

KAZUISTIKY Z PEDIATRIE

Kniha byla vydána za laskavé podpory společností:



Taking the walk of life, one life at a time.

Pierre Fabre
DERMATOLOGIE



**Doc. MUDr. Květa Bláhová, CSc.,
Doc. MUDr. Filip Fencel, Ph.D.,
a kolektiv**

KAZUISTIKY Z PEDIATRIE

2., přepracované a doplněné vydání

maxdorf jessenius

Květa Bláhová, Filip Fencel kol.
KAZUISTIKY Z PEDIATRIE, 2., přepracované a doplněné vydání

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuelních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

© Květa Bláhová, Filip Fencel, 2020

© Maxdorf, 2020

Illustrations © Maxdorf, 2020

Cover layout © Maxdorf, 2020

Cover photo (from left to right) © iStockphoto.com / Vadym Terelyuk, © iStockphoto.com / Natali_Mis,

© iStockphoto.com / KatarzynaBialasiewicz

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Edice Medica

Šéfredaktorka: **Mgr. Šárka Mašková**

Jazyková a redakční úprava: **Hana Reslová Dušková, Ing. Veronika Pátková**

Ilustrace: **Jiří Hlaváček**

Sazba: **Blanka Filounková**

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-667-2

HLAVNÍ AUTOŘI

- **Doc. MUDr. Květa Bláhová, CSc.**, Pediatriká klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha
- **Doc. MUDr. Filip Fencl, Ph.D.**, Pediatriká klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

SPOLUAUTOŘI

- **MUDr. Miloš Černý**, Novorozenecké oddělení s JIRP, Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha
- **MUDr. Jan David, Ph.D.**, Pediatriká klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha
- **Prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc.**, Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha
- **MUDr. Radana Kotalová, CSc.**, Pediatriká klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha
- **MUDr. Josef Mališ**, Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha
- **MUDr. Vendula Martinů**, Pediatriká klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha
- **MUDr. Michal Polovinčák**, Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK a FN v Motole, Praha
- **MUDr. Mgr. Tomáš Rosík, Ph.D.**, Dětské oddělení, Oblastní nemocnice Kladno
- **MUDr. Kristina Rücklová, Ph.D.**, Klinika dětí a dorostu 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha
- **MUDr. Veronika Stará**, Pediatriká klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha
- **MUDr. Michaela Šibíková**, Pediatriká klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha
- **Doc. MUDr. Felix Votava, Ph.D.**, Klinika dětí a dorostu 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha
- **Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.**, Pediatriká klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

PŘEDMLUVA

Vybrané kazuistiky z pediatrie jsou určeny jak nemocničním, tak i praktickým pediatrům. Druhé vydání této knihy jsme doplnili o 10 nových kazuistik, několik kapitol z prvního vydání bylo přepracováno ve své kazuistické a zejména teoretické části. Úpravy kapitol reflektují nové poznatky a změny v terapii, které se odehrály od doby prvního vydání knihy.

Naprostá většina demonstrovaných případů se týká problematiky novorozeneckého, kojeneckého a batolecího věku, což je dáno profilem hlavních autorů. Na kojenecká oddělení zpravidla nepřicházejí pacienti již se stanovenou nebo předpokládanou diagnózou k provedení speciálního vyšetření, léčbě či zákroku, ale často s ne úplně jasnou a širokou symptomatologií. Konečné stanovení diagnózy tak závisí na erudici a nasazení ošetřujícího lékaře, spolupráci s kolegy jiných odborností, laboratorním, vyšetřovacím a sesterským zázemím pracoviště.

Jsmo si vědomi faktu, že některé z kazuistik jsou spíše raritní, s jinými se však mohou setkat pediatři i v každodenní praxi. Každý případ je doplněn teoretickou částí s diferenciálnědiagnostickou rozvahou, řadou schémat, tabulek, obrazovou dokumentací a též krátkou diskusí. Na závěr jsou pak uvedeny stručné, nicméně recentní literární odkazy. Především na neobvyklých diagnózách dokumentujeme, jaká vyšetření, zákroky a léčebné možnosti jsou u pacientů nejnižších věkových kategorií s úspěchem možné a proveditelné. Na druhé straně jsou však stále diagnózy končící letálně.

V každodenní praxi ale nejde jen o ryze medicínské téma. Stále častěji je nutné zamýšlet se nad pacientem i z hlediska etického a psychologického. Jsou to např. osudy dětí drogově závislých rodičů, zahajování dialyzační léčby u novorozenců s mnohočetnými vadami, indikace k transplantacím orgánů atp. To vše vyžaduje opakované rozhovory s rodiči, rodinami, ne vždy je akceptováno, že i v dnešní době jsou u některých diagnóz léčebné možnosti limitované.

Optimisticky však doufáme, že stejně jako nás, tak i čtenáře z řad pediatrů některé z případů zaujmou, snad i poučí a budou jim určitou inspirací v jejich práci.

OBSAH

Předmluva	7
-----------	---

I. NEFROLOGIE

1	Hemolyticko-uremický syndrom (K. Bláhová)	13
2	Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS) asociovaný s pneumokokovou infekcí (T. Rosík)	23
3	Atypický hemolyticko-uremický syndrom s poruchou komplementu (M. Šibíková)	28
4	Multicystická dysplazie ledviny (K. Bláhová)	34
5	Chlopeň zadní uretry (K. Bláhová)	40
6	VACTERL/VATER asociace (syndrom) (K. Bláhová)	48
7	Intrathorakální ektopie ledviny (K. Bláhová)	55
8	Kongenitální nefrotický syndrom (F. Fencel)	61
9	Lithiem indukovaný nefrotický syndrom (J. Zieg)	66
10	Renální tubulární acidóza (T. Rosík)	69
11	Selhání ledvin na podkladě perinatální asfyxie (F. Fencel)	75

II. GASTROENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE

12	Syndrom krátkého střeva (F. Fencel)	87
13	Duplikatura duodena (K. Bláhová)	96
14	Alergická kolitida kojených dětí (K. Bláhová)	103
15	Progresivní familiární intrahepatální cholestáza 2. typu (R. Kotalová)	108
16	Alagilleův syndrom (M. Šibíková, R. Kotalová)	113

III. DERMATOLOGIE

17	Ecthyma gangrenosum (K. Bláhová)	121
18	Bulózní epidermolýza (K. Bláhová)	126
19	Erythema nodosum (J. David)	132

IV. KARDIOLOGIE, CÉVNÍ PROBLEMATIKA

20	Recidivující perikarditida (V. Stará)	139
21	Hypertrofická kardiomyopatie (V. Stará).	146
22	Srdeční postižení u Friedreichovy ataxie (V. Stará)	152
23	Mid-aortic syndrom (K. Bláhová).	157
24	Trombóza ledvinné a dolní duté žíly u novorozence (M. Polovinčák).	162
25	Infantilní hemangiomatóza kůže a jater (J. Mališ)	168
26	Kawasakiho syndrom (V. Stará).	177
27	Polyarteriitidis nodosa (J. David, K. Rücklová, P. Doležalová)	186

V. PNEUMOLOGIE

28	Hemoptýza (F. Fencel).	193
29	Primární ciliární dyskineze (V. Martinů, J. David)	203

VI. ENDOKRINOLOGIE, VROZENÉ VADY METABOLISMU

30	McCuneův-Albrightův syndrom (F. Fencel)	213
31	Idiopatická infantilní hyperkalcemie (F. Fencel).	221
32	Tyrosinemie (F. Fencel)	228
33	Kongenitální adrenální hyperplazie s virilizací genitálu u novorozence (J. David, F. Votava)	236
34	Hyperinzulinismus (M. Šibíková)	242
35	Glykogenóza I (M. Šibíková)	247

VII. VARIA

36	Histiocytóza z Langerhansových buněk (F. Fencel)	257
37	Novorozenecký abstinencií syndrom (F. Fencel)	267
38	Rabdomyolýza (J. David)	275
	Přehled použitých zkratk	284
	Medailonky hlavních autorů	288
	Rejstřík	290

I.

NEFROLOGIE

1 HEMOLYTICKO-UREMICKÝ SYNDROM

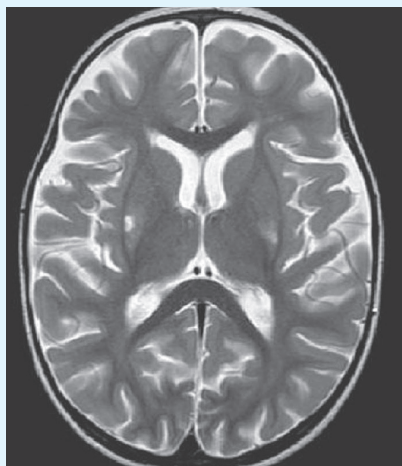


KAZUISTIKA

Sedmnáctiměsíční dívka s nevýznamnou rodinnou anamnézou se narodila z druhé fyziologické gravidity s porodní hmotností 3200 g a délkou 49 cm, poporodní adaptace proběhla bez komplikací, psychomotorický vývoj byl zcela v normě, závažněji nemocná nebyla, očkování podstoupila řádně podle kalendáře. Ve věku 17 měsíců se objevily řídké stolice, zprvu byla zvažována možná souvislost s prořezávající se denticí. Po 3 dnech se projevila zvýšená únavnost, spavost, nechutenství, stolice byly nadále četnější, navíc již s příměsí hlenu a krve. Pro uvedenou symptomatologii byla pacientka hospitalizována ve spádové nemocnici, kde ve stolici kultivačně zachytili Salmonellu enteritidis (výsledek vyšetření však následně nebyl doložen). Pátý den od začátku onemocnění zahájili perorální antibiotickou léčbu (trimetoprim + sulfametoazol). Další den progredovala neurologická symptomatologie – zvýšená únavnost, „vrávorání k levé straně“, občas stočení levého oka laterálně, navíc přestávala reagovat na oslovení. Následoval akutní překlad na dětské oddělení krajské nemocnice, v té době se rozvinula anurie. Základní laboratorní vyšetření odhalila hemolytickou anemii s nálezem zvýšeného počtu schistocytů, trombocytopenii, vysokou hladinu laktátdehydrogenázy (LDH), urey, kreatininu a mírně zvýšené hodnoty jaterních enzymů. Pro susp. hemolyticko-uremický syndrom (HUS) byla pacientka přeložena na naše pracoviště.

Při přijetí byla pacientka subfebrilní, apatická, zcela anurická, s mírně prosáknutým podkožím, trvaly vodnaté stolice s příměsí krve. Kůže byla anikterická, s patrnými ojedinělými petechiemi. Patologické hodnoty vstupních vyšetření: erytrocyty $2,67 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 72 g/l, trombocyty $40 \times 10^9/l$, schistocyty 47 promile, AST 2,54 $\mu\text{kat}/l$, ALT 5,64 $\mu\text{kat}/l$, urea 19,8 mmol/l, kreatinin 324 $\mu\text{mol}/l$, kyselina močová 693 $\mu\text{mol}/l$, LDH 54,08 $\mu\text{kat}/l$, CRP 73 mg/l. Hladina kalia byla spíše na dolní hranici normy (příjmy v předchorobí), rovněž koagulační vyšetření až na vysoké D-dimery (2459 ng/ml) nevykazovalo patologii.

Byl založen centrální žilní katétr (nutnost parenterální výživy) a zahájena peritoneální dialýza (PD). Následující den při probíhající PD došlo ke zhoršení neurologického nálezu ve smyslu zvýšené spavosti, je vyjádřen paleocerebelární syndrom, paréza VI. a VII. hlavového nervu vlevo, lehce zhoršená levostranná hybnost končetin. EEG s normálním nálezem, oční vyšetření



Obr. 1.1 Hemorragicko-ischemické změny především v oblasti bazálních ganglií (nucleus putamen) na magnetické rezonanci mozku pacientky s hemolyticko-uremickým syndromem



Obr. 1.2 Reziiduální neurologické postižení u pacientky po prodělaném hemolyticko-uremickém syndromu po krvácení do oblasti bazálních ganglií

prokázalo bilaterální retinální krvácení (obraz retinální mikroangiopatie). Na magnetické rezonanci (MRI) mozku byly patrné hemorragicko-ischemické změny především v oblasti bazálních ganglií (nucleus putamen), částečně i v oblasti vermis (obr. 1.1). V dalším průběhu se neurologický obraz zlepšoval, během prvního týdne dialýzy se přechodně objevila hypertenze (spíše volumová), systola maximálně do 140 torr. Celková doba anurie trvala 18 dní, dialýza byla prováděna celkově 3 týdny. V době ukončení dialýzy se normalizovaly laboratorní nálezy (erytrocyty $4,90 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 141 g/l, trombocyty $232 \times 10^9/l$, schistocyty 0 promile, AST 0,41 μ kat/l, ALT 0,30 μ kat/l, urea 5,4 mmol/l, kreatinin 48 μ mol/l, LDH 4,23 μ kat/l). Přechodná proteinurie 145 mg/mmol kreatininu poklesla na hodnotu 42,8 mg/mmol kreatininu (mikroalbuminurie 25,46 mg/mmol kreatininu). Jako renoprotektivní medikace podáván trvale ACE inhibitor (ramipril). Renální funkce i hodnoty krevního tlaku byly nadále v mezích normy. Neurologická symptomatologie odeznívala i přes rehabilitaci velice pozvolna, v podstatě v průběhu následujících pěti let. Vizus levého oka je výrazně snížen v důsledku mikroangiopatického postižení retiny. Celkově je psychomotorický vývoj pacientky zcela v mezích normy, intelektuální výkony jsou spíše nadprůměrné. Se souhlasem rodičů je použita fotografie demonstrující reziiduální neurologické postižení, postupně ustupující (obr. 1.2).

TEORIE

V roce 1955 Gasser se spolupracovníky popsal poprvé toto onemocnění u pěti kojenců a malých dětí. Definoval je jako akutní selhání ledvin, trombocytopenii a hemolytickou anemii. Klasická forma hemolyticko-uremického syndromu (D+HUS) je označována jako idiopatický, epidemický HUS s charakteristickým prodromálním stadiem průjmů (diarea +).

D+HUS se vyskytuje především u dětí nižších věkových kategorií, mladších než 3 roky, téměř nikdy u novorozenců. Publikované incidence na 100 000 dětí do 15 let věku v západní Evropě, Severní Americe i v České republice jsou: 0,28 (Itálie), 0,7 (Rakousko), 1,4 (Česká republika), 1,44 (Kanada), 1,6–1,74 (USA). Vztaženo na věk do 5 let je pak uváděna incidence v těchto regionech od 2–3 dětí na 100 000 ročně.

Spojení mezi D+HUS a kmeny *Escherichia coli* označované synonymy shiga toxin produkující *E. coli* (STEC) O157:H7, O111, O26 a dalších bylo poprvé dokumentováno Karmalim se spolupracovníky. V následujících

■ Tabulka 1.1 Přehled některých epidemií D+HUS vyvolaných STEC (VTEC)

Země	VTEC sérotyp	Počet případů	Počet hospitalizací	Počet případů HUS	Počet úmrtí	Vehicleum přenosu
USA (Washington, Idaho, Nevada, Kalifornie, 12/1992–1/1993)	O157:H7	732	195	55	4	hamburgery
Velká Británie (Lothian, Skotsko, 5/1994)	O157:H7	> 100	1/3 případů	9	1	pasterizované kravské mléko
Austrálie (Adelaide, 1–2/1995)	O111:H–	> 200	nezjištěno	22	0	nevařené, polosuché fermentované párky
Japonsko (Sakai City, 7/1996)	O157:H7	8576	606	106	3	výhonky bílé ředkve
Německo (Sasko, 5/2011)	O104:H4	3816		854 (22 %!)	54	pískavice – „řecké seno“

letech klinické a epidemiologické studie z různých oblastí světa potvrdily, že STEC jsou hlavními původci D+HUS. K dosud nejzávažnějšímu epidemickému výskytu došlo v roce 2011 v Německu, infikovaných bylo více než 4000 pacientů, z nichž u 900 se rozvinul HUS, 54 pacientů zemřelo. Infekčním agens byl vysoce virulentní kmen *E. coli* O104:H4 (tab. 1.1).

Přirozeným rezervoárem STEC je především hovězí dobytek (jejich živací trakt, výkaly), *E. coli* O157:H7 byla však izolována i od ovcí, koz, prasat, koní, vysoké zvěře. Analýza dat z epidemií prokázala, že k nejčastějšímu přenosu na člověka dochází po požití kontaminované potravy a vody (k přenosu může dojít i kontaktem s rezervoárovými zvířaty), spíše výjimečně dochází k přenosu interpersonálnímu.

Klinický obraz, laboratorní nálezy u D+HUS

Pro prodromální stadium D+HUS je charakteristická přítomnost průjmů. Gastrointestinální symptomy předcházejí plně rozvinutému onemocnění (4–6 dní), výjimečně po nich může následovat i krátké bezpříznakové období. Hemoragická kolitida se projevuje bolestí břicha, vodnatým průjmem, často s příměsí krve, někdy s poruchami pasáže, prolapsem rekta, invaginací, v ojedinělých případech může dojít až k perforaci střeva. Plně rozvinutý HUS je charakterizován náhle vzniklou anémií s nápadnou bledostí, často dušností. Je přítomen subikterus až ikterus, tendence ke krvácení do kůže. Renální symptomy zahrnují mikro- či makrohematurii, proteinurii (občas nefrotického typu), oligurii až anurii, v další fázi onemocnění polyurii. Jsou přítomny edémy, hypertenze (zpočátku spíše volumová), která spolu s možným (spíše však ojedinělým) výskytem myokarditidy či perikarditidy může vyústit v srdeční selhání. Symptomatologie postižení centrálního nervového systému různého stupně (sommolence, apatie, zvýšená dráždivost, epileptiformní křeče, kóma) se vyskytuje až u 50 % pacientů. Závažná CNS symptomatologie (na které se podílí hyponatremie, možný edém mozku, mikroangiopatické léze v CNS, vlastní působení toxinu, uremie) pak koreluje s tíží onemocnění a je i jedním z negativních prognostických faktorů dalšího vývoje.

Z výsledků rutinně prováděných laboratorních vyšetření stojí v popředí pokles hemoglobinu, jeho hodnota se obvykle pohybuje v rozmezí 50–100 g/l, může však klesnout i pod hodnotu 50 g/l. Nález schistocytů (2–10 %) a helmicovitých buněk v periferní krvi svědčí pro fragmentaci erytrocytů. Počet retikulocytů bývá většinou zvýšen. Průkazným nálezem hemolýzy je zvýšená hodnota LD a nízký či nedetekovatelný haptoglobin. Nekonjugovaná hyperbilirubinémie mírného stupně je častá. Trombocyto-

penie, která je odrazem intravaskulární koagulopatie, se obvykle pohybuje v hodnotách $30\text{--}100 \times 10^9/l$. Trombocytopenie pod $20 \times 10^9/l$ a méně může způsobit krvácení. Koagulační testy jsou obvykle normální, stejně tak i Coombsův test je negativní. Přítomna bývá leukocytóza. Při typickém průběhu D+HUS jsou dalšími laboratorními nálezy hyperazotemie (zvýšená hladina urey, kreatininu), může být přítomna hyperkalemie, ale i hodnoty kalía v mezích normy (ztráty kalía stolicí v prodromálním stadiu), diluční hyponatremie, metabolická acidóza, hyperfosfatemie, hypokalcemie, hypertriglyceridemie, hyperurikemie, hypoalbuminemie, mírná elevace jaterních transamináz, amylázy, lipázy, hyperglykemie. Při zachovalé diuréze hematurie, proteinurie.

Mikrobiologická diagnostika

Při podezření na infekci jde především o rychlou izolaci STEC kmenů (kultivace na MacConkeyho agaru, detekce antigenů metodou ELISA). V další fázi je to pak detekce genů odpovědných za produkci shiga toxinů 1, 2 metodou PCR (Stx1 a Stx2). Toto vyšetření provádí většinou již specializovaná laboratoř, klinický význam má především průkaz virulentnějšího typu toxinu – Stx2. Při hromadném výskytu onemocnění, či dokonce při epidemickém výskytu je vhodná i spolupráce s veterinárními lékaři pro odhalení rezervoáru infekce.

Patogeneze

Po expozici STEC dojde k jeho kolonizaci a adhezi na enterocyty v tenkém i tlustém střevě. STEC produkují dva odlišné typy toxinu, shiga toxin-1 (Stx1) a shiga toxin-2 (Stx2 je více potentní). Toxin je složen z enzymaticky aktivní podjednotky A a několika vazebných podjednotek B, které zprostředkují vazbu toxinu ke specifickým receptorům. Stx přechází přes střevní sliznici do systémové cirkulace, kde dochází k vazbě na polymorfonukleáry, ale i na erytrocyty (P1 antigen erytrocytární membrány), destičky, monocyty. Z cirkulace se Stx dostává k cílovým orgánům (již za 2 hodiny po požití), kde se váže na tzv. Gb3 receptory endotelových buněk (Gb3 receptor – globotriaosylceramid receptor). Již za 30 minut po vazbě k endotelovým buňkám (v ledvinách, CNS, pankreatu a jiných parenchymových orgánech) dojde k inaktivaci ribozomů, následně k inhibici proteosyntézy a apoptóze. Postižení endotelu pak spouští kaskádu dalších reakcí: je snížena produkce prostacyklinu (PGI₂ – má vazodilatační účinky, inhibuje agregaci a adhezi trombocytů), zvyšuje se lokální koncentrace zánětlivých cytokinů (např. IL-1, IL-2), dále tumor nekrotizující faktoru (TNF-alfa) a transformujícího

růstového faktoru-beta1 (TGF-beta1). Je snížena syntéza NO, naopak zvýšeně jsou uvolňovány protrombotické faktory, jako např. inhibitor aktivátoru plazminogenu, trombomedulin a jiné. Dalším důsledkem dysfunkce vaskulárního endotelu je uvolnění neobvykle velkých multimerů von Willebrandova faktoru (vWF) do cirkulace. Výsledkem výše popsaných změn je trombotická mikroangiopatie (zduření endotelu s rozšířením subendoteliálního prostoru, fibrinoidní nekróza stěny arteriol, přítomnost hyalinních trombů, organizace trombů především v aneuryzmatických úsecích), která v případě ledvin vede k akutnímu selhání ledvin.

I když mutace v regulačních genech komplementu jsou spojeny s atypickou formou HUS, k výrazné dysregulaci komplementu dochází též u D+HUS (Stx váže faktor H, dochází k alternativní cestě aktivace komplementu).

Léčba symptomatická

Ke standardním léčebným postupům patří:

1. Úprava vnitřního prostředí: dosažení negativní vodní a sodíkové bilance (hyperhydratace je často zvládnutelná až dialýzou), úprava případné hyperkalemie (iontoměniče, beta-2-mimetika, dialýza), hyperfosfatemie (dialýza, iontoměniče – u dětí nejnižších věkových kategorií se běžně neužívají), hypokalcemie (perorální či parenterální substitute).
2. Krevní převody: korekce anemie (většinou až při poklesu hemoglobinu pod 60 g/l), podání trombocytárního náplavu (při poklesu trombocytů pod 20, resp. $10 \times 10^9/l$), jsou-li přítomny projevy krvácení, a především když je v této situaci plánován invazivní výkon (zavedení centrálního žilního katétru, PD katétru). Aplikace erythropoetinu v akutní fázi je alternativním či spíše krajním řešením v případě, že rodiče z náboženských důvodů krevní převod odmítají.
3. Léčba hypertenze a léčba křečí podle běžných terapeutických schémat.
4. Dialyzační léčba: Kritéria zahájení dialyzační léčby odpovídají obecným požadavkům u dítěte s akutním selháním ledvin (kalium vyšší než 7 mmol/l, urea vyšší než 35 mmol/l, anurie či výrazná oligurie s diurézou pod 0,5 ml/kg/h trvající déle než 72 hodin, pomocným kritériem je pokles pH krve pod 7,2). Bez ohledu na tato kritéria se dialyzační léčba (event. hemodiafiltrace) zahajuje při klinických známkách edému plic a mozku. Ve srovnání s ostatními příčinami akutního selhání ledvin je u HUS tendence zahajovat dialyzační léčbu spíše dříve. Volba mezi peritoneální dialýzou (PD) a hemodialýzou (HD) je dána věkem dítěte. U kojenců a batolat je preferována PD.

5. Zajištění optimálního stavu výživy: dostatečné kalorické zajištění pacienta s akutním selháním ledvin zlepšuje jeho pozdní prognózu. Vzhledem k alteraci GIT je zpočátku výhodné upřednostnit výživu parenterální cestou.

Specifická léčba

Podle výsledků multicentrických studií není podávání antikoagulancií, antiagregancií a fibrinolytik opodstatněné. Použití heparinu se omezuje na případy s klinickými známkami diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC). Antibiotická léčba gastroenteritidy v akutní fázi onemocnění není doporučována. Recentní *in vitro* studie prokázaly, že např. minimální inhibiční koncentrace ciprofloxacinu a trimetoprimu vedly naopak ke zvýšené produkci Stx. Jediná práce japonských autorů vykazuje určitý efekt p. o. léčby fosfomycinem zahájené záhy po začátku onemocnění.

Podávání imunoglobulinů (představa o možném vyvázání endotelových receptorů) není vzhledem k rychlé vazbě toxinu opodstatněné, pro aplikace prostacyklinu nejsou k dispozici výsledky větších studií. Perorální podávání absorbentů na bázi syntetického analogu Gb3 receptoru (SYNSORB PK) nevykázalo jednoznačný efekt.

V souvislosti s rozsáhlou epidemií D+HUS v Německu v roce 2011 a při poznatech, že i u D+HUS dochází k alternativní aktivaci komplementu, byla u nejtěžších případů D+HUS podána monoklonální protilátka eculizumab s příznivým efektem na další průběh onemocnění. Eculizumab je humánní monoklonální protilátka, která navázáním se na C5 složku komplementu brání aktivaci terminálního úseku komplementu (C5b-9). Tedy blokuje alternativní aktivaci komplementu. Podání je indikováno u D+HUS (STEC HUS) se závažným průběhem, především s CNS symptomatologií.

DISKUSE

Extrarenální postižení je v časném stadiu HUS nejčastější příčinou úmrtí (mortalita u D+HUS obecně se udává do 5 %) a zhoršuje i dlouhodobou prognózu. Jde o postižení gastrointestinálního traktu (kolitida, invaginace, prolaps rekta, perforace střeva), přítomna může být akutní pankreatitida, endokrinní i exokrinní insuficience pankreatu, hepatomegalie s elevací transamináz; 30–50 % pacientů má projevy postižení CNS různého stupně (při krvácení do CNS bývá nejčastěji postižena oblast bazálních ganglií)

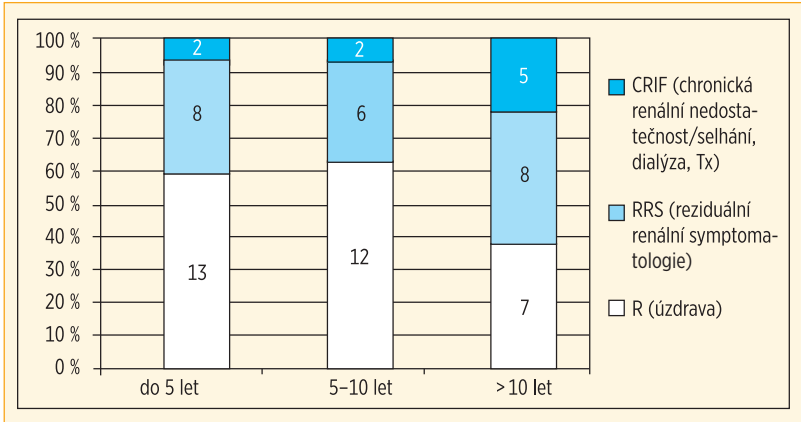
(obr. 1.3). Následkem trombotické mikroangiopatie může v ojedinělých případech dojít i ke změnám v myokardu (kardiomyopatie), ke kožním projevům (petechie, purpury), postižení svalů (rabdomyolýza), očí (mikroangiopatické změny sítnice), parotické žlázy, ovaríí, nadledvin. Postižení plic je spíše vzácné.

Vysoká prevalence vzniku renálního postižení s odstupem i několika let (10–15 let) po úspěšné léčbě akutní fáze onemocnění přiměla řadu autorů určit potenciální prognostické ukazatele v akutní fázi, které by mohly s pozdější alterací renálních funkcí souviset. Jsou to: věk pacientů (nižší věk je spojen s lepší prognózou), délka anurie (více než 8 dní), délka trvání trombocytopenie, délka dialyzační léčby (více než 4 týdny), závažná CNS symptomatologie, perzistující hypertenze. Metaanalytická studie kanadských autorů z roku 2003 porovnávala výsledky 49 studií z 18 zemí z let 1950–2001, což představovalo soubor 3476 pacientů po D+HUS. Dvacet pět procent pacientů vykazovalo při dlouhodobém přežití závažnou renální symptomatologii, negativním prognostickým ukazatelem byla jednoznačně CNS symptomatologie. Výsledky vyšetření renálních funkcí po 5 letech, 5–10 letech a více než 10 letech po akutní fázi HUS u souboru 23 dětí z ČR jsou zobrazeny na obrázku 1.4. Z těchto důvodů je nutné pacienty i po klasické formě HUS dlouhodobě dispenzarizovat.

Případ 17měsíční dívky s hemolyticko-uremickým syndromem je typický svým předchorem, nicméně deklarované etiologické agens ze spádové nemocnice (*Salmonella enteritidis*) je v souvislosti s rozvojem D+HUS spíše nepravděpodobné, doložené nebylo. Je možné, že případný STEC kmen se nepodařilo detekovat (úspěšnost izolace kmenů je obecně asi 85 %, navíc byl podáván Sumetrolim, který mohl záhyt etiologického agens ovlivnit). Důvodem pro zahájení dialýzy byla v tomto případě především již 3 dny trvající anurie (azotemie nebyla extrémní, hladiny kalia zůstávaly na dolní hranici normy), anurie byla spíše delší. Nejzávažnější komplikací průběhu onemocnění bylo neurologické postižení ve smyslu mikroangiopatických



Obr. 1.3 Sekční nálezy po těžkém krvácení do CNS u jiného pacienta s hemolyticko-uremickým syndromem



Obr. 1.4 Výsledky vyšetření renálních funkcí po 5 letech, 5–10 letech a více než 10 letech po akutní fázi D+HUS u souboru 23 dětí z ČR (Převzato z: Bláhová K, Janda J, Kreisinger et al. Long-term follow-up of Czech children with D+hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002, 17: 400–403)

změn a krvácení v oblasti bazálních ganglií. Reziduální neurologická symptomatologie je v současné době vyjádřena v podobě retinálního poškození, renální funkce jsou uspokojivé, dlouhodobé sledování (především kontrola proteinurie a krevního tlaku) je však nezbytné.

Literatura

1. Bielazsewska M, Mellmann A, Zhang W et al. Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of hemolytic uremic syndrome in Germany 2011: a microbiological study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 671–676.
2. Bláhová K, Janda J, Kreisinger et al. Long-term follow-up of Czech children with D+hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 400–403.
3. Garg AX, Suri RS, Barrowman N et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 2003; 290: 1360–1370.
4. Gasser C, Gautier E, Steed A et al. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr* 1955; 85: 905–909.
5. Karmali MA, Patric M, Lim C et al. The association between idiopathic hemolytic-uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1985; 151: 775–782.
6. Kielstein JT, Beutel G, Fleig S et al. Collaborators of the DGIN STEC-HUS registry. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-

- toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3807–3815.
7. Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V et al. Eculizumab in severe shiga-toxin-associated HUS. *N Eng J Med* 2011; 364: 2561–2563.
 8. McGannon CM, Fuller Ca, Weiss A. Different classes of antibiotics differentially influence Shiga toxin production. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3790–3798.
 9. Morigi M, Galbusera M, Gastoldi S et al. Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis. *J Immunol* 2011; 187: 172–180.
 10. Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L et al. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 2097–2105.
 11. Theobald I, Kuwertz-Broking E, Schiborr M et al. Central nervous system involvement in hemolytic-uremic syndrome. *Nephron* 2002; 92: 363–368.
 12. Yoshioka K, Yagi K, Moriguchi N. Clinical features and treatment of children with hemolytic uremic syndrome caused by enterohemorrhagic *Escherichia coli* O 15:H7 infection: experience of an outbreak in Sakai City, 1966. *Pediatr Inf* 1999; 41: 223–227.