšetřovat a monitorovat plicní difúzi u pacientů s postcovidovým syndromem. Plicní difúze a zobrazovací metody jsou důležitými nástroji při volbě a délce farmakoterapie (systémové kortikosteroidy) u pacientů s plicním postižením po covidu, jak ukázala na kazuistikách dvou pacientů s těžkým snížením transfer faktoru a rozsáhlých RTG změnách po covidových pneumoniích. U obou pacientů došlo po šesti měsících k normalizaci hodnot transfer faktoru a současně k regresi nálezu na HRCT vyšetření.

Následovala kazuistika mladé ženy astmatičky s názvem *Za pět minut dvanáct*, kterou prezentovala **Eva Kašáková** (Lerymed Praha). Na poslední ordinaci v roce 2021 kolem poledne se dostavila naše 37letá pacientka, obézní astmatička, kuřačka, která před měsícem prodělala covid a stěžovala si na tři dny tr-



Zdroj obrázku: archiv autorky

vající námahovou dušnost. Fyzikální vyšetření prokázalo tachykardii 142/min., hypertenzi 180/120 torrů, pacientka měla normální saturaci krve kyslíkem měřenou pulzním oxymetrem (98 %) a zcela normální spirometrii. Na EKG však prim. Kašák popsal, vedle tachykardie, suspektní ischemii na spodní stěně myokardu, proto byla volána RZP a indikována hospitalizace v kardiologické JIP IKEM. Tam byla CT angiografií obratem diagnostikována rozsáhlá oboustranná plicní embolie. Pacientka byla během dvou hodin od příjezdu do Lerymedu precizně diagnostikována a cíleně léčena, přežila, jen oslavila nástup nového roku v nemocnici. Vedle farmakologické léčby byly při propuštění z nemocnice doporučeny nefarmakologické intervence spočívající ve vysazení hormonální antikoncepce, ve zvýšení příjmu tekutin na 2 l denně, v dostatečné mobilizaci, v nošení kompresivních punčoch, v redukci tělesné hmotnosti a v zanechání kouření. Pacientce se dosud nepodařilo snížit tělesnou hmotnost, ale ostatní doporučení splnila. Prim. Kašák svou chybnou interpretaci EKG následně poslal slovy: „Plicní embolie se na EKG chová, jako prodejná žena, život zachraňující však byl okamžitý převoz do IKEM“.

MUDr. Viktor Kašák (Lerymed Praha) pokračoval v odborném programu přednáškou s názvem *Střípky z dětské astmatologie v době covidové*. Prezentoval kazuistiky čtyř dětských pacientů, kteří se dostavili k prvnímu vyšetření v poměrně těžkém stavu, což se dříve stávalo zcela ojediněle. MUDr. Kašák závěrem uvedl, že astma je stále nejčastější chronickou nemocí dětského věku, pro léčbu, prevenci a diagnostiku astmatu jsou v ČR schváleny doporučené postupy, které ale nejsou vždy akceptovány. Diagnóza astmatu je postavena na příznacích a průkazu variabilní a reverzibilní obstrukce. První volbou ve farmakologii astmatu jsou inhalační kortikosteroidy (IKS), úlevová antiastmatika je třeba zásadně aplikovat s IKS, pokud jimi není pacient pravidelně léčen. Rodiče se často brání diagnóze astmatu a také mají často nízkou compliance k podávání IKS. Jak ukázala doba covidová, tak se i pediatrii často brání diagnóze astmatu a jejich iniciální léčba je často chaotická (chybným trendem je nadužívání úlevových léků, neindikování kontrolujících antiastmatik a téměř paušální podávání antihis-

taminik). I dětští alergologové se občas brání diagnóze astmatu a tím vážně i včasné zahájení kontrolující léčby. Navíc, dětských pneumologů je málo, pneumologové pro dospělé většinou ne-
léčí děti do 12 let věku. Bohužel pandemie covidu situaci na poli dětského astmatu rozhodně nepřidala.

Kazuistikami k lepší péči byl název přednášky **Mgr. Jany Ze-
lenkové** (Pneumologická klinika FN Motol). Prezentovala ka-
zuistiky extrémně oběžných neočkovaných pacientů hospitali-
zovaných s velmi těžkým průběhem onemocnění covid-19. Péče
o ně znamenala obrovské nasazení celého týmu, dočkali se ur-
čité vděčnosti a díky, ale setkali se i s agresivním a vulgárním
chováním, zmateností pacientů ne vždy způsobenou hypoxií.
Přes obrovskou únavu se ošetrovatelské týmy staly flexibilními,
naučily se mnoho nových postupů (HFNO), posílily se vztahy
mezi nimi a získaly i mnoho nových spolupracovníků, kteří
přišli na pomoc a už zůstali.

Pokračovala **Jaroslava Šimoníčková** (Alergologie a klinická
imunologie Synlab Praha) s příběhem 12leté pacientky s ná-
zvem Perné chvilky na Letné. Při vycházce v rámci tělocviku
na Letnou Bára otekla v obličeji, svědily ji oči, špatně se jí dý-
chalo. Třída se vrátila do školy, ale pro zhoršující se stav byla
volána RZP, která odvezla Báru do Motola, kde byla po nasazení
léčbě a zlepšení příznaků ještě čtyři hodiny sledována. Jednalo
se o raritní anafylaktickou reakci způsobenou inhalačními aler-
geny (pylovými). Dívka byla vybavena balíčkem první pomoci
včetně autoinjektoru s adrenalinem a spolu s maminkou edu-
kována ve správné aplikaci pomocí trenažéru autoinjektoru.

První blok přednášek zakončila **Mgr. Petra Králová** (Plicní
ambulance Plzeň) sdělením Kazuistiky z plicní ambulance.
Představila rozmanitou sesterskou práci na ambulanci, zdůraz-
nila nutnost individuálního přístupu k pacientům a schopnost
komunikace. Prezentaci doplnila dvěma krátkými kazuistikami.

Druhý blok přednášek zahájil **prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc.** (Dětská klinika FN Motol), který hovořil o Aspiraci cizího
tělesa u dětí – stále málo prevence? Uvedl v úvodu přednášky
několik varujících čísel. Aspirace cizích těles je u dětí častý ur-
gentní stav. Více než 80 % případů je u dětí mladších 18 let.
Aspirace je příčinou smrtelných nehod u 7 % dětí do 4 let věku.
V USA zemře asi 4 000 dětí za rok. Nejčastěji děti vdechnou
arašidy, ořechy, zeleninu, rostliny, semena, hračky, drobné před-
měty, ale i špendlíky, folie atd. Zdůraznil, že při podezření na
aspiraci je třeba okamžité vyšetření a vyjmutí cizího tělesa by
mělo také být provedeno bezodkladně. Následky odkladu dia-
gnózy nad 30 dní mohou být velmi vážné, až u 25 % pacientů
se rozvine bronchiektázie. Varoval, aby děti nejedly při jízdě
v autě, aby nejedly při hře, v pohybu, aby si nehrály s malými
předměty atd. Přednášku doplnil několika kazuistikami, bohu-
žel i s fatálním koncem nebo trvalými následky i přes maximální
nasazení bronchoskopického týmu.

Od pylu k oříšku byl název přednášky **Lenky Cesnekové**
(Alergologická ambulance Šumperk), která nám prezentovala
příběh 42leté pacientky, která již v 10 letech měla projevy jarní
pylové sezóny a během let se přidávaly alergie na ořechy a ně-
 které ovoce, které se projevovaly orálním alergickým syndro-
mem, dušností, periorálním ekzémem a pálením žáhy. Zdů-
raznila potřebu edukace alergiků, kteří by měli být informováni

o riziku vážné reakce a ideálně ji předcházet racionálními pra-
vidly ve stravování a aktivitách. Pokud dojde k obtížím měli by
být edukováni o správném použití léků první pomoci.

Následovalo kazuistické sdělení **Mgr. Dany Dvořáčkové**
(Klinika nemocí plicních a TBC FN Brno) s názvem Spontánní
pneumotorax v těhotenství. Prezentovala příběh 34leté paci-
entky, u které byl již před šesti lety poprvé diagnostikován spon-
tánní pneumotorax. Bohužel se objevoval opakovaně i na konci
roku 2021, kdy byla pacientka v 10. týdnu těhotenství. Přes in-
tenzivní léčbu došlo v těhotenství během krátké doby ke třem
recidivám, proto bylo v 18. týdnu těhotenství indikováno ope-
rační řešení (torakoskopická resekce hrotu horního laloku pravé
plíce). Operace se zdařila, ale příčina opakovaných pneumoto-
raxů se neobjasnila.

Závěr konference patřil **Mgr. Iloně Bartošové** (Oddělení
nemocí z povolání, Alergologie FN KV Praha), která prezen-
tovala přednášku s názvem Sladovnická plíce aneb kde se pivo
vaří, tam se plicím nedaří. Kazuistika popisuje příběh 64letého
pacienta, který celý život pracoval v různých pivovarech jako
sládek. V roce 2015, kdy odešel do starobního důchodu, začal
pozorovat dechové obtíže a po sérii vyšetření mu byla plicní
biopsií prokázána exogenní alergická alveolitida (EAA), která
je podle noxy, resp. prostředí, které ji způsobilo nazývána. U na-
šeho pacienta se jednalo o sladovnickou plíci. Známé jsou také
farmářská plíce, mlynářská plíce, plíce chovatelů ptáků, plíce
horkých koupelí aj. EAA byla u pacienta uznána jako nemoc
z povolání, pacient byl jednorázově odškodněn, bohužel ale po
dvou letech od stanovení diagnózy zemřel.

Osobní dovětek

V pořadí dvacátá osmá konference pneumologické sekce ČAS,
byla poslední konferencí, kterou jsem jako předsedkyně sekce
organizovala a odborně i finančně zajišťovala. Předsedkyní
sekce jsem od roku 2006, tedy 16 let a již kandidovat znovu ne-
hodlám. O vedení sekce nemá nikdo další zájem a ani odborné
sestry se od zrušení povinné registrace dokladující kontinuální
vzdělávání sester na konferenci nehrnou. Z mého pohledu
vzdělávání sester velmi uškodilo zrušení povinné registrace
a katastrofální byla, dominantně v režii SÚKL, chybná inter-
pretace Zákona o reklamě, kdy zdravotní sestra není považo-
vána za zdravotnického odborníka, což má mnoho negativních
reálných i virtuálních konsekvencí. Tato chybná premisa by se
nyní měla změnit, o čem jsem se po mnoho let opakovaně a na
všech možných úrovních snažila. Jsem hrdá na to, že jsem od-
borná zdravotní sestra, navzdory různým byrokratům.

Konference měla témata, která se snažila obsáhnout celé
spektrum problematiky všech plicních nemocí, tedy nikoliv jen
spadajících do oblasti alergologie a imunologie, ale spolupráce
mezi pneumologickými a alergologickými sestrami při přípravě
a konání konferencí byla vždy klíčová. Poslední roky jsme měli
na první pohled banální, ale pro denní praxi velmi oceňované
a přínosné téma, kazuistiky z alergologie a pneumologie vážné
i nevážené. Za 16 let nám na konferenci přednášela celá plejáda
lékařů různých oborů, dominantně však pneumologů, algergo-
logů a dále dětských pneumologů a pediatriů.

Na závěr bych chtěla poděkovat jádru svých kolegyn za skvělou a vzájemně se obohacující přátelskou spolupráci, tj. (bez uvedení titulů) **Monice Macháčkové, Janě Zelenkové, Janě Fuchsové, Jáře Šimoníčkové, Janě Kollárové a Heleně Rampouchové.** Poslední roky se při volbě témat a jako přednášející nesmazatelně na programu podílel Přednosta pneumologické kliniky v Hradci Králové **Vladimír Koblížek** a programové otěže a odbornou úroveň po celou dobu pevně držel ve svých rukou můj manžel **Viktor Kašák.**

Na závěr musím upřímně poděkovat **Mgr. Karlu Víznerovi,** šéfredaktorovi časopisu Kazuistiky v pneumologii, alergologii a ORL za jeho zájem a korektní spolupráci a tím i mediální podporu naší sekce.

Ještě jednou, s díky všem.

*Eva Kašáková
Budoucí emeritní předsedkyně
Pneumologické sekce ČAS*

XIX. Konference sester ČSAKI

10. prosince 2022

Lékařský dům, Praha

www.csaki.cz

WWW.KAZUISTIKY.CZ