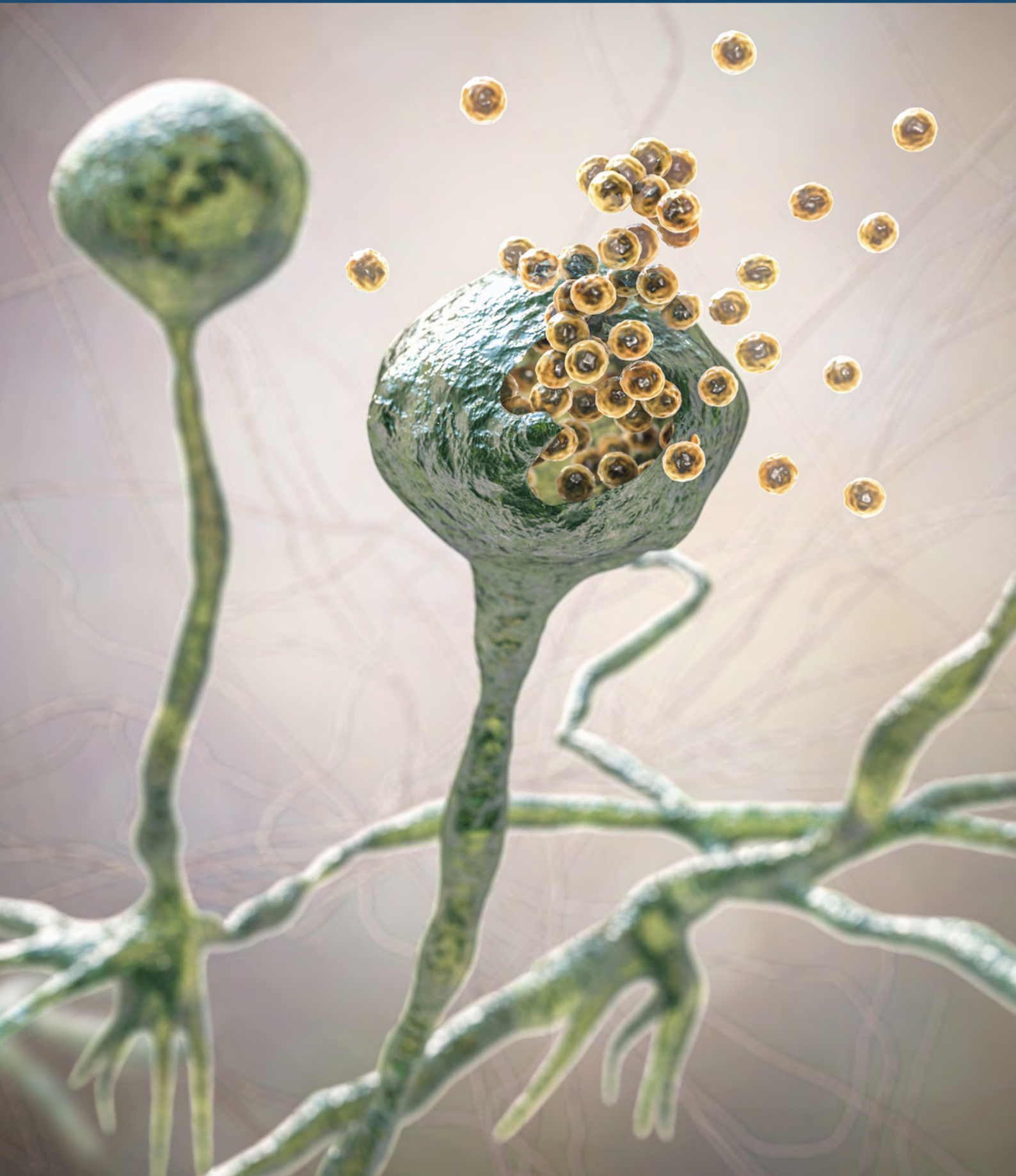




KAZUISTIKY

v alergologii
pneumologii a ORL

1 | 20
23
ROČNÍK 20



Elektronické versus tištěné

Mezi laickou veřejností přestal covid-19 existovat. Přestože virus je stále s námi, zmizel z myslí. V místě, kde u nás bylo testovací místo, je prodejna se zeleninou a ovocem, chirurgické roušky opět nosí především chirurgové a onkologové u kriticky nemocných a respirátory stavební dělníci při bourání ruin.

Hodnocení, jak jsme jako společnost zvládli výzvu, kterou přinesl virus SARS-CoV-2, se bude pravděpodobně zásadně lišit podle toho, kdo bude hodnotit. Někdo uvidí zásadní selhání zdravotníků i vědců a úřadů, policejní brutalitu a spoustu zloby a nepřátelství ve společnosti, zanedbání zdravotní péče, vzdělání, propad sportu, podnikání, kultury i důvěry, jiný obětavost, solidaritu, nasazení a velké úsilí vědy. Každý z Vás jistě vládne svým vlastním pohledem.

Dobře dva roky státních i mezinárodních opatření vlád a úřadů proti nemoci covid-19 nám ale zanechalo mnohá dědictví. Některé věci prostě už nejsou takové, jako dříve. Jedním z nich je váha a význam elektronických komunikačních prostředků oproti těm klasickým.

Trend k virtualizaci společnosti existoval i dříve, ale covidová opatření jej značně urychlila. Naučili jsme se přednášet, naslouchat, číst, hrát si a vzdělávat se i komunikovat po síti, v posledních dvou letech v míře nebývalé.

Facebook, twitter, tik-tok, youtube, teams, skype, wikipedia, seznam, google a další sociální sítě, databáze a vyhledávače existovaly i dříve, i odborné lékařské časopisy měly své elektronické verze, knihy vycházely také digitálně atd. Přesto je tu jistý zlom. Řada virtuálních elektronických projektů do doby covidu byla nerentabilních. Investoři je podporovali, protože věřili, že vydělají někdy v budoucnu nebo jako spekulaci. A to se nyní v řadě případů mění. A peníze, ať chceme či nechceme, významně ovlivňují chod společnosti.

V byznysu zakladatelé a budovatelé nových startupů designují své projekty dvěma různými strategiemi. Slangově budují své firmy „na mléko“ nebo „na maso“. První ze strategií je blízké mé staromilské duši. Jde o společnost, která bude poskytovat takové služby nebo vyrábět výrobky, o které bude zájem a dosáhne na nich zisku. Je to cesta většinou zdoluhavá a pracná. Zdrojem bohatství je služba zákazníkovi (tedy vychováte krávu a ta Vám pak dojí mléko) a zákazník je středobodem úsilí dané firmy. Druhá strategie se neohlíží na zisk samotné společnosti, ale snaží se co nejvíce zvýšit tržní hodnotu samotné společnosti a tu pak prodat. Zdrojem bohatství je tak vlastně spekulace, protože investor kupuje takovou společnost (mnohdy masivně prodávající nebo zcela závislou na dotacích) v naději že v budoucnu zisky přinášet bude (třeba díky technologickému pokroku či změně společnosti) nebo spíše jako další spekulaci (tedy chováte krávu, u které nepočítáte s tím, že by někdy dojila). Virtuální elektronické projekty byly tradičně produktem určeným ke spekulaci, řada z nich nikdy na sebe nevydělala (a mnohdy to ani neplánovala), jen spotřebovala bankovní úvěry a posloužila ke spekulaci. Lidé za nabízené služby či produkty nebyli ochotni zaplatit, nebo dostatečně zaplatit. V lepším případě byly elektronické projekty doplňkem a nadstavbovou službou stávajícím produktům.

Nemohu soudit za celou společnost, ale vidím velký posun v našem oboru – medicínském vzdělávání, odborných publikacích, organizování odborných lékařských konferencí. Vidím řadu online webinářů, které přetrvaly dobu covidovou, hybridní semináře i pro ty, kdo nechtějí nebo nemohou cestovat na konferenci. Čtenost elektronických verzí našich časopisů se zvýšila nikoliv v procentech, ale v řádech. Tam, kde na elektronickou komunikaci dříve reagovaly desítky oslovených (nebo také nikdo) dnes odpovídají stovky.

V případě klasických médií a postupů sledujeme, že trpí ty projekty, které nejsou schopny se modernizovat. Odborné semináře přicházejí také s elektronickými abstrakty, možností sledovat přednášky na dálku či je vyslechnout ze záznamu, mobilními aplikacemi s programem... Elektronické verze časopisů se diverzifikují, už nemohou být jen kopii tištěné verze časopisu, musí přinášet něco navíc, obsahově, formou, aktuálností...

Překvapilo mne, že staré namnoze nezaniká, jen se mění a doplňuje o to nové. Svět odborných publikací a vzdělávání je jiný. Často lepší, zajímavější a dostupnější. A nepotřeboval zničit svět starý. A to je dobrá zpráva. Náš život je bohatší.

S přáním krásného nastupujícího jara

Karel Vizner
šéfredaktor

PS: Nedávno jsem dostal e-mailem dotaz, proč více nevyužíváme Facebook pro komunikaci s našimi čtenáři. Dovolím si odpovědět zde. Nepokládám tuto platformu za vhodnou pro seriózní komunikaci se čtenáři odborného časopisu. Pokud si pročtete podmínky použití této služby, zjistíte, že poskytovatel této služby si vyhrazuje značná práva nakládat s tím, co na této síti zveřejníte, a to včetně toho, že může obsah cenzurovat a blokovat. A také tak často činí. Pokud zveřejňujete fotografie z dovolené nebo hrající si kotátka, asi na limity této platformy nenarazíte, ale pro účely našeho časopisu je zcela nevhodná. Máme vytvořené na facebooku stránky společnosti (a tím bráníme vytvoření falešného profilu nakladatelství), ale **pro odborný obsah prosím zajděte na náš portál www.kazuistiky.cz**

A pokud budete chtít kontaktovat mne osobně, na facebooku mne nenajdete. Ale rád se s Vámi potkám osobně na některé z odborných konferencí, nebo mne kdykoliv zavolejte, napište nebo pošlete e-mail. Kontakty jsou v tiráži časopisu, budu se těšit na všechny Vaše podněty a připomínky.



Obsah

Editorial

Karel Vízner

Elektronické versus tištěné

Electronic versus print 1

Kazuistika / Case report

Kristina Rédlí, Miroslava Čulagová

Cílená léčba nemalobunkového karcinómu plic

Targeted therapy for non-small cell lung carcinoma 9

Kazuistika / Case report

Martin Dvořáček, Kateřina Raisová,

Pavla Horová, Jan Pšenička

Efekt plicní telerehabilitace na funkční stav pacienta po transplantaci plic

The effect of pulmonary telerehabilitation on the functional status of a post-transplant patient 13

Kazuistika / Case report

Simona Tazbirková, Alena Vlachová, Libor Fila

**Regrese kožních projevů atopické dermatitidy
v ambulanci pneumologa
aneb switch biologické léčby těžkého nealergického eozinofilního
asthma bronchiale**

**Regression of skin manifestation of atopic dermatitis at the Pulmonary
department: the switch of biological therapy for severe
non-allergic eosinophilic asthma bronchiale 20**

Kazuistika / Case report

Petr Urban, Ladislav Gergely

**Akutní plicní embolie s dramatickým průběhem
Acute pulmonary embolism with a dramatic course 26**

Kazuistika / Case report

Tomáš Řezáč, Pavlína Lysková, Luděk Stehlík, Roman Zazula

**Plicní mukormykóza jako komplikace covid-19 pneumonie
Pulmonary mucormycosis as a complication of COVID-19
pneumonia 31**

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Dupilumab v léčbě asthma bronchiale

Dlouhodobá bezpečnost terapie – studie TRAVERSE

Dupilumab in the treatment of bronchial asthma

Long-term safety of therapy – the TRAVERSE study 39

Cielená liečba nemalobunkového karcinómu pľúc

Kristína Rédlí, Miroslava Čulagová

Oddelenia pneumológie a ftizeológie, Fakultná nemocnica Trnava

Súhrn

Naša kazuistika sa zaoberá pacientom, ktorému u nás diagnostikovali nemalobunkový pľúcny karcinóm (NSCLC) s potvrdenou aktivačnou mutáciou v géne pre receptor epidermálneho rastového faktora (EGFR) a následnou liečbou inhibítory tyrozínkináz (TKI) 2. generácie a po potvrdení progresie NSCLC sa zaoberá následnou rediagnostikou a liečbou pacienta.

Summary

Targeted therapy for non-small cell lung carcinoma

The case report describes a patient diagnosed with non-small cell lung carcinoma (NSCLC) with a confirmed activating mutation in the gene for the epidermal growth factor receptor (EGFR). The case report also describes the subsequent treatment with second generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs), and after confirming the progression of NSCLC, it deals with subsequent re-diagnosis and patient treatment.

Kľúčové slová

- nemalobunkový karcinóm pľúc
- receptor epidermálneho rastového faktora
- tyrozínkinázový inhibítor

Keywords

- non-small cell lung carcinoma
- epidermal growth factor receptor
- tyrosine kinase inhibitor

Úvod

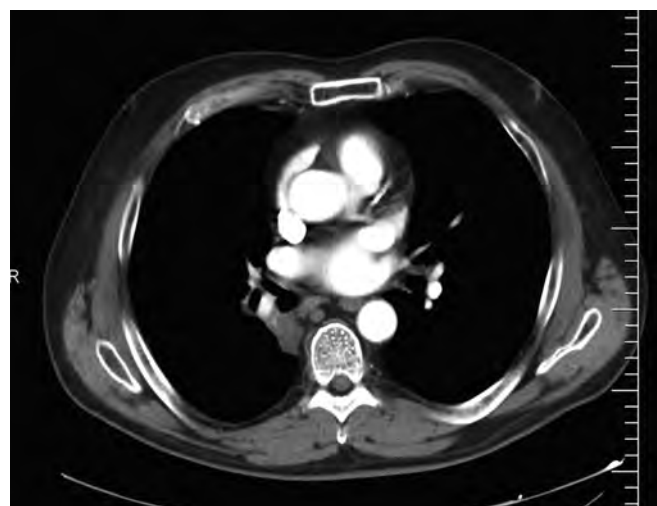
Diagnostika nemalobunkových pľúcnych karcinómov (NSCLC) v poslednej dobe veľmi pokročila v molekulárnej typizácii nádorovej proliferácie a následnej cielej molekulárnej terapii tyrozínkinázovými inhibítormi (TKI). TKI sú účinné najmä v terapii adenokarcinómov s dokázanými aktivačnými mutáciami v intracelulárnej doméne receptora pre epidermálny rastový faktor (EGFR). Dá sa teda povedať, že genotypizácia EGFR je esenciálna vzhľadom na nastavenie liečby u pacienta s NSCLC.

Kazuistika

V našej kazuistike by sme radi popísali cestu od diagnostiky po liečbu u 62-ročného pacienta, nefajčiara, s pozitívnou rodinnou anamnézou nádorového ochorenia pľúc, bez chronických diagnóz, ktorý bol vyšetrený v júni 2015 cestou interného urgentného príjmu. Pôvodne odoslaný od svojho praktického lekára s anamnézou cca 14-dňového zhoršeného dýchania s vykašľávaním hlienov, hemoptýzy, subfebrility do 37,7 °C, nočným potením, bolesťami pod pravou lopatkou viazanými na nádych. V ambulantne odobratých laboratórnych parametroch bol zvýšený D-dimér (1,011 mg/l FEU), CRP (89,73 mg/l) inak bez pozoruhodností. Cestou praktického lekára mal zrealizovanú RTG snímku hrudníka, kde bez ložiskových a infiltratívnych zmien, akcentovaný ľavý hilus, pravý nezáväšný, bronchovas-

kulárna kresba primeraná, bránice klenuté, ľavá bránica rozdychaná, KF uhly voľné, tieň srdca nerozšírený. Vzhľadom na zvýšené CRP a známky respiroinfektu cestou preliečený ATB – cefalosporíny 2. generácie a odoslaný na interný urgentný príjem za účelom vylúčenia embólie do a. pulmonalis. Tam urgentne zrealizovali CT pulmoangiografiu, kde bez embolizácie do arteria pulmonalis, suponovali centrálny tumor pľúc vpravo, s metastázami v oboch pľúcnych krídlach, prítomný bol aj flui-dothorax vpravo, lokoregionálna LAP (obr. 1). Pacient bol preto

Obr. 1: CT hrudníka z júna 2015



Zdroj obrázku: archív autora

Obr. 2: CT hrudníka zo septembra 2016



Zdroj obrázku: archív autorky

prijatý na naše pľúcne oddelenie za účelom ďalšej diagnostiky a manažmentu.

Pokračovali sme v už zavedenej ATB liečbe, pre pretrvávajúcu hemoptýzu (bez signifikantného poklesu v hemograme) sme pridali hemostyptiká, pre bolesti pravej strany chrbta analgetikum s dobrým efektom. Doplnili sme vyšetrenie pľúcnych onkomarkerov CEA – norma, CYFRA-21 – norma, NSE zvýšená (18,2 ng/ml). V rámci diferenciálnej diagnostiky sme na oddelení zrealizovali flexibilné bronchoskopické vyšetrenie, kde endoskopicky chronická bronchitída, totálna stenóza B6 vpravo extramurálnym útlakom, čiastočná stenóza dolného bronchu vpravo extramurálne. Odoberali sme materiál na kultiváciu, kde *Escherichia coli*, cytológiu – trieda II. B – dlaždicovobunková metaplázia s dysplastickými zmenami v B6 vpravo, chronický zápal. Pre nevyťažnosť fibrobronchoskopického vyšetrenia (FBSC) sme v spolupráci s intervenčnými rádiológmi zrealizovali biopsiu ložiska pod CT kontrolou, pri ktorom boli odobraté dva vzorky odoslané na histopatologické vyšetrenie. Počas výkonu drobný plášťový pneumothorax (PNO) vpravo, ktorý sa do 24 hodín zrezorboval a na kontrolnej RTG snímke hrudníka už bez PNO. Po stabilizácii stavu sme pacienta prepustili domov. Po obdržaní histopatológie, kde potvrdený stredne diferencovaný tubulárny adenokarcinóm G2 s intracelulárnou hlienotvorbou (PAS+), nádorové bunky boli imuno-histochemicky EMA+, CEA+, CK7+, CK20 – fokálne+, p63-, N-CAM – fokálne-, TTF-1+.

V rámci kompletnej diagnostiky sme doplnili genotypizáciu s preukázaním mutácie v géne EGFR, presnejšie delécia na exóne 19. Vzhľadom na klinické štádium IV ochorenia sme pacienta následne odoslali onkológovi. Onkológ doplnil v júli 2015 PET CT, kde patologicky zvýšený metabolizmus glukózy v tumoróznej lézii pravého dolného pľúcneho laloka, v infiltráciách pravého hilu (LAP), nodulárne lézie pľúcneho parenchýmu bilaterálne, lézie v pravom dolnom pľúcnom laloku s patologickou kumuláciou FDG (sponujeme metastatické lézie). Stav hodnotil ako tumor pľúc vpravo, T4N2M1, št. IV. Od júla 2015 u pacienta zahájil liečbu tyrozínkinázovými inhibítormi (TKI) 2. generácie afatinibom v dávke 40 mg pro die. Pacient liečbu toleroval dobre, bol v dobrom klinickom stave, počas liečby pra-

coval, z nežiaducich účinkov mal len intermitentné hnačky (grade 1), ktoré dobre reagovali na podanie loperamidu. Počas liečby bol pacient pravidelne kontrolovaný u onkológa. Podľa kontrolného CT hrudníka došlo u pacienta k regresii centrálného tumoru pulmonum vpravo v porovnaní s predchádzajúcim vyšetrením, nodul v S8 bez dynamiky, pravostranná a medias-tinálna lymfadenopatia bez dynamiky (obr. 2).

V septembri 2016 bolo zrealizované kontrolné PET CT, kde akcentovaný metabolizmus FDG v teréne dystelektatických zmien pravého dolného pľúcneho laloka (imponuje na zápalové zmeny v dystelektatickom teréne) – v porovnaní s predchádzajúcim vyšetrením metabolická i morfológická regresia, nodule pravých pľúc bez patologickej viability (nešpecifická lézia v diferenciálnej diagnostike). Po konzultácii s hrudným chirurgom

Obr. 3: RTG snímok hrudníka z mája 2022



Zdroj obrázku: archív autorky

Obr. 4: CT hrudníka z mája 2022



Zdroj obrázku: archív autorky

GRAY LOUIS HAROLD (1905–1965) – britský lekár. Venoval sa predovšetkým účinku žiarenia na biologické systémy. Mimo iného definoval jednotku dávky žiarenia, ktorá bola neskôr zapsaná do mezinárodnej sústavy jednotiek SI pod jeho menom Gray – Gy. (zdroj informácií – archív redakcie)

a pneumológom ohľadom ďalšieho postupu následne onkológ zahájil rádioterapiu na oblasť primárneho tumoru v dávke 60 Gy, pacient liečbu absolvoval od novembra 2016 do januára 2017 (počas tejto doby liečba afatinibom pozastavená). Následne pokračoval v liečbe afatinibom, ktorú výborne toleroval, naďalej pracoval a bol aktívny aj vo svojom osobnom živote, tešil sa z úspechu liečby. V júni roku 2022 po siedmich rokoch od diagnostiky a zahájenia onkologickej liečby došlo u pacienta pri kontrolnom CT hrudníka (obr. 3, 4) k výraznej progresii tumoru a pleurálneho výpotku vpravo. Onkológ ukončil liečbu afatinibom a pacienta indikoval na rebiopsiu z ložiska a následnej opätovnej genotypizácie EGFR, presnejšie mutácie exónu 20 – T790M – rezistentná mutácia, ktorá je zodpovedná za rezistenciu na liečbu TKI 2. generácie. V prípade pozitivity T790M do úvahy prichádzalo podanie TKI 3. generácie – osimertinibu.

Pacient bol opätovne prijatý na naše oddelenie, kde sme zrealizovali flexibilné bronchoskopické vyšetrenie a endoskopicky potvrdili infiltráciu dolného lobárneho bronchu vpravo tumorom, odobrali sme šesť excízií na histologické vyšetrenie. Následne sme doplnili aj biopsiu tumoru pod CT kontrolou. V oboch histologických materiáloch sme potvrdili primárny pľúcny adenokarcinóm G2 pravých pľúc, negatívny stav exprese PD-L1 proteínu (TPS menej ako 1 %), pozitívny nález aktivačnej mutácie v exóne 19 a rezistentnú mutáciu v exóne 20 (T790M). Detekcia mutácie EGFR génu je asociovaná s rezistenciou voči TKI 2. generácie. Následne onkológ u pacienta v septembri 2022 zahájil liečbu osimertinibom 80 mg pro die. Doteraz pacient znáša veľmi dobre a chodí na pravidelné onkologické kontroly.

Diskusia

Receptor epidermálneho rastového faktoru je transmembránový glykoproteín s extracelulárnou doménou viažucou epidermálny rastový faktor a intracelulárnou tyrozínkinázovou doménou, ktorá riadi signalizáciu bunkovej proliferácie. EGFR patrí do erbB rodiny úzko súvisiacich tyrozínkinázových receptorov zahrňujúcich erbB1 (EGFR), erbB2 (HER2), erbB3, erbB4. Ich základná štruktúra je podobná, ale každý má svoje odlišné vlastnosti vrátane ich tyrozínkinázovej aktivity. Nemutovaný, teda normálne fungujúci EGFR mení svoju konformáciu fosforyláciou intracelulárnej domény, ktorá vyšle signál a závisiac na signalizačnej ceste je výsledok buď proliferácia bunky, inhibícia bunky alebo bunková smrť.

U NSCLC nás zaujímajú DNA mutácie génu EGFR, ktoré môžu nastať v ktorejkoľvek časti intracelulárnej a extracelulárnej domény. Zhruba v 10 až 15 percentách (európska populácia) NSCLC bola detekovaná mutácia EGFR. Z mutácií, ktoré máme možnosť vyšetriť je najčastejšia delécia na exóne 19, alebo bodová mutácia na exóne 21, kedy sa vymení aminokyselina leucín za arginín na kodóne 858 (L858R). Tieto mutácie vedú k nadmernej proliferácii a antiapoptóze, bez nutnosti naviaza-

nia na ligand. Pri tejto mutácii prichádza do úvahy liečba tyrozínkinázovými inhibítormi (TKI). TKI 1. generácie reverzibilne inhibujú väzbu ATP na tyrozínkinázovú doménu. Táto aktivita blokuje proliferáciu bunky a vedie k bunkovej smrti. U TKI 1. generácie dochádza k progresii zhruba po cca 9,2 až 11 mesiacoch. TKI 2. generácie vytvára kovalentnú väzbu, ktorá ireverzibilne blokuje enzymatický aktívnu erbB rodinu receptorov. U väčšiny pacientov ale po nejakom čase (podľa niektorých štúdií zhruba po 13,2 až 20 mesiacoch) dochádza k vytvoreniu rezistencie. Najčastejšia forma rezistencie (asi 50 % prípadov) na liečbu TKI 2. generácie je mutácia T790M. Mutácia T790M sa nachádza na exóne 20 a zvyšuje afinitu ATP k tyrozínkinázovej doméne a tým pádom sú TKI 2. generácie neúčinné a dochádza k progresii ochorenia. Následne je možnosť zahájiť liečbu TKI 3. generácie, ktorý vytvára ireverzibilnú väzbu s tyrozínkinázovou doménou a vykazuje antitumoróznú aktivitu pri dokázanej T790M. Samozrejme aj na TKI 3. generácie si EGFR vie vytvoriť rezistenciu a najčastejšia (asi 20 %) je C797S.

Záver

Na našej kazuistike sme chceli ukázať na postupnosť zavedenia liečby tyrozínkinázovými inhibítormi EGFR u pacienta s nemalobunkovým karcinómom pľúc, kedy náš pacient profitoval z liečby TKI 2. generácie sedem rokov, počas ktorých sa tešil veľmi dobrému klinickému stavu. Následne skoro presne po siedmich rokoch od zavedenia liečby sme zachytili progresiu ochorenia, vyšetrili sme najčastejšiu príčinu rezistencie na TKI 2. generácie, mutáciu T790M, ktorú sa nám podarilo dokázať. Následne sme pacienta zatiaľ úspešne nastavili na liečbu TKI 3. generácie, ktorú pravidelne užíva už päť mesiacov.

Literatúra

1. He, J., Huang, Z., Han, L. et al. Mechanisms and management of 3rd-generation EGFR-TKI resistance in advanced non-small cell lung cancer (Review). *Int J Oncol* 59, 5: 90, 2021.
2. Karachaliou, N., Fernandez-Bruno, M., Bracht, J. W. P., Rosell, R. EGFR first- and second-generation TKIs—there is still place for them in EGFR-mutant NSCLC patients. *Transl Cancer Res* 8, Supl 1: s23–s47, 2019.
3. Lin, Y., Wang, X., Jin, H. EGFR-TKI resistance in NSCLC patients: mechanisms and strategies. *Am J Cancer Res* 4, 5: 411–435, 2014.
4. Reita, D., Pabst, L., Pencreach, E. et al. Molecular mechanism of EGFR-TKI resistance in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: application to biological diagnostic and monitoring. *Cancers (Basel)* 13, 19: 4926, 2021.

MUDR. KRISTÍNA RÉDLI
Oddelenia pneumológie a ftizeológie
Fakultná nemocnica Trnava
Andreja Žarnova 11
917 75 Trnava, Slovensko
e-mail: kristina.synakova1@gmail.com

Efekt plicní telerehabilitace na funkční stav pacienta po transplantaci plic

Martin Dvořáček, Kateřina Raisová, Pavla Horová, Jan Pšenička

Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého v Olomouci

Souhrn

Plicní rehabilitace (PR) je efektivní a bezpečnou součástí léčby pacientů po transplantaci plic. S rozšířenou dostupností moderních informačních technologií se nabízí provedení PR formou telerehabilitace, při které je jako kontaktní médium mezi fyzioterapeutem a pacientem využíván tablet, chytrý mobilní telefon nebo osobní počítač. Pacienti po transplantaci plic mohou z telerehabilitace výrazně profitovat vzhledem k možnosti absolvovat terapii v domácím prostředí, bez nutnosti cestovat a s nižším rizikem možné respirační infekce. Cílem této kazuistiky je představit pozitivní vliv plicní telerehabilitace na funkční stav pacienta po transplantaci plic, který byl zaměřen zejména na odporový trénink a trénink nádechových svalů. Součástí kazuistiky je i popis možných výhod i nevýhod tohoto typu terapie.

Summary

The effect of pulmonary telerehabilitation on the functional status of a post-transplant patient

Pulmonary rehabilitation (PR) is an effective and safe part of the treatment of patients after lung transplantation. The widespread availability of modern information technologies offers the implementation of PR in the form of telerehabilitation, in which a tablet, smartphone, or personal computer is used as a contact medium between the physiotherapist and the patient. Lung transplant patients can benefit significantly from telerehabilitation due to the possibility of receiving therapy at home, without the need to travel, and with a lower risk of possible respiratory infection. The case report aims to present the positive effect of pulmonary telerehabilitation on the functional status of a patient after lung transplantation, which was focused on resistance training and inspiratory muscle training. Part of the case report is also a description of the possible advantages and disadvantages of this type of therapy.

Klíčová slova

- plicní rehabilitace
- transplantace plic
- telerehabilitace
- trénink nádechových svalů

Keywords

- pulmonary rehabilitation
- lung transplantation
- telerehabilitation
- inspiratory muscle training

Úvod

Transplantace plic je chirurgický zákrok u vybraných pacientů, kteří se nacházejí v ohrožení života v souvislosti s pokročilými plicními onemocněními, která nereagují na jinou lékařskou nebo chirurgickou léčbu. Nejčastějšími příčinami vedoucími k transplantaci plic jsou chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), cystická fibróza (CF), idiopatická plicní fibróza (IPF) a plicní arteriální hypertenze.¹ I přesto, že se funkční stav pacientů po transplantaci zlepšuje, jejich fyzická zdatnost stále zůstává redukována. Důvodem je snížená tolerance fyzické zátěže (typicky 40–60 % předpokládané normální hodnoty), časný nástup metabolické acidózy v zátěži a slabost kosterního svalstva, která přetrvává i roky po transplantaci.^{2,3} Svou roli hrají také vedlejší efekty dlouhodobé medikace, která je pacientům indikována. Dlouhodobá kortikoterapie je spojena s hypotrofií až atrofií kosterních svalů a myopatií.⁴ Obdobně byl

prokázán negativní vliv kalcineurinových inhibitorů na mitochondriální dýchání a svalovou remodelaci.^{5,6} Dalším faktorem přispívajícím ke snížené výkonnosti pacientů po transplantaci plic jsou psychické aspekty, které pacienty provází v průběhu celé cesty k transplantaci. Prokázáný je negativní vliv těchto faktorů na kvalitu života, funkční status pacienta a adherenci k rehabilitačním programům.⁷ Všechny tyto faktory pak resultují ve sníženou pohybovou aktivitu posttransplantačních pacientů, kteří i po roce od transplantace ve srovnání se zdravými jedinci vykazují významně prodlouženou denní dobu strávenou sezením. Naopak, významně nižší hodnoty byly zaznamenány pro dobu strávenou chůzí, stojem a také pro celkový denní počet kroků.⁸ Z těchto důvodů je pacientům nejen před transplantací, ale také po transplantaci plic doporučována plicní rehabilitace (PR).^{9,10} Obsahem posttransplantační PR je nejčastěji nějaká forma vytrvalostního tréninku (chůze, jízda na rotopedu, nordic walking apod.), silový trénink horních a dolních

končetin i s možností využití odporu pomocí činek či pružných tahů, respirační fyzioterapie, balanční trénink a protahovací cvičení.¹⁰ Podoba tréninku se napříč studiemi různá a přesný doporučený postup prozatím není pevně stanoven. Liší se také délka intervence, která variuje od 3 do 14 týdnů, v závislosti na tom, zda jde o ambulantní nebo lůžkový program, nebo na týdenní frekvenci terapie či její délce.¹¹ PR u pacientů po transplantaci plic je celkově považována za bezpečnou a efektivní metodu, z níž pacienti mohou profitovat i po skončení jejího trvání. Dle některých studií efekt na kvalitu života, funkci kosterních svalů a toleranci fyzické zátěže přetrvává až 12 měsíců po absolvování PR.¹²

V posledních letech se v oblasti PR začínají implementovat také prvky telemedicíny. Jako telerehabilitaci označujeme jakoukoliv intervenci, která k poskytování rehabilitační léčby v domácím prostředí využívá informační a komunikační technologie (např. osobní počítač, tablet, chytrý mobilní telefon apod.). Dalším používaným termínem je telecoaching, který označuje vedení pacienta ke zlepšení celkové fyzické kondice a nárůstu množství pohybové aktivity.¹³ Ačkoliv jasná doporučení pro podobu telerehabilitace nebyla definována, zdá se, že její efekt může být velmi podobný klasické ambulantní PR.¹⁴ U pacientů po transplantaci plic navíc může být důležitým faktorem to, že je pacient schopen absolvovat PR v domácím prostředí. Eliminuje se tak jeden z nejrizikovějších faktorů, který pacienty po transplantaci provází, a to vysoká náchylnost k respiračním infekcím z důvodu imunosupresivní léčby. Další výhodou je významná časová flexibilita, kterou telerehabilitace nabízí. Pro pacienty s posttransplantačním režimem, který zahrnuje častá lékařská vyšetření a časté zdravotní komplikace s nutností krátké hospitalizace, jde o variantu, která může být v rámci celkové léčby více flexibilní. Telerehabilitace také zvyšuje adherenci k rehabilitační léčbě a má potenciál nastavit pozitivní vztah k prováděnému cvičení, díky kterému v něm bude pacient pokračovat i po skončení intervence.¹⁵ Obecnou nevýhodou telerehabilitačních programů je horší kontrola kvality prováděného cvičení ze strany fyzioterapeuta, kterou však lze částečně řešit využitím vhodné formy telerehabilitace, např. spojením přes videokonferenční hovor, při kterém terapeut vidí, jak pacient daný cvik provádí v reálném čase. Další nevýhodou je, že při této formě terapie nelze využít kontaktní techniky jako například techniky měkkých tkání, manuální odpor, manuální vedení pohybu apod. Telerehabilitační program by tam měl být nabízen zejména těm pacientům, u kterých není nezbytné tyto techniky do terapie zařadit. Vzhledem k tomu, že telerehabilitační programy pro pacienty po transplantaci plic nejsou prozatím standardní součástí terapie takto nemocných, je cílem této kazuistiky popsat přínos telerehabilitace na funkční stav pacienta po transplantaci plic.

Kazuistika

Pacient (muž, 60 let, ve starobním důchodu) podstoupil v březnu roku 2021 bilaterální transplantaci plic pro CHOPN 4/D, bronchitický a emfyzematický fenotyp. Operace proběhla bez výraznějších komplikací a pacient byl v dobrém stavu propuštěn

domů. Od propuštění pacient absolvoval klasickou posttransplantační farmakologickou léčbu s pravidelnými kontrolami stavu včetně kryobiopsií, které neprokázaly akutní či chronickou rejekci. U pacienta byla také diagnostikována chronická renální insuficience, diabetes mellitus při kortikoidní léčbě, arteriální hypertenze a chronická axonálně demyelinizační smíšená forma polyneuropatie dolních končetin.

Pacient byl odeslán k programu plicní rehabilitace formou telerehabilitace, který je součástí klinické studie „The influence of telerehabilitation focused on respiratory muscle training on the functional status of patients with the respiratory system diseases“ svým ošetřujícím pneumologem. Celkově svůj zdravotní stav hodnotí jako dobrý, vnímá ale, že ho dušnost limituje v náročnějších aktivitách běžného denního života (chůze do kopce, chůze do schodů, chůze s břemenem, manipulace s těžším předmětem) a v provádění sportovních aktivit, které by rekreační formou chtěl více provozovat. Vnímá také občasně poruchy rovnováhy a subjektivní nejistotu při náročnějších posturálních situacích.

Vstupní vyšetření

V rámci vstupního vyšetření byly u pacienta zjištěny základní anamnestické a antropometrické údaje. Dále bylo provedeno spirometrické vyšetření a vyšetření funkce a síly nádechových svalů pomocí přístroje PFTstik (Geratherm Respiratory, GmbH, Německo). Základní vyšetřované parametry byly vitální kapacita (VC), usilovná vitální kapacita (FVC), usilovně vydechnutý objemu za 1 sekundu (FEV₁) a vrcholový výdechový průtok (PEF). Pro hodnocení síly nádechových svalů byla měřena hodnota maximálního nádechového ústního tlaku (P_Imax). Funkce dýchacích svalů byla posuzována na základě nádechového okluzního ústního tlaku měřeného při 100 ms (P_{0.1}) a na základě indexu dechové práce (T_Tmus). Dále bylo u pacienta změřeno rozvíjení hrudníku na 4 etážích (1. axillare, 2. mezosternale, 3. xiphosternale, 4. polovina vzdálenosti processus xiphoideus a umbilicus), které mohly přispět k hodnocení pacientova dechového vzoru. Poté následovalo orientační hodnocení tolerance zátěže a síly dolních končetin pomocí 1-Minute Sit-to-Stand testu, při kterém se pacient v rozmezí 1 minuty snaží o co nejvíce cyklů postavení-posazení. Tento test se prováděl ve dvou opakováních, přičemž mezi testy byla pauza 30 minut. V rámci této pauzy byly s pacientem vyplněny dotazníky mMRC (Modified Medical Research Council), Dyspnoea Scale pro hodnocení míry dušnosti, MAF (Multidimensional Assessment of Fatigue) pro hodnocení únavy, Beck's depression inventory pro hodnocení deprese a SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) pro hodnocení kvality života ve vztahu ke zdraví pacientů s respiračním onemocněním. Vstupní vyšetření bylo zakončeno měřením síly stisku ruky pomocí izometrické kon-

BECK AARON TEMKIN (1921) – americký psychiatr. Navštěvoval Brownovu univerzitu, kterou ukončil v roce 1942, a také Univerzitu Yale, kde získal doktorát v roce 1946. Je považován za otce kognitivní terapie. Jeho průkopnické teorie jsou široce využívány v léčbě deprese. S jeho jménem je spojena Beckova škála deprese (sebeuposuzovací stupnice deprese). Je emeritním prezidentem Beckova institutu kognitivní terapie a výzkumu a čestným prezidentem Akademie kognitivní terapie. (zdroj informací: archiv redakce)

Obr. 4: Letáček s odporovým cvičením s využitím Thera-Bandů 2/2¹⁶

Flexe ramene			Série: 3/každou HK Opakování: 20–30 Odpočinek: 1 minuta Rychlost: 1 s při vrácení HK a 3 s při startovní pozice	Postavte se/postavte se zády k upevňovací poisťovací gumy, dlaně dle vlny tak, aby palec směřoval nahoru. Zvedněte HK nahoru/přes hlavu, aby váš oheň byl v jedné linii s čelem. HK musí být do velmi dobré napětosti. Poté se kontrolovaným pohybem stejnou rychlostí vraťte do startovní pozice.
			Série: 3 Opakování: 20–30 Odpočinek: 1 minuta Rychlost: 1 s při zvednutí se na špičky a 1 s při vrácení se do startovní pozice	Postavte se na místo, kde se v případě potřeby můžete přidržet. Poté se postavte na špičky a skuste krátko vydržet. Pohyb trupu musí zůstat v přímé linii. V případě potřeby se můžete přidržet HK. Následně se kontrolovaným pohybem stejnou rychlostí vraťte do startovní pozice.
Balanční cvičení				
Cvik	Startovní a konečná pozice	Svalové partie	Opakování	Popis
Gymball Stoj na 1DK			Série: 5 Opakování: 1 minuta Odpočinek: 1 minuta Čas celkem: 10 minut	Seďte si na míč, zvedněte nohy a posuňte je skusíte udržet rovnováhu. V případě potřeby se můžete přidržet jedinou rukou. Pokud nemáte míč, můžete udržet stabilitu při stoj na 1 DK se zavazováním zádky.
Protahovací cvičení				
Cvik	Startovní a konečná pozice	Svalové partie	Opakování	Popis
Zadní strana stehna			Série: 2/každou DK Čas: 30 s na věti 2 minuty celkem	Postavte se s jedním kolenním mírně pokloněným a druhou HK nataženou. Opatřte se rukama o pokrčené koleno a dle záda rovně. Následně se sá a pohlédněte přes rameno dle stehna ve výšce hlavy. Hmatu oběma rukama 180° před od ramu dvan tak, aby se vnitřní předlože prstů točili. Vydržte v této pozici 30 sekund a vyměňte DK. Opakujte dvakrát.
Prsní svaly			Série: 2/každou HK Čas: 30 s na věti 2 minuty celkem	Postavte se bokem k rámu dveří nebo podobnému místu, kde se můžete opřít. Následně se sá a pohlédněte přes rameno dle stehna ve výšce hlavy. Hmatu oběma rukama 180° před od ramu dvan tak, aby se vnitřní předlože prstů točili. Vydržte v této pozici 30 sekund a vyměňte HK. Opakujte dvakrát.
Přední strana stehna			Série: 2/každou DK Čas: 30 s na věti 2 minuty celkem	Postavte se k místu, kde je možné se v případě potřeby přidržet. Uchopte jeden z kotníků a přitáhněte gátu směrem k hrudi. Snáží se uvolnit zadní trup a mílo hýždě, jak se přední strana stehna protáhne. Vydržte v této pozici 30 sekund a vyměňte DK. Opakujte dvakrát.
Lýtka			Série: 2/každou DK Čas: 30 s na věti 2 minuty celkem	Postavte se nakloněný čelem ke zdi i jemnou mimo popliteální a dlaně rukou nataženou v protahování též. Snáží se uvolnit gatu na podlaze a tlačte trup dopředu, dokud neuvolníte sah v lýtu. Vydržte v této pozici 30 sekund a vyměňte DK. Opakujte dvakrát.

Zdroj obrázku: archiv autorů

pro provádění odporového tréninku. Druh Thera-Bandu je dán jeho tuhostí. Pacientovi byl s ohledem na jeho schopnosti určen zelený Thera-Band. Dále byl pacient poučen o všech zásadách bezpečnosti odporového tréninku. V případě, že by pacient vnímal trénink jako příliš náročný, popřípadě by vnímal výraznou únavu nebo nežádoucí respirační symptomy, bylo mu sděleno, jakým způsobem trénink modifikovat tak, aby byla zajištěna jeho bezpečnost a zároveň efektivita a za jakého stavu trénink přerušit a konzultovat s fyzioterapeutem. Trénink byl započat pětiminutovým aerobním rozcvičením na rotopedu, který měl pacient doma k dispozici (obr. 3). Následoval silový trénink (celkem 7 cviků) s pružnou gumou pro posílení horních a dolních končetin (obr. 3 a obr. 4). Všechny cviky byly prováděny ve 20–30 opakováních v maximálně třech sériích, dle subjektivního vnímání zátěže. Další částí cvičebního programu bylo balanční cvičení, které v případě pacienta spočívalo ve stoji na jedné noze po dobu 30 sekund ve třech sériích. Poslední část cvičebního programu obsahovala protahovací cvičení, zaměřená na různé svalové skupiny (obr. 4). Všechny cviky byly detailně, včetně grafického zobrazení a slovního popisu, znázorněny v cvičebním manuálu, který pacient obdržel. Domácí silový trénink měl být prováděn s frekvencí 3× týdně, přičemž 2× týdně tento trénink proběhl prostřednictvím telerehabilitace. Tu zprostředkoval fyzioterapeut pomocí videokonferenčního hovoru s webkamerou, při kterém mohl pacienta při

cvičení v domácím prostředí korigovat a lépe individualizovat jeho trénink. Celý cvičební program trval jednu hodinu. Mezi jednotlivými tréninky byl vždy alespoň jeden den na regeneraci a zotavení.

Výsledky vyšetření – vstupní

Výsledky vstupního vyšetření jsou znázorněny v tabulce 1. Plicní funkce vykazují normální hodnoty klidové i usilovné vitální kapacity (VC a FVC) a také usilovně vydechnutého objemu vzduchu za 1 sekundu (FEV₁). Parametr PEF vykazoval snížené hodnoty, a to i přesto, že byl manévr při vyšetření několikrát opakován. Síla nádechových svalů (P_{Imax}) byla mírně snížena. Při naměřených 72 % n. h. je již vhodné uvažovat o indikaci tréninku nádechových svalů. Index dechové práce T_{Tmus} vykazoval normální hodnoty (norma do 0,1), přičemž okluzní ústní tlak P_{0.1} pro klidové dýchání byl mírně zvýšený (norma 0,2 kPa). Rozvíjení hrudníku bylo sníženo zejména v dolní třetině hrudního koše. V rámci 1-Minute Sit-to-Stand testu vykonával pacient pouze 18 cyklů, což spadá do 2,5tého percentilu zdravých mužů odpovídajícího věku pacienta.¹⁷ Síla stisku při handgrip strength testu byla 50,4 kg pro pravou horní končetinu (PHK) a 45,6 pro levou horní končetinu (LHK). Obě hodnoty představují 75. percentil normativních hodnot pro dominantní a nedominantní horní končetinu.¹⁸ Výsledek dotazníku mMRC svědčil spíše pro nižší míru dušnosti. Kvalita života ve vztahu ke zdraví nebyla výrazně zdravotním stavem pacienta negativně ovlivněna. Zhodnocením Beckova dotazníku deprese nebylo zjištěno riziko deprese. Zdravotní stav pacienta neměl vliv na výrazný výskyt únavy, Global Fatigue Index (GFI) byl 7,86 bodů, přičemž 0 bodů představuje žádnou únavu a 50 bodů maximálně možnou únavu.

Výsledky vyšetření – výstupní

Pacient po absolvování telerehabilitačního programu plicní rehabilitace subjektivně popisoval zlepšení své fyzické kondice a vyšší míru jistoty při náročnějších posturálních situacích. Při porovnání spirometrických výsledků bylo zaznamenáno zlepšení parametru FEV₁ a výrazné zlepšení parametru PEF. Signifikantně se zvýšila také síla nádechových svalů o 19,5 % oproti vstupní hodnotě, což nyní představuje 89 % n. h. Ostatní parametry definující funkci dýchacích svalů (P₀₁, T_{Tmus}) lze hodnotit jako stejné, mimo klinicky významnou změnu. Rozvíjení hrudníku se zlepšilo na všech etážích, vyjma axilární úrovně, nicméně rozvíjení hrudníku v této etáži bylo dostatečné již při vstupním vyšetření. Pacient se zlepšil také v 1-Minute Sit-to-Stand testu, kdy zlepšení o 5 cyklů představuje téměř dvojnásobek minimální klinicky významné změny (tj. 3 cykly).¹⁹ Toto navýšení odpovídá také subjektivnímu zlepšení fyzické kondice. Mírně se zvýšila i síla úchopu pro PHK i LHK. Obě zlepšení nedosahují klinicky významné změny (6,5 kg), ale dosažené výsledky posunuly pacienta na hranu 90. percentilu pro dominantní i nedominantní horní končetinu.¹⁸ Ani v jednom dotazníku nedošlo k signifikantnímu zlepšení či zhoršení výsledků. Všechny drobné změny byly mimo minimální klinicky významnou změnu. V dotazníku MAF pacient zaznamenal zhoršení o 2,5 bodu, nicméně na škále dotazníku 0–50 lze hodnotu

Tab. 1: Porovnání dat ze vstupního a výstupního měření

	Vstup	Výstup
VC (% n. h.)	103 %	104 %
FVC (% n. h.)	103 %	109 %
FEV ₁ (% n. h.)	109 %	118 %
PEF (% n. h.)	77 %	116 %
TTmus	0,08	0,07
P0.1 (kPa)	0,25 kPa	0,28 kPa
PImax (kPa)	8,3 kPa (72 % n.h.)	10,3 kPa (89 % n.h.)
rozvíjení hrudníku přes axillare (cm)	4 cm	4 cm
rozvíjení hrudníku přes mezosternale (cm)	3 cm	4,5 cm
rozvíjení hrudníku přes xiphosternale (cm)	4 cm	5 cm
rozvíjení hrudníku přes v ½ vzdálenosti processus xiphoideus – umbilicus (cm)	2,5 cm	3 cm
1-M-S-T-S (počet dokončených cyklů)	18	23
Handgrip PHK (kg) (dominantní)	50,4 kg	51,4 kg
Handgrip LHK (kg) (nedominantní)	45,6 kg	48,2 kg
mMRC	1	1
SGRQ	15,78	16,09
MAF	7,86	10,36
Beck	4	1

Vysvětlivky: n.h. – náležitá hodnota normy, VC – vitální kapacita, FVC – usilovná vitální kapacita, FEV₁ – usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu, PEF – vrcholový výdechový průtok, TTmus – tension-time index of inspiratory muscles, P0.1 – okluzní ústní tlak během klidového nádechu, PImax – maximální nádechový ústní tlak, 1-M-S-T-S – 1-Minute Sit-to-Stand test, PHK – pravá horní končetina, LHK – levá horní končetina, mMRC – dotazník Modifikované škály dušnosti Medical Research Council, SGRQ – dotazník Nemocnice sv. Jiří o obtížích s dýcháním, MAF – Škála komplexního hodnocení únavy, Beck – Beckův dotazník pro hodnocení deprese.

10,36 interpretovat jako nízkou míru únavy. Výsledky z výstupního vyšetření jsou taktéž uvedeny v tabulce 1.

Pacient subjektivně hodnotil terapii velmi pozitivně a při vyplňování zpětné vazby po absolvování rehabilitačního programu vyjádřil přání se do programu zapojit opakovaně. Cvičební program a trénink nádechových svalů hodnotil na stupnici 0–10 (nenáročný–extrémně náročný) shodně číslem 3. Ovládání aplikace pro trénink nádechových svalů a manipulaci s dechovým trenažérem hodnotil jako jednoduché. Jako velmi přínosnou popisoval možnost absolvovat PR v domácím prostředí bez nutnosti cestovat, jelikož v místě jeho bydliště není žádná možnost PR absolvovat a za terapií by musel cestovat přibližně hodinu autem. Pacient chápe význam odporového tréninku a pohybových aktivit vzhledem ke svému zdravotnímu stavu a je rozhodnutý v zavedeném tréninku s Thera-Bandem pokračovat i samostatně. V případě možnosti by rád pokračoval také v tréninku nádechových svalů s dechovým trenažérem.

Diskuse

PR je významnou součástí léčby pacientů po transplantaci plic a může výrazně zlepšit kvalitu jejich života.²¹ Možné provedení PR prostřednictvím telerehabilitace nabízí řadu výhod, ze kte-

rých by především pacienti po transplantaci plic mohli profitovat. Kromě již zmíněného snížení rizika onemocnění respirační infekcí, časové flexibility a vyšší adhirenci k terapii, které již byly v literatuře zmíněny¹⁵, je další možnou výhodou v případě využití telerehabilitace vyšší dostupnost terapie. Nedostupnost je asi nejvýznamnějším problémem, se kterým se v oblasti PR setkáváme. Tuzemské důvody jsou podobné jako v zahraničí – málo odborného personálu, který terapii poskytuje, nedostatečná edukace lékařů, kteří pacienta na PR mohou referovat, a koncentrace center poskytující péči ve větších městech, čímž se péče stává nedostupnou pro pacienty žijící v okrajových oblastech.²² Telerehabilitace, při které pacient nemusí nikam cestovat, by některé z těchto důvodů mohla plně vyřešit. Dalším benefitem by mohlo být zkrácení čekací doby na terapii, protože fyzioterapeut může provádět telerehabilitaci u několika osob zároveň v jednom čase. Práce ve skupině je také dobrým motivačním faktorem, v případě telerehabilitace navíc bez rizika přenosu respirační infekce mezi pacienty. Faktorem, který by výrazně mohl pomoci implementaci telerehabilitačních technik, je pravděpodobná úspora finančních prostředků jak na straně poskytovatele, tak na straně pacienta. Jasně přesvědčivé důkazy o finanční výhodnosti prozatím chybí, i když v jiných oblastech telemedicíny jsou již dlouho známy.²³ Co se týče efek-

tivity telerehabilitace a jejího srovnání s klasickou PR, naše kazuistika potvrdila, že efekt může být velmi podobný tomu, který bychom očekávali, pokud by pacient navštěvoval PR ambulantní formou. Tyto poznatky je však potřeba ověřit na větších skupinách pacientů. Je třeba také sjednotit doporučený postup pro telerehabilitační provedení PR, protože dosavadní použité programy se velmi liší, a to v mnoha parametrech (délka trvání intervence, použité komunikační médium, typ použité intervence, cílová skupina pacientů apod.).^{24,25} Jako každá terapie, telerehabilitace má také své nevýhody. Jednou z nich je již zmíněná otázka bezpečnosti a kontroly prováděné terapie. Obě tyto modalitativy jsou řešitelné důslednou a opakovanou edukací pacienta a podrobné instruktáže pacienta v ambulanci, která by rozhodně měla být součástí jakékoliv telerehabilitační intervence. U pacientů, kteří potřebují i kontaktní techniky, může být telerehabilitace vhodným doplňkem ambulantní terapie, která může tak být vedena s menším počtem návštěv. S ohledem na co nejoptimálnější kontrolu pacienta během provádění terapie v rámci telerehabilitace, je třeba dobře zvážit také využití vhodného komunikačního média. Videokonferenční hovor s obrazem se zdá být nejideálnější volbou, především v porovnání s pouhým telefonickým hovorem nebo s využitím mobilní aplikace pro samostatné cvičení. Dnes již většina pacientů vlastní vhodný prostředek pro spojení a také ovládá práci s jednoduchými komunikačními programy, přes které se může s terapeutem spojit. V případě že to tak není, jde o významný limit této terapie a pro pacienty bez příslušenství nebo pacienty neschopné pracovat v prostřední moderních komunikačních technologiích není pak telerehabilitace vhodná a měla by být preferována standardní ambulantní PR.

Tréninkový telerehabilitační program aplikovaný u pacienta v této kazuistice byl zaměřen především na odporový trénink a trénink nádechových svalů. Tento fakt se odráží ve výsledcích terapie, kde došlo k největšímu zlepšení v parametru P_{Imax} a zlepšení ve 1-Minute Sit-to-Stand testu. To, že ostatní vyšetřované proměnné zůstaly beze změn, reflektuje relativně dobrý zdravotní stav pacienta i před započítáním fyzioterapie. Přesto i tento pacient vnímá absolvovanou intervenci jako benefitní a měl by zájem program absolvovat i v budoucnu. Výsledky dosažené v naší kazuistice se shodují s pozitivními výsledky podobných studií.^{26,27} Následující výzkumy by měly ověřit efektivitu terapie u vyššího počtu pacientů a také u pacientů s poruchami dýchání různé etiologie. Důležité je také ověřit bezpečnost terapie a její praktickou aplikovatelnost i u pacientů s horším zdravotním stavem.

Závěr

PR formou telerehabilitace může být v budoucnu důležitou součástí léčby pacientů po transplantaci plic a ti mohou z jejích výhod velmi profitovat. Tato kazuistika naznačuje, že telerehabilitace může být stejně efektivní jako klasická PR a může splnit očekávání terapeuta i pacienta. Rozšíření tohoto typu léčby při potvrzení jejího pozitivního efektu v rámci randomizovaných kontrolovaných studií by tak bylo žádoucí pro zvýšení dostupnosti a možností péče o takto nemocné.

Tato práce je podpořena grantem v rámci projektu OP VVV „Zkvalitnění schémat Doktorské studentské grantové soutěže a jejich pilotní implementace“, reg. č. CZ.02.2.69/0.0/0.0/19_073/0016713 pod názvem „The influence of telerehabilitation focused on respiratory muscle training on the functional status of patients with the respiratory system disease“, reg. č. DSGC-2021-0156.

Literatura

1. Christie, J. D., Edwards, L. B., Kucheryavaya, A. Y. et al.; International Society of Heart and Lung Transplantation. The registry of the International society for heart and lung transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 10: 1073–1086, 2012.
2. Mathur, S., Reid, W. D., Levy, R. D. Exercise limitation in recipients of lung transplants. *Phys Ther* 84, 12: 1178–1187, 2004.
3. Reinsma, G. D., ten Hacken, N. H., Grevink, R. G. et al. Limiting factors of exercise performance 1 year after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 25, 11: 1310–1316, 2006.
4. Schakman, O., Kalista, S., Barbe, C. et al. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol* 45, 10: 2163–2172, 2013.
5. Sakuma, K., Yamaguchi, A. The functional role of calcineurin in hypertrophy, regeneration, and disorders of skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol* 2010: 721219, 2010.
6. Sanchez, H., Zoll, J., Bigard, X. et al. Effect of cyclosporin A and its vehicle on cardiac and skeletal muscle mitochondria: relationship to efficacy of the respiratory chain. *Br J Pharmacol* 133, 6: 781–788, 2001.
7. Rosenberger, E. M., Dew, M. A., DiMartini, A. F. et al. Psychosocial issues facing lung transplant candidates, recipients and family caregivers. *Thorac Surg Clin* 22, 4: 517–529, 2012.
8. Langer, D., Gosselink, R., Pitta, F. et al. Physical activity in daily life 1 year after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 28, 6: 572–578, 2009.
9. Langer D. Rehabilitation in patients before and after lung transplantation. *Respiration* 89, 5: 353–362, 2015.
10. Neumannová, K., Zatloukal, J., Koblížek, V. Doporučený postup plicní rehabilitace. Česká pneumologická a fteziologická společnost 2019 (online: www.pneumologie.cz)
11. Hume, E., Ward, L., Wilkinson, M. et al. Exercise training for lung transplant candidates and recipients: a systematic review. *Eur Respir Rev* 29, 158: 200053, 2020.
12. Langer, D., Burtin, C., Schepers, L. et al. Exercise training after lung transplantation improves participation in daily activity: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 12, 6: 1584–1592, 2012.
13. Michalčíková, T., Neumannová, K., Salčáková, M. Přínos telerehabilitace pro nemocné s chronickou obstrukční nemocí. *Studia Pneumol Phthiseol* 80, 2: 47–52, 2020.
14. Maltais, F., Bourbeau, J., Shapiro, S. et al.; Chronic Obstructive Pulmonary Disease Axis of Respiratory Health Network, Fonds de recherche en santé du Québec. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 194, 12: 869–878, 2008.
15. Choi, J., Hergenroeder, A. L., Burke, L. et al. Delivering an in-Home Exercise Program via Telerehabilitation: A pilot study of lung transplant go (LTGO). *Int J Telerehabil* 8, 2: 15–26, 2016.
16. Nyberg, A., Martin, M., Saey, D. et al. Effects of low-load/high-repetition resistance training on exercise capacity, health status, and limb muscle adaptation in patients with severe COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 159, 5: 1821–1832, 2021.
17. Strassmann, A., Steurer-Stey, C., Lana, K. D. et al. Population-based reference values for the 1-min sit-to-stand test. *Int J Public Health* 58, 6: 949–953, 2013.
18. Wang, Y. C., Bohannon, R. W., Li, X. et al. Hand-grip strength: normative reference values and equations for individuals 18 to 85 years of age residing in the United States. *J Orthop Sports Phys Ther* 48, 9: 685–693, 2018.

-
-
19. Vaidya, T., de Bisschop, C., Beaumont, M., Oukse, H. et al. Is the 1-minute sit-to-stand test a good tool for the evaluation of the impact of pulmonary rehabilitation? Determination of the minimal important difference in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 11: 2609–2616, 2016.
 20. Kim, J. K., Park, M. G., Shin, S. J. What is the minimum clinically important difference in grip strength? *Clin Orthop Relat Res* 472, 8: 2536–2541, 2014.
 21. Munro, P. E., Holland, A. E., Bailey, M. et al. Pulmonary rehabilitation following lung transplantation. *Transplant Proc* 41, 1: 292–295, 2009.
 22. Augustine, A., Bhat, A., Vaishali, K., Magazine, R. Barriers to pulmonary rehabilitation – A narrative review and perspectives from a few stakeholders. *Lung India* 38, 1: 59–63, 2021.
 23. Charles, B. L. Telemedicine can lower costs and improve access. *Healthc Financ Manage* 54, 4: 66–69, 2000.
 24. Bonnevie, T., Smøndack, P., Elkins, M. et al. Advanced telehealth technology improves home-based exercise therapy for people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Physiother* 67, 1: 27–40, 2021.
 25. Reychler, G., Piraux, E., Beaumont, M. et al. Telerehabilitation as a form of pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a systematic review. *Healthcare (Basel)* 10, 9: 1795, 2022.
 26. Tsai, L. L. Y., McNamara, R. J., Moddel, C. et al. Home-based telerehabilitation via real-time videoconferencing improves endurance exercise capacity in patients with COPD: the randomized controlled TeleR study. *Respirology* 22, 4: 699–707, 2017.
 27. Vasilopoulou, M., Papaioannou, A. I., Kaltsakas, G. et al. Home-based maintenance tele-rehabilitation reduces the risk for acute exacerbations of COPD, hospitalisations and emergency department visits. *Eur Respir J* 49, 5: 1602129, 2017.

MGR. MARTIN DVOŘÁČEK
Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury
Univerzity Palackého
třída Míru 117
771 11 Olomouc
e-mail: dvorka.martin@gmail.com

Regrese kožních projevů atopické dermatitidy v ambulanci pneumologa aneb switch biologické léčby těžkého nealergického eozinofilního asthma bronchiale

Simona Tazbirková, Alena Vlachová, Libor Fila

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Asthma bronchiale je celosvětově rozšířené onemocnění. Na jeho vzniku se podílí jak genetická predispozice jedince, tak vlivy zevního prostředí. Při diagnostice onemocnění je důležité určit fenotyp a endotyp astmatu s ohledem na indikaci následné terapie. Přítomnost zánětu typu 2 určuje dva základní endotypy astmatu T2 a non T2 astma. Zánět 2. typu se kromě asthma bronchiale uplatňuje i v patofyziologii řady dalších onemocnění, například atopické dermatitidy, rinitidy s nosní polypózou, eozinofilní ezofagitidy a dalších.

Toto sdělení uvádí kazuistiku 55leté ženy, u které se v dospělosti objevila nejprve generalizovaná atopická dermatitida, následovaná rinosinuitidou s nosními polypy (CRSwNP) a nealergickým asthma bronchiale. Od počátku bylo asthma bronchiale těžké, i přes kombinovanou antiastmatickou léčbu byla pacientka záhy od stanovení diagnózy kortikodependentní. U pacientky se projevila celá řada nežádoucích účinků systémové kortikoterapie.

I přes tuto léčbu docházelo k opakovaným akutním exacerbacím. Následně u ní byla indikována biologická léčba astmatu anti IL-5 R monoklonální protilátkou. Došlo ke zlepšení respiračních příznaků, ale ne projevů atopické dermatitidy. Pro další zhoršení respiračních příznaků byl indikován switch biologické léčby na monoklonální protilátku anti IL-4 R. Na této terapii došlo k regresi dechových obtíží a zároveň kožních projevů atopické dermatitidy.

Summary

Regression of skin manifestation of atopic dermatitis at the Pulmonary department: the switch of biological therapy for severe non-allergic eosinophilic asthma bronchiale

Bronchial asthma is a worldwide disease. Its origin is caused by both the genetic predisposition of the individual and the environmental effects. It is important to determine the phenotype and endotype of asthma when we diagnose this disease because of the indication for subsequent therapy. The presence of type 2 inflammation determines the two basic endotypes of asthma, it is T2 and non-T2 asthma. In addition to bronchial asthma, type 2 inflammation is also applied in the pathophysiology of a number of other diseases, such as atopic dermatitis, rhinitis with nasal polyposis, eosinophilic esophagitis and others.

This article presents a case report of a 55-year-old woman who first developed generalised atopic dermatitis in adulthood, followed by rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and non-allergic bronchial asthma. Bronchial asthma was severe from the beginning, and despite the combined anti-asthmatic treatment, the patient was corticoid dependent soon after her diagnosis. A number of adverse effects of systemic corticosteroid therapy has manifested in the patient.

Despite this treatment, the acute exacerbations of asthma were repeated. Subsequently, the biological therapy with anti-IL-5R monoclonal antibody was indicated. There was an improvement in respiratory symptoms, but not the manifestation of atopic dermatitis. The switch of biological therapy to anti-IL-4R monoclonal antibody was indicated due to further aggravation of respiratory symptoms. With this therapy, there was a regression of breathing difficulties and also the skin manifestation of atopic dermatitis.

Klíčová slova

- těžké asthma bronchiale
- atopická dermatitida
- chronická rinosinuitida s nosní polypózou
- systémová kortikoterapie
- biologická léčba
- anti IL-4 R monoklonální protilátka (dupilumab)

Keywords

- severe bronchial asthma
- atopic dermatitis
- chronic rhinosinusitis with nasal polyposis
- systemic corticosteroid therapy
- biological therapy
- anti-IL-4R monoclonal antibody (dupilumab)

Tab. 1: Biologická léčba eozinofilního astmatu

Biologická léčba eozinofilního astmatu			
Eozinofilní alergické astma		Eozinofilní nealergické astma	
anti IgE	omalizumab (Xolair)	anti IL-5	mepolizumab (Nucala)
			reslizumab (Cinqaero)
anti IL-4 R	dupilumab (Dupixent)	anti IL-5/R	benralizumab (Fasenra)
		anti IL-4 R	dupilumab (Dupixent)

Úvod

Asthma bronchiale je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest. Postihuje celosvětově více než 300 milionů osob.¹ Jeho výskyt roste. V České republice je prevalence astmatu asi 8 % u dospělé populace. Astma je onemocnění multifaktoriální, heterogenní a v čase velmi variabilní. To je důvod, proč může být astma až u třetiny pacientů nediagnostikováno. Přítomnost T2 zánětu určuje endotyp astmatu, eozinofilní T2 a non T2 astma.² Typ zánětu T2 se vyskytuje i u dalších onemocnění, jako je atopická dermatitida (AD), alergická rinitida, chronická rinosinusitida s nosní polypózou (CRSwNP), eozinofilní ezofagitida a další.¹ V rámci diagnostiky a následné terapie je důležitá fenotypizace astmatu.^{1,3} Rozeznáváme fenotyp eozinofilního alergického astmatu, eozinofilního nealergického a non-eozinofilního astmatu.^{1,3}

Většina pacientů má lehčí formy astmatu. Standardní protizánětlivá léčba dokáže udržet jejich onemocnění pod kontrolou. Část pacientů má těžké astma. Léčba těchto pacientů vyžaduje vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů a další kombinovanou antiastmatickou léčbu.^{4,5,6} Část pacientů s těžkým astmatem má, tzv. těžké refrakterní astma (TRA). U této formy astmatu není dosaženo kontroly nad onemocněním ani při maximální standardní terapii, při dobré adherenci k léčbě, dodržení režimových opatření, včetně negativního abúzu nikotinu a adekvátní léčbě přidružených komorbidit. Nedosažení kontroly nad astmatem je dáno samotnou tíží onemocnění.^{4,5} U těchto pacientů dochází častěji k akutním exacerbacím, které vyžadují podání systémové kortikoterapie (SKS). Pro pacienty s TRA s prokázaným T2 typem zánětu je další možností přídatná biologická léčba ve specializovaných centrech. Tato cílená léčba je dle současných doporučení GINA (Global Initiative for Asthma) v pětistupňovém schématu terapie astmatu superiorní vůči dlouhodobé systémové kortikoterapii.¹ Pro eozinofilní astma máme dostupnou celou řadu biologik.^{1,6} V tomto roce budeme mít možnost použití dalšího biologika, a to anti TSLP pro pacienty s non-eozinofilním astmatem, zatím na paragraf 16.

Dupilumab, anti IL-4 R monoklonální protilátka, má schválenou úhradu pro léčbu TRA od 1. března 2022.⁷ Lze jej využít u obou typů eozinofilního astmatu, jak alergického, tak nealergického. Jde o rekombinantní humánní monoklonální protilátku IgG4 proti α -podjednotce receptoru pro IL-4, která inhibuje signální dráhy řízené interleukiny IL-4 a IL-13, tím dochází k přerušení rozvoje T2 zánětlivé odpovědi.^{8,9,10}

Dupilumab je indikován u pacientů s TRA, kteří mají prokázanou periferní eozinofilii (≥ 300 buněk/ μ l) a nejméně čtyři těžké exacerbace astmatu v posledním roce anebo užívají SKS nejméně šest měsíců v roce v dávce ≥ 5 mg prednisonu (či ekvivalent). Dupilumab se aplikuje 1× za 2 týdny ve formě s.c. injekce. Dávkovací schéma se liší při přítomnosti komorbidit či kortikodependenci pacienta. U pacientů starších 12 let s kortikodependentním astmatem nebo se středně těžkou až těžkou AD nebo CRSwNP je iniciační dávka 600 mg, dále se aplikuje 300 mg po 14 dnech. U ostatních pacientů se dupilumab podává v iniciační dávce 400 mg, posléze 200 mg po 14 dnech.⁹ V několika randomizovaných klinických studiích bylo prokázáno, že přídatná léčba dupilumabem u pacientů s TRA redukuje počet akutních exacerbací astmatu a dávku SKS, zlepšuje plicní funkci a je bezpečná.^{11,12,13,14} Pro léčbu těžké formy AD je dupilumab schválen od 2019. Byla u něj prokázána účinnost na kožní projevy AD a na zlepšení kvality života.¹⁵

Kazuistika

Pacientka narozená v roce 1967 byla referována do Centra pro léčbu těžkého astmatu FN Motol svým ambulantním pneumologem z důvodu opakovaných akutních exacerbací asthma bronchiale a trvalé dependence na systémové kortikoterapii (SKS).

Pacientka byla celoživotní nekuřačka. Otec pacientky trpěl chronickou blíže nespecifikovanou rýmou a syn byl alergik, jinak byla rodinná anamnéza negativní. Pacientka dříve pracovala jako konzultantka pro mobilního operátora, bez rizikové expozice v rámci zaměstnání.

Pacientka byla dispenzarizována ambulantním dermatologem od roku 2000 pro atopickou dermatitidu (AD). Od počátku docházelo k častým recidivám s generalizací projevů AD, zhor-

CUSHING HARVEY WILLIAMS (1869–1939) – americký neurochirurg. Studoval na Yale a Harvardu, praktikoval v Massachusetts General Hospital a v Johns Hopkins Hospital (pod vedením W. S. Halsteda). Působil také v Peter Bent Brigham Hospital v Bostonu. Během 1. světové války působil jako chirurg v Evropě. Je považován za otce moderní neurochirurgie, vyvinul řadu nových operačních postupů, které umožnily významně snížit úmrtnost při operacích mozku. Přispěl k rozvoji řady diagnostických postupů (měření krevního tlaku, využití RTG vyšetření při diagnostice mozkových nádorů aj.). Popis syndromu spojeného dnes s jeho jménem (Cushingův syndrom) publikoval v roce 1932 (po 20 letech studia této problematiky). V roce 1926 obdržel Pulitzerovu literární cenu za životopis Williama Oslera. (zdroj informací: archiv redakce)

šení nastávalo zhruba po třech měsících. Projevy AD byly přítomny i na viditelných částech těla včetně obličeje. Uprutná svědivost omezovala pacientku v běžném životě. Od roku 2002 se přidala rinosinitida s nosními polypy (CRSwNP), v tomtéž roce prodělala pacientka FESS (Functional endoscopic sinus surgery). V roce 2010 bylo diagnostikováno asthma bronchiale (AB), byla v péči ambulantního pneumologa. AB bylo od počátku těžké, i přes kombinovanou antiastmatickou léčbu, nebylo pod dostatečnou kontrolou. Opakovaně docházelo k akutním exacerbacím AB s nutností podání SKS. Kortikoidy byly podávány i lokálně na projevy AD a topicky nazálně při CRSwNP. Pacientka se záhy od stanovení diagnózy AB stala kortikodependentní, denní dávka methylprednisolonu 8 mg perorálně, intermitentně s potřebou navýšení této dávky na 16 mg/den methylprednisolonu pro akutní exacerbaci AB či zhoršení projevů AD.

Pacientka měla četné lékové alergie, zahrnující nesteroidní antiflogistika (NSAID), po kterých docházelo k otoku v dutině ústní a dušnosti a penicilinová antibiotika s výsevem exantému. Měla lokální alergii na kovy (nikl a kobalt). Z dostupné dokumentace prick testy negativní, in vitro bez prokázané atopie, nízké celkové IgE. Pacientka měla doma kočku, kterou tolerovala bez obtíží. Byla bez projevů potravinové alergie. U pacientky se objevovaly recidivující herpetické infekce, opakovaně byla léčena antiviroty. V roce 2012 prodělala hlubokou žilní trombózu (HŽT) levé dolní končetiny, bylo jí diagnostikováno nosičství mutace genu G20210A pro faktor II (protrombin) a indikována profylaxe nízkomolekulárním heparinem. Pro recidivu HŽT v roce 2015 ve stejné končetině byla indikována plná antikoagulace antagonistou vitaminu K. Při warfarinizaci a chronické SKS měla pacienta četné kožní hematomy, INR setrvale kolísalo. Bylo indikováno převedení na přímá perorální antikoagulancia (DOAC). Na podaný apixaban měla pacientka alergickou reakci s rozvojem exantému, proto byla opět převedena zpět na warfarin. S ohledem na závažnost alergické reakce nebyl další druh DOAC ambulantním kardiologem zkoušen.

Pacientka byla na SKS dle dostupné dokumentace 20 let. Postupně se začaly projevovat její nežádoucí účinky. Pacientka měla Cushingoidní facies, arteriální hypertenzi, steroidní diabetes, dyslipidemii, iontovou dysbalanci, insuficienci nadledvin, těžkou osteoporózu a bilaterální glaukom. Od roku 2015 byla pacientka v invalidním důchodu třetího stupně pro diagnózu těžkého refrakterního AB (TRA). Pacientka i nadále pokračovala v zavedené terapii, včetně SKS.

Pro diagnózu těžkého refrakterního kortikodependentního neatopického AB byla pacientka referována do Centra pro obtížně léčitelné astma FN Motol. Vstupní vyšetření proběhlo 2. listopadu 2021. Při fyzikálním vyšetření byly zjištěny cushingoidní facies, dermatitis obličeje s maximem kolem nosu a na bradě, spastický poslech při forsírovaném výdechu a námahová dyspnoe, normosaturace, v krevních plynech bez známek hypoxemie. Rentgenový obraz hrudníku byl v normě, spirometrie v normě při SKS (usilovně vydechnutý objem za první sekundu FEV₁ 82,1 % náležitých hodnot), vyšetření oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu (FeNO) bylo lehce zvýšené (35 ppb –

parts per billion). Screeningový panel autoprotilátek byl negativní. Subjektivně dušná setrvale, sebeobsluhu zvládala, netolerovala minimální pohyb, pro dušnost se musela okamžitě zastavit. Opakovaně aplikovala SABA jako záchrannou medikaci, v noci buzena dráždivým kašlem a dušností. Bolesti zad chronicky, užívala kombinaci tolerovaných analgetik. Hodnota TKA 8 (test kontroly astmatu), což znamená nízkou kvalitu života, AB pod nedostatečnou kontrolou. Pacientka měla při vstupním vyšetření zhoršení kožních projevů AD. Byla v plánu kontrola dispenzarizujícím dermatologem ke zvážení nasazení biologické léčby (BL) pro AD. Pacientka byla léčena vysokými dávkami inhalačních kortikoidů v kombinaci s dlouhodobě působícími β_2 -sympatomimetiky a anticholinergiky, dále antihistaminiky, topickými kortikosteroidy nazálně a na projevy AD, SKS v dávce 8 mg methylprednisolonu denně. Poslední akutní exacerbace AB s nutností hospitalizace byla v roce 2016. V posledním roce neměla pacientka při trvalé SKS dokumentovanou periferní eozinofilii, nesplňovala tedy kritéria pro nasazení biologické léčby AB.

Pacientka však záhy prodělala další těžkou akutní exacerbaci AB s nutností navýšení dávky SKS. Laboratorně byla v diferenciálním rozpočtu krevního obrazu prokázána periferní eozinofilie (odběr 12. listopadu 2021, AEC 0,3 $\times 10^9/l$). Pacientka splnila indikační kritéria k nasazení biologické léčby pro diagnózu těžkého eozinofilního nealergického AB trvale na systémové kortikoterapii.

16. listopadu 2021 byla podána první dávka biologické léčby anti IL-5 R. Subkutánní aplikace proběhla bez komplikací.

Pacientka docházela na další aplikace do specializovaného centra pro TRA. Po nasazení biologické léčby se její stav po dechové stránce zlepšil. Neprodělala další akutní exacerbaci AB, redukovala dávku úlevové medikace SABA, došlo ke zlepšení v TKA z 8 na 14 bodů, zlepšila se kvalita života, pacientka byla bez dechových obtíží včetně noční symptomatiky. Přetrvávaly však projevy AD. Na zavedené terapii pacientka v prosinci 2021 prodělala onemocnění covid-19 s lehkým průběhem. Vzhledem k TRA byla pacientka indikována k podání monoklonálních protilátek proti SARS-CoV-2, podání proběhlo bez komplikací.

Na kontrole v lednu 2022 byly na rentgenu hrudníku patrné regredující postcovidové změny v plicním parenchymu. Spirometrie byla i nadále v normě. Během kontrol oscillovalo FeNO (42–90 ppb). Vzhledem k dobrým výsledkům a stabilizovanému stavu pacientky byla indikována postupná detrakce SKS. Na podání páté dávky biologické léčby se pacientka dostavila v květnu 2022. Před dávkou anti IL-5 R byla dávka SKS 2 mg methylprednisolonu/den, TKA 23, FeNO vzrostlo na 107 ppb. Pacientka se dostavila na kontrolu do ambulance TRA s korzetem pro kompresi v L1 páteře. AB bylo na zavedené biologické léčbě pod kontrolou, i nadále přetrvávaly kožní projevy AD. Pokračovala v zavedené terapii.

28. června 2022 se pacientka dostavila na další plánovanou kontrolu do ambulance pro TRA. Došlo ke zhoršení projevů AD. Vzhledem ke generalizaci projevů AD bylo indikováno navýšení SKS. Pacientka měla již zobrazovacími metodami potvrzeny fraktury páteře v oblastech Th10, 11, 12 a L2 při osteoporóze vysokého stupně jako následek dlouhodobé léčby SKS.

Obr. 1, 2: Stav před léčbou dupilumabem (14. února 2022)



Zdroj: Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, publikováno se svolením pacientky.

Operace páteře nebyla možná, bylo indikováno konzervativní řešení, korzet a bisfosfonáty, suplementace vitaminem D a kalcie. I přes toto navýšení SKS došlo u pacientky k akutní exacerbaci astmatu se zhoršením dechu, TKA klesl na 19 a FeNO vzrostlo na 156 ppb. U pacientky se výrazně zhoršila kvalita života jak z důvodu generalizované AD, tak z důvodu akutní exacerbace plicního onemocnění. Vzhledem k těmto skutečnostem byl indikován switch biologické léčby astmatu. S ohledem na komorbiditu AD a CRSwNP byla zvolena anti IL-4 R monoklonální protilátka, dupilumab.

Terapie byla zahájena v červnu 2022 v iniciační dávce 600 mg dupilumabu s.c., následující dávky byly 300 mg à 2 týdny. V červenci před podáním druhé dávky bylo skóre TKA 25 a FeNO 75 ppb. Před třetí dávkou biologické léčby byla pacientka bez projevů dermatitidy, skóre TKA bylo i nadále 25 a FeNO 115 ppb. Všechny aplikace dupilumabu proběhly bez komplikací a pacientka velmi dobře spolupracovala, proto byla od čtvrté dávky umožněna domácí aplikace ve formě s.c. předplněného pera. V srpnu 2022 byla podána pátá dávka dupilumabu. Pacientka byla kompletně bez projevů dermatitidy, skóre TKA bylo 25, FeNO 94 ppb. Byla dočasně vysazena lokální kortikosteroidní léčba AD a dávka SKS snížena na 2 mg methylprednisolonu (Medrol) obden. Pokračovala v domácí aplikaci dupilumabu.

Pacientka v říjnu 2022 prodělala reinfekci SARS-CoV-2 opět s podáním monoklonálních protilátek. Pro setrvale kolísající INR převedena na dabigatran, tolerovala bez nežádoucí reakce. Pacientka podstoupila trepanobiopsii kostní dřeně, v listopadu 2022 ji byla diagnostikována monoklonální gamapatie neurčitého významu (MGUS lambda free), k dispenzarizaci hematologem. Chronické bolesti zad při osteoporóze, došlo k dalším

Obr. 3: Stav po zahájení léčby dupilumabem – po druhé aplikaci (29. července 2022)



Zdroj: Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, publikováno se svolením pacientky.

alergickým reakcím s projevy dušnosti na analgetika různého typu.

Poslední kontrola v centru pro TRA FN Motol na zavedené biologické léčbě dupilumabem proběhla 10. ledna 2023, kdy byl TKA 20, výsledek dán spíše chronickou bolestí zad, bez potřeby úlevové medikace astmatu, bez noční symptomatiky. Dýchání skřípkové, bez kožních projevů AD. FeNO 55 ppb. SKS střídala 2 a 4 mg/obden. Důvodem je přetrvávající insuficience nadledvin po mnohaleté kortikoterapii. Spirometrie v normě, zlepšeno oproti vstupnímu vyšetření před biologickou léčbou (FEV₁ 91,1 % náležitých hodnot). Pacientka pokračuje v terapii dupilumabem, anti IL-4 R monoklonální protilátkou, i nadále domácí aplikace.

Diskuse a závěr

Cílem léčby astmatu je udržet onemocnění pod kontrolou. Toho lze u většiny pacientů dosáhnout standardní protizánětlivou léčbou. Část pacientů má TRA, které vyžaduje komplexní léčbu v centrech. U pacientů s T2 zánětem existuje celá řada biologik, která lze využít jako přídatnou léčbu astmatu. Tato léčba je cílená, s dobrým bezpečnostním profilem, redukuje počet akutních exacerbací a dávku SKS, zlepšuje nebo stabilizuje plicní funkce.

Kazuistika demonstruje závažnost klinického stavu při TRA a množství nežádoucích účinků dlouhodobé systémové kortikoterapie u pacientky. Nasazením biologické léčby anti IL-5 R došlo k regresi respiračních příznaků, ale AD pacientku i nadále obtěžovala v běžném životě.

Další zhoršení dechových obtíží a projevů AD vedlo ke změně biologické léčby na anti IL-4 R. Z této volby pacientka profitovala jak po dechové stránce, tak s ohledem na přidružené komorbidity AD a CRSwNP. Na zavedené terapii prodělala 2× onemocnění covid-19, přesto se spirometricky zlepšila. Bylo možno redukovat dávku SKS. Pacientka byla schopna domácí aplikace biologické léčby. Doposud na terapii stabilní, se zlepšením všech výsledků vyšetření a zlepšením kvality života.

Kazuistika ukazuje, že i v plicní ambulanci bychom se při zvažování možnosti biologické léčby měli zajímat o další komorbidity pacienta spojené se zánětem 2. typu a volbu biologika přizpůsobit konkrétnímu pacientovi. A dále, že v případě nedostatečného efektu zvoleného preparátu indikovat switch biologické léčby.

Literatura

1. 2022 GINA MAIN REPORT. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for asthma, 2022. (online: <https://ginasthma.org/gina-reports/>)

2. Stokes, J. R., Casale, T. B. Characterization of asthma endotypes: implications for therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 117, 2: 121–125, 2016.
3. Teřl, M., Čáp, P., Dvořáková, R. et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. Semily: GEUM, 2015.
4. Teřl, M., Sedlák, V., Krčmová, I. Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu. Část I. Odesílání pacientů do center. *Stud Pneumol Phthi-seol* 82, 4: 122–127, 2022.
5. Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L. et al. International ERS/ATS guide lines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 43, 2: 343–373, 2014.
6. McGregor, M. C., Krings, J. G., Nair, P., Castro, M. Role of biologics in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 199, 4: 433–445, 2019.
7. Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Ceny a úhrady. Státní ústav pro kontrolu léčiv (online: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222565&tab=prices>)
8. Matsunaga, K., Katoh, N., Fujieda, S. et al. Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol Int* 69, 2: 187–196, 2020.
9. Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněném peru. Indikační omezení úhrady. (online: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222565&tab=prices>)
10. Le Floch, A., Allinne, J., Nagashima, K. et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4Rα antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy* 75, 5: 1188–1204, 2020.
11. Wenzel, S., Ford, L., Pearlman, D. et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 368, 26: 2455–2466, 2013.
12. 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 β₂ agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 388, 10039: 31–44, 2016.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

Práce byla podpořena projektem MZ ČR – RVO FN Motol 00064203.

Článek vznikl za podpory společnosti sanofi-aventis, s.r.o. MAT-CZ-2300055-1.0-01/2023

MUDR. SIMONA TAZBIRKOVÁ
Pneumologická klinika 2. LF UK, FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5

Akutní plicní embolie s dramatickým průběhem

Petr Urban, Ladislav Gergely

Interní oddělení, Nemocnice Písek

Souhrn

Trombus zaklíněný v perzistujícím foramen ovale (TSFO – thrombus straddling foramen ovale) je vzácnou, avšak závažnou situací doprovázející zpravidla akutní plicní embolii. V důsledku zvýšeného tlaku v pravostranných srdečních oddílech může u pacientů s foramen ovale patens dojít k jeho otevření, a trombemoly procházející pravou síní se mohou v něm zaklínit či jím proniknout až do levostranných oddílů. Ačkoliv je tento stav spojen s vyšší mortalitou a ohrožuje pacienta paradoxní embolizací, zejména vznikem cévní mozkové příhody (CMP), nejsou pro malý počet publikovaných případů dosud stanoveny jednoznačné doporučené postupy v terapii.

V následující kazuistice prezentujeme případ 65letého muže, u kterého byl po iniciální diagnóze akutní plicní embolie diagnostikován trombus zaklíněný v perzistujícím foramen ovale, který následný klinický průběh onemocnění dramaticky zkomplikoval.

Summary

Acute pulmonary embolism with a dramatic course

Thrombus straddling a patent foramen ovale (TSFO) is a rare but serious situation usually accompanying an acute pulmonary embolism. As a result of the increased pressure in the right-sided heart chambers, it may open in patients with foramen ovale patens, and the thromboemboli passing through the right atrium can become trapped in it or penetrate it to the left-sided heart chambers. Although this condition is associated with a higher mortality rate and threatens the patient with paradoxical embolisation, especially with the occurrence of cerebrovascular accident (CVA), clear recommended procedures for therapy have not yet been established for the small number of published cases.

In the following case report, we present the case of a 65-year-old man who, after the initial diagnosis of acute pulmonary embolism, was diagnosed with a thrombus trapped in a patent foramen ovale, which dramatically complicated the subsequent clinical course of the disease.

Klíčová slova

- foramen ovale patens
- trombus zaklíněný ve foramen ovale
- plicní embolie

Keywords

- foramen ovale patens
- thrombus straddling foramen ovale
- pulmonary embolism

Úvod

Akutní plicní embolie je klinicky častým a zároveň poddiagnostikovaným akutním stavem. To je zapříčiněno dílem i velkou variabilitou klinického obrazu, kolísajícího od prakticky inaparentního postižení, provázející velkou část iliofemorálních žilních trombóz, po závažnou hemodynamickou nestabilitu a rychle progredující obraz obstrukčního šoku. Stratifikace prognózy pacientů se opírá právě o přítomnost hemodynamické nestability při dělení na high-risk (hemodynamicky nestabilní) a nonhigh-risk (hemodynamicky stabilní).^{1,2} Druhá skupina je dále stratifikována podle echokardiografických známek selhávání pravé komory, laboratorních markerů poškození myokardu a dysfunkce pravé komory (troponinu a NT-proBNP) a klinických parametrů závažnosti a komorbidit (PESI skóre)

na plicní embolii s nízkým, nižším středním či vyšším středním rizikem² (tab. 1). Terapie u vysoce rizikové plicní embolie tkví v rychlé reperfuzi, jejímž základem je systémová trombolýza spolu s heparinizací.^{1,2} V případě kontraindikací trombolytické léčby je indikována chirurgická či endovaskulární embolektomie. U embolií se středním a nízkým rizikem je léčba obdobná jako u hluboké žilní trombózy a může být započata podáváním nízkomolekulárního heparinu (LMWH) s převodem na novější orální antikoagula (NOAC) či může již od začátku být vedena strategií single-drug-approach pouze pomocí NOAC.^{1,2,3}

Trombus-in-transit je vzácným urgentním stavem, který je v 98 % asociován právě s akutní plicní embolií.^{4,5,6} Charakterizuje jej přítomnost volných či částečně zaklíněných trombemolů v pravostranných srdečních oddílech, které ještě plně neembolizovaly do plicnice. Jeho incidence u pacientů s plicní

Tab. 1: Stratifikace rizika úmrtí na akutní plicní embolii*(upraveno dle Doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie)*

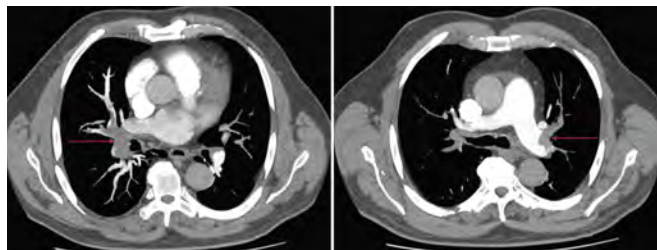
Riziko časného úmrtí		Parametry rizika			
		Hemodynamická nestabilita	Klinické parametry závažnosti PE a/nebo komorbidit: třída PESI III-V nebo sPESI ≥1	Dysfunkce PKS na TTE nebo CT angiografii plicnice	Elevace hodnot srdečních troponinů
Vysoké		+	(+)	+	+
Střední	Vyšší střední riziko	-	+	+	+
	Nižší střední riziko	-	+	jeden (nebo žádný) pozitivní	
Nizké		-	-	-	-

embolií je odhadována na 4–18 %.^{7,8} Samotná přítomnost pravostranných intrakardiálních trombů je spojena se zvýšenou mortalitou, odhadovanou až na 44 %.^{1,8} Obdobně zvyšuje mortalitu u pacientů s plicní embolií přítomnost zkratu skrze foramen ovale patens.^{1,9} Perzistující foramen ovale (PFO) je přítomno dle statistik u 20–30 % populace, je tedy zdaleka nejčastějším intrakardiálním zkratem.^{9–12} Za fyziologických podmínek je pasivně uzavřeno vyšším tlakem v levé srdeční síni. K jeho otevření může dojít za situace, kdy tlak v pravé síni převyší hodnotu tlaku v síni levé – buď krátkodobě, např. při aktivitách charakteru Valsalvova manévru jako kašlání, kýčání, dřepu či defekaci či dlouhodobě v situaci plicní hypertenze, která provází i plicní embolii. Díky možnosti pronikání pevných částic, zejména trombů a trombembolů, skrze otevřené PFO je tento potenciální zkrat významným rizikovým faktorem u kryptogenních cévních mozkových příhod.^{9,12} Obdobným mechanismem s embolizací drobných částic a přechodnou okluzí přívodných mozkových tepen, s následným uvolněním vazoaktivních působků, je přítomnost foramen ovale patens asociována i s migrénou.¹² Za přítomnosti trombu-in-transit může u pacientů s PFO dojít k zaklínění trombu v nyní otevřeném defektu v síňovém septu či jeho uvolnění do levostranných oddílů. Tento nález je u pacientů s plicní embolií celkově vzácný, avšak prognosticky velmi nepříznivý.^{1,4} Uvolnění trombembolu hrozí systémovou embolizací, zejména vznikem rozsáhlé cévní mozkové příhody. Taková situace je proto závažným urgentním stavem, jehož mortalita dosahuje 13,9 %.¹³ Pro vzácnost této jednotky však dosud chybí jednoznačná terapeutická doporučení i randomizovaná studie, která by ze samotné povahy stavu byla jen obtížně proveditelná.¹³

VALSALVA ANTONIO MARIA (1666–1723) – italský anatom. Jezuitské školení mu poskytlo vzdělání v matematice a přírodních vědách, ve studii pokračoval v Bologni. V roce 1687 získal doktorát filozofie a medicíny. Ihned po škole působil jako hygienik v Bologni, věnoval se výuce a vědeckému bádání, profesorem na boloňské univerzitě od roku 1705. Ve svém díle *De aere humana tractatus* popsal Eustachovu trubici a její funkce a řadu dalších útvarů středního ucha, vč. Valsalvova manévru (dnes užívaného k jiným účelům, než jej V. navrhl). Sinus aorte (V. sinus) popsal ve své korespondenci, takže popis byl publikován až po jeho smrti. (zdroj informací: archiv redakce)

Kazuistika

65letý muž, anamnesticky léčen pro distální hlubokou žilní trombózu, jinak zdravý, byl přijat na interní oddělení pro progredující dušnost, trvající dva týdny. Iniciálně byla objektivně přítomna dušnost NYHA III, patrná již při chůzi po ambulanci, lehká hypertenze (TK 150/110 mmHg), tepová frekvence 90/min a spontánní saturace O₂ byla 92 %. Ačkoliv si pacient

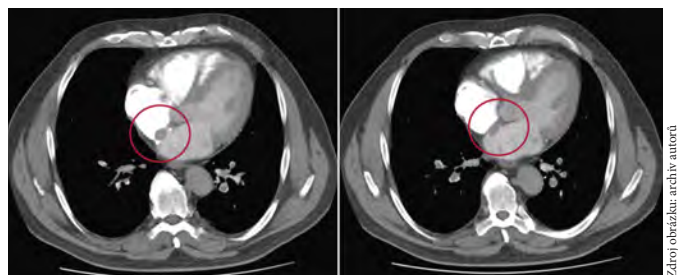
Obr. 1: Průkaz bilaterální plicní embolie na CT angiografii plicnice

Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 2: Trombus-in-transit v pravé síni, zasahující i do pravé komory

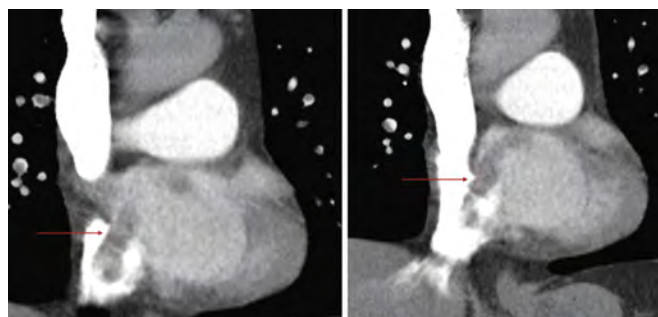
Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 3: Trombus-in-transit po obou stranách síňového septa



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 4: Trombus prostupující defektem v síňovém septu



Zdroj obrázku: archiv autorů

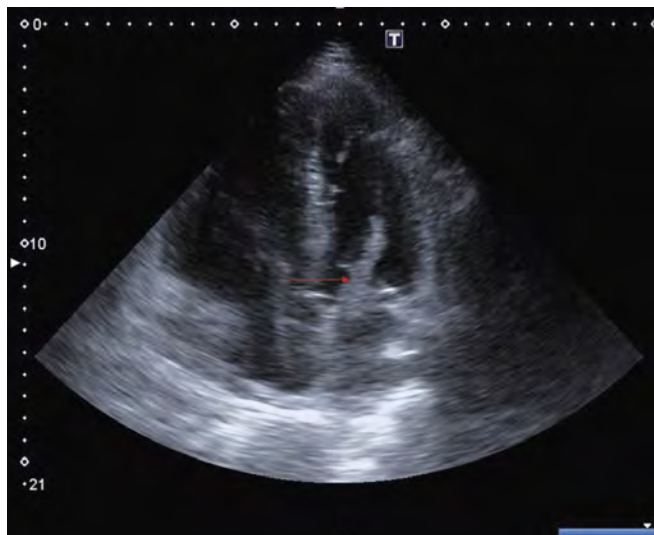
stěžoval i na bolest v pravé podkolenní jamce, bylo při fyzikálním vyšetření palpačně tužší naopak levé lýtko, byla viditelná zvýšená jugulární náplň a poslechově byly přítomny chrůpky při plicních bázích. Bylo proto vysloveno podezření na recidivu hluboké žilní trombózy a současnou plicní embolií. Pacient podstoupil CT angiografii plicnice, která potvrdila bilaterální embolizaci do větví plicnice (obr. 1). Zároveň však byla zachycena i přítomnost patologických útvarů v pravé síni prolábujících do pravé komory (obr. 2) a přítomných i na levosíňové straně síňového septa (obr. 3), zřetelně procházejících skrze defekt v síňovém septu (obr. 4). Byla proto doplněna transthorakální echokardiografie, kde byly popsány rozsáhlé tromby-in-transit, prolábující z pravé síně do pravé komory (obr. 5), procházející defektem v síňovém septu a již prolábující přes mitrální chlopuň i do levé komory (obr. 6). Dále byla prokázána dysfunkce pravé komory srdeční a elevace troponinu i NT-pro-BNP. U pacienta s akutní plicní embolií tak byla potvrzena diagnóza trombu zaklíněného v perzistujícím foramen ovale. Ačkoli byl pacient hemodynamicky stabilní a dle prognostické stratifikace proto náležel do kategorie středního vyššího rizika, jeho individuální riziko bylo významně zvýšeno přítomností intrakardiálních embolů a hrozící systémovou embolizací. V úvodu byl podán LMWH (enoxaparin) 1 ml s.c. a pacient byl konzultován se spádovým kardiocentrem. Bylo doporučeno podání nízkodávkové trombolýzy, tedy alteplasy v dávce 10 ml iniciálním bolusem, a následně kontinuálně rychlostí 5 mg za hodinu. Po čtyřech hodinách podávání trombolýzy se však pacientův stav zkomplikoval rozvojem levostranné hemiplegie, dysartrie a klinickými známkami ischemie pravé horní končetiny, která byla chladnější s nehmátným pulzem na a. brachialis. CT angiografie mozku prokázala akutní uzávěr pravostranných

Obr. 5: Trombus-in-transit v pravé i levé síni



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 6: Trombus-in-transit prolábující přes mitrální chlopuň do levé komory

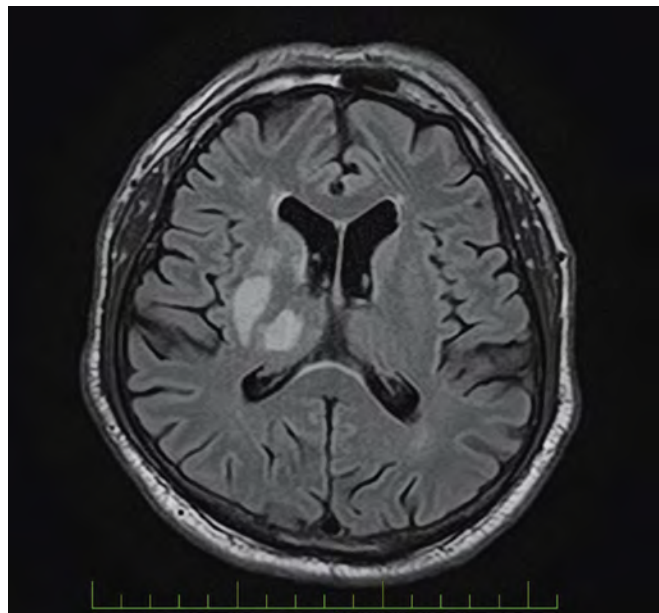


Zdroj obrázku: archiv autorů

FOGARTY TOMAS J. (1934) – americký chirurg. Fogarty absolvoval Xavier University s bakalářským titulem z biologie v roce 1956 a pokračoval na University of Cincinnati College of Medicine, kde v roce 1960 promoval summa cum laude. Roku 1965 absolvoval chirurgickou rezidenturu na lékařské fakultě Oregonské univerzity. Je znám především díky svému vynálezu balóňkového katetru, který znamenal revoluci v léčbě embolizací. (zdroj informací: archiv redakce)

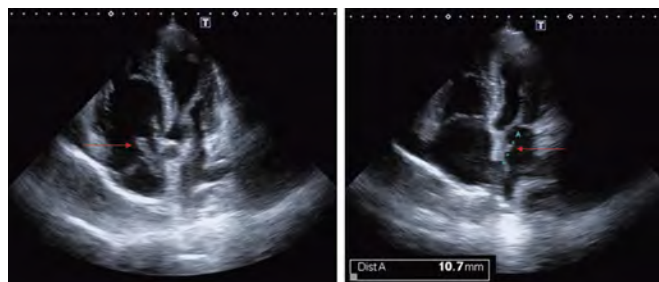
a. carotis interna a a. cerebri media. Pacientovi byla tedy ještě dodána alteplasa do dávky adekvátní akutní cévní mozkové příhody, a byl urgentně odeslán do cerebrovaskulárního centra k mechanické trombektomii. Těsně před transportem provedená echokardiografie již neprokázala intrakardiální tromby, které zřejmě podmiňovaly právě vzniklou embolizační CMP. Po provedení cerebrovaskulární rekanalizace byla ještě doplněna Fogartyho embolektomie z uzavřené pravostranné a. axillaris. Po odeznění akutního stavu byl pacient v druhé době indikován k uzavření perzistujícího foramen ovale patens

Obr. 7: Ischemická ložiska v pravé hemisféře na kontrolním MR vyšetření



Zdroj obrázku: archiv autorů

Obr. 8: Intrakardiální tromby s drobnou levosíňovou komponentou



Zdroj obrázku: archiv autorů

AMPLATZER KURT (1925) – rakouský radiolog. Narodil se v Rakousku, ale většinu své pracovní kariéry strávil na University of Minnesota. Mezi prvními provedl v roce 1958 perkutánní katetrizaci srdce. Navrhl Amplatzerův septální okluder. (zdroj informací: archiv redakce)

Amplatzerovým okluderem. I přes včasnou léčbu vzniklé CMP byly na kontrolním vyšetření mozku magnetickou rezonancí patrná postischemická ložiska (obr. 7). Pacientův funkční stav se však postupně zlepšoval, za intenzivní rehabilitace byl schopen chůze s oporou, byl bez poruch polykání a jevil jen frustraci dysartrií, a z neurologického hlediska u něj přetrvávaly spíše obtíže charakteru dyspraxie a ataxie dolních končetin. Proto byl dále přeložen k intenzivní rehabilitaci do odborného léčebného ústavu.

Pro srovnání, v témže roce byl na našem oddělení ošetřen 78letý pacient, taktéž pro akutní plicní embolii. Echokardiograficky byly rovněž zjištěny objemné tromby-in-transit v pravé srdeční síni, zároveň zaklíněné ve foramen ovale a zasahující do levé síně. Levosíňová komponenta trombů byla však u tohoto pacienta drobná (zhruba 11 mm v průměru) a neprolažovala přes mitrální chlopuň (obr. 8). Dále byla echokardio-

graficky zřejmá dilatace pravé komory a její hypokineze. Pacient byl hemodynamicky stabilní, z hlediska stratifikace proto spadl taktéž do kategorie středního vyššího rizika. Byl zalečen podáním nefrakcionovaného heparinu kontinuálně intravenózně a odeslán do spádového kardiocentra. U tohoto pacienta se nejen nerozvinula manifestní paradoxní embolizace, ale při přijetí v kardiocentru již nebyly intrakardiální tromby-in-transit echokardiograficky vůbec patrné. U tohoto pacienta byl již další průběh léčby bez komplikací.

Diskuse

TSFO je vzácnou, ale závažnou komplikací tromboembolické nemoci, spojenou s přítomností intrakardiálních trombů-in-transit a perzistujícího foramen ovale. Zpravidla doprovází akutní plicní embolii, kdy se díky zvýšenému tlaku v pravostranných srdečních oddílech může embolus u pacientů s perzistujícím foramen ovale vydat cestou tohoto defektu v síňovém septu, zaklínit se v něm či se dokonce uvolnit do levostranných oddílů.^{1,2,8,12,13} Tato situace výrazně zvyšuje individuální riziko pacienta s plicní embolií, neboť zároveň hrozí paradoxní kardiembolická CMP.

V diagnostice TSFO se ve většině případů uplatňuje již CT angiografie plicnice, prováděná pro potvrzení diagnózy plicní embolie. V některých případech lze zobrazit výpadky v kontrastní náplni, odpovídající procházejícím embolům, v lumen srdečních síní či komor či v případě TSFO přiléhající z obou stran k síňovému septu (obr. 3). Echokardiografie však v detekci transitních trombů dosahuje významně větší výtěžnosti.⁹ Transtorakální echokardiografie (TTE) poskytuje v diagnostice TSFO dle metaanalýz až 87% diagnostickou přesnost, a u transezofageální echokardiografie (TEE) se přesnost blíží 100%.¹³ Zároveň jsou echokardiografické parametry funkce pravé komory nezbytné pro bližší stratifikaci non-high risk pacientů, a sériově provedená echokardiografie je doporučována ke sledování efektu léčby.^{1,9} Dle stanoviska American Heart Association je také doporučen echokardiografický screening PFO u pacientů s plicní embolií. Zároveň je část případů TSFO nezobrazitelná pomocí transtorakální echokardiografie, což dále podtrhuje diagnostický význam TEE, která může být prováděna i perioperačně k navigaci embolektomie.^{9,10,14}

Optimální terapeutický přístup k pacientům s TSFO je dosud nejasný. Jednoznačná doporučení i klinická randomizovaná studie pro léčebný postup u těchto pacientů zatím chybí, proto lze vycházet pouze z retrospektivních analýz publikovaných případů. Pro obavy z fragmentace trombu vlivem trombolýzy se zejména u hemodynamicky stabilních pacientů častěji volí kardiokirurgický přístup. Chirurgická embolektomie má dle metaanalýzy u těchto pacientů výrazně nižší 60denní mortalitu oproti trombolytické terapii.¹³ Dle stanoviska American Heart Association také snižuje riziko vzniku CMP.⁷ Oproti tomu, podání trombolýzy je spojováno s vyšším rizikem fragmentace trombu a častější embolizací, která přispívá k mortalitě. V metaanalýze byla trombolýza u hemodynamicky stabilních pacientů spojena s významně vyšší 60denní mortalitou.¹³ U pacientů s high-risk embolií, kteří se od začátku prezentují obrazem

obstrukčního šoku, srdeční zástavy či hemodynamické nestability, je však celková mortalita obecně vyšší a je srovnatelná u všech léčebných strategií.¹⁴ Nejčastějšími příčinami úmrtí jsou refrakterní kardiogenní šok, následně rozsáhlá cévní mozková příhoda a komplikace terapeutického postupu. U pacientů s četnějšími komorbiditami či proběhlou CMP je alternativou ke kardiokirurgickému přístupu antikoagulace pomocí heparinu (nefrakcionovaného či LMWH), která vykazuje srovnatelnou mortalitu.¹³ Postterapeutické embolické příhody se vyskytovaly souhrnně v 8,3 % případů, u chirurgické embolektomie však byl jejich počet významně nižší oproti ostatním přístupům.¹³ Pro riziko paradoxní embolizace a závažnost jejích následků je zásadní velikost, rozsah a mobilita levostranné části trombu – zatímco velké, serpiginózní tromby-in-transit prolábující až přes mitrální chlopuň do levé síně jsou náchylnější k fragmentaci vlivem léčby a k paradoxní embolizaci, menší a oblé tromby obecně lépe regredují i na konzervativní terapii pomocí antikoagulace hepariny. Tento vztah dokumentuje i případ druhého pacienta z této kazuistiky. Dle případů pacientů sledovaných sériovou echokardiografií byl medián rezoluce trombu při léčbě hepariny dvanáct dní, po podání trombolýzy došlo k vymizení trombu mezi čtyřmi hodinami až šesti dny.¹⁴

Závěr

Předloženou kazuistikou bychom chtěli poukázat na riziko závažné komplikace akutní plicní embolie, která se díky prevalenci PFO může týkat až 30 % všech pacientů. Klíčovou diagnostickou metodou je v tomto případě echokardiografie, s vysokou mírou spolehlivosti, dosahující konkrétně u TEE až 100 %. Optimální terapeutický přístup musí být volen individuálně s ohledem na komorbiditu a rizikovost konkrétního pacienta, jelikož jednotné doporučené postupy v léčbě této nemoci dosud neexistují.

Literatura

1. Nuñez, R., Sanchez, A. J., Berber, S. et al. Case report: Thrombus in transit-a cause of impending paradoxical embolism. Eur Heart J Case Rep 5, 2: yta580, eCollection 2021.
2. Rokyta, R., Hutýra, M., Jansa, P. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie, verze

2019. Stručný přehled vypracovaný Českou kardiologickou společností. CorVasa 62, 2: 154–182, 2020.

3. Prandorini, P., Barbar, S., Vedovetto, V. et al. Treatment of venous thromboembolism: the single-drug approach. Clinical Practice 10, 5: 607–613, 2013.
4. Huang, Y. X., Chen, Y., Cao, Y. et al. Thrombus straddling a patent foramen ovale and pulmonary embolism: A case report. World J Clin Cases 8, 20: 4902–4907, 2020.
5. Protta, C., Citro, R., Silverio, A. et al. Thrombus straddling a patent foramen ovale. Monaldi Arch Chest Dis 80, 3: 137–139, 2013.
6. Dhulipala, V., Fayoda, B. O., Kyaw, H., Ayala-Rodriguez, C. Thrombus in transit: extract or dissolve? Cureus 12, 8: e9550, 2020.
7. Ruiz, N. L. Impending paradoxical embolism across the interatrial septum. J Bras Pneumol 39, 2: 245–247, 2013.
8. Sabbagh, E., Elzanaty, A. M., Alhourani, O., Sheik, M. „Clot in Transit“: Percutaneous or surgical approach? CathLabDigest 28, 2: 32–33, 2020. [cit. 6. 2. 2023]
9. Nam, S. B., Kim, Ch. M., Cho, S. A. et al. Thrombus entrapped by patent foramen ovale in a patient with pulmonary embolism: a case report. Korean J Anesthesiol 68, 1: 70–73, 2015.
10. Sattiraju, Masri, C. S., Liao, K., Missov, Three-dimensional transesophageal echocardiography of a thrombus entrapped by a patent foramen ovale. Ann Thorac Surg 94, 4: e101–e102, 2012.
11. de Oliveira, M. A. B., da Rocha Sabbag A. T., Brandi, C. A. et al. Surgical treatment for thrombus straddling a patent foramen ovale. Braz J Cardiovasc Surg 31, 5: 406–408, 2016.
12. Windecker, S., Storteky, S., Meier, B. Paradoxical embolism. J Am Coll Cardiol 64, 4: 403–415, 2014.
13. Seo, W. W., Kim, S. E., Park, M. S. et al. Systematic review of treatment for trapped thrombus in patent foramen ovale. Korean Circ J 47, 7: 776–785, 2017.
14. Fauveau, E., Cohen, A., Bonnet, N. et al. Surgical or medical treatment for thrombus straddling the patent foramen ovale: Impending paradoxical embolism? Report of four clinical cases and literature review. Arch Cardiovasc Dis 101, 10: 637–644, 2008.

MUDR. PETR URBAN

Interní oddělení

Nemocnice Písek, a.s.

Karla Čapka 589/32

397 01 Písek

Trojkombinační léčba CHOPN

informační modul naleznete na

www.kazuistiky.cz



Plicní mukormykóza jako komplikace covid-19 pneumonie

Tomáš Řezáč¹, Pavlína Lysková², Luděk Stehlík³, Roman Zazula¹

¹Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. LF UK a FTN, Praha

²OPMM Praha – ZÚ Ústí nad Labem

³Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

Souhrn

Plicními invazivními mykotickými infekcemi způsobenými vláknitými houbami z třídy *Mucormycetes* (dříve *Zygomycetes*) jsou ohroženi především imunokompromitovaní nemocní, mimo jiné i pacienti s onemocněním covid-19. Rizikovými spolupodílejícími faktory jsou především diabetes mellitus a terapie kortikosteroidy. Dominující rody *Rhizopus* a *Mucor* ve tkáni formují široké, hyalinné, neseptované nebo řídce septované hyfy s širokým úhlem větvení. Při angioinvasi působí trombózu s ischemickou nekrózou tkáně.

Diagnostika plicní formy mukormykózy je založena na klinickém vyšetření, zobrazovacích metodách, odběru biotických vzorků a kulturním vyšetření. Obzvláště výtěžné je vyšetření materiálu fluorescenční mikroskopií a histopatologické vyšetření ve specifickém barvení dle Grocotta a Periodic Acid Schiff (PAS). Poslední dobou se uplatňují i molekulárně-genetické metody PCR a NGS (Next Generation Sequencing). Terapie spočívá v podání antimykotik (amfotericin B či isavuconazol) a chirurgickém débridementu postižených tkání. Mortalita přes veškerý pokrok v diagnostice i terapii zůstává velmi vysoká.

V prezentované kazuistice popisujeme případ 35letého diabetika 1. typu, u kterého byla v rámci covid-19 pneumonie s těžkým hypoxemickým selháním plic s následnými infekčními komplikacemi při mykologickém vyšetření (imunofluorescenční mikroskopií) diagnostikována plicní mukormykóza. Byla zahájena terapie isavuconazolem, později byl nález potvrzen sekvenčním průkazem (NGS) detekcí *Rhizopus microsporus*. Po přechodném zlepšení stavu došlo ke komplikacím při dalším šíření mykotické infekce v pravém horním plicním laloku, krvácení z ložiska endobronchiálně, opakovaně ošetřovaného bronchoskopicky, a to i přes pokračující antimykotickou terapii isavuconazolem. Po provedení resekčního výkonu (horní lobektomie) a úvodním klidným pooperačním obdobím došlo k refrakternímu septickému šoku s multiorgánovým selháním (MOF) a k úmrtí nemocného. V sekčním histopatologickém nálezu z nekropsie pravé plíce byl potvrzen nález charakteristický pro pokračující šíření mukormykózy.

Summary

Pulmonary mucormycosis as a complication of COVID-19 pneumonia

Pulmonary fungal infections caused by filamentous fungi of a genus *Mucormycetes* (formerly *Zygomycetes*) are a risk usually in immunocompromised patients, including those with COVID-19. Contributing risk factors are mainly diabetes mellitus and corticosteroid therapy. The dominant species *Rhizopus* and *Mucor* form broad, hyaline, non-septate or sparsely septate hyphae in the tissue, with a wide branching angle. The angioinvasion results in thrombosis followed by tissue necrosis.

Diagnosis of the pulmonary form of mucormycosis is based on clinical examination, imaging methods, biopsy samples and cultivation examination. Fluorescence microscopy and histopathological examination of the material with specific staining (Grocott and PAS) are particularly profitable. PCR methods have recently also been applied. Therapy of mucormycosis consists of the administration of antifungal drugs (amphotericin B or isavuconazole) and surgical debridement of the affected tissues. Despite all advances in diagnosis and therapy, mortality still remains very high.

Klíčová slova

- mukormykóza
- covid-19
- fluorescenční mikroskopie
- antimykotika

GÖMÖRI GYORGY (1904–1957) – americký histolog maďarského původu. Lékařský diplom získal v r. 1928 v Budapešti, profesionální kariéru zahájil na univerzitě jako patolog a chirurg. Byl autorem základního díla o principech a praxi mikroskopické histochemie. V roce 1938 emigroval do USA a vstoupil v Chicagu do univerzitní Medical School. Roku 1949 se zde stal profesorem a v této pozici zůstal do roku 1956. Je též znám jako objevitel techniky barvení GMS. (zdroj informací: archiv redakce)

Keywords

- pulmonary mucormycosis
- COVID-19
- fluorescence microscopy
- antifungal drugs

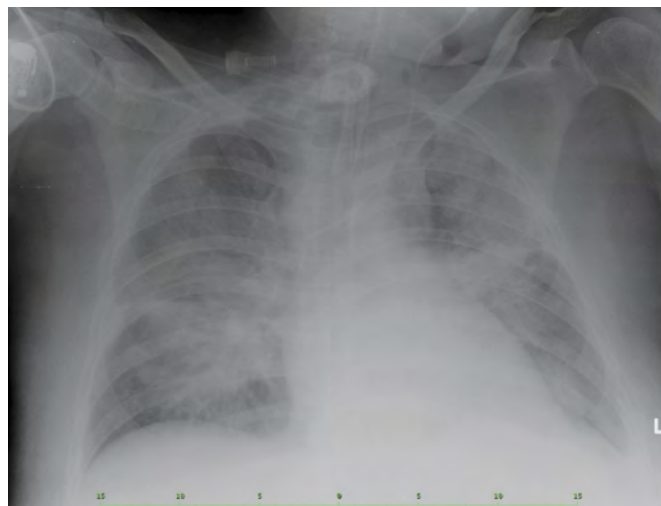
In the case report, we describe the case of a 35-year-old man with type 1 diabetes. He developed COVID-19 pneumonia with severe hypoxemic lung failure with subsequent infectious complications. Mycological examination of sputum by immunofluorescence microscopy revealed pulmonary mucormycosis. Antifungal therapy with isavuconazole (approved by EMA 2015) was initiated. Subsequently the diagnosis was confirmed using the NGS (Next-Generation Sequencing) with the detection of *Rhizopus microsporus*. After a temporary improvement of the condition, complications occurred due to further invasive spread of mycotic infection in the right upper lung lob and associated severe bleeding from the deposit endobronchially. It was initially treated bronchoscopically, with ongoing administration of isavuconazole. Right upper lobectomy was successful, but later a refractory septic shock of unknown origin with multiple organ failure occurred and the patient died. Histopathological findings from the necropsy of the right lung confirmed mucormycosis.

SCHIFF HUGO (1834–1915) – byl německý chemik, žák Friedricha Wöhlera z Göttingenu. Svou disertační práci (Über einige Naphthyl- und Phenyl derivative) dokončil pod vedením Wöhlera v roce 1857. V téže roce Schiff kvůli politickým nepokojům opustil Německo a odešel do Švýcarska a na univerzitu v Bernu. Roku 1879 založil Chemický ústav na Univerzitě ve Florencii. Objevil Schiffovy báze a některé aminy, zabýval se výzkumem aldehydů a aminokyselin. Je po něm pojmenovaný Schiffův test. (zdroj informací: archiv redakce)

Kazuistika

Jedná se o 35letého obézního muže, který byl léčen intenzifikovaným inzulínovým režimem pumpou pro diabetes mellitus 1. typu od roku 2005, s opakovanými dekompenzacemi s ketoacidózou a četnými hypoglykemiemi v poslední době, s diabetickou keratokonjunktivitidou, dále s hypertenzí a dyslipidemií na terapii. Pacient byl alergický na penicilin. Dne 17. února 2021 byl přijat na Pneumologickou kliniku 1. LF UK a FTN v Praze pro celkové zhoršení stavu, kašel, zvracení a průjem. Laboratorně byla prokázána metabolická acidóza (pH 7,09), hyperglykemie (15 mmol/l) a hyponatremie (Na^+ 125 mmol/l). Po průkazu pozitivitu covid-19 z výtěru z nosohltanu PCR metodou byl hospitalizován na jednotce intenzivní péče (JIP) této kliniky. Rentgenový snímek hrudníku byl vstupně bez nálezu infiltrativních změn. Terapeuticky byly podávány objemové náhrady balancovanými krystaloidy, vzhledem k vysokým zánětlivým laboratorním parametrům empirická antibiotika (ATB) a antimykotická terapie (cefotaxim, flukonazol). Následující den se zhoršily plicní funkce nemocného, skiagram hrudníku již s nálezem oboustranných zánětlivých infiltrátů. Pro poruchu oxygenace byl třetí den hospitalizace přijat na ARK 1. LF UK a FTN Praha.

Obr. 1: Skiagram hrudníku pneumonie covid-19



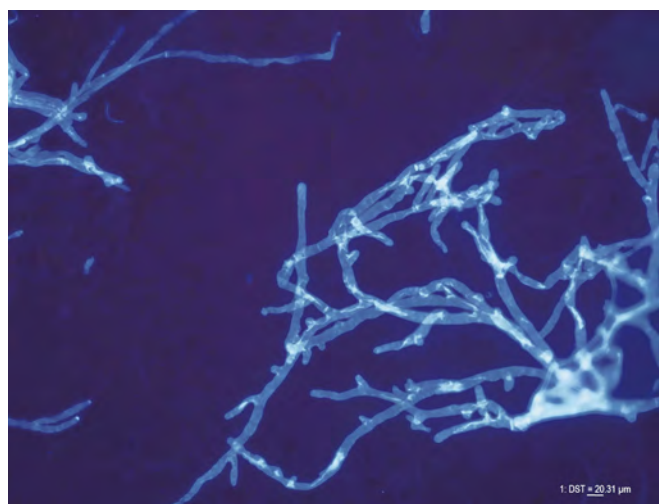
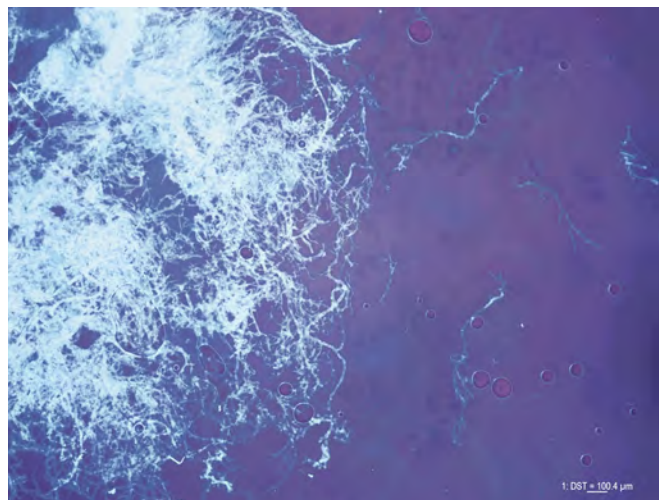
Zde byl intubován a na umělé plicní ventilaci (UPV) probíhala léčba covid-19 pneumonie – byly podávány intravenózní kortikosteroidy (metylprednisolon 120 mg/den po dobu 10 dní, později 80 mg/den ještě 7 dní), antivirotika (remdesivir i.v.) 5 dní, rekonvalescentní plazma. Hypoxemické plicní selhání při covidové pneumonii vyžadovalo razantní režim UPV s vysokými řídícími tlaky a vysokou inspirační frakcí kyslíku. Polohování nemocného do pronační polohy bylo jen s částečným efektem. Z dalších, rychle se přidružujících orgánových dysfunkcí, dominovalo postižení krevního oběhu, které vyžadovalo vysokou podporu vazopresory (noradrenalin) k zajištění dostatečného perfuzního tlaku, dále pak oligurické selhání ledvin (AKI) s potřebou kontinuální venovenózní hemodialýzy (CVVHD) od pátého dne.

Provedená vyšetření pacientova imunitního systému prokázala deficit jak humorální (nízké hodnoty IgM i IgG), tak buněčné složky. Byly podány intravenózní imunoglobuliny v substituční dávce (IVIG 30 g) a byla empiricky eskalována ATB terapie (piperacilin/tazobactam + kombinace sulfomethoxazolu s trimethoprimem (Cotrimoxazol)) spolu s pokračujícími antimykotiky (flukonazol).

Od časných fází hospitalizace se u nemocného objevovaly infekční komplikace. Byla to jednak herpetická infekce (HSV-1), prokázaná při nálezů *herpes labialis* a následně devátý den i ve sputu (PCR vyšetřením), léčena intravenózním podáváním antivirotik (aciklovir). Dále to byla klostridiová kolitida, protrahovaně léčená od třináctého dne podáním makrocyclického ATB fidaxomicinu (Difclir tbl.), intravenózního metronidazolu a posléze při recidivě podáním vankomycinu enterálně.

Od prvních dní také probíhala diagnostika mykotických plicních infekcí, které mohou virové infekce u imunokompromitovaného nemocného komplikovat. Osmý den byl panel mykotických infekcí vyšetřovaný RT-PCR metodou z aspirovaného sputa negativní. Posléze však čtrnáctý den hospitalizace jsme dostali informaci od spolupracujícího mykologa, že při mykologickém vyšetření odebraného vzorku sputa, našel za pomoci imunofluorescenční mikroskopie široká, málo septovaná vlákna – suspekt ní mukormycety a zcela ojediněle kvasinky. Na tento podnět při podezření na mukormycetovou plicní infekci byla posílena antimykotická terapie na isavuconazol (Cresemba cps.) 200 mg 3× denně první dva dny, pak 200 mg

Obr. 2, 3: Fluorescenční mikroskopie sputum, široká, málo septovaná vlákna mukormycet



Zdroj obrázku: Paulina Lysková

za den. Panfungální antigen beta-D-glukan byl pozitivní (324 pg/ml, hranice >80).

Plicní funkce se na UPV posléze mírně zlepšily, šestnáctý den byla provedena tracheostomie a ventilace již byla nekomplikovaná, bylo zahájeno protrahované odvykání od UPV. To komplikovala bakteriální pneumonie (etiologicky *Pseudomonas*, *Burkholderia*), s cílenou ATB terapií byla léčena s příznivým klinickým efektem (ceftazidim a následně cefepim + inhalačně kolistin). Na kontrolním CT plic třicátý den byl nález infiltrátů, konsolidace a ground glass opacit, celkově neimpouňující jako invazivní plicní mykóza.

Bylo provedeno vyšetření bronchiálního aspirátu na pandektici mykóz genovou sekvenací, kvantitativní NGS a identifi-

BURKHOLDER WALTER H. (1891–1983) – americký fytopatolog, člen Americké mikrobiologické společnosti. Vzdělání ukončil na Cornellově univerzitě, kde poté působil jako profesor. V letech 1947 a 1948 identifikoval bakterii, způsobující onemocnění pěstitelů zeleniny a 1950 ji popsal pod názvem *Pseudomonas cepacia* podle latinského názvu cibule. V roce 1992 byl tento druh označen jako nový rod – *Burkholderia* spp. odpovědný za hnilobu cibule a kolonizující nejbližší okolí mnoha rostlinných druhů. Bakterie komplexu *B. cepacia* (Bcc) jsou oportunními patogeny pro nemocné CF. (zdroj informací: archiv redakce)

kací 18S rDNA ampliconů, s nálezem *Rhizopus microsporus* pozitivitu (5×10^1 /ml), tj. kvantitativně málo a pod rozlišovací schopností real time PCR. Také vzorek ze sputa na PCR pandektici mykotických infekcí byl třicátý druhý den negativní.

V opakovaně provedených mykologických vyšetřeních sputa imunofluorescenční mikroskopií k posouzení dynamiky nálezů, se nacházely 35. den úlomky širokých, málo septovaných vláken. Vlákna ale morfologicky vypadala poškozeně, jako deformované mukormycety, 42. den pak již jen ojedinělé zbytky poškozených vláken, kultivační nálezy během těchto vyšetření byly s negativními výsledky. Antimykotická terapie isavuconazolem byla po 27 dnech terapie ukončena. Z vyšetření antigenů byl beta-D-glukan (panfungální antigen) pozitivní (87 pg/ml) a galaktomanan (aspergilový antigen) negativní. Vzhledem k nízké hladině imunoglobulinů (IgG) byly znovu podány IVIG (20 g).

Celkový stav se nadále zlepšoval, postupně se reparovaly funkce ledvin, po přechodu eliminační metody z kontinuální na intermitentní hemodialýzu byla tato prováděna do 43. dne hospitalizace. Po odvyknutí od UPV byla nemocnému následně 45. den dekanylována tracheostomická kanyla a dále ventiloval spontánně.

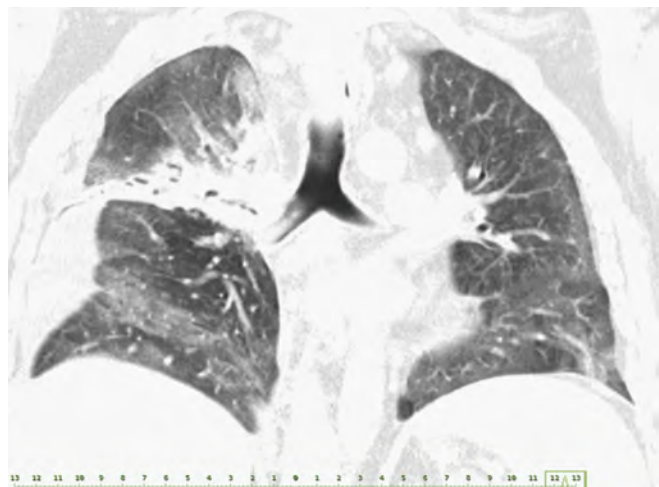
Následující den (46.) ale došlo k závažné komplikaci – masivnímu krvácení do dýchacích cest. Během těžké hypoxemie, spojené s hyposystolií, proběhla krátká farmakologická kardiopulmonální resuscitace (KPR). Byla provedena retracheostomie a bronchoskopicky byla odsáta krev, jejíž zdroj byl nejspíše v odstupu pravého horního bronchu. Při opakovaném bronchoskopickém vyšetření, které bylo již bez známek krvácení, byla nalezena obturace pravého horního bronchu tuhými, povrchově nekrotickými granulacemi. Odebrané vzorky byly odeslány na histologické vyšetření s nálezem nespecifické granulární tkáně a nekrotických mas s cizorodým materiálem, nebyly popsány známky mykotické infekce (PAS negativní, impregnace solemi stříbra dle Grocotta s vláknitými formacemi, které nemají charakter plísňových vláken). Mykologické vyšetření fluorescenční mikroskopií ale opět s masivním průkazem širokých, málo septovaných vláken, tj. s nálezem recidivy mu-

Obr. 4: Bronchoskopie s nálezem granulace se stopami po krvácení v pravém horním bronchu



Zdroj obrázku: Luděk Stehlík

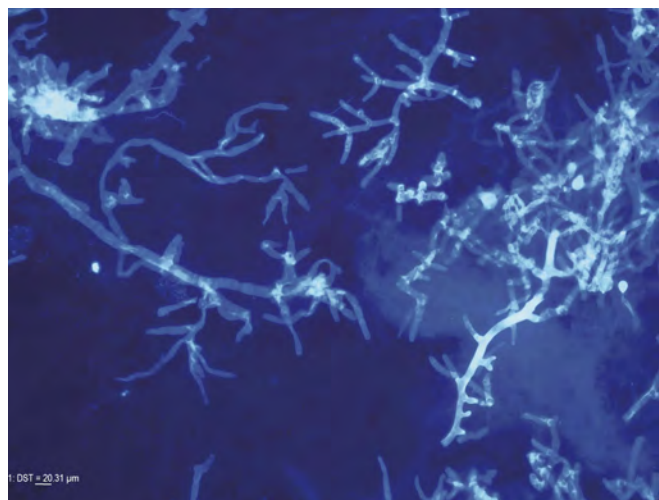
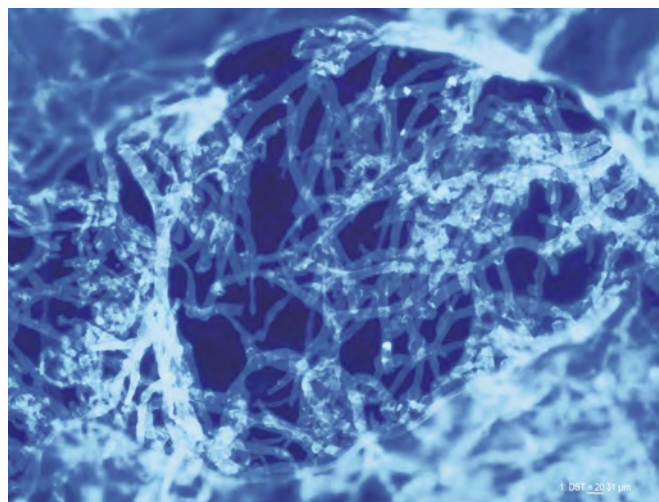
Obr. 5: Plicní mukormykóza, CT s nálezem rozpadu v oblasti pravého horního plicního laloku



Zdroj obrázku: archiv autora

kormycetové infekce. Stejný byl i mykologický nález mikroskopie z výplachu z bronchu. Byla navržena antimykotická terapie isavukonazolem.

Obr. 6, 7: Fluorescenční mikroskopie z bronchoskopické excize ložiska s nálezem mukormycet



Zdroj obrázku: Pavlína Lysková

Na provedeném CT plic 54. den byl nalezen etiologicky nejasný útvar v horní části pravého hilu – útvar s rozpadem či dutina v návaznosti na bronchiální strom s patologickým obsahem, nevzdušné bronchy horního laloku vpravo. Při provedené rigidní bronchoskopii byl nález během vyšetření nejasný, odebrané vzorky z excize potvrzují mukormykózu – na fluorescenční mikroskopii vlákna mukormycet masivně, vzorek z láváže bronchů také s hojným nálezem mukormycet. Antigeny panfungální i aspergilový byly negativní.

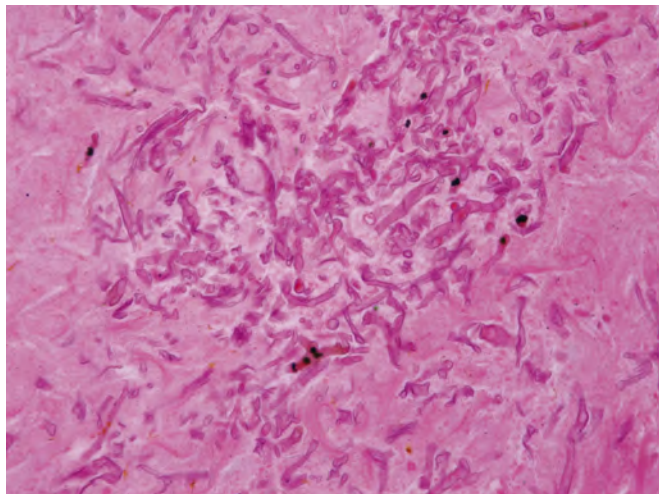
I přes tyto nálezy byl stav nemocného postupně zlepšen, opět byla dekanylována tracheostomická kanyla a ve stabilním stavu byl přeložen zpět na JIP Pneumologické kliniky 1. LF UK a FTN 56. den hospitalizace. Zde ale záhy došlo k recidivě masivního krvácení z dýchacích cest, které si vyžádalo reintubaci s bronchoskopickým odsátím krve, podání krevních derivátů a vazopresorickou podporu oběhu. Bronchoskopie byly prováděny i následně v denním režimu, s nálezy šedobílých granulací v pravém horním bronchu, zasahujícími až do pravého hlavního bronchu. V odebraném bioptickém vzorku se nacházela organizující se koagula s rozpadlými tkáňovými fragmenty, bez přesvědčivé přítomnosti klinicky zvažované mykotické infekce, i přes užití speciálních barvení. Z mykologických odběrů – fluorescenční mikroskopie, byl však opět hlášen masivní nález mukormycet, potvrzující trvalou invazivní infekci. To vedlo k rozhodnutí o provedení invazivních výkonů.

Nejdříve byla ke snížení rizika krvácení 58. den provedena po angiografii bronchiálních arterií embolizace vinuté pravé a. bronchialis coby pravděpodobného zdroje krvácení. Krvácení se po výkonu již neopakovalo, po bronchoskopické kontrole se i na CT plic nález na parenchymu následně zlepšil, ale pravý lalok zůstával atelektatický. Po kontrole imunologického profilu s následným opakovaným podáním IVIG bylo multidisciplinárně rozhodnuto o chirurgickém řešení s cílem zabránění progresu invazivní mykózy a další recidivy krvácení. 63. den hospitalizace proběhl na Klinice hrudní chirurgie 3. LF UK a FTN operační výkon, při kterém byla provedena pravostranná horní lobektomie a plastika pravého spojného bronchu, na který se infekční proces dle peroperačního nálezu šířil. V biopsii provedené z resektátu se s odstupem histologicky našla chronická abscedující až nekrotizující pneumonie s úseky organizace a záchytem mykotických elementů morfologicky konzistentních s diagnózou mukormykózy.

Pooperačnímu klinickému nálezu u nemocného na UPV dominovaly projevy septického šoku. S volumsubstitucí a eskalací ATB terapie (ceftazidim/avibaktam) dle kultivačních nálezů (*Klebsiella* a *Pseudomonas*) a s pokračující antimykotickou terapií isavukonazolem (plánovaná na dlouhou dobu) se orgánové funkce rychle stabilizovaly, pravá plíce se rozvinula a pa-

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

Obr. 8: Histologické vyšetření z resekátu, biopsie s nálezem mukormycet



Zdroj obrázku: archiv autorů

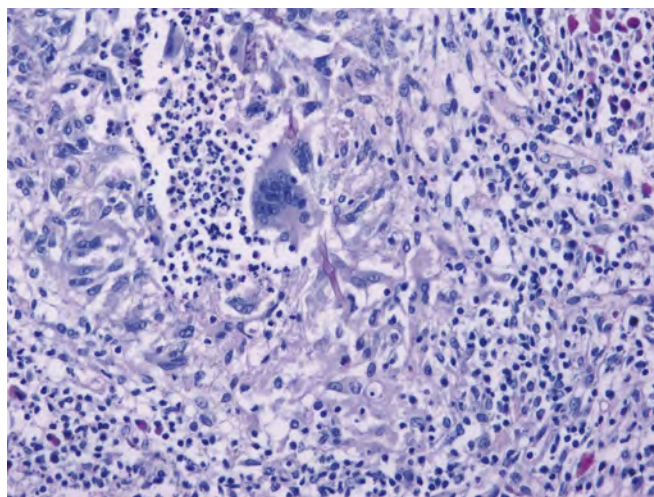
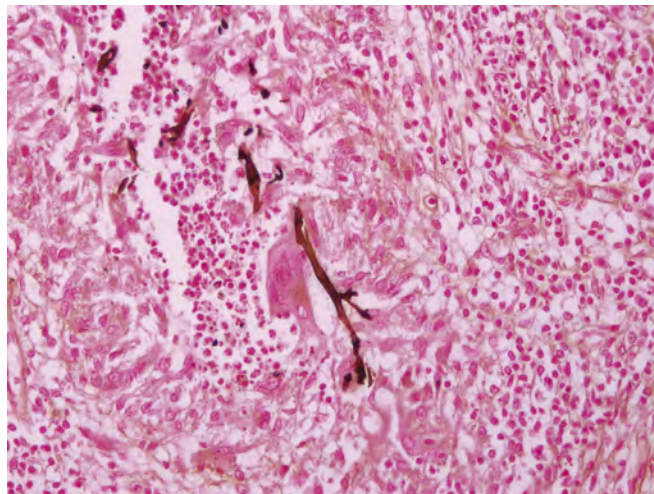
cient byl odvyknut od UPV. Po bronchoskopické kontrole s nálezem klidné bělavé resekční linie a s granulacemi v hlavním pravém bronchu a při odstupech lobárních bronchů, byla 75. den dekanylována tracheostomická kanyla a následně odstraněn i hrudní drén. Nemocný byl kardiopulmonálně stabilní a vzhledem k rozkolísané glykemii při základním onemocnění diabetes mellitus byl směřován na JIP Interní kliniky 3. LF UK a FTN.

Tam probíhala nutriční podpora za korekce glykemií, nemocný byl orgánově stabilní. Od 80. dne hospitalizace se však opět objevily zvýšené teploty, narůstaly laboratorní zánětlivé parametry. Dle kulturačních nálezů z moči (*Enterococcus* a *Pseudomonas*) a záchytu pozitivní hemokultury (*Staphylococcus* – CoNS), byla eskalována antibiotická terapie (meropenem + vankomycin), za trvale pokračujícího podání isavuconazolu. Po progresi respirační insuficience a intubaci byl nemocný 82. den přijat zpět na ARK 1. LF UK a FTN.

V klinickém obrazu dominovaly projevy septického šoku, vyžadující k zajištění perfuzního tlaku krve vazopresorickou podporu kombinací noradrenalin a posléze i vazopresin v resuscitačních dávkách. Došlo k rozvoji oligurického selhání ledvin vyžadující opět mimotělní eliminaci CVVHD, to vše za laboratorně rychle narůstající hyperlaktatemie přes 10 mmol/l. Byla provedena bronchoskopie s odběrem materiálu na mykologické vyšetření, kde z bronchiální laváže byly 82. den fluorescenční mikroskopií nalezeny zcela ojediněle kvasinky, bez nálezů mukormycet. Posléze dostupný kulturační nález byl také negativní a negativní bylo i vyšetření krve na PCR pandetekci hub.

K vyloučení infekční endokarditidy bylo provedeno echokardiografické vyšetření (TEE) s nálezem hyperkinetické cirkulace a celkově dobrou kinetikou a funkcí levé komory, chlopně bez významnějších vad či vegetací, perikardiální výpotek významný, ale nelimitující srdeční funkce. Při rychlém rozvoji multiorgánového selhání došlo k rozvratu vnitřního prostředí a šoku progredujícího do refrakterní fáze, 83. den od příjmu nemocný zemřel.

Obr. 9, 10: Histologické vyšetření, nekropsie z pravé plicce s nálezem mukormycet (barvení Grocott a PAS)



Zdroj obrázku: archiv autorů

Při patologicko-anatomické pitvě byly z nekropsie pravé plicce získány histologické nálezy charakteristické pro mukormykózu. Minimálně plicní tkáň zůstala postižena a přes veškeré léčebné postupy nebyla mukormykóza pod kontrolou. Generalizace do jiných orgánů prokázána nebyla.

Diskuse

Teoretické podklady

Třída Mukromycety (dříve Zygomycety, řád Mucorales) obsahuje rozmanité vláknité houby, které mohou způsobit život ohrožující onemocnění u lidí. Poprvé byly popsány v roce 1885 A. Paltaufem jako *Mycosis Mucorina*. V posledních letech narůstají případy morbidit a mortality postižených mukormykózou u imunokompromitovaných pacientů. Infekce způsobují především rody *Rhizopus* a *Mucor*, méně často *Cunninghamella*, *Apophysomyces*, *Lichtheimia*, *Rhizomucor* a *Saksena*.

SAKSENA SHYAM BAHADUR (1917–1988) – indický mykolog. Narodil se ve městě Džabalpur. Složil bakalářskou zkoušku ve škole v Gwalioru pod záštitou Agra University. Je znám především díky objevu infekčních mikro-mycet z třídy Mucoromycotina. (zdroj informací: archiv redakce)

Mukormycety jsou v kultuře charakterizovány širokými neseptovanými, nebo málo septovanými hyfami a sporangii s přítomností sporangioforů. Ve tkáni formují široké, hyalinní, neseptované nebo řídce septované hyfy s širokým úhlem větvení (cca 90°).

Epidemiologie

Mukormycety se v přírodě vyskytují v půdě a tlejícím organickém materiálu. K infekci u lidí dochází při inhalaci spór z okolí, případně pokožkou při poškození kožního krytu. Incidence je nízká, obvykle udávaná kolem dvou případů na milion obyvatel ročně (data z USA), častěji u mužů.

Postižení jsou hlavně imunokompromitovaní pacienti, objevuje se především u nemocných s diabetem (zvláště s ketoacidózou), hematologickými malignitami, po transplantaci orgánů či kostní dřeně. Hlavními spolupodílejícími faktory jsou dlouhodobá neutropenie, terapie kortikosteroidy, reakce štěpu proti hostiteli. U těchto nemocných nejsou plicní makrofágy a neutrofily schopny adekvátní fagocytózy sporangiospor a zničení hyf. Při dalším růstu se mukormycety vyznačují významnou angioinvasí s následnou trombózou s ischemickou nekrózou tkáně.

Klinické projevy mukormykózy

1. **Infekce vedlejších nosních dutin** (sino-orbitální, rhino-cebrální) představuje většinu případů, především u diabetiků. Dochází k zánětu a nekróze zasažených tkání s následným poškozením patra a orbity. Tato forma znamená také riziko invaze do CNS.
2. **Plicní invazivní infekce** s tvorbou infiltrátů na plicích, konsolidací plicní tkáně, nodulárními či kavitálními lézemi parenchymu, až infarktem plicní tkáně. Komplikací bývá krvácení intraparenchymové či hemoptýza, prorůstání do hrudní stěny či mediastinu. Postiženy bývají predilekčně horní plicní laloky. V úvodu jsou časté nespecifické symptomy jako teplota, kašel, bolesti na hrudní stěně, později pak dušnost a hemoptýza. Endobronchiálně se nalézá zarudlá sliznice, stenózy až obstrukce kvěťkovitými hmotami, granulace nebo ulcerace sliznice.
3. **Kožní infekce**, ke kterým dochází při traumatech a popáleninách s kontaminací touto mykózou. Projevují se zarudnutím, otoky až induracemi kůže se šířením do měkkých tkání a nekrózami.
4. **Gastrointestinální infekce** jsou raritní, s projevy nekrotizující enterokolitidy a komplikacemi charakteru peritonitidy či perforací.
5. **Diseminovaná infekce** je charakterizovaná hematogenním rozsevem na minimálně dvou nesouvisejících místech.

Diagnostika

Diagnostika je v řadě případů komplikovaná a opírá se o následující postupy:

1. **Klinické vyšetření** nalézá nespecifické příznaky zvláště iniciálně a v závislosti na formě. Na mukormykózu je třeba pomýšlet obzvláště u hlavních predisponujících faktorů či jejich kombinací. Slouží také k posouzení rozsahu lokalizace nemoci a zacílení při následném odběru materiálu.

2. **Zobrazovací metody** přinášejí spíše nespecifické nálezy. Provádí se CT a MR nosních dutin, orbity u infekce vedlejších nosních dutin. U plicní formy pak HRCT plic s nálezy nodulárních infiltrátů, pleurálních výpotků, dutin, konsolidace parenchymu a reverzního haló příznaku.
3. **Kultivace** je komplikovaná a v optimálním případě slouží k identifikaci a určení vyvolavatele, současně s možností stanovení citlivosti na antimykotika. Jen zřídka se ale zdaří izolace z krve, moči, sputa, mozkomíšního moku, sekretů z dutin. Při odběru vzorku z postižené tkáně mohou být také mechanicky poškozeny hyfy. Proto negativní kultivace nevylučuje infekci.
4. **Histopatologie**, na které je diagnostika obvykle postavena. Podmínkou jsou patřičně odebrané vzorky zasažené tkáně. Velký význam má **fluorescenční mikroskopie**. Umožní zobrazení širokých neseptovaných či zřídka septovaných hyf s větvením v širokém úhlu. Z dalších histologických vyšetření není dobře přehledné barvení hematoxilin-eozinem a je třeba **specifického barvení k mikroskopickému vyšetření** – Grocottovo stříbření a PAS – Periodic Acid Schiff. Nálezy pak mohou ukázat i invazi hyf do cév či nález mykotických embolů.
5. **Molekulární genetické metody**, výsledky je vhodné posuzovat v kontextu s ostatními nálezy.
6. Bohužel pro rutinní diagnostiku není dostupný žádný serologický marker (galaktomanan a 1,3-beta-D-glukan negativní); jako nadějný se jeví panfungální sérový disacharid, metoda však nerozlišuje mukormycety od jiných hub a v budoucnu by mohlo být přínosné při kombinaci s jinými markery (Cornu et al. 2019).

Terapie mukormykózy

V léčbě mukormykózy je významné jejíčasné zahájení za současné korekce predisponujících rizikových faktorů.

Spočívá v **podání patřičných antimykotik a chirurgickém debridementu infikovaných tkání**.

Lékem volby je polyenové antimykotikum amfotericin B, především ve formě lipidové emulze a při dosažení adekvátních plazmatických hladin.

Nově používaným triazolovým antimykotikem pak je isavuconazol, jehož účinnost prokázalo několik (nerandomizovaných) studií. Jeho použití v terapii bylo schváleno EMA.⁷ Posakonazol může být účinný vůči většině hub řádu *Mucorales*, někdy se v léčbě může uplatnit iniciálně v kombinaci s amfotericinem.

Závěr

Relativně vzácné postižení mukormykózou zůstává i ve srovnání s ostatními mykotickými infekcemi a přes veškeré pokroky v léčbě a nová antimykotika, s extrémně vysokou mortalitou, udávanou v rozmezí 50–100 % nemocných (aspergilóza 35–45 %). Léčebný postup zahrnuje časnou diagnostiku, korekci predisponujících rizikových faktorů, chirurgické odstranění infikované tkáně a časné podání antimykotik.

Ale i za těchto podmínek je léčba často neúspěšná. Mezi překážky v terapii lze zařadit právě obtížnost časně diagnostiky vzhledem k nespecifickým klinickým příznakům, nedostupnost sérologické diagnostiky, omezenou spolehlivost kultivačních i molekulárních metod (i vzhledem k obtížnosti adekvátního odběru materiálu na diagnostiku). Významná je role histologických vyšetření, především fluorescenční mikroskopie s opakovaním vyšetření a doplnění molekulárními metodami (PCR a NGS). Dalším problémem může být variabilita účinku amfotericinu B a isavuconazolu dané imunopatogenetickými rozdíly v invazivitě a rezistenci této vláknité houby (při rezistenci na ostatní konvenční antimykotika).

Právě rizikové a predisponující faktory u imunokompromitovaných nemocných nás mohou nasměrovat a pomýšlet na riziko infekce mukormykózou a mykotickými infekcemi obecně.

Literatura

1. Binder, U., Maurer, E., Lass-Flörl, C. Mucormycosis – from the pathogens to the disease. *Clinical Microbiol Infect* 20, Supl. 6: s60–s66, 2014.
2. Cornu, M., Sendid, B., Mery, A. et al. Evaluation of mass spectrometry-based detection of panfungal serum disaccharide for diagnosis of invasive fungal infections: results from a collaborative study involving six european clinical centers. *J Clin Microbiol* 57, 5: e01867, 2019.
3. Garg, D., Muthu, V., Seghal, I. S. et al. Coronavirus disease (Covid-19) associated mucormycosis (CAM): case report and systematic review of literature. *Mycopathologia* 186, 2: 289–298, 2021.
4. Hospenthal, R. D., Rinaldi, M. G. et al. *Diagnosis and treatment of fungal infections*, Infectious Disease. Basel: Springer Nature, 2015.
5. Katragkou, A., Walsh, T. J., Roilides, E. Why is mucormycosis more difficult to cure than more common mycoses? *Clin Microbiol Infect* 20, Supl. 6: 74–81, 2014.
6. Khan, N., Gutierrez, Ch., Martinez, D. V., Proud, K. C. A case report of COVID-19 associated pulmonary mucormycosis, *Arch Clin Cases* 7, 3: 46–51, 2021.
7. Zazula, R., Schindler, I., Spálený, A. et al. Současný pohled na mykotické plicní infekce. *Interní med* 7, 7: 349–353, 2005.
8. Cresemba (isavuconazol). Souhrn zprávy EPAR pro veřejnost. EMA/524256/2015. (online: www.ema.europa.eu)

Podpořeno MZ ČR – RVO (Thomayerova nemocnice – TN, 00064190).

MUDR. TOMÁŠ ŘEZÁČ, PH.D.

Anesteziologicko-resuscitační klinika 1. LF UK a FTN
Videňská 800

140 59 Praha 4-Krč

e-mail: tomas.rezac@ftn.cz

Dupilumab v léčbě asthma bronchiale u dětí

Další novinky z klinických studií – 2. díl

Přípravek Dupixent (dupilumab) je indikován mj. k léčbě asthma bronchiale u dospělých, dospívajících (12+) a dětí od 6 let. V případě dětí ve věku 6–11 let je určen jako přídatná udržovací léčba u těžkého astmatu se zánětem typu 2 charakterizovaným zvýšenou hladinou eozinofilů v krvi a/nebo zvýšením množství vydechovaného oxidu dusnatého (FENO), pokud jejich astma není dostatečně kontrolováno inhalačními kortikosteroidy ve středních až vysokých dávkách a zároveň dalším přípravkem k udržovací léčbě astmatu.¹

V krátkém seriálu^{2,3}, ve kterém mapujeme výsledky a závěry významnějších klinických studií s dupilumabem v terapii asthma bronchiale, pokračujeme přiblížením studie VOYAGE.^{4,5}

Endotyp astmatu T2 (resp. T2-high) se vyznačuje přítomností zánětu typu 2. Jde o typ zánětlivé reakce, kterou jsme si evolučně vyvinuli za účelem obrany před mnohobuněčnými parazity. Nicméně krom této původní funkce je typ 2 zánětu spojen s rozvojem některých alergických i nealergických onemocnění, např. s některými formami atopických dermatitid, chronickou rinosinusitidou s nosní polypózou a asthma bronchiale. Endotyp T2 astmatu je charakterizován eozinofilií v periferní krvi obvykle nad 150 buněk/ μ l, zvýšeným počtem eozinofilů také ve tkáních, zvýšením hladiny celkového sérového IgE, FENO nad 20 ppb, citlivostí na kortikosteroidy a přítomností některých komorbidit typických pro zánět typu 2. U dětí tento endotyp astmatu převládá.^{4,6}

Klinická studie VOYAGE

Studie VOYAGER sledovala dětské pacienty ve věku 6–11 let se středně těžkým až těžkým bronchiálním astmatem. Jednalo se o mezinárodní, randomizovanou, placebem kontrolovanou studii III. fáze klinického zkoušení, která hodnotila efektivitu a bezpečnost užití dupilumabu u této skupiny pacientů.

Do studie bylo zařazeno 408 pacientů. Nejméně tři měsíce před vstupem do studie museli být léčeni alespoň středním dávkou inhalačních kortikosteroidů (IKS) + dalším antiastmatikem a dávka musela být stabilní nejméně měsíc. Jednalo se o děti, které prodělaly nejméně jednu těžkou exacerbaci astmatu během posledního roku a měly FEV₁ menší než 95 % n.h. Podíl

Tab. 1: Demografické údaje pacientů při vstupu do studie VOYAGE⁴

	pacienti s typem 2 zánětu		pacienti s eo nad 300 b/ μ l	
	placebo	dupilumab	placebo	dupilumab
Počet pacientů	114	236	84	175
Věk	9 $\pm$ 1,6	8,9 $\pm$ 1,6	9 $\pm$ 1,5	8,9 $\pm$ 1,5
Chlapci	68,4 %	64,4 %	69 %	66,3 %
Bílé rasy	89,5 %	88,1 %	89,3 %	86,3 %
Hmotnost (kg)	37,1 $\pm$ 11,6	35,6 $\pm$ 10	37 $\pm$ 11,7	35,4 $\pm$ 10
Užívalo vysokou dávku IKS (%)	43,9	43,2	48,8	42,3
Těžkých exacerbací v posl. roce				
1	41,2 %	36 %	38,1 %	36,6 %
2	28,1 %	31,8 %	23,8 %	30,3 %
3	18,4 %	12,3 %	22,6 %	9,7 %
4 a více	12,3 %	19,9 %	15,5 %	23,4 %
Prebr. FEV ₁ (% n.h.)	78,4 $\pm$ 14,5	77,7 $\pm$ 14,4	77,9 $\pm$ 15,2	76,4 $\pm$ 14,6
ACQ-7 skóre	2,1 $\pm$ 0,8	2,2 $\pm$ 0,7	2,2 $\pm$ 0,8	2,2 $\pm$ 0,7
Eozinofilů v krvi, průměr (b/ μ l)	520 $\pm$ 360	600 $\pm$ 390	640 $\pm$ 350	740 $\pm$ 360
Podíl pacientů s eo nad 150 b/ μ l	94,7 %	94,5 %	100 %	100 %
FENO, průměr (ppb)	28,4 $\pm$ 23,4	31,8 $\pm$ 24,9	31,3 $\pm$ 23,5	34,5 $\pm$ 25,8

pacientů s hodnotou eozinofilů do 150 buněk/μl nesměl činit více než 20 % účastníků studie. Pro vyhodnocení efektivity byla rozlišena populace pacientů s typem 2 zánětu (eozinofily v krvi nad 150 buněk/μl a FENO nad 20 ppb) a skupina s eozinofily nad 300 buněk/μl.

Pacienti byli randomizováni k léčbě dupilumabem každé dva týdny (QW) nebo placebem přidané k stávající terapii astmatu. Dávka byla stanovena na základě hmotnosti, u dětí do 30 kg byla užitá dávka 100 mg dupilumabu QW, u dětí nad 30 kg tělesné hmotnosti pak 200 mg dupilumabu QW. 273 dětí bylo léčeno dupilumabem, 135 dostávalo placebo. Bližší charakteristiku pacientů ukazuje tabulka 1.

Primárním cílem studie bylo vyhodnocení roční míry těžkých exacerbací astmatu během 52 týdnů studie. Těžká exacerbace byla definována jako ztráta kontroly nad astmatem vyžadující léčbu systémovými kortikosteroidy (SKS) nejméně po dobu tří dnů, hospitalizaci nebo návštěvu pohotovosti vedoucí k užití SKS. Mezi sekundárními endpointy byla zařazena změna prebronchodilatační FEV₁ po 12 týdnech studie, změna v ACQ-7 po 24 týdnech studie (0–6 bodů stupnice, za klinicky relevantní byla pokládána změna o 0,5 bodu) a změna FENO po 12 týdnech studie.

V hodnocené části studijní populace s typem 2 zánětu byla dosažena adjustovaná roční míra těžkých exacerbací astmatu 0,31 (95% CI 0,22–0,42) ve skupině léčené dupilumabem a 0,75 (95% CI 0,54–1,03) ve skupině na placebo. Bylo tak dosaženo relativní redukce rizika exacerbací o 59,3 % ($p < 0,001$).

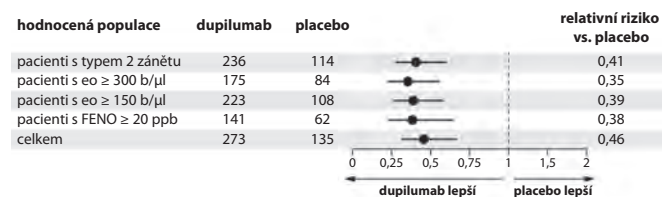
V případě pacientů s hladinou eozinofilů nad 300 buněk/μl byla roční míra exacerbací při léčbě dupilumabem 0,24 (95% CI 0,16–0,35) a na placebo 0,67 (95% CI 0,47–0,95). U této skupiny bylo dosaženo relativní redukce rizika těžkých exacerbací o 64,7 % ($p < 0,001$).

Podíl pacientů, kteří během 52 týdnů studie neměli žádnou exacerbaci, dosáhl ve skupině s dupilumabem 77,1 % a na placebo 59,6 % (hodnoceno pro pacienty s typem 2 zánětu).

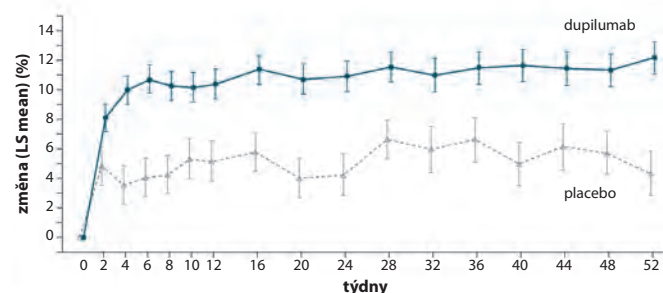
Změna predikované prebronchodilatační FEV₁ se také statisticky významně lišila mezi oběma terapeutickými rameny studie. U pacientů s typem 2 zánětu činil za 12 týdnů studie rozdíl $10,5 \pm 1,01$ % (least-squares mean) při léčbě dupilumabem a $5,3 \pm 1,4$ % na placebo ($p < 0,001$).

Průměrná hodnota skóre ACQ-7 testu klesla za 24 týdnů studie u pacientů léčených dupilumabem o $1,33 \pm 0,05$ bodu a o $1,0 \pm 0,007$ u pacientů na placebo (při hodnocení populace s typem 2 zánětu). Při samostatném hodnocení ve skupině s hladinou eozinofilů nad 300 buněk/μl se jednalo o pokles o $1,34 \pm 0,06$ bodu vs. $0,88 \pm 0,009$ bodu (dupilumab vs. placebo) ($p < 0,001$).

Obr. 1: Roční míra exacerbací ve studii VOYAGE – relativní riziko dupilumab vs. placebo⁴

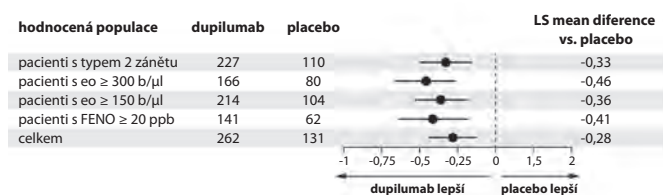


Obr. 2: Změna ppFEV₁ ve studii VOYAGE (u pacientů s typem 2 zánětu)⁴



Frekvence nežádoucích účinků byla v obou ramenech studie podobná (83 % dupilumab, 79,9 % placebo). Nejčastěji se jednalo o virové infekce horních cest dýchacích. Eozinofilie byla zaznamenána u 5,9 % resp. 0,7 % pacientů (dupilumab resp. placebo), většina epizod byla jen dočasným laboratorním nálezem bez klinických symptomů.

Obr. 3: Změna ve skóre ACQ-7 testu ve studii VOYAGE – relativní rozdíl dupilumab vs. placebo⁴



Studie VOYAGE prokázala u dětí ve věku 6–11 let se středně těžkým a těžkým astmatem (a typem 2 zánětu) pod nedostačnou kontrolou, že přidání dupilumabu do terapie vedlo ke klinicky významnému snížení rizika závažných exacerbací astmatu (a tím i nižší nutnosti užití systémových kortikosteroidů), zlepšení plicních funkcí (FEV₁) a kontroly astmatu. Nástup účinku dupilumabu na plicní funkce byl pozorován rychle a přetrval po celou sledovanou 52týdenní léčbu, a to při dobrém bezpečnostním profilu terapie.

Literatura

1. Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněném peru. Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Souhrn údajů o přípravku (online: www.ema.europa.eu) [cit. 30. 6. 2022]
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. Dupilumab v léčbě asthma bronchiale. Další novinky z klinických studií. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 19, 3: 34–35, 2022.
4. Bacharier, L. B., Maspero, J. F., Katelaris, C. H. et al., Liverty Asthma VOYAGE Investigators. Dupilumab in children with uncontrolled moderate-to-severe asthma. N Engl J Med 385, 24: 2230–2240, 2021.
5. Evaluation of dupilumab in children with uncontrolled asthma (VOYAGE). NCT02948959. ClinicalTrials.gov (online: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02948959?term=NCT02948959&draw=2&rank=1>) [cit. 29. 6. 2022]
6. Hutýrová, B. Dupilumab – unikátní způsob léčby zánětu typu 2. Alergie 24, 1: 45–50, 2022.