

3  
2018/157

VYDÁVÁ  
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ  
SPOLEČNOST  
J. E. PURKYNĚ



# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

## Z OBSAHU:

Celiakie dětí a dospívajících [Frühauf P. et al.](#)

Periodické horečky a jiná autoinflamatorní onemocnění  
[Fingerhutová Š. et al.](#)

Diagnostika a léčba dětí s akutními křečemi na pediatrické  
jednotce intenzivní péče [Klement P, Hříděl J.](#)

Prenatální diagnostika chromosomových aberací v České  
republice: aktuální data a významné trendy [Šípek A jr. et al.](#)

Moderní metody v diagnostice a výzkumu genetických  
příčin vzácných onemocnění [Kmoch S., Zeman J.](#)

Horizontální přenos genetické informace a jeho význam  
pro vznik antibiotické rezistence [Bencko V., Šíma P.](#)

Uzlinový syndrom u nemoci z kočičího škrábnutí  
dětí a dospělých [Hozáková L. et al.](#)

Elektronické vyvolávací systémy nejsou nezbytným  
opatřením k ochraně osobních údajů ve zdravotnictví  
[Navrátil J. et al.](#)

Čeští lékaři a manifest 2000 slov [Jindra J.](#)

# Cena J. E. Purkyně pro profesora Pavla Pafka

Cena J. E. Purkyně, nejvyšší pocta, kterou uděluje předsednictvo ČLS JEP vybrané osobnosti české medicíny za mimořádné zásluhy o rozvoj oboru a přínos lékařské obci, letos byla udělena emeritnímu přednostovi 3. chirurgické kliniky 1. LF UK a FN Motol prof. MUDr. Pavlu Pafkovi, DrSc. Z rukou předsedy ČLS JEP prof. MUDr. Štěpána Svačiny, DrSc., ji převzal 20. června 2018 v rámci jubilejního 60. Purkyňova dne konaného tradičně v Saturnově sálu na zámku v Libochovicích, rodišti Jana Evangelisty Purkyně.

Profesor Pafko byl vyznamenán na návrh České chirurgické společnosti ČLS JEP jako vynikající chirurg, všeobecně uznávaná a respektovaná osobnost a mimořádná autorita, jež přesahuje hranice svého oboru i medicíny obecně.

V úvodní prezentaci, kterou připravil docent Karel Havlíček ve spolupráci s rodinnou oceněného, si přítomní mohli projít „života běh“ Pavla Pafka prostřednictvím snímků z jeho osobního i profesního života, takřka beze slov, s podkresem profesorovy oblíbené hudby. Představily jej nejen v roli chirurga, učitele, přednášejícího či kolegy, ale též sportovce, cestovatele, syna, manžela, otce i dědečka a v neposlední řadě jako osobnost veřejně – kulturně i společensky – činnou.

V rámci odborné části setkání profesor Robert Lischke, jakožto nástupce prof. Pafka v čele 3. chirurgické kliniky 1. LF UK a FN Motol, prezentoval program transplantace plic v Česku, který je emblematický právě pro toto pracoviště. Od nelehkých začátků v 90. letech, u nichž stál právě oceněný, až po současné úspěchy a výrazný nárůst počtu výkonů i zlepšení prognózy pacientů. Několik vystupujících v této souvislosti vyzdvihlo fakt, že prof. Pafko je vzácným příkladem šéfa, který si nejen dovedl vychovat kvalitního pokračovatele ve své práci, ale zároveň udržet přátelský vztah mezi emeritním a současným přednostou.

Předseda České chirurgické společnosti ČLS JEP profesor Zdeněk Kala se následně zaměřil na další oblast, v níž Pavel Pafko vynikl, totiž chirurgii trávicího ústrojí. Shrnuje její vývoj a pokroky včetně proměny spektra výkonů, jež přichází mj. s rozvojem endoskopických a dalších nechirurgických postupů.

Pozdravil oceněného přijela i delegace Slovenskej chirurgickej spoločnosti. Profesor Juraj Pechan se ve své přednášce věnoval provázanosti české a slovenské medicíny (a zvláště chirurgie) i v kontextu oslav 100 let vzniku společného



Foto: archiv ČLS JEP

státu Čechů a Slováků. Zdůraznil zásluhy českých lékařů o vznik a rozvoj univerzitní výuky medicíny na Slovensku v jejich nelehkých počátcích. Slovenské kořeny Pavla Pafka, rodáka z Bratislavy, jsou ostatně jen dalším dokladem provázanosti mezi oběma státy s tím, že nadstandardní spolupráce pokračuje i po rozdělení Československa (mezi jinými např. v oblasti transplantologie).

Na závěr slavnostního dopoledne se ujal slova sám profesor Pafko. Ve své řeči se jednak zamyslel nad současným postavením chirurgie, která se dle jeho slov z role „královny“ oboru a výsluní slávy stahuje zpět do stínu a přenechává místo u řady diagnóz a indikací nechirurgickým oborům (díky prudkému rozvoji méně invazivních katetrizačních či endoskopických a dalších zákroků). Výraznou roli v proměně chirurgie má také biomedicínské poznání postupující stále více na buněčnou a molekulární úroveň a rozvoj terapeutických modalit

založených na těchto výzkumech. Pro klasické „ořezávání orgánů“ je tak čím dál méně prostoru. Vedle toho prof. Pafko připomněl i trend výrazné feminizace lékařství (včetně stále více převažujícího počtu studentek v aktuálních ročnících medicíny) s tím, že chirurgie je pro většinu z nich méně atraktivní volbou z rodinných i profesních důvodů.

Ve druhé části své řeči se pak oceněný zamýšlel nad postavením vědy a vědecké práce v medicíně, respektive nad tím, co vlastně skutečná vědecká práce je a co nikoliv. Jako nešvar současnosti uvedl „přepublikovanost“ a tlak na kvantitu publikací místo kvality. Tato situace dle jeho slov vede jednak k „popisnosti“ (tedy jen popisování vlastní práce lékaře, nikoliv nacházení nových souvislostí a skutečných objevů), dále k opakování stále téhož, pouze jinými slovy, v různých periodikách a nakonec k pouhému kompilování již známých faktů. Na závěr ilustroval několika příklady, že ne každý dobrý lékař musí být nutně i dobrým vědcem a naopak, kvalitní badatel nemusí být příliš použitelný pro praktickou medicínu.

Slavnostní ráz akce umocnil klavírista Martin Levický, jenž v několika krátkých hudebních vystoupeních nechal zaznít skladby Roberta Schumanna a Fryderyka Chopina. Pro účastníky byla též připravena prohlídka libochovického zámku.

**Martin Čermák**

VYDÁVÁ  
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ  
SPOLEČNOST  
J. E. PURKYNĚ



# ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

## VEDOUcí REDAKTOR

**MUDr. Petr Sucharda, CSc.**

3. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

## REDAKČNÍ RADA

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.  
předseda redakční rady  
3. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. RNDr. Jiří Beneš, CSc.  
Ústav biofyziky 1. LF UK  
Salmovská 1, 120 00 Praha 2

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.  
Interní ambulantní oddělení - osteocentrum,  
Ústřední vojenská nemocnice  
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.  
3. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA  
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní  
medicíny (KARIM) 2. LF UK a FNM a IPVZ  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

MUDr. Otto Herber  
Ordinace praktického lékaře pro dospělé  
Nerudova 686, 278 01 Kralupy nad Vltavou

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.  
2. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.  
Osteocentrum LF UK a FNHK  
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.  
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN  
Ke Karlovu 11, 128 01 Praha 2

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.  
3. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

MUDr. Alena Šteflová, Ph.D., MPH  
Ministerstvo zdravotnictví ČR  
Palackého nám. 4, 128 01 Praha 2

prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.  
Farmakologický ústav 2. LF UK  
Plzeňská 221/130, 150 00 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA  
Klinika dětské a dospělé ortopedie  
a traumatologie 2. LF UK a FNM  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.  
Ústav lékařské biochemie a laboratorní  
diagnostiky 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

## Editorial

Zeman J. Děti a digitální média .....

## Původní práce

Klement P, Hřídel J. Diagnostika a léčba dětí s akutními křečemi na pediatrické jednotce intenzivní péče .....

Šípek A jr. et al. Prenatální diagnostika chromosomových aberací v České republice: aktuální data a významné trendy .....

Hozáková L. et al. Uzlínový syndrom u nemoci z kočičího škrábnutí dětí a dospělých .....

## Přehledové články

Frühauf P. et al. Celiakie dětí a dospívajících .....

Fingerhutová Š. et al. Periodické horečky a jiná autoinflatorní onemocnění .....

Kmoch S., Zeman J. Moderní metody v diagnostice a výzkumu genetických příčin vzácných onemocnění .....

Bencko V., Šíma P. Horizontální přenos genetické informace a jeho význam pro vznik antibiotické rezistence .....

## Aktualita

Navrátil J. et al. Elektronické vyvolávací systémy nejsou nezbytným opatřením k ochraně osobních údajů ve zdravotnictví .....

## Dějiny lékařství

Zeman J., Zeman L. Pohled do historie zdravotní péče o děti v Praze .....

Jindra J. Čeští lékaři a manifest 2000 slov .....

Čech P. Georges Jean Franz Köhler (1946–1995) .....

Osobní zprávy .....

## Editorial

Zeman J. Children and digital media .....

## Original articles

Klement P, Hřídel J. Diagnostics and treatment of children with acute seizures on paediatric intensive care unit .....

Šípek A jr. et al. Prenatal diagnostics of chromosomal aberrations in the Czech Republic: current data and important trends .....

Hozáková L. et al. Lymph node syndrome associated with cat scratch disease in children and adults .....

## Review articles

Frühauf P. et al. Celiac disease in children and adolescents .....

Fingerhutová Š. et al. Periodic fevers and other autoinflammatory diseases .....

Kmoch S., Zeman J. Modern methods in diagnostics and research of molecular bases of rare diseases .....

Bencko V., Šíma P. A horizontal transmission of genetic information and its importance for development of antibiotics resistance .....

## Hot news

Navrátil J. et al. Queue management systems are not a necessary measure for the protection of personal data .....

## History of medicine

Zeman J., Zeman L. Short view on origins of paediatric health care in Prague .....

Jindra J. Czech physicians and the 2000 words manifesto .....

Čech P. Georges Jean Franz Köhler (1946–1995) .....

Personal news .....

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z. s., Praha 2018

## ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Online verze časopisu na: [www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych](http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych)

Registrací získáte přístup k plné on-line verzi časopisu a do jeho archivu.

Kontakt pro dotazy: [info@prolekare.cz](mailto:info@prolekare.cz) nebo +420 602 244 819



**Vedoucí redaktor:**  
MUDr. Petr Sucharda, CSc.

**Redaktoři:**  
Mgr. Martin Čermák, Mgr. Kristýna Poullová

**Vydává: Česká lékařská společnost  
Jana Evangelisty Purkyně, z. s.**  
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

**Pro ČLS JEP připravuje MeDitorial, s. r. o.**  
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

**Výroba a tisk**  
Ocean Design

**Inzerce:** ČLS JEP, z. s.  
Sokolská 31, 120 00 Praha 2  
tel.: +420 224 266 223  
e-mail: [nto@cls.cz](mailto:nto@cls.cz); [cзма@cls.cz](mailto:cзма@cls.cz)

**V ČR rozšiřuje:** Nakladatelství Olympia, s. r. o.  
Werichova 973, 252 64 Velké Přílepy

**V SR:** Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.  
Stará Vajnorská 9, P. O. BOX 183, 830 00 BRATISLAVA  
Infolinka: 0800 188 826, [www.ipredplatne.sk](http://www.ipredplatne.sk)  
Email: [info@ipredplatne.sk](mailto:info@ipredplatne.sk), [objednavky@ipredplatne.sk](mailto:objednavky@ipredplatne.sk)

**Vychází:** 8× ročně  
**Předplatné:** na rok pro ČR je 800,00 Kč,  
SR 43,20 €, jednotlivé číslo 100 Kč, SR 5,40 €.

**Informace o předplatném podává  
a objednávky předplatitelů přijímá:**  
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,  
tel.: 296 181 805, e-mail: [nto@cls.cz](mailto:nto@cls.cz)

Rukopis byl předán do výroby 25. 6. 2018.  
Zaslané příspěvky se nevracejí.  
Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,  
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

**Příspěvky do Časopisu lékařů českých  
procházejí zdvojeným recenzním řízením.  
Articles published in the Journal of Czech  
Physicians are subject to double review.**

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučně nakladatelské právo k jeho užití. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění

**Zasílání rukopisů – viz pokyny pro autory:**  
[www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-pokyny](http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-pokyny)

Jsem vděčný profesorovi Jiřímu Zemanovi a jeho spolupracovníkům, že připravili články, které bez výjimky přesahují do „dospělé“ medicíny. To je přesně to, čím chce *Časopis lékařů českých* přispívat české odborné veřejnosti – nejen seznámit je s problematikou jednotlivých oborů, ale ukázat styčná pole a hraniční krajiny. Jak pediatrické, tak adultní medicíny se velmi dotýká rezistence vůči antimikrobiálním lékům – přehled mechanismů, jimiž se tak děje, připravil letošní jubilant profesor Vladimír Bencko (*Čas Lék Čes 2017; 156: 459*).

Paradoxně více než neúčinnost antibiotik hýbe naší odbornou veřejností „Obecné nařízení o ochraně osobních údajů“ platné od 25. května tohoto roku. Ačkoli je zjevné a experty z Úřadu pro ochranu osobních údajů opakovaně potvrzované, že zdravotnictví již téměř všechny požadavky GDPR splňuje a že není důvod pro nějaké významné změny,

šíří se dohady a nesmyslná varování před čímkoli, co by jakkoli vzdáleně mohlo připomínat osobní údaj – od poznámek na pracovním stole po zvaní pacientů do ordinací. Právě tuto poslední fázi, živenou zřejmě distributory vyvolávacích systémů, jednoznačně vyvrací aktualita připravená autorským týmem sestávajícím z právníka, etika a zkušeného klinika. Je bohužel smutné, že takové pojednání vůbec musí vzniknout...

Konečně k letošním „osmičkovým“ výročím se ČLČ hlásí připomínkou skutečnosti, že iniciátory zásadního politického svolání 2000 slov z června 1968 byli významní čeští lékaři – profesori Jan Brod, Otakar Poupa a Bohumil Sekla a imunolog Miroslav Holub, samozřejmě spolu se světoznámým chemikem profesorem Otto Wichterlem.

**Petr Sucharda**

# Děti a digitální média

## Rodiče by měli učit děti, jak používat digitální média

Současná generace dětí a mladistvých vyrůstá v přítomnosti stále se rozšiřujících nabídek digitálních médií, která silně ovlivňují novou éru informačního věku. Digitální média (například televize, internet, videa a videohry, tablety typu iPad, „chytré“ telefony, sociální a interaktivní sítě) nabízejí dětem stejně jako dospělým platformu pro trávení času a uspokojení. Nadměrné a věku neodpovídající používání digitálních médií i seznámení s virtuální realitou však může mít na vývoj dětí negativní dopad.

Národní společnosti dětských lékařů včetně České pediatrické společnosti ČLS JEP proto přicházejí s doporučením pro rodiny s dětmi. Cílem je snaha zajistit při výchově dětí rovnováhu mezi světem digitálním a skutečným.

Jenny Radesky, MD, FAAP, hlavní autorka doporučení *American Academy of Pediatrics* (AAP, sdružující na 66 tisíc dětských lékařů z primární, nemocniční i terciální sféry), upozorňuje, že rodiče by si měli aktivně všimnout, kolik času tráví jejich děti s digitálními médii, protože existuje reálné riziko, že jejich děti nebudou mít dost času na dětské hry, povídání, poslouchání či čtení knížek, studium a v neposled-

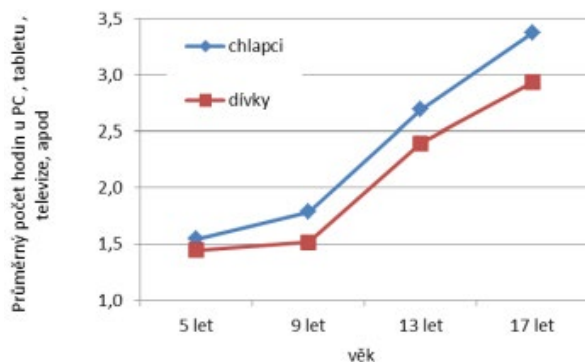
ní řadě i na spánek. Podle AAP by rodiče měli u svých dětí uvážit výběr médií, protože mohou mít nejen pozitivní, ale i negativní vliv na vývoj dítěte. U dětí v batolecím věku mají upřednostnit a neomezovat čas na hraní. Jen málo pořadů v médiích má pro batolata opravdu vzdělávací hodnotu, a to ještě pouze v případě, že se rodič dívá se svým dítětem a současně pomáhá porozumět tomu, co se na obrazovce děje. U dětí školního věku je důležité hledat rovnováhu mezi dobou strávenou u médií a dobou pro další pro zdraví důležité aktivity. Pomoci může i stanovení mantinelů, protože problém vzniká v okamžiku, kdy média nahrazují fyzickou aktivitu, *hands-on exploration* a osobní (*face to face*) interakci ve skutečném světě, které jsou nutné pro učení. Nadměrná doba strávená u médií může negativně ovlivnit i dobu a kvalitu spánku. V tabulce uvádím doporučení AAP pro rodiče ohledně digitálních médií, která jsou založená na důkazech ([www.aap.org](http://www.aap.org)).

**prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc.**

Klinika dětského a dorostového lékařství  
1. LF UK a VFN v Praze

**Tab. 1** Doporučení Americké společnosti dětských lékařů (zdroj: AAP)

- Děti ve věku do 18 měsíců, by neměly trávit čas u digitálních médií s výjimkou krátkého chatu. Televize ani videa nepřináší dětem do 2 let vzdělávací ani výchovný prospěch, navíc i zkracují prostor pro další aktivity, jako je hra či interakce s rodiči, sourozenci a dalšími osobami.
- Rodiče, kteří chtějí dětem ve věku nad 18–24 měsíců představit digitální média, by měli vybírat nejen vysoce kvalitní a dětskému věku odpovídající programy, ale měli by se spolu s dítětem dívat na vybraný program a pomáhat dítěti pochopit, co se na obrazovce děje.
- U dětí ve věku 2–6 let by rodiče měli omezit užívání digitálních médií maximálně na 60 minut denně. Důležitý je výběr vysoce kvalitních programů. Rodiče by se měli dívat spolu s dětmi a pomáhat jim porozumět, co vidí, a aplikovat to na okolní svět.
- Rodiče dětí nad 6 let by se měli s dětmi dohodnout a stanovit limity pro čas, který dítě může strávit u médií. Rodiče by měli zajistit, aby doba dítěte u médií neovlivnila čas dítěte pro fyzickou aktivitu a další pro zdraví potřebné činnosti a aktivity.
- Rodiče by měli společně s dětmi dodržovat nejen media-free dobu (například obědy, večere či jízdy autem) ale i media-free místa v domácnosti (například jídelna či ložnice).
- Rodiče by měli učit děti k respektu vůči osobám, které jsou off-line (tedy právě bez připojení k digitálním médiím).



**Obr. 1** Čas strávený u PC, tabletu nebo televize  
(zdroj: Český statistický úřad 2016)

# Pohled do historie zdravotní péče o děti v Praze

Jiří Zeman, Ladislav Zeman

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Léč. čes. 2018; 157: 113–116

## SOUHRN

První dobročinná společnost pro ochranu sirotků a opuštěných dětí byla založena Italy na Malé Straně v Praze začátkem 16. století. Organizovaná zdravotní péče o děti začala ale až v 18. století. První ambulanci pro nemocné děti v Praze na Karlově náměstí otevřel v roce 1790 Johann Melitsch ve Špitále sv. Lazara, ve kterém v roce 1842 vybudoval Eduard Kratzman i první dětské lůžkové oddělení. Poměrně nízkou úmrtnost tehdy hospitalizovaných dětí lze vysvětlit tím, že na oddělení se nepřijímali nemocní kojenci. Ti byli posíláni do nalezinců, kde jejich mortalita v některých letech dosahovala až 100 %.

První dětskou nemocnici v Praze založil na Karlově náměstí v roce 1853 Josef Löschner. Pro rostoucí potřebu dětských lůžek byly v Praze na Karlově současně zahájeny stavby dvou dětských nemocnic. První, nový areál nalezinců, byl otevřen v roce 1901 a stále slouží pro účely pediatrie. Druhý areál, Česká dětská nemocnice Františka Josefa I., byl otevřen v roce 1902, ale při stavbě Nuselského mostu byl zčásti zbourán a kliniky byly přestěhovány do Motola.

## KLÍČOVÁ SLOVA

historie zdravotní péče o děti

## SUMMARY

Zeman J., Zeman L.

### Short view on origins of paediatric health care in Prague

The first charity for protection of orphans in Prague was opened in the 16th century by Italian living in Prague. The first outpatient department for sick children in Prague was opened by Johann Melitsch in 1790 in the Saint Lazare hospital in Charles Square. In the same hospital, the first paediatric department with 9 beds was opened by Eduard Kratzman in 1842. Relatively low mortality of hospitalized children that time must be explained. Sick infants were not admitted to hospitals but sent to the orphan institutes with mainly social care, therefore in middle of the 19th century the infant mortality in these establishments was extremely high, during some years nearly 100 %.

The first hospital for children in Prague was built by Josef Löschner in Charles Square in 1853, where a number of distinguished paediatricians worked including Gottfried Ritter von Rittershain, who described dermatitis exfoliativa Ritter, Alois Epstein, who described Epsteins pearls by newborns, Adalbert Czerny, who studied glyco-gen and later became a head of Paediatric clinic in Berlin, Leopold Moll, who was an initiator of the care for mother and child and later became a head of Paediatric clinic in Vienna, Dusan Lambl, who described flagellate (nowadays Giardia lamblia) in the stool of children with diarrhoe, and Bohdan Neureutter, who after the splitting of the Charles-Ferdinand-University on the in German speaking and Czech speaking parts opened the Czech paediatric hospital at the corner of streets Benatska and Vinicna.

Due to increasing requirement of paediatric beds in Prague, simultaneous constructions of two paediatric centres were started in Prague. The first, areal with four buildings for German paediatric clinic was opened in 1901, which still serve as the second largest paediatric department in Prague, of course with much lower number of beds than 100 years ago. The second one, the Czech paediatric Frant. Josef I. hospital was opened in 1902, but due to construction of the bridge across the Nusle valley was demolished in 1970 and it's clinics were transferred to the hospital in Motol.

## KEYWORDS

history of paediatric health care

## PÉČE O SIROTKY DOTOVANÁ Z PLESŮ A HER

Rádové ošetřovatelství v Evropě se objevuje na konci prvního tisíciletí, kdy členové ošetřovatelských řádů projevovali lásku k Bohu pomocí potřebným. K dětem, a to především těm nejmenším, se to však vztahovalo jen minimálně (1). Počátky organizované nemocniční péče v Čechách se datují k roku 1233, kdy Anežka Přemyslovna (1211–1282), dcera Otakara I. a sestra Václava I., založila špitál u kostela sv. Haštala na Starém Městě pražském a z laického špitálního bratrstva vybudovala mužský špitální a rytířský řád křižovní-

ků s červenou hvězdou při kostele sv. Františka, který pečoval o chudé, nemocné a poutníky (2, 3).

V Praze byla postupně budována i další lůžková a ambulantní zařízení pro sociální a duchovní péči. Od roku 1503 k nim patřil špitál svatého Pavla za Poříčskou branou, který byl zničen za švédských nájezdů v roce 1646. Po třicetileté válce byl špitál sv. Pavla obnoven jako součást nedalekého kostela sv. Pavla (4). Dochované záznamy z roku 1739 uvádějí, že plnou péči dostávalo ve špitále 38 osob a částečnou péči, tedy oblečení a finanční podporu, 79 chudých. Počátkem

17. století fungoval i špitál u sv. Bartoloměje s kapacitou 48 postelí a špitál milosrdných bratří na Františku, který měl v roce 1635 14 lůžek, ale postupně se rozrůstal a v roce 1751 měl již 108 lůžek.

První dotace na stavbu špitálu sv. Alžběty na Strahově pocházejí z počátku 17. století, ale jeho výstavba byla odložena pro „fortifikační práce“ kolem Hradčan. V polovině 18. století získala „nemocnice Alžbětinek“ nové finanční zdroje z daní z maškarních plesů, výroby masek a z hazardních her (fara), takže postupně rozšiřovala i péči o sirotky a chudé.

Ve druhé polovině 18. století upozornil dr. Thaddäus Edler von Bayer (1737–1808), který přednášel všeobecnou a speciální patologii ve vojenské nemocnici v Hybernské ulici, že kapacita lůžek v pražských nemocnicích nestačí. Podílel se na výstavbě Všeobecné nemocnice na Karlově náměstí (dnešní VFN), kterou od 1791 řídil a v níž otevřel i pavilon pro duševně choré, kteří představovali velký zdravotnický i sociální problém. Část z nich, a to pouze muži, byla přijímána do Nemocnice Milosrdných bratří, ale většinou byli umisťováni do věznic.

První dobročinnou společnost pro ochranu sirotků a opuštěných dětí založili v Praze žijící Italové začátkem 16. století na Malé Straně. K Italům se postupně přidávali i v Praze žijící Francouzi a pražští měšťané. S podporou Marie Terezie vznikla v roce 1762 v Soukenické ulici v Praze Porodnice pro těhotné ženy, které se ocitly v kritické situaci, a naleznec pro odložené děti. Porodnici patřil důchod z morušových sadů na novoměstských hradbách.

### PRVNÍ DĚTSKÁ AMBULANCE V PRAZE A ZAČÁTKY LŮŽKOVÉ PĚČE

V 18. století se začala organizovat zdravotní péče o děti a placená pěstounská péče o děti opuštěné a osiřelé (1). Pěstouni dostávali za kojence 24 zlatých ročně, za dítě od 1 do 10 let 15 zlatých a za dítě od 10 do 15 let jen 12 zlatých, protože se předpokládalo, že starší sirotci již mohou pomáhat i pracovat. Peníze vyplácel postupně místní farář ze sirotčí pokladny.

Když Josef II. v roce 1789 zrušil v rámci reformy veřejného zdravotnictví Vlašský špitál na Malé Straně, byly děti a těhotné ženy převezeny do budovy pro duchovní č. p. 447 při Kosteletě sv. Apolináře na Větrově. Guberniální vyhláškou z 30. července 1789 byla tato budova určena k provozu porodnice pro ženy v obtížné situaci. Na porodnici navazoval naleznec, který byl umístěn v tehdejší ulici U Karlova.

První ambulanci pro nemocné děti v Praze otevřel v roce 1790 Johann Melitsch (1763–1837) ve Špitále sv. Lazara na Dobytčím trhu (dnešní Karlovo náměstí), který při habilitační přednášce na Karlo-Ferdinandově univerzitě mimo jiné prohlásil, že „vysoká kojenecká úmrtnost není způsobená slabostí narozených dětí, ale špatnou postnatální péčí a nedostatečnou výživou. Nikoliv porodní báby, ale lékaři musí odpovídat za péči o novorozence“.

První dětské lůžkové oddělení v Praze s 9 postelemi otevřel v roce 1842 dr. Eduard Kratzmann (1810–1865) také ve Špitále sv. Lazara (obr. 1 a 2). Zdravotnická ročenka z roku 1843 uvádí, že ve Špitále sv. Lazara bylo hospitalizováno 110 dětí. Z nich bylo 79 vyléčeno, 19 zlepšeno a u 8 dětí léčba pokračovala i v dalším roce. Zemřely jen 4 děti, ale je třeba si uvědomit, že nemocnice přijímala jen děti ve věku nad 1 rok. Kojenci byli posíláni do nalezniců, kde byla úmrtnost



Obr. 1 Špitál sv. Lazara na obrázku V. Jansy na Karlově náměstí v Praze. Na místě špitálu dnes stojí budova soudu.



Obr. 2 Kresba části Karlova náměstí z 19. století, šipka ukazuje věže špitálu sv. Lazara vlevo od Novoměstské radnice. Na místě špitálu dnes stojí budova soudu.

přímo obrovská. Svědčí o tom zpráva dr. Aloise Epsteina, že v naleznici zemřely nejen všechny děti přijaté v roce 1858, ale i některé děti přijaté v roce minulém.





**Obr. 3** Dětská klinika na Karlově náměstí (kolorovaný světlotisk, F. J. Jedlička, 1904)

### PRŮKOPNÍCI ZDEJŠÍ PEDIATRIE

První dětskou nemocnici v Praze (obr. 3) otevřel v roce 1853 prof. Josef Löschner (1809–1888). Pracovala tam řada významných lékařů, mezi které patřil prof. Gottfried Ritter von Rittershain (1820–1883), který v roce 1878 popsal kožní onemocnění nesoucí jeho jméno (*dermatitis exfoliativa Ritter*), a prof. dr. Alois Epstein (1849–1918), zanícený průkopník „kojenecké medicíny“, který se stal šéfem Dětské kliniky v nalezinci. Jako první popsal benigní běložluté cystičky o velikosti špendlíkové hlavičky na tvrdém patře novorozenců (tzv. Epsteinovy perly) a jako jeden z prvních se zabýval i otázkou, zda je tuberkulóza nemocí dědičnou či infekční. Pod jeho vedením vyrůstali významní pediatři, dr. Adalbert Czerny (1863–1941), kterého Epstein v roce 1893 habilitoval za práci o glykogenu a jenž později dosáhl světového významu jako šéf Dětské kliniky v Berlíně, či dr. Leopold Moll (1877–1928), který se stal průkopníkem péče o matku a dítě a později i šéfem Dětské kliniky ve Vídni. Mezi významné osobnosti z Epsteinova okolí patřil dr. Dušan Lambl (1824–1895), který v roce 1859 popsal bičíkovce (dnes *Giardia lamblia*) ve stolici dětí s dysenterii, a prof. Bohdan Neureutter (1829–1899).

### ČESKÁ A NĚMECKÁ KLINIKA

V roce 1882 byla Karlo-Ferdinandova univerzita v Praze rozdělena na německou a českou část a každý profesor si mohl zvolit, ke které univerzitě se přihlásí. Jen knihovna a botanická zahrada zůstaly společné (5). Prof. Neureutter vyučoval pediatrii v češtině. V roce 1888 otevřel českou dětskou nemocnici na rohu ulic Benátská a Viničná, jejíž budova je dnes součástí Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN. Bohdan Neureutter se významně podílel i na výstavbě nové české dětské nemocnice Františka Josefa I. na Karlově (obr. 4), která byla otevřena v roce 1902 a fungovala jako zázemí pro I. a II. dětskou kliniku až do roku 1970, kdy z větší části ustoupila stavbě Nuselského mostu. Obě kliniky byly přestěhovány do areálu Fakultní nemocnice Motol.

O finančním zajištění stavby areálu nalezince na Karlově v ulici Ke Karlovu, kam měla být přestěhována německá dětská klinika ze starého nalezince a z Karlova náměstí, rozhodl Zemský sněm na návrh Zemského výboru 14. února 1895. Rozsáhlá stavba areálu čtyř budov se společným dvorem byla dokončena v roce 1901.

V 1. polovině 20. století na dětských pracovištích na Karlově pracoval prof. František Scherer, který s prof. Edu-



**Obr. 4** Dětská nemocnice císaře Františka Josefa I. na dobové pohlednici. Otevřena byla v roce 1902 a zbořena v roce 1970 při stavbě Nuselského mostu.

ardem Babákem publikoval prioritní práce o energetické spotřebě a respiračním kvocientu u kojenců, a dr. Quido Mann, jenž má velké zásluhy o zavedení preventivní poradenské péče pro matky a kojence (6). Ze Slovenska se v roce 1931 do české dětské nemocnice na Karlově vrátili prof. Jiří Brdlík (1883–1965) a doc. Josef Švejcar (1897–1997).

Německou dětskou kliniku v budově nalezince na Karlově vedl mezi světovými válkami prof. Berthold Epstein (1897–1962, synovec prof. Aloise Epsteina). Berthold Epstein utekl před Němci do Norska, ale po okupaci Norska ho gestapo zatkl a poslalo do Osvětími, kde musel pod hrozbou smrti pečovat o židovské děti, na kterých Josef Mengele dělal pokusy při „výzkumu“ nomy, tehdy smrtelně probíhajících onemocnění tváře. Mengele v rámci zcela nepřijatelného a šíleného pseudovýzkumu infikoval tváře dětí. Více než 160 dětí zemřelo. Prof. Epstein se dožil osvobození Osvětími a do konce války působil jako lékař v Československém armádním sboru generála Ludvíka Svobody. Po válce našel ve své pracovně na Karlově Josefa Švejcara, který mu však návrat na kliniku neumožnil. Proto se začal žít jako soukromý pediatr na Smíchově, ale v roce 1949 se po zásahu tehdejšího ministra zdravotnictví Josefa Plojhara stal primářem dětského oddělení tehdejší Státní nemocnice v Praze 8 (dnes Nemocnice Na Bulovce).

### POVÁLEČNÝ VÝVOJ A SOUČASNÝ STAV

Po válce vznikly v nalezinci dvě dětské kliniky. Z původní německé kliniky pro kojence vznikla III. dětská klinika s více než 200 lůžky a z německé dětské kliniky vznikla IV. dětská klinika s více než 110 lůžky. Potřeba dětských lůžek v nalezinci se postupně s klesající délkou hospitalizace snižovala, což vedlo ke sloučení obou klinik a ze spojené III. a IV. kliniky vznikla Klinika dětského a dorostového lékařství, jež je součástí 1. lékařské fakulty UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze do dnes.

Do uvolněných prostor v areálu nalezince se přestěhovaly dětské polikliniky z Karlova náměstí a Klimentské ulice, oddělení mikrobiologie a toxikologie, ústavní lékárna a především Ústav dědičných metabolických poruch, který významně pomohl k rozšíření biochemických a molekulárních laboratoří pro diagnostiku vzácných onemocnění včetně rozšíření novorozeneckého screeningu dědičných poruch metabolismu v ČR. Navíc dlouhodobá spolupráce v oblasti výzkumu vzácných onemocnění na národní a mezinárodní úrovni přispěla i k objevům řady nových onemocnění a genů (7, 8).

## Poděkování

Práce vznikla s podporou projektu RVO VFN 64165.

## Čestné prohlášení

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik článku nebyl podpořen žádnou farmaceutickou firmou.

## Literatura

1. Zeman J, Zeman L. Historie pěstounské péče v Čechách. *Časopis lékařů českých* 2006; 145(8): 673–674.
2. Novotný V. České dějiny I/III. Čechy královské za Přemysla I. a Václava I. *Jan Laichter*, Praha, 1928.
3. Osobnosti – Česko. Ottův slovník. *Ottovo nakladatelství*, Praha, 2008, 16.
4. Katovská J. Špitál svatého Pavla v Praze. Diplomová práce. *Filozofická fakulta UK*, Praha, 2008.
5. Havránek J (ed.). Dějiny Univerzity Karlovy III. (1802–1918). *Karolinum*, Praha, 1995

ADRESA PRO KORESPONDENCI:  
**prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc.**  
Klinika dětského a dorostového lékařství  
1. LF UK a VFN  
Ke Karlovu 2, 121 00 Praha 2  
Tel.: 224 967 733  
e-mail: jzem@lf1.cuni.cz; jiri.zeman@lf1.cuni.cz

6. Brdlík J. Dětské lékařství v minulosti a jak jsem je prožíval. *SZN*, Praha, 1957.
7. Čížková A, Stránecký V, Mayr JA et al. *TMEM70* mutations cause isolated ATP synthase deficiency and neonatal mitochondrial encephalocardiomyopathy. *Nat Genet* 2008; 40(11): 1288–90.
8. Park EJ, Grabińska KA, Guan Z et al. Mutation of Nogo-B receptor, a subunit of cis-prenyltransferase, causes a congenital disorder of glycosylation. *Cell Metab* 2014; 20(3): 448–457.

# pr Lékaře.cz

- + on-line vzdělávání lékařů a lékárníků
- + kurzy ohodnoceny kredity ČLK
- + kurzy napříč specializacemi
- + absolvování kurzů zdarma

Více na [www.prolekare.cz/kreditované-kurzy](http://www.prolekare.cz/kreditované-kurzy)



## Informace a kontakt:

Andrea Opletalová  
info@prolekare.cz  
MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,  
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

# Celiakie dětí a dospívajících

Pavel Frühauf, Nabil El-Lababidi, Peter Sztitányi

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2018; 157: 117-121

## SOUHRN

Celiakie je definována jako postižení tenkého střeva charakterizované slizničním zánětem, vilózní atrofií a hyperplazií krypt, které se vyskytují po expozici lepku v dietě a které se zlepší po jeho eliminaci ze stravy.

## KLÍČOVÁ SLOVA

celiakie, děti, adolescenti

## SUMMARY

Frühauf P., El-Lababidi N., Sztitányi P.

### Celiac disease in children and adolescents

Celiac disease can be defined as a small bowel disorder characterized by mucosal inflammation, villous atrophy and crypt hyperplasia, which occurs upon exposure to dietary gluten and which demonstrates improvement after withdrawal of gluten from the diet.

## KEYWORDS

celiac disease, children, adolescents

## ÚVOD

Celiakie je systémové autoimunitní onemocnění dětí i dospělých způsobené celoživotní nesnášenlivostí lepku (1). Nemoc je charakterizována imunitně podmíněnou enteropatií u geneticky predisponovaných individuí. Jedná se o nejčastější potravinovou intoleranci (2).

Lepek je bílkovinný komplex (prolamin) obsažený v povrchní části obilných zrn pšenice a je používán jako synonymum i pro ostatní prolaminy (žita, ječmene a ovsa). Lepek je v alkoholu rozpustná bílkovinná frakce pšeničné bílkoviny, která je konzumována v množství 10–20 g/den jako součást obvyklé stravy. Obsah lepku je nejvyšší v pšenici a v sestupném pořadí dle množství je obsažen i v žitě, ječmenu a ovsu.

## EPIDEMIOLOGIE

Prevalence celiakie u dětí v Evropě a severní Americe je udávána 1 : 80 až 1 : 300 (3–13/1000 dětí) (3). Děvčata jsou jí postižena přibližně dvakrát častěji (4).

Největší screeningové vyšetření dětské populace (17201 školáků ve věku 6–15 let) bylo provedeno v Itálii, prevalence byla zjištěna v poměru 1 : 184 a poměr asymptomatických k symptomatickým celiakům byl zaznamenán jako 7 : 1 (5). Na základě těchto dat se soudí, že 3/4 celiaků nejsou diagnostikovány (6).

Tab. 1 Rizikové skupiny

Riziková skupina	% populace	násobek rizika
Populace v Evropě a severní Americe	0,7–1	–
Příbuzní 1. řádu (sourozenci, rodiče)	4–5	6
Příbuzní 2. řádu	3	3
Downův syndrom	5–12	7–18
Diabetes 1. typu	5–10	7–13
IgA deficiencie	8	11
Autoimunitní onemocnění štítné žlázy	2–7	6
Turnerův syndrom	4–8	5–11
Williamsův syndrom	8	11

Podle údajů VZP byl v roce 2014 poskytnut příspěvek na bezlepkovou dietu 4360 pojištěncům ve věku do 18 let, což odpovídá 0,47 % pojištěncům VZP ve věku 0–18 let.

Rizikové skupiny pro rozvoj celiakie jsou uvedeny v tab. 1 (7).

## CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ

Celiakie je charakterizována (8):

1. genetickou predispozicí: HLA-DQ2 (cca 90 % nemocných) nebo HLA-DQ8 (cca 10 %), v české populaci je přítomno 20–30 % obyvatel s HLA-DQ2/8 (9);
2. vyvolávajícím faktorem – lepem;
3. vysoce specifickou a senzitivní protilátkou proti tkáňové transglutamináze (antiTG2), která hraje centrální roli v patogenezi celiakie, protože potencuje imunogenitu lepkových peptidů v tenkém střevě cestou deaminace (10).

Některé lepkové peptidy nejsou degradovány gastrointestinálními enzymy, přestupují epitelem sliznice, jsou prezentovány TG2 buňkám prezentujícím antigeny u osob s HLA-DQ2/8 dispozicí a ty stimulují specifické T lymfocyty. Aktivované T lymfocyty ve sliznici tenkého střeva jsou cytotoxické a působí apoptózu enterocytů, atrofickou remodelaci sliznice, a tím vznik malabsorpce. Menší roli v patogenezi zřejmě hrají precipitační faktory zahrnující velikost expozice lepku, infekce, event. medikace. V poslední době je diskutována i otázka vlivu střevní mikrobioty (11).

V minulosti se obvykle celiakie manifestovala u kojenců a batolat chronickým průjmem vedoucím k malabsorpci a neprospívání. V současnosti je obvyklé, že se nemoc nejčastěji manifestuje mezi 10. a 40. rokem věku mírnějšími gastrointestinálními projevy nebo extraintestinálními manifestacemi (12).

Měnění se prezentace celiakie (13) je připisována prodlužující se výživě kojení, pozdějšímu zavádění lepku do výživy kojenců a zlepšeným možnostem v sérologickém vyšetření, které vede k diagnostice subklinických forem (14).

Klinické manifestace jsou uvedeny v tab. 2 (15): Je dokumentován i vyšší výskyt psychiatrické symptomatologie u dětí s celiakií. Ve švédské studii byl dokumentován 1,4× vyšší výskyt psychiatrické symptomatologie (věkový medián

9,6 let) zahrnující poruchy nálad, úzkosti, poruchy chování, příjem potravy, soustředění a zvýšené aktivity i postižení intelektu (16).

Silentní a potenciální formy (nejsou patrné klinické obtíže, je však zachycena pozitivita protilátek) jsou většinou rozpoznány při screeningu vysoce rizikových skupin (17). Termín silentní však není považován za korektní, protože po detekci onemocnění mnohdy dochází k ústupu symptomů, které před rozpoznáním diagnózy nebyly považovány za patologické.

## DIAGNOSTIKA (18, 19)

### PROTILÁTKY

Na základě metaanalýzy 16 studií lze konstatovat, že protilátky ve třídě IgA proti endomysiu (EmA) a transglutamináze 2 (TG2) dosahují největší přesnosti v diagnóze celiakie (tab. 3). Negativita protilátek ve třídě IgG proti deaminovanému gliadinu (DGP) pomáhá ve vyloučení celiakie, je uváděna vyšší senzitivita těchto protilátek u dětí mladších 2 let. Protilátky proti gliadinu (AGA) ve třídách IgA i IgG jsou méně spolehlivé, a není tedy důvod je v diagnostice celiakie užívat.

Pro primární diagnostiku při podezření na celiakii je indikováno vyšetření protilátek proti transglutamináze ve třídě IgA a celkového IgA. Při jeho deficitu je indikováno vyšetření protilátek ve třídě IgG.

### HLA-DQ2/8

Většina pacientů s celiakií je HLA-DQ2- a/nebo HLA-DQ8- pozitivních. Negativita tohoto vyšetření s vysokou pravděpodobností (96 %) vylučuje celiakii.

Jestliže je celiakie diagnostikována bez provedení biopsie, zvyšuje pozitivita HLA-DQ2/8 jistotu diagnózy.

Toto vyšetření by se mělo provádět u pacientů s nejasnějšími v diagnóze (negativita protilátek, nález infiltrativní léze), protože negativita HLA-DQ2/8 činí diagnózu celiakie nepravděpodobnou.

### PATOLOGIE

Biopstický vzorek lze získat sukční kapslí zavedenou pod rtg kontrolou, optimálně z místa duodenojejunálního přechodu, nebo endoskopicky (tento způsob v současné době dominuje) s tím, že je doporučeno odebrat z postpapilárního duodena 4 vzorky a z bulbu 2 vzorky. U 6–10 % dětí do 2 let mohou mít změny střevní sliznice i jinou příčinu než lepek,

např. alergii na bílkovinu kravského mléka, střevní infekci nebo imunodeficienci. Minimální změny odpovídající Marsh 1 mohou být u Crohnovy choroby, infekce *Helicobacter pylori*, bakteriálních a parazitárních infekcích, při užívání nesteroidních antirevmatik.

U jasně definované skupiny dětských pacientů (21) lze stanovit diagnózu celiakie bez provedení biopsie. Toto rozhodnutí může učinit pouze lékař s příslušným vzděláním v oboru dětské gastroenterologie, a to na základě následujících kritérií:

1. Jsou přítomné klinické symptomy (tab. 2).
2. Není přítomen IgA deficit.
3. Pozitivita anti-TG2 nad desetinasobek normy.
4. Pozitivita EMA z jiného vzorku a ověření desetinasobné positivity anti-TG2 v další laboratoři.
5. Vyšetření HLA-DQ2 a HLA-DQ8 podle posledních poznatků není nutné.
6. Symptomy onemocnění musejí ustoupit po bezlepkové dietě.

Multicentrická studie (22), již se naše pracoviště účastnilo, upřesnily diagnostický postup tím, že k definitivní diagnóze celiakie bez biopsie není nutné vyšetřovat HLA typizaci, jestliže jsou naplněna diagnostická kritéria 1\*–4.

\* Alespoň jeden klinický příznak (chronický průjem, chronická zácpa, bolesti břicha, nauzea/zvracení, velké břicho, neprospívání, růstová retardace, *pubertas tarda*, chronická anémie, osteopenie/osteoporóza, hypoplazie zubní skloviny, iritabilita, chronická únava, neuropatie, artritida/artralgie, amenorea, zvýšení jaterních testů, recidivující aftózní stomatitida, *dermatitis herpetiformis*).

**Tab. 2** Klinická manifestace celiakie u dětí

Typické symptomy	atypická celiakie*	asociované nemoci (glutendependentní*)
chronický průjem neprospívání velké břicho	<u>důsledek malabsorpce:</u> sideropenická anémie malý vzrůst osteopenie aborty steatóza recidivující bolesti břicha meteorismus	diabetes mellitus 1. typu* tyreoiditida* autoimunitní hepatitida* Sjögrenův syndrom* Addisonův syndrom* autoimunitní gastritida* leuko- a/nebo trombocytopenie* Downův syndrom
	<u>nezávislé na malabsorpci:</u> <i>dermatitis herpetiformis</i> hypoplazie zubní skloviny ataxie alopécie primární biliární cirhóza izolovaná hyperamylazémie recidivující aftózní stomatitida <i>myasthenia gravis</i> recidivující perikarditis psoriáza polyneuropatie epilepsie vaskulitida dilatační kardiomyopatie hyper-/hypotyreóza	Turnerův syndrom Williamsův syndrom vrozené srdeční vady deficience IgA

Pozn.: \*) Gastrointestinální a negastrointestinální projevy se vyskytují v poměru 1 : 1.

**Tab. 3** Senzitivita a specifita protilátek

Protilátka	Senzitivita %	Specifita %
IgA-EmA	> 90	98,2
IgA-antiTG2	96,4	97,7
IgA-DGP	80,7–95,1	86,3–93,1
IgG-DGP	80,1–98,6	86,0–96,9

Tab. 4 Klasifikace změn sliznice (20)

Typ	IEL <sup>*)</sup>	Krypty	Klky	Hodnocení	Diagnóza
0	norma	normální	normální	normální sliznice	normální nález
1	zvýšení	normální	normální	infiltrativní léze	nespecifický nález, pozitivita protilátek činí diagnózu možnou
2	zvýšení	hyperplazie	normální	hyperplastická léze	suspektní, pozitivita protilátek zesiluje suspekci
3	zvýšení	hyperplazie	atrofie	3a) parciální atrofie 3b) subtotální atrofie 3c) totální atrofie	jistá
4	zvýšení	hypoplazie	totální atrofie	hypoplastická léze	jistá

Pozn.: \*) zvýšení IEL = intraepitelové lymfocyty > 25/100 epitelových buněk

## TERAPIE

Celoživotní bezlepková dieta je v současné době jedinou kauzální terapií celiakie. Stanovení diagnózy celiakie a vyslovení požadavku bezlepkové diety znamená pro pacienta velkou psychickou zátěž. Úspěšné zavedení tohoto dietního režimu vyžaduje týmový přístup, který zahrnuje kromě pacienta jeho rodinu, lékaře, nutričního terapeuta a zájmovou organizaci celiaků, kterou má celiak vždy vyhledat (34). Účinnost bezlepkové diety předpokládá úplné vyloučení surovin, potravin a nápojů s obsahem obilovin (žito, pšenice, ječmene a ovesa). Prolaminová frakce ovesa (aveniny) je menší a méně imunogenní než v ostatních obilovinách, ale oves je často kontaminován příměsí jiných obilovin (zejména ječmene) a k jeho kontaminaci může dojít také při výrobě, pokud strojní souprava nebyla dokonale vyčištěna před mletím ovesa. Jako bezlepkové suroviny se používají rýže, kukuřice, sója, pohanka, proso, jáhly, amarant a brambory.

Sója může vyvolat vzácné alergickou reakci. Laik příměs lepku v řadě potravin i jiných výrobků nepředpokládá (uzeniny, kečup, hořčice, kypřící prášky do pečiva, zmrzlina, pomocné látky v lécích a mnoho dalších výrobků). Hlavní produkt obsahující lepek a používaný jako přísada do řady výrobků je pšeničný škrob. Množství lepku schopné vyvolat autoimunitní odpověď a zánětlivé změny střevní sliznice je velmi rozdílné u jednotlivých nemocných. Doporučuje se, aby denní příjem lepku u celiaka byl nižší než 50 mg (23). U některých celiaků však již 10 mg lepku může být provázáno slizničními změnami (24), proto je třeba, aby celiak omezil příjem lepku v maximální míře.

Existují pro to i další důvody: Tíže zánětlivých změn sliznice tenkého střeva je úměrná zbytkovému množství lepku v potravě (25). Celiaci i při striktní bezlepkové dietě a v klinické remisi mají často růstový a váhový deficit, méně kostních minerálů, svalové hmoty a tělesného tuku (26). Celiaci mají snížený průtok krve mozkem, zejména čelními laloky a tento deficit se alespoň zčásti zlepšuje po bezlepkové dietě (27). Obsah některých vitaminů (B1, B2, B12, D), minerálů (železa, vápníku, zinku, hořčíku) a vlákniny v potravinách bezlepkové diety může být nižší, než jsou doporučená množství, a podobně je tomu s celkovou energetickou hodnotou.

Dodržování bezlepkové diety klade na celiaky velké finanční nároky. Příznivý účinek bezlepkové diety se dostavuje většinou v průběhu několika týdnů. Význam bezlepkové diety je třeba zvlášť vysvětlit celiakům s lehkou formou choroby a při malých nebo chybějících subjektivních obtížích. Nejčastější příčinou neúspěchu bezlepkové diety je její neúplné dodržování.

## KOMPLIKACE

U dospělých se řídce vyskytuje refrakterní celiakie, která nereaguje na bezlepkovou dietu, ulcerativní jejunoileitida a lymfom. U dětí jsou kazuisticky popisovány tyto diagnózy zcela ojediněle (28–30). Nediagnostikovaní a neléčení mají riziko dlouhodobých komplikací – infertilitu, osteoporózu a lymfomu (31). Hyposplenismus (atrofie sleziny) je projevem pokročilé hypofunkce imunitního systému při dlouhotrvající konzumaci lepku u nediagnostikovaného celiaka. Projevuje se změnami erytrocytů a nálezem malé sleziny při břišní sonografii.

## MONITOROVÁNÍ PACIENTŮ S DIAGNOSTIKOVANOU CELIAKIÍ

*Guidelines* ESPGHAN (19), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (32) a *North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (33) jednoznačně neurčují, co při dispenzarizaci sledovat z hlediska možných nutričních deficiencí. Někteří doporučují v rámci dispenzarizace testovat i přítomnost autoimunitní tyreoiditidy bez udání frekvence vyšetření (34). Bližší studium tohoto problému (35) ukazuje, že rutinní testování nutričních deficiencí a tyreoidálních hormonů není efektivní, pokud nejsou při klinických kontrolách zjištěny poruchy růstu a udávány stížnosti na únavu.

Jako vhodné se zdá (po dosažení negativy autoprotilátek jako projevu dodržování bezlepkové diety) jedenkrát ročně nemocného s celiakií vyšetřit v rámci dispenzarizace u pediatrického gastroenterologa, včetně podrobné anamnézy, posouzení dynamiky somatických parametrů a testovat dodržování diety prostřednictvím IgA antiTG2 (v případě sníženého IgA i ve třídě IgG) s indikací dalších vyšetření až na základě subjektivních stesků a fyzikálního nálezu. Podle amerického doporučení je doporučeno rutinně monitorovat somatické parametry, IgA antiTG2, krevní obraz a TSH (36).

Literární údaje uvádějí, že *compliance* bezlepkové diety je lepší, pokud je dieta indikována ve věku pod čtyři roky (37), pacienti ve věku 12–14 let dodržují bezlepkovou dietu lépe než ve věku 15–17 let (38). Biopsie a další sledování zvyšuje *compliance* (39). Pacienti zachycení na základě screeningu mají horší *compliance* než pacienti s klinickými obtížemi (40). Naše nejnovější zjištění uvádí nižší *compliance* u dětí s *non-biopsy* diagnózou (41). Poslední publikace uvádějí *compliance* 58 % u řeckých dětí ve věku 5–14,5 let (42). U indických dětí je uváděna *compliance* 75 % – lepší u menších dětí (> 80 %) než adolescentů (44 %) (43). Kanadská práce uvádí *compliance* 95 %

(1–15 let, v mediánu 3 roky) (44). Prediktorem dobré *compliance* bezlepkové diety je výborná školní integrace a fungující sociální zázemí (45).

## LEGISLATIVA

Legislativně je obsah lepku v potravinách řešen v Prováděcím nařízení Evropské komise č. 828/2014 ze dne 30. 7. 2014 o požadavcích na poskytování informací o nepřítomnosti či sníženém obsahu lepku v potravinách spotřebitelům. Tvrzení „bez lepku“ lze použít pouze tehdy, neobsahuje-li potravina ve stavu, v němž je prodávána konečnému spotřebiteli, více než 20 mg/kg lepku.

## ZAVÁDĚNÍ LEPKU DO VÝŽIVY KOJENCŮ

Kojení a čas zavedení lepku do výživy kojenců nemají podle posledních zjištění efekt na riziko rozvoje celiakie v dětském věku (46). Podle stávajících doporučení pro complementární výživu kojenců je doporučeno zavádět lepek do výživy mezi koncem 4. měsíce a koncem prvního roku života (47).

Dodržování bezlepkové diety je ekonomicky náročné a může být příčinou obtížné sociální situace pro rodiny dětí s celiakií (48).

## ZÁVĚR

Celiakie má různorodý klinický obraz, ale může být i asymptomatická. Je třeba na ni myslet a provádět selektivní screening, neboť je v populaci nedostatečně diagnostikovaná.

## Poděkování

Podporováno projektem RVO VFN 64615.

## Čestné prohlášení

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

## Literatura

1. Frič P, Keil R. Celiakie pro praxi. *Medicina pro praxi* 2011; 8: 354–359.
2. Altabelli E, Paduano R, Petrocelli R, Di Orto F. Burden of celiac disease in Europe: A review of its childhood and adulthood prevalence and incidence as of September 2014. *Ann Ig* 2014; 26: 485–498.
3. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1.
4. Lanzini A, Villanacci V, Apillan N et al. Epidemiological, clinical and histopathologic characteristics of celiac disease: results of a case-finding population-based program in an Italian community. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 950.
5. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412: 29.
6. Greco L, Percopo S. The coeliac disease task force “Free from Gluten” “improved knowledge to cure coeliac disease”. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412: 25.
7. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: A large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286.

8. Schuppan D, Zimmer KP. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 835–846.
9. Frič P, Zavoral M, Dvořáková T. Choroby způsobené lepkiem. *Vnitr Lek* 2013; 59: 376–82.
10. Cínová J, Palová-Jelínková L, Smythies LE et al. Gliadin peptides activate blood monocytes from patients with celiac disease. *J Clin Immunol* 200; 27(2): 201–209.
11. Kopečný J, Mrázek J, Fliegerová K, Frühauf P, Tučková L. The intestinal microflora of childhood patients with indicated celiac disease. *Folia Microbiol* 2008; 53(3): 214–216.
12. Khatib M, Baker RD, Ly EK et al. Presenting pattern of pediatric celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 60.
13. Frühauf P, Lojda Z, Fabianová J, Sedláčková M. Mění se obraz celiakie v dětském věku. *Časopis lékařů českých* 2006; 145(6): 470–4.
14. McGowan KE, Castiglione DA, Butzner JD. The changing face of childhood celiac disease in North America: impact of serological testing. *Pediatrics* 2009; 124: 1572.
15. Fassano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636–651.
16. Smith LB, Lynch KF, Kurppa K et al. Psychological manifestations of celiac disease autoimmunity in young children. *Pediatrics* 2017; 139.
17. Cílený screening celiakie. Metodický pokyn MZ ČR. *Věstník MZ ČR*, 2011, částka 3.
18. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N et al.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 229–241.
19. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR et al.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136–160.
20. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology* 102; 1992: 330–354.
21. Frühauf P, Bronský J, Dědek P a kol. Celiakie – doporučený postup pro diagnostiku a terapii u dětí a dospívajících. *Československá pediatrie* 2016; 71(3): 175–183.
22. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A et al. Accuracy in diagnosis of celiac disease without biopsies in clinical practice. *Gastroenterology* 2017; 153(4): 924–935.
23. Catassi C, Fabiani E, Lacono G et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 160–166.
24. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: Tolerable amount of gluten for people with celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1044–1052.
25. Catassi C, Rosini M, Ratsch IM et al. Dose dependent effects of protracted ingestion of small amounts of gliadin in celiac disease children: a clinical and jejunal morphometrical study. *Gut* 1993; 34: 1515–1519.
26. Bardella M, Friedella C, Prampolini L. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 937–939.
27. Usai P, Serra A, Marini B et al. Frontal cortical perfusion abnormalities related to gluten intake and associated autoimmune disease in adult celiac disease: 99mTc-ECD brain SPECT study. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 513–518.
28. Mubarak A, Oudshoorn JH, Kneepkens CMF et al. A child with refractory coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 216–218.
29. Sigman T, Nguyen VH, Costea F et al. Ulcerative jejunitis in a child with celiac disease. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 29.
30. Kabičák P, Kabičková E, Frühauf P a kol. Maligní lymfom jako závažná komplikace celiakie diagnostikovaná v dorostovém věku. *Praktický lékař* 2004; 84: 5: 260–262.
31. Fasano A. Should we screen for coeliac disease? Yes. *BMJ* 2009; 339: b3592.
32. Downey L, Houten R, Murch S, Longson D; Guideline Development Group. Recognition, assessment, and management of coeliac disease: Summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2015; 351: h4513.
33. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American

Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1-19.

**34. Ventura A, Magazu G, Gerarduzzi T, Greco L.** Coeliac disease and the risk of autoimmune disorders. *Gut* 2002; 51: 897-898.

**35. Wessels MM, van Veen II, Vriezinga SL et al.** Complementary serologic investigations in children with celiac disease is unnecessary during follow-up. *J Pediatr* 2016; 169: 55-60.

**36. Snyder J, Butzner JD, DeFelice AR et al.** Evidence-informed expert recommendations for the management of celiac disease in children. *Pediatrics* 2016; 138(3), pii: e20153147.

**37. Högberg L, Grodzinsky E, Stenhammar L.** Better dietary compliance in patients with coeliac disease diagnosed in early childhood. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 751-754.

**38. Ljungman G, Myrdal U.** Compliance in teenagers with coeliac disease: A Swedish follow-up study. *Acta Paediatr* 1993; 82: 235-238.

**39. Bardella MT, Molteni N, Prampolini L et al.** Need for follow up in coeliac disease. *Arch Dis Child* 1994; 70: 211-213.

**40. Fabiani E, Corrao G, Barbato M et al.** Compliance with gluten-free diet in adolescents with screening-detected celiac disease: A 5-year follow-up study. *J Pediatr* 2000; 136: 841-843.

**41. El-Lababidi N, Běláček J, Szitányi P et al.** Gluten free diet in children: a comparison of compliance rates and growth parameters between biopsy and non-biopsy diagnosed children. *Programme Book ESPGHAN 50. Annual Meeting*, Prague 2017, poster GeP, 002: 72.

**42. Roma E, Roubani A, Kolia E et al.** Dietary compliance and life style of children with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet* 2010; 23: 176-182.

**43. Chauhan JC, Kumar P, Dutta AK et al.** Assessment of dietary compliance to gluten free diet and psychosocial problems in Indian children with celiac disease. *Indian J Pediatr* 2010; 77: 649-654.

**44. Rashid M, Cranney A, Zarkadas M et al.** Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics* 2005; 116: e754-e759.

**45. Errichiello S, Esposito O, Di Mase R et al.** Celiac disease: predictors of compliance with a gluten-free diet in adolescents and young adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 54-60.

**46. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A et al.** (The PREVENTCD Study Group) Systematic review with meta-analysis: Early infant feeding and coeliac disease-update 2015. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1038-1054.

**47. Frič P, Hricová S, Dítě P a kol.** Celiakální sprue (CS) – současný stav a sociální situace nemocných v České republice. Expertní skupina Ministerstva zdravotnictví pro celiakální sprue (ESCS). *Československá pediatrie* 2004; 51(12): 603-604.

**48. Fewtrell M, Bronský J, Campoy C, et al.** Complementary feeding: a position paper ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 119-132.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Pavel Frůhauf, CSc.**

Klinika dětského a dorostového lékařství  
1. LF UK a VFN v Praze  
Ke Karlovu 2, 121 00 Praha 2  
Tel.: 224 967 801  
e-mail: pavel.fruhauf@lf1.cuni.cz

# Periodické horečky a jiná autoinflamatorní onemocnění

<sup>1</sup>Šárka Fingerhutová, <sup>2</sup>Eva Jančová, <sup>3</sup>Markéta Tesařová, <sup>4</sup>Lenka Dvořáková, <sup>1</sup>Pavla Doležalová

<sup>1</sup>Centrum dětské reumatologie a autoinflamatorních onemocnění, Klinika dětského a dorostového lékařství

1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Centrum imunonefrologie, Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>3</sup>Laboratoř pro studium mitochondriálních poruch, Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>4</sup>Laboratoř diagnostiky DNA, Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2018; 157: 122–129

## SOUHRN

Autoinflamatorní onemocnění jsou relativně novou a rychle rostoucí skupinou vzácných onemocnění spojených s mutacemi genů kódujících proteiny s klíčovou rolí v regulaci zánětlivé odpovědi. Postupné odhalování mechanismů spojujících genetickou odchylku s jejími biochemickými a imunologickými důsledky vedoucími k trvalé či epizodické stimulaci zánětlivé aktivity umožňuje postupně zavádění cílené imunoterapie. Nejděle známou skupinou těchto chorob jsou periodické horečky – familiární středomořská horečka, deficit mevalonátkinázy, kryopyrinopatie a periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor. Tato dědičná onemocnění se obvykle manifestují v dětství různě dlouhými epizodami horečky provázené spektrem dalších zánětlivých projevů kožních i orgánových a zvýšením laboratorní zánětlivé aktivity. Hlavním rizikem je rozvoj sekundární amyloidózy. Cílená protizánětlivá léčba může zabránit vzniku orgánového poškození. U dětí je nejčastější benigní, spontánně ustupující syndrom periodické horečky s afty, faryngitidou a krční adenitidou, jehož genetický podklad není zatím objasněn. Mezi další autoinflamatorní choroby patří tzv. pyogenní syndromy, onemocnění s převažující kožní a kostní manifestací, granulomatózní onemocnění, monogenní vaskulopatie a onemocnění spojená s poruchou proteasomu. Diagnostika autoinflamatorních chorob bývá pro jejich vzácnost opožděná často až do dospělosti. Zvýšení efektivity a dostupnosti molekulárně genetické analýzy a centralizace diagnostiky a péče na specializovaném pracovišti pro děti i dospělé mohou do budoucna zlepšit kvalitu péče o pacienty s těmito vzácnými chorobami.

## KLÍČOVÁ SLOVA

autoinflamatorní onemocnění (AID), syndromy periodických horeček, FMF, CAPS, MKD, TRAPS, PFAPA, NGS

## SUMMARY

Fingerhutová Š., Jančová E., Tesařová M., Dvořáková L., Doležalová P. Periodic fevers and other autoinflammatory diseases

Autoinflammatory diseases represent a relatively new and rapidly evolving group of rare disorders associated with mutations of genes encoding proteins with a key regulatory role in inflammatory response. Gradual discovery of mechanisms that link genetic disorder with its biochemical and immunological consequences leading to continuous or episodic inflammatory stimulation has enabled introduction of directed immunotherapies. Periodic fever syndromes belong to the so far best-known entities: familial Mediterranean fever, mevalonate kinase deficiency, cryopyrinopathies and TNF-receptor associated periodic syndrome. These inherited disorders usually manifest in childhood with variably long febrile episodes accompanied with the spectrum of other skin and organ inflammatory features and elevation of laboratory markers of inflammation. Uncontrolled disease may lead to secondary amyloidosis. Directed anti-inflammatory therapy can prevent evolution of organ damage. In children benign syndrome of periodic fever with aphtae, pharyngitis and cervical adenitis is the most common self-limited disorder without clear genetic disposition. Following other autoinflammatory disease groups are described – pyogenic syndromes, disorders with skin and bone manifestations, granulomatous diseases, monogenic vasculopathies and diseases associated with proteasome disorder. Diagnosis of autoinflammatory diseases is often delayed due to their extreme rarity. Increasing efficacy and availability of molecular-genetic testing and centralization of diagnostics and clinical care in a specialized center for children as well as adults can in the future improve quality of care for patients with these rare conditions.

## KEYWORDS

autoinflammatory diseases (AID), periodic fever syndromes, FMF, CAPS, MKD, TRAPS, PFAPA, NGS

## ÚVOD

Autoinflamatorní onemocnění (AID) jsou nově popsanou skupinou vysoce vzácných, většinou vrozených zánětlivých onemocnění. Pojem autoinflamatorní se objevil v odborné literatuře na konci minulého století s cílem zdůraznit jejich odlišnost od autoimunitních chorob (1). Za hlavní příčinu zánětlivých projevů je považována porucha mechanismů vrozené imunity, často spojená s mutacemi genů kódujících proteiny s klíčovou rolí v regulaci zánětlivé odpovědi (2). Spektrum těchto chorob se v posledních desetiletích trvale rozrůstá. Mezi nejděle známé a relativně nejčastější jednotky patří tzv. syndromy periodické horečky. Další známější skupiny AID jsou uvedeny v tab. 1 (2–4).

Celosvětově nejčastější monogenní periodickou horečkou je familiární středomořská horečka, která spolu se syndromem deficitu mevalonátkinázy patří mezi autosomálně recesivně dědičná onemocnění. Periodické syndromy asociované s kryopyrinem (kryopyrinopatie) a periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor jsou děděny autosomálně dominantně (3). Poněkud stranou stojí syndrom periodické horečky s aftózní stomatitidou, faryngitidou a krční lymfadenopatií, u kterého dosud nebyla objevena kauzální mutace (5).

Kromě syndromů periodické horečky se další nově objevená či nově mezi AID zařazená monogenní zánětlivá onemocnění řadí do skupin podle jejich hlavních manifestací.



**Tab. 1** Hlavní skupiny autoinflatorních onemocnění

<b>Syndromy periodické horečky</b>
Familiární středomořská horečka (FMF)
Periodické syndromy asociované s kryopyrinem (CAPS)
• Familiární chladová kopřivka (FCAS)
• Muckleův-Wellsův syndrom (MWS)
• Chronický infantilní neurologický, kožní a kloubní syndrom (NOMID/CINCA)
Periodický syndrom asociovaný s mevalonát-kinázou, deficit mevalonátkinázy, syndrom hyper IgD (MAPS/MKD/HIDS)
Periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (TRAPS)
Periodická horečka s afty, faryngitidou a krční adenitidou (PFAPA)
<b>Pyogenní syndromy</b>
Syndrom pyogenní artritidy, pyoderma gangrenosum a akné (PAPA)
Deficit antagonisty receptoru pro interleukin-1 (DIRA)
<b>Onemocnění s kožní a kostní manifestací</b>
Deficit antagonisty receptoru pro interleukin 36 (DITRA)
Syndrom synovitidy, akné, pustulózy, hyperostózy a osteitidy (SAPHO)
<b>Granulomatózní onemocnění</b>
Sarkoidóza (Blauův syndrom, early onset sarcoidosis, dětská granulomatózní artritida asociovaná s NOD2)
<b>Monogenní vaskulopatie</b>
Infantilní vaskulopatie asociovaná se stimulatorem interferonových genů (SAVI)
Vaskulopatie typu nodózní polyarteritidy, deficit adenosindeaminázy 2 (DADA2)
<b>Onemocnění asociovaná s poruchou proteasomu</b>
Chronická atypická neutrofilní dermatóza s lipodystrofií a zvýšenou teplotou (CANDLE)

Přítomnost sterilního hnisavého zánětu charakterizuje tzv. pyogenní syndromy. Představiteli skupiny AID s převažující kožní a kostní manifestací jsou syndromy DITRA (*deficiency of the IL-36 receptor antagonist*) a SAPHO (*synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis*). Mezi granulomatózní onemocnění se řadí syndrom juvenilní sarkoidózy. K nověji popsaným stavům patří onemocnění spojená s poruchou proteasomu a onemocnění asociovaná s vaskulopatiemi (tab. 1) (6).

## ETIOLOGIE AID

Na základě zdokonalování molekulárně genetických metod i možností konfirmace patogenních mutací funkcími, především imunologickými studiemi, jsme v současné době svědky progresivního nárůstu počtu AID, u kterých se začínají rozkrývat jejich etiopatogenetické mechanismy. Důsledkem toho se mění klasifikace již známých AID, ale i rychle přibývajících nových syndromů v této oblasti. Dříve přesně stanovené hranice mezi autoinflatorními a autoimunitními onemocněními se začínají stírat (7).

S nástupem inovativních technologií charakteru sekvenování nové generace (NGS – *next generation sequencing*) se výrazně zvýšila účinnost detekce kauzálních mutací na genové úrovni, a dochází tak ke komplikování zprvu jasně daných vzorců dědičnosti dle Mendela. Interpretace výsledků genetických analýz nebývá vždy zcela jednoznačná. Jedná se například o problematiku mutací s nízkou penetrancí (8, 9). Korelace genotyp-fenotyp je současným celosvětovým problémem, který bude potřeba na základě funkčních studií postupně objasnit. Možnosti výskytu mozaicismu, již několikrát popsaného u jednotlivých AID, komplikují situaci u klinicky suspektních pacientů s negativním výsledkem dříve provedeného Sangerova sekvenování (10, 11). Negativita, ale i pozitivita výsledku genetické analýzy

tedy ještě zdaleka nemusí znamenat nalezení příčiny nebo vyloučení suspektního onemocnění. K interpretaci výsledků je zapotřebí hlubší spolupráce mezi klinikem, imunologem, genetikem a specialistou na informační technologie (12).

Využití léčebné strategie na základě znalosti etiopatogeneze ilustrujeme příkladem kryopyrinopatií. Všechny fenotypy tohoto onemocnění jsou způsobeny mutacemi v genu NLRP3 kódujícího kryopyrin, označovaný také jako NALP3. NALP3 patří do velké skupiny proteinů, které mají klíčovou roli ve správném fungování vrozené imunity. Jejich aktivací je spouštěna kaskáda buněčné odpovědi, která ústí v aktivaci kaspázy 1 s následným zvýšeným uvolňováním především interleukinu 1 (IL-1) a 18 (IL-18) s jejich prozánětlivými účinky. Objev funkčního dopadu mutace NLRP3 in vitro vedl k následnému terapeutickému testu blokádou IL-1, což se u pacienta setkalo s takřka zázračným efektem (13). Tento úspěch translačního výzkumu se stal základem vývoje cílené terapeutické strategie u řady AID, u nichž byla prokázána nadprodukce prozánětlivých mediátorů, zejména IL-1.

## SYNDROMY PERIODICKÉ HOREČKY

Hlavní charakteristikou syndromů periodické horečky jsou opakující se epizody horeček doprovázené systémovým zánětem, variabilním výskytem jiných orgánových příznaků a možným rozvojem závažných komplikací, zejména reaktivní (sekundární) amyloidózy (3). Míra pochopení etiopatogenetického procesu určuje současné terapeutické možnosti (6). Pro řadu těchto stavů je k dispozici vysoce efektivní imunoterapie. Cílem léčby je kontrola aktivity onemocnění, prevence orgánového poškození a zvýšení kvality života pacientů (12).

K manifestaci onemocnění dochází obvykle již v časném dětství. Nízká prevalence, velká variabilita projevů a nedostatečná informovanost lékařů o těchto nově popsaných

chorobách jsou hlavními příčinami časté diagnostické prodlevy dosahující až řádu let (14). Časně stanovení diagnózy a následně i nastavení cílené léčby je pro prevenci vzniku nevratného poškození zásadní (12). Na základě rozvoje možností genetického vyšetření dochází v posledních letech k identifikaci vyššího počtu pacientů s AID. Tyto choroby jsou rozpoznávány nejen u dětí, ale i mezi dospělými, kteří byli často řadu let neúspěšně léčeni pro blíže nespecifikované horečnaté stavy. Především u těchto pacientů dochází po stanovení správné diagnózy a zahájení cílené léčby k významnému zlepšení kvality života.

### PERIODICKÉ SYNDROMY ASOCIOVANÉ S KRYOPYRINEM

Periodické syndromy asociované s kryopyrinem (CAPS – *cryopyrin-associated periodic syndromes*) neboli kryopyrinopatie jsou skupinou zánětlivých onemocnění různého spektra závažnosti. Všechny fenotypy CAPS jsou způsobeny autosomálně dědičně přenesenou mutací, případně mutací *de novo*, v genu *NLRP3* (viz výše). Dle tíže onemocnění rozlišujeme tři hlavní fenotypy, dále pak řadu překryvných či ne zcela vyhraněných syndromů. Jedná se o familiární chladovou kopřivku (FCAS – *familial cold autoinflammatory syndrome*), Muckleův-Wellsův syndrom (MWS) a chronický infantilní neurologický, kožní a kloubní syndrom (CINCA – *chronic infantile neurologic cutaneous articular* neboli NOMID – *neonatal onset multisystem inflammatory disease*) (13).

FCAS čili familiární chladová urtika je nejméně závažným fenotypem onemocnění. Klinické příznaky se objevují v návaznosti na expozici chladu (po 1–2 hodinách) a obvykle vymizí do 24 hodin (15). Onemocnění se typicky manifestuje v průběhu prvního roku života, kdy se objevuje především vyrážka doprovázená teplotami. Mezi další projevy patří zimnice, konjunktivitida a artralgie.

Nejzávažnější průběh je popisován u syndromu CINCA. Systémový zánět se projevuje obvykle již v novorozeneckém věku horečkami s exantémem (obr. 1a) a vysokou laboratorní zánětlivou aktivitou (16). Nejzávažnějším postižením jsou neurologické manifestace ve smyslu chronické aseptické meningitidy vedoucí k syndromu nitrolební hypertenze, jejímž důsledkem je mozková atrofie a psychomotorická retardace. Zánět v oblasti vnitřního ucha vede k senzoryneurální ztrátě sluchu (16). Až u poloviny pacientů se v průběhu času rozvine hypertrofická artropatie (16).

Muckleův-Wellsův syndrom se závažností svých projevů řadí mezi výše zmíněné jednotky. Epizody horečky mohou

být vyvolané chladem či stresem, ale mohou se objevovat i bez jasné příčiny. Bývají provázeny podobně jako u FCAS exantémem (obr. 1b), konjunktivitidou, bolestmi hlavy, artritidou či artralgiemi. Na rozdíl od FCAS je častou komplikací MWS rozvoj senzoryneurální hluchoty. Hlavním nebezpečím neléčeného onemocnění je vysoké riziko rozvoje amyloidózy (25 % pacientů) (16).

K léčbě kryopyrinopatií jsou využívány preparáty blokátory IL-1 (12). Účinnost anakinry, kankinumabu i rilonaceptu byla ověřena studii s dětskými i dospělými pacienty všech fenotypů a vedla k jejich schválení regulačními úřady v této indikaci (12). V České republice je dosud hrazen pouze kankinumab (přípravek Ilaris), anakinra (přípravek Kineret) je k dispozici zatím pouze v režimu *off-label*.

### FAMILIÁRNÍ STŘEDOMOŘSKÁ HOREČKA

Familiární středomořská horečka (FMF – *familial Mediterranean fever*) je celosvětově nejčastější monogenní horečkou. Nízké zastoupení v naší populaci způsobuje její vazba na etnický původ. Nejvyšší manifestace dosahuje v oblastech kolem Středozemního moře, populačně je to pak u aškenázských a sefardských Židů, Arabů, Turků či v arménské populaci (17). V roce 1997 byla jako jedna z prvních mutací způsobující autoinflatorní onemocnění popsána právě mutace v genu *MEFV* (*Mediterranean fever*) (18). Tento gen lokalizovaný na krátkém raménku šestnáctého chromosomu (16p13.3) kóduje protein pyrin (marenostrin) (19). Syndromologicky je toto onemocnění popisováno již od roku 1908 (19). Jeho patofyziologickým mechanismem je nedostatečná transkripce inhibičních faktorů v regulaci inflamasonu *NLRP3*, která působí nadměrné uvolňování IL-1 (19).

Klinickým korelátem jsou krátkodobé epizody horeček (několik hodin až 3 dny) s těžkými projevy serozitidy. Nejčastější manifestací jsou kruté bolesti břicha při akutní peritonitidě (až u 90 % pacientů) či bolesti na hrudi z důvodu jednostranné pleuritidy (až u 40 % pacientů). Více než 50 % pacientů postihuje akutní přechodná artritida velkých kloubů (3). Někdy se objevuje vyrážka, která vzhledem i lokalitou připomíná erysipel (19). K manifestaci onemocnění dochází v dětském či mladém dospělém věku, obvykle do 20 let. Nejzávažnější dlouhodobou komplikací je sekundární renální amyloidóza (20).

Před zavedením kolchicinu do léčebné praxe byla amyloidóza hlavním příčinou smrti těchto pacientů (až v 70 % případů). V kolchicin-rezistentních případech se uplatňuje léčba blokátory IL-1 (20).

### DEFICIT MEVALONÁTKINÁZY: PERIODICKÝ SYNDROM ASOCIOVANÝ S MEVALONÁTKINÁZOU

Periodický syndrom asociovaný s mevalonátkinázou (MAPS – *mevalonate kinase associated periodic syndrome*) označovaný také pojmy deficit mevalonátkinázy (MKD – *mevalonate kinase deficiency*) či syndrom hyper IgD (HIDS – *hyperimmunoglobulinemia D syndrome*) je způsoben mutací v genu pro mevalonátkinázu (12q24). Tento enzym se fyziologicky účastní biosyntézy cholesterolu. V případě MKD dochází k poruše tvorby isoprenoidových produktů této cesty a současně k nadprodukcii IL-1 beta (3). Zbytková aktivita mevalonátkinázy určuje fenotyp onemocnění. U zcela nepatrné aktivity enzymu (0,1 %) hovoříme o metabolickém onemocnění – mevalonové acidurii.

Jeho diagnostika nebývá vzhledem k závažným projevům (mentální retardace, ataxie, neprospívání, hypotonie, myopatie, katarakta, febrilie) příliš opožděna. Enzymová



Obr. 1a, 1b Kožní projevy kryopyrinopatie u 6leté dívky (a) a u 56letého muže (b)

aktivita v rozmezí 1–8 % normy navozuje klinické projevy MAPS/HIDS (3). Jedná se o recidivující febrilie (délka trvání 4–7 dní) provázené bolestí břicha (někdy s nauzeou, zvracením, průjemem), faryngitidou, krční lymfadenopatií, artralgiemi, artritidou. K manifestaci onemocnění dochází v časném dětském věku s možností přechodu k mírnějšímu fenotypu v dospělosti. Epizody recidivujících zánětlivých stavů s popsánými projevy mohou být spouštěny očkováním, stresem nebo běžným infektem (3).

V laboratorním vyšetření nacházíme nespecificky zvýšené hladiny imunoglobulinu D, u více než 80 % pacientů rovněž i elevaci hladiny imunoglobulinu A (3). Do moči se v průběhu ataky teplot vylučuje substrát hromaděný před enzymatickou blokádu – mevalonát (3). Jeho detekce v moči odebrané v epizodě horečky je považována za vhodné screeningové vyšetření.

Epizodické podávání kortikosteroidů v době ataky může vést k částečnému zmírnění projevů. U závažnější probíhajícího onemocnění se uplatňuje biologická terapie (12). Charakter obtíží, frekvence epizod či nedostatečné potlačení zánětlivé aktivity si u některých dosud popsáných pacientů vyžádalo transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) (12).

#### PERIODICKÝ SYNDROM ASOCIOVANÝ S RECEPTEM PRO TUMOR NEKROTIZUJÍCÍ FAKTOR

Příčinou periodického syndromu asociovaného s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (TRAPS – *TNF-receptor-associated periodic syndrome*) je mutace genu pro receptor TNF alfa (TNFR). Za fyziologických okolností vazba solubilního TNF působí konformační změnu jeho receptoru, která vede k aktivaci další intracelulární kaskády signálních molekul a rozvoji zánětlivé odpovědi. Mutací podjednotky A1 TNFR nedochází k ukončení signálu pro další prozánětlivou kaskádu a k odštěpení receptoru, který má ve své solubilní formě fyziologickou protizánětlivou regulační funkci. V organismu tedy nadále přetrvává prozánětlivý stav (21).

Onemocnění je charakterizováno protražovanými epizodami horeček, často vyšetřovanými jako horečka neznámého původu. Teploty trvají v rozmezí řady dní až týdnů. Klinický obraz dokreslují myalgie, artralgie, bolesti břicha a oční projevy ve smyslu konjunktivitidy a periorbitálního edému. Na kůži se objevuje proximodistálně migrující palpačně citlivý makulární raš (především na končetinách). Bolestivost postižených míst bývá způsobena fasciitidou (19).

Léčebně se uplatňuje epizodická kortikoterapie v průběhu teplot. Efektivita této terapie však časem klesá. Podávání solubilního receptoru pro TNF etanerceptu vykazuje dle studií podobný trend. Dle současných doporučení je u závažně probíhajícího onemocnění indikována léčba blokátory IL-1 (12).

#### PERIODICKÁ HOREČKA S AFTY, FARYNGITIDOU A KRČNÍ ADENITIDOU

Periodická horečka s afty, faryngitidou a krční adenitidou (PFAPA – *periodic fever, aphtae, pharyngitis, cervical adenitis*) je nejčastějším syndromem periodických teplot dětského věku (22). Vzhledem k časté pozitivní rodinné anamnéze stran recidivujících teplot, opakovaných angín v předškolním věku či tonzilektomie u rodinných příslušníků se spekuluje o genetickém pozadí, které se zatím nepodařilo definovat (23). Akronym PFAPA vystihuje hlavní projevy onemocnění. Další příznaky bývají nespecifické (únava, nechutenství, bolesti

břicha, podrážděnost, artralgie, myalgie) (24). Epizody teplot trvají zpravidla 3–6 dní a recidivují s frekvencí 3–8 týdnů, v mezidobí je dítě zcela asymptomatické (22). K manifestaci projevů dochází obvykle do pěti let věku (22), ke spontánní remisi pak do puberty (25).

Objektivní nález tonzilitidy/tonzilofaryngitidy provázející syndrom PFAPA nelze bez mikrobiologického vyšetření odlišit od streptokokového onemocnění. Lymfadenopatie bývá zpravidla oboustranná a nepřesahuje velikost 5 cm (26). Při laboratorním vyšetření nacházíme v období epizody zvýšené parametry zánětu, které se zcela normalizují po ústupu teplot (27). Vysoké hodnoty CRP a nález tonzilitidy vede lékaře často ke zbytečné preskripci antibiotické terapie, která na průběh epizod PFAPA nemá žádný vliv, ba naopak přispívá ke zvyšování bakteriální rezistence (28).

Standardem léčby je epizodické podávání prednisonu v dávce 1–2 mg/kg jednorázově v začátku febrilní epizody (22). Další léčebnou variantou je podávání kolchicinu (29). Nejúčinnější je tonzilektomie, která vede u více než 90 % dětí k trvalému ústupu onemocnění (30).

## PYOGENNÍ SYNDROMY

#### SYNDROM PYOGENNÍ ARTRITIDY, PYODERMA GANGRENOsum A AKNÉ

Příčinou autosomálně dominantního syndromu pyogenní artritidy, *pyoderma gangrenosum* a akné (PAPA – *pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne*) je mutace genu pro protein *prolin/serin/threonin fosfatázu* (CD2 antigen vazebný protein). Tento cytoskeletální protein je exprimován hematopoetickými buňkami, které moduluji aktivaci T buněk, cytoskelet a uvolňování IL-1. Mutace pak způsobuje zvýšení afinity tohoto proteinu k pyrinu, následkem čehož dochází k nadprodukcii IL-1 stejnou cestou jako v případě FMF (31).

Mezi hlavní klinické projevy patří sterilní hnisavé artritidy, které mohou navazovat na minimální traumata či vznikají spontánně a vedou ke kloubní destrukci. Dalšími typickými projevy jsou *pyoderma gangrenosum* a akné. Může se objevit recidivující otitida, faryngitida či lymfadenopatie se splenomegalií. Kloubní projevy se v průběhu dospívání zlepšují, kožní se naopak zhoršují (16).

Léčebně se uplatňují blokátory TNF (16).

#### DEFICIT ANTAGONISTY RECEPTORU PRO IL-1

Deficit antagonisty receptoru pro IL-1 (DIRA – *deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist*) se manifestuje velmi časně neutrofilní pustulární dermatózou, periorbitidou a aseptickou multifokální osteomyelitidou, které jsou doprovázeny vysoce zánětlivou laboratoří. Přibližně u 2/3 pacientů se kožní projevy objevují již v průběhu novorozeneckého období. Jedná se o autosomálně recesivní onemocnění, které je způsobeno mutací genu kódujícího *protein antagonisty receptoru pro IL-1* (IL-1RA) (32, 33). Následkem toho dochází k ztrátě antagonistické aktivity proteinu, a IL-1 tak kontinuálně aktivuje buněčnou zánětlivou odpověď (32).

Tato zánětlivá kaskáda může být vyvolána různými spouštěči, jako například mechanickou stimulací kůže, zavedením katetru/kanyly, intubací (33). Kožní postižení může vyústit v difuzní deskvamaci. Syndrom je často doprovázen anonychií a dolíčkovaním nehtů, na sliznicích se tvoří afty. K ostatním příznakům řadíme rozšíření předního konce žeber či klíčků, fúzi krčních obratlů, otoky kloubů (33).

Blokáda IL-1 dramaticky zlepšuje projevy onemocnění a může navodit i jeho dlouhodobou remisi (16).

### ONEMOCNĚNÍ S KOŽNÍ A KOSTNÍ MANIFESTACÍ

#### DEFICIT ANTAGONISTY RECEPTORU PRO INTERLEUKIN 36

Příčinou deficitu antagonisty receptoru pro interleukin 36 (DITRA – *deficiency of the interleukin thirty-six receptor antagonist*) je ztrátová mutace genu kódujícího antagonistu receptoru pro IL-36. Jedná se o autosomálně recesivní onemocnění. Majoritní exprese IL-36 v kůži předurčuje projevy onemocnění. Důsledkem mutace nedochází k blokádě IL-36 a v těle vzniká nekontrolovaný prozánětlivý stav (6, 32).

Klinicky se jedná o recidivující stavy generalizované pustulární psoriázy doprovázené horečkou, únavou a tělesnou slabostí. U onemocnění nedochází k dalšímu orgánovému poškození.

Terapeuticky se používá blokáda IL-1 (6, 32).

#### SYNDROM SYNOVITIDY, AKNÉ, PUSTULÓZY, HYPEROSTÓZY A OSTEITIDY

Etiopatogeneze syndromu synovitidy, akné, pustulózy, hyperostózy a osteitidy (SAPHO – *synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis*) není dosud plně objasněna. Předpokládá se souhra genetické dispozice v kombinaci s epigenetickými faktory a vlivy prostředí.

Postižení pohybového aparátu zahrnuje sterilní osteitidu, hyperostózu, synovitidu, artropatii a entezopatii. Jedná se o neerozivní artritidu, často s postižením páteře, sternokostálních a sternoklavikulárních kloubů (34). Typické kožní léze zahrnují palmoplantární pustulózu a těžké akné. Interval mezi kožními a osteoartikulárním postižením bývá menší než dva roky.

V léčbě se uplatňují nesteroidní antirevmatika, kortikosteroidy, bisfosfonáty, případně i blokáda cytokinů (IL-1 nebo TNF- $\alpha$ ) (34).

### GRANULOMATÓZNÍ ONEMOCNĚNÍ

#### DĚTSKÁ SARKOIDÓZA: BLAUŮV SYNDROM

Dětská sarkoidóza, označovaná také jako Blauův syndrom či sarkoidóza s časným začátkem, je familiární či sporadicky se vyskytující onemocnění s autosomálně dominantním způsobem přenosu charakterizované triádou polyartikulární synovitidy, granulomatózní uveitidy a typické vyrážky. Na rozdíl od sarkoidózy začínající v dospělém věku nebo v adolescenci je Blauův syndrom spojen s mutací genu NOD2 (*nucleotide-binding oligomerization domain 2*). Jedná se o intracelulární receptor pro mikrobiální struktury. Důsledkem mutace je nadměrná aktivace NF- $\kappa$ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells*) i v nepřítomnosti bakterií, což vede k vyvolání prozánětlivého stavu (35).

Patologicko-anatomickým podkladem klinických projevů je obrovskobuněčný granulomatózní zánět. Oproti uveitidě při juvenilní idiopatické artritidě zde bývá postižen i zadní segment oka (35). Dermatitida je charakterizována chronickým nebo intermitentním drobným tmavě červeným až lividním makulopapulózním exantémem, často s lichenoidními prvky (16).

Další systémové a orgánové projevy jsou častější u geneticky negativní sarkoidózy starších dětí, ale mohou provázet i Blauův syndrom. Jedná se o granulomatózní infiltraci lymfatických uzlin a slinných žláz, granulomatózní či intersticiální nefritidu, jaterní granulomy, intersticiální pneumonitidu, kraniální neuropatii, vaskulitidu (16).

Onemocnění obvykle vyžaduje systémovou imunosupresi, ke které se kromě kortikosteroidů používají jak syntetické, tak biologické choroby modifikující léky (methotrexát, azathioprin, mykofenolát mofetil, blokátory TNF- $\alpha$  a IL-1) (35).

### MONOGENNÍ VASKULOPATIE

#### INFANTILNÍ VASKULOPATIE ASOCIOVANÁ SE STIMULÁTOREM INTERFERONOVÝCH GENŮ

Infantilní vaskulopatie asociovaná se stimulatorem interferonových genů (SAVI – *STING-associated vasculopathy with onset in infancy*) je způsobena *gain-of-function* mutací v genu TMEM173, který kóduje stimulator interferonových genů (STING – *stimulator of interferon genes*). Díky tomu dochází k vazbě ligandu cyklického guanosinmonofosfátu na STING, čímž je aktivována fosforylace kináz a faktoru regulujícího interferon beta a dochází k nadměrné stimulaci transkripce genů odpovědných za interferonovou odpověď (36).

Systémové příznaky se objevují obvykle během několika týdnů po narození. Vaskulopatie postihuje malé a střední cévy. Nejmarkantnější projevy jsou způsobené zúžením a uzávěry kožních cév (teleangiektazie, puchýřnaté až ulcerující projevy na tváři, nose, prstech, chodidlech). Cévní okluze působí resorpci chrupavky ušního boltce, perforaci nosního septa, dystrofické změny nehtů, gangrény prstů. U většiny těchto pacientů byl popsán rozvoj intersticiální plnicní nemoci.

Kauzální terapie není zatím k dispozici, slibně se jeví léčba inhibitory Janusovy kinázy (36).

#### VASKULOPATIE TYPU NODÓZNÍ POLYARTERITIDY, DEFICIT ADENOSINDEAMINÁZY 2

Onemocnění deficitem adenosindeaminázy 2 (DADA2 – *deficiency of adenosine deaminase 2*) bylo poprvé popsáno teprve v roce 2014 (13). Jedná se o autosomálně recesivní onemocnění s mutací v genu CECR1 (*cat eye syndrome chromosome region 1, 22q11.1*) kódujícím enzym adenosindeaminázy 2 (ADA2). Ten je na rozdíl od adenosindeaminázy 1 (ADA1) lokalizován extracelulárně a jeho aktivita tkví v deaminaci adenosinu na inosin. K vzestupu zánětlivé aktivity dochází na základě jejího účinku v regulaci proliferace monocytů a diferenciaci makrofágů. Mutace způsobuje prevalenci M1 prozánětlivých buněk (37).

Klinicky se onemocnění projevuje širokým spektrem vaskulopatií. Nejčastějším kožním projevem je *livedo reticularis* (obr. 2), dále pak ischemie nebo přímo nekrózy prstů. V biopsiích prokazujeme nekrotizující, případně leukocytoklastovou vaskulitidu či panikulitidu. Ostatní projevy onemocnění rovněž souvisí s ischemií tkání při uzávěrech/zúženích malých a středních tepen. Klinické odlišení od vaskulitidy charakteru dětské *polyarteritis nodosa* (PAN) je nemožné. DADA2 dále typicky postihuje periferní a zejména centrální nervový systém. Může se manifestovat v jakémkoli věku jinak nevysvětlenou tranzitorní ischemickou epizodou, ischemickou či hemoragickou mozkovou příhodou (typicky lakunární lokalizace), tranzitorní mononeuritidou či polyneuropatií (37).



**Obr. 2** Typické *livedo reticularis* u dvouleté dívky s vaskulopatií charakteru *polyarteritis nodosa*

V případě rodinného výskytu časných iktů a zejména při postižení rodiče dítěte s vaskulitidou charakteru PAN může správná diagnóza a adekvátní terapie výrazně zlepšit prognózu mozkové ischemie (37). Laboratorním biomarkerem DADA2 je významné snížení enzymatické aktivity ADA2 zjiřitelné v séru pacientů. V terapii se uplatňuje použití blokátorů TNF- $\alpha$ . (37).

## ONEMOCNĚNÍ ASOCIOVANÁ S PORUCHOU PROTEASOMU

### CHRONICKÁ ATYPICKÁ NEUTROFILNÍ DERMATÓZA S LIPODYSTROFIÍ A ZVÝŠENOU TEPLOTOU

Syndrom chronické atypické neutrofilní dermatózy s lipodystrofií a zvýšenou teplotou (CANDLE – *chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*) byl popsán v roce 2010. Je způsoben mutací v genu kódujícím beta 8 podjednotku proteasomu (gen *PSMB8*). Díky této mutaci nemůže docházet v buňce ke správné proteolýze intracelulárních proteinů a jejich prezentaci imunitnímu systému, následkem je hromadění intermediárních substancí v buňce a akumulace proteinů v tkáních pacientů. Tento stav vede k zvyšování buněčného stresu, aktivaci Janusovy kinázy, produkci interferonu (IFN) a kruhově opět aktivaci genové exprese *PSMB8* (16, 38).

Ataky teplot, lipodystrofie a další zánětlivé projevy se začínají objevovat již během prvního roku života ve spojení s neprosíváním. Kožní příznaky zahrnují recidivující anulární edematózní ložiska především na trupu, která se hojí spontánně a zanechávají hyperpigmentace. Častý je nafialovělý otok očních víček. Mezi další projevy patří nosní a ušní chondritida, konjunktivitida, nodulární episkleritida, epididymitida, nefritida, otitida, parotitida, aseptická meningitida nebo lymfadenopatie.

V léčbě se uplatňují nesteroidní antirevmatika nebo kortikosteroidy, zkouší se blokáda Janusovy kinázy (16, 38).

### DIAGNOSTIKA A PÉČE O PACIENTY S AID V ČESKÉ REPUBLICE

Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu AID stanovují základní pravidla péče o tyto pacienty. Mezi obecné principy patří multidisciplinární péče ve specializovaném centru s expertizou v dané problematice (12). Komplexní péče

vyžaduje účast dětského revmatologa, pediatra/internisty, imunologa, fyzioterapeuta a dalších specialistů podle typu orgánového postižení, např. z oborů ORL, oftalmologie, nefrologie, neurologie, metabolických onemocnění. Interpretace výsledků genetického vyšetření a genetické poradenství v rodinách pacientů vyžadují vysokou úroveň genetické erudice (39). Vedle výše jmenovaných klinických specialistů jsou nedílnou součástí týmu specialisté a odborný personál laboratoří (metabolické, genetické, imunologické). Vzhledem k celoživotnímu charakteru většiny AID má být péče zaměřená na problematiku celé rodiny v kontextu významného ovlivnění kvality života, s možností psychosociální podpory. Hlavním cílem léčby je pak kontrola aktivity onemocnění a prevence vzniku orgánových komplikací (12).

Péče o pacienty s AID celého věkového spektra je v České republice zařazena pracovišti VFN v Praze. Centrum dětské revmatologie a autoinflatorních onemocnění poskytuje péči dětem a ve spolupráci s Centrem imunonefrologie dospělým pacientům. VFN je evropským expertním centrem v rámci Evropské referenční sítě (ERN, viz [https://ec.europa.eu/health/ern/overview\\_en](https://ec.europa.eu/health/ern/overview_en)) pro vzácné choroby v oblasti imunodeficitů, autoimunních a autoinflatorních onemocnění (ERN RITA, viz <http://rita.ern-net.eu>). Základní informace o AID pro pacienty jsou k dispozici v různých světových jazycích, včetně českého jazyka, na webových stránkách [www.pediatric-rheumatology.primo.it](http://www.pediatric-rheumatology.primo.it). Instrukce k případnému objednání vyšetření v ambulanci periodických horeček jsou uvedeny na webu Kliniky dětského a dorostového lékařství (KDDL) VFN pod sekci Centrum dětské revmatologie a autoinflatorních onemocnění (viz [www.vfn.cz/pracoviste/kliniky-a-oddeleni/klinika-detskeho-a-dorostoveho-lekarstvi/specializovana-centra/centrum-detske-revmatologie/klinicka-pece](http://www.vfn.cz/pracoviste/kliniky-a-oddeleni/klinika-detskeho-a-dorostoveho-lekarstvi/specializovana-centra/centrum-detske-revmatologie/klinicka-pece)).

V laboratořích KDDL VFN byla od roku 2008 postupně zavedena molekulární genetická diagnostika monogenních periodických horeček a byly analyzovány vzorky DNA u 248 pacientů. V období před zavedením genetické diagnostiky u nás byla analýza prováděna v zahraničních laboratořích v rámci evropské spolupráce na projektu Eurofever (No2007332). Dosud byla geneticky potvrzena diagnóza CAPS u 10 pacientů, TRAPS u 3, MKD u 15 a FMF u 8 pacientů ve věku od 2 do 56 let. Počty vyšetření s pozitivními výsledky jsou vzhledem k vzácnosti onemocnění očekávaně nízké a odpovídají záchytu uváděnému v literatuře (40). Přestože jsou v literatuře u jednotlivých syndromů popsány typické manifestace, v praxi se často setkáváme s jejich neúplným klinickým vyjádřením. Ne zřídka se tedy stává, že při vyslovení suspekce na monogenní příčinu obtížně je vhodné vyšetřit více genů najednou. Z těchto důvodů se celosvětově začalo uplatňovat vyšetření souboru genů v podobě panelu metodou NGS (41). Negativní nález genetické analýzy však nevylučuje přítomnost onemocnění na základě zatím nepopsané mutace (15). Interpretace výsledku analýzy je dále komplikována možností nálezů variant či polymorfizmů s nejasným klinickým významem, mutací s nízkou penetrancí či různou mírou genetického mozaicismu (8–11). Jako u všech stavů splňujících definici vzácných onemocnění by genetické vyšetření AID měl indikovat a interpretovat odborník v dané oblasti (6).

Genetická laboratoř KDDL VFN zavádí vyšetření panelu 89 genů především z oblasti autoinflatorních onemocnění a některých dalších hereditárních stavů (monogenní vaskulopatie a střevní záněty, hemofagocytující lymfocytózy, autoimunitní lymfoproliferativní syndromy, vrozené poruchy komplementu). Z dalších vyšetření biomarkerů AID

nabízejí laboratoře KDDL VFN vyšetření mevalonátu v moči a plánují zavedení analýzy aktivity ADA2.

## ZÁVĚR

Metody molekulárně genetických vyšetření přinášejí do klinické praxe nové a účinnější možnosti diagnostiky těchto onemocnění. Současným největším problémem je jejich interpretace. Rozrůstající se skupina AID a růst počtu pacientů s těmito syndromy vyžadují široké spektrum klinické i laboratorní expertízy. Pacienti s podezřením na AID by měli být centralizováni nejen vzhledem k vzácnosti těchto stavů, ale také kvůli rostoucím možnostem cílené léčby mimo schválené či hrazené indikace, která by měla být do budoucna lépe dostupná právě ve specializovaných centrech pro vzácná onemocnění.

## Poděkování

Článek byl vytvořen za podpory projektu RVO VFN 64165 a SVV 260373.

## Čestné prohlášení

Autorka práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

## Seznam zkratk

<b>AID</b>	autoinflamatorní onemocnění
<b>CANDLE</b>	chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature
<b>CAPS</b>	cryopyrin-associated periodic syndromes
<b>CECRI</b>	cat eye syndrome chromosome region 1
<b>CINCA</b>	chronic infantile neurologic cutaneous articular
<b>DADA2</b>	deficiency of adenosine deaminase 2
<b>DIRA</b>	deficiency of the interleukin 1 receptor antagonist
<b>DITRA</b>	deficiency of the IL-36 receptor antagonist
<b>DNA</b>	deoxyribonukleová kyselina
<b>ERN</b>	European Reference Networks
<b>FCAS</b>	familial cold autoinflammatory syndrome
<b>FMF</b>	familial Mediterranean fever
<b>HIDS</b>	hyperimmunoglobulinemia D syndrome
<b>HSCT</b>	hematopoietic stem cell transplantation
<b>IFN</b>	interferon
<b>IgA</b>	imunoglobulin A
<b>IgD</b>	imunoglobulin D
<b>IL</b>	interleukin
<b>MAPS</b>	mevalonate kinase-associated periodic syndrome
<b>MEFV</b>	Mediterranean fever
<b>MKD</b>	mevalonate kinase deficiency
<b>MWS</b>	Muckleř-Wellsův syndrom
<b>NALRP3</b>	NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3
<b>NF-κB</b>	nukleární faktor kappa B
<b>NGS</b>	next generation sequencing
<b>NLRP3</b>	NLR family pyrin domain containing 3
<b>NOD2</b>	nucleotide-binding oligomerization domain 2
<b>NOMID</b>	neonatal onset multisystem inflammatory disease
<b>PAN</b>	polyarteritis nodosa
<b>PAPA</b>	pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne
<b>PFAPA</b>	periodic fever, aphtae, pharyngitis, cervical adenitis
<b>PSMB8</b>	proteasome subunit beta type-8
<b>RITA</b>	rare immunodeficiency, autoinflammatory and autoimmune diseases

<b>SAPHO</b>	synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis
<b>SAVI</b>	STING-associated vasculopathy with onset in infancy
<b>STING</b>	stimulator of interferon genes
<b>TMEM</b>	transmembránový protein
<b>TNF</b>	tumor nekrotizující faktor
<b>TNFR</b>	receptor TNF
<b>TRAPS</b>	TNF-receptor associated periodic syndrome

## Literatura

1. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55kDa TNF receptor, *TNFR1* define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97: 133-144.
2. Meiorin S, Espada G, Rosé C. Autoinflammatory diseases in pediatrics. *Arch Argent Pediatr* 2013; 111(3): 237-234.
3. Federichi S, Caorsi S, Gattorno M. The autoinflammatory diseases. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13602.
4. Cetkovská P, Benáková N. Autoinflamatorní syndromy s kožními projevy. *Československá dermatologie* 2015; 90(4): 144-155.
5. Doležalová P, Król P. Recidivující horečky u dětí. *Vox paediatrica*. 2010; 10(3): 16-20.
6. Fingerhutová Š, Doležalová P. Kožní projevy autoinflamatorních onemocnění. *Dermatologie pro praxi* 2017; 11(4): 192-198.
7. Milner JD. PLAID: a syndrome of complex patterns of disease and unique phenotypes. *J Clin Immunol* 2015; 35: 527-530.
8. Lachman HJ, Papa R, Gerhold K et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (12): 2160-2167.
9. Montealegre Sanchez GA, Hashkes PJ. Neurological manifestations of the Mendelian-inherited autoinflammatory syndromes. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51(6): 420-428.
10. Rowczenio DM, Trojer H, Omoyeinmi E et al. Brief report: association of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with gonosomal mosaicism of a novel 24-nucleotide TNFRSF1A deletion. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(8): 2044-2049.
11. Rowczenio DM, Gomes SM, Aróstegui JI et al. Late-onset cryopyrin-associated periodic syndromes caused by somatic NLRP3 mosaicism-UK single center experience. *Front Immunol* 2017; 8: 1410.
12. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(9): 1636-1644.
13. Neven B, Prieur AM, Quartier dit Maire P. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4(9): 481-489.
14. Toplak N, Grenkel J, Ozen S et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1177-1182.
15. Król P, Doležalová P. Horečka jako hlavní projev nemoci. *Pediatrica pro praxi* 2011; 12(2): 111-114.
16. Dávila-Seijo P, Hernández-Martín A, Torrelo A. Autoinflammatory syndromes for the dermatologist. *Clin Dermatol*. 2014; 32 (4): 488-501.
17. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med* 2007; 65(9): 318-324.
18. The international FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90: 797-807.
19. Braun-Falco M, Ruzicka T. Skin manifestations in autoinflammatory syndromes. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9(3): 232-246.
20. Gattorno M, Federichi S, Pelagatti MA et al. Diagnosis and management of autoinflammatory diseases in childhood. *J Clin Immunol* 2008; 28(Suppl. 1): 73-83.
21. Lachmann HJ. Clinical immunology review series: an approach to the patient with a periodic fever syndrome. *Clin Exp Immunol* 2011; 165(3): 301-309.
22. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: A review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016; 14(1): 38.
23. Cochard M, Clet J, Le L et al. PFAPA syndrome is not a sporadic disease. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(10): 1984-1987.
24. Król P, Bohm M, Sula V et al. PFAPA syndrome: clinical characteristics and treatment outcomes in a large single-centre cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(6): 980-987.

- 25. Perko D, Debeljak M, Toplak N et al.** Clinical features and genetic background of the periodic fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 293417.
- 26. Long SS.** Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA): What it isn't. What is it? *J Pediatr* 1999; 135(1): 1-5.
- 27. Stojanov S, Hoffmann F, Kéry A et al.** Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17(2): 90-97.
- 28. Licameli G, Lawton M, Kenna M et al.** Long-term surgical outcomes of adenotonsillectomy for PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 138(10): 902-906.
- 29. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y.** Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J* 2008; 10(5): 358-360.
- 30. Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T et al.** Long-term outcome of classic and incomplete PFAPA (Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome after tonsillectomy. *J Pediatr* 2016; 179: 172-177.
- 31. Smith EJ, Allantaz F, Bennett L et al.** Clinical, molecular, and genetic characteristics of PAPA syndrome: a review. *Curr Genomics* 2010; 11(7): 519-527.
- 32. Touitou I, Galeotti C, Rossi-Semerano L et al.** The expanding spectrum of rare monogenic autoinflammatory diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 162.
- 33. Schnellbacher C, Ciocca G, Menendez R et al.** Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist responsive to Anakinra. *Pediatr Dermatol* 2013; 30(6): 758-760.
- 34. Rukavina I.** SAPHO syndrome: a review. *J Child Orthop* 2015; 9(1): 19-27.
- 35. Caso F, Galozzi P, Costa L et al.** Autoinflammatory granulomatous diseases: from Blau syndrome and early onset sarcoidosis to NOD2-mediated disease and Crohn's disease. *RMD Open* 2015; 1(1): e000097.
- 36. Liu Y, Jesus AA, Marrero B et al.** Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371(6): 507-518.
- 37. Caorsi R, Penco F, Shena F et al.** Monogenic polyarteritis: the lesson of ADA deficiency. *Pediatr Rheumatol* 2016; 14: 51.
- 38. Kluk J, Rustin M, Brogan PA et al.** Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome: a report of a novel mutation and review of the literature. *Br J Dermatol* 2014; 170(1): 215-217.
- 39. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I et al.** Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1599-1605.
- 40. Marcuzzi A, Piscianz E, Kleiner G et al.** Clinical genetic testing of periodic fever syndromes. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 501305.
- 41. Metzker ML.** Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet* 2010; 11(1): 31-46.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

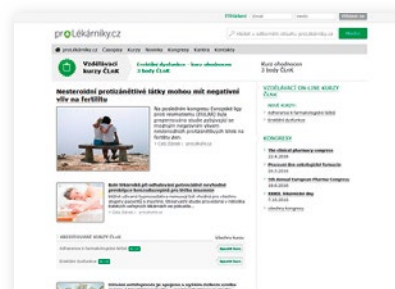
**MUDr. Šárka Fingerhutová**

Klinika dětského a dorostového lékařství  
1. LF UK a VFN v Praze  
Ke Karlovu 2, 121 00 Praha 2  
Tel.: 736 224 818  
e-mail: sarka.fingerhutova@lf1.cuni.cz

pr  Lékárníky.cz

- + on-line vzdělávání lékárníků a farmaceutů
- + kurzy ohodnoceny body ČLnK
- + registrace a celý vstup je zdarma

Více na [www.prolekarniky.cz/kreditovane-kurzy](http://www.prolekarniky.cz/kreditovane-kurzy)



Informace a kontakt:

Andrea Opletalová  
info@prolekarniky.cz  
MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,  
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

# Diagnostika a léčba dětí s akutními křečemi na pediatrické jednotce intenzivní péče

Petr Klement, Jan Hřídel

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Léč. čes. 2018; 157: 130-132

## SOUHRN

V období 5 let bylo na Klinice dětského a dorostového lékařství Všeobecné fakultní nemocnice v Praze pro akutní křeče hospitalizováno celkem 218 dětí. Z tohoto počtu bylo 7 % dětí přijato na jednotku intenzivní péče pro opakované nebo protražované křeče. Dvě děti byly přijaty na JIP dvakrát. Průměrný věk dětí v době přijetí na JIP byl 12 měsíců, většina dětí byla před přijetím zdravá, případně měla mírnou tonusovou a koordinační poruchu. Nejčastější klinickou manifestací byly asymetrické klonické křeče. Důvodem přijetí na JIP byly kromě křečí hypoventilace a/nebo porucha vědomí. U křečí s kratším průběhem a dobrou odpovědí na terapii antikonvulzivy byly častou příčinou komplikované febrilní křeče.

Nejčastější diagnózou u dětí s farmakorezistentními křečemi bylo genetické onemocnění. Nález na magnetické rezonanci byl u většiny dětí v normě. Na interiktálním EEG nebyla většinou zachycena specifická aktivita. Nejčastěji použitým lékem v přednemocniční péči byl diazepam. Lékem první volby na JIP byl u většiny dětí midazolam, lékem druhé volby pak fenobarbital, levetiracetam a fenytoin.

## KLÍČOVÁ SLOVA

křeče, febrilní křeče, epilepsie, status epilepticus, dětský věk, dětská neurologie, intenzivní péče

## SUMMARY

**Klement P, Hřídel J. Diagnostics and treatment of children with acute seizures on paediatric intensive care unit.**

218 children were admitted to paediatric clinic for acute seizures within last 5 years. Out of them, 14 children (7%) were admitted to paediatric intensive care unit (PICU) with repeated or prolonged seizures. Two children were hospitalized twice. The average age of children in time of admission was 12 months, most of the children were healthy before admission, had normal psychomotor development. The most frequent seizure manifestation was asymmetric clonic seizure. Hypoventilation and/or unconsciousness was the most frequent indication for PICU admission in addition to seizures. Febrile seizure was the most frequent diagnosis in children with shorter or less frequent episodes of seizure. Children with severe course and pharmacoresistant seizure were likely to have genetic diagnosis. The MRI scan was normal in most of the children, interictal EEG was mostly without specific finding. Midazolam was the first line anticonvulsive medication used in most of the children, while phenobarbital, levetiracetam or phenytoin was the preferred second line drug.

## KEYWORDS

seizures, febrile seizures, epilepsy, status epilepticus, childhood age, child neurology, intensive care

## ÚVOD

Během posledních let byla upravena definice epileptického stavu a jeho klasifikace (1-3). Rovněž byly modifikovány (a rozšířeny) terapeutické standardy v léčbě epileptického stavu (2-5). Účelem předkládané studie je retrospektivní zhodnocení diagnostických a terapeutických postupů u dětí přijatých pro nakupení záchvatů nebo protražované křeče na jednotku intenzivní péče (JIP) Kliniky dětského a dorostového lékařství Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a jejich porovnání s upravenými mezinárodními standardy.

## METODIKA

Anamnestické údaje, klinická manifestace, neurologický nález, výsledky pomocných vyšetření a léčba byly hodnoceny retrospektivně z dostupné zdravotní dokumentace. Soubor pacientů zahrnoval děti přijaté na JIP pro protražované křeče nebo nakupení záchvatů v průběhu 5 let (2013-2017). Věk dítěte v době přijetí k hospitalizaci byl vyšší než 4 týdny. Nejstaršímu dítěti bylo v době přijetí na JIP 6 let.

Kontinuální EEG u lůžka bylo monitorováno systémem Dräger Infnitive Delta, použity byly dvě elektrody v referenčním zapojení (biparietálně). Běžné EEG, případně videoEEG, bylo provedeno na přístroji Walter PL-450. Ultrazvukové vyšetření mozku bylo provedeno přístrojem Philips Pure Wave. Magnetická rezonance byla provedena na přístroji TITUS 2000. Genetická analýza byla provedena v Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Motol v Praze.

Midazolam byl aplikován kontinuálně intravenózně v dávce 0,1-0,3 mg/kg/hod, výjimečně (na přechodnou dobu) byla použita dávka 0,4 mg/kg/hod 1% roztok propofolu byl podáván kontinuálně intravenózně v dávce 1-4 mg/kg/hod. Fenobarbital byl podáván intravenózně bolusově, úvodní dávka byla 10-20 mg/kg, s následným podáním fenobarbitalu i. v. v dávce 4-8 mg/kg/den ve dvou denních dávkách. Fenytoin byl podán intravenózně bolusově, po úvodní dávce 10-15 mg/kg/den byl podáván rovněž bolusově v dávce 5-8 mg/kg/den rozdělen ve 2 dávkách. Levetiracetam jsme podávali většinou bolusově s titrací na dávku 60 mg/kg/den během



3 dnů, jednou byl použit levetiracetam v kontinuálním podání ve stejné dávce od prvního dne léčby. U všech použitých léků byly monitorovány hladiny v krvi a dávky jednotlivých léků byly průběžně upravovány podle výsledků.

## SOUBOR PACIENTŮ

V letech 2013–2017 bylo na Kliniku dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze přijato celkem 218 dětí pro akutní křeče. 139 (63,7%) dětí bylo propuštěno do domácí péče s diagnózou febrilních křečí. Z celkového počtu 218 dětí bylo 14 pacientů hospitalizováno na jednotce intenzivní péče. Dvě děti byly přijaty na JIP dvakrát. Průměrný věk pacientů hospitalizovaných na JIP pro křeče byl 12 měsíců, nejmladšímu dítěti byly 4 týdny, nejstaršímu 6 let.

Předchozí vývoj a neurologický nálezy byly v normě u sedmi ze sledovaných dětí. Pět dětí ze souboru bylo sledováno pro lehkou nebo středně závažnou centrální tonusovou a koordinační poruchu. U dvou dětí byla před začátkem křečí zjištěna centrální hypotonie a závažná porucha vývoje. Důvodem přijetí na JIP byly kromě křečí hypoventilace s hyperkapnií (9×), hluboká porucha vědomí (6×), nízký věk (2×), známky neuroinfekce (2×).

## KLINICKÁ MANIFESTACE

V souboru převažovaly klonické asymetrické křeče (8×), méně často byly zaznamenány symetrické klonické nebo tonické křeče, myoklonické křeče nebo vícečetné záchvatové projevy (2×). U 7 pacientů došlo k vícečetným epizodám křečí (2–8×), které trvaly od 2 do 15 minut a které odezněly do 24 hodin od prvních projevů křečí, resp. do 2 hodin po přijetí na JIP. U 5 pacientů byl záchvat protražovaný, trvajícím od 10 do 150 minut, s průměrem 45 minut. Čtyři pacienti se nepodařilo zkompenzovat, záchvatové projevy u nich přetrvávaly s kolísavou intenzitou další dny až týdny. Tři z těchto dětí byly přeloženy na Kliniku dětské neurologie FN Motol.

## ETIOLOGIE

V případě méně závažných záchvatových projevů (trvání křečí do 30 minut nebo 3 a méně epizod křečí) byly příčinou nejčastěji febrilní křeče (3×), neuroinfekce s nejasnou etiologií, dehydratace, hypertenze a fokální epileptický záchvat s iktálními korelátami na EEG (vše 1×). V případě déletrvajících křečí (> 30 minut) nebo více než 3× se opakujících epizod křečí byla nejčastější příčinou genetická mutace zjištěná (první přijetí pacienta s NARS2) nebo předpokládána (stejně projevy měli 2 starší sourozenci), febrilní status u dítěte s nejasným opožděním vývoje, HSV encefalitida (obojí 1×). U pacientů, které se nepodařilo zkompenzovat, byla příčinou těžká postasfyktická encefalopatie (1×), nebo byla zjištěna genetická příčina křečí – 2× mutace v genu *GABRB3* (monozygotní dvojčata) (6) a 1× v genu *NARS2* (druhé přijetí).

## DIAGNOSTIKA

Na základě magnetické rezonance mozku byla u jednoho dítěte zjištěna atrofie s rozšířením subarachnoidálního prostoru, u jednoho dítěte bilaterální subdurální kolekce a u jednoho dítěte závažné postasfyktické změny CNS.

U zbývajících dětí nebyla MRI vyšetřením zjištěna žádná abnormalita. U dvou dětí byly zmnožené elementy v mozko-

míšním moku, v obou případech nález odpovídal virové infekci, v jednom případě jsme prokázali pozitivitu HSV. Ostatní děti měly normální likvorologický nálezy.

Na interiktálním EEG jsme nejčastěji zjistili pomalou difuzní aktivitu (7×) nebo normální nálezy (4×). U dvou dětí byl na interiktálním EEG zjištěn specifický nálezy. U dvou dětí s farmakorezistentní epilepsií a mutací genu *GABRB3* byla patrná pomalá aktivita s četnými fronto-/centrotemporálními hroty a ostrými vlnami. Iktální záznam byl zachycen u 6 dětí, ve 4 případech byl patrný iktální vzorec rytmických ostrých vln lateralizovaných se sekundární generalizací. V případě dětí s mutací *GABRB3* byl iktální vzorec patrný střídavě na levé i pravé straně (6).

## AKUTNÍ TERAPIE

V přednemocniční péči byl u 7 pacientů aplikován diazepam rektálně. Po přijetí k hospitalizaci byl u kratších nebo u méně četných záchvatů použit nejčastěji kontinuální midazolam v monoterapii (4×), event. v kombinaci s fenobarbitalem (2×) nebo fenytoinem (1×). U pacientů s déletrvajících křečemi (nad 30 minut) nebo četnými záchvaty bylo kompenzace dosaženo častěji po použití 3 a více antikonvulzivních léků (2× trojkombinace, 5× vícečetná medikace). Pouze u 3 pacientů s více než třemi epizodami křečí stačilo k dosažení kompenzace podání 1, resp. 2 antikonvulziv. Jako lék první volby, jak ukazuje tab. 1, byl použit ve většině případů midazolam (14×), méně často fenobarbital (2×). Jako lék druhé volby byl nejčastěji použit fenobarbital (5×), méně často levetiracetam (3×) a fenytoin (2×). Jako lék 3. volby byl použit propofol (2×), fenobarbital (1×), topiramát (2×).

Tab. 1 Počty pacientů podle pořadí podaných léků

Lék	1. volba	2. volba	3. volba
midazolam	14	1	
fenytoin		2	
levetiracetam		3	
fenobarbital	2	5	2
propofol			3

## DLOUHODOBÁ TERAPIE

Bez dlouhodobé antikonvulzivní terapie byly propuštěny 3 děti po nakupení záchvatů. Tři děti byly propuštěny na monoterapii valproátem, další 3 pacienti byli po přechodnou léčeni fenobarbitalem. Jeden pacient byl propuštěn na dvojkombinaci fenobarbitalu a topiramátu, jeden na kombinaci fenobarbitalu a levetiracetamu, jeden pak na kombinaci fenobarbitalu, levetiracetamu a klonazepamu. Celkem tři pacienti byly z důvodu subkompenzace záchvatů přeloženy na specializované pracoviště (Kliniku dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol).

## DISKUSE

V prezentovaném souboru dětí přijatých na JIP pro komplikovaný průběh křečí převažují děti nižšího věku. Nejčastějším důvodem přijetí na JIP byla kromě křečí hypoventilace. Příčinou byly nejčastěji febrilní křeče nebo symptomatické křeče. U pěti dětí se jednalo o první manifestaci epilepsie, z toho u 3 pacientů s farmakorezistentními křečemi byla zjištěna genetická příčina. Většina dětí byla

před manifestací záchvatů zdravá, měla normální nález na magnetické rezonanci a normální nebo nespecifický nález interiktálně na EEG. Nejčastějším klinickým projevem byly asymetrické klonické křeče. Ke kompenzaci došlo nejsnáze u dětí s komplikovanými febrilními křečemi nebo sekundárními křečemi – k léčbě většinou stačilo kontinuální podání midazolamu v dostatečné dávce. Nejobtížnější kompenzace byla u dětí s genetickým onemocněním a v jednom případě s těžkým postasfyktickým poškozením mozku. U těchto dětí bylo potřeba většinou více než třech léků v akutní fázi záchvatového onemocnění. Dlouhodobě pak u nich bylo dosaženo snížení počtu záchvatů, ale ne úplné kompenzace (6).

Ve shodě s doporučenými standardy (2–5) byl použit jako lék první volby nejčastěji benzodiazepin (midazolam, diazepam). Jako lék druhé volby byl použit většinou fenobarbital. Levetiracetam a fenytoin jsme použili v menším počtu případů. Tento fakt je možné vysvětlit relativně nižším věkem přijímaných pacientů (převažuje mladší kojenecký věk) a malou zkušeností s levetiracetamem jako lékem podávaným ke zvládnutí akutních křečí. Valproát jako lék druhé volby nebyl použit vzhledem k tomu, že většina dětí byla pro záchvatový stav přijata poprvé (a tedy v době akutní léčby nebyla vyloučena možnost metabolického onemocnění). Jako lék třetí volby se osvědčil propofol a v případě nakupení záchvatů u menších kojenců topiramát. Celkem 4 pacienti měli farmakorezistentní křeče a k úplné kompenzaci nedošlo ani po použití vícečetných léků.

### ZÁVĚR

Ve shodě s novými mezinárodními postupy považujeme za potenciálně závažné křeče všechny záchvatové projevy trvající déle než 5 minut a nereagující na první podání benzodiazepinů. V léčbě akutních křečí tedy upřednostňujeme jako lék první volby benzodiazepiny v dostatečné dávce, zvláště kontinuálně podaný midazolam. Naše zkušenosti s levetiracetamem jako lékem druhé volby jsou zatím omezené. Často byl jako lék druhé volby použit fenobarbital. Propofol jako lék třetí linie měl málo závažných vedlejších účinků a vedl k vymizení nebo alespoň výraznému snížení záchvatových projevů. Při zjištění farmakorezistentních křečí v kojeneckém věku je důležitá indikace genetického vyšetření.

### Poděkování

Článek byl vytvořen za podpory projektu VFN RVO 64165/2012.

### Seznam zkratk

<b>CNS</b>	centrální nervový systém
<b>EEG</b>	elektroencefalografie
<b>GABRB3</b>	gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta-3
<b>HSV</b>	herpes simplex virus
<b>JIP</b>	jednotka intenzivní péče
<b>MRI</b>	magnetická rezonance
<b>NARS2</b>	asparaginyl-TRNA synthetase 2, mitochondrial

### Literatura

1. **Trinka E, Cock H, Hesdorffer D et al.** A definition and classification of status epilepticus. Report of ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56(10): 1515–1523.
2. **Glauser T, Shinnar S, Gloss D et al.** Evidence-based guideline: Treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents* 2016; 16(1): 48–61.
3. **Kalina M.** Status epilepticus, *Neurologie pro praxi* 2002; 2: 87–93.
4. **Nečas T, Kudr M, Munzar P a kol.** Febrilní křeče. Doporučený postup Společnosti dětské neurologie ČLS JEP. *Společnost dětské neurologie ČLS JEP*, 2017. Dostupné na: [www.detskaneurologie.cz/dokumenty/DP\\_febrilni\\_krece.pdf](http://www.detskaneurologie.cz/dokumenty/DP_febrilni_krece.pdf)
5. **Wilfong A.** Management of convulsive status epilepticus in children. *UpToDate, Wolters Kluwer*, 2017. Dostupné na: [www.uptodate.com/contents/management-of-convulsive-status-epilepticus-in-children](http://www.uptodate.com/contents/management-of-convulsive-status-epilepticus-in-children)
6. **Štěrbová K, Vlčková M, Klement P et al.** Neonatal onset of epilepsy of infancy with migrating focal seizures associated with a novel GABRB3 variant in monozygotic twins. *Neuropediatrics* 2018; 49(3): 204–208.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Petr Hříděl, Ph.D.**

Klinika dětského a dorostového lékařství  
1. LF UK a VFN v Praze  
Ke Karlovu 2, 121 00 Praha 2  
Tel.: 224 967 779  
e-mail: [petr.klement@lf1.cuni.cz](mailto:petr.klement@lf1.cuni.cz)

# Moderní metody v diagnostice a výzkumu genetických příčin vzácných onemocnění

<sup>1,2</sup>Stanislav Kmoch, <sup>1</sup>Jiří Zeman

<sup>1</sup> Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup> Laboratoř pro studium vzácných nemocí, Národní centrum lékařské genomiky, 1. LF UK

Čas. Léč. čes. 2018; 157: 133–136

## SOUHRN

Vzácná onemocnění představují skupinu 8000 různých nemocí postihujících zhruba 8 % populace. Studium genomů významně zvyšuje znalosti o genetické variabilitě člověka a pomocí efektivního sdílení dat v mezinárodních registrech umožňuje kauzální diagnostiku širokého spektra vzácných onemocnění u cca 55–65 % nemocných. Diagnostika zbývajících pacientů závisí na nových technologiích a konceptech studia lidských genomů, které se zaměřují na genetikou a funkční analýzu genetických variant a jejich kombinací s cílem rozpoznat genetickou heterogenitu jednotlivých nemocí, přítomnost somatického mozaicismu, existenci fenokopíí, různé penetrance a expresivity jednotlivých mutací a oligogenních typů dědičnosti. Stoupá význam analýz nekódujících oblastí lidské DNA a studium jejího vlivu na transkripci a strukturu mRNA a analýzy repetitivních a homologních oblastí lidského genomu a interpretace jejich variability. Při hledání genetické příčiny vzácných nemocí je třeba cíleně analyzovat biologické tekutiny, tkáně i vhodné buněčné a zvířecí modely připravované metodami buněčného reprogramování nebo cílených změn genomu.

Přinášíme stručný přehled metod, které zahrnují celoxomové a celogenomové sekvenování nové generace, funkční a homologní klonování, funkční komplementaci, mapování genů pomocí vazebné analýzy a porovnávání genomové informace jedince nebo skupiny jedinců s genetickou variabilitou populace. Exomovou analýzu jsme provedli u více než 520 pacientů s diagnostickou úspěšností nad 50 %. Srovnáním vlastních výsledků celoxomového sekvenování s výsledky cíleného sekvenování jsme v souboru 225 nemocných došli k závěru, že diagnosticky i ekonomicky je smysluplnější indikovat celoxomové a v blízké budoucnosti celogenomové sekvenování. Moderně koncipovaná diagnostika a výzkum vzácných nemocí je časově, personálně i finančně náročná a vyžaduje spolupráci lékařů s pracovišti biologicky orientovaného výzkumu. Jejich nezbytnost pro české zdravotnictví představuje výzvu pro organizátory i plátce českého zdravotnictví a výzkumu.

## KLÍČOVÁ SLOVA

vzácná a komplexní onemocnění, celoxomové sekvenování, mapování genů

## SUMMARY

**Kmoch S., Zeman J. Modern methods in diagnostics and research of molecular bases of rare diseases**

Rare diseases represent a heterogeneous group of approximately 8000 various disorders and affect nearly 8 % of the population. The local and international studies of human genomes help to increase the knowledge about genetic variability of the man and due to effective sharing of clinical and molecular data in the registries enable casual diagnostics of the broad spectrum of rare and complex diseases in 55–65 % of the cases. With the diagnostics in the remaining group of patients, new methods and technologies studying human genome are of importance including genetic and functional analyses of genomic variants and their combinations with the aims to recognize and interpret the significances of the somatic mosaics, genetic heterogeneity of individual disorders, the presence of eventual phenocopy, different penetrance and expressivity of individual mutation and diseases with the oligogenic inheritance. Recently, the increasing significance of analyses of noncoding regions in human DNA were recognized including the impact of repetitive and homologs regions on transcription and structure of mRNA. For the diagnostics of genetic causality in patients is necessary to focus on analyses of biologic fluids, tissues, cultivated cells and animal models prepared by methods of cell reprogramming or directed mutagenesis.

In this paper, the overview of methods and their importance and limitation is described including whole exome sequencing (WES), whole genome sequencing, functional and homolog cloning, functional complementation, mapping of genes with the help of binding analyses and matching of the results from individual genome with genetic variability in the adequate population. In our institutions, we performed WES in > 520 patients with successful diagnostics above 50 %. In addition, in our group of 225 patients with rare diseases we compared the result of WES with the results of direct sequencing of individual genes indicated by clinical geneticist from various regions of the country and we recognized much higher diagnostic and economic value of WES.

Modern diagnostics of rare diseases is time and money consuming and requires close cooperation between patients, their families, attending physicians, clinical geneticists and experts from various laboratories involved in biologic oriented research. It represents a big challenge for organisers and payers of the health care system.

## KEYWORDS

rare diseases, complex disorders, whole exome sequencing, gene mapping

### STUDIUM VZÁCNÝCH NEMOCI - UNIKÁTNÍ MOŽNOST POZNÁNÍ GENETICKÉ VARIABILITY ČLOVĚKA

Vzácná onemocnění představují skupinu cca 8000 různých nemocí, která jsou obvykle způsobena mutacemi v jednom nebo několika málo genech (monogenní nebo oligogenní dědičnost). Ačkoliv výskyt jednotlivé vzácné nemoci je v populaci nízký (< 1 : 2000), jako skupina jsou relativně časté (1) a postihují 7–8 % populace. Klinicky se mohou projevit v kterémkoliv věku různě závažnými příznaky. Jejich diagnostika je však obtížná, protože výsledky většiny biochemických vyšetření jsou nespecifické. Přitom neznalost etiopatogeneze nemoci může mít negativní dopad nejen na léčbu, ale i na genetické poradenství v postižených rodinách.

Pouze určení kauzálních patogenetických mechanismů představuje základ diagnostiky, je východiskem pro kvalifikované genetické poradenství a je nutným předpokladem pro aplikaci či vývoj nových terapeutických postupů. Výzkum vzácných geneticky podmíněných nemocí přináší i nové možnosti pro efektivní studium biologie člověka, například při vysvětlování funkce různých genů, patofyziologických procesů v lidských buňkách a tkáních i metabolických a regulačních pochodů účastníků se rozvoje komplexních nemocí (2).

### VÝVOJ METODICKÝCH PŘÍSTUPŮ K URČENÍ KAUZÁLNÍCH GENŮ A MUTACÍ U VZÁCNÝCH NEMOCÍ

Identifikace kauzálních genů a mutací podmiňujících vzácná onemocnění byla nejprve založena na asociaci studovaného fenotypu s biochemicky určenou kvalitativní nebo kvantitativní změnou některého proteinu (3), případně změnou jeho aminokyselinové sekvence (4). Některé z biochemických fenotypů byly pomocí vazebných studií, analýzy hybridních somatických buněk, delečního mapování, hybridizačních studií nebo asociací s mikrolečnými syndromy lokalizovány na chromozomální genetické mapy.

Dostupnost metod izolace a sekvenování proteinů, přípravy protilátek, syntézy oligonukleotidů, technik rekombinantní DNA a DNA sekvenování umožnila klonování jednotlivých genů či jejich fragmentů z genomových (gDNA) a komplementárních (cDNA) knihoven. Toto **funkční klonování** bylo poprvé úspěšně využito při identifikaci genu pro koagulační faktor VIII (5) a následně pro poznání celé řady dalších proteinů kódujících genů. Zvyšující se znalost sekvencí a funkcí jednotlivých genů a určování jejich mutací ve vztahu ke konkrétním nemocím byla podmínkou **homologního klonování**. Tento přístup umožnil definovat skupinu neurodegenerativních onemocnění podmíněných počtem repetitivních sekvencí a určit funkci u řady buněčných transportérů, kanálů, receptorů, enzymů i transmembránových a strukturálních proteinů. Identifikaci řady kauzálních genů umožnila dostupnost panelů somatických hybridů, cDNA a gDNA knihoven a postupy **funkční komplementace** buněčných kultur od pacientů se vzácnými poruchami. Základním předpokladem pro úspěch byla znalost biochemického, biologického, případně histopatologického fenotypu onemocnění, což splňuje pouze malá část ze vzácných nemocí.

Charakterizaci a studium vzácných nemocí bez známé biochemické či biologické příčiny umožnil objev polymorfních proteinových markerů, délkových polymorfismů restrikčních fragmentů (RFLP) a **koncept mapování genů**

**pomocí vazebné analýzy** (6), který vedl na konci 80. let k určení chromozomální lokalizace genů pro Huntingtonovu nemoc, chronickou granulomatózu, cystickou fibrózu atd. (7). Postupy **pozičního mapování** byly významně urychleny po objevu polymorfních mikrosatelitních (STR) markerů a konstrukce nových generací genetických map a díky vývoji výpočetních programů pro vazebnou analýzu. Fyzickou izolaci a charakterizaci jednotlivých genů usnadnilo klonování rozsáhlých oblastí DNA v podobě uměle vytvořených chromozomů, rozšíření spektra metodických přístupů pozičního klonování, existence veřejně dostupných dat generovaných v rámci projektu sekvenace celého lidského genomu a sekvenace cDNA klonů (ESTs).

Technologický vývoj při studiu lidského genomu a zkušenosti s rozsáhlými knihovnami cDNA a gDNA klonů vedly k vývoji zcela nových technologických prvků, které zvýšily sekvenační kapacity a snížily finanční náklady této metody. Byly připraveny první cDNA arraye a litograficky vyráběné oligonukleotidové čipy. Zvyšující se dostupnost sekvenování začala odkrývat genetickou variabilitu člověka na úrovni jednotlivých nukleotidů. To umožnilo definovat skupiny jednonukleotidových polymorfismů (SNPs – *single nucleotide polymorphisms*) a připravit jejich rozsáhlé databáze (dbSNP). Významně postoupil i vývoj bioinformatických nástrojů, které umožňují současné zpracování desetitisíců genotypů pro účely vazebné analýzy a rekonstrukce haplotypů. Postupně vznikaly integrované databáze a on-line prohlížeče (např. *Map Viewer*, *ENSEMBL* nebo *UCSC genome*), což umožnilo odhalit genetické příčiny několika tisíc dědičně podmíněných nemocí (8).

### NOVÉ METODY ANALÝZY GENOMU A GENETICKÁ VARIABILITA ČLOVĚKA

Systematickou analýzu genomů umožnila technologie DNA čipů odhalujících široké spektrum **strukturních variant** (CNV – *copy number variation*) a nové metody sekvenování pomocí **panelu vybraných genů**, případně sekvenování všech oblastí genomu kódujících protein (**sekvenování exomu**) nebo **sekvenování celého genomu**. Postupně se zvyšující počet analýz u zdravých i nemocných osob ukázal na obrovskou genetickou variabilitu člověka i celých populací. V roce 2002 začal mezinárodní projekt HapMap, který určil haplotypovou strukturu lidského genomu (určení úseků genomu, které nepodléhají meiotické rekombinaci a jsou děděny pospolu, haplobloků) (9). Na tento projekt navázal **projekt 1000 genomů**, jehož databáze (10) obsahovala informace o existenci a frekvenci více než 84 milionů SNPs, 3,6 milionu krátkých inzercí a delecí (indels) a 60 000 CNVs u více než 2500 jedinců z 26 populačních oblastí. Významnou databází je *The Exome Aggregation Consortium* (ExAC) poskytující informace o genetické variabilitě sekvencí kódujících protein (exomu) u 60 000 nepříbuzných jedinců sekvenovaných v rámci projektu zaměřených na vybrané typy nemocí (11). Jejím pokračováním je *The Genome Aggregation Database* (gnomAD), která poskytuje informace o 123 000 exomech a 15 000 genomech.

V současných databázích jsou dostupné i informace o frekvencích genetických variant různých populací od evropské až po africkou, afroamerickou či východo- a jihoasijskou, které ukazují na specifickou genetickou odlišnost historicky či kulturně různých skupin lidí. Vznikají i národní a regionální databáze genetických variant, které lze používat při diagnostice onemocnění s častějším výskytem v určité

populaci. V ČR je to veřejně dostupná národní databáze pod záštitou Národního centra lékařské genomiky ([www.ncmg.cz](http://www.ncmg.cz)). Obsahuje varianty běžné pro českou populaci a do konce roku 2018 by měla mít 1000 vzorků.

## ANALÝZA GENOMŮ JAKO NÁSTROJ IDENTIFIKACE KAUZÁLNÍCH GENŮ A MUTACÍ U VZÁCNÝCH NEMOCÍ

Aplikace metod podrobné analýzy genomu u osob se vzácným onemocněním umožňuje **porovnat genomové informace pacienta nebo skupiny jedinců s genetickou variabilitou populace** a odhalit populačně vzácné či unikátní genetické odchylky. Při interpretaci nalezených variant je nutno hodnotit, zda se jedná o fenotyp dominantní, recesivní, vzniklý *de novo* nebo se jedná o somatickou mutaci. Význam má mezidruhová sekvenční konzervovanost studovaného genu a předpokládaný vliv varianty na funkci. Postupně se vymezuje menší počet kandidátních genů/variant, které mohou být hledány pomocí databáze *GeneMatcher* (12) nebo analyzovány u dalších pacientů s podobným onemocněním či nejlépe studovány pomocí funkčních testů *in vitro* či *in situ*.

Významnou pomoc při určování kandidátních genů poskytují i paralelně prováděné vazebné analýzy nebo analýzy genové exprese v tkáních či tkáňových kulturách. Úspěšnost se na základě zkušeností našeho i dalších pracovišť pohybuje okolo 50 %. U nevyřešených případů je nutno uvažovat o existenci mutací přítomných v genomových oblastech, které se současnými metodami nedají sekvenovat (13) nebo o multialelickém modelu dědičnosti. Zvláštní kapitolu představují somatické mutace a transgenerační genetické vlivy včetně imprintingu.

Nové technologie přináší i řadu problémů, například při nálezů dosud nepopsané genetické varianty nebo jejich kombinace, jejichž faktický dopad na fenotyp není snadné interpretovat. Jsou to **genetické varianty neznámého významu** (VUS – *variants of unknown significance*). Pro jejich objasnění je nutné využít **systematické studium buněčných modelů** (tkáňové kultury, embryonální kmenové buňky (ESC), immortalizované kmenové buňky (iPSC) nebo zvířecí modely. Významnou pomoc poskytuje **komparativní patologie**, která se zabývá buněčnou, tkáňovou a orgánovou patologií vzácných nemocí v lidských tkáních a myších modelech. Důležitá je i **cílená a necílená metabolická analýza**, která sleduje změny metabolitů v tělních tekutinách, buněčných kulturách a tkáních u pacientů i modelových organismů.

## ETICKÉ ASPEKTY

Všechna molekulární vyšetření probíhala po informovaném souhlasu pacienta. Studie byla schválena společnou etickou komisí 1. LF UK a VFN.

## VLASTNÍ ZKUŠENOSTI S VÝZKUMEM A DIAGNOSTIKOU VZÁCNÝCH ONEMOCNĚNÍ

Našemu pracovišti na Klinice dětského a dorostového lékařství a v Národním centru lékařské genomiky na Karlově se průběhu posledních 10 let podařilo určit kauzální geny a objasnit molekulární podstatu onemocnění u řady vzácných

nemocí, mezi které patří porucha adenylosukcinátlyázy (ADSL) (14), krystalická katarakta (gamma-D krystalin) (15), mukopolysacharidóza IIIC (TMEM76) (16), porucha syntázy ATP (TMEM70) (17), familiární hyperurikemická nefropatie [uromodulin (18), renin (19), SEC61A1 (20)], neuronální ceroidní lipofuscinóza 4 (DNAJC5) (21), Rotorův syndrom (kombinovaný defekt OATP1B1 a OATP1B3) (22), syndrom GAPO (ANTXR1) (23), medulární cystická nemoc ledvin (mucin-1) (13), X-vázaná forma hypertrofické kardiomyopatie (FHLL) (24), porucha glykosylace proteinů na úrovni Nogo-b receptoru (25), Oliverův-McFarlaneův syndrom (PNPLA6) (26), polymorfní dystrofie rohovky [OVOL2 (27) a GRHL2 (28)], akadiánská forma Fanconiho syndromu (29) a neurodegenerativní onemocnění neznámé etiologie (VPS15) (30). Exomovou analýzu jsme provedli u více než 520 pacientů z 80 rodin. Diagnostická úspěšnost se pohybuje nad 50 %. Srovnáním vlastních výsledků celoexomového sekvenování s výsledky cíleného sekvenování pomocí panelů vybraných genů jsme v souboru 225 nemocných došli k závěru, že ve většině případů je diagnosticky i ekonomicky výhodnější indikovat celoexomové sekvenování.

V současné době se samostatně nebo v široké české a mezinárodní spolupráci podílíme na:

- studiu vzácných nemocí s cílem diagnostikovat a definovat nové a klinicky relevantní kandidátní geny a varianty,
- efektivní přípravě buněčných modelů a modelových organismů pro vybrané fenotypy,
- analýze patofyziologických mechanismů vedoucích k rozvoji vzácných nemocí,
- vyhledávání biomarkerů pro diagnostiku a studium patogeneze vzácných nemocí,
- vývoji metod pro analýzu vybraných biomarkerů a fenotypů pro následný screening vybraných vzácných onemocnění,
- snahách o ovlivnění patologických stavů v modelových systémech a na přípravě nových léčebných metod.

Základním metodickým nástrojem je analýza genomu, kterou provádíme v rámci Národního centra lékařské genomiky (NCLG). To je koncipováno jako výzkumná infrastruktura genomických laboratoří 1. a 2. LF UK a LF UK v Plzni, Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, Fakultní nemocnice v Motole, Biotechnologického a biomedicínského centra Akademie věd a Univerzity Karlovy ve Vestci (BIOCEV), Interní hematologické kliniky, Centra molekulární biologie a genové terapie Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, FN Brno, Středoevropského technologického institutu (CEITEC) Masarykovy univerzity v Brně a Ústavu molekulární a translační medicíny Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a FN Plzeň ([www.ncmg.cz](http://www.ncmg.cz)). Cílem NCLG je zabezpečit provoz nejmodernějších sekvenačních platform a navazujících technologií pro analýzu lidského genomu a přispět ke zlepšení biomedicínského výzkumu a translační medicíny v ČR. Kromě jiného se podílíme na analýzách vzácných genetických variant s potencionálním dopadem na rozvoj komplexních fenotypů, mezi které například patří impulzivní násilí, statiny indukovaná myopatie, srdeční selhání. Vycházíme z konceptu genomiky klanu (31), který předpokládá, že komplexní nemoc je skupinou různých nemocí způsobených několika variantami v genech, které se podílí na biologii orgánů či tkání.

## MOTIVACE LÉKAŘŮ KE GENETICKÉMU VÝZKUMU A NÁRODNÍ CENTRUM LÉKAŘSKÉ GENOMIKY JAKO UNIVERZÁLNÍ PLATFORMA PRO STUDIUM GENETICKÝCH PODMÍNĚNÝCH NEMOCÍ V RŮZNÝCH OBORECH MEDICÍNY V ČR

Základním předpokladem úspěchu a pokroku při studiu vzácných a komplexních nemocí je motivace a aktivní přístup lékařů a klinických pracovišť. Genetický výzkum je založen na úzké spolupráci odborníků s pacienty a jejich rodinami. Ošetřující lékař je v kontaktu s pacienty, interpretuje biochemická vyšetření a zprostředkovává komunikaci mezi požadavky výzkumné laboratoře a pacientem. V dnešní éře internetu může motivovaný lékař ale i pacient snadno nalézt specializovaná pracoviště, která se problematice konkrétní vzácné nemoci věnují. Lékař a pacienti jsou tak hlavními iniciátory genetického/genomického výzkumu a následně i uživateli výsledků výzkumné práce.

### Poděkování

Práce shrnuje výsledky, kterých bylo dosaženo díky úsilí desítek kolegů a řady grantů. Výzkumný rámec zmíněných studií byl umožněn díky existenci a podpoře vědecké infrastruktury Národního centra lékařské genomiky (LM2015091) a jeho projektu zaměřeného na vytvoření referenční databáze genetických variant České republiky (CZ.02.1.01/0.0/0.0/16\_013/0001634). Jednotlivé projekty byly podpořeny granty AZV 15-28208A Určení příčin vzácných geneticky podmíněných nemocí pomocí metod analýzy genomu a zhodnocení přínosů tohoto přístupu pro klinicko-diagnostickou praxi; AZV15-27682A. Využití metod sekvenování nové generace pro časnou diagnostiku a individualizovanou léčbu dilatační kardiomyopatie a příbuzných forem kardiomyopatií; GAČR GA14-21903S Studium genetické architektury impulsivního násilného chování; GAČR GB14-36804G, Centrum mitochondriální biologie a patologie (MITOCENTRUM) a RVO 64165.

### Čestné prohlášení

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik článku nebyl podpořen žádnou farmaceutickou firmou.

### Literatura

- Baird PA., Anderson TW, Newcombe HB et al. Genetic disorders in children and young adults: a population study. *Am J Hum Genet* 1988; 42: 677–693.
- Blair DR, Lyttle CS, Mortensen JM et al. A nondegenerate code of deleterious variants in Mendelian loci contributes to complex disease risk. *Cell* 2013; 155: 70–80.
- Pauling L, Itano, HA et al. Sickle cell anemia a molecular disease. *Science* 1949; 110: 543–548.
- ngram VM. A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anaemia haemoglobin. *Nature* 1956; 178: 792–794.
- Gitschier J, Wood WI, Goralka TM et al. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature* 1984; 312: 326–330.
- Botstein D, White RL, Skolnick M et al. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 314–331.
- Collins FS. Positional cloning moves from perditional to traditional. *Nat Genet* 1995; 9: 347–350.
- Botstein D, Risch N. Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nat Genet* 2003; 33(Suppl): 228–237.
- Altshuler D. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005; 437: 1299–1320.
- Auton A, Brooks LD, Durbin RM et al. A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015; 526: 68–74.
- Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature* 2016; 536: 285–291.
- Sobreira N, Schiettecatte F, Boehm C et al. New tools for Mendelian dis-

ease gene identification: PhenoDB variant analysis module; and GeneMatcher, a web-based tool for linking investigators with an interest in the same gene. *Hum Mutat* 2015; 36: 425–431.

13. Kirby A, Gnirke A, Jaffe DB et al. Mutations causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing. *Nat Genet* 2013; 45: 299–303.

14. Knoch S, Hartmannová H, Stiburková B et al. Human adenylosuccinate lyase (ADSL), cloning and characterization of full-length cDNA and its isoform, gene structure and molecular basis for ADSL deficiency in six patients. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1501–1513.

15. Knoch S, Brynda J, Asfaw B et al. Link between a novel human gammaD-crystallin allele and a unique cataract phenotype explained by protein crystallography. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1779–1786.

16. Hřebíček M, Mrázová L, Seyrantepe V et al. Mutations in *TMEM76\** cause mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo C syndrome). *Am J Hum Genet* 2006; 79: 807–819.

17. Čížková A, Stránecký V, Mayr JA et al. *TMEM70* mutations cause isolated ATP synthase deficiency and neonatal mitochondrial encephalocardiomyopathy. *Nat Genet* 2008; 40: 1288–1290.

18. Stiburková B, Majewski J, Šebesta I et al. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy: localization of the gene on chromosome 16p11.2 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1989–1994.

19. Živná M, Hulková H, Matignon M et al. Dominant renin gene mutations associated with early-onset hyperuricemia, anemia, and chronic kidney failure. *Am J Hum Genet* 2009; 85: 204–213.

20. Bolar NA, Golzio C, Živná M et al. Heterozygous loss-of-function *SEC61A1* mutations cause autosomal-dominant tubulo-interstitial and glomerulocystic kidney disease with anemia. *Am J Hum Genet* 2016; 99:174–187.

21. Nosková L, Stránecký V, Hartmannová H et al. Mutations in *DNAJC5*, encoding cysteine-string protein alpha, cause autosomal-dominant adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis. *Am J Hum Genet* 2011; 89: 241–252.

22. Van de Steeg E, Stránecký V, Hartmannová H et al. Complete *OATP1B1* and *OATP1B3* deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver. *J Clin Invest* 2012; 122: 519–528.

23. Stránecký V, Hoischen A, Hartmannová H et al. Mutations in *ANTXR1* cause GAPO syndrome. *Am J Hum Genet* 2013; 92: 792–799.

24. Hartmannová H, Kubánek M, Šrámkó M et al. Isolated X-linked hypertrophic cardiomyopathy caused by a novel mutation of the four-and-a-half LIM domain 1 gene. *Circ Cardiovasc Genet* 2013; 6: 543–551.

25. Park EJ, Grabinska KA, Guan Z et al. Mutation of Nogo-B receptor, a subunit of cis-prenyltransferase, causes a congenital disorder of glycosylation. *Cell Metab* 2014; 20: 448–457.

26. Knoch S, Majewski J, Ramamurthy V et al. Mutations in *PNPLA6* are linked to photoreceptor degeneration and various forms of childhood blindness. *Nat Commun* 2015; 6: 5614.

27. Davidson AE, Lišková P, Evans CJ et al. Autosomal-dominant corneal endothelial dystrophies CHED1 and PPCD1 are allelic disorders caused by non-coding mutations in the promoter of *OVOL2*. *Am J Hum Genet* 2016; 98: 75–89.

28. Lišková P, Dudáková L, Evans CJ et al. Ectopic *GRHL2* expression due to non-coding mutations promotes cell state transition and causes posterior polymorphous corneal dystrophy 4. *Am J Hum Genet* 2018; 102: 447–459.

29. Hartmannová H, Piherová L, Tauchmannová K et al. Acadian variant of Fanconi syndrome is caused by mitochondrial respiratory chain complex I deficiency due to a non-coding mutation in complex I assembly factor *NDUF6*. *Hum Mol Genet* 2016; 25: 4062–4079.

30. Gstrein T, Edwards A, Přistoupilová A et al. Mutations in *Vps15* perturb neuronal migration in mice and are associated with neurodevelopmental disease in humans. *Nat Neurosci* 2018; 21: 207–217.

31. Lupski JR, Belmont JW, Boerwinkle E et al. Clan genomics and the complex architecture of human disease. *Cell* 2011; 147: 32–43.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. Ing. Stanislav Knoch, CSc.

Klinika dětského a dorostového lékařství

1. LF UK a VFN

Ke Karlovu 2, 121 00 Praha 2

Tel.: 224 967 691

e-mail: stanislav.knoch@lf1.cuni.cz

# Prenatální diagnostika chromosomových aberací v České republice: aktuální data a významné trendy

<sup>1,2</sup> Antonín Šípek jr., <sup>2,3,4</sup> Vladimír Gregor, <sup>2,4,5</sup> Antonín Šípek

<sup>1</sup>Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Oddělení lékařské genetiky, Thomayerova nemocnice, Praha

<sup>3</sup>Katedra lékařské genetiky, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha,

<sup>4</sup>Sanatorium Pronatal, Praha

<sup>5</sup>Ústav lékařské genetiky 3. LF UK, Praha

Čas. Lék. čes. 2018; 157: 137–140

## SOUHRN

Cílem práce je představit spektrum chromosomových aberací zachycených v rámci prenatální diagnostiky v České republice v roce 2016. Retrospektivní epidemiologická studie vychází z oficiálních dat shromažďovaných v rámci Národního registru vrozených vad v rámci Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky a také z doplňkové registrace prenatálně diagnostikovaných případů získávaných pod záštitou Společnosti lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP.

V roce 2016 bylo prenatálně zachyceno celkem 577 chromosomových aberací. Nejvýznamnější skupinou chromosomových aberací, které byly zachyceny při prenatální diagnostice, jsou hlavní autosomová trisomie – tedy Downův, Edwardův a Patauův syndrom, které dohromady tvoří 64,8 % všech identifikovaných aberací. Nejčastější je Downův syndrom, který byl v roce 2016 prenatálně zachycen ve 271 případech (47 %). Ostatní aberace (gonosomové aberace a další odchylky autosomů) ale tvoří stále více jak třetinu případů, přestože na jejich detekci není prenatální screening cílen primárně.

Prenatální diagnostika chromosomových aberací v přímé závislosti na stále častěji prováděném kombinovaném screeningu v I. trimestru zachycuje především hlavní autosomová trisomie. Screeningová vyšetření jsou v tuto chvíli nejvýznamnější indikací k provádění invazivní prenatální diagnostiky. Dále pozorujeme významný trend ke snižování počtu potřebných výkonů invazivní prenatální diagnostiky při neklesající úspěšnosti prenatálního zachytu chromosomových aberací.

## KLÍČOVÁ SLOVA

chromosomové aberace, prenatální diagnostika, prenatální screening

## SUMMARY

**Šípek A jr., Gregor V., Šípek A. Prenatal diagnostics of chromosomal aberrations in the Czech Republic: Actual data and important trends**

The main goal of this study was to analyse the spectrum of chromosomal aberrations that were diagnosed during prenatal diagnostics in the Czech Republic in 2016.

We present a retrospective epidemiological analysis that is based on the official data from the National Registry of Congenital Anomalies that is run by the Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic. Additional data were obtained actively from the departments of medical genetics and prenatal diagnostics under the guidance of the Czech Society of Medical Genetics and Genomics. In 2016 there were 577 cases of chromosomal aberrations identified during prenatal diagnostics in the Czech Republic. The most important group of aberrations were the three main autosomal trisomies – Down, Edwards and Patau syndromes which were identified in 64.8 % of cases. The most frequent of them was the Down syndrome, that was identified in 271 cases (47 % of all cases identified in 2016). Other aberrations (including the abnormalities of the gonosomes and other autosomal anomalies) were still identified in more than one third of cases, although the screening programs do not primarily focus on them.

Combined screening in the first trimester and following prenatal diagnostics mostly identify main autosomal trisomies. Screening is currently the most important clinical referral for the invasive prenatal diagnostics procedures. We also observe important time trend of decreasing numbers of invasive diagnostics procedures – while the overall prenatal detection rate of chromosomal aberrations is not negatively affected.

## KEYWORDS

chromosomal aberrations, prenatal diagnostics, prenatal screening

## ÚVOD

Chromosomové aberace představují významnou skupinu genetických chorob nejen z pediatrického pohledu. Jsou častou příčinou spontánních potratů, ale také se významně podílí na perinatální morbiditě i mortalitě (1). Prenatální diagnostika vývojových odchylek je proto celoplošně zaměřena primárně na dvě skupiny chorob – strukturní vývojové vady a právě chromosomové aberace (2, 3).

Prenatální diagnostika chromosomových aberací učinila v poslední dekádě výrazný pokrok. Inovace se týká jak scree-

ningových, tak i diagnostických metod. V oblasti screeningu je pokrok spojen zejména s postupným přesunem těžiště biochemického screeningu z druhého trimestru (známého v klasické podobě jako tzv. triple test) na konec prvního trimestru. Tento tzv. kombinovaný screening prvního trimestru zahrnuje jak biochemickou analýzu specifických biochemických markerů (konkrétně to jsou PAPP-A neboli *pregnancy-associated plasma protein A* a volná beta podjednotka lidského choriového gonadotropinu), tak i základní ultrazvukové vyšetření, zahrnující především měření rozměru šíjového

projasnění (NT – *nuchal translucency*), případně i hodnocení dalších ultrazvukových markerů (například přítomnost nosní kosti a jiné) (4, 5).

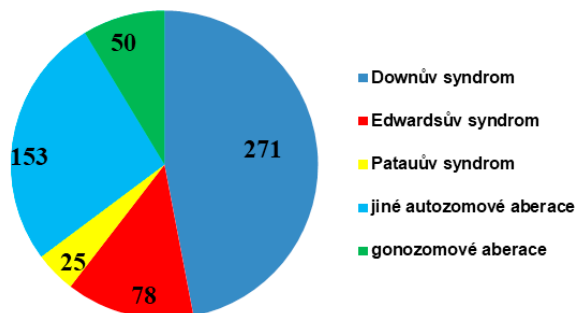
Hlavní výhodou tohoto typu screeningu je nejen citlivější detekce hlavních autosomových trisomií, ale zároveň – v návaznosti na odběr choriových klků – umožňuje jejich časnější diagnostiku na laboratorní úrovni (6, 7).

Pokrok v laboratorní diagnostice chromosomových aberací dokládá například zavedení tzv. rychlé diagnostiky nejčastějších trisomií metodou kvantitativní fluorescenční polymerázové řetězové reakce (QFPCR), ale zejména průnik čipových technologií do schématu prenatalní genetické diagnostiky. Díky tomu je již možné detekovat nejen numerické chromosomové odchylky a výraznější strukturální aberace, ale v indikovaných případech i obrovskou skupinu submikroskopických delecí a duplikací (8).

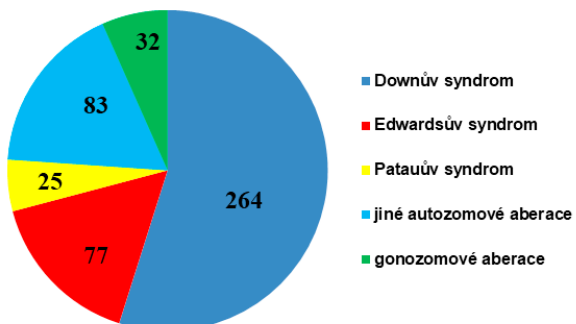
Zcela novou metodou stojící nyní na pomezí screenin- gových a diagnostických metod je diagnostika nejčastějších trisomií (a případně dalších diagnóz) pomocí neinvazivního prenatalního testování (NIPT) založeného na principu analýzy volně cirkulující fetální DNA (9).

## METODIKA STUDIE

Epidemiologická retrospektivní studie vychází z oficiálních dat získaných z Národního registru vrozených vad vedeného v rámci Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS ČR) a dále z dat získaných pod záštitou Společnosti lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP z pracovišť prenatalní diagnostiky. Celoplošná registrace vrozených vad má v našich zemích více než padesátiletou tradici (10).



Graf 1 Spektrum zachycených aberací



Graf 2 Uměle ukončená těhotenství po potvrzení diagnózy

Zvolili jsme poslední kompletně zpracovaný rok (2016), analyzovány pak byly počty všech chorob ze skupiny chromosomových odchylek (Q90–Q99). Pro přehlednější analýzu byly tyto diagnózy sdruženy do těchto diagnostických skupin:

- Downův syndrom (diagnózy Q90.0–Q90.9)
- Edwardsův syndrom (Q91.0–Q91.3)
- Patauův syndrom (Q91.4–Q91.7)
- jiné autosomové aberace (Q93–Q95)
- gonosomové aberace (Q96–Q98)

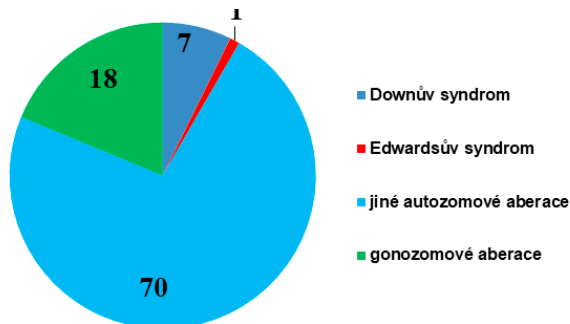
Jako pozitivně diagnostikované případy prenatalní diagnostiky byly brány situace, kdy byla chromosomová aberace potvrzena diagnostickou metodou (karyotypizací, QFPCR či metodou *microarray*) ještě před narozením. Informace o indikacích k provedení invazivní diagnostiky, počtech výkonů a ukončených případech byly získány z jednotlivých pracovišť lékařské genetiky v ČR.

## VÝSLEDKY

V roce 2016 byla chromosomová odchylka v rámci prenatalní diagnostiky potvrzena celkem v 577 případech. Nejčastější zaznamenanou diagnózou byl Downův syndrom (podmíněný trisomií chromosomu 21), který byl zachycen celkem 271× (47 % všech případů). O poznání vzácnější, i když stále relativně časté, jsou i další dvě hlavní autosomové trisomie – Edwardsův syndrom (trisomie chromosomu 18) zachycený v 78 případech (13,5 % všech případů) a Patauův syndrom (trisomie chromosomu 13) zachycený ve 25 případech (4,3 % všech případů). Celkem tvoří tyto hlavní autosomové trisomie většinu všech zachycených případů – celkem 374 (64,8 % z jejich celkového počtu). Přibližně jednu čtvrtinu tvoří ostatní (povětšinou strukturální) aberace autosomů – 153 (26,5 % všech případů) a numerické i strukturální aberace gonosomů – 50 (8,7 % všech případů). Přehledně je spektrum zobrazeno v grafu 1.

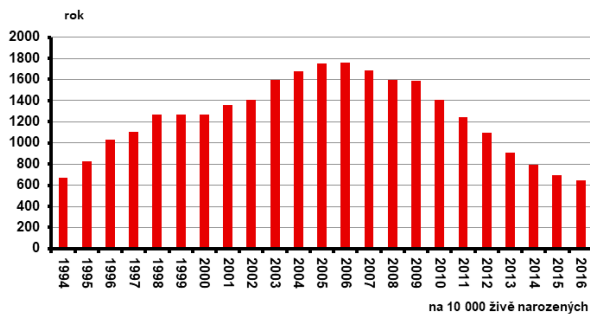
Grafy 2 a 3 blíže ukazují osudy různých diagnóz po potvrzení přítomnosti chromosomové aberace. Jak je vidět, ve skupině hlavních autosomových trisomií bylo velmi vysoké zastoupení případů, kdy bylo těhotenství po pozitivní prenatalní diagnostice na přání těhotné uměle ukončeno, a to celkem v 97,9 % všech případů. Ve skupině gonosomových aberací bylo toto procento nižší (64,0 % všech případů) a úplně nejnižší bylo ve skupině jiných aberací autosomů (54,2 % všech případů).

Graf 4 zobrazuje relativní počty výkonů invazivní prenatalní diagnostiky v celé ČR za období 1994–2016 (na 10 000 živě narozených v daném roce). Z grafu je patrné, že maxi-



Graf 3 Pokračující těhotenství po potvrzení diagnózy





**Graf 4** Relativní počty výkonů invazivní prenatalní diagnostiky v ČR za období 1994–2016 (na 10 000 živě narozených)

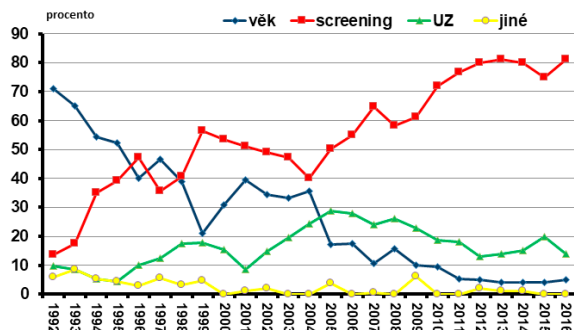
málních počtů dosáhla invazivní prenatalní diagnostika na přelomu let 2005–2006 (maximum 1757,6 výkonů na 10 000 živě narozených dětí v roce 2006), dále pak počty výkonů trvale klesají až dosud (645,2 výkonů na 10 000 živě narozených dětí v roce 2016).

Graf 5 pak ukazuje vývoj hlavních indikací k provedení invazivní prenatalní diagnostiky. Na začátku sledovaného období v roce 1992 bylo nejvýznamnější indikací čistě věkové riziko (věk těhotné vyšší 35 let v době porodu), což představovalo 71,2 % všech indikací, postupně však pozici nejčastější indikace převzaly pozitivní výsledky screeningových vyšetření, které v roce 2016 byly nejdůležitější indikací v 81 % všech případech.

## DISKUSE

Prenatální diagnostika prochází v posledních dekadách významnými změnami, a to nejen v České republice, ale celosvětově. Postupné zařazení prvotrimestrálního screeningu do prenatalní péče se projevila v mnoha ohledech – v první řadě významným zvýšením četnosti prenatalně diagnostikovaných případů hlavních autosomových trisomií, především Downova syndromu. Tento nárůst prenatalně diagnostikovaných případů je z části vysvětlitelný právě úspěšnější a časnější diagnostikou díky prvotrimestrálnímu screeningu (diagnostikované a nahlášené jsou i případy, které by dříve končily spontánním potratem, a unikly by tak registraci), dále se na něm jistě podílí i nepříznivý sociodemografický trend zvyšování průměrného věku rodiček. O těchto trendech jsme již informovali a jsou i v souladu s výsledky mezinárodních srovnání (11–13). Stejně tak jsou globálně popisovány i další trendy, které jsme nyní ukázali, tj. rostoucí úloha screeningu a celkově klesající počty invazivně diagnostických vyšetření (konkrétně výrazný pokles počtu odběrů plodové vody při mírně rostoucím počtu odběrů choriových klků) (14).

Jak je patrné z prezentovaných dat, prenatalní diagnostika ve většině případů (téměř ve dvou třetinách) zachycuje některou ze tří hlavních trisomií, téměř v polovině případů jde o Downův syndrom. Přesto by bylo nesprávné opomíjet i další diagnózy, zejména pak gonosomové aberace a také strukturální odchylky autosomů. Některé z těchto diagnóz jsou zachyceny nepochybně náhodně, například právě na základě pozitivního screeningu na některou z hlavních trisomií (15, 16). Tyto skupiny aberací jsou velmi různorodé a především



**Graf 5** Vývoj hlavních indikací k provedení invazivní prenatalní diagnostiky

různě klinicky závažné (některé až teoreticky zcela benigní, například u balancovaných chromosomových přestaveb), což můžeme nepřímo pozorovat na různé velkém zastoupení různých skupin chromosomových aberací v případech, v nichž je gravidita na žádost těhotné předčasně ukončena. Přestože prenatalní diagnostika chromosomových aberací není primárně zaměřena na diagnostiku mikrodelečních a mikroduplikačních syndromů, jsou zachycovány i tyto diagnózy, pokud je klasické vyšetření karyotypu plodu doplněno (či někdy dokonce zcela nahrazeno) vyšetřením typu *microarray* (8).

V našich dosavadních studiích je ovšem jednotlivé skupiny strukturálních chromosomových přestaveb velmi obtížné diferencovat, neboť jsou hlášeny pod kódy MKN-10, které jsou pro tuto extrémně bohatou skupinu různých přestaveb zcela nedostačující (17). Od roku 2016 je v rámci nové verze Registru vrozených vad již možné registrovat diagnózy i pod jinými klasifikačními systémy (například v databázích OMIM a ORPHANET), tudíž do budoucna by tento nedostatek měl být v našich přehledech již vyřešen (18).

## ZÁVĚR

V rámci prenatalní diagnostiky chromosomových aberací v České republice jsou nejčastěji zachycovány trisomie chromosomů 13, 18 a 21, tedy Patauův, Edwardsův a Downův syndrom. V posledních letech hraje stále důležitější úlohu v prenatalní diagnostice chromosomových aberací prvotrimestrální screening, díky kterému došlo také k poklesu každoročně prováděných invazivních výkonů prenatalní diagnostiky.

## Poděkování

*Autoři by rádi poděkovali všem, kteří se podílejí na hlášení případů v rámci prenatalní i postnatalní diagnostiky, bez jejichž pečlivé a dlouhodobé spolupráce by obdobné studie nebylo možné provést.*

*Práce byla podpořena z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR: AZV 17-29622A.*

## Čestné prohlášení

*Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i obou spoluautorů.*

## Literatura

1. **Beke A, Papp Z.** Genetic components of perinatal morbidity and mortality. *J Perinat Med* 2001; 29(3): 230–234.
2. **McLaughlin ES, Schlosser BA, Border WL.** Fetal diagnostics and fetal intervention. *Clin Perinatol* 2016; 43(1): 23–38.
3. **Hixson L, Goel S, Schuber P et al.** An overview on prenatal screening for chromosomal aberrations. *J Lab Autom* 2015; 20(5): 562–573.
4. **Nicolaides KH.** Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31(1): 7–15.
5. **Spencer K.** Screening for Down syndrome. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2014; 244: 41–47.
6. **Loucký J, Springer D, Šubrt I.** Doporučení o laboratorním screeningu vrozeňých vývojových vad v prvním a druhém trimestru těhotenství. *Klin biochemie a metabolismus* 2015; 23(44): 27–30.
7. **Norton ME.** First-trimester screening for chromosomal abnormalities: advantages of an instant results approach. *Clin Lab Med* 2010; 30(3): 565–571.
8. **Vanakker O, Vilain C, Janssens K et al.** Implementation of genomic arrays in prenatal diagnosis: the Belgian approach to meet the challenges. *Eur J Med Genet* 2014; 57(4): 151–156.
9. **Drury S, Hill M, Chitty LS.** Cell-free fetal DNA testing for prenatal diagnosis. *Adv Clin Chem* 2016; 76: 1–35.
10. **Šípek A, Gregor V, Horáček J, Šípek A jr.** National registry of congenital anomalies of the Czech Republic: Commemorating 50 years of the official registration. *Cent Eur J Public Health* 2014; 22(4): 287–288.
11. **Calda P, Šípek A, Gregor V.** Gradual implementation of first trimester screening in a population with a prior screening strategy: population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89(8): 1029–1033.
12. **Šípek A, Gregor V, Horáček J et al.** Prevalence vybraných vrozeňých vad v České republice: vývojové vady ledvin, srdce a vrozeňé chromozomové aberace. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie* 2013; 62(3): 112–128.
13. **Leoncini E, Botto LD, Cocchi G et al.** How valid are the rates of Down syndrome internationally? Findings from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet* 2010, part A; 152A(7): 1670–1680.
14. **Cocchi G, Gualdi S, Bower C et al.** International trends of Down syndrome 1993–2004: Births in relation to maternal age and terminations of pregnancies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88(6): 474–479.
15. **Alamillo CM, Krantz D, Evans M et al.** Nearly a third of abnormalities found after first-trimester screening are different than expected: 10-year experience from a single center. *Prenat Diagn* 2013; 33(3): 251–256.
16. **Davis C., Cuckle H., Yaron Y.** Screening for Down syndrome-incidental diagnosis of other aneuploidies. *Prenat Diagn* 2014; 34(11): 1044–1048.
17. **Bedard T, Lowry RB, Sibbald B et al.** Copy number variants and congenital anomalies surveillance: A suggested coding strategy using the Royal College of Paediatrics and Child Health Version of ICD-10. *J Registry Manag* 2016; 43(1): 6–9.
18. **Jírová J, Zvolský M, Šípek A.** Národní registr vrozeňých vad jako rozvíjející se prostředek evidence nejen vrozeňých vad v České populaci. *Neonatologické listy* 2015; 21(2).

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Antonín Šípek jr.**

Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN

Albertov 4, 128 00 Praha 2

Tel.: 224 96 81 98

e-mail: antonin.sipek@lf1.cuni.cz

# Horizontální přenos genetické informace a jeho význam pro vznik antibiotické rezistence

<sup>1</sup>Vladimír Bencko, <sup>2</sup>Petr Šíma

<sup>1</sup>Ústav hygieny a epidemiologie, 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i.

Čas. Lék. čes. 2018; 157: 141-145

## SOUHRN

Genetická informace se mezi organismy přenáší dvěma cestami – vertikálně z generace na generaci (z rodičů na potomky) a horizontálně (laterálně) přímou výměnou genetického materiálu přes druhové bariéry. Jsou to především prokaryota, u nichž je výměna genů nebo celých genových úseků horizontálním přenosem zcela běžná. Mohou tak dynamicky a v relativně krátkém čase vzniknout vysoce rozmanité genomy, což vertikální přenos neumožňuje. Díky tomu mohou prokaryota rychle nabývat nových vlastností včetně virulence a patogenity a také rezistence na toxiny včetně antibiotik, které zvyšují jejich adaptabilitu. Proto jsou reinfekce rezistentními mikroorganismy vždy obtížněji léčitelné než infekce vyvolané ne-rezistentními bakteriemi.

Antibiotická rezistence dnes představuje globální problém zdravotnictví. Nejenže se zvyšuje incidence onemocnění vyvolaných rezistentními patogenními kmeny bakterií, ale také neúměrně stoupají náklady na léčbu, prodlužuje se doba hospitalizace a nezdědka narůstá i úmrtnost. Proto je třeba při indikaci antibiotické terapie mít stále na paměti, že nadužívání, či zneužívání antibiotik přispívá k šíření genů, jež antibiotickou rezistenci kódují. Stejně to tak platí pro aplikace antibiotik ve veterinární medicíně, zemědělství včetně akvakultur nebo v potravinářském průmyslu.

## KLÍČOVÁ SLOVA

horizontální přenos genetické informace, endosymbióza, rezistence na antibiotika, rizika vzniku a šíření antibiotické rezistence, možnosti prevence antibiotické rezistence

## SUMMARY

**Bencko V., Šíma P. A horizontal transmission of genetic information and its importance for development of antibiotics resistance**

Genetic information is transmitted among organisms through two pathways – vertically from generation to generation (from parents to progeny) and horizontally (laterally) by direct exchange of genetic material across species barriers. These are primarily prokaryotes, in which the exchange of genes or whole gene segments by horizontal transmission is quite common. They can dynamically and in a relatively short time generate highly diverse genomes, which does not allow the vertical transmission. As a result, prokaryotes can rapidly acquire new properties such as virulence and pathogenicity as well as resistance to toxins, including antibiotics, by which they increase their adaptability. Therefore, reinfection-resistant microorganisms are always more difficult to treat than infections caused by non-resistant bacteria.

Antibiotic resistance today is a global problem of health care service. Not only does the number of diseases caused by resistant pathogenic strains of bacteria increase, but also the cost of treatment increases disproportionately, the length of hospitalization is prolonged, and mortality is often rising. Therefore, when indicating antibiotic therapy, it is important to keep in mind that both overuse and abuse of antibiotics contribute to the spread of antibiotic resistance genes. This is equally true for antibiotic applications in veterinary medicine, agriculture, including aquacultures, or in the food industry.

## KEYWORDS

horizontal transmission of genetic information, endosymbiosis, antibiotic resistance, risks of the emergence and spread of antibiotic resistance, prevention of antibiotic resistance

## ENDOSYMBIÓZA

Myšlenka o možnosti symbiózy dvou nebo více nepříbuzných organismů, dokonce prokaryontního a eukaryontního, při níž, jak se předpokládalo, musí docházet k obousměrné výměně genetické informace, se objevila už dávno. V roce 1867 publikoval S. Schwendener hypotézu o soužití houby a řasy v rámci jednoho organismu, lišejníku (1). Později H. A. de Bary (1879) zavedl a definoval pojem symbiózy (2). V prvním deceniu 20. století publikoval C. S. Merežkovskij studie, v nichž vyslovil názor, že chloroplasty vznikly endosymbiózou sinic (3, 4). Na základě svých dalších pozorování později definoval teorii o endosymbióze organismů (5). Ještě později přisoudil symbióze klíčovou úlohu při vzniku druhů I. E. Wallin (6, 7). V roce 1977 publikovali C. R. Woese a G. E. Fox

své nálezy potvrzující, že mitochondriální a chloroplastová rRNA je více bakteriální než eukaryotická (8, 9). Na základě dalších publikovaných prací různých autorů a hlavně na základě svých výzkumů uveřejnila v roce 1967 L. Margulisová (ještě pod jménem Saganová) práci o původu mitotické buňky (10) a v roce 1993 svou definitivní teorii, podle níž mnohobuněčné organismy vznikly asi před 1,5 miliardou let splnutím původně různých zcela nepříbuzných organismů (11). Dnes je díky srovnávacímu studiu genomů zcela přesvědčivě prokázáno, že nejenže např. mitochondrie, plastidy (chloroplasty) a jiné nitrobuněčné organely byly některou endosymbiotickou událostí vřazeny do eukaryotických buněk, ale také že cizí geny nebo celé sekvence genů se podobnými mechanismy inkorporovaly do jaderného genomu příjemce.

## NUKLEOVÉ KYSELINY JAKO NOSITELKY DĚDIČNOSTI

V roce 1869 izoloval J. F. Miescher z jader leukocytů látku, kterou nazval nuklein. V podstatě to byla směs RNA a DNA, jejichž struktura či funkce mu sice nebyly známy, ale tušil, že by nuklein mohl hrát úlohy v dědičnosti (12, 13). Trvalo tři čtvrtiny století, než práce Averyho výzkumné skupiny v roce 1944 přinesly důkaz, že dědičnost je zakódována v DNA (14). Jejich závěry nebyly vůbec brány na vědomí, protože se podle tehdejší tetranukleotidové hypotézy myslelo, že nukleové kyseliny jsou tvořeny stále se opakujícími sekvencemi čtyř bází, kterým se nepřisuzovaly žádné genetické funkce a za geny jako nositele dědičnosti byly považovány proteiny.

## PRVNÍ PRŮKAZY HORIZONTÁLNÍ GENETICKÉ TRANSFORMACE (HGT)

Výzkumy Averyho navazovaly na starší Griffithovy práce (15), dnes známé jako Griffithův experiment\*, které prokázaly s definitivní platností, že bakterie přijímají cizorodý genetický materiál z okolního prostředí, nebo od jiných, dokonce taxonomicky nepříbuzných organismů. a vestavují jej do svého genomu. Do té doby byli mikrobiologové přesvědčeni, že bakterie jsou geneticky stabilní, že se z jedné generace na druhou nemění, a tudíž nemohou měnit ani své vlastnosti (patogenitu, virulenci). Griffithův pokus tedy představoval v podstatě jeden z prvních průkazů HGT, který se tradičně označuje jako transformace (viz níže).

Přestože Griffithovy a Averyho experimenty znamenaly revoluční obrat v interpretaci nových poznatků o dědičnosti, byly ve své době naprosto ignorovány. Že transformace probíhá také u eukaryot, bylo prokázáno až po více než půl století (16). Dnes víme, že k HGT dochází u organismů všech tří domén: *Archaea*, *Bacteria* a *Eukaryota* (17, 18). Koncept HGT rovněž přispěl k objasnění a lepšímu pochopení různých způsobů, jak je získávána a přenášena rezistence vůči antibiotickým látkám, která se vždycky v přírodě vyskytovala, a která se stala relevantní zejména po objevení penicilinu a dalších antibiotik (19).

## CO JE HGT

Obecně se za HGT považuje přenesení nebo výměna genetického materiálu z jednoho nebo více taxonomicky nepříbuzných organismů na jednoho nebo více taxonomicky nepříbuzných organismů, resp. vzájemně mezi nimi (20). HGT přes druhové bariéry je zprostředkován buď splýváním celých genomů dvou či více organismů, nebo vkládáním rozsáhlejších genomových oblastí neboli genových kazet. Anebo jde jen o jednotlivé geny či jejich části (jednotlivé nukleotidové báze). V tomto případě jsou vektorem viry (bakteriofágy) a konjugační plasmidy, což jsou extrachromozomální sekvence DNA, nebo mobilní genetické elementy, jako jsou genomické ostrovy (21) a jejich podmnožiny, ostrůvky patogenity (22), transpozony DNA, retrotranspozony (19, 23)

a integrony, které jsou zvláště odpovědné za šíření rezistence vůči antibiotikům (24, 25).

HGT se uskutečňuje čtyřmi základními mechanismy – transformací, konjugací, transdukcí a transpozicí.

**Transformace** je přenos genetického materiálu z okolního prostředí do buňky. U bakterií je běžná (15, 14). Transformace je aktivní proces, který vyžaduje expresi membránových markerů nutných pro přenos DNA (26). Často se používá při genetických *in vitro* manipulacích.

**Konjugace** je přenos genetického materiálu prostřednictvím plasmidu nebo jiného mobilního elementu, který do příjemcovské buňky přechází proteinovým vláknem (pilus) z dárcovské buňky při vzájemném kontaktu. Poprvé byla popsána v roce 1946 (27, 28). Jde o přenos analogický sexuálnímu spojení, ale nesplyvají při něm pohlavní buňky. Konjugace je považována za hlavní mechanismus při přenosu virulence a hlavně rezistence vůči antibiotikům (23, 29).

**Transdukcce** je přenos genetického materiálu z jedné bakterie do druhé prostřednictvím bakteriofágů. Na začátku padesátých let minulého století ji popsali N. D. Zinder a J. Lederberg (30). Gen dárcovské buňky je sbalen dovnitř viru a přenesen do příjemcovské buňky (26).

**Transpozice** je přenos genetického materiálu na jiné místo genomu, buď autonomně, nebo pomocí mobilních elementů (transpozonů). Vyvolává změny genové exprese (aktivace, inaktivace) a mutace byla popsána B. McClintockovou v roce 1938 (31), viz níže.

Z dnešního pohledu se může pro neodborníka jevit mechanismus asexuálního přenosu genetické informace prostřednictvím mobilních genetických sekvencí, tedy HGT, poněkud komplikovaný. V době, kdy se objevily první zmínky o možné existenci tohoto fenoménu a kdy byla všeobecně a bez výjimek přijímána Morganova hypotéza, že se geny na chromozomech nacházejí v přesně definovaných a neměnných pozicích, bylo nemyslitelné, že by některé fenotypické vlastnosti mohly být kódovány volnými geny nevázanými v jaderné DNA. Za objevitelku mobilních genetických elementů, transpozonů neboli skákajících genů, je považována B. McClintocková, která vysvětlila nepravidelné barevné odlišnosti kukuřičných zrn pomocí tzv. transpozice (31, 32). Její práce nebyly vůbec brány vážně, až teprve další molekularně genetické experimenty tyto objevy plně potvrdily. Postupně se ukázalo, že transpozony nemají jen rostliny, ale i bakterie a živočichové.

## HGT U PROKARYOT

Prokaryota jsou genetickými inženýry už stamiliony let. Rozstříhávají, přestavují a spojují geny, genové kazety i celé genomy. Pro tyto vysoce promiskuitní organismy znamená sex a infekce totéž – tok genetické informace. HGT probíhá bez jakéhokoliv imunitního rozpoznávání a je u nich univerzálním prostředkem, jak reorganizovat své genomy, aby získaly nové metabolické reakce, nové vlastnosti jako pato-

\* Griffith (15) ve svém experimentu použil dvě formy bakterií pneumokoků (*Streptococcus pneumoniae*), které jsou patogenní pro myši – formu S, která byla pro zvířata virulentní, a formu R, která byla nevirulentní. Bakterie S produkuje polysacharidovou kapsuli, která je ochraňuje před imunitním systémem hostitele, což vede k jeho usmrcení, zatímco forma R kapsuli nevytváří a je z těla zcela eliminována. Griffith bakterie S tepelně usmrtil a přidal je k živým bakteriím R. Mrtvé bakterie S myším samy neublížily, ale směs mrtvých bakterií S a živých bakterií R je zabíjela. Usmrcené formy S injikované myším nějakým způsobem transformovaly neškodné formy R na virulentní formy S. Z krve usmrcených myši pak izoloval živé formy S i R. Transformace byla trvalá, potomstvo transformovaných mikrobů bylo rovněž ve formě S. Prokázal také, že transformaci lze provést i *in vitro* smícháním živých bakterií R s bezbuněčným extraktem z forem S. Vyslovil hypotézu, že při kultivaci mrtvých S se živými R došlo k přeměně avirulentního kmene R na virulentní kmen S za pomoci nějakého faktoru. Dnes víme, že Griffithův faktor je DNA bakterie S, kterou vyšší teplota na rozdíl od proteinů bakteriální buňky nepoškodila a která se při kokultivaci usmrcených forem S s živými bakteriemi R inkorporovala prostřednictvím HGT do jejich genomu.

genitu a virulenci a také rezistenci na různé chemické látky vyskytující se v prostředí, včetně antibiotik.

## HGT U EUKARYOT

Eukaryota vyměňují geny endosymbioticky mezi jadernou DNA a DNA mitochondrií, chloroplastů a jiných organel (viz výše). Jaderné buňky téměř všech mnohobuněčných organismů, živočichů i rostlin včleňují cizorodé geny do své DNA velmi účinným prostřednictvím svých provirů DNA, o nichž se předpokládá, že to jsou pozůstatky virových genomů infekčních virů, které buňky nakazily. Ovšem pravděpodobnost, že se tyto geny stanou trvalou součástí vlastního genomu, je malá, protože tyto cizorodé genové sekvence jsou neutralizovány (methylovány), nebo jinak inaktivovány a vystrženy z genomu. Vektorem přenosu cizích genů do eukaryotních organismů jsou často retroviry, které se dnes používají v genovém inženýrství pro arteficiální vnášení genů.

Jako ilustraci integrace bakteriálních genů lze připomenout jeden z nejpočetnějších taxonů hmyzu, brouka (*Coleoptera*), kteří tvoří kolem 60 % všech druhů hmyzu a neuvěřitelných 20 % všech do dnes známých druhů živočichů. Brouci vestavěli do svých genomů bakteriální geny v obzvláště mimořádném rozsahu. Nacházejí se prakticky ve všech jejich tkáních a jsou dalším generacím předávány z rodičů na potomstvo, tedy vertikálně. Na začátku 21. století identifikovala N. Kondoová 11 genů bakterie rodu *Wolbachia* v genomu brouka *Callosobruchus chinensis*, která je také endosymbiotem jiných druhů hmyzu (33). To byl přímý průkaz HGT z prokaryotního symbionta do jaderné DNA eukaryotického hostitele. Zdá se tedy, že právě HGT přispěl převažující měrou k ohromné druhové variabilitě brouků.

## ZDROJE GENETICKÉ INFORMACE

Bakteriální i eukaryotické buňky nejenže geny přijímají a vestavují, ale i naopak vlastní nukleové kyseliny vylučují; ty se do prostředí také dostávají z mrtvých buněk. Celé molekuly nukleových kyselin, jejich části i jednotlivé nukleotidy se ve vysokých koncentracích vyskytují ve vodním prostředí a v půdě, kde nejen žije, ale i umírá ohromné množství prokaryotních i eukaryotních organismů. Cizí motivy nukleových kyselin tak mohou přetrvávat jako samostatné sekvence genů ve výše zmíněných různých formách mobilních genetických elementů po dlouhé časové úseky.

Genetický materiál, tedy nukleové kyseliny, jsou také přijímány ve formě potravy jako tzv. potravní nukleotidy (dNT) (34, 35). V trávicím ústrojí živočichů se nacházejí enzymy, které nutriční nukleoproteiny a dNT štěpí na oligonukleotidy a jednotlivé nukleotidy (nukleosidy). Přes buňky zařivacího ústrojí pak přecházejí do krevního a mízního oběhu a jsou roznašeny po těle, kde jsou využívány pro růst a obnovu veškerých tkání. Protože se dNT při mitóze vestavují do jaderné DNA replikující se buňky, je vysoce pravděpodobné, že se jimi může přenášet i genetická informace, včetně genů antibiotické rezistence.

## ANTIBIOTIKA

Nebude zcela neúčelné připomenout si krátce historii antibiotik. Jakmile byla ke konci 19. století všeobecně přijata

teorie původu nakažlivých nemocí, bylo zřejmé, že přežití či nepřežití infekce je dáno vrozenými obrannými schopnostmi organismu, které dnes zahrnujeme pod pojmem imunita (tento termín se objevil v *Index Medicus* až v roce 1910). Protože ne vždy došlo ke spontánnímu vyléčení, začaly se hledat léky, které by infekční mikroorganismy usmrcovaly.

To, že živé organismy produkují látky, které jim umožňují přežít tím, že zabijí jiné invazivní organismy, si jako jeden z prvních uvědomil J. P. Vuillemin, který v roce 1889 tento fenomén pojmenoval antibiáza (36). Termín antibiotikum však zavedl objevitel streptomycinu S. A. Waksman až v roce 1941, který jej navrhl pro označení látek vykazujících antimikrobiální účinky (37). Je třeba přiznat, že antibiotika byla užívána již do starověku, aniž se co vědělo o mechanismu jejich účinků. Např. stopy tetracyklinu byly identifikovány už v egyptských a peruánských mumiích a ve středověku se léčily hnisající rány plesnivým chlebem nebo se obvazy impregnovaly různými bylinnými extrakty. Geny rezistence vůči celé řadě moderních antibiotik včetně penicilinu, tetracyklinu, vankomycinu, chloramfenikolu, makrolidům a dalším byly identifikovány ve 30 000 let starých sedimentech i ve střevech a v ústní dutině mumií (38-40).

Prvním antibiotikem, které bylo užito pro léčbu bakteriálních onemocnění, byla pyocyanáza, která zabíjela patogenní původce antraxu, tyfu, záškrtu a moru. Byla izolována z kultur *Bacillus pyocaneus* (dnes *Pseudomonas aeruginosa*) a po klinických zkouškách v roce 1889 uvedena do klinické praxe (41). Měla však vedlejší toxické účinky, přesto se používala až do roku 1913. Málo se ví, že více jak třicet let před objevem penicilinu byly detailně popsány látky z plísní, které vykazovaly velmi podobné antibiotické účinky (42).

Penicilin byl objeven A. Flemingem v roce 1928, ale jeho purifikace a příprava pro průmyslovou výrobu zpzdila jeho užití v klinické praxi až do počátku čtyřicátých let (43). Ukázalo se, že nově zavedený lék má překvapující léčebné vlastnosti. Už jeho relativně nízké dávky rychle potlačovaly bakteriální infekce. Navíc neměl vedlejší negativní účinky, ani nepoškozoval tkáně. Věřilo se, že penicilin znamená průlom v léčbě infekčních chorob a že jeho všeobecné zavedení povede k vymizení těchto onemocnění a zbaví lidstvo hrozby vracějících se epidemií a pandemií. Avšak tato optimistická očekávání se nespĺnila. Postupně se záračný penicilin stával méně účinným v důsledku jeho masového užívání, často i na léčbu virových infekcí, což se ukázalo kontraproduktivní, protože dnes víme, že antibiotika nemohou mít virocidní účinky. Nejen toto nadužívání, ale také terapie nízkými dávkami vedly ke vzniku bakteriálních kmenů rezistentních k antibiotikům. Varoval před tím už Fleming sám, když v interview pro *The New York Times* z 26. 6. 1945 prohlásil, že „největším zlem samovolné terapie je užívání nízkých dávek, jehož následkem se mikroby místo zdolání infekce natrěnují, jak penicilinu vzdorovat, v těle se pak pomnoží, přejdou na další jedince, od nich zase na další, až nakonec u některého vyvolají sepsi nebo pneumonii, kterou už penicilin nebude schopen vyléčit.“

## REZISTENCE NA ANTIBIOTIKA

V průběhu léčby antibiotiky dochází k vzniku rezistentních zejména střevních bakterií, které se dostávají do vnějšího prostředí, kde předávají geny rezistence dalším bakteriálním druhům. O rychlosti šíření antibiotické rezistence si lze udělat představu z údajů, které shromažďuje mezinárodní síť národních systémů surveillance antibiotické rezistence (v Evropě

zastoupené např. EARS-Net, *European Antimicrobial Surveillance Network*). Příklad jednoho z nejrozsáhlejších epidemičeských šíření plasmidů popsali v roce 1985 T. O'Brien se spolupracovníky (44), kteří zjistili vzájemnou podobnost multirezistentního plasmidu izolovaného z jednoho z jejich pacientů s jiným plasmidem, který byl detegován pět let před tím v Seattlu a který se mezitím dostal do dalších devíti amerických států, a dokonce byl vysledován až v Caracasu ve Venezuele.

Jako ilustraci rychlosti šíření rezistence k penicilinu jen v nemocničním prostředí lze uvést bakterii *Staphylococcus aureus*. Na začátku 40. let minulého století bylo v Anglii identifikováno méně než 1 % rezistentních kmenů *S. aureus*, v roce 1946 už jejich podíl vzrostl na 60 % (45). Rovněž uvedení streptomycinu, tetracyklinu, chloramfenikolu a erytromycinu jako léčby infekcí způsobených penicilin-rezistentními stafylokoky bylo téměř bezprostředně následováno objevením se rezistentních kmenů *S. aureus* k těmto antibiotikům (46).

### RIZIKA VZNIKU A ŠÍŘENÍ REZISTENCE

Šíření rezistence nejen na penicilin, ale v podstatě také na všechna dnes používaná antibiotika nejvíce podporuje jejich nesprávné předepisování, paradoxně jak v nízkých, tak ve vysokých dávkách, anebo příliš dlouhá nebo naopak krátká doba jejich užívání. Rovněž v zemích, kde lze antibiotika koupit bez lékařského předpisu, nebo kde neexistují standardní léčebné postupy, bývají antibiotika zbytečně aplikována třeba i na banální případy a často nadměrně zneužívána. Nemalou měrou k tomu přispívá i nekontrolované používání antibiotik v potravinářském průmyslu a zejména ve veterinární medicíně a zemědělství. Geny rezistence byly zachyceny i v hnoji hospodářských zvířat (47).

Geny, které kódují rezistenci, se vyskytovaly v biosféře daleko dříve, než se dostaly do bakterií patogenních pro člověka. S největší pravděpodobností vznikly z genů půdních mikroorganismů, které pro zvýšení své adaptability produkovaly látky nesoucí antibiotické vlastnosti. Pravděpodobnost, že by geny rezistence vznikaly *de novo* mutacemi, je mizivá, protože jedna mutace nastává asi na 106 dělení, takže by se šířily velmi pomalu. Je to právě HGT, která je příčinou téměř okamžitého šíření rezistence. Kvůli ní si bakterie mezi sebou vyměňují plasmidy a jiné mobilní genetické elementy nesoucí geny rezistence, aby se chránily před antibiotiky vytvářenými jinými mikroorganismy.

### PREVENČE A KONTROLA

Objev antibiotik byl jedním z největších lékařských inovací v dějinách lidstva, ale jejich zneužívání může vést k návratu dříve běžných infekčních nemocí, a dokonce k opětovnému šíření nevladatelných epidemií. Proto je zapotřebí, aby se celosvětově změnil způsob, jakým se antibiotika předepisují a precizně definovaly jejich aplikace a nejen to. Protože antibiotická rezistence bude stále přetrvávat, i když se vyvinou nové léky, musí se přijmout účinnější opatření k omezení šíření infekcí vyvolaných bakteriemi, což zahrnuje zavedení ještě účinnějších hygienických a protiepidemičeských opatření včetně plošné vakcinační strategie proti infekcím, u kterých jsou k dispozici účinné vakcíny.

Řešení problematiky rezistence na antibiotika je prioritou Světové zdravotnické organizace. V roce 2015 schválila Globální akční plán v oblasti antimikrobiální rezistence, v němž jsou zahrnuty následující strategické cíle:

- zlepšit informovanost a porozumění v problematice antimikrobiální rezistence;
- posílit preventivní snahy a výzkum v oblasti antimikrobiální rezistence;
- snížit incidenci infekčních onemocnění;
- optimalizovat používání antimikrobiálních léků;
- zajistit udržitelné investice pro boj proti antimikrobiální rezistenci. (Antibiotic resistance. *World Health Organization*, Dostupné na: [www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en))

Z hlediska podpory adaptivní přirozené imunity stojí za pozornost, že současné snahy o výchovu dětí v nadměrně čistotě v až semisterilním prostředí jsou kontraproduktivní, nejen z hlediska výskytu alergií a problémů s atopiemi, ale také odolnosti proti běžným infekcím (49).

### ZÁVĚR

V současné době představuje antibiotická rezistence globální hrozbu pro zdraví člověka. Zásadní význam pro nové strategie omezení rezistence je detailní objasnění mechanismů HGT, které jsou především odpovědné za její vznik a šíření. Je zřejmé, že HGT nelze žádným způsobem omezit, či zcela potlačit. Nejenže na naší planetě existuje po miliardy let, ale je také nezbytný pro evoluci nových druhů (prokaryot i eukaryot), takže jej lze považovat za jeden z dalších atributů života (48). Na druhé straně slibně se rozvíjející genové inženýrství jistě nalezne možnost, jak geny rezistence z mobilních genetických elementů vystříhnout, nebo je nahradit geny neškodnými, či snížit propustnost bakteriálních membrán pro HGT rezistentních genů.

Nové technologie genetické manipulace v tomto smyslu jistě ovlivní konstrukce a vývoj nových, bezpečnějších antibiotik, jejichž modifikované molekuly už nebudou mít schopnost vyvolat vznik genů rezistence. Současná doporučení SZO nabádající omezit užívání antibiotik, zvýšit úroveň hygieny sídliště a hygienu výživy (tzn. prosazovat optimální nutriční skladbu stravy odpovídající metabolickým požadavkům člověka tak, jak se ustálily za dobu jeho evoluce, ale také respektující stravovací kulturní návyky), nebo hledat nové možnosti prevence a terapie infekčních chorob, jsou dnes sice nezbytné, ale z hlediska rozvíjejícího se genového inženýrství se v blízké budoucnosti mohou jevit jen jako doplňkové.

### Poděkování

Článek byl vypracován v rámci aktivit podporovaných grantem RVO 61388971 a výzkumným záměrem PROGRES Q29/F1

### Literatura

1. Ainsworth GC. Introduction of the History of Mycology. *Cambridge University Press*, 1976.
2. De Bary HA. Die Erscheinung der Symbiose. *Verlag von Karl J. Trübner*, Strasbourg, 1879.
3. Mereschkowsky C. Über Natur und Ursprung der Chromatophoren im Pflanzenreiche. *Biol Zentralbl* 25; 1905: 593–604.
4. Mereschkowsky C. Theorie der zwei Plasmaarten als Grundlage der Symbiogenese, einer neuen Lehre von der Entstehung der Organismen. *Biol Zentralbl* 1910; 30: 353–367.
5. Mereshkovsky KS. La plante considérée comme un complexe symbiotique. *Bull Soc Sci Natur l'Ouest France* 1920; 6: 1798.
6. Wallin IE. Symbiontism and the Origin of Species. *Bailliere, Tindall and Cox*, London, 1927; 171.

- 7. Wallin IE.** *Origin of mitochondria from bacterial endosymbionts.* In: Symbioticism and the Origin of Species. *Bailliere, Tindall and Cox*, London, 1927.
- 8. Woese CR, Fox GE.** Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: The Primary Kingdoms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 5088–5090.
- 9. Woese CR, Fox GE.** The concept of cellular evolution. *J Mol Evol* 10; 1977: 1–6.
- 10. Sagan L.** On the origin of mitosing cells. *J Theoret Biol* 1967; 14: 225–274.
- 11. Margulis L.** Symbiosis in cell evolution. Freeman WH, New York, 1993.
- 12. James J.** Miescher's discoveries of 1869. A centenary of nuclear chemistry. *J Histochem Cytochem* 1970; 18: 217–219.
- 13. Dahm R.** Friedrich Miescher and the discovery of DNA. *Dev Biol* 2005; 278: 274–288.
- 14. Avery OT, MacLeod CM, McCarty M.** Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. *J Exp Med* 1944; 79: 137–158.
- 15. Griffith F.** The significance of pneumococcal types. *J Hyg* 1928; 27: 113–159.
- 16. Brinster RL, Braun RE, Lo D et al.** Targeted correction of a major histocompatibility class II E alpha gene by DNA microinjected into mouse eggs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 7087–7091.
- 17. Choi I-G, Kim S-H.** Global extent of horizontal gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 4489–4494.
- 18. Li Z-W, Shen Y-H, Xiang Z-H, Zhang Z.** Pathogen-origin horizontally transferred genes contribute to the evolution of lepidopteran insects. *BMC Evol Biol* 2011; 11: 356.
- 19. Lorenz MG, Wackernagel W.** Bacterial gene transfer by natural genetic transformation in the environment. *Microbiol Rev* 1994; 58: 563–602.
- 20. Ochman H, Lerat E, Daubin V.** Examining bacterial species under the specter of gene transfer and exchange. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 6595–6599.
- 21. Fernández-Gómez B, Fernández-Guerra A, Casamayor EO et al.** Patterns and architecture of genomic islands in marine bacteria. *BMC Genomics* 2012; 13: 347.
- 22. Hacker J., Blum-Oehler G, Mühldorfer I, Tschäpe H.** Pathogenicity islands of virulent bacteria: structure, function and impact on microbial evolution. *Mol Microbiol* 1997; 23: 1089–1097.
- 23. Davidson J.** Genetic exchange between bacteria in the environment. *Plasmid* 1999; 42: 73–91.
- 24. Hall RM, Collis CM.** Mobile gene cassettes and integrons: Capture and spread of genes by site-specific recombination. *Mol Microbiol* 1995; 15: 593–600.
- 25. Hall R, Collis C, Partridge S et al.** Mobile gene cassettes and integrons in evolution. *Ann NY Acad Sci* 1999; 870: 68–80.
- 26. Vogan AA, Higgs PG.** The advantages and disadvantages of horizontal gene transfer and the emergence of the first species. *Biol Direct* 2011; 6: 1.
- 27. Lederberg J, Tatum EL.** Gene recombination in *Escherichia coli*. *Nature* 1946; 158: 558.
- 28. Tatum EL, Lederberg J.** Gene recombination in the bacterium *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 1947; 53: 673–684.
- 29. Burrus V, Waldor MK.** Shaping bacterial genomes with integrative and conjugative elements. *Res Microbiol* 2004; 155: 376–386.
- 30. Zinder ND, Lederberg J.** Genetic exchange in *Salmonella*. *J Bacteriol* 1952; 64: 679–699.
- 31. McClintock B.** The production of homozygous deficient tissues with mutant characteristics by means of the aberrant mitotic behavior of ring-shaped chromosomes. *Genetics* 1938; 23: 315–376.
- 32. McClintock B.** The stability of broken ends of chromosomes in *Zea mays*. *Genetics* 1941; 26: 234–282.
- 33. Kondo N, Ijichi N, Shimada M, Fukatsu T.** Prevailing triple infection with *Wolbachia* in *Callosobruchus chinensis* (Coleoptera: Bruchidae). *Mol Ecol* 2002; 11: 167–180.
- 34. Grimble GK.** Why are dietary nucleotides essential nutrients, *Brit J Nutr* 1996; 76: 475–478.
- 35. Šíma P.** Význam nukleotidů jako složky výživy pro růst, regeneraci a imunitu, *Interní medicína* 2008; 10: 555–557.
- 36. Vuillemin P.** Antibiose et symbiose. *C R Assoc Fr Acad Sci* 1889; 2: 525–543.
- 37. Waksman SA.** The microbiology of soil and the antibiotics. In: Gladston I (ed.): The impact of the antibiotics on medicine and society. *International Universities Press*, New York, 1958.
- 38. D'Costa VM, King CE, Kalan L et al.** Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011; 477: 457–461.
- 39. Wright GD, Poinar H.** Antibiotic resistance is ancient: Implications for drug discovery. *Trends Microbiol* 2012; 20 (4): 157–159.
- 40. Santiago-Rodríguez TM, Fornaciari G, Luciani S et al.** Gut Microbiome of an 11th Century A.D. Pre-columbian andean mummy. *PLoS One* 2015; 10: e0138135.
- 41. Emmerich R, Löw O.** Bakteriolytische Enzyme als Ursache der erworbenen Immunität und die Heilung von Infektionskrankheiten durch dieselben. *Zeitschr Hyg* 1899; 31: 1–65.
- 42. Tiberio V.** Sugli estratti di alcune muffe. *Ann Igiene Speriment* 1895; 5: 91–103.
- 43. Fleming A.** Penicillin: The Robert Campbell Oration. *Ulster Med J* 1944; 13: 95–122.
- 44. O'Brien TF, del Pilar Pla M, Mayer KH et al.** Intercontinental spread of a new antibiotic resistance gene on an epidemic plasmid. *Science* 1985; 230: 67–88.
- 45. Barber M, Rozwadovska-Dowzenko M.** Infection by penicillin-resistant staphylococci. *Lancet* 1948; 255: 641–644.
- 46. Shanson DC.** Short-course treatment of streptococcal endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1981; 8: 427–428.
- 47. Jing C, Michel FC jr., Sreevatsan S et al.** Occurrence and persistence of erythromycin resistance genes (ERM) and tetracycline resistance genes (TET) in waste treatment systems on swine farms. *Microbial Ecol* 2010; 60: 479–486.
- 48. Kaplan T.** The role of horizontal gene transfer in antibiotic resistance. *Eukaryon* 2014; 10: 80–81.
- 49. Bencko V, Šíma P.** Incidence of allergy and atopic disorders and hygiene hypothesis. *Clin Oncol* 2017; 2: 1.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**prof. MUDr. Vladimír Bencko, DrSc.**

Ústav hygieny a epidemiologie,

1. LF UK a VFN v Praze

Studničkova 7, 128 00 Praha 2

Tel.: 224 968 547

e-mail: vladimir.bencko@lf1.cuni.cz

# Uzlinový syndrom u nemoci z kočičího škrábnutí dětí a dospělých

<sup>1</sup>Lubomíra Hozáková, <sup>1</sup>Luděk Rožnovský, <sup>3</sup>Fádi Fakhouri, <sup>4</sup>Jana Doležilková, <sup>2</sup>Vladimír Janout

<sup>1</sup>Klinika infekčního lékařství LF OU a FN Ostrava

<sup>2</sup>Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví LF OU, Ostrava

<sup>3</sup>Ústav patologie LF OU a FN Ostrava

<sup>4</sup>Oddělení parazitologie a lékařské zoologie Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě

Čas. Lék. čes. 2018; 157: 146–151

## SOUHRN

Jedná se o retrospektivní hodnocení souboru pacientů s nemocí z kočičího škrábnutí (felinózou) se zaměřením na epidemiologické souvislosti, klinický obraz, sérologickou diagnostiku a léčbu u dětí a dospělých. V letech 2008–2017 bylo na Klinice infekčního lékařství Fakultní nemocnice Ostrava diagnostikováno 73 pacientů s nemocí z kočičího škrábnutí, v souboru bylo 37 dětí a 36 dospělých pacientů. Zjišťovalo se poranění nebo alespoň kontakt s kočkou, lokalizace uzlinového syndromu a další klinické příznaky. Sérologická diagnostika spočívala v průkazu IgG a IgM protilátek proti *Bartonella henselae*. Sledovala se délka přetrvávání uzlinového syndromu a perzistence protilátek proti *B. henselae*. Nález granulomatózního zánětu při případné exstirpaci uzliny podporoval podezření na felinózu. Kontakt s kočkou uvádělo 66 z 73 pacientů, poranění kočkou jen 22 pacientů. Nejčastěji byly přítomny zvětšené krční uzliny – celkem u 32 pacientů. U devatenácti pacientů byla provedena exstirpace uzliny. Pozitivita IgM protilátek byla prokázána u 47 pacientů. Mezi souborem dětí a dospělých nebyly zaznamenány větší rozdíly téměř v žádném ze sledovaných parametrů. V souboru 73 pacientů s nemocí z kočičího škrábnutí převládalo postižení krčních uzlin. Pozitivita IgM protilátek byla zjištěna u 47 pacientů, u 19 pacientů byla provedena exstirpace uzliny. Nebyl zjištěn zásadní rozdíl v průběhu nemoci u dětí a dospělých.

## KLÍČOVÁ SLOVA

nemoc z kočičího škrábnutí, uzlinový syndrom, sérologie, exstirpace

## SUMMARY

**Hozáková L., Rožnovský L., Fakhouri F., Doležilková J., Janout V.**  
Lymph node syndrome associated with cat scratch disease in children and adults

A retrospective evaluation of a group of patients with cat-scratch disease which is focused on epidemiological context, clinical picture, serological diagnosis and treatment in children and adults. Seventy-three patients with cat-scratch disease (CSD) were diagnosed at the Clinic of infectious medicine in 2008–2017, the group consisted of 37 children and 36 adults. Injury, or at least contact with cat, localization of lymph node syndrome and other clinical signs were investigated. Serological diagnosis was based on detection of IgM and IgG antibodies against *Bartonella henselae*. Duration of lymph node syndrome and antibodies against *B. henselae* were observed. Findings of granulomatous inflammation in extirpated lymph node supported suspicion of CSD.

66 of 73 patients had contact with cat, only 22 patients reported injury caused by cat. Cervical lymph nodes were affected the most often, in 32 patients. Extirpation of lymph node was performed in 19 patients. Positive IgM antibodies were detected in 47 patients. Between the group of children and adults important differences in any followed parameters were not observed.

In the group of 73 patients with cat-scratch disease cervical lymph nodes were affected the most often. Positive IgM antibodies were detected in 47 patients, lymph node extirpation was performed in 19 patients. Considerable differences in course of disease in children and adults were not found out.

## KEYWORDS

cat-scratch disease, lymph node syndrome, serology, extirpation

## ÚVOD

Nemoc z kočičího škrábnutí (felinóza) je způsobená malou gramnegativní fakultativně aerobní a fakultativně intracelulární bakterií *Bartonella henselae* (*B. henselae*), vzácné bakterií *Bartonella clarridgeae* (1–3). Z dosud známých 25 druhů bartonel je 14 patogenních pro člověka. Rezervoárem *B. henselae* jsou kočky, vzácně psi a hlodavci (4). Přenašečem je blecha kočičí *Ctenocephalides felis*, vzácně klíště (5). V riziku získání nemoci jsou zejména majitelé koček a veterináři (2). Blecha kočičí saje krev na kočkách, pro infikování blech je nezbytná bakteriémie u kočky, kterou mají zejména kočata a mladé kočky do 1 roku věku, většina z nich nemá známky nemoci (6). *B. henselae* se v zažívacím traktu blechy množí. Blecha při dalším sání krve na kočce vylučuje trus s bartonellami, které kontaminují srst kočky. Při úpravě srsti si kočka zanesou bartonely na dráčky a při lízání srsti se jí bartonely dostanou na zuby a do slin (1).

Člověk se nejčastěji nakazí po poškrábání nebo pokousání kočkou, ale *B. henselae* může také proniknout z trusu blechy kočičí přes porušený kožní kryt i bez poranění kočkou (7). *B. henselae* zůstává životaschopná v trusu blechy minimálně 15 dnů, proto pro infikování člověka stačí pobyt v prostředí infikovaných blech kočičích (7). Vzácněji se bartonely přenášejí kousnutím infikovaným klíštětem (5). U imunokompetentních pacientů felinóza většinou probíhá inaparentně nebo jako uzlinový syndrom. V místě vstupu infekce se za 3–10 dnů může objevit 1 nebo více erytémových papul, které se mění přes vezikuly a pustuly v krusty a přetrvávají od 3 týdnů až do několika měsíců (8,9). Za 1–3 týdny po inokulaci patogenu se rozvíjí regionální lymfadenitida, která může přetrvávat 1–4 i více měsíců (8,9,10). Kůže nad uzlinami může být barevně změněná, zarudlá až nafialovělá (8).

Někdy se mohou objevit systémové příznaky jako horečka, únava, nauzea či bolesti hlavy, laboratorně může být



zvýšený C-reaktivní protein (CRP) (11). U 5–24 % pacientů může onemocnění probíhat atypicky, může se manifestovat postižením různých orgánů, např. postižením oka, jater, srdce, nervového systému, hnisavým zánětem kostí, přitom periferní uzliny nemusí být zvětšené (12). Vzácné manifestace zahrnují trombocytopenickou purpuru nebo *erythema nodosum* (13,14). U dětí může onemocnění probíhat jako horečka neznámého původu (15). U imunokompromitovaných pacientů může probíhat jako diseminovaná infekce s patologickou proliferací cév. Pro bacilární angiomatózu je typické postižení kůže a lymfatických uzlin, vzácně vnitřních orgánů, u peliózy bývá postižení jater a sleziny (16).

## METODIKA

Na nemoc z kočičího škrábnutí bylo pomýšeno u pacientů v rámci diferenciativní diagnostiky uzlinového syndromu. U pacientů s krční uzlinovým syndromem byla felinóza zvažována až po vyloučení infekční mononukleózy a tonzilitidy, které jsou nejčastější příčinou krčního uzlinového syndromu. U většiny pacientů byly vyloučeny další infekční příčiny uzlinového syndromu, a to zejména toxoplazmóza a tularémie.

Byla sledována lokalizace a velikost uzlin palpačně a ultrasonograficky, přítomnost dalších klinických projevů, např. teplot, kožních změn v místě poranění, změny barvy kůže nad uzlinami.

Dále se zjišťoval věk pacientů a jejich pohlaví, kontakt s kočkou a poranění kočkou a také odbornost lékaře, který odeslal pacienta na kliniku. Sérologicky byly vyšetřovány protilátky proti *B. henselae* třídy IgG a IgM metodou nepřímé imunofluorescence. Pro vyšetření byl použit test Bartonella IFA IgG a IgM firmy FOCUS Diagnostics. Vyšetření byla prováděna ve Zdravotním ústavu v Ostravě. Za pozitivní výsledek pro diagnózu uzlinového syndromu při felinóze byla považována jakákoliv pozitivita IgM protilátek (1 : 20 a vyšší) nebo titr IgG minimálně 1 : 256. Při hodnotě IgG 1 : 64 nebo 1 : 128 byla pro diagnózu felinózy nezbytná současná pozitivita IgM protilátek.

Pokud byla provedena exstirpace uzliny, hodnotilo se, zda byla provedena z diagnostického, nebo terapeutického důvodu. Diagnózu felinózy podporoval nález granulomatózního, granulomatózně-nekrotického nebo granulomatózně-abscedujícího zánětu. Při zjištění granulomatózního zánětu v rámci diferenciativní diagnostiky byla vyloučena mykobakteriální, jiná bakteriální a mykotická infekce barvením podle Ziehl a Neelsena, Grama a Groccota.

Histopatologickým vyšetřením se vylučovalo hematologické maligní onemocnění s granulomatózní reakcí. K histologickému průkazu bartonely byla použita dvakrát metoda imunohistochemického vyšetření speciální protilátkou a jednou metoda impregnace stříbrem podle Warthina a Starryho.

Diagnóza nemoci z kočičího škrábnutí byla poté prokázána sérologicky. Dále byla sledována výše titru protilátek, délka jejich přetrvávání, délka přetrvávání uzlinového syndromu, výběr antibiotika, trvání antibiotické léčby a výsledek léčby.

## VÝSLEDKY

V letech 2008–2017 bylo na Klinice infekčního lékařství LF OU a FN Ostrava ošetřeno 73 pacientů s nemocí z kočičího škrábnutí, soubor zahrnoval 37 dětí a 36 dospělých pacientů.

Pacienti byli ve věku 1–74 let, jejich průměrný věk byl 24 let, medián věku pak 18 let. Onemocnění se vyskytlo častěji u mužů (41) než u žen (32). Počet pacientů s felinózou v jednotlivých letech sledovaného období postupně narůstal, od 2–3 pacientů ročně v prvních letech sledování do 24 pacientů v roce 2017. Onemocnění se vyskytovalo častěji na podzim a v zimě, nejvyšší výskyt byl pravidelně od října do ledna následujícího roku. Kontakt s kočkou uvedlo 66 pacientů, 34 dětí a 32 dospělých pacientů. Poškrábání nebo pokousání uvedlo jen 22 pacientů, z toho 13 dětí a 9 dospělých, ale u 7 pacientů tento údaj nebyl zjištěn. Ostatní pacienti si nebyli vědomi poranění kočkou, přesto 11 pacientů uvádělo poranění na prstě ruky, jedno dítě s krční lymfadenitidou mělo poškrábání na bradě a další dítě za uchem, což mohlo být vstupní branou infekce. U jednoho pacienta předcházelo rozvoji krční lymfadenitidy přísátí klíštěte ve kčtici, ale tento pacient byl také v kontaktu s kočkou a ranka po přísátí klíštěte mohla být vstupní branou infekce. Rodinný výskyt byl zaznamenán 4×, u 53leté ženy, její matky a přítele, u matky a její šestileté dcery, otce a 14letého syna a u 2 sourozenců ve věku 4 a 12 let. Praktičtí lékaři k nám odeslali 41 pacientů, hematologové 18, otorinolaryngologové 7, chirurgové 5 a stomatochirurg 1 pacienta, pouze 1 pacient byl vyšetřen poprvé až lékařem na naší klinice. Ambulantně bylo ošetřeno 46 pacientů, onemocnění si vyžádalo hospitalizaci u 27 pacientů (19 dětí a 8 dospělých) z důvodu diagnostiky či terapie uzlinového syndromu, z toho u 19 pacientů (26 %) byla provedena exstirpace uzliny.

Postižení jen krčních uzlin bylo zjištěno u 32 pacientů (44 %), z toho u 17 dětí a 15 dospělých, axilárních u 24 pacientů (33 %), z toho u 11 dětí a 13 dospělých, postižení tříselných uzlin u 9 pacientů (12 %), z toho u 5 dětí a 4 dospělých, a u jedné pacientky atypicky nad levou lopatkou po poškrábání kočkou na zádech. U zbylých 7 pacientů (9 %) byly postiženy uzliny ve více oblastech. V rámci postižení krčních uzlin byly postiženy uzliny intraparotické u 4 pacientů, supraklavikulární u 6 pacientů a submentální u jedné pacientky. Uzliny na obou stranách krku byly zvětšeny u 13 z 32 pacientů. Postižení axilárních uzlin bylo vždy jednostranné, přičemž současně postižení i nadloketní uzliny bylo u 10 z 24 pacientů (obr. 1). Postižení tříselných uzlin bylo šestkrát jednostranné, u dvou pacientů byly současně postiženy i uzliny pod třísem. Postižení uzlin ve více oblastech bylo zjištěno u 7 pacientů, z toho u 4 dětí a 3 dospělých. U 1 dítěte byly postiženy krční uzliny oboustranně a axilární na jedné straně, u 2 dětí byly postiženy krční bilaterálně, supraklavikulární, subklavikulární a axilární na jedné straně a u 12leté dívky byly hmatné uzliny v pravém hypogastriu a současně na pravém stehně.



**Obr. 1** Výrazně zvětšená axilární uzlina vlevo u 71letého pacienta

U 2 dospělých pacientů byly zvětšeny krční a tříselné uzliny oboustranně, u třetího dospělého pacienta uzliny krční oboustranně, uzliny axilární a uzlina nad loktem na jedné straně.

Ultrasonografické vyšetření uzlin bylo provedeno u všech pacientů. Největší uzlina velikosti 52 × 36 × 27 mm byla nalezena u 47letého pacienta s axilární lymfadenitidou. Největší paket uzlin byl zjištěn u 13letého chlapce, u kterého byly popsány sonograficky splývavé multilokulární patologické hmoty rozsahu 90 × 40 × 30 mm v levé axile. U 12leté dívky byla hmatná rezistence v pravém hypogastriu v rozsahu 60 × 30 mm, u které byly ultrasonograficky zaznamenány četné uzliny do 33 × 25 mm, částečně nekrotické s okolním prosáknutím tuku. Někdy měly uzliny laločnatý vzhled nebo byly lymfatické uzliny popisovány jako bizarní. Kolem uzlin v pravém třísele u jednoho pacienta bylo sonograficky popsáno prosáknutí okolních měkkých tkání do šířky 30 mm.

Hodnocena byla i doba přetrvávání uzlinového syndromu. Regrese uzlin byla patrna dříve při palpačním vyšetření pro odeznívání otoku kolem uzliny, regrese uzlin ultrasonograficky byla pomalejší. Uzliny u 43 pacientů výrazně regredovaly během 4 měsíců. U dalších 6 pacientů došlo k výrazné regresi uzlinového syndromu do 8 měsíců, u 1 pacienta do 12 měsíců. U dalšího 15letého chlapce s přetrvávající tříselnou uzlinou 20 × 20 mm po roce sledování byla provedena exstirpace uzliny k vyloučení malignity. U 54letého pacienta přetrvával pomalu odeznívající pravostranný tříselný uzlinový syndrom 24 měsíců. U 61leté pacientky s abscedující axilární lymfadenitidou velikosti 48 × 31 mm došlo před plánovanou exstirpací uzliny k její spontánní perforaci. U 12letého děvčete s uzlinami v pravém hypogastriu ještě nebylo sledování ukončeno. U této pacientky nebyla exstirpace uzliny možná k histologickému vyšetření pro blízkost velkých cév, uzliny nekrotizovaly a postupně regredují. Diagnóza felinózy byla stanovena sérologicky. U 19 pacientů byla provedena exstirpace uzliny, a to u 8 dětí a 11 dospělých pacientů, z diagnostického důvodu u 16 pacientů (8 dětí a 8 dospělých) a z terapeutického důvodu u 3 dospělých pacientů pro abscedující lymfadenitidu. U exstirpovaných uzlin byl zjištěn granulomatózní zánět u 3 pacientů, granulomatózně-abscedující zánět u 5 pacientů, granulomatózně-nekrotický zánět u 4 pacientů, granulomatózně-nekroticko-abscedující zánět u 3 pacientů, u 3 dospělých pacientů se jednalo o zcela zabscedovanou uzlinu. U 13letého chlapce se jednalo o Hodgkinův lymfom.

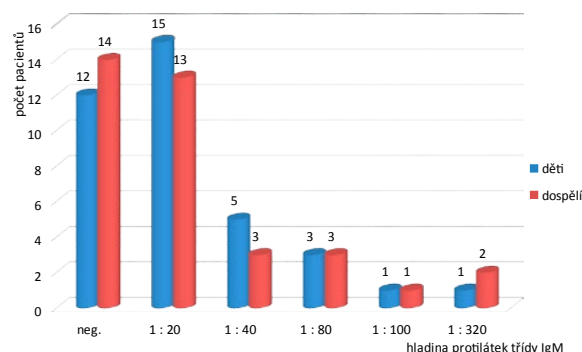


**Obr. 2** Makulózní morfy na předloktí po poškrábání kočkou

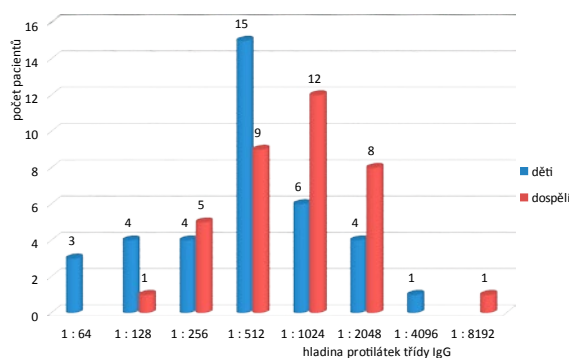
Z kožních projevů byly vezikulopustulózní morfy v místě poškrábání kočkou zaznamenány jen u jedné dospělé pacientky a makulózní morfy v místě poškrábání na předloktí u další dospělé pacientky (obr. 2). Jedenáct pacientů mělo nehojící se poranění na prstě ruky, 1 dítě morf za uchem a 1 dítě na bradě. Tyto morfy přetrvávaly maximálně 8 týdnů. Zarudlá až nafialovělá kůže nad zvětšenou uzlinou byla zaznamenána u 9 pacientů (12 %), z toho u 2 dětí a 7 dospělých, erythema nodosum bylo zjištěno u jedné dospělé pacientky. U dvou dětí a jednoho dospělého pacienta byla diagnostikována splenomegalie, ale sonografické vyšetření břicha bylo provedeno jen u 33 pacientů.

Teploty byly naměřeny u 30 pacientů (41 %), z toho u 18 dětí a 12 dospělých pacientů, horečku nad 38 °C z nich mělo 18 pacientů. U 18 pacientů trvaly teploty 1–5 dnů, u 12 pacientů 1–3 týdny. CRP byl zvýšen u 14 dětí (11–89 mg/l) a 5 dospělých (23–88 mg/l), leukocyty byly zvýšeny pouze u 1 dítěte (19 × 10<sup>9</sup>/l). ALT bylo zvýšeno u 1 dítěte a 2 dospělých pacientů (1,22–2,5 µkat/l). Bolesti hlavy udávali 2 dospělí pacienti, únavu 1 dítě.

Felinóza byla prokázána sérologicky u všech 73 pacientů. Protilátky třídy IgM byly pozitivní u 47 pacientů (64 %), a to u 25 dětí a 22 dospělých (graf 1). Nejvyšší hodnota IgM protilátek byla 1 : 320 a pozitivita IgM protilátek přetrvávala 1 měsíc. Jen u jednoho pacienta přetrvávala pozitivita IgM protilátek 3 měsíce, přitom jejich nejvyšší hodnota byla 1 : 80. U dětí byla hladina protilátek IgG v rozmezí 1 : 64–1 : 4096. Sedm dětí s nízkou hladinou protilátek IgG 1 : 64 a 1 : 128 mělo pozitivitu IgM protilátek. U dospělých pacientů byla hladina protilátek třídy IgG v rozmezí 1 : 256–1 : 8192 (graf 2).



**Graf 1** Protilátky třídy IgM proti *Bartonella henselae*



**Graf 2** Protilátky třídy IgG proti *Bartonella henselae*

**Tab. 1** Přetrvávání uzlinového syndromu (nejsou zahrnuti pacienti po extirpaci uzliny) a doba, za kterou došlo k poklesu protilátek třídy IgG proti *B. henselae* na nejnižší pozitivní hodnotu

Sledování (M = měsíc)	≤ 4 M	5–8 M	9–12 M	> 12 M	Nedostavili se ke kontrole	Sledování neukončeno
Délka přetrvávání uzlinového syndromu	43	6	1	2	–	2
Pokles titru IgG protilátek na 1 : 64 – 1 : 128	19	12	7	2	21	12

**Tab. 2** Další klinické projevy a patologické hodnoty laboratorních vyšetření u pacientů s nemocí z kočičího škrábnutí

Sledovaný parametr	Teplota < 37,9 °C	Teplota ≥ 38 °C	Trvání teploty		Bolesti hlavy	Únava	Leukocyty	ALT	CRP
			< 1 týden	1–3 týdny					
Počet dětí	7	11	10	7	–	1	1 (19 × 10 <sup>9</sup> /l)	1 (1,22 µkat/l)	14 (11–89 mg/l)
Počet dospělých	5	7	8	5	2	–	–	2 (1,39–2,55 µkat/l)	5 (23–88 mg/l)

Sledována byla také délka přetrvávání IgG protilátek. Pokles protilátek třídy IgG na hodnotu 1 : 64 až 1 : 128 byl zaznamenán u 19 pacientů (26 %) do 4 měsíců, u 12 pacientů (16 %) do 8 měsíců, u 7 pacientů (10 %) do 12 měsíců, u 2 pacientů (3 %) do 36 měsíců. U zbývajících 33 pacientů (45 %) s vyšším titrem skončilo sledování dříve, např. pro odeznělý uzlinový syndrom, nebo se pacienti ke kontrole již nedostavili a u 24 pacientů s diagnostikovanou felinózou v roce 2017 nebylo sledování ještě ukončeno. U 2 pacientů došlo k vzestupu protilátek třídy IgG i po extirpaci uzlin pro abscedující lymfadenitidu. Za zmínku stojí 54letý pacient s pozitivní hodnotou IgM protilátek 1 : 320 a hodnotou IgG protilátek 1 : 2048 s následným vzestupem na 1 : 8192, titer 1 : 1024 přetrvával ještě po 15 měsících a hraniční hodnota IgG po 36 měsících. Tento pacient měl paket uzlin v oblasti pravého třísla na ploše 50 × 100 mm tvořen uzlinami do 25 × 10 mm se zarudlou kůží nad dvěma z nich. Uzliny postupně regredovaly při sonografickém vyšetření na velikost 23 mm s tukovou degenerací hilu za 2 roky.

Antibiotika byla nasazena empiricky u 53 pacientů (25 dětí a 28 dospělých). Empiricky byly použity 31× makrolidy, 5× doxycyklin, 3× klindamycin, 11× cefuroxim, 11× koamoxicilin, 3× penicilin, 3× chinolony. U 12 pacientů byla použita 2–4 antibiotika v různých kombinacích z výše uvedených antibiotik. Až po stanovení diagnózy bylo léčeno 16 pacientů makrolidy či doxycyklinem. Makrolidy i doxycyklin byly podávány 2–3 týdny. Neléčení byli 2 děti a 2 dospělí pacienti pro regredující uzlinový syndrom. Průměrná délka antibiotické léčby byla 20 dnů u dětí a 24 dnů u dospělých (2–8 týdnů). Antibiotická léčba nezabránila rozvoji abscedující lymfadenitidy s nutností extirpace u 5 pacientů. Jen u jediného 13letého pacienta přes částečnou kolikvací axilární uzliny došlo během antibiotické terapie k regresí nálezů, chlapec byl léčen zpočátku koamoxicilinem, po stanovení diagnózy 2 týdny doxycyklinem a následně 3 týdny klarithromycinem.

## DISKUSE

Nemoc z kočičího škrábnutí se vyskytuje častěji v teplých a vlhkých oblastech světa (9). V USA je felinóza jednou z nejčastějších zoonóz, roční incidence se uvádí 3,7–9,3/100 000 obyvatel (3,17). Nelson poukazuje, že každoročně je 12 tisíc pacientů ošetřeno ambulantně a 500 pacientů vyžaduje hospitalizaci (3). Tento počet může být podhodnocen, protože onemocnění nepodléhá povinnému hlášení (18). V České

republice felinóza také není povinně hlášena do systému *Epidat*. V USA se více než polovina případů objeví od září do ledna, což je v souladu s naším zjištěním (17). Narůstající počet pacientů s felinózou v našem souboru svědčí spíše o tom, že se na onemocnění myslí častěji než v minulosti. Dříve se uvádělo, že se onemocnění vyskytuje převážně u dětí, ale podle novějších údajů se felinóza vyskytuje častěji u dospělých (19). Tento údaj podporovalo i naše sledování, ale v roce 2017 byla výrazná převaha dětských pacientů s felinózou, takže se počet dětí s felinózou prakticky vyrovnal počtu onemocnění u dospělých. Medián věku 18 let svědčí také pro to, že onemocní častěji mladší lidé, pravděpodobně pro bližší kontakt s kočkami.

Oray et al. uvádějí, že přes 90 % pacientů má kontakt s kočkou, z toho 50–87 % je kočkou poraněno (20, 21). V našem souboru uvádělo kontakt s kočkou 66 pacientů (90 %), což odpovídá literárním údajům, ale poranění kočkou bylo jen u 22 pacientů (30 %). Onemocnění se projevuje změnami na kůži v místě pokousání nebo poškrábání kočkou, např. Ulugh ho uvádí u 16,6 % (22). Tento kožní projev jsme zaznamenali jen u dvou pacientů, ale dalších 11 pacientů mělo nehojící se ranku na prstě ruky, jedno dítě na bradě a jedno dítě za uchem. V typickém případě se rozvíjí regionální lymfadenitida během 1–3 týdnů a přetrvává několik týdnů až měsíců (9,16). Asymetrická lymfadenopatie se nejčastěji objeví v axile (46 %), pak na krku (26 %) a v tříselech (18 %) (9). V našem souboru byly nejčastěji zvětšené krční uzliny, pak axilární a tříselné uzliny. Zahraniční autoři uvádí, že jen jedna uzlina bývá postižena téměř u poloviny pacientů, u dalších 20 % pacientů bývá postiženo více uzlin v jedné regionální oblasti, u zbývajících 30 % pacientů bývají postiženy uzliny v několika regionech (11,13). V našem souboru převažovalo postižení více uzlin v jedné regionální oblasti. Slater a Welch uvádějí, že uzliny bývají postiženy jednostranně, což potvrzují i naše výsledky, i když oboustranné postižení krčních uzlin bylo u 13 z 32 pacientů. King uvádí, že uzlinový syndrom odezní za několik týdnů až měsíců, vzácně může perzistovat až 2 roky (9). U většiny našich pacientů došlo k výrazné regresí během 4 měsíců, u dalších pacientů do jednoho roku, jen u jednoho pacienta došlo k pomalé regresí během 2 let. Pro zjištění velikosti a charakteru uzlin se nejčastěji používá sonografické vyšetření. Uzliny jsou většinou četnější, hypoechogenní a značně vaskularizované se zvýšenou echogenitou okolní měkké tkáně (9). Protože nejdříve odeznívá otok měkkých tkání kolem uzliny, je regrese uzlinového syndromu

nejdříve patrna palpačně a se zpožděním i sonograficky. Barevné změny kůže nad uzlinou ve smyslu zarudnutí nebo nafialovělé barvy byly pozorovány jen u 9 z 73 našich pacientů (12 %), z toho jen 2 z 37 dětí. Přitom Lindeboom uvádí, že až 92 % z 53 dětí mělo nad uzlinou změněnou barvu kůže (11). Slater a Welch uvádějí, že přibližně u šestiny pacientů dochází k supuraci v uzlině, v našem souboru se jednalo o 9 pacientů (12 %), což je méně, než uvádí zahraniční autoři (16).

K typickému průběhu felinózy patří i lehké systémové příznaky, horečka se vyskytuje u 30–60 % pacientů, únava a nauzea u 25 % a bolesti hlavy u 10 % pacientů (16). V našem souboru mělo teploty 30 pacientů (41 %), což je ve shodě s literárními údaji, ale bolesti hlavy byly jen u 2 pacientů (3 %).

Diagnostika nemoci z kočičího škrábnutí je založena na sérologickém vyšetření se stanovením IgG a IgM protilátek proti *B. henselae* metodou nepřímé imunofluorescence (IF) nebo enzymovou imunanalýzou (ELISA). V naší laboratoři bylo použito vyšetření metodou IF. Pozitivita IgM protilátek svědčí pro akutní onemocnění, ale IgM protilátky přetrvávají krátkou dobu, takže u 50 % pacientů nebývají zachyceny (23). V našem souboru byla pozitivita IgM protilátek zachycena u 47 pacientů (64 %), což je více, než odpovídá literárním údajům. Gradidge et al. uvádějí, že IgG protilátky přetrvávají většinou 22–28 týdnů, jen u 25 % pacientů přetrvávají přes rok (23). V našem souboru byli pacienti sledováni do poklesu titru IgG protilátek na 1 : 64 až 1 : 128. Tento titer přetrvával přes rok jen u 2 našich pacientů, z toho u jednoho pacienta 3 roky, ale u jednoho pacienta protilátky IgG vymizely po 9 měsících. Právě dlouhodobé přetrvávání protilátek třídy IgG proti *B. henselae* limituje klinickou hodnotu tohoto testu. U několika našich pacientů jsme také zaznamenali opožděnou tvorbu protilátek třídy IgG z hraniční hodnoty na pozitivní hodnoty až během léčby antibiotiky nebo po provedené exstirpaci uzliny, přitom pozitivitu IgM protilátek jsme u nich nezachytili (24). Další možnosti diagnostiky felinózy jsou omezené. Vyšetření PCR v plné krvi není většinou přínosné, protože bakteriémie je krátkodobá (25). Kultivace pomalu rostoucí *B. henselae* a její izolace je málo úspěšná (9).

Pokud výsledky sérologie nejsou pro felinózu jednoznačné (nízký titer IgG a negativita IgM protilátek proti *B. henselae*) a je vyloučena jiná infekční etiologie lymfadenitidy, je vhodné přistoupit k exstirpaci uzliny a histologickému vyšetření. K diagnostice bartonel v histologickém preparátu se používá barvení stříbrem podle Steiner a Warthina a Starryho s nízkou specifitou a senzitivitou nebo imunohistochemické vyšetření, jehož senzitivita je také nízká (25–39 %) (26). V našem souboru byl histologický nálezn granulomatózního, granulomatózně-nekrotického, granulomatózně-nekroticko-abscedujícího či granulomatózně-abscedujícího zánětu u 15 pacientů. Jen u dvou z nich bylo použito imunohistochemické vyšetření s negativním nálezem a u jednoho pacienta barvení podle Warthina a Starryho s pozitivním nálezem tyčinkovitých bakterií zvyšujících podezření na felinózu. U všech pacientů byla diagnóza felinózy potvrzena sérologicky.

Jabcuga et al. uvádějí, že typický mikroskopický nálezn nekrotizujícího granulomatózního zánětu s hvězdicovitými mikroabscesy bývá pozorován jen u 57 % pacientů. Proto se její došetření histologického preparátu metodou PCR se specifitou téměř 100 % a senzitivitou 43–76 % jako přínosnější. Sendi et al. uvádějí, že u pacientky s transverzální myelitidou stanovili diagnózu felinózy až pomocí PCR z punktovaného materiálu z defektu na prstě po poškrábání kočkou (27). Tato

kožní léze přetrvávala i za 6 týdnů po poranění a k rozvoji neurologické symptomatologie došlo za 4 týdny po vzniku axilární lymfadenopatie (27). Metoda PCR se v ČR provádí jen na některých pracovištích (např. v Biopstické laboratoři s.r.o. v Plzni, v SZÚ v Praze). U 13letého chlapce se sérologicky prokázanou felinózou byla pro neustupující krční uzlinový syndrom vlevo provedena exstirpace uzliny s histologickým průkazem Hodgkinova lymfomu.

V literatuře se uvádí, že nemoc z kočičího škrábnutí spontánně odezní i bez antibiotické léčby, přesto většina autorů vzhledem k výraznému uzlinovému syndromu antibiotickou léčbu indikuje. Například Americká pediatriká společnost doporučuje pětidenní léčbu azithromycinem (28). Citlivost bartonel *in vitro* je rozdílná od citlivosti *in vivo* (16). *In vitro* je *B. henselae* citlivá na řadu antibiotik, např. makrolidy, aminoglykosidy, tetracykliny, fluorochinolony, beta-laktamová antibiotika, kotrimoxazol, rifampicin (16). Většina antibiotik má však na *B. henselae* pouze bakteriostatický účinek, jen aminoglykosidy mají baktericidní účinek. Rovněž však nebylo prokázáno, že by antibiotická léčba zabránila kolikvaci a rozvoji abscesu v uzlině, což jsme pozorovali u našich dvou dětských a tří dospělých pacientů (23,24). Přes sporný efekt antibiotické léčby uzlinový syndrom odezní za dva až čtyři i více měsíců (23). V našem souboru odezněl uzlinový syndrom do 4 měsíců u většiny pacientů, ale např. u našeho patnáctiletého pacienta byla provedena exstirpace uzliny pro rok trvající uzlinový syndrom v pravém třísele k vyloučení nádorového postižení uzliny.

Při srovnání skupiny dětí a dospělých, kteří tvořili početně prakticky stejné skupiny, nebyl zaznamenán rozdíl v údajích o kontaktu s kočkou a lokalizaci postižených uzlin. Rozdílly jsme nezaznamenali ani ve výši titerů protilátek proti *B. henselae* ani v léčbě, u obou skupin byla léčba nasazena již empiricky a léčení byli téměř všichni pacienti. Děti však měly častěji horečku, vyšší hodnotu CRP a byli častěji hospitalizováni k diagnostice uzlinového syndromu. U dětí byla také častěji provedena exstirpace uzliny z diagnostického důvodu, u dospělých z terapeutického důvodu. Atypický průběh byl zaznamenán jen u jedné dospělé pacientky s *erythema nodosum* a u jednoho dítěte atypická lokalizace výrazně zvětšených hmatných uzlin v pravém hypogastriu.

Vzhledem k relativní nezávažnosti felinózy nemusí imunokompetentní osoby omezit kontakt s kočkou. Imunokompromitovaní pacienti by se však měli vyhýbat kontaktu s kočkami, zejména s kotaty, která se pohybují venku. Pokud vlastní kočku, je nutné dbát o její pravidelnou dezinfekci (7). Po kontaktu s kočkou, nebo v případě poranění kočkou se doporučuje omýt ruce vodou k odstranění potenciálně infekčního blešího trusu, který by mohl proniknout přes drobnou ranku v kůži (29).

## ZÁVĚR

Na nemoc z kočičího škrábnutí je nutno pomýšlet u pacientů s akutní či subakutní lymfadenitidou, zejména na krku, v axilách a tříselech. Podezření podporuje údaj o kontaktu, případně o poranění kočkou. Diagnostika spočívá v sérologickém vyšetření protilátek třídy IgG a IgM proti *B. henselae*, např. metodou nepřímé imunofluorescence. Ultrasonografické vyšetření umožňuje sledovat velikost a regresi uzlinového syndromu a odhalit kolikvaci uzliny. V případě nejasné etiologie je vhodná exstirpace uzliny s histologickým vyšetřením, granulomatózní zánět podporuje diagnózu felinózy.

Felinóza u pacientů bez imunodeficitu může spontánně odeznít, přesto se většinou doporučuje léčba makrolidy nebo doxycyklinem. Průběh onemocnění u dětí a dospělých je podobný téměř ve všech sledovaných parametrech.

#### Seznam zkratk

<b>ALT</b>	alaninaminotransferáza
<b>ELISA</b>	enzymová imunoanalýza
<b>IF</b>	nepřímá imunofluorescence
<b>PCR</b>	polymerázová řetězová reakce

#### Literatura

- Pennisi MG, Marsilio F, Hartmann K et al.** Bartonella species infection in cats. ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg* 2013; 15(7): 563–569.
- Oteo JA, Maggi R et al.** Prevalence of Bartonella spp. By culture, PCR and serology, in veterinary personnel from Spain. *Parasit Vectors* 2017; 10(1): 553.
- Nelson CA, Moore AR et al.** Cat scratch disease: U. S. clinicians' experience and knowledge. *Zoonoses Public Health* 2018; 65(1): 67–73.
- Melzer O.** Novinky v problematice bartonelových infekcí. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství* 2013; 9(2): 36–44.
- Herčík K, Hásová V, Janeček J et al.** Molecular evidence of Bartonella DNA in ixodid ticks in Czechia. *Folia Microbiol* 2007; 52(5): 503–509.
- Bergmann M, Englert T et al.** Prevalence of Bartonella species infections in cats in Southern Germany. *Vet Rec* 2017; 180(13): 325.
- Day MJ.** Pet-related infections. *Am Fam Physician* 2016; 94(10): 794–802.
- Baranowski K, Huang B.** Cat scratch disease. *StatPearls*, Treasure Island, 2018. Dostupné na: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482139](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482139)
- Chen Y, Fu YB, Xu XF et al.** Lymphadenitis associated with cat-scratch disease simulating a neoplasm: Imaging findings with histopathological associations. *Oncol Lett* 2018; 15(1): 195–204.
- Illman JE, Terra SB et al.** Granulomatous diseases of the breast and axilla: radiological findings with pathological correlation. *Insights Imaging* 2018; 9(1): 59–71.
- Lindeboom JA.** Pediatric cervicofacial lymphadenitis caused by *Bartonella henselae*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2015; 120(4): 469–473.
- Shasha D, Gilon D, Vernea F et al.** Visceral Cat Scratch Disease with Endocarditis in an Immunocompetent Adult: A Case Report and Review of the Literature. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2014; 14(3): 175–181.
- Melewska KM, Mania A et al.** Cat-scratch disease: a wide spectrum of clinical pictures. *Postepy Dermatol Alergol* 2015; 32(3): 216–220.
- Schattner A, Uliel L, Dubin I.** The cat did it: erythema nodosum and additional atypical presentations of *Bartonella henselae* infection in immunocompetent hosts. *BMJ Case Rep* 2018, pii: bcr-2017-222511.
- Burzo ML, Antonelli M, Pecorini G.** Fever of unknown origin and splenomegaly. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(50): e9197.
- Slater LN, Welch DF.** Bartonella, including cat-scratch disease. In: Mandell, Douglas, Bennett (eds.). Principles and Practice of Infectious diseases (6<sup>th</sup> ed.). Elsevier, Philadelphia, 2005. 2733–2748.
- Kwon HY, Im JH, Lee SM.** The seroprevalence of *Bartonella henselae* in healthy adults in Korea. *Korea J Intern Med* 2017; 32(3): 530–535.
- High K, Van Meter J.** An 8-year-old Boy with altered mental status. *Air Med J* 2015; 34(3): 149–151.
- Zenone T.** Systemic *Bartonella henselae* infection in immunocompetent adult presenting as fever of unknown origin. *Case Rep Med* 2011; 2011: 183937.
- Oray M, Önal S, Koç Akbay A, Tuğal Tutkun İ.** Diverse clinical signs of ocular involvement in cat scratch disease. *Turk J Ophthalmol* 2017; 47(1): 9–17.
- Barson WJ, Honegger JR, Texter K.** Acute myopericarditis associated with cat scratch disease in an adolescent. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(9): 982–984.
- Ulug M.** Evaluation of cat scratch disease reported from Turkey between 1996 and 2013 and review of the literature of the literature. *Centr Eur J Public Health* 2015; 23(2): 170–175.
- Gradidge E, Chauhan A, Stelle RW et al.** Fever, lymphadenopathy, and splenomegaly: did the cat do it? *Clin Pediatr (Phila)* 2013; 52(11): 1072–1074.
- Hozáková L, Rožnovský L, Franková H.** Felinóza – stále aktuální zoonóza. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství* 2014; 20(1): 4–10.
- Kimura A, Hasegawa S, Yanagihara M et al.** Cat-scratch disease with severe pleuritis in a 6-year-old girl. *Pediatr Int* 2015; 57(3): 501–503.
- Jabcuga CE, Jin L, Macon WR et al.** Broadening the morphologic spectrum of *Bartonella henselae* lymphadenitis. Analysis of 100 molecularly characterized cases. *Am J Surg Pathol* 2016; 40(3): 342–347.
- Sendi P, Hirzel C, Cloch A.** Bartonella-associated transverse myelitis. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(4): 712–713.
- King KY, Hicks MJ, Mazziotti MV et al.** Persistent cat scratch disease requiring surgical excision in a patient with MPGN. *Pediatrics* 2015; 135(6): e1514–e1517.
- Nelson CA, Saha S, Mead PS.** Cat-scratch disease in the United States, 2005–2013. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(10): 1841–1846.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Lubomíra Hozáková**

Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví,  
Klinika infekčního lékařství LF OU a FN Ostrava  
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava  
Tel.: 603 162 320  
e-mail: [lubomira.hozakova@fno.cz](mailto:lubomira.hozakova@fno.cz)

# Elektronické vyvolávací systémy nejsou nezbytným opatřením k ochraně osobních údajů ve zdravotnictví

<sup>1,2</sup>Jiří Navrátil, <sup>3</sup>Jan Payne, <sup>4</sup>Pavel Calda

<sup>1</sup>Advokátní kancelář Brno-Ivanovice

<sup>2</sup>rozkladová komise Úřadu pro ochranu osobních údajů

<sup>3</sup>Ústav humanitních studií v lékařství 1. LF UK, Praha

<sup>4</sup>Gyneologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2018; 157: 152-154

## SOUHRN

Nové právní předpisy, především obecné nařízení o ochraně osobních údajů (GDPR – *General Data Protection Regulation*), kladou na zdravotnictví poměrně náročná kritéria. Nicméně institut lékařského tajemství, který je prastarou lékařskou zvyklostí a je i součástí různých právních a stavovských předpisů, obsahuje i mnohé prvky dnešní ochrany osobních údajů a mezi odbornou lékařskou veřejností není ničím novým. Pod heslem GDPR se však skrývají i kroky, které lze směle označit za přinejmenším sporné. Takovým sporným opatřením jsou třeba v poslední době zaváděná elektronická vyvolávací zařízení, jaká známe třeba z pošt. Nejsou nezbytným opatřením k ochraně osobních údajů v čekárnách lékařských ordinací, nejsou vyžadovány ze strany právních předpisů, a to ani s ohledem na GDPR, a z hlediska lékařské etiky jsou dokonce přinejmenším problematické. Bude-li GDPR aplikováno podobným způsobem, jako je tomu v případě povinných elektronických vyvolávacích systémů, ochrana osobních údajů to rozhodně neprospěje a užitečný nástroj, jakým GDPR bezesporu je, to bude jen zbytečně diskreditovat.

## KLÍČOVÁ SLOVA

elektronické vyvolávací systémy, GDPR, lékařská etika, ochrana osobních údajů, pacient

## SUMMARY

**Navrátil J., Payne J., Calda P. Queue management systems are not a necessary measure for the protection of personal data**

The new legislation, in particular the General Regulation on Personal Data Protection (GDPR), constitutes relatively demanding criteria on healthcare. However, the institute of medical secrets, which is an ancient medical practice and is part of various legal and professional regulations, contains many elements of today's protection of personal data and is not new among the professional medical public. Under the GDPR, however, there are steps that can be labelled as at least controversial. Such disputable measures have recently been to introduce electronic queue management systems, as we know from post offices. They are not a necessary measure for the protection of personal data in the waiting rooms of ambulances, they are not required by law, even with regard to GDPR and from the point of view of medical ethics are even at least problematic. If GDPR is applied in a similar way, it does not really benefit from the protection of personal data, and a useful tool like GDPR will be undoubtedly discredited.

## KEYWORDS

electronic queue management systems, GDPR, medical ethics, personal data protection, patient

## ÚVOD

Před necelými dvěma roky bylo vydáno nařízení Evropského parlamentu a Rady EU č. 2016/679, o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů (obecné nařízení o ochraně osobních údajů), známější pod velmi frekventovanou zkratkou GDPR, které se v tomto článku také přidržíme. Jestliže až do té doby byla problematika ochrany osobních údajů spíše opomíjenou částí našeho právního řádu, GDPR tuto situaci prudce změnilo. Přispěla k tomu především horní hranice možných pokut za porušení předpisů týkajících se ochrany osobních údajů, kterou GDPR stanovilo až na 20 milionů EUR, nebo 4 % ročního celosvětového obrátu pokutovaného podniku. V tu chvíli se ochrana osobních údajů stala doslova modlou mnohých právníků, odborníků na informační technologie a mnoha dalších odborníků. Této vlně pochopitelně nemohlo uniknout ani zdravotnictví.

Není pochyb o tom, že lékaři a další zdravotnický personál pracují s množstvím informací o konkrétních lidech. Tyto informace mají velmi často mimořádně důvěrný charakter.

Ostatně informace o zdravotním stavu či o sexuálním životě nebo sexuální orientaci fyzické osoby, patří do tzv. zvláštní kategorie osobních údajů ve smyslu čl. 9 odst. 1) GDPR neboli mezi citlivé osobní údaje. A právě tyto osobní údaje musí být zvláště důkladně chráněny. Tak se i v medicíně objevilo zaklínadlo pro různá, více či méně potřebná opatření, ba nezřídká i pro opatření zbytečně drahá, či zcela zbytečná. Přitom však je obecně známým faktem, že tu máme i institut lékařského tajemství, který je prastarou lékařskou zvyklostí, přinejmenším od dob Aristotelových. Institut lékařského tajemství (přesněji povinné mlčenlivosti) se pak postupem času dostal i do různých právních a stavovských předpisů. Netřeba dodávat, že obsahuje i mnohé prvky dnešní ochrany osobních údajů a mezi odbornou lékařskou veřejností není ničím novým.

Dlužno říci, že také mnohé specifické požadavky předpisů týkajících se ochrany osobních údajů, jako je například povinnost časového omezení uchovávání osobních údajů, již dávno řeší speciální předpisy týkající se zdravotnictví, v tomto případě představované dobře propracovaným systémem skar-

tace lékařské dokumentace. Ten fakticky řeší i tak specifické otázky, jako je právo být zapomenut a právo na výmaz osobních údajů, jak vyplývá z čl. 17 GDPR. Z těchto skartačních předpisů pak můžeme dovodit i to, které údaje nelze s ohledem na právní předpisy vymazat, i když o to pacient žádá.

K mnohým krokům lékaře se také vyžadují různé souhlasy pacientů. Souhlasy se zpracováním osobních údajů by měly být právě ve zdravotnictví vždy kvalifikované. To znamená, že pokud pacient dává k něčemu souhlas, musí být řádně, a především srozumitelně informován o tom, co je s jeho souhlasem spojeno, případně i o rizicích s tím spojených. V této oblasti má lékařská obec ostatně mnoho zkušeností, nezřídka spojených i se soudními spory, ve kterých rozhodující slovo nehrálo to, zda bylo postupováno lege artis, ale to, zda byl nějaký souhlas dostatečně zdokumentován. Již dávno je proto v medicíně kladen značný důraz na informovaný, svobodný a obvykle i výslovný souhlas, jak to vyžaduje třeba čl. 7 GDPR. Proto ani tato formální stránka věci zpravidla nečiní lékařům a jejich personálu žádné větší problémy.

Nové právní předpisy, především pak ono GDPR, kladou na zdravotnictví poměrně náročná kritéria, pokud se jedná o ochranu osobních údajů, zejména v souvislosti s tzv. citlivými osobními údaji, především ohledně zdravotního stavu pacientů, ale ani to nevyvolává nezbytnou potřebu nějakých extrémních opatření. Nelze pochybovat nad účelovostí důkladného zabezpečení kartoték pacientů, obzvláště těch elektronických. Vždyť podle některých zdrojů patří osobní údaje odcizené ze zdravotní dokumentace mezi nejlepe obchodovatelná data. Také rizika s tím spojená jsou značná. Při chybách v osobních údajích pacientů pak hrozí neúmyslná (ale i úmyslná) záměna léků, která může vést až ke smrti pacienta.

Samostatnou kapitolou jsou údaje o zdravotním stavu veřejně činných osob, včetně politiků, či takzvaných celebrit. Pochopitelně, některé jejich choroby by eminentně zajímaly média, zvláště ta bulvární. Jistě by mohly takové informace posloužit i k vydírání známých osob. A dobře zabezpečeny musí být pochopitelně i lékařské „papírové“ kartotéky.

## ELEKTRONICKÁ VYVOLÁVACÍ ZAŘÍZENÍ

Pod heslem „GDPR“ se však skrývají i kroky, které lze směle označit za přinejmenším sporné. Takovým sporným opatření jsou třeba v poslední době zaváděná elektronická vyvolávací zařízení, jaká známe třeba z pošt, úřadů a podobně. Princip je zdánlivě prostý – osoba přicházející k lékaři si z plechové krabice na stojánku vyzvedne stisknutím příslušného tlačítka lístek s číslem a čeká, až se její číslo objeví na displeji umístěným někde u stropu. Ani ve zdravotnictví se nejedná o úplně nové řešení, ale dříve se tato zařízení asi skutečně používala jen pro zvýšení komfortu pacientů a lékařů. Lístky s pořadovými čísly mohou být i různě rozděleny podle jména lékaře, či podle charakteru návštěvy.

S příchodem zakláda „GDPR“ se však elektronické vyvolávací systémy začaly úspěšně množit a zavádět i tam, kde je jejich umístění, jak už bylo řečeno výše, přinejmenším sporné. Jsem toho názoru, že toto řešení zpravidla není nezbytné, či dokonce jediné možné. Zároveň se nám zde střetává otázka účelnosti podobných odlišných nástrojů s otázkou lékařské etiky i prosté lidskosti.

Není celkem pochyb o tom, že kontakt lékaře s pacientem není jen v úrovni stanovení diagnózy a příslušné medikace, či jiného léčebného postupu, ale je i v úrovni správné komuni-

kace. Někde jsem četl, že pokud pacientovi nepomůže už jen setkání s lékařem, není to dobrý lékař. Proto i způsob, jakým je pacient pozván do ordinace, je velmi důležitý. Navíc také o samotném pořadí, v jakém přicházejí pacienti do ordinace, musí vždy rozhodovat ošetřující lékař, nikoli primitivní elektronické zařízení. Mohou být samozřejmě i ve zdravotnictví situace, kdy elektronický vyvolávací systém, který určuje pořadí návštěvníků ordinace, je výhodný pro pacienty i lékaře – třeba pro očkování turistů hodlajících navštívit rizikové země a podobně. Vždy by však měl rozhodnout sám ošetřující lékař, zda elektronický vyvolávací systém považuje za vhodný prostředek prvotního kontaktu s pacientem. Pak by ovšem nebylo možné proti použití elektronického vyvolávacího systému nic namítat, snad s výjimkou (nikoli nedůležitě) stránky finanční. Takové zařízení totiž není zrovna levné a je proto otázka, zda je podobné využití finanční prostředků ve zdravotnictví skutečně účelné.

Ve většině případů tedy považujeme využití elektronického vyvolávacího systému za nevhodné. Akutní případy jeho prostřednictvím prakticky nelze řešit. U nich je třeba postupovat individuálně, tedy mimo pořadí elektronického pořadníku, na základě odborného úsudku lékaře. Podobně tomu bude u pacientů přicházejících po dohodě s lékařem na jím určenou konkrétní hodinu. A pominout nelze ani případy, kdy je v čekárně přítomen pacient, který by z nějakého zdravotního, byť neakutního důvodu, měl být ošetřen přednostně. V těchto případech je používání elektronických pořadníků prakticky vyloučeno.

Přehlížet nemůžeme ani stránku bezpečnosti osobních údajů. Jakkoli má elektronický vyvolávací systém osobní údaje návštěvníků zdravotnického zařízení chránit, může je naopak ohrozit. Vyvolávací systém by měl být, stejně jako jiná elektronická zařízení, chráněn proti elektronickým útokům. Ovšem ve spojení s kamerovými systémy se dostává do popředí i takový aspekt, jako je spojení obličeje pacienta (či návštěvníka) se stisknutím konkrétního tlačítka a podobně.

Jsmo-li u čekáren ordinací, vyvstává zde pochopitelně otázka, jak v těchto prostorách mají být chráněny osobní údaje čekajících pacientů při zvaní do ordinace. Střetávají se zde aspekty právní, lékařské a etické. Za určitých okolností se komunikace mezi lékařem, případně jiným zdravotnickým pracovníkem, neobejde bez sdělování základních osobních údajů. Zpravidla postačí příjmení. Ty citlivé, tedy zejména informace o zdravotním stavu pacienta, by měly být vždy sdělovány až v ordinaci, nebo bez účasti třetích osob, které je znát nepotřebují. To se týká především dalších čekajících pacientů. Je pak na každém lékaři, či příslušném vedoucím pracovníkovi lékařského zařízení, jaký způsob komunikace s pacienty zvolí. Žádný právní, ani jiný předpis zde nedává konkrétní návod, jak při komunikaci s pacienty postupovat, aby bylo chráněno jak lékařské tajemství, tak i osobní údaje pacientů. Nezbyvá proto než se opřít o zkušenosti a zdravý rozum.

Z pohledu právního by měl lékař vždy pamatovat na to, že přílišná sdílnost před ostatními lidmi může některé pacienty vystavit do nepříjemné situace, nebo jim dokonce způsobit škodu, případně společenskou izolaci. Z hlediska lékařského je taktéž mnoho důvodů, proč veřejnosti nesdělovat podrobnosti o jiném pacientovi. Oba výše uvedené případy však zpravidla pokrývá sama povinná mlčenlivost. Zde je vhodné poznamenat, že i lékařská etika má v tomto směru svoji dlouholetou tradici. Lékaři dobře rozeznávají, kdy a jak mají pacienty v čekárně, obvykle prostřednictvím sestry, kontaktovat. Část pacientů je lékařem zvána na konkrétní hodinu, část pacientů

k němu přichází sama kvůli svým zdravotním potřebám a určité procento pacientů je přivezeno k lékaři v akutním stavu, či se v ordinaci ocitne z nějakého jiného důvodu. Lékař i jeho zdravotnický personál by měl vždy chápat, že za určitých okolností pozváním pacienta do ordinace takového pacienta prostřednictvím jeho příjmení identifikuje. Ovšem pacient se tak jako tak musí dovědět, že přišel na řadu, a má vstoupit do ordinace. Někdy se tak děje právně bezproblémovou, dá se říci i tradiční, frází „Další prosím“, jindy je třeba vznést dotaz, zda je přítomen pacient určitého příjmení. Jsou-li v čekárně další pacienti, nemusí to být vyvolávanému pacientovi vždy příjemné. Proto by měl lékař volit takový způsob komunikace, aby oslovované pacienty nepřiváděl pokud možno do rozpaků či jinak nekomfortní situace. V drtivě většině však oslovení pacienta příjmením pacienta s přihlédnutím ke konkrétním okolnostem týkajícím se jak zdravotnického zařízení, tak pacienta nebude činit nikomu žádný problém, a představuje zřejmě jediný vhodný způsob pozvání člověka k ošetření. Sám lékař by však měl usoudit, kdy z konkrétních okolností dané situace, druhu zařízení či odborného pracoviště, specializace lékaře či velikosti města, kde se zdravotnické zařízení nachází, by bylo takové oslovení nevhodné před ostatními pacienty. Svoji roli hraje i to, zda jde o obec, kde všichni svá jména znají, nebo o velké město. Rozhodně by nikdy nemělo být vyslovené příjmení spojováno s konkrétními zdravotními obtížemi (snad vyjma nejakutnějších případů).

Zvažujeme-li použití elektronických vyvolávacích systémů v čekárnách lékařských ordinací či na různých odděleních zdravotnických zařízení, nesmíme opomenout ani další důležitý aspekt komunikace lékaře, zdravotní sestry, či jiného zdravotnického personálu, a to etikou stránku této komunikace. Zvláště důležitá je komunikace založená na zapamatování jmen pacientů v menších obcích. Zde je oslovení pacienta jeho jménem nesmírně významné i z hlediska společenského. Ostatně obyvatelé se v takových obcích obvykle dobře znají nejen jménem, ale neřídka vzájemně znají i své choroby. Své pacienty v takových obcích zná důvěrněji i lékař a jeho sestra. Ti pochopitelně sami nejlépe vědí, jak je třeba oslovit jednotlivé pacienty i jiné návštěvníky ordinace. Samozřejmě že, i v těchto případech musí lékař myslet na lékařské tajemství a ochranu soukromí osob, včetně ochrany jejich osobních údajů.

Ve větších městech je situace zcela odlišná. Tam se naopak pacienti navzájem znají minimálně. Také ošetřující lékař již nemá tak dobré povědomí o jednotlivých pacientech. Zde k anonymitě osob přispívá právě velikost města a počet obyvatel. Vždyť není výjimkou, že se lidé neznají příjmením ani v rámci jednoho vchodu většího panelového domu.

Jsme-li u komunikace lékaře s pacienty, nesmíme zapomenout ani na jiné situace, než je vyvolávání pacientů do ordinace. Pacienti se samozřejmě oslovují jménem také při vizitě, nebo při běžné komunikaci s personálem zdravotnického zařízení. Oslovení pacienta příjmením na pokoji, například při vizitě či velké vizitě přednostou oddělení, i v přítomnosti ostatních lékařů či zdravotnického personálu či mediků, nelze považovat za porušení ochrany osobních údajů a je zcela běžnou a standardní součástí komunikace mezi lékařem a pacientem. Obecně spadá pod dodržování zásad lékařského tajemství a jde o nezbytný prvek řádné i humánní komunikace s pacientem.

**Také ve Stanovisku Společnosti lékařské etiky ČLS JEP k anonymizaci pacientů v klinické praxi ze dne 23. 1. 2018** se mimo jiné píše: „Ochrana soukromí je nutná, avšak je třeba výraz pro soukromí vymezit, zejména proti veřejnosti a tomu, co do jejího rámce spadá.

*Něco úplně jiného je oslovit pacienta jeho jménem při vizitě na pokoji v nemocnici a něco jiného je jeho jméno sdělit do médií kterékoliv podoby. Ze strany lékaře jde v takovém případě o vyjádření otevřenosti k navázání soukromých vztahů a to nejen, že není špatné, ale dokonce je žádoucí. To, že jméno a spolu s ním i některé jiné stesky pacienta či rady lékaře zachytí též ostatní v téže místnosti, nelze pokládat za prolomení ochrany soukromí – případná velmi osobní sdělení lze vždycky ponechat na osobní vyšetření či ošetření. Naproti tomu v ambulanci se obvykle vybízí pacient ke vstupu do ordinace slovy „tak další“, a technické řešení má tak význam pouze pro dodržení pořadí a nikoliv pro anonymizaci osobních údajů. (...) Dovedeno do důsledku (...) obličej každého člověka totiž kromě upřesnění identity dotyčného (například foto v občanském či jiném průkazu) poskytuje též spoustu informací o zdravotním stavu (každá kvalitní učebnice interny obsahuje kapitolu facies hned na začátku), a dokonce otevírá i nejnítější soukromou stránku každého (jádro mistrovství kvalitních herců). Za nejzášší možné řešení bychom pokládali leda to, že pacient by měl právo své jméno v běžném zdravotnickém prostředí nechat utajit, přičemž ovšem takový postup by měl být rázu „opt out“ čili takový, že presumpce by zůstala na současném stavu. Máme vážné obavy nad tím, že navrhované změny mají sloužit pouze k tomu, aby firmy získaly lukrativní zakázky instalace vyvolávacích zařízení k číselnému oslovování pacientů v čekárnách.“*

Řada námi oslovených lékařů se k elektronickým vyvolávacím systémům v lékařských ordinacích staví velmi skepticky a domnívají se, že vztah pacientů k českému zdravotnictví spíše odlišuje. Za vynaložené peníze by se pak jistě daly pořídit ve zdravotnictví mnohem potřebnější věci. V otázce elektronických vyvolávacích systémů jsme oslovili i Úřad pro ochranu osobních údajů. Ten ve velmi kvalifikovaně pojatém stanovisku ponechává otázku těchto systémů výlučně na samotných zdravotnických zařízeních a rozhodně je ani on nepovažuje za nezbytné. Tedy, ani je nenařizuje, ale ani nezakazuje.

## ZÁVĚR

Můžeme tedy závěrem konstatovat, že elektronické vyvolávací systémy nejsou nezbytným opatřením k ochraně osobních údajů v čekárnách lékařských ordinací, nejsou vyžadovány ze strany právních předpisů, a to ani s ohledem na GDPR a z hlediska lékařské etiky jsou dokonce přinejmenším sporné. Bude-li GDPR aplikováno podobným způsobem, jako je tomu v případech povinných elektronických vyvolávacích systémů, ochraně osobních údajů to rozhodně neprospěje a užitečný nástroj, jakým GDPR bezesporu je, to bude jen zbytečně diskreditovat.

## Poděkování

Podpořeno výzkumným záměrem MZ ČR RVO-VFN64165.

## Čestné prohlášení

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů.

## Literatura

1. Navrátil J a kol. GDPR pro praxi. Vydavatelství a nakladatelství Aleš Čeněk, Plzeň, 2018.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**JUDr. Jiří Navrátil**

Zatloukalova 35, 621 00 Brno

Tel.: 602 510 897

e-mail: ak.jiri.navratil@centrum.cz



# Čeští lékaři a manifest 2000 slov

Jiří Jindra

Ústav pro soudobé dějiny AV ČR, v. v. i.

Čas. Lék. čes. 2018; 157: 155–159

K „osmičkovým“ událostem naší země ve 20. století bezesporu patří Pražské jaro 1968. V obrodném procesu toho roku se objevilo závažné prohlášení českých lékařů profesorů J. Broda, O. Poupy, B. Sekly, doktora M. Holuba a chemika profesora O. Wichterleho. Tematika Pražského jara byla bohatě zpracována, uvádíme jen několik přístupných zdrojů. Základním pramenem k tomuto článku je obsáhlá práce J. Končelíka (1, 2) z roku 2008.

## PREHISTORIE 2000 SLOV

S tím, za jakých okolností prohlášení vznikalo, se lze seznámit ve vzpomínkových knihách profesorů Otakara Poupy (3) a Otto Wichterleho (4). Někdy počátkem června 1968 proběhl telefonický rozhovor doktora Františka Kriegela, tehdejšího vrcholného politického činitele, s profesorem Brodem. Kriegel v telefonátu apeloval na Broda jako vědce, s nímž se osobně znal, ve věci angažovanosti vědců v obrodném procesu. Brod hned poté informoval kolegu Poupu, jenž se rozzlobil, protože právě Kriegel se velice ošíval, když jej Poupa jako člen přípravného výboru Českého svazu vědeckých pracovníků nedávno navštívil kvůli registraci Svazu jako nezávislé instituce. Kriegel byl totiž mimo jiné předsedou Ústředního výboru Národní fronty (ÚV NF) a o registracích rozhodoval. Poupa měl s Kriegelem nedobré zkušenosti už z 50. let a teď měl znovu uposlechnout Kriegela. Do toho se ozval profesor Wichterle s tím, že by provolání vědců bylo užitečné. Brod svolal schůzku na terasu Parkhotelu v Holešovicích, na kterou přišli Poupa, Holub, Wichterle a excelentní novinář a spisovatel Ludvík Vaculík.

Proces vzniku budoucích 2000 slov popsal profesor Poupa (3): „Jednoho červnového rána volal Jan Brod, že mu telefonoval doktor Kriegel, že co jako vědci, že nic pro novou politiku nedělají. (...) Co prý takhle nějaké provolání. Tenkrát se toho psaly metráky. Za chvíli volal Wichterle, že by se to mohlo udělat, ba dokonce mělo udělat. Docela jasně říci, co si myslí nekomunisté, takzvaní nestraníci, o soudruzích, kam to dopracovali. A povědět jim, proč si myslíme, že vládli a vládnu mizerně, povědět jim to bez obalu, jasně, bez stranické hantýrky. (...) Napsali jsme si v bodech, co by tam asi mělo být. (...) Šlo o to dát tomu (míněno prohlášení, pozn. autora) přiměřenou formu, jasnou a čistou. Kádo tak ale píše? Wichterle navrhl Vaculíka (...) Sešli jsme se poprvé na terase Parkhotelu blízko Vaculíkova bytu – Wichterle, Brod a já (Poupa neuvádá přítomnost Holuba, pozn. aut.), probrali jsme naše návrhy a pak jsme na Vaculíka čekali. Přišel (...) Moc toho neřekl, jen poslouchal, co po něm chceme, a řekl: „Napiš! Ale jen pravdu, krátce. Tak nanejvýš dva tisíce slov!“ Řekli jsme, že nic jiného než pravdu nechceme. A tím jsme se dohodli. Hotový text přinesl Vaculík v úterý 11. června v 18:00 – tedy ani ne za týden. Byla to krása! Ten člověk uměl myslet a uměl psát. Ale co se obsahu týče, měl jsem pořádku pocit, že to není nic nového. To všechno si lidé mezi sebou říkali už asi dvacet let. Proč to opakovat? Ale přece jen to tu bylo jasně napsáno, černě na bílém. A to je víc, než když si to lidé jen tak mezi sebou šeptají. (...) Chtěli jsme, aby to podepsali lidé, kteří dělají vědu i umění. A také ti lidé, co se dřou ve sportu, aby se na Čechy a Slováky nezapomnělo v cizině. Podepisování bylo úplně dobrovolné. A podpisů se sebralo mnoho, komunisté i nekomunisté, ale většina těch druhých. Na prstech jedné ruky bych dnes (po 30 letech,

pozn. autora) spočítal zbabělce, opatrníky a komunisty, kteří to odmítli v prvním kole podepsat“.

Mnohem stručněji píše o vzniku prohlášení chemik akademik Otto Wichterle (4): „Ve skutečnosti článek 2000 slov vznikl při schůzce seřvané profesorem doktorem Janem Brodem, ředitelem Ústavu pro choroby oběhu krevního, ke které přišli na terasu Parkhotelu profesor doktor Otakar Poupa, doktor Miroslav Holub, Ludvík Vaculík a já. Shodli jsme se na tom, že by i vědeckí pracovníci se měli připojit svým souhlasem k progresivnímu pohybu v komunistické straně. K dalším dvěma schůzkám přinesl Vaculík již koncept“. Tento koncept byl podrobně prodiskutován (Wichterle například prosadil, že za špatný stav společnosti mohou všichni občané a nejen komunisté).

Účastníci schůzek s Vaculíkem měli jeho text prohlášení povětšinou doma. K jeho uveřejnění přispěl fakt, že 25. června byla zákonem č. 84/1968 Sb. zrušena cenzura tisku. Nebýt toho, nemuselo prohlášení vyjít v novinách. Ludvík Vaculík předložil text šéfredaktorovi *Literárních listů* (LL) Milanu Jungmannovi, jenž s textem souhlasil a dal jej do tisku. Jungmann byl ve styku s šéfredaktory deníků *Mladá fronta* (MF), *Zemědělské noviny* (ZN) a *Práce*, kteří text zařadili do vydání dne 27. června. Tím se prohlášení nazývané „Manifest 2000 slov“ dostalo k obyvatelstvu Československa.

## STRUČNÝ PROFIL INICIÁTORŮ 2000 SLOV

Jak již bylo výše zmíněno, iniciátory prohlášení 2000 slov byli lékaři a makromolekulární chemik O. Wichterle. Nechtěným prainiciátorem byl MUDr. František Kriegel.

Jeví se, že hlavním iniciátorem prohlášení vědců byl internista, nefrolog a kardiolog **Jan Brod** (1912–1985), ředitel Výzkumného ústavu pro choroby oběhu krevního (VÚCHOK) v Praze-Krči. Po studiích na Univerzitě Karlově působil jako neplacený sekundáře na 1. interní klinice lékařské fakulty UK. V letech 1937–1938 pracoval ve Vídni, kde na interní klinice mimo jiné měřil odbourávání endogenního kreatininu. Druhou světovou válku prožil v emigraci. Do roku 1940 pobýval ve Francii a později v Anglii, kde absolvoval kurz válečné medicíny. Vstoupil do Britské armády jako poručík zdravotní služby. Pracoval jako chirurg ve vojenských nemocnicích v místech bojů (v severní Africe, na Sicílii a v jižní Itálii). V říjnu 1945 demobilizoval jako kapitán a vrátil se na pražskou interní kliniku. Za necelý rok poté publikoval svoji první nefrologickou práci *Klinický význam filtrace a resorpce v ledvinách*. Období let 1946–1947 prožil na stážích v Londýně a v New Yorku. Po návratu do Prahy založil na 1. interní klinice nefrologické oddělení.

Roku 1949 se na lékařské fakultě habilitoval, profesorem se stal ale až v roce 1963. Univerzitu musel totiž z politických důvodů v 50. letech opustit. Zaměstnání nalezl ve VÚCHOK, který vedl od roku 1961. Byl prvním předsedou Československé společnosti nefrologické. Zabýval se zejména fyziologií ledvin a srdce v souvislosti s hypertenzí. Po okupaci Československa v srpnu 1968 emigroval do Západního Německa. První zastávkou Broda v Německu byla Mohuč, poměrně krátce působil na místní univerzitě jako hostující profesor. Brzy přešel do

Hannoveru, kde se stal univerzitním profesorem a přednostou univerzitního nefrologického pracoviště (1970–1984). Zemřel v Německu rok po odchodu do důchodu v roce 1985. Pohřben je však v Anglii na vojenském hřbitově spolu s padlými československými zahraničními vojáky.

Brod je autorem více než 200 odborných článků a několika monografií, z nichž uvádíme „Ledviny: Fyziologie, klinická fyziologie, klinika“ vydaná roku 1962, „Klinická fyziologie a pathologie ledvin“ z roku 1949 a „The Kidney“ vydaná v USA roku 1975. Profesor Brod získal mnoho ocenění doma, a zejména v cizině. Jako učitel vychoval 9 profesorů a docentů v ČR a 3 profesory působící na Slovensku. Sedm bývalých Brodových spolupracovníků, kteří po roce 1968 odešli do emigrace, se stalo profesory západních univerzit (5, 6).

**Otto Wichterle** (1913–1998) absolvoval roku 1936 VŠCHTI (Vysokou školu chemicko-technologického inženýrství) Českého vysokého učení technického doktorátem technických věd. Po dvou letech začal při zaměstnání studovat (byl asistentem profesora E. Votočka) medicínu, studia mu byla přerušena zavřením českých vysokých škol v listopadu 1939. Uchýlil se do Zlína, kde pracoval v Baťově výzkumném ústavu v oddělení chemie. Tajně tam studovali perspektivní umělé hmoty, zejména makromolekulární polyamid, po válce známý jako silon.

Hned v květnu 1945 se vrátil do Prahy na VŠCHTI a v červnu již přednášel studentům anorganickou a organickou chemii. Přitom se intenzivně věnoval i výzkumu v oboru organické makromolekulární chemie. Zaujaly ho zejména gely, např. gel HEMA, který později posloužil jako materiál k přípravě gelových kontaktních čoček. V roce 1958 byl jako profesor a akademik Československé akademie věd (ČSAV) vyhozen ze školy, ale ČSAV mu poskytla útočiště, mohl pracovat jako vedoucí Laboratoře vysokomolekulárních látek, která byla přeměněna v Ústav makromolekulární chemie ČSAV. Nejdříve to nebylo možné, ale časem se

mohly kontaktní čočky vyvíjet i v rámci Ústavu. V prosinci 1961 totiž Wichterle doma zkonstruoval zařízení k odlévání kontaktních čoček. Nápad a vynález řádně patentoval, z licenčních poplatků od amerických firem získával stát ohromné finance. Wichterle se stal pro stát důležitou a respektovanou osobou.

V lednu 1968 po uvolnění režimu se pracovníci ČSAV a další lidé začali scházet, schůzky vyústily ve vznik Svazu vědeckých pracovníků, jehož přípravného výboru byl Wichterle předsedou. A někteří členové tohoto výboru včetně Wichterleho se stali také iniciátory 2000 slov, které aktivizovaly občanstvo proti stále zjevnému tlaku sovětského vedení proti reformám v ČSSR. Kvůli politické aktivitě v období Pražského jara byl zbaven funkce ředitele ústavu (předtím se ovšem Wichterle sám vzdal členství v České národní radě). Milostivě mu bylo umožněno pracovat jako vědecký pracovník v Ústavu molekulární chemie, stát ho krom jiného potřeboval při řešení sporů s licencemi. Po Sametové revoluci se Wichterle stal předsedou ČSAV. V této funkci působil do března 1993.

**Miroslav Holub** (1925–1998) je u české veřejnosti znám více jako básník. Povoláním to však byl lékař a vědec, zaměřením imunolog. V letech 1958–1970 byl zaměstnán jako pracovník Mikrobiologického ústavu ČSAV, ze kterého byl z politických důvodů (kvůli angažovanosti v obrodném procesu roku 1968) propuštěn. Po srpnové okupaci odjel do německého Freiburgu, kde absolvoval roční stáž v Ústavu Maxe Plancka pro imunologii. Po stáži se vrátil do svého domovského ústavu v Praze, ze kterého byl v roce 1970 propuštěn. Holub platil za vědeckou kapacitu, je autorem asi 150 vědeckých publikací. Měl štěstí, že roku 1972 mohl nastoupit do nově založeného Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM), kde v imunologické skupině pracoval do roku 1994. Po odchodu z IKEM pracoval až do své smrti (v roce 1998) opět v Mikrobiologickém ústavu. Vydal dvě monografie:



Obr. 1 Jan Brod



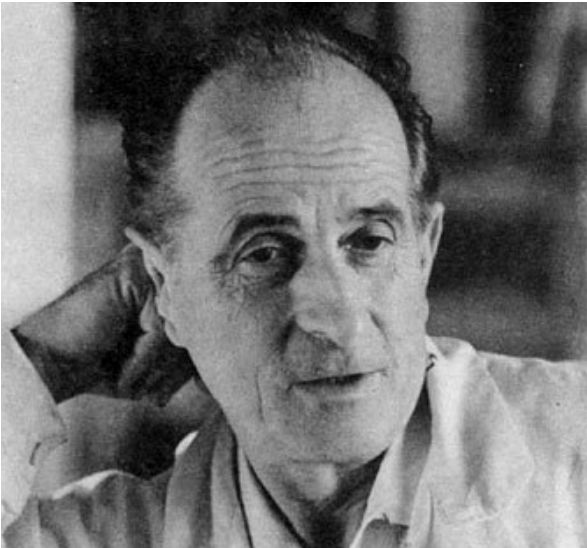
Obr. 2 Otto Wichterle

„Struktura imunitního systému“ (1979) a „Immunology of Nude Mice“ (1989 v USA).

**Otakar Poupa** (1916–1999) se stal univerzitním profesorem v roce 1961. V roce 1968 seděl na dvou židlích – ve Fyziologickém ústavu ČSAV jako vedoucí Oddělení fyziologie a patofyziologie přeměny látek a v Ústavu patologické fyziologie Fakulty dětského lékařství UK. Měl značné zkušenosti v experimentální kardiologii, je autorem četných (280) příspěvků o vývoji srdečního svalu a věnčitých cév. Známé jsou však i jeho monografie včetně autobiografické knihy. Po okupaci Československa v srpnu 1968 emigroval do Švédska, kde pracoval na Göteborgské univerzitě, pobýval též v Dánsku

či v Norsku. Aktivně se zapojil do demokratizačního procesu v roce 1968 (stejně jako Brod či Holub nebo Sekla a Wichterle), což byla jeho jediná politická angažovanost (7).

Nejstarším z iniciátorů 2000 slov byl biolog, genetik a průkopník české eugeniky profesor **Bohumil Sekla** (1901–1987), jenž v roce 1968 již 16 let vedl Biologický ústav Fakulty všeobecného lékařství UK. V 50. letech odvážně bojoval za genetiku jako vědu. Jeho hlavními díly jsou Dědičnost v přírodě a společnosti, Dědičné zdraví a Imunogenetika nádorového růstu. Po srpnu 1968 byl postupně zbavován funkcí. Jako důchodce (1970–85) pracoval jako lékařský specialista na Oddělení lékařské genetiky KÚNZ (8).



Obr. 3 Miroslav Holub



Obr. 4 Otakar Poupa



Obr. 5 Bohumil Sekla



Obr. 6 František Kriegel

## UVEŘEJNĚNÍ 2000 SLOV A STRUČNÝ OBSAH PROHLÁŠENÍ

K uveřejnění prohlášení došlo 27. června ve výše uvedených denících a týdeníku *Literární listy*. O dva dny později prohlášení otiskla ostravská *Nová svoboda* a slovenská *Smena*. Manifest jako článek měl dlouhý název *Dva tisíce slov, která patří dělníkům, zemědělcům, úředníkům, umělcům a všem*. Zajímavé je, že není věnován vědcům, ti jsou zahrnuti pod slůvkem všem.

Jak den 27. června prožíval profesor Poupa, popsal po 30 letech ve své knize (3): „Bylo to 27. června, den byl jako ze zlata. Jan Brod mě volal do ústavu, že je strašný malér ze *Dvou tisíc slov, že o nich jedná parlament, že Smrkovský je z toho ve stavu nepříčetnosti a že se máme večer sejít v kanceláři parlamentu na koberci u doktora Kriegela*. Byla nás tam tenkrát hrstička. A František Kriegel, objednavatel, nám strašlivě lál. Jeho stanovisko si dodnes nedovedu vysvětlit. Postrádalo a postrádá dosud, zvláště nyní, když znám jeho další osud, jakoukoliv logiku. Asi nerozumím diplomacii, ani politice. Kdesi jsem četl rozbor Kriegelovy osobnosti od Václava Havla. Myslím, že Kriegelovi dokonale rozuměl. Ptali jsme se Kriegela, proč nám vyčítá, když mluvíme pravdu. Radok byl udiven, že se *Dva tisíce slov* u něho nesetkalo s potleskem. Psalo se tam, že by lidé nemuseli třeba chodit do úřadů k lidem, ke kterým nemají důvěru. To soudruhů, včetně Kriegela, strašně rozčílilo. Wichterle se ho zeptal, jestli on chodí na návštěvu k lidem, kterým nevěří, nebo co mu lžou. Na to Kriegel už neodpověděl.“ Otto Wichterle píše: „Když článek (*Dva tisíce slov*) po uveřejnění napadl v parlamentu generál Kodaj a označil jej jako výzvu ke kontrarevoluci, museli jsme se bránit. Ještě týž den (27. 6., pozn. autora) jsme vystoupili v televizi, kam nás uvedl předseda Národní fronty doktor E. Kriegel a kde kromě nás byl ze signatářů inženýr Jiří Hanzelka.“ (4).

Ke 2000 slov vyšel ve zvláštním vydání LL 19. 7. dodatek Jen několik slov bez uvedení autora. Bylo to další zdůvodnění manifestu. Obsahem 2000 slov byla výzva, aby československá společnost podpořila demokratizační proces ve státě, a přitom nepoužila antikomunismus. V textu byly vysloveny obavy z působení konzervativních stoupců ve straně a jejich podpory ze zahraničí. Podstatná část provolání je o minulém působení komunistické strany, která zneužila

podpory, již měla po skončení 2. světové války. Chybně vedená KSČ se změnila z politické strany v mocenskou organizaci, v níž se často vyskytovali vládychtiví sobci, vypočtení zbabělci a vůbec lidé se špatným svědomím. Podobně tomu bylo i u činnosti státu a jeho vedení. Lidé ztratili důvěru ke KSČ i k vládnoucí vrstvě a přiklonili se k apolitičnosti. V manifestu je popravdě uvedeno, že za zmíněný stav nejsou zodpovědní jen komunisté, ale celý národ, ovšem hlavně ti, kdo byli součástí a nástrojem nekontrolované moci, tedy stranický aparát na všech úrovních. Vůdci KSČ vydávali svoji zvůli za vůli dělnictva. To přitom prakticky o ničem nerozhodovalo. Valná část funkcionářů strany se brání polednovým změnám a stále má k dispozici potlačovací prostředky, psalo se v prohlášení.

V manifestu se konstatuje, že obrodný proces nepřichází s ničím příliš novým, myšlenky a náměty potlačované režimem jsou starší než omyly československého socialismu. Zdrojem společenských změn je ekonomika, která hmotné hodnoty promrhala. Existuje však naděje na nápravu, je však ohrožena. V krátké době se mohou vyskytnout názory, že obrody lze dělat demokratickou cestou bez komunistů, ba dokonce proti nim. Nový ústřední výbor KSČ, který má být zvolen na blížkém sjezdu strany, by se měl chtít opřít o důvěru obyvatelstva, a ne o násilí. Příští demokracie a její praktická kvalita závisí na tom, co se stane s podniky. Zaměstnanci podniků udělají nejlíp, když si zvolí do odborových orgánů své přirozené vůdce, schopné a čestné lidi. Podobně mají postupovat i dělníci v případech podnikových či podnikatelských rad, které se právě vytvářejí. Žádoucí je odchod lidí, kteří zneužili své moci, poškodili veřejný majetek a jednali nečestně nebo krutě. V manifestu je výzva k ustavování výborů na obranu svobody slova. Obyvatelstvu na Slovensku jde nyní o nové státoprávní uspořádání jako řešení národnostní otázky, a to formou federace. Ať se zdaří.

Závěrečná slova manifestu jsou povzbudivá: „*Letošního jara se nám znovu vrací jako po válce velká příležitost. Máme znovu možnost vzít do rukou naši společnou věc, která má pracovní název socialismus, a dát*

### Lékaři, signatáři 2000 slov uvedení v Literárních listech dne 27. 6. 1968

- prof. MUDr. Jan Brod, DrSc. (1912–1985), ředitel Ústavu pro choroby oběhu krevního, Praha
- MUDr. Miroslav Holub, CSc. (1923–1998), vědecký pracovník Mikrobiologického ústavu ČSAV, Praha
- prof. MUDr. Vilo Jurkovič, DrSc. (1915–1998), přednosta II. interní kliniky LF UK a FN Hradec Králové
- prof. MUDr. Věra Kadlecová, DrSc. (1913–2002), přednostka Oční kliniky 1. LF UK a VFN, Praha
- prof. MUDr. Jiří Král, DrSc. (1899–1995), přednosta Ústavu tělovýchovného lékařství UK, Praha
- prof. MUDr. Vladislav Kruta, DrSc. (1908–1979), přednosta Fyziologického ústavu UJEP, Brno
- prof. MUDr. Vilém Laufberger (1890–1986), přednosta Laboratoře grafických vyšetřovacích metod ČSAV, Praha, akademik ČSAV
- prof. MUDr. Pavel Lukl (1905–1995), přednosta Interní kliniky Palackého univerzity, Olomouc
- prof. MUDr. Jaroslav Procházka, DrSc. (1913–2003), přednosta Chirurgické kliniky LF UK a FN Hradec Králové
- prof. MUDr. Otakar Poupa, DrSc. (1916–1999), vedoucí 3. oddělení Fyziologického ústavu ČSAV, Praha, člen korespondent ČSAV
- prof. MUDr. Bohumil Sekla, DrSc. (1901–1987), přednosta Biologického ústavu FVL UK, Praha
- prof. MUDr. Zdeněk Servít, DrSc. (1913–1986), ředitel Fyziologického ústavu ČSAV, Praha
- prof. MUDr. Oldřich Starý, DrSc. (1914–1983), přednosta Neurologické kliniky FVL UK, Praha; rektor UK, člen ÚV KSČ, akademik ČSAV
- doc. MUDr. Mojmir Ševčík (1930–20?), krajský traumatolog, Ostrava
- prof. MUDr. Jan Vanýsek, DrSc. (1910–1995), prorektor a přednosta Oční kliniky UJEP, Brno
- prof. MUDr. Václav Vejdovský (1896–1977), přednosta Oční kliniky LF UP a FN Olomouc
- doc. MUDr. Jiří Velemínský (1912–1991), krajský internista, Ostrava

### Lékaři, signatáři 2000 slov uvedení v Literárních listech dne 19. 7. 1968

- prof. MUDr. Arnošt Gutmann (1910–1977), vědecký pracovník Fyziologického ústavu ČSAV, Praha, člen korespondent ČSAV
- prof. MUDr. Otakar Janota (1898–1969), primář Neurologického oddělení Nemocnice Na Bulovce, Praha
- prof. MUDr. Jiří Lenfeld, CSc. (1924–1994), prorektor Univerzity Palackého, Olomouc
- doc. MUDr. Bohumil Peleška (1921–1986), ředitel Výzkumného ústavu pro elektroniku a modelování v lékařství, Praha
- prof. MUDr. Otakar Šmahel (1913–1978), přednosta Oddělení experimentální terapie, Thomayerova nemocnice, Praha

jí tvar, který by lépe odpovídal naší kdysi dobré pověsti i poměrně dobrému mínění, jež jsme o sobě původně měli. Toto jaro právě skončilo a už se nevrátí. V zimě se všechno dovíme. Tím končí toto naše prohlášení k dělníkům, zemědělcům, úředníkům, umělcům, vědcům, technikům a všem. Napsáno bylo z podnětu vědců.“

Prohlášení končilo seznamem 70 signatářů, nikoli všech, kdo manifest podepsali. Byl to jen vzorek z různých skupin obyvatelstva podle toho, kdo byl jak v době před uveřejněním zastížen. Pod článkem „Jen několik slov“ bylo uvedeno dalších 60 signatářů. Z uveřejněných signatářů byl každý šestý lékař. Přehled signatářů poskytuje rámeček.

## REAKCE NA 2000 SLOV

Ohlas veřejnosti na text 2000 slov byl obrovský. Díky celkovému nákladu novin, které uveřejnily prohlášení (1,3 milionů výtisků) se veřejnost seznámila s politickou situací včetně návrhů řešení. Mnoho pracovišť a závodů prohlášení velice kladně přijalo a podpořilo. Na konci června probíhaly okresní a krajské konference KSČ a na některých z nich se hovořilo o 2000 slovech kladně. Redakce deníků i občasníků byly zaplaveny rezolucemi, v nichž bylo provolání jednoznačně podpořeno. Redakce *Práce* 13. 7. uvedla, že má k dispozici přes 100 tisíc souhlasných podpisů, redakce *Literárních listů* 8. 7. deklarovala 34 tisíc podpisů a redakce *Mladé fronty* 20 tisíc podpisů.

O reakcích iniciátorů bylo pojednáno výše (vystoupení v televizi, v deníku *Práce* apod.). K autorství textu 2000 slov se v tisku (v *Literárních listech*) přihlásil počátkem července L. Vaculík.

Československé politické orgány (předsednictvo ÚV KSČ, předsednictvo ÚV NF a vláda) provolání odsoudily, ač například v ÚV KSČ probíhal proces diskuzí mezi dubčekovci (reformisty) a konzervativci.

Ostře odmítavě se k 2000 slovům vyjádřila i Moskva. Hned 27. 6. telefonoval L. Brežněv A. Dubčekovi a vytkl mu, že došlo k uveřejnění 2000 slov, o nichž se vyjádřil jako o nástupu sil, které navodí kontrarevoluci v Československu. O něco později se k prohlášení negativně vyjádřil i sovětský tisk. Stav v Československu po 2000 slovech kritizovali též W. Gomulka, první tajemník ÚV Polské sjednocené dělnické strany a W. Ulbricht, první tajemník ÚV Jednotné socialistické strany Německa (9).

V roce 2008 zveřejnil český odborník na dějiny tisku Jakub Končelík zprávu o šetření vzniku 2000 slov, které provedla zvláštní skupina Ústřední kontrolní a revizní komise ÚV KSČ v červnu až září 1969 (2). Ve zprávě sestavené z pohovorů s osobami kolem prohlášení se čtenář dozví o důvodech, které vedly vědecké pracovníky a šéfredaktory a redaktory některých deníků či týdeníků *Literární listy* ke vzniku prohlášení. Dále zpráva uvádí samotný vznik prohlášení a způsob získávání signatářů profesory Brodem, Seklou a Wichterlem na pracovních schůzkách profesorů a vědeckých pracovníků i jinak. V další části zprávy revizní skupiny je informace o hlavních organizátorech prohlášení. J. Brod, O. Wichterle a L. Vaculík, někdy i L. Tondl obcházeli před uveřejněním prohlášení redakce deníků a žádali jeho jednotné zveřejnění. Ohlasy na prohlášení publikovaly redakce z vlastní iniciativy.

Ve zprávě komise je též informace o Liehmových „Jen několika slovech“, které otiskly ve zvláštním vydání 19. července

*Literární listy* jako dodatek k 2000 slovům. Bylo to prohlášení, ve kterém měli původní signatáři vhodně reagovat na nově vzniklou situaci po 27. červnu. To měli na starosti lékaři Brod a Sekla a akademik Wichterle. Prohlášení „Jen několik vět“ podepsalo přes 44 občanů, většinou straníků, mj. na aktivu kulturních pracovníků ÚV KSČ. Mezi nově získanými signatáři bylo i pět lékařů (A. Gutmann, O. Janota, J. Lenfeld, B. Peleška a O. Šmahel). S textem souhlasilo i 20 původních signatářů z 27. 6. I tento text mírněji hodnotící politický vývoj v zemi, ale v podstatě souhlasný s původními 2000 slovy, projednávali v redakcích opět profesori Brod, Sekla a Wichterle.

Dovětkem ke zprávě revizní skupiny je třeba uvést rozhodnutí Ústřední kontrolní a revizní komise KSČ zavést disciplinární řízení se soudruhy Brodem, Tondlem, Králem a Liehmem. Stranickému šetření, případně disciplinárnímu řízení, měli být (a byli) podrobeni bývalí šéfredaktoři Jungmann (LL), Fořt (ZN), Jelínek (MF) a Velenský (Práce) a redaktor Vaculík (LL), ten však byl vyloučen už dříve.

## ZÁVĚR

V tomto článku bylo demonstrováno, jakou politickou sílu mělo prohlášení-manifest 2000 slov v červnu a v červenci 1968 na československou veřejnost. Iniciátory prohlášení byli (na popud člena předsednictva ÚV KSČ Kriegela) čeští vědci-lékaři profesori Jan Brod, Bohumil Sekla a Otakar Poupá a doktor medicíny Miroslav Holub s podstatným účastnictvím chemika profesora Wichterleho. František Kriegel v červnu 1968 neoslovil k výzvě žádného humanitního vědce (téměř všichni byli straníci). I po 50 letech zůstává 2000 slov mementem pro naši společnost uměle rozdělovanou soudobými politiky. Oproti roku 1968 v roce 2018 nehrozí nebezpečí zvenčí, takže naši současní vědci jsou zatím v podstatě zticha.

## Literatura

1. Končelík J. Média a Pražské jaro. Disertační práce. FSV UK, Praha, 2008.
2. Končelík J. Dva tisíce slov. *Soudobé dějiny* 2008; 15 (3–4): 485–540.
3. Poupá O. Syndrom kolibříka. *Galén*, Praha, 2000, 238–240.
4. Wichterle O. Vzpomínky. 5. vydání. Academia, Praha, 2017: 220–221.
5. Woywodt A, Bahlmann J, Haubitz M et al. From the Prague Spring to the Chair in Nephrology in Germany, Jan Brod (1912–1985). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(6): 1374–1377.
6. Monhart V. Sté výročí narození prof. MUDr. Jana Broda (1912–1985). *Postgraduální medicína* 2012; 2(příloha): 5.
7. Ošťádal B. Zemřel prof. MUDr. Otakar Poupá, DrSc. *Akademický bulletin AV ČR*, 1999; 7.
8. Káš S. Prof. RNDr. et MUDr. Bohumil Sekla, DrSc., zakladatel české lékařské genetiky. *Praktický lékař* 2007; 87(10): 633–634.
9. Vondrová J, Navrátil J (eds.). Mezinárodní souvislosti československé krize 1967–1970, prosinec–červen, červenec–srpen 1968. Prameny k dějinám čs. krize v letech 1967–1970, sv. IV/1 a 2. *Doplňek*, Brno, 1995: 277, 281, 285, 286, 289, 292.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**RNDr. Jiří Jindra, CSc.**

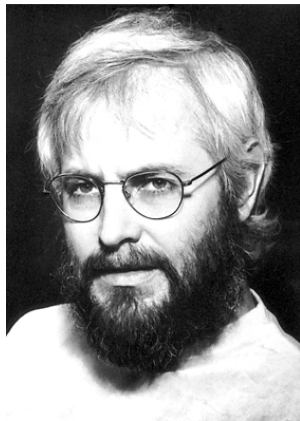
Ústav pro soudobé dějiny AV ČR, v. v. i.  
Vlašská 355/9, 118 00 Praha 1  
Tel.: 257 286 341  
e-mail: jindra@usd.cas.cz

# Georges Jean Franz Köhler (1946–1995)

Pavel Čech

Kabinet dějin lékařství 3. LF UK

Čas. Lék. čes. 2018; 157: 160–162



V roce 1984 získali Nobelovu cenu za fyziologii nebo lékařství tři imunologové – Dán Niels Kaj Jerne, Němec Georges Jean Franz Köhler a Brit César Milstein (1). Prvního z nich jsme představili v ČLČ 2/2018, druhého jmenovaného připomene následující text.

V bavorském Mnichově 17. dubna 1946 narozený (2) syn Němce Karla Köhlera a Francouzky Raymonde, rozené Laporteové (3), přišel v deseti letech s rodiči do

Kehlu, bádenského města odděleného jen Rýnem od alsaského Štrasburku. Kehlské progymnázium si chlapec odbyl bez zájmu o cokoli kromě tělocviku, s jedinou starostí o postup z ročníku do ročníku, což nakonec dokázal pokaždé, ač v některých předmětech mnohdy o vlasek. V předposledním ročníku měl z němčiny a francouzštiny „dostatečnou“ a za spolupráci byl zhodnocen „sotva dostatečnou“ – při podobných výsledcích v předešlých letech nemohlo asi vypadat lépe ani (ztracené) poslední vysvědčení (3).

## FREIBURG IM BREISGAU (1965–1971): STUDENT, TAXIKÁŘ, TROJNÁSOBNÝ OTEC

Po maturitě roku 1965 studoval Georges v dalším bádenském městě Freiburg im Breisgau na proslulé Alberto-Ludvíkově univerzitě biologii (2) – kdovíproč, když v Kehlu z ní sbíral trojky i čtyřky – a k tomu z vlastní volby vyšší matematiku, přírodní filosofii a teorii přírodovědného poznání. Roku 1968 se oženil s asistentkou praktického lékaře Claudií Reintjesovou, o rok mladší rodačkou z Krefeldu, která vyrostla v bádenském městečku Wehr blízko Basileje; roku 1969 se jim narodila dcera Katharina a student Köhler živil rodinu jako noční taxikář (3).

Uvažoval o dráze středoškolského učitele a navštěvoval k tomu cílené semináře, nakonec se však rozhodl pro výzkum. V Ústavu mikrobiologie vykonával experimentální práci o mutantních kmenech bakterie *Escherichia coli* neschopných opravy DNA, přičemž mutace vyvolával ultrafialovým zářením a mutanty izoloval klonováním jednotlivých buněk; také se přitom sblížil s počítačem a přispěl do počátečních sporů o jeho využití při výuce. Za tuto práci, jež mutace a experimenty s jednotlivými buňkami učinila natrvalo středem jeho zájmu (3), získal v roce 1971 diplom v oboru biologie (2), dříve než roku 1972 přišly na svět jeho další dvě děti – Lucia a Fabian (4).

## BASILEJ (1971–1974): MAGNA CUM LAUDE ZA MYŠÍ PROTILÁTKY

V nedaleké Basileji krátce předtím akciová farmaceutická společnost F. Hoffmann-La Roche vybudovala a roku 1971 otevřela Basilejský ústav pro imunologii řízený Dánem Nielsem Kajem Jernem a freiburský molekulární biolog prof. Rainer Hertel, jehož tichý introvert Köhler zaujal chytrými otázkami, ho doporučil do Basileje jako doktoranda čerstvě habilitovanému externímu členu freiburské univerzity Georgu Friedrichu (Fritzi) Melchersovi (3).

Ten Köhlera přijal, ale pak mu u něho vadil nedostatek ctižádosti, píle i času věnovaného zjišťování množství živočišných protilátek proti  $\beta$ -galaktosidáze z *Escherichia coli* v doktorské práci, při níž Georges injikoval enzym laboratorním zvířatům několika druhů včetně králíků, myší a krys, v jejich séru pak protilátky analyzoval a mimo jiné tak prokázal, že vůči jednotlivým epitopům na antigenu může myš vytvořit až tisíc různých protilátek (5). O zisk nejvyššího hodnocení *summa cum laude* ho připravila volba otázky ne právě nejnáročnější; provedením této basilejské práce si ale i tak v dubnu 1974 na freiburské univerzitě vysloužil *magna cum laude* (4) a doktorát (2).

Uchvácen nesmírnou rozmanitostí protilátek tvořených živočišným jedincem (6) poznával Köhler zároveň, jak svízelné je studium imunitní soustavy při dosavadních obtížích přípravy potřebného množství jakékoli protilátky (5). K výzkumu produkce normálními buňkami si v Basileji osvojil experimentální techniky včetně té, kterou ředitel basilejského ústavu Niels Kaj Jerne vypracoval pro počítání buněk tvořících konkrétní protilátku mezi miliony buněk tvořících různé protilátky (6).

## CAMBRIDGE (1974–1976): VYNÁLEZ TVORBY MONOKLONÁLNÍCH PROTILÁTEK

Tato znalostní výbava mu přišla vhod, když poté, co v Basileji roku 1973 (4) vyslechl přednášku britského molekulárního biologa Césara Milsteina (5) a seznámil se s ním. V dubnu 1974 (4) získal dvouleté postgraduální stipendium Evropské organizace molekulární biologie (EMBO) (2) a v červnu 1974 (4) nastoupil v Laboratoři molekulární biologie Rady pro lékařský výzkum v anglické Cambridgi právě u zmíněného Brita (2), dodejme Brita volbou. César Milstein (1927–2002) byl totiž rodilý Argentinec židovské víry, politický exulant z doby Perónovy diktatury.

Až dosud byly protilátky pro výzkum a lékařství připravovány purifikací látky ze zvířete jednoho druhu, injekcí této látky jakožto cizorodé zvířeti jiného druhu, několika-týdenním čekáním na rozvoj jeho způsobilosti odpovědět na tuto imunologickou výzvu, odběrem krve a separací antiséra; průmyslová výroba antisér pro lékařské účely vyžadovala užití větších hospodářských zvířat nebo lidských dobrovolníků (6).

Köhler však přišel k Milsteinovi s vlastní myšlenkou tvorby buněčné linie produkující jedinou čistou protilátkou: chtěl injikovat antigen myši, z její sleziny extrahovat protilátkotvorné lymfocyty s několikadenní životností a fúzovat je s nekonečně se dělicími myelomovými buňkami vypěstovanými v Cambridge pro ten účel *in vitro*; trvalé pokračování tvorby téže čisté protilátky proti injikovanému antigenu ve zkumavce by pak nádorová polovina hybridní buňky – hybridního myelomu – zajistila v dceřiných buňkách. Ačkoli on ani Milstein nebyli o zdaru tohoto experimentu zdaleka přesvědčení, shodli se v názoru, že by se Georges o to měl pokusit (5).

Kolem Vánoc roku 1974 byla první várka lymfocytů imunizovaných myši fúzovaných s myšimi myelomovými buňkami (hybridních myelomů) hotova čelit antigenu. Ve sklepní laboratoři bez oken připravil Köhler tříhodinový test, odešel domů na oběd a vrátil se raději s Claudií jako soucitnou svědkyní možného nezdaru. Věděl, že buňky tvořící protilátky se prozradí příznačným prstencem („halo“) v kultivační půdě, a tuze si přál spatřit je; se zatajeným dechem sáhl po prvních Petriho miskách a k jeho bezmezné radosti tam prstence byly (5)!

Köhler tak v Milsteinově laboratoři s Milsteinovou podporou vynalezl metodu tvorby čistých „monoklonálních“ protilátek (5) v neomezeném množství po neomezenou dobu, vůči antigenu specifických (7), a díky tomu využitelných v lékařské diagnostice nebo k cílení léčebných prostředků na konkrétní tkáň těla (5).

Köhlerův a Milsteinův článek představující metodu neomezené tvorby monoklonálních protilátek obdržela 14. května 1975 redakce londýnského odborného časopisu *Nature*; z nevalného pochopení mimořádného obsahu však publikaci podmínila zkrácením textu na formát dopisu (6). V takto omezeném rozsahu byl příspěvek 26. června přijat a 7. srpna 1975 uveřejněn. Autoři zde vysvětlili problém nedostatečnosti dosavadních zdrojů monoklonálních protilátek předurčené specificty, popsali metodu vývoje nepřetržitých buněčných linií tkáňové kultury pocházejících z fúze myšičího myelomu s buňkami myši sleziny imunizovaného dárce a tvořících protilátky proti ovčím erytrocytům, zmínili také pokusy s fúzí mezi dvěma známými liniemi myšičího myelomu za účelem pochopení exprese a interakcí imunoglobulinových řetězců z rodičovských linií. Závěrem poznamenali, že „takové kultury by mohly být cenné pro lékařské i průmyslové využití“ (Köhler G, Milstein, C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495–497).

Oba autoři si tedy zřetelně uvědomovali hodnotu vynálezu, v následujících letech pak ostatně neustále potvrzovanou rozvojem výroby toxinů i léků užívaných v diagnostice a léčbě nádorů, leukémie i syndromu získaného selhání imunity (8). Komerční význam vynálezu jim však na srdci neležel, a tak si tuto první praktickou metodu masové výroby monoklonálních protilátek nedali patentovat. Příležitosti těžit z tohoto štědrého daru biotechnologii nevyužila ani britská vláda, podporovatelka laboratoře (5), což pozdější ministerská předsedkyně Margaret Thatcherová často kritizovala (6).

## BASILEJ (1976–1984): V MILSTEINOVĚ STÍNU

V dubnu roku 1976 se Köhler z Cambridge vrátil do Basilejského ústavu pro imunologii (2). Pokračoval tam ve studiu syntézy protilátek (6), přičemž svého cambridgeského

vynálezu techniky fúzování buněk užíval jako nástroje k pochopení molekulárních mechanismů a diferenciací buněk tvořících protilátky; komerční využití tvorby monoklonálních protilátek nadále přenechával jiným (6).

V těch letech bydleli Köhlerovi v krajině Claudiina dětství na bádenském břehu Rýna u Basileje při úpatí Černého lesa, nejprve v Lörrachu, později v blízké vsi Efringen Kirchen (9), kde se Georges s dětmi projížděl uličkami na kolečkových bruslích a na polních cestách proháněl svůj malotraktor (4).

Nedlouho po první úspěšné fúzi se v odborném slangu zrodilo krácení názvu „hybridní myelom“ na pohodlnější „hybridom“ a Köhler je ve svých publikacích začal užívat jako jeden z prvních (Köhler G, Hengartner H, Shulman M J. Immunoglobulin production by lymphocyte hybridomas. *Eur J Immunol* 1978; 8 (2): 82–88). Tento novotvar se k malé radosti klasicky vzdělaného Milsteina všeobecně ujal.

Do roku 1980 se technika tvorby monoklonálních protilátek zabydli v laboratořích celého světa (6). S poznáváním důležitosti vynálezu sílil i dojem, že přinejmenším hlavním autorem téhle práce se dvěma podpisy, ale bezešvým textem musí přece být ten známý imunolog Milstein (5); však také roku 1980 udělila Kolumbijská univerzita Cenu Louisy Gross Horwitzové (20 000 dolarů) jen Milsteinovi samotnému za to, že metodu vynalezl „s jedním spolupracovníkem Georgem Köhlerem“ a o rok později Nadace výzkumu rakoviny General Motors odměnila Cenou Alfreda P. Sloana jr. (100 000 dolarů) opět jen Milsteina za techniku, „kterou Dr. Cesar Milstein vyvinul“ (5). Mírný a plachý Köhler na toto přehlížení reagoval roku 1981 zdrženlivě: „Myslím, že jsem v tom byl hnací silou, je ale třeba také popravdě říci, že nikde jinde než v laboratoři Césara Milsteina bych na tento problém nepomyslel a že nikdo jiný než César Milstein by mě ke konání experimentu nepřesvědčil“ (5).

Mladému odborníkovi, jenž podle českého imunologa Františka Fraňka „byl typem vědce spíše uzavřeného, vědomého si svých schopností“ (7), se vyhýbaly prestižní pocty i počátkem 80. let. U nejzasvěcenějších se však už tehdy těšil velké vážnosti, což je patrné z toho, že na pracovním semináři evropských expertů o monoklonálních protilátkách a lymfokinech, pořádaném roku 1983 v Praze Evropským úřadem pro vědeckou spolupráci UNESCO a ČSAV, měl hlavní přednášku (7).

## NEW YORK A STOCKHOLM (1984): PLNÉ UZNÁNÍ

Léta přehlížení a opomíjení jeho přínosu pro pokrok oboru ukončil rok 1984, tehdy totiž cenu Alberta Laskera za základní lékařský výzkum, druhou nejvýznamnější vědeckou poctu vůbec přezdívanou „americká Nobelovka“ (jejíž laureáti mnohdy dříve či později berou i tu švédskou), obdržel v New Yorku americký průkopník výzkumu plazmocytů, plazmocytomů a imunoglobulinů, předchůdce autorů hybridomové techniky Michael Potter (1924–2013) a s ním jeho evropský následovník Milstein a Köhler (5).

A k dovršení všeho téhož roku, dva týdny po odevzdání článku pro *Nature* popisujícího vývoj transgenních myši schopných tvorby autoreaktivních protilátek, aby takto geneticky modifikované myši mohly sloužit jako modely autotolerance (Köhler G, Rusconi S. Transmission and expression of a specific pair of rearranged immunoglobulin  $\mu$  and  $\kappa$  genes in a transgenic mouse line. *Nature* 1985; 314 (6009): 330–334), byli Georges a jeho cambridgeský mentor

César Milstein spolu s bývalým ředitelem Basilejského ústavu pro imunologii Nielsem Kajem Jernem „za teorie týkající se specifčnosti i v vývoji a kontrole imunitní soustavy a za objev principu tvorby monoklonálních protilátek“ podělení každý třetinou Nobelovy ceny za fyziologii nebo medicínu (1).

Ve svých 38 letech nejmladší německý laureát Nobelovy ceny Georges Köhler měl 8. prosince 1984 ve Stockholmu nobelovskou přednášku (Köhler G. Derivation and diversification of monoclonal antibodies. *EMBO J* 1985 Jun; 4 (6): 1359–1365. *Biosci Rep* 1985; 5(7): 533–549). 10. prosince 1984 pak trojici laureátů představil švédskému králi profesor imunologie Královského Karolinského ústavu ve Stockholmu Hans Wigzell na téže slavnosti, kde Nobelovu cenu za literaturu pro nepřítomného českého básníka Jaroslava Seiferta převzala jeho dcera Jana. V prezentační adrese uvedl Wigzell Jerneho jako velkého teoretika imunologie a připomněl zejména tři jeho základní příspěvky k vývoji oboru – teorii tvorby protilátek přirozeným výběrem, teorii původu rozmanitosti protilátek a teorii imunitní sítě; potom popsal příspěvek George Köhlera a Césara Milsteina, kteří spolu v Laboratoři Britské rady lékařského výzkumu v Cambridge objevili metodu získávání monoklonálních protilátek, čímž čistou protilátku učinili široce dostupnou pro experimentální i klinické použití (1).

### FREIBURG IM BREISGAU (1985–1995): ŘEDITEL ÚSTAVU MAXE PLANCKA

Čerstvý laureát Nobelovy ceny Köhler byl ještě téhož roku jmenován profesorem Freiburské univerzity (9) a do freiburského Ústavu Maxe Plancka pro imunobiologii povolán jako ředitel (5). Ani v obležení těmito novými povinnostmi se však nepřestal zabývat výzkumem a zdokonalováním imunologických technik včetně své metodiky tvorby hybridomových buněk, přičemž si udržoval jistou míru odstupu: „Nejsem ochoten pilovat metodu až k její použitelnosti. Záleží mi na tom, aby metoda o sobě fungovala; potom se obracím k jiným věcem“ (9). A tak jako dosud ani teď o rutinu práce na komerčním využití zájem neměl (5). Opakovaně se stavěl proti komercializaci základního výzkumu. Za vyložene nebezpečné označoval rozdělování prostředků na základní výzkum badatelům podle vyhlídek na pozdější praktické upotřebení (9).

### FREIBURG IM BREISGAU (1. 5. 1995): PŘEDČASNÝ KONEC

Roku 1988 začala Německá společnost pro imunologii udělovat cenu nesoucí jméno tehdy teprve 42letého Köhlera (9). O 6 let později byl úspěšný vědec na vrcholu tvůrčích sil

a stále ještě mlád na to, aby začal vážně churavět. Náruživý hráč ping-pongu (3) se však od listopadu 1994 při cvičení a stoupání po schodech zadýchával, rychle se unavoval i při chůzi po rovině. Přednosta freiburské kardiologie prof. Just zjistil výrazné rozšíření srdce, arytmii a hypotenzi; navrhl diagnostickou hospitalizaci, ale Köhler ji odmítl a přijal jen Holterův 24hodinový ambulantní monitor. Když se v prosinci vrátil, Just mu důrazně doporučil katetrizaci levého srdce při hospitalizaci, což Köhler opět odmítl, přistoupil pouze na medikamentózní léčbu a víckrát už se u Justa neukázal; ani při zhoršení obtíží po Novém roce nepřijal zneschopnění a pracoval ve Freiburgu dál.

1. března 1995 volala Claudia jeho kolegovi, že Georges k ránu zemřel (3). Shoda na náhlém selhání srdce (5) při nedovyšetřené srdeční chorobě nebránila v ovzduší obecného úleku šíření nepodložených pověstí, že odmítl údajně navrženou transplantaci srdce, že zemřel na AIDS (3), nebo dokonce že zahynul při požáru laboratoře (8, 10).

### Literatura

1. Frängsmyr T, Lindsten J. (eds). Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1981–1990. *World Scientific Publishing Co.*, Singapore, 1993: 201–206, 227–242.
2. Köhler GJF. Georges J. F. Köhler. In: Frängsmyr T, Lindsten J. (eds.). Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1981–1990. *World Scientific Publishing Co.*, Singapore, 1993: 227.
3. Eichmann K. Köhler's invention. *Birkhäuser Verlag*, Basel – Boston – Berlin, 2006.
4. Anonym. Georges Kohler. In: *Biotechnologists. What is biotechnology?* Dostupné na: [www.whatisbiotechnology.org/index.php/people/summary/Kohler](http://www.whatisbiotechnology.org/index.php/people/summary/Kohler)
5. Wade N. Georges Kohler, 48, Medicine Nobel Winner. *Obituaries. New York Times*, 4. 3. 1995.
6. Anonym. In memoriam Georges Jean Franz Köhler, April 17, 1946 – March 3, 1995. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 1995; 376: 521–522.
7. Franěk F. Lékařství a fyziologie: Nobelovy ceny v r. 1984. *Vesmír* 1985; 64 (2): 76–78.
8. Anonym. *Georges J. F. Köhler*. NNDB tracking the entire world. *Soylent Communications* 2014. Dostupné na: [www.nndb.com/people/542/000132146](http://www.nndb.com/people/542/000132146)
9. Anonym. Curriculum Vitae Prof. Dr. Georges Jean Franz Köhler. *Nationale Akademie Der Wissenschaften Leopoldina*. Dostupné na: [www.leopoldina.org](http://www.leopoldina.org)
10. Anonym. Georges Jean Franz Köhler, Nobel Prize in Physiology or Medicine. *GENI, a Myheritage Company*, 1984. Dostupné na: [www.geni.com/people/Georges-Köhler-Nobel-Prize-in-Physiology-or-Medicine-1984/600000029406456851](http://www.geni.com/people/Georges-Köhler-Nobel-Prize-in-Physiology-or-Medicine-1984/600000029406456851)

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

**MUDr. Pavel Čech**

Kabinet dějin lékařství 3. LF UK  
Ruská 87, 100 00 Praha 10  
e-mail: [pavel.cech@lf3.cuni.cz](mailto:pavel.cech@lf3.cuni.cz)



# Významné životní jubileum prof. MUDr. Zbyňka Hrnčíře, DrSc.



Významné životní jubileum nedávno oslavil profesor Zbyněk Hrnčíř, a to v dokonalé kondici, s obdivuhodným elánem a v plném pracovním nasazení. Vynikající lékař, mimořádný vědec, skvělý učitel a vzácný člověk, o čemž nás všechny předsvědčuje svým každodenním životem.

Zbyněk Hrnčíř se narodil 21. května 1933 v Přerově. Promoval na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity *cum laude* v roce 1957. Svoji profesní dráhu spojil s II. interní klinikou Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové, kde bez přerušení trvale působí od roku 1963 dosud. V rychlém sledu složil I. a II. atestaci z vnitřního lékařství. V roce 1967 obhájil disertační práci („Výskyt a klinický význam revmatoidních faktorů u nereumatických onemocnění a ve stáří“). Habilitoval v roce 1975 („Orgánově nespecifická humorální imunita u klinických modelů“), velký doktorát získal v roce 1981 („Klinická imunologie revmatoidních faktorů“) a profesorem Univerzity Karlovy v oboru vnitřních nemocí se stal v roce 1989.

Profesor Hrnčíř vybudoval mimořádně významné revmatologické pracoviště, založil imunorevmatologickou laboratoř a vytvořil svoji „hradeckou revmatologickou školu“. V letech 1998–2000 byl přednostou II. interní kliniky LF UK a FN Hradec Králové. Dokonale obsáhl vnitřní lékařství v celém rozsahu. Hlavní oblastí jeho odborného zájmu však vždy byla a je revmatologie. Ze zásadních vědeckých prací s významným dopadem pro klinickou praxi je třeba zdůvodnit zejména deskripci a imunochemickou analýzu revmatoidních faktorů IgM kappa (*Neoplasma* 1970), imunoglobuliny hlavních tříd v synoviální tekutině u revmatoidní

artritidy (*Ann Rheum Dis* 1972), první průkaz monoklonálního imunoglobulinu v synoviální tekutině (*Clin Chim Acta* 1972), průkaz pyroglobulinu při latex-fixacním testu ke stanovení revmatoidních faktorů (*Arthritis Rheum* 1979) nebo průkaz časné reverzibility horní jícnové dysfagie u akutně začínající polymyozitidy při i. v. terapii methylprednisolonem (*Arthritis Rheum* 1989). Zásadní bylo vypracování metody tzv. minipulzů methylprednisolonu s uvedením do praxe v českém zdravotnictví (Grant IGA MZ ČR 1991–1994).

Je dlouholetým členem výboru České revmatologické společnosti ČLS JEP (dvě funkční období předsedou: 1993–2001), čestným členem České a Slovenské revmatologické společnosti. Byl členem vědeckých rad Lékařské fakulty UK v Hradci Králové, Masarykovy univerzity v Brně a Univerzity Palackého v Olomouci. Za svoji mimořádnou klinickou, vědeckou i pedagogickou práci získal mnoho významných ocenění.

Profesor Hrnčíř je rovněž úzce spjat s *Časopisem lékařů českých*. Publikoval zde svoji první vědeckou práci (1962), věnovanou Kaplanovu syndromu. V následujících letech pak v ČLČ uveřejnil dalších 45 původních vědeckých prací. Celkem 15 let (1990–2005) byl členem redakční rady časopisu. Jak je pro něj příznačné, i pro *Časopis lékařů českých* pracoval v redakční radě s plným nasazením.

Vážený pane profesore, milý Zbyňku, jménem všech gratulantů, Tvých žáků, spolupracovníků, přátel i jménem svým Ti přeji vše nejlepší, pevné zdraví, hodně štěstí, pohody, spokojenosti a také mnoho dalších pracovních úspěchů. A také Ti přejeme tu tolik obdivuhodnou pozitivní vnitřní energii, se kterou pracuješ ve prospěch naší fakulty, naší nemocnice, a hlavně ve prospěch našich nemocných. Věříme, že ještě mnoho let budeme moci profitovat z Tvých znalostí, zkušeností a moudrosti.

*Ad multos annos!*

**prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.**

II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

# K životnímu jubileu prof. MUDr. Lidky Lisé, DrSc.



V těchto dnech se dožívá významného životního jubilea prof. MUDr. Lidka Lisá, DrSc. Narodila se 8. května 1933 v Jičíně a po ukončení tamějšího Lepařova gymnázia studovala na Fakultě dětského lékařství Univerzity Karlovy (dnešní 2. lékařská fakulta UK) v Praze. Medicínu absolvovala v roce 1957.

Jako sekundární lékařka poté pracovala zprvu na dětském oddělení nemocnice v Trutnově a později na Dětské klinice Vinohradské nemocnice v Praze. Toto pracoviště vedla prof. MUDr. Jiřina Čížková-Pišařovicová, zakladatelka československé pediatrické endokrinologie. Díky ní se Lidka Lisá začala hlouběji zajímat o dětskou endokrinologii. Od roku 1961 pracovala jako sekundární lékařka a od roku 1972 jako odborná asistentka na I. dětské klinice Dětské fakultní nemocnice v Praze. Tam byli jejími učiteli další významní představitelé moderní české pediatrie – prof. MUDr. Josef Švejcar a prof. MUDr. Emil Poláček. Později pracovala pod vedením prof. MUDr. Kamila Kubáta a současně přednášela na Fakultě dětského lékařství UK.

Od roku 1976 působila jako primářka Dětského oddělení Okresní nemocnice v Jičíně a jako okresní pediatr. V roce 1978 se vrátila zpět do Prahy. Jičín však nadobro neopustila. Doposud tu pravidelně ordinuje ve své endokrinologické ambulanci. Pacienti hodnotí její příkladný vstrčivý přístup jak z lékařského, tak i z lidského hlediska. Její empatie a uklidňující mírný hlasový projev jí otevírá cestu k nemocnému dítěti.

Po svém návratu na fakultu v roce 1981 habilitovala a v té době se stala vedoucí endokrinologického oddělení a steroidní laboratoře Fakultní nemocnice Motol. V roce 1989 obhájila doktorskou práci (DrSc.) na téma „Poruchy sexuální diferenciace“. V roce 1993 byla jmenována profesorkou 2. lékařské fakulty UK. V letech 1993–2012 působila rovněž v Endokrinologickém ústavu, kde významně přispívala k diagnostice a léčbě endokrinopatií u dětí a adolescentů a díky svému zaměření úzce spolupracovala s laboratoři. V letech 1990–2004 byla vedoucí redaktorkou časopisu *Československá pediatrie*.

Od 60. let prof. Lisá publikovala přes 150 článků v českých a zahraničních časopisech. Věnovala se funkčním testům v endokrinologii, zavádění nových vyšetřovacích metod, úloze hydroxyprolinu, poruchám růstu a obezitě v dětství a dospívání. Nicméně centrem jejího zájmu byly dlouhodobé poruchy pohlavní diferenciace a vrozený adrenogenitální syndrom. V posledních letech se podílela na mezinárod-

ních studiích věnovaných pohlavnímu vývoji, které byly publikovány v prestižních periodikách endokrinologických (*J Clin Endocrinol Metab*) a pediatrických (*Pediatrics*). Připravila k vydání řadu odborných monografií, např. „Vrozený adrenogenitální syndrom“, „Vrozená adrenální hyperplazie“, „Obezita v dětském věku“ (ed. s J. Pařízkovou), „Vývoj dítěte a jeho úskalí“, „Poruchy funkce gonád“, „Poruchy sexuální diferenciace“. Svůj obor, dětskou endokrinologii, prezentuje na četných domácích i zahraničních kongresech. Není ovšem jenom skvělou lékařkou a uznávanou badatelkou v endokrinologii. Ve své publikaci „Úsměvná pediatrie“ jako zkušená dokumentaristka s úsměvem popisuje historiky ze své medicínské a pedagogické praxe a vzpomíná na své učitele a spolupracovníky.

Za její práci se jí dostalo řady ocenění. Je nositelkou Zlaté medaile 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, čestnou členkou Slovenské pediatrické společnosti, České endokrinologické společnosti ČLS JEP a České obezitologické společnosti ČLS JEP. V roce 2015 obdržela cenu Aloise Kopeckého a rok poté ocenění Společnosti pro výživu. Před 10 lety obdržela Cenu města Jičína, která je udělována významným osobnostem. Od roku 1996 byla členkou Národní rady proti obezitě při Ministerstvu zdravotnictví České republiky. Je rovněž dlouholetou členkou výboru sekce pediatrické obezitologie České obezitologické společnosti ČLS JEP.

Prof. Lisá je velkou čtenářkou, zvláště se zaměřuje na literaturu faktu z oblasti dějin, biografii a přírody. Jejím velkým zájmem je též hudba, se kterou začala již jako dítě hrou na housle (učil ji hudebník z Petrohradské filharmonie, který emigroval do Jičína). Ve 12 letech utrpěla úraz malíčku, a tak ve hře na housle nepokračovala. Láska k hudbě ji však provází celý život. Je pravidelnou návštěvnicí abonentních koncertů České filharmonie. Pravidelně též navštěvuje výstavy výtvarného umění. Věnuje se i přírodě, v Jičíně má velkou zahradu, kde pěstuje hlavně květiny. Celý život lyžovala, dodnes občas vyrazí na běžkách, velkou zálibou je jí i plavání. Tato pestrost a všestrannost zájmů je obdivuhodná především vzhledem k rozsahu jejích klinických i výzkumných aktivit. Navíc má dvě úspěšné děti, syn je lékařem a dcera právnickou. Rodina jí přináší i spoustu radosti ze čtyř vnuků.

Vážená paní profesorko, milá Lidko, dovoluji, abychom Ti poděkovali nejen za vše, co děláš pro dětskou endokrinologii a obezitologii, i za cenné rady, které nám poskytuješ, ale především však za přátelství, jehož si tolik vážíme. Do dalších let Ti přejeme i za Tvé spolupracovníky na Endokrinologickém ústavu pevné zdraví, stále onu duševní svěžest a mnoho radostných chvil s vědou, pacienty, rodinou a přáteli.

**prof. MUDr. Jana Pařízková, DrSc.**  
**doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.**  
Endokrinologický ústav, Praha

# Prof. MUDr. Jindřich Mourek, DrSc., devadesátiletý



Před 65 lety, 1. března 1953, nastoupil do Fyziologického ústavu Fakulty všeobecného lékařství Univerzity Karlovy pětadvacetiletý lékař MUDr. Jindřich Mourek. Pocházel z lékařské rodiny, jeho otec (mimořádně také Jindřich) byl chirurg, později primář chirurgického oddělení a ředitel nemocnice v Kroměříži, kam se rodina přestěhovala z Bohumína v roce 1938 po obsazení tohoto území Polskem. Nebylo tedy divu, že se mladý Jindřich rozhodl jít ve sto-

pách svého otce a v roce 1947 nastoupil na Lékařskou fakultu Karlovy Univerzity v Praze. Po promoci se však na rozdíl od svého otce nevydal na dráhu klinika, ale rozhodl se (a jak jeho bohatý a úspěšný profesní život prokázal, tak správně) pro dráhu vysokoškolského učitele a vědeckého pracovníka.

Vždy byl a stále zůstává velmi oblíbeným přednášejícím. Jeho přednášky z fyziologie patřily k těm nejlepším na lékařské fakultě – nejen že učily budoucí lékaře chápat fungování lidského těla, ale často přesahovaly do filozofické roviny, což posluchačům přinášelo možnost chápat logiku vědeckého přístupu k medicíně. Obdobně skvěle postavená a neméně oblíbená jsou dodnes jeho odborná sdělení na vědeckých setkáních, a to nejen v oboru fyziologie, ale v celém spektru neurověd a také ve zdánlivě odlehlejších oborech, jako je například neonatologie.

Pana profesora Mourka si však nelze představit bez vědecké práce, která byla a je nedílnou součástí jeho profesního života a možná ještě lépe řečeno celé jeho osobnosti. Jeho badatelská práce byla po řadu let zaměřena na studium biochemických aspektů vývoje centrálního nervového systému a na ovlivnění tohoto vývoje, zejména v jeho nejranějších fázích, různými faktory, jako např. hypoxií nebo hladověním. Výsledky jeho výzkumné práce vyvolaly zaslouženou pozornost v mezinárodní vědecké komunitě a díky tomu byl už od konce 50. let zván k vědecké spolupráci na prestižní zahraniční pracoviště. Jeho vědecké pobyty u prof. Gajdy v Bělehradě, prof. Scherrera v Paříži nebo prof. Himwiche v Illinois přinesly nejen originální výsledky, ale umožnily rozvoj kontaktů s významnými vědeckými pracovníky a znamenaly další pozvání na vědecké a přednáškové pobyty do řady různých zemí. Od 80. let se pak profesor Mourek zaměřil na výzkum významu mastných kyselin pro zdárný postnatální vývoj organismu a jeho zdravotní stav. Počet jeho výukových i odborných textů, vědeckých článků i jejich rozsáhlý citační ohlas v mnohém hovoří sám za sebe.

Ani po odchodu do důchodu neopustil profesor Mourek Fyziologický ústav a 1. lékařskou fakultu UK. Zůstává stále plnohodnotným představitelem moderní lékařské fyziologie, kterou reprezentuje mimo jiné ve vědecké radě fakulty. Svým nebývale širokým všeobecným rozhledem, pedagogickými dovednostmi, pracovitostí a vědeckou poctivostí zůstává a – jak všichni doufáme – ještě dlouho bude velkým vzorem pro nás všechny.

**prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc., MBA**  
Fyziologický ústav 1. lékařské fakulty UK



Radost z jízdy



# BMW RENOCAR LÉKAŘŮM...

**BMW SE ZVÝHODNĚNÍM 403.990 Kč.\***

**VYZKOUŠEJTE NA 72 HODIN ZDARMA.**

**BMW RENOCAR** Praha - Čestlice | Brno - Slatina

Více o nabídce na [www.renocar.cz/lekari](http://www.renocar.cz/lekari)

\*BMW 320d xDrive Gran Turismo, nabídka platí do odvolání