Otázky ke státní zkoušce z Vnitřního lékařství IV, 11. a 12. semestr Všeobecného lékařství akademického roku 2022/2023

I.Kardiologie

1. Neinvazivní vyšetřovací metody v kardiologii
2. Invazivní vyšetřovací metody v kardiologii
3. Zástava oběhu a kardiopulmonální resuscitace
4. Kardiogenní šok
5. Sick sinus syndrom; syndrom dráždivé karotidy
6. Atrioventrikulární blokády
7. Supraventrikulární tachykardie (mimo fibrilace a flutteru síní, síňové tachykardie)
8. Fibrilace a flutter síní, síňová tachykardie
9. Komorová arytmie
10. Esenciální hypertenze
11. Sekundární hypertenze
12. Fyzikální vyšetření srdce
13. Ateroskleróza a její rizikové faktory
14. Ischemická choroba srdeční (etiologie, patogeneze a klasifikace)
15. Chronické srdeční selhání
16. Angina pectoris stabilní
17. Angina pectoris nestabilní
18. Akutní srdeční selhání
19. Akutní infarkt myokardu a jeho komplikace
20. Léčba infartku myokardu
21. Vrozené srdeční vady v dospělosti
22. Mitrální stenóza a mitrální insuficience
23. Aortální stenóza a aortální insuficience
24. Endokarditidy
25. Myokarditidy
26. Kardiostimulace, implantabilní defibrilátory
27. Kardiomyopatie
28. Perikarditidy
29. Onemocnění aorty
30. Plicní embolie a tromboembolická nemoc
31. Plicní hypertenze (primární, sekundární a cor pulmonale chronicum)
32. Onemocnění žilního systému
33. Ischemická choroba končetin
34. Synkopa

II.Pneumologie

35. Bronchologické metody a intervenční pneumologie, zobrazovací metody v pneumologii
36. Idiopatické intersticiální pneumonie; Hypersensitivní pneumonie; Systémová onemocnění pojiva s postižením plic
37. Oportunní infekce plic u imunokompromitovaných jedinců
38. Alveolární krvácení a vzácná infiltrativní onemocnění; Eosinofilní plicní onemocnění; Lymfangioleiomyomatóza; Poléková postižení plic
39. Tuberkulóza; Netuberkulózní mykobakteriózy
40. Chronická obstrukční plicní nemoc
41. Asthma bronchiale
42. Respirační insuficience, klasifikace, diagnostika, terapie
43. Virová infekce plic; Bakteriální pneumonie a plicní absces; Ventilátorové pneumonie
44. Chřipka (influenza), COVID-1 infekce
45. Sarkoidóza
46. Biologická léčba v pneumologii

47. Bronchiektázie, cystická fibróza
48. Pneumotorax – diagnostika a terapie
49. Plicní onemocnění v souvislosti s pracovním prostředím a vnějšími vlivy
50. Maligní nádory plic a průdušek
51. Onemocnění pleury a mediastina – Výpotek, chylothorax; hemothorax, fibrothorax
52. Onemocnění pleury a mediastina – Nádory pleury; Mediastinální nádory a cysty; Pneumomediastinum a mediastinitis
53. Kouření tabáku, rizika, terapie, prevence
54. Poruchy dýchání ve spánku
55. Terapie respiračního selhání
56. Záněty dolních dýchacích cest (laryngitida, tracheitida, bronchitida, bronchiolitida) a bronchiektázie
57. Transplantace plic
58. Funkční a zátěžová vyšetření v pneumologii
59. Invazivní a neinvazivní plicní ventilace

III.Gastroenterologie

60. Vyšetřovací metody chorob trávicí trubice
61. Vyšetřovací metody u chorob slinivky břišní, žlučníku, žlučových cest
62. Choroby jícnu
63. Motorické poruchy jícnu, divertikly a záněty jícnu, hiátové hernie
64. Žaludeční dyspepsie, akutní i chronická gastritida a gastropatie
65. Peptický vřed žaludku a duodena
66. Nádory žaludku
67. Akutní virové hepatitidy (typy A-E a ostatní virové infekc)
68. Malabsorpční syndrom
69. Idiopatická proktokolitida, Crohnova nemoc a méně obvyklé kolitidy
70. Dráždivý tračník, divertikulóza tlustého střeva a megakolon
71. Nádory tlustého střeva a konečníku
72. Akutní pankreatitida
73. Chronická pankreatitida
74. Nádory slinivky břišní
75. Vyšetřovací metody u chorob jater
76. Patogeneza ikteru a jeho klinické typy
77. Portální hypertenze a ascites
78. Jaterní selhání (hepatální encefalopatie a hepatorenální syndrom)
79. Chronické hepatitidy a jaterní granulomatózní procesy
80. Jaterní cirhóza včetně primární biliární cirhózy
81. Alkoholické postižení jater (alkoholická steatóza, hepatitida a alkoholická cirhóza)
82. Postižení jater toxické a polékové, u hemochromatózy, Wilsonovy choroby, porfyrie a v těhotenství (včetně HELLP syndromu)
83. Nádory jater, žlučníku a žlučových cest
84. Cholecystolitiáza a choledocholitiáza, cholecystitida a cholangitida
85. Postcholecystektomický syndrom, stenóza Vaterovy papily a dyskinéza žlučových cest

IV.Poruchy metabolismu a výživy

86. Poruchy acidobazické rovnováhy a hydratace, jejich léčba
87. Poruchy elektrolytového hospodářství a její léčba
88. Porucha metabolizmu purinů, dna a ostatní krystaly indukované artritidy
89. Podvýživa, poruchy z nedostatku vitaminů a stopových prvků
90. Hyperlipoproteinémie a dyslipoproteinémie (klasifikace,diagnostika, léčba)
91. Amyloidóza (AL a AA)
92. Metabolický syndrome

V.Hematologie a transfuzní lékařství

93. Vyšetřovací metody v hematologii
94. Anémie chronických chorob
95. Anémie z nedostatku železa
96. Anémie z nedostatku vit. B12 a kyseliny listové
97. Anémie hemolytické (dědičné a získané hemolytické anémie)
98. Akutní leukémie
99. Myelodysplastický syndrom
100. Mnohočetný myelom a monoklonální gamapatie nejasného významu
101. Chronická myeloidní leukémie
102. Chronická lymfatická leukémie a vlasatobuněčná leukémie
103. Hodgkinův lymfon
104. Nehodgkinské lymfomy
105. Ph-negativní chronické myeloproliferativní nemoci
106. Trombofilní stavy (vrozené a získané)
107. Antikoagulační terapie – základní principy, postup před operačním výkonem
108. Krvácivé stavy z destičkových příčin, mikroangiopatické syndromy
109. Krvácivé stavy z nedostatku plazmatických faktorů (vrozené a získané koagulopatie)
110. Febrilní neutropenie, sepse a septický šok u hemato-onkologických pacientů
111. Zásady účelné hemoterapie, rizika transfuzní terapie
112. Doporučené postupy pro podání transfuzních přípravků, potransfuzní reakce

VI.Nefrologie

113. Vyšetřovací metody v nefrologii
114. Dědičná onemocnění ledvin (polycystická choroba autozomálně dominantního typu, nemoci kolagenu IV typu, renální tubulární acidóza)
115. Nefrotický syndrom
116. Akutní glomerulonefritida a rychle progredující glomerulonefritidy
117. Chronické glomerulonefritidy
118. Sekundární glomerulopatie (diabetická nefropatie, amyloidóza ledvin, postižení ledvin u systémových chorob pojiva)
119. Infekce močových cest a akutní intersticiální nefritida (akutní pyelonefritida)
120. Chronické tubulointersticiální nefritidy a nemoci tubulů
121. Urolitiasa
122. Nádory ledvin a vývodných močových cest
123. Ledviny a hypertenze, cévní onemocnění ledvin
124. Akutní selhání ledvin
125. Chronické selhání ledvin a uremický syndrom
126. Metody očišťování krve (extrakorporální hemodialýza, peritoneální dialýza, kontinuální metody, hemoperfuze a plasmaferéza)
127. Transplantace ledvin

VII. Revmatologie

128. Vyšetřovací metody v revmatologii
129. Systémový lupus erytematodes a antifosfolipidový syndrom
130. Systémová sklerodermie, Sjögrenuv syndrom
131. Vaskulitidy malých cév
132. Vaskulitidy velkých cév
133. Revmatoidní artritida a juvenilní idiopatická artritida
134. Spondyloartritidy (axiální spondyloartritidy, psoriatrická artritida, reaktivní artritida, enteropatické spondyloartritidy)
135. Infekční artritidy
136. Revmatická horečka

137. Mimokloubní revmatismus
138. Idiopatické myozitidy (dermatomyozitida, polymyozitida)
139. Primární a sekundární imunodeficience

VIII.Endokrinologie

140. Vyšetřovací metody v endokrinologii
141. Diabetes mellitus (patofyziologie, diagnostika a klasifikace)
142. Léčba diabetes mellitus
143. Akutní komplikace diabetes mellitus (diagnostika a léčba)
144. Chronické komplikace diabetes mellitus
145. Struma a zánety ŠŽ
146. Hypothyreosa
147. Hyperthyreosa
148. Nádory štítné žlázy
149. Choroby príštítných telísek
150. Choroby dřeně nadledvin
151. Hypofunkční syndromy kůry nadledvin
152. Hyperfunkční syndromy kůry nadledvin
153. Hypopituitarismus
154. Hyperfunkce hypofýzy
155. Diabetes insipidus
156. Metabolické kostní nemoci
157. Endokrinně aktivní tumory GIT

IX.Dif.dg.

158. Dif. dg. hepatomegálie
159. Dif. dg. proteinurie
160. Dif. dg. kašle a hemoptýzy
161. Dif. dg. hematurie
162. Dif. dg. bolestí a otoků kloubů
163. Dif. dg. splenomegalie
164. Dif. dg. poruch vědomí
165. Dif. dg. dušnosti
166. Dif. dg. krvácení do horní části trávicího traktu
167. Dif. dg. ikteru
168. Dif. dg. bolestí páteře, zad a bederní krajiny
169. Dif. dg. horečnatých stavů
170. Dif. dg. zvýšených zánětlivých ukazatelů (CRP, FW, prokalcitonin, IL-6)
171. Dif. dg. průjmu
172. Dif. dg. obstipace
173. Dif. dg. edémových stavů
174. Dif. dg. bolestí břicha
175. Dif. dg. příčin obesity
176. Dif. dg. polyglobulie
177. Dif. dg. váhového úbytku
178. Dif. dg. zvýšené krvácivosti
179. Dif. dg. bolestí na hrudi
180. Dif. dg. změn na EKG
181. Dif. dg. leukocytózy a leukopenie
182. Dif. dg. anemií
183. Dif. dg. kožních a slizničních změn u interních chorob
184. Dif. dg. krvácení do dolní části trávicího traktu
185. Dif. dg. poruch polykání
186. Dif. dg. očních změn u interních chorob
187. Dif. dg. poruch srdečního rytmu
188. Dif. dg. uzlinového syndromu

1. Neinvazivní vyšetřovací metody v kardiologii

Neinvazivní zobrazovací metody srdce

- slouží ke studiu morfologie a fce srdce
- patří zde:
  - **echokardiografie**
    - založena na vysílání zvukového vlnění do tkání – tj. vyšetření srdce UZ
    - sonda vysílá signály → od akustických rozhraní a tkáňových struktur se odráží zpět → přijímání signálů
    - u pohybujících se objektů využívá Dopplerova jevu
    - umožňuje identifikovat rychlost a směr krevního toku → vyhodnocení hemodynamických parametrů
    - hodnocení: morfologie i fce srdečních struktur, proudění krve a vlastnosti srdečních tkání
    - typy: transtorakální (přes hrudní stěnu), transezofageální (kvalitnější, přes jícen), intrakardiální (sonda zavedena cévami do srdečních oddílů, pro monitoraci a vedení jiných katetrizačních výkonů)
    - indikace: podezření na organické onemocnění srdce, SS, arteriální a plicní hypertenze, manifestace ICHS, šelesty, arytmie, infekční endokarditida, perikardiální onemocněním, …
    - způsoby zobrazení:
      - jednorozměrné ECHO – využíván M-mode (motion) – pozadí se posunuje → nepohyblivé struktury tvoří horizontální linky (stěna komory), pohyblivé struktury tvoří křivky s opakujícími se tvary
      - dvourozměrné ECHO – paprsky v 1 rovině ve výseči 90° → získám anatomický řez v několika zákl. projekcích – vhodné pro hodnocení poruch kontraktility, rozměrů a morfologie chlopní
      - pulzní doppler – vlny vysílány v krátkých pulzech, pak čas pro přijímání vln (dle omezení času různá vyšetřovací okna – tj. vyšetřovací hloubky), k hodnocení rychlosti a charakteru proudění
      - kontinuální doppler – 1 krystal pořád přijímá, 2. vysílá
      - barevné mapování krevního proudu (CFM) – k sondě červeně, od sondy modře; rychlejší znamená světlejší, turbulence přidává žlutou a zelenou
    - zátěžové ECHO – dynamická nebo farmakologická zátěž (dobutamin, atropin), pro odhalení hypokineze
  - **metody nukleární medicíny – nukleární kardiologie**
    - využívá otevřených radioaktivních zářičů k vyšetření hl. ICHS
    - metody:
      - perfúzní scintigrafie – vyšetřuje mikroperfuzi (X koronarografie), sledujeme γ záření iv podaného RF (99mTc-MIBI) při zátěži a v klidu, posuzována rezerva koronárního průtoku (tj. dopad koronární stenózy na dodávku krve do srdeční tkáně v klidu a na vrcholu zátěže)
      - vyšetření viability – zjištění benefitu z revaskularizace – největší u ischemizovaného, ale stále viabilního myokard (tj. hibernovaný myokard, který přešel na anaerobní glykolýzu), pomocí 18- FDG (v jizvě se nevychytává) → PET obraz
      - vyšetření inervace myokardu – pomocí 123I-MIBG (podobný NA) → vychytání v adrenergním systému myokardu - ↓ zobrazení srdce při selhávání LK
      - radionuklidová ventrikulografie – pomocí 99mTc značených ery → gated SPECT (s EKG synchronizací) → stanovení EDV, ESV, ejekční frakce, poruch regionální motility
      - radionuklidová angiokardiografie – detekce zkratových vad (přesnější než ECHO)
      - scintigrafie plic – při podezření na PE (mismatch ventilace a perfuze) - perfúzní (mikroembolizace značeným makroagregátem albuminu) a ventilační scintigrafie (dýchání radioaktivního plynu)
  - **CT**
    - používá se multidetektorové CT – tvořeno rotující rentgenkou a paralelními pásy detektorů
    - vhodný EKG gating – sběr dat synchronizovaný se srdeční činností
    - iv aplikace jodové kontrastní látky (u polyvalentní alergiků aplikace kortikoidů)
    - využití:
      - CTA plicnice – u PE, zobrazí i plicní parenchym
      - CTA aorty – u aneuryzmatu, disekce, pseudoaneuryzmat, transekcí, penetrujících plátů
      - CT srdce – morfologie i kinetika, zobrazení VVV před KCH operací, vyšetření před ablací FiS (nutno zobrazit L síň a odstupy plicních žil)
      - CT koronarografie – horší rozlišení (X klasické koronarografii), dobře rozliší tvrdý (stabilní) plát a měkký (nestabilní) plát, dobré posouzení bypassů a anomálií koronárních arterií

- **MR**
  - nižší rozlišovací schopnost než CT, ale tkáně posoudí kvalitněji, morfologicky i fčně
  - synchronizace s EKG, provádění při zadržení dechu
  - indikace: posouzení viability při chronické ICHS, arytmie (hledáme arytmogenní substrát), neischemické postižení myokardu, …
- **RTG –** pro určení srdečního stínu, při předozadní a šikmé projekci
- **zátěžový test**
  - pomocí bicyklového ergometru
  - cíl: reakce srdce na zátěž
  - indikace: dif. dg. bolesti na hrudi, palpitace, synkopa, testování kardiální rezervy
- **head-up tilt test**
  - test na nakloněné rovině
  - indikace: synkopa nejasné etiologie – podezření na neurokardiogenní vazovagální synkopu
- **EKG –** viz ot. 36D

+ ANAMNÉZA !

2. Invazivní vyšetřovací metody v kardiologii

Neinvazivní metody

- anamnéza, fyzikální vyšetření, EKG, TTE (transthorakální echokardiografie), Laboratorní vyš., Nukleární kardiologie (perfuze, funkce, viabilita, inervace myokardu), perfuzně-ventilační scintigrafie (dg. PE), CT a MRI, head-up-thilt-test, holterovské EKG, zátěžová ECHO/EKG/MRI

Invazivní metody

1. KATETRIZAČNÍ METODY
= diagnostické či léčebné metody prováděné pomocí katetrů zavedených k srdci přes cévy
a) levostranná katetrizace = arteriální přístup: přes ***a. femoralis*** nebo ***a. radialis***
b) pravostranná katetrizace = žilní přístup: přes ***v. jugularis, v. subclavia*** nebo ***v. femoralis***

- provádíme ji obvykle pod **skiaskopickou kontrolou** (u pravostranné, lze pomocí Swanova-Ganzova katetru i u lůžka bez RTG)
- katetry se zavádí **Seldingerovou** katetrizační metodou (jehla – skrz ní vodič – vytáhnu jehlu – po vodiči katetr – vytáhnu vodič)

Co lze zjistit a provést:
1. tlak v **srdečních oddílech** či v okolních **velkých cévách** → tím můžeme např. spočítat tlakový gradient u AoS (tlak v LK vs. tlak v aortě) či u MiS (PAWP vs. tlak v LK)
2. tlak v zaklínění (PAWP = Pulmonary Artery Wedge Pressure) = odpovídá **tlaku v LS** (není-li obstrukce plicních žil) a nemá-li P mitrální stenózu, tak i **plnícímu tlaku = End-Diastolickému tlaku (EDP) LK**
- dělá se to pomocí ***Swanova-Ganzova katetru*** (obr. níže), který má na konci balónek. Zavede se přes žilní přístup do PS → nafoukne se balónek → nechá se po proudu krve zaplavat do PK a pak až do menší větve plicnice, kterou ucpe – tam se zaklíní a tím dojde k **vyrovnání tlaků mezi plicními kapilárami a LS** (tento tlak odpovídá PAWP)

↑PAWP = všechny příčiny postkapilární PH:	LSS (systolické i diastolické) – ↑PAWP zde vlastně odpovídá ↑EDP vady Mi ch, Ao ch (u MiS, dle mě není ↑EDP v LK, ale je ↑tlak v LS) hKMP, rKMP (dilatační zase vede k LSS, takže vlastně taky) P-L srdeční zkraty konstriktivní perikarditida hypervolemie
↓PAWP:	hypovolemie plicní venookluzivní choroba masivní PE

+ můžeme měřit **plicní vaskulární rezistenci** (ta je „↑" u prekapilární PH a „N" u postkapilární PH) + můžeme **testovat vazoreaktivitu plicních cév** (na základě toho odlišujeme vazoreaktivní PAH (v terapii lze BCC) a non-vazoreaktivní PAH (v terapii nepomůžou BCC → podáváme riociguat)

3. odebrat krev na vyšetření krevních plynů
4. vstříknutí KL: **a) koronarografie** → zobrazí stenózu/uzávěr koronární tepny
b) ventrikulografie → zobrazí velikost, pohyblivost, EF a regurgitaci z LK do LS = MiR
c) posouzení nedomykavosti → nastříkneme KL do PK/LK/aorty/plicnice a posuzujeme regurgitace
5. snímání elektrické aktivity srdce a **stimulace myokardu elektrickými impulzy = elektrofyziologické vyšetření**
6. srdeční biopsie
7. intervence na srdci (PCI, TAVR = Transcatether Aortic Valve Replacement, srdeční vady)
8. intrakardiální USG, vstřikování léků či barviv

Indikace srdeční katetrizace:
a) Selektivní koronarografie
- představuje nejčastější katetrizační výkon, často se kombinuje s **levostrannou ventrikulografií** (ta slouží k posouzení velikosti, pohyblivosti, EF a regurgitace LK)
Indikace: **diagnostika aterosklerotického postižení** koronárních tepen (např. STEMI, NSTEMI, nestabilní AP) → na základě toho indikujeme PCI
- stenóza se projeví jako defekt v náplni (významná stenóza = zúžení lumen o více než 50 %)

b) Katetrizační vyšetření chlopenních vad

a) pro posouzení **nedomykavosti** – nastříkneme kontrastní l. do PK, LK, aorty či plicnice → hodnotíme regurgitaci
b) pro posouzení **stenózy** – měříme tlakový gradient = rozdíl tlaků před a za chlopní
- v případě **aortální stenózy** měříme tlak v LK a aortě
- v případě **mitrální stenózy** měříme tlak v zaklínění (PAWP) a dTK v LK

interpretace: čím větší je gradient, tím těsnější je stenóza, ale POZOR je to nutné brát v souvislosti s MSV, protože při ↓MSV (např. začalo-li již srdce selhávat) ten rozdíl tlaků nebude tak velký

c) Hodnocení přítomnosti a stupně plicní hypertenze

plicní hypertenze = MAP v plicnici **nad 25 mmHg** (MAP: **lehká** 26 – 35 mmHg , **střední** 36 – 45 mmHg, **těžká** 46 a víc mmHg)
- PAWP nám odliší postkapilární plicní hypertenzi (u ní je ↑PAWP, ale N plicní vaskulární rezistence) a prekapilární (N PAWP, ale je ↑ plicní vaskulární rezistence)

prekapilární: CHOPN, IPP, pneumokoniózy, sarkoidózy, chronická (sukcesivní) PE, vaskulitidy plicních cév
postkapilární: LSS (↑plnící tlak je příznakem LSS), AoS/MiS, hKMP/restriktivní KMP, konstriktivní perikarditis

d) Monitorování P na JIP

- pomocí Swanova-Ganzova katetru se u kriticky nemocných P měří PAWP, MSV, konc. krevních plynů → to vše umožňuje rychlejší diagnostiku oběhových změn s cílenou léčbou

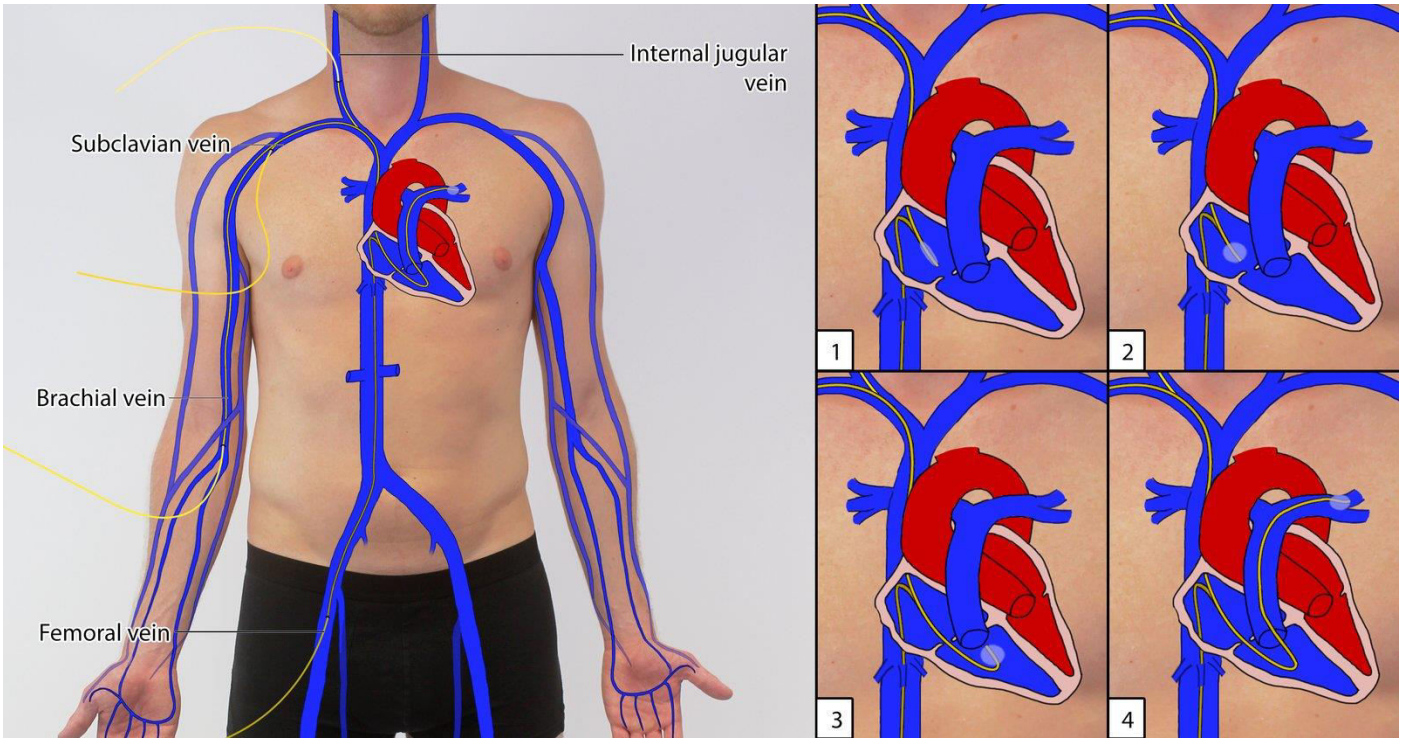
e) Elektrofyziologické vyšetření

- pro určení přesné **lokalizace arytmií** (tachyarytmií?) a jejich **terapii katetrovou ablací**

2. TRANSEZOFAGEÁLNÍ ECHOKARDIOGRAFIE (TEE)

- je indikována tam, kde si nevystačíme s TTE
- výhodou je kvalitnější obraz (nejsou tam žebra)

př. **při kardiochirurgických výkonech, vegetace na chlopních, zobrazení trombu v oušku LS, vyloučení zkratové vady**



3. Zástava oběhu a kardiopulmonální resuscitace

Kardiopulmonální resuscitace

- soubor úkonů vedoucích k obnově nebo alespoň podpoře zákl. živ. fcí (krevní oběh a ventilace)
- primární zástava oběhu
  - vede do15s k bezvědomí (v důsledku vyčerpání O_2 v bkách kůry mozkové), 60-90s přetrvává gasping (míšní reflex, ↑ žilní návrat a srdeční výdej), do 2min zástava dechu (
  - příčiny: AIM, arytmie, plicní embolie, CMP, kraniocerebrální poranění, úraz el. proudem, velká ztráta krve, anafylaxe, hypo-/hyperkalémie, …
- primární zástava dechu
  - vede do 2min k bezvědomí a do 4min přes hypoasystolii k asystolii (tzn. hypoxická náhlá zástava oběhu)
  - za 5min ireverzibilní poškození mozku
  - častěji u dětí
  - příčiny: aspirace cizího tělesa, broncho-/laryngospazmus, edém laryngu, otravy, zhoršení probíhajícího plicního onemocnění, nervosvalové poruchy (myastenia gravis, polio) …
- dělení:
  - **základní** (basic life support = BLS) – bez specializovaného vybavení kromě AED
  - **rozšířená** (advanced life support = ALS) – kvalifikovaní zdravotníci s využitím pomůcek a léků
  - **TANR** = telefonická asistence neodkladné resuscitace
- kontraindikace KPR: neléčitelné onemocnění, příliš dlouhá zástava (nad 15-20min), přítomné jisté známky smrti
- známky smrti:
  - **časné jisté známky smrti:** Tonelliho zkouška (tlak prstu na oční bulbus vyvolá nestejnoměrnou deformaci zornic, 2 prsty oválná deformace a 3 prsty trojhranná), posmrtné skvrny, ztuhlost, chlad, zasychání spojivky a zkalení rohovky
  - **pozdní jisté známky smrti:** hnilobný rozpad
- ukončení ALS: žádné zlepšení po > 30min
- etiologie: **KAATTILEX SH – K**ardiální (80%, hl. dospělí), **A**sfyxie (85%, hl. děti), **A**nafylaxe, **T**onutí, **T**rauma, **I**ntoxikace **L**éky, **EX**sanguinace, **S**epse, **H**ypotermie
- pro přežití jedince – rozhodující obnovení aerobního metabolismu glu v mozku, než dojde ke vzniku nevratných změn a následně ztrátě ostatních fcí organismu jako celku

Základní KPR dospělých

- postup: POZNEJ (vědomí a dýchání) → VOLEJ → DĚLEJ (30:2, 100/min, 4-5cm, zapnout AED)
- při dýchání z úst do úst nutno stisknout nos ukazovákem a palcem
- cizí těleso z dých. cest odstraňováno opakovanými údery do zad, při neúspěchu prudkou kompresí epigastria (Heimlichův manévr – nedělat u bezvědomého)
- po obnovení normálního dýchání → uložení do stabilizované = zotavovací polohy – nutno neustále sledovat dech!!
- **AED = automatický externí defibrilátor** – má být použitý ihned, jakmile je dostupný, nutno masírovat při nabíjení, po výboji nutno pokračovat v masáži a ventilaci další 2min, až poté kontrola ventilace a rytmu
- pokud více zachránců → střídat po 1-2min

Rozšířená KPR dospělých

- hl. rozdíl – použití pomůcek (dých. vak = Ambu-vak, pomůcky na zajištění dých. cest, mechanizovaná masáž, defibrilátor) a léků
- zdravotník zjišťuje i přítomnost pulzu na velkých tepnách (nejčastěji na karotidách) – pokud tep přítomný, hmatám a. radialis – pokud tep přítomný, tak TK > 60mmHg
- **POPOKATEPETL – PO**soudit (vědomí, dýchání, oběh, vnitřní prostředí, anatomické systémy), **PO**dpořit (ABC), korekce **KA**rence (anemický syndrom, koagulopatie, vnitřní prostředí), **TEPL**ota (tepelný komfort)
- princip ABCDE
  - ~~**A** (Airways) + **B** (Breat~~hing)
    - možnosti zajištění dých. cest: Ambu-vak a obličejová maska, vzduchovod (zabrání zapadnutí jazyka, ústní a nosní), laryngeální tubus (2 obturační balónky, mezi kterými boční otvory pro ventilaci), laryngeální maska, orotracheální intubace
    - zlatý standart: **orotracheální intubace** – možná ventilace bez přerušení nepřímé srdeční masáže, zabrání i aspiraci, možná cesta aplikace léků, DF 10-12dechů/min
    - polohu OTI nutno ověřit poslechem pomocí fonendoskopu a kapnometrií
    - pozn. ústní vzduchovod – délka od ústního koutku pod úhel mandibuly
    - pozn. nosní vzduchovod – délka od hrotu nosu k ušnímu lalůčku
    - objem 1 dechu – 6-7ml/kg, využití vysokoprůtokové oxygenace (až 10l) při primární asfyxii začít 5vdechy

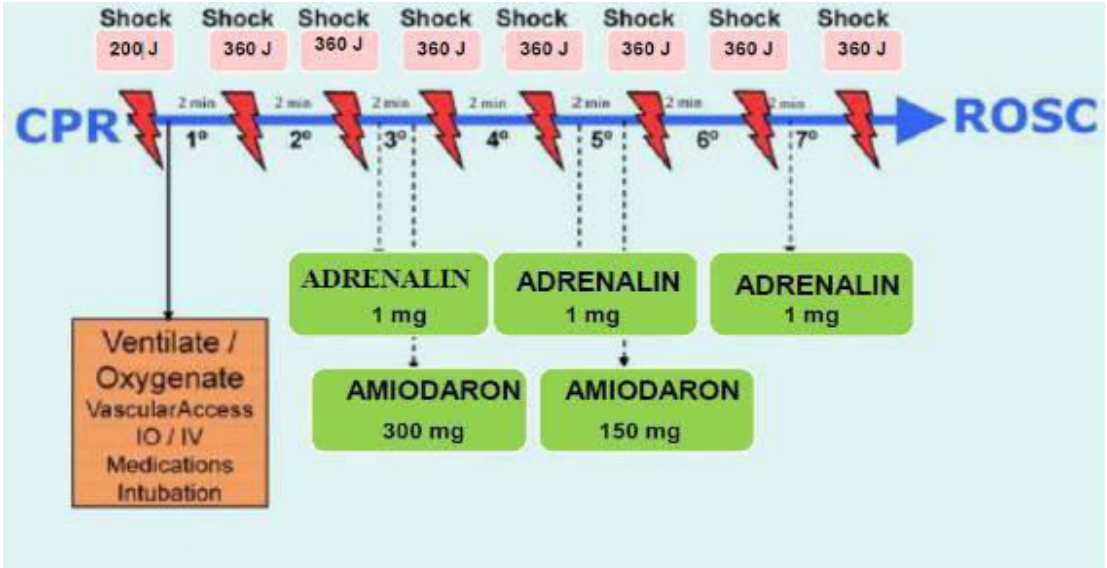
- **C** (Cirkulation)
  - frekvence 100-120/min, hloubka 4-5cm
  - hl. nepřerušovat!! i během nabíjení defibrilátoru a ihned po výboji
- **D** (Defibrilace) + **E** (EKG)
  - nejvyšší účinnost při časně provedené defibrilaci – do 3-5min – ale čím dřív, tím líp!
  - používán defibrilátor s možností hodnocení srdečního rytmu
    - **defibrilovatelné rytmy**: fibrilace komor a bezpulzová komorová tachykardie
    - **nedefibrilovatelné rytmy**: bezpulzová srdeční aktivita a asystolie – většinou způsobeny reverzibilními příčinami 4H4T → nutno tyto příčiny odstranit
  - **4H4T:** 4H (hypotermie, hypo/hyperkalémie, hypoxie, hypovolémie) a 4T (TEN, tamponáda srdeční, tenzní PNO, intoxikace)
  - na začátku (1.výboj) 150J, pak každý další výboj 360J
  - nabíjet za kontinuální masáže
  - ihned po výboji pokračovat v masáži 2min → pak analýza
  - CAVE! správná poloha pádel, VŽDY zkontrolovat, zda se nikdo nedotýká
  - **prekordiální úder** – silný úder pěstí na dolní polovinu sterna z výšky 20cm, možný jen, pokud to vidím – tzn. jen u monitorovaných P do 10s od vzniku arytmie
- **D** (Drugs) + **F** (Fluids)
  - vždy PVK, popř. intraoseální vstup
  - **adrenalin**
    - u defibrilovatelných rytmů – po 3. neúspěšném výboji 1mg, pak vždy po 2 cyklech nebo výbojích
    - u nedefibrilovatelných rytmů – 1mg co 3-5min
  - **amiodaron –** ředí se do 5%glu, jen u defibrilovatelných rytmů – po 3. neúspěšném výboji 300mg, po 5. výboji 150mg → následně kontinuální infuze 900mg/24h
  - další farmakoterapie:
    - při podezření na PE → alteplaza 50-100mg, dle ECHO dilatace PK
    - při bradykardii → atropin 0,5-1mg iv
    - při hypomagnezémii →10ml 10% MgSO4 iv
    - při hypokalcémii a hyperkalémii → 10ml 10% Calcium gluconicum iv
- po ROSC (obnova oběhu): hemodynamická stabilita (připravit si noradrenalin) + UPV + neuroprotekce (hypotermine, kontrola glykemie a epileptiformních projevů – klonazepam) + léčba kurabilní příčiny
- CAVE!
  - nezapomenout ZAVOLAT ARO tým
  - nezapomenout měřit čas

Základní KPR dětí

- u prepubertálního mladistvého
- postup: POZNEJ (vědomí a dýchání) → 5 VDECHŮ → 1MIN RESUSCITACE → VOLEJ → DĚLEJ (15:2)
- u dětí do 1 roku masáž 2 prsty 1 ruky nebo 2 palci
- AED až u dětí starších 1roku

Rozšířená KPR dětí

- nejdřív zajištění dých. cest – laryngeální maska, intubace (2. volba)
- defibrilace 4 J/kg
- u bezpulzové aktivity a asystolie – adrenalin i. v. 10 μg/kg, možné opakovat po 3-5min



4. Kardiogenní šok

Definice

Šok je **akutní hemodynamická porucha** s generalizovanou hypoperfuzí tkání vedoucí k **poruše jejich fce** a **ztrátě jejich integrity** provázené **hromaděním metabolitů**.
Kardiogenní šok je forma normovolemického šoku, kdy **primární** příčinou je selhání srdce jako pumpy oběhu. (zhoršení kontraktility a tím i pokles SV nastává i u jiných typů šoku, ale až jako sekundární důsledek patofyz. mech.)

To co odlišuje Kardiogenní šok od jiných typů šoku je to, že P má **ZNÁMKY SRDEČNÍHO SELHÁNÍ**

Etiopatogeneze

1. Primární **porucha KONTRAKTILITY** – př. **AIM**, **vyústění CHSS**, myokarditida, pohmoždění srdce, kardiodepresivní toxiny/látky/metabolity - acidóza, (amyloidóza); Tako-tsubo KMP
2. MECHANICKÉ abnormality (nadměrný preload) – př. akutní **regurgitace** jakékoliv chlopně, **ruptura mezikomorového septa, přetížení infuzemi?**
3. maligní ARYTMIE

Obstruktivní šok = **Nadměrný AFTERLOAD** – př. **PE**, **tenzní pneumothorax, disekce aorty,** akutní **hypertenzní krize**, stenóza chlopní? | **↓ LUZITROPIE** – př. **srdeční tamponáda**, konstriktivní perikarditida

Patofyziologie

SV klesá (z fyziologických 5,0 – 5,6 l/min) na **cca 2,0 l/min** → hypoperfuze a ↓TK → důsledkem je:
a) tkáňové poškození
b) aktivace kontraregulačních mechanismů (centralizace oběhu) s cílem zachovat perfuzi životně důležitých orgánů a to i za cenu poškození jiných

Fáze šoku

1. stadium **kompenzované hypotenze** – reverzibilní
= aktivace sympatoadrenálního systému + osy RAAs + vyplavení ADH + glukokortikoidů => tachykardie + centralizace oběhu (mozek a srdce na úkor ledvin, splanchniku, svalstva a kůže ← v nich je vazokonstrikce, což umožňuje **udržet TK** pro mozek a srdce) → hypoperfundované tkáně trpí **hypoxií** → produkují laktát → vedou k **laktátové MAc = MAc se ↑AG**
← odstraníme-li příčinu (př. vyřešíme-li arytmii) = úprava všech tkání

2. stadium **dekompenzované hypotenze** – ještě reverzibilní
= dochází k „násilné vazodilataci" v hypoperfundovaných tkáních (působením **kyselých metabolitů** i tím, že **vazomotorické centrum v kmeni** při hypoperfuzi přestává vysílat vazopresorická impulsy) → pokud nedojde ke zlepšení stavu během **hodin**, dojde k rozvoji **„bludných kruhů"** a tedy k nezvratnému ireverzibilnímu stádiu – př. „bludných kruhů":

a) při násilné dilataci dilatují arterioly, ale přetrvává postkapilární vazokonstrikce → ↓resorpce postkapilárně → transudace tekutiny z plazmy do tkání → ještě hlubší pokles TK
b) kyselé metabolity → zvyšují permeabilitu kapilár → transudace tekutiny → ještě hlubší pokles TK
c) obnovení perfuze GIT → do oběhu pronikají kardiodepresivní metabolity → ↓SV → ještě hlubší pokles TK
d) porucha mikrocirkulace → dále zhoršuje hypoxii a acidózu tkání → MAc působí kardiodepresivně

KO: neklid, zmatenost až bezvědomí (protože mozek začíná být hypoperfundovaný)

3. stadium **ireverzibilního poškození** – nezvratné
= bludné kruhy se rozeběhli, ani odstranění příčiny nezabrání smrti

Orgánové důsledky

souhrnně: šoková plíce, šoková ledvina, ischemická kolitida, DIC, SIRS, MODS
PLÍCE: ↓perfuze → vznik **mikroatelektáz, AV zkratů, ↑permeabilita = plicní edém,** někdy **ARDS**
- ventilace v úvodu šoku stoupá, proto nejdřív $PaCO_2$ klesá a PaO_2 je normální → pozdější morfologické změny = ***šoková plíce*** vedou k rozvoji **respirační insuficience**
LEDVINY: ↓perfuze → oligurie → trvá-li hypoxie **15 – 90 min** vznikají morfologické změny = ***šoková ledvina***
STŘEVO: ↓perfuze → edém stěny, krvácení do střeva, ***ischemická kolitida*** → průnik endotoxinů potažmo bakterií do oběhu

JÁTRA: ↓perfuze → porucha tvorby koagulačních f., metabolizace endotoxinů (ty pak způsobují ARDS)
- ireverzibilní poškození až v řádu hodin

KREV: ↑viskozita krve, hemokoncentrace → agregace trombocytů → **DIC**

Klinický obraz

- pro kardiogenní šok je typický **obraz SS = dušnost, chrůpky nebo oslabené dýchání kvůli plicnímu edému, slabost, oligurie, otoky DKK, ↑náplň krčních žil, hepatojugulární reflux, porucha vědomí**

CNS a celkově: - třes
- později porucha kvalitativního a kvantitativního vědomí

KŮŽE: - bledá/mramorovaná až cyanotická, studeně opocená
- kapilární návrat nad 2s (po 5s kompresi nehtového lůžka)

KVS: sTK obvykle pod 90 mmHg → nitkovitý pulz → pod 80mmHg nehmatný na *a. radialis* → pod 70mmHg *a. femoralis* → pod 60mmHg ani *a. carotis communis*
- tachykardie CAVE! NEPŘÍTOMNOST TACHYKARDIE BUDÍ PODEZŘENÍ NA KARDIÁLNÍ PŘÍČINU – **př. AIM spodní stěny s bradykardií**

PLÍCE: - tachypnoe

LEDVINY: - oligurie

KREV: - laktátová MAc

Diff. dg.: **Kardiogenní šok** – známky SS
Hypovolemický šok – rozdíl mezi sTK a dTK klesá = není výrazný
Obstrukční šok – tekutinová resuscitace bez odezvy + SV se nezvyšuje ani po podání inotropně působících léků
Septický šok – teplá, suchá, růžová kůže a horečka; spíše se zvyšuje rozdíl sTK a dTK
Anafylaktický šok – jako septický + urticaria na kůži a expirační dušnost a spastické fenomény

Diagnostika – co svědčí pro kardiogenní šok?

Anamnéza, fyz. vyš. (známky městnání), **RTG S+P** (známky městnání)
Laboratoř: ↑NT-proBNP, ↑troponinu
EKG, ECHO
PSK = Pravostranná Srdeční Katetrizace – změříme PAWP (tlak v zaklínění) a asi i SV? **/ PiCCO = Pulse Contour Cardiac Output = arteriální + žilní centrální katetr** – měří SV
koronarografie

Terapie – podrobněji viz str. 34

a) odstranění příčiny
b) udržení MAP > 65mmHg = hodnota, kdy nedochází k ireverzibilnímu poškození mozku

RZS – rotující turnikety, poloha v polosedě, zabránit podchlazení, analgosedace, oxygenoterapie, infuze – CAVE! u SS pomaleji (dle CŽT), **noradrenalin**, **dopamin** (při bradykardii), **dobutamin** nebo **levosimendan** nebo **milrinon**

5. Sick sinus syndrom, syndrom dráždivé karotidy

1. Sick sinus syndrom

Definice

SSS je **klinický syndrom** vznikající na podkladě **dysfunkce SA uzlu**
- jedná se o časté onemocnění **starších P**

Příčiny dysfunkce

1. NEJČASTĚJI idiopatické degenerativní změny v SA uzlu
2. ICHS
3. KMP
4. farmaka, endokrinopatie, přímé poškození SA uzlu

Klinický obraz

- syndrom nízkého SV: presynkopami a **synkopami**, slabostí, únavností, vertigem, (u starších i bradypsychií)
- záchvatovité palpitace

EKG obraz

různé nálezy: **1.** významná a jinak nevysvětlitelná **sinusová bradykardie**
2. sinusová zástava (sinus arrest, sinusová pauza)
3. SA blokáda
4. je-li sdružen se SVT (nejčastěji s FiS) hovoříme o **tachykardicko-bradykardické formě**

→ z klinického hlediska **není důležité rozlišovat SINUSOVOU ZÁSTAVU od SA BLOKÁDY** ← obojí se manifestuje stejně!

*pozn. SA uzel má 2 typy bb. ***P bb.*** = ***pacemakerové*** a ***T bb.*** = ***transportní*** (= přenášejí impulzy z *P bb.* na internodální dráhy a umožňují tak vznik vlny P na EKG)
**pozn. pro nekardiology není potřeba se přesně učit rozdíl sinus arrest a SA blokády

Sinusová zástava (sinus arrest)
= *P bb.* přestanou generovat impulzy (*T bb.* jsou neporušené)
= různě dlouho trvající **výpadek generace impulzů** (výpadek automacie) **SA uzlu**
EKG: výpadek P vln, čili různě dlouhá (obvykle do 3s) asystolie = prostě rovná čára → po ní se může:
a) opět **aktivovat sinusový rytmus** (ať už z SA uzlu nebo jinde ze síně) ← P-P pauza **není** X-tým násobkem předchozího PP intervalu ← na rozdíl od SA blokády III. stupně
b) aktivovat junkční rytmus = QRS komplex vznikne (buď štíhlý je-li novým zdrojem AV uzel, nebo široký je-li novým zdrojem komora), P vlna bude buď inverzní (horní junkční) se zkráceným PQ (logicky, protože vzniká v AV, takže prakticky hned jak vznikne převede se to na komory), schovaná v QRS (střední junkční), za QRS (dolní junkční)
(c) aktivovat idioventrikulární rytmus = QRS bude široké dysmorfní**)**

SA blokáda
= *P bb.* jsou neporušené takže SA uzel generuje vzruch, avšak *T bb.* zpomalují (SA blok I. st.) či intermitentně zablokují vzruch (SA blok II. a III. st.)

SA blokáda I. stupně = prodloužené vedení v SA uzlu, které ale na EKG NEJDE VIDĚT! = dle EKG neodlišíme od fyziol. sinus rytmu (lze to diagnostikovat pomocí elektrofyziologického vyšetření)
SA blokáda II. stupně = výpadek P vlny, čili různě dlouhá asystolie, po níž je P-P pauza přesně X-tým násobkem předchozího PP intervalu
SA blokáda III. stupně = výpadek musí trvat **alespoň 2s**, jinak to je SA blok II. st. (junkční rytmus se aktivuje po cca 3s asystolie)
- často **NEODLIŠITELNÉ** od sinus arrest, nicméně u SA blokády III. st. je P-P pauza přesně X-tým násobkem předchozího PP intervalu

https://www.techmed.sk/sa-blok-1-stupna/ ; https://www.techmed.sk/sa-blok-2-stupna-typ-2/

Diagnostika
- pro dg. je **stěžejní HOLTEROVSKÉ EKG MONITOROVÁNÍ**

Terapie
1. BRADYKARDICKÉ symptomatické FORMY: jsou nejčastější indikací k zavedení **kardiostimulátoru v režimu DDD**
2. TACHYKARDICKO-BRADYKARDICKÉ FORMY: **antiarytmika** k prevenci paroxysmů FiS (viz FiS)

2. Syndrom dráždivé karotidy
= nadměrná reakce **karotického sinu** na stimulaci jeho baroreceptorů → ↑PASY → presynkopa až synkopa
etiologie: dráždění límečkem košile/kravatou, otočením hlavy, holením
diagnostika: P napojíme na EKG → masírujeme mu nejdříve jednu a potom druhou karotidu → diagnózu stanovujeme, jestliže **má P bradykardii a/nebo hypotenzi + příznaky odpovídající potížím P** (motání P, pocit mdloby, ideálně, když reprodukujeme synkopu)
→ nicméně pozitivita tohoto reflexu ještě nutně neznamená, že obtíže P byly způsobeny tímto
terapie: preventivní opatření, popř. **kardiostimulátor**

6.Atrioventrikulární blokády

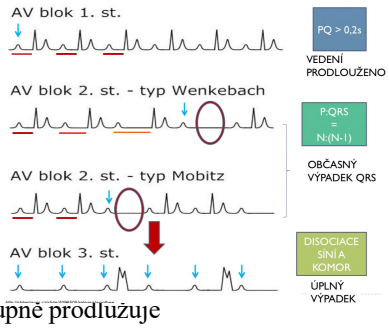
Poruchy srdečního rytmu => viz ot. 5A

Blokády šíření vzruchu

- dle závažnosti blokády:
  - **neúplné –** vedení vzruchu převodním systémem srdce je zpomaleno
  - **úplné –** vedení vzruchu převodním systémem je zastaveno
- dle lokalizace:
  - sinoatriální blokáda
  - atrioventrikulární blokáda
  - blokáda Tawarových ramének – rozlišujeme blokádu P a L Tawarova raménka, vede k opoždění depolarizace postižené komory → rozšíření komplexu QRS

Atrioventrikulární blokáda

- častá porucha převodu depolarizace na komory
- může vést k rozvoji nebo dekompenzaci SS
- asymptomatické nebo se syndromem nízkého minutového SV
- typy dle lokalizace:
  - suprahisální AV blok – v oblasti AV uzlu, nejčastější
  - intrahisální AV blok – uvnitř Hissova svazku
  - infrahisální AV blok – distálně od Hissova svazku, v oblasti Tawarových ramének
- čím distálněji, tím vyšší riziko významných bradykardií (při kompletní blokádě → pomalé náhradní idioventrikulární rytmy)
- typy dle závažnosti:



  - **AV blokáda 1. stupně**
    - prodloužené vedení ze síní na komory – většinou asymptomatické
    - na EKG: prodloužení PQ > 0,2s
    - při extrémním prodloužení převodu vázne synchronizace síní a plnění komor
  - **AV blokáda 2. stupně**
    - intermitentní výpadek vedení ze síní na komory
    - na EKG: nepřevedená vlna P (nenásleduje QRS komplex)
    - 1. typ (Wenckebachův) – předchází postupné prodlužování PQ – interval PQ se postupně prodlužuje → až se 1 vzruch nepřevede ze síní na komory → normální PQ → opakování
    - 2. typ (Mobitzův) – normální délka všech intervalů PQ (kratší než 0,2), blokáda se projeví občasným nepřevedením vzruchu ze síní na komory (na EKG pouze vlna P), nebezpečí náhlého zhoršení, u poruch intra- či infrahisálních
  - **AV blokáda 3. stupně**
    - kompletní přerušení převodu vzruchu ze síní na komory
      - depolarizace komor zajištěna náhradním rytmem (junkční nebo idioventrikulární) → 2 centra automacie (síňové a AV nebo komorové) → disociovaná aktivita síní a komor
      - na EKG: PQ interval je pokaždé jiný (P nemají vztah ke QRS), náhradní junkční rytmus má úzké QRS/idioventrikulární rytmus má široké QRS a pomalejší frekvenci
- dif. dg.: blokované supraventrikulární extrasystoly (předčasné vlny P a často i změny P, po kterých nenásleduje QRS)
- příčiny
  - kongenitální AV blok III – vzácný, junkční rytmus je zpravidla > 40, bez potíží
  - Wenckebachův typ blokád – fyz. u sportovců a mladých jedinců, hlavně v noci
  - bradykardizující či antiarytmické léky – někdy vyústí v implantaci kardiostimulátoru
  - AIM – hl. spodní stěny (uzávěr a. coronaria dx. proximálně od odstupu větévky pro AV uzel), ustupuje po rekanalizaci tepny PCI
  - infekce – virové myokarditidy, borelióza, Chagasova nemoc
  - idiopatická degenerativní fibrotizace převodního systému, ICHS a KMP – hl. příčiny chronické kompletní AV blokády
  - poškození převodního systému při KCH operaci
- léčba:
  - **antiarytmika:** atropin 0,5-1mg i. v. – pro útlum vagu
  - **kardiostimulace**
    - dočasná kardiostimulace – i u asymptomatických jedinců po AIM přední stěny s AV II blokádou, perioperačně u P s anamnézou synkopy a bifascikulární blokádou
    - trvalá kardiostimulace – u trvajících symptomatických nebo pokročilých AV blokád
  - **kauzální léčba** (vyloučení reverzibilních příčin) – léčba hyperkalemie (dialýza), léčba ischemie (revaskularizace), léčba hypotenze, ...

(možno doplnit o kapitolu 8. na https://www.techmed.sk/ekg-a-arytmologia-kniha/)

Táto čistá strana ma za úlohu rozšíriť skriptá na 555 strán a zároveň priniesť blažený pocit kľudu a čistoty v tomto preplnenom a chaotickom svete informácii

7.Supraventrikulární tachykardie

Tachyarytmie

- dělení: supraventrikulární (méně závažnější, nejčastější FiS), komorové
- dg.: anamnéza, EKG, holterovské vyšetření EKG, popř. elektrofyziologie
- hodnocení EKG
  - pravidelná/nepravidelná komorová frekvence, štíhlé/široké QRS
  - štíhlé QRS vždy značí SVT, široké QRS značí komorový rytmus nebo i např. blok Tawarova raménka nebo AVNRT s přídatnou dráhou
  - pro dif. dg. typů supraventrikulárních tachyarytmií – nutná analýza P vlny
    - vlna P skryta v QRS – nejčastěji AVNRT
    - vlna P v první ½ RR intervalu, od QRS víc jak 70ms daleko – nejspíš AVRT
    - vlna P v druhé ½ RR intervalu, morfologicky se liší – nejspíš ektopická síňová tachykardie
- supraventrikulární tachyarytmie: FiS, flutter síní, další supraventrikulární tachykardie

Fibrilace síní

- nejčastější klinicky významná arytmie (prevalence nad 80 let až 8%)
- charakterizována chaotickou el. aktivitou v síních → ztráta mechanické kontrakce
- vlna P nahrazena mnoha malými nepravidelnými vlnkami (vlnami F) s frekvencí 300-400/min
- komorový komplex má normální tvar, ale vyskytuje se nepravidelně (převod na komory je náhodný) → RR intervaly nepravidelné
- komorová odpověď – pomalá (<60/min), normální (60-90/min) nebo rychlá (nad 90/min)
- chybí síňový příspěvek plnění komor → vede k nepravidelnému arteriálnímu pulsu (na EKG víc komorových komplexů, než počet pulsů na periferii – vzniká v důsledku kolísání tepového objemu)
- v síních vzniká turbulentní proudění → hl. riziko – vznik trombu, především v oušku LS, a následně embolizace → systémová embolizace (nejčastěji iCMP, ale i do splanchnických tepen, tepen DK)
- patofyziologie – arytmogenní substráty: salvy síňových extrasystol (pro spuštění FiS, často ze svalových vláken v plicních žilách), degenerativní změny ve svalovině síní (pro udržení FiS, vazivo)
- příčiny: organické onemocnění srdce (ICHS, SS, dilatace LS, chlopenní vady), bez organického onemocnění (většinou paroxysmální forma FiS z ektopické aktivity z plicních žil)
- klasifikace:
  - **paroxysmální** – záchvaty arytmie, které vznikají a končí zpravidla do 48h
  - **perzistující** – lze aktivně ukončit antiarytmikem nebo elektrickou kardioverzí
  - **permanentní –** chronická, nelze ukončit na delší dobu
- klinický obraz
  - asymptomatická/oligoasymptomatická FiS – u starších s dostatečnou komorovou frekvencí
  - projevy: palpitace, slabost, dušnost, stenokardie (při rychlé komorové odpovědi)
  - systémová embolizace – někdy 1. projev
  - pulz nepravidelný, nestejnoměrně plněný
- dg.
  - EKG: nepřítomné P vlny (místo nich nepravidelné fibrilační vlnky), nepravidelné RR intervaly, QRS štíhlé, frekvence komor závisí na kapacitě AV uzlu (u mladších bývá vyšší, u starších nižší)
  - ECHO, popř. jiné zobrazovací metody pro průkaz organického onemocnění srdce
  - při 1. záchytu nutno vyloučit AIM, PE, tyreotoxikózu, hypokalemii
- léčba:
  - **prevence systémových embolizací**
    - indikována u všech forem FiS
    - volba dle rizika CMP (CHADSVASc skóre) a dle rizika krvácení (HAS-BLED skóre)
    - antikoagulace – preferováno, **warfarin** (nutná monitorace → INR 2-3), nová perorální antikoagulancia (= NOAC – dabigatran, **rivaroxaban** a **apixaban** – bez monitorace, minimální interakce)
    - antiagregace – **kys. acetylsalicylová** – výjimečně, jen u P s nižším tromboembolickým rizikem
    - obliterace ouška – okludérem nebo chirurgickým podvazem
  - **kontrola komorové frekvence** (rate-control)
    - bradykardizující léčba udržuje komorovou frekvenci ve vhodném rozmezí
    - životní prognóza stejná jako u kontroly srdečního rytmu
    - hl. u starých s minimálními symptomy nebo po selhání snahy o udržení sinusového rytmu
    - bradykardizace (60-80/min v klidu a 90-115/min během střední zátěže) → zlepšení plnění komor a hemodynamiky

- léky: **β-blokátory** (léky 1. volby – metoprolol, atenolol, bisoprolol), **verapamil** (při KI β-blokátorů), popř. + **digoxin** (hl. u P se SS)
- KI: FiS s akcesorní spojkou (preexcitace)

- **kontrola srdečního rytmu** (rhytm control)
  - snaha udržet sinusový rytmus pomocí antiarytmik a opakovaných elektrických kardioverzí
  - hl. u mladších symptomatických P bez organického onemocnění nebo pokud je síňový příspěvek příliš důležitý na to, aby se ztratil (např. u vad mitrální chlopně)
  - u sporadických paroxysmů nejčastěji **propafenon** 300 mg – užívat jen při palpitacích
  - u častějších záchvatů a perzistujících forem antiarytmika užívat denně
  - u P bez strukturálního onemocnění – antiarytmika třídy Ic – **propafenon** (3x150 mg až 3x300mg), při selhání – **sotalol** (monitorujeme QT)
  - u P s organickým onemocněním (se SS, po IM) – KI antiarytmika třídy 1c (↑ riziko náhlé smrti), užívat **amiodaron** (zvláštní dávkovací schéma, časté NÚ – tyreotoxikóza, plicní fibróza, …)
  - **kardioverze** – při arytmii do 48h → možno ihned, jinak po 4týdnech antikoagulace nebo po vyloučení trombu pomocí ECHO – amiodaron (150 mg i.v), propafenon, vernakalant (nejúčinnější, ale nejdražší)
- **katétrová ablace**
  - hl. u mladších P se symptomatickou farmakorezistentní FiS bez organického onemocnění
  - elektricky se izolují plicní žíly → následná antikoagulační léčba jako prevence – warfarin nebo dabigatran/rivaroxaban/apixaban

Flutter síní

- pozn. flutter – tachyarymie charakteristická rychlým, pravidelným střídáním depolarizace a repolarizace → kmitání – podklad: fenomén uspořádaného reentry, časné následné depolarizace
- rozlišujeme:
  - **typický flutter síní (flutter síní 1. typu)**
    - velmi častý
    - pravidelná tachykardie s velkým reentry okruhem v PS, část okruhu probíhá v kavotrikuspidálním istmu (mezi VCI a trikuspidální chlopní) – nejčastěji krouží proti směru hodinových ručiček
    - projevy: palpitace, dušnost až synkopa (hl. u 1:1), tachykardií indukovaná KMP (po týdnech až měsících flutteru), riziko TEN
    - **deblokovaný flutter** – AV uzel propouští všechno do komor (převod 1:1) → zhoršení srdečního výdeje
    - na EKG: zuby pily (hl. svody II a III), frekvence 250/min, převod na komory nejčastěji 2:1 až 4:1
    - léčba: jako u FiS (prevence systémových embolizací, kontrola komorové frekvence), ale s upřednostněním elektrokardioverze oproti farmakologické kardioverze, vhodná katetrová ablace kavotrikuspidálního můstku (mívá vysokou úspěšnost)
  - **atypický flutter síní (flutter síní 2. typu)**
    - tachykardie s makroreentry vznikající v P i L síni, nezávislé na kavotrikuspidálním istmu
    - hl. u P se strukturálním onemocněním – často po KCH operacích (kroužení podél jizvy) nebo po katétrových ablacích FiS (kroužení podél ablačních linií)
    - na EKG: drobné vlnky podobné P vlnám (V1, V2)
    - často se kombinuje s FiS
    - léčba: viz. flutter 1. typu, ale katetrová ablace je méně úspěšná

Další suptraventrikulární tachykardie

- příčina nebo dráha návratného vzruchu zahrnuje myokard síní nebo AV uzel
- na EKG charakteristický normálně široký a tvarovaný komorový komplex
- patří zde:
  - **AV nodální reentry tachykardie = AVNRT**
    - nejčastější pravidelná paroxysmální SVT
    - častější u žen, manifestace obvykle v cca 30 letech
    - typický náhlý začátek a náhlý konec se skokovitým vzestupem a poklesem TF
    - frekvence nejčastěji 140-220/min
    - nejčastěji vzniká na podkladě reentry fenoménu v oblasti AV uzlu a přilehlé (junkční) tkáni – přítomná funkční dualita AV vedení (do AV uzlu jdou 2 vstupy – vzruch jedním vstupem do komor, druhým zpět do síní)
    - arytmii spustí vhodně načasovaná SV extrasystola, bývá současná aktivace síní i komor
    - na EKG – P vlny jsou schované v QRS, někdy obraz pseudokmitu S (negativní P vlna v terminální části QRS)
    - projevy: náhlé pravidelné a rychlé bušení srdce, slabost a tlak na prsou, popř. presynkopa až synkopa,

většinou vzniká bez provokací, náhle končí (do několika min)
- léčba: **vagové manévry** – pokud neúčinné → **adenosin** iv (krátká blokáda AV uzlu způsobí 2-5s asystolii → sinusový rytmus), popř. verapamil iv, při recidivách vhodná katetrová ablace pomalé dráhy

- **AV reentry tachykardie = AVRT**
  - vzniká na podkladě přídatného vodivého spojení mezi myokardem síní a komor → možný vznik reentry smyčky (vytvoří se mezi AV uzlem a přídatným spojením)
  - vedení vzruchu přídatným svazkem:
    - **antegrádní** – ve směru ze síní na komory → předčasná depolarizace části komor (spojka nemá vlastnost zpoždění jako AV uzel) – projeví se zkrácením PR intervalu (preexcitací – široké QRS a δ-vlna)
    - **retrográdní** – ve směru z komor na síně
  - **WPW syndrom** – paroxysmální SVT u nemocných s preexcitací
  - arytmii spustí síňová nebo komorová extrasystola - vzruch se převede zpravidla napřed AV uzlem antegrádně a pak spojkou retrográdně (ortodromní AVRT, > 95% případů, vymizí preexcitace na EKG)
  - rychlé spojky mohou při FiS udělat FiK
  - projevy: jako AVNRT – náhlé pravidelné a rychlé bušení srdce, slabost a tlak na prsou, popř. presynkopa až synkopa, většinou vzniká bez provokací, náhle končí (do několika min)
  - léčba: u paroxysmální AVRT bez preexcitace jako u AVNRT, u WPW dát antiyarytmika třídy 1a, 1c a 3 nebo provést katétrovou ablaci akcesorní dráhy

- **fokální síňové tachykardie**
  - vznikají pravidelnou depolarizací myokardu síní z ektopického síňového ložiska → salvy síňových extrasystol
  - zpravidla asymptomatické, klinicky nevýznamné
  - fenomén warming-up a cooling down (postupné zrychlování, pak zpomalování)
  - **multifokální SVT** (multiformní SVT) – aktivace z vícečetných fokusů, typická existence několika tvarů a pozic vlny P
  - nejčastěji u CHOPN nebo při minerálové dysbalanci
  - léčba: verapamil (β-blokátory KI kvůli CHOPN)

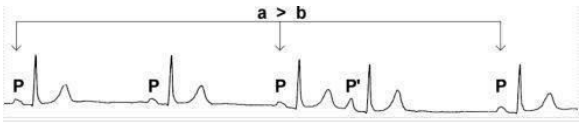
(https://www.techmed.sk/ekg-a-arytmologia-kniha/ - kapitola 17)

SUPRAVENTRIKULÁRNÍ TACHYKARDIE (SVTA)

(iné výpracky)

- méně závažné než komorové
- 2 mechanismy vzniku – zvýšená či abnormální automate, reentry

1)*SÍŇOVÉ EXTRASYSTOLY (SES)*



- nejsou to tachyarytmie, ale mohou je **spouštět**
- EKG
  - **předčasná vlna P´** - odlišný tvar od sinusové vlny P
  - ***neúplná kompenzační pauza***
    - vzdálenost mezi předchozí a následnou vlnou P je kratší než dvojnásobek dvou po sobě jdoucích sinusových vln P
  - **SES s aberovaným komor. komplexem**
    - někdy může být rozšířený komor. komplex – zastihne převodní systém v refrakterní fázi (intraventrikulární)
  - **blokované SES**
    - přev. systém v úplné refrakterní fázi
    - vůbec nejsou převedeny na komory
- léčba většinou **není nutná - symptomatické extrasystoly – β-blokátory, anxiolytika**

2)*SINUSOVÁ TACHYKARDIE*

- frekvence: **100 – 160/min**
- monofokální - vlna P má indentický tvar odlišný od P vln sinusových stahů
- multifokální – různé tvary P vln
- základní intervaly normální
- patologická - **zvýšená automacie S uzlu** nebo reentry v jeho blízkosti
- nepřiměřená sinusová tachykardie 110/150/min v klidu – asi nepřiměřená reakce na **adrenergní podněty**
- **odolnost** arytmie **vůči BB**
- léčba často jediná: **radiofrekvenční ablace**

3)*SÍŇOVÁ TACHYKARDIE*

- pato, etio
  - **abnormální unifokální nebo multifokální ektopická automacie v síních**
  - **reentry**
  - **u dilatované síně**
  - **u plicních chorob**
- EKG
  - vlna P - **odlišná** od sinusového rytmu, **ne všechny následované QRS**
  - frekvence převodu vlny P : QRS
  - frekvence síní: **120 – 300/min** (někdy obtížně odlišitelné od flutteru)
  - frekvence komor: **nepřesahuje 200/min**
- terapie
  - převažuje **ablace**
  - farmakoterapie (uzl. blok., propafenon, sotalol) – málo účinná

4)*FLUTTER SÍNÍ (FLS)*

- **typická reentry,** frekvence 300/min
  - **FLS I. typu, typický flutter**
    - EKG
    - negativní vlny tvarů „zuby od pily“
    - svody: II, III, aVF
    - frekvence vln: **300/min**
    - neléčený: aktivita síní se **přenáší 2 : 1**, komor. frekvence: 150/min
    - může se převádět i nepravidelně (dg je potom snažší)
    - podezření: ***každá pravidelná tachykardie s norm. QRS a frekv. komor kolem 150***
      - dg – masáž karotid, adenosin
  - **FLS II. typu, atypický**
    - EKG
    - např. svod V1 – síňové vlny, které mají dolišný tvar od flutter. vln
    - frekvence vln: 350 – 450/min

- terapie
  - vyšší účinnost elektrokardioverze a nižší účinnost farmakologicke kardioverze než u FiS
  - kontrola flutteru – β-blokátory, verapamil, dioxin
  - kardioverze, katétrová ablace
  - prevence trombembolů
  - **RFA** – nejúčinn. léčba I. typu
- tromembolické riziko - třetinové vůči Fis (1 – 2 % ročně)

5)***FIBRILACE SÍNÍ (FS, Fis)***

- **nejčastější SVTA,** frekvence vyšší než 300/min
- **nad 80 let až 10 %** populace
- pato
  - chaotická elektrická aktivita v síních se ztrátou mechanické kontrakce
  - **mnohočetné reentry** v obou síních
  - spouštěné fokální automacií z oblastí ústí plicních žil
  - pokles min. objemu až **o 20 %**
- etio
  - přechodné příčiny
    - **tyreotoxikóza, perikarditida, alkohol (abusus), akutní selhání LK**
  - dlouhodobé
    - ICHS, hypertenze, srdeční slabost s **dilatac**í LS, revmatická karditida... – tyto vedou kvůli dlouhodobému působení k **degeneraci síňového myokardu** – a umožní vznik reentry okruhů
    - autonomní vlivy
    - **25 % idiopatické**
- klinika
  - palpitace, dušnost, synkopa, únava, bolest na hrudníku
  - EKG
    - úplná nepravidelnost komor
    - **chybějící P** – drobné fibrilační vlnky o fr. **400/600/min**
    - **neléčená – komory 120 – 160/min**
    - pravidelná komor. frekv – susp. kompletní AV blok nebo aktivní komor. rytmus
  - formy
    - **paroxysmální** – spontánní ústup do 48 hod.
    - **perzistující** – léčba a po ní ustupující
    - **permanentní** – refrakterní na léčbu
- komplikace
  - spouštěč **akutního levostranného srdečního selhání**
  - **tachykardická myopatie**
    - u nerozpoznané FS s rychlou odpovědí komor po několika měs. (syst. dysfce a selhání LK) – s normalizací ustoupí
  - **periferní a systémová embolizace**
    - 80% - CNS, častější u revmatické vady
    - RF: revmatická chlopenní vada, prodělné CMP, hypertenze, DM, srdeční slabost v posl. měs., věk nad 65 l
- terapie
  - buď kontrola s ponecháním nebo nastolení SR (prognosticky rovnocenné), nastolení preferujeme u nemocných bez závažného organ. postihu srdce
  - **kontrola**
    - **uzlové blokery** (digoxin, BB, Ca2b)
    - **RFA His. svazku** – vzniká bradykardie z kompl. AV blokády – kompenzace implantací stimulátoru
  - **nastolení a udržení**
    - antiarytmika I a III. třídy (stabilizátory)
    - kardioverze – úsp. 96% (bifáz. výboj), účinnost klesá s trváním a velikostí LS
    - selektivní ablace FS
- trombembolická prevence
  - **trvalá antikoagulace – cíl. INR 2 – 3, u chlopenních vad – 2,5 – 3,5**
  - antikoagl. **warfarinem** snižujeriziko embolie o 2/3
  - méně rizikoví – **ASA** (400 mg denně) – ta ale snižuje jen o 1/3
  - **indobufen** (namísto warfarinizace)
  - nemocní s FS trvající déle než 48 hod mají být před el. kardioverzí účinně antikoagulováni **nejméně 3 tý před a 3 tý po**

6)***ATRIOVENTRIKULÁRNÍ NODÁLNÍ REENTRY TACHYKARDIE (AVNRT)***

- **nejčastější pravidelná reentry supraventrikulární tachykardie**
- pato -> **reentry v oblasti AV uzlu**
- **typická forma**
  - prográdní šíření pomalou dráhou v oblasti Kochova trojúhelníku a zpětně rychlou dráhou anteriorně od AV uzlu
  - **vlna P zcela nebo částečně skryta v komorovém komplexu**
  - frekvence komor: **140 – 220/min** (prům. 170/min)
- **atypická forma**
  - mnohem vzácnější
  - šíření je obrácené než u typické
  - **interval PR kratší než RP**
  - frekvence komor: 140 – 220/min (prům. 170/min)
- terapie
  - **1. volba – RFA pomalé dráhy** – úspěšnost přes 95%
  - anitarytmika blokující vedení v AV uzlu
  - **antiarytmika Ic** – propafenon, u nem. s dobrou fcí LK

7)***ATRIOVENTRIKULÁRNÍ REENTRY TACHYKARDIE (AVRT) A SYNDROM KOMOROVÉ PREEXCITACE***

- pato
  - **reentry s velkým okruhem zahrnující síně, komory a přídatnou síňokomorovou spojku** (může být v kterékoli oblasti mitrálního nebo trikuspidálního anulu)
- **ortodromní forma AVRT**
  - velký reentry okruh
  - impulz přímo ze síní přes AV uzel na komory a odtud zpět po akcesorní spojce na síně
  - komory aktivovány normální cestou
  - **QRS normální, štíhlé**
- **antidromní AVRT**
  - tentýž okruh, ale šíří se **opačně** ze síní na komory přes akcesorní dráhu a retrográdně přes AV uzel do síně
  - **komorový komplex vždy rozšířený** (komory aktiv. excetricky)
- **Wolf-Parkinson-White sy (WPW sy)**
  - **palpitace u nemocných s komorovou preexcitací při SR**
  - po **komor. preexcitaci** se impulz síní šíří na komory přes akcesorní síňokomorovou spojku
  - **PQ je prodloužený, QRS široký – s delta vlnou!**
  - riziko: možnost **vzniku fibrilace nebo flutteru síní s rychlou odpovědí komor** (asi 0,5 % nem. s komor. preexcitací)
  - **JEDINÁ SVTA S RIZIKEM NÁHLÉ SMRTI!!!**
- terapie AVRT – ablace akcesorní dráhy, farmak. léčba je méně účinná a často risknatnější
- terapie WPW – **KI UZLOVÝCH BLOKÁTORŮ** – způsobují preferenční přechod na FS a FLS akcesorní dráhou

DIF DG PRAVIDELNÝCH SVTA SE ŠTÍHLÝM QRS

- je snažší v průběhu záchvatu
- **MASÁŽ KAROTIDY, APLIKACE ADENOSINU**
  - **zpomalení** komor. frekvence
    - u pravid. SVTA, jejichž trigger je pouze v síních (FLS 2:1, unifokální síňová tachykardie)
    - odkryje se morfologie síňové aktivity
  - **zastavení se** skokem – tedy dotyčných arytmií
    - okruh zahrnuje AV uzel (typická AVNRT, ortodromní AVRT)
- vztah P a R vlny
  - **SVTA s RP < PR**
    - typická AVNRT
    - ortodromní AVRT
  - **SVTA s RP > PR**
    - sinusová a síňová tachykardie
    - atypická AVNRT s neg. vlnami P ve svodech II, III, aVF
- definitivní dg – pouze **elektrofyziologické vyšetření**

8. Fibrilace a flutter síní, síňová tachykardie

1. Fibrilace síní (FiS)

Charakteristika

- FiS je **nejčastější** klinicky významná **arytmie**
- prevalence v populaci je 1 %, ale u starších 80 let je to více než 8 %
- FiS představuje jednu z nejčastějších příčin **iCMP** či jiných **akutních tepenných uzávěrů**
- charakterizována: **nepravidelnými R-R intervaly** (kvůli náhodnému převodu přes AV uzel), **rychlou (300-400/min)** frekvencí síní, **chaotickou a neuspořádanou aktivitou síní** (→ ztráta mechan. kontrakce + důsledky → **FiS snižuje MSV o cca 20 %**)
- převod na komory (závisí na AV uzlu) = tzv. **komorová odpověď** může být:
  a) **pomalá** (pod 60/min)
  b) **klidná** (60 – 110/min)
  c) **rychlá** (nad 110/min)

Etiologie a patofyziologie

patofyziologie: u většiny P se na **vzniku** a **udržení FiS** uplatňují **2 arytmogenní substráty:**

1. arytmogenním substrátem **SPOUŠTĚJÍCÍ FiS** jsou **rychlé salvy síňových extrasystol**, které nejčastěji **vychází ze svalových vláken plicních žil**
2. arytmogenním substrátem **UDRŽUJÍCÍ FiS** jsou **strukturální změny ve svalovině síní** (tj. fibrotizaci svaloviny, úbytek svaloviny, elektrofyziologická remodelace), které nastávají **v průběhu stárnutí** a **u srdečních onemocnění (ICHS, SS, chlopenní vady)**

hl. příčiny: za hl. příčiny můžeme označit všechny stavy vedoucí k **tlakovému** či **objemovému** přetížení LS a/anebo ke strukturálním změnám svaloviny: **AH, ICHS, MiS**, MiR, **ChSS**

zapamatuj si: - skoro všechny: **KV RF** (AH, DM, kouření, obezita, sy spánkového apnoe)
srdeční onemocnění (ICHS, chlopenní vady, CHSS, KMP, pericarditis, SSS, WPW)
další příčiny:

> Remember **PARASITE** to memorize the major risk factors for acute Afib: **P** – Pulmonary disease; **A** – Anemia; **R** – Rheumatic heart disease; **A** – Atrial myxoma; **S** – Sepsis; **I** – Ischemia; **T** – Thyroid disease; **E** – Ethanol.

- **P** (CHOPN, PE, pneumonie), **A**, **R** (revmatická karditis?, SLE?...), **A**, **S**, **I**CHS/**I**ontové dysbalance, **T** (tyreotoxikóza), **E**
- **CHSL** (kvůli AH a kvůli ↑RAAs → AGII dělá remodelaci srdce včetně síní + fibrózu), **digoxin**
- svou roli hraje i **genetická predispozice**
- u 10 % P vzniká FiS bez výše uvedených komorbidit – pak se jedná o **paroxyzmální FiS**, kde vznikají paroxysmy zpravidla **pouze** na podkladně **fokální aktivity plicních žil**, ale strukturální postižení LS není přítomno ← tito P také **NEJVÍCE profitují z katétrové ablace = izolace plicních žil.**

Klasifikace FiS

5 klinických forem:

1. **Poprvé diagnostikovaná FiS** (u ní až další vývoj ukáže o jaký typ se bude jednat)
2. **Paroxysmální FiS** – FiS trvající méně než 7 dní – upraví se buď **spontánně** (nejčastěji do 48 hod.)**/elektrickou kardioverzí/farmakologickou kardioverzí**
3. **Perzistující FiS** – FiS trvající déle než 7 dní (včetně těch ukončených kardioverzí po 7 dnech)
4. **Dlouhodobě perzistující FiS** – přetrvává **déle než 1 rok**, ale přesto se snažíme obnovit sinus
5. **Permanentní FiS** – nesnažíme se obnovit sinus (arytmii necháme běžet)
   - např. ty, které **rekurují bezprostředně po elektrické kardioverzi**, navzdory vysycení **amiodaronem**, **asymptomatická FiS u staršího P** (naděje na úspěch kardioverze jsou malé)

Klinický obraz

- nejčastěji **asymptomatická** (starší P mají díky snížené převodní kapacitě AV uzlu obvykle klidovou odpověď komor)
- často nespecifické projevy: **slabost, únavnost, ↓fyzické výkonnosti** (= sy nízkého SV)
- u rychlé komorové odpovědi: **dušnost, palpitace, stenokardie**
- častým 1. projevem je až: **systémová embolizace** (iCMP, do tepen DKK, do splanchnických tepen)
- u paroxysmální formy: **záchvatovité palpitace, celková slabost** až **presynkopální stav**, **polyurie** (kvůli náhlému vyplavení ANP a BNP) ← někteří P nemají palpitace a k lékaři je přivede až SS (dušnost a otoky DKK) – jedná se o stav **tachykardií indukované KMP**

Diagnostika

1. anamnéza

2. fyzikální vyšetření: a) nepravidelný puls
b) auskultačně nepravidelná akce srdeční
c) periferní pulzový deficit = auskultačně je TF vyšší oproti současně palpovanému pulzu
→ protože některé systoly jsou tak předčasné, že náplň LK nestačí k ejekci dostatečného V
- již na základě **anamnézy** a **fyzikálního vyšetření** můžeme s vysokou pravděpodobností **diagnostikovat FiS!!!**

3. EKG: nepravidelné RR intervaly, nepřítomnost P vln (namísto toho jsou zde fibrilační vlnky f s vysokou frekvencí), QRS komplexy jsou zpravidla štíhlé (u kompletní raménkové blokády budou ale rozšířené), frekvence QRS komplexů = odpověď komor je různá (dle kapacity AV uzlu) ← u mladších bývá rychlá, u starších bývá klidná až pomalá

4. ECHO: průkaz strukturálního onemocnění srdce, vyloučení trombu v oušku LS (před kardioverzí, před ablací)

5. Laboratoř (u první FiS): **KO** (anémie), **TSH, T3, T4** (tyreotoxikóza), **D-dimery** (PE), **K^+** (hypokalémie), **CRP** (infekce)
← to všechno jsou možné příčiny tachykardie potažmo FiS

Terapie

- má 2 komponenty: **a) prevence kardioembolizace**
b) terapie vlastní arytmie

a) prevence kardioembolizace

1. stěžejní jsou **antikoagulancia** (ty nasazujeme i u flutteru síní a síňové tachykardie), ale prvně musíme **zhodnotit riziko CMP** oproti **riziku krvácení** pomocí **CHA2DS2-VASc!** a riziko **závažného krvácení** u **antikoagulační terapie** pomocí **HAS-BLED skóre**
- warfarin (INR 2 – 3) nebo lépe **DOAC** – dabigatran (Pradaxa), apixaban (Eliquis), rivaroxaban (Xarelto), edoxaban

2. možností je **katetrizační uzávěr ouška LS** (při KI farmak) nebo **chirurgický podvaz ouška LS**

Tab. 4.23 – Riziko cévní mozkové příhody podle CHA2DS2-VASc skóre

	Rizikový faktor embolizace	Body
C	kardiální selhání (EF < 0,40 %)	1
H	hypertenze	1
A2	věk ≥ 75 let	2
D	diabetes mellitus	1
S2	TIA/iCMP (stroke)	2
V	vaskulární onemocnění (IM/ICHS, ICHDK, AS karotid, aorty)	1
A	věk 65–74 let	1
Sc	ženské pohlaví (sex category)	1

V CHA2DS2-VASc skóre provedeme součet bodů uvedených v pravém sloupci tabulky. Je-li tento součet u mužů ≥ 2 a u žen ≥ 3, je indikováno zavedení perorální antikoagulační léčby. Při skóre 0 (respektive 1 u žen) není antikoagulační léčba indikována (riziko krvácení při léčbě převyšuje tromboembolické riziko). Je-li u mužů skóre 1 a u žen

b) terapie arytmie

1. Farmakologická (propafenon i.v./amiodaron i.v./vernakalant i.v.)
či **elektrická kardioverze** (https://www.youtube.com/watch?v=jJlt6LQLGtY) – čas 5:50
- CAVE! pokud se nejedná o nově vzniklou FiS, je nutné P před a po antikoagulovat → jinak hrozí po návratu sinusu embolizace z ouška LS!

2. Katétrová ablace síní
- optimálně u mladších symptomatických, farmakorezistentních P bez přidruženého srdečního onemocnění, kde předpokládáme **fokální aktivitu z plic. žil**
- principem je **ablační izolace plicních žil** a případných **dalších fokusů**
- před výkonem je nutné vyloučit **trombus v oušku LS** (TEE, CT)

3. Rhythm control = kontrola rytmu
u P **bez** strukturálního onemocnění: LV1: propafenon (Rytmonorm) → LV2: sotalol (prodlužuje QT!)→ LV3: dronedaron/amiodaron
u P **s** organickým onemocněním srdce: amiodaron (protože antiarytmika třídy 1c u nich zvyšují riziko náhlé smrti)
NÚ amiodaronu: tyreotoxikóza → poté hypotyreóza; plicní fibróza, depozita v rohovce, fotosenzitivita

4. Rate control = kontrola srdeční frekvence (= kontrola TF komor)
- je rozumná zejména u starších P s minimálními symptomy a po selhání snah o navození sinusu
LV1: BB (**metoprolol (Betaloc)**, atenolol, bisoprolol)
LV2: verapamil (nevhodný u P se SS) (má - dromo a - ino účinek na srdce + působí vazodilatačně; LV např. u P s ICHDKK, kde jsou BB KI)
při nedostatečném efektu: digoxin (výhodný u P s kombinací SS a FiS)

2. Flutter síní

A) Typický flutter síní (flutter síní I. typu)

= velmi častá SVT
- častěji se vyskytuje u P **s organickým onemocněním srdce**, ale může se vyskytovat i u **zdravých P**
- tak jako i FiS je i u flutteru vysoké riziko kardioembolických komplikací

Etiopatogeneze

patofyziologie: V PS vzniká **velký reentry** okruh, část okruhu probíhá přes tzv. ***kavotrikuspidální isthmus***, což je **svalový můstek** mezi VCI a trikuspidální chlopní ← katetrovou **ablací** tohoto **můstku** lze arytmii **definitivně ukončit**

EKG obraz

fluttrové vlny o frekcenci kolem 250/min, připomínající zuby pily ← nejlépe viditelné na svodech (II, III, aVF) + **pravidelná frekvence komor** (flutterové vlny se převádí nejčastěji v poměru 2-4:1 (dle AV uzlu))
(vzácný je deblokovaný flutter s převodem 1:1 a s výraznými hemodynamickými projevy) → CAVE! Právě u P s preexcitací, která je dána přidatnou síňokomorovou spojkou (Kentův svazek), může nastat situace, kdy tento svazek umožní převádět vzruchy ze síní na komory, a tedy FiS i Flutter síní zde může způsobit hemodynamicky extrémně závažnou komorovou tachykardií.

Klinický obraz

- do značné míry závisí na **převodní kapacitě AV uzlu:**
  - deblokovaný flutter – palpitace, dušnost, synkopa
  - 2:1 – méně výrazná palpitace, dušnost, synkopa
  - 3-4:1 – minimálně symptomatická
  - někteří P se dostaví až ve fázi SS = tachykardií indukovaná KMP

Terapie

- obdobná jako u FiS, ale je zde **vyšší úspěšnost elektro**kardioverze a **minimální úspěšnost farmako**kardioverze
- ideální je **katétrová ablace** kavotrikuspidálního můstku
- oproti farmakoterapii u FiS je nutné říci, že po obnovení sinusového rytmu lze provést profylaktickou terapii s propafenonem, ale zároveň je nutné nasadit BB nebo verapamil, protože samotná léčba antiarytmiky 1. třídy zvyšuje riziko **deblokovaného flutteru**

B) Atypický flutter síní (flutter síní II. typu)

= heterogenní skupina makroreentry okruhu v PS nebo LS, které jsou nezávislé na kavotrikuspidálním isthmu
- typicky u P se strukturálním onemocněním srdce (po AIM, chlopenní vady) a u P po kardiochirurgických OP či u P po katétrových ablacích (reentry kolem jizvy), méně u P bez strukt. onemocnění srdce
EKG: pravidelné flutterové vlnky, ale mají odlišnou morfologii oproti typickému flutteru – připomínají drobné P vlny hlavně ve svodech V1-V2
Terapie: léčí se obdobně, akorát katétrová ablace je mnohem složitější a méně účinná

3. Fokální síňové tachykardie

= pravidelná depolarizace z ektopického síňového ložiska
- nejčastěji se vyskytuje u **CHOPN** a **iontové dysbalance**
- typické je postupné urychlování a následně zpomalování srdeční frekvence
- u multifokální síňové tachykardie je více ektopických fokusů → na EKG je 3 a více různě morfologických vln P s nepravidelnými QRS komplexy a PQ intervaly
T: (arytmie je často farmakorezistentní), vzhledem k časté KI BB u CHOPN bývá LV: verapamil

9. Komorová arytmie

1. Komorová extrasystola (KES)
2. Akcelerovaný idioventrikulární rytmus
3. **Komorová tachykardie (KT)**
4. **Flutter a fibrilace komor (FiK)**

1. Komorová extrasystola (KES)

- je charakterizována těmito **5** znaky na EKG:

předčasným
širokým QRS komplexem,
kterému **nepředchází vlna P** (je skryta v QRS, ojediněle může být negativní P za QRS),
diskonkordantní ST segment a vlna T (= opačná polarita než QRS)
KES má **úplnou kompenzační pauzu** (= délka 2 R-R (neboli dvojnásobek předchozího R-R intervalu) před extrasystolou je **stejná (je rovna)** jako délka 2 R-R zahrnující extrasystolu)

- úplná komp. pauza vzniká proto, protože impuls při KES se retrográdně šíří do AV uzlu, kde se střetne s impulsem z SA uzlu → a impulzy se zresetují = nastává refrakterní perioda
- neúplná komp. pauza a negat. vlna P za QRS by vznikla v případě, kdyby impuls z KES dorazil až do SA uzlu a zresetoval jej

- naproti tomu supraventrikulární ES (5): předčasný, štíhlý QRS, kterému předchází vlna P (různé morfologie, dle toho kde vzniká (v SA – normální morfologie, jinde v síni – abnormální), konkordatntní ST a T (= QRS, ST i T mají shodnou polaritu v daném svodu) a má neúplnou kompenzační pauzu (délka 2 R-R před extrasystolou delší než délka 2 R-R zahrnující extrasystolu)
- KES vzniká z ektopického komorového ložiska, které se předčasně depolarizuje

asymptomatické KES jsou běžné (při strese, pití kávy, alkoholu, kouření) a jsou většinou benigní: **bez terapie**
symptomatické KES (palpitace, při nahromadění KES až synkopa): BB, amiodaron, radiofrekvenční ablace ektopického fokusu
komplikace KES = může spustit re-entry tachykardii: AVNRT, AVRT, KT, Torsady

- lokalizace ložiska KES:

a) podívám se na dolní svody → QRS + = ložisko je v bazi srdce a šíří se dolů ; QRS - = ložisko v apexu a šíří se nahoru
b) podívám se na hrudní svody V1 a V6 → QRS je + ve V1 a - ve V6 = ložisko je v levé komoře (vzruch se šíří z L do P)

2. Akcelerovaný idioventrikulární rytmus

- vzniká na podkladě urychlené automacie myokardu komor, typicky po reperfuzi tepny u AIM, většinou je asymptomatický a nevyžaduje léčbu (spontánně se ukončí)
- jsou zde **široké, pravidelné QRS** (alespoň 3 za sebou), které mají **frekvenci rychlejší než sinusový rytmus**, ale **POMALEJŠÍ NEŽ MONOMORFNÍ KT = obvykle 50 – 110/min**

3. Komorová tachykardie (KT)

Charakteristika

KT představuje (spolu s FiK) **nejzávažnější skupinu arytmií,** kvůli **hemodynamickému zhroucení** a zejména kvůli **degradaci do FiK** → náhlá smrt

Definice

KT je definována „tripletem KES" – tedy **alespoň 3 širokými QRS komplexy** (obvykle nad 140ms, ale stačí nad 120ms) **s frekvencí > 100/min**

- do této definice mohou spadat i **SVT s raménkovou blokádou** (nebo **jinou nespecifickou poruchou vedení vzruchu**) či teoreticky i vzácná **antidromní AVRT** a jejich odlišení od KT nemusí být snadné, ale vzhledem k potenciální závažnosti KT je takový obraz **vždy nutno považovat za horší variantu** (KT), dokud neprokážeme supraventrikulární původ

= souhrnné označení je „**širokokomplexové tachykardie"**

Klasifikace KT

a) dle morfologie QRS komplexů: **monomorfní** (stejná morfologie) vs. **polymorfní** (různá morfologie)
b) dle délky trvání (a z toho plynoucí hemodynamické závažnosti): **nesetrvalé** (do 30s) vs. **setrvalé** (nad 30s)
c) dle přítomnosti strukturálního srdečního onemocnění: **je přítomno** (horší prognóza) vs. **není přítomno** (= idiopatická KT - zpravidla dobrá prognóza)

Patofyziologická příčina

KT vzniká buď **mechanismem reentry** nebo **zvýšenou automacií v pracovním myokardu** (nebo zvýšenou automacií v převodním myokardu distálně od Hissova svazku)

Příčiny

1. Idiopatická KT – u P bez strukturálního onemocnění, vzniká z ektopického fokusu (nejčastěji ve výtokovém traktu PK) → má dobrou prognózu → terapie BB a katétrovou ablací
2. KT u AIM – a) do 48 hod. vznik kvůli elektrofyziologickým změnám – má dobrou prognózu
b) po prodělaném AIM vznik kvůli reentry kolem jizvy – zpravidla nutný ICD
3. KMP (všechny typy)
4. farmaka (sotalol, makrolidy, psychofarmaka, antihistaminika) a **minerálové dysbalance** (hypoK^+ a hypoMg^{2+}), vzácně **sy vrozeného long QT → prodlužený QT interval** (u mužů nad 0,44s, u žen nad 0,46s) → vzniká **polymorfní KT „Torsades de pointes“**
terapie prodlouženého QT: **$MgSO_4$** (i bez hypoMg^{2+}) + isoprenalin (β-agonista)/dočasná kardiostimulace ← ↑TF zkracuje QT
5. syndrom Burgadových: genetické onemocnění charakterizováno (často intermitentní) **LBBB** a **elevací ST** (**ve V_1-V_2**) ← EKG obraz lze vyvolat některými léky; má vyšší riziko náhlé srmti → implantujeme **ICD**

Akutní terapie setrvalé KT

1. časný prudký úder do sterna (prekordiální úder)
- je-li P v bezvědomí: **KPR** + **další body**; není-li P v bezvědomí (tedy je-li to hemodynamicky nevýznamná setrvalá KT = P je oběhově stabilní): NE KPR + **ANO další body↓**
2. elektrická kardioverze (je-li P při vědomí – Crush úvod do CA; u P v bezvědomí není anestezie nutná)
3. přetrvává-li KT i po kardioverzi → **amidaron 150mg i.v. (1 amp.)** + opakujeme kardioverzi
4. suplementace K^+ a **Mg^{2+}** - zejména Mg^{2+} můžeme suplementovat „naslepo“ tj. bez znalosti hladiny
5. u oběhově stabilního P možné provést **katetrovou ablaci**

Prevence recidivy KT

1. prevence hypoK^+
2. BB
3. u organického srdečního onemocnění: amiodaron
4. ICD **sekundární prevence:** u všech P, kde ale KT **nevznikla z reverzibilní příčiny** nebo nevznikla do 48 hod. od AIM
primární prevence: u P se srdečním selháním (NYHA II – III) s EF < 35% (a LBBB) = prevence náhlé smrti

4. Fibrilace komor

Definice

FiK je **rychlá (>300/min) neuspořádaná** elektrická aktivita komor **vedoucí k oběhové zástavě** (do 10s ztráta vědomí a do 3-5 min ireverzibilní poškození mozku)
- arytmie vzniká často u **AIM** nebo **jiných onemocnění srdce**, často jí předchází **KT**
T: KPR + defibrilace + amiodaron po 3. výboji v dávce 300mg. iv
Prevence: ICD (ne u P u kterých vznika FiK do 48 hod. od AIM)

10. Esenciální hypertenze

Definice

- AH označuje **opakované zvýšení TK ≥ 140/90 mm Hg** naměřené při alespoň **2 různých návštěvách lékaře**
- za **izolovanou systolickou** hypertenzi označujeme **sTK ≥ 140 mm Hg** a současně **dTK < 90 mm Hg**

- AH je **NEJČASTĚJŠÍ** KVO ve vyspělých zemích světa a spolu s dalšími civilizačními chorobami a RF představuje jeden z **nejvýznamnějších RF: CMP, ICHS, ICHDKK**

Klasifikace

Kategorie	Systolický tlak	Diastolický tlak
Optimální	< 120	< 80
Normální	120–129	80–84
Vysoký normální	130–139	85–89
Hypertenze 1. stupně (mírná)	140–159	90–99
Hypertenze 2. stupně (středně závažná)	160–179	100–109
Hypertenze 3. stupně (závažná)	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90

- má-li P sTK a dTK v různých kategoriích, zařazujeme jej do té vyšší
- pojem **„rezistentní hypertenze"** označuje takovou AH, kdy se ani při **trojkombinaci** antihypertenziv (s diuretikem) nepodaří TK dostat pod hodnotu 140/90 mmHg

Hypertenzní emergentní stavy (krize):
→ hospitalizace P na JIP (kontrola ZŽF) + antihypertenziva i.v. → cíl ↓ TK do 1 hod. (krom disekce viz níže) o cca 25 %
1. hypertenzní encefalopatie (dnes raritní) → urapidil
2. akutní levostranné srdeční selhání s hypertenzí → nitráty a furosemid
3. ACS s hypertenzí → nitráty a esmelol (či jiný BB), event. urapidil
4. hypertenze u disekce aorty → **co nejrychlejší ↓TK** (během 20min na sTK 100 – 120 a TF pod 60/min) → nitráty a BB + event. jiná antihypertenziva
5. hypertenze u CMP → urapidil či klonidin
6. hypertenzní krize u feochromocytomu → urapidil
7. preeklampsie a eklampsie
… aj.

Klasifikace dle etiopatogeneze
1. Primární (esenciální) AH (90 % P) – známe řadu patogenetických mechanismů, ale neznáme vyvolávající příčinu
2. Sekundární AH (10 % P) – zvýšení TK vzniká jako **důsledek** jiného **přesně definovaného patologického stavu**

Diagnózu esenciální hypertenze stanovíme per exclusionem – tj. po vyloučení příčin sekundární hypertenze.
- na možnost sekundární hypertenze pomýšlíme vždy u **náhlého začátku AH, náhlého zhoršení AH, u rezistence na léčbu** nebo **při přítomnosti jiných klinických a laboratorních známek** naznačujících sekundární příčiny AH

Klinický obraz

- je velmi proměnlivý, přičemž nutně **neplatí**, že P s vyšším stupněm hypertenze má horší subjektivní potíže
- **značná část P je zcela bez potíží!**
- **necharakteristické příznaky:** ↑ pocení, tupé bolesti hlavy, námahová dušnost, únava, tinnitus (hučení)
- jiné obtíže plynou z **orgánového postižení** (mozkové tepny, srdce, ledviny, sítnice, systémové tepny)

Diagnostika

- z definice plyne, že se dg. opírá o měření TK
- při různých typech měření pro dg. hypertenze používají mírně odlišné hodnoty (např. u domácího stačí již 135/85)
- při nově zjištěné AH, bychom měli měřit TK na obou HKK i obou DKK (např. tím odhalíme koarktaci aorty za

odstupem L *a. subclavia*, kde bude vysoký tlak na HKK vs. normální či nízký tlak na DKK)

Měření TK v ordinaci

- provádíme u sedícího P po 10 min. klidu na paži (při 1. návštěvě na obou pažích), paže je volně v úrovni srdce
- měření opakujeme 3x a řídíme se průměrem z 2. a 3. měření; kontroly u mírné hypertenze co 1-3 měsíce
- vestoje provádíme měření u starších P a diabetiků – ti mají častěji **ortostatickou hypotenzi**

Domácí měření TK

- je výhodné, protože nám dává podrobnější informace a umožňuje lépe monitorovat úspěšnost léčby
- díky domácímu měření můžeme odhalit **„hypertenzi bílého pláště“** (doma normál, v ordinaci zvýšený TK) nebo **„maskovanou hypertenzi“** (doma zvýšený TK, v ordinaci normál)
- měříme alespoň 2x za sebou ráno a večer, typicky 7 dní před kontrolou v ordinaci

Ambulantní monitorování TK (AMTK)

- provádíme po dobu 24 hod.

indikace: nově zjištěná AH, variabilní hodnoty TK, rozdíl mezi TK doma a v ordinaci, rezistence k léčbě, podezření na chybění nočního poklesu TK, podezření na epizody hypotenze (u starších a u diabetiků), podezření na těhotenskou hypertenzi a preeklampsii

- 24 hodinový průměr bývá do 130/80 mmHg, noční průměr do 120/70 mmHg

Vyšetření prováděná u každého hypertonika

- anamnéza (včetně RA a GA), fyzikální vyšetření (včetně palpace a auskultace perif. tepen), EKG
- laboratoř – sérum: Na, K, Kreatinin, kys. močová, glykemie, lipidové spektrum (CH-celkový, LDL-C, HDL-C, TAG), KO
- laboratoř – moč: vyšetření moče a močového sedimentu

U každého P s AH dále stanovujeme CELKOVÉ KV RIZIKO!

Stanovení celkového KV rizika

- používáme tabulky „SCORE 2“ k odhadu rizika fatální KV příhody v následujících 10 letech ← za vysoké riziko považujeme hodnotu **≥ 5 %**
- RF zahrnuté v tabulce jsou: věk, pohlaví, kouření, sTK, celkový-CH nebo poměr celkový-CH/HDL-CH

Od r. 2021 existují nové tabulky SCORE – tzv. SCORE 2 → ty změny jsou malé ale nějaké tam jsou:

1. nezahrnuje to jen riziko fatální KV příhody, ale i nefatální
2. ty tabulky jsou kalibrované pro 4 různé regiony, ČR spadá do 2. nejvíce rizikového clusteru
3. Pro osoby nad 70 let byla vytvořena tabulka SCORE 2-OP
4. Má to jinou grafickou podobu

- mezi další faktory zhoršující prognózu hypertonika patří:

a) subklinické známky orgánového poškození

1. SRDCE: EKG známky hypertrofie LK (např. Sokolow-Lyonův index ≥ 35 mm (počítáme jako S(V1/2) + R(V5/6))
2. SRDCE: ECHO známky změn vlivem AH: ztluštění stěn, ↑hm. LK, remodelace, systolická či diastolická dysf.
3. CÉVY: USG průkaz ztluštění arteriální stěny a. carotis communis
4. CÉVY: poměr kontníkového sTK : brachiálnímu sTK (≤0,9 znamená subklinické poškození (pro dg. ICHDK))
5. LEDVINY: nízká GF (pod 1,3ml/s/1,73m^2 = pod 90ml/min/1,73m^2)
6. LEDVINY: albuminurie

…aj.

b) manifestované KVO nebo renální onemocnění ← všichni tito P mají vysoké (5 %) nebo velmi vysoké riziko (10 %)

1. **mozek:** iCMP, hCMP, TIA
2. **srdce:** AIM, AP, CHSS, prodělaná koronární revaskularizace
3. **ledviny:** diabetická a nediabetická nefropatie, pokles renálních fcí (pokles GF (↑urea a kreat.), proteinurie)
4. **tepny:** hemodynamicky významná stenóza karotid, ICHDKK, aneuryzma aorty
5. **oko**: pokročilá retinopatie (hemoragie, exudáty, edém papily)

Terapie AH (farmakoterapii bych se učil z vypracek z farmakologie)

a) Nefarmakologická

↓hm., tělesná aktivita (30 – 45 min 3 – 4x/týd.), ↓alkohol, nekouřit, strava: ↑ovo & zel, ↓nasycených MK, ↓soli

b) Farmakologická

- odvíjí se dle komorbidit - př. u P s DM = LV1: iACE; u P s FiS a stp. AIM = LV1: BB; u P s Prinzmetalovou AP = LV1: BCC
- **postup:** monoterapie (iACE (Prestarium)) → 2kombo (přidám + BCC či diuretikum či BB ← ten u P s CHSS) → 3kombo (přidám +diuretikum (indapamid)) → 4kombo (přidám +centrálně působící antihypertenzivum – př. moxonidin, rilmenidin)

Hypertenze u těhotných

- rovněž od 140/90 mmHg
- dělíme na:
  1. preexistující (začala již před nebo do 20. týdne)
  2. gestační – a) bez proteinurie b) s proteinurií = **preeklampsie**
  3. gestační nasedající na preexistující
  4. neklasifikovatelná (protože nevíme, jaký měla TK žena před těhotenstvím)
- v nefarmakologické terapii se **nedoporučuje** omezení soli či hubnutí

terapie:

a) 170/110 mmHg → hospitalizace + **labetalol** **i.v.** nebo **methyldopa** **p.o.** nebo **BCC** **p.o.**

b) gestační hypertenze - farmakoterapie od 140/90 mmHg

c) preexistující – farmakoterapie od 150/90 mmHg

→ **methyldopa** → **labetalol** (není v ČR v p.o.) → **BCC**

- současně proti křečím **$MgSO_4$** (ale pozor spolu s BCC může způsobit těžkou hypotenzi)
- u preexistující AH se doporučuje pokračovat v nasazené terapii (kromě iACE, sartanů, atenololu!)
- u žen s preeklampsií se nedoporučují diuretika (protože je provázena snížením plazmatického volumu)

11. Sekundárna hypertenze

= ↑ TK v dôsledku iného onemocnení (patologického stavu) – lze diagnostikovať (a často i odstrániť) vyvolávajúcu príčinu

- odstránení príčiny vede k vyliečeniu nebo aspoň k zlepšeniu AH
- tvorí 5-10% AH
- často vo forme ťažkej AH s orgánovými a metabolickými komplikáciami
- častý výskyt v detskom a juvenilnom veku

Tab. 5.19 – Nejčastější markery možné sekundární hypertenze

Těžká hypertenze/Hypertenze rezistentní na léčbu (TK > 140/90 mm Hg při podávání nejméně trojkombinace antihypertenziv včetně diuretik)
Epizodická hypertenze
Hypertenze se specifickými laboratorními (např. hypokalemie, zvýšení kreatininu, proteinurie apod.) nebo morfologickými (např. zvětšení nadledvin/y, zmenšení velikosti jedné ledviny, polycystóza ledvin apod.) nálezy
Hypertenze + diabetes mellitus s/nebo i bez obezity (Cushingův syndrom, feochromocytom, akromegalie)
Hypertenze + specifický nález při fyzikálním vyšetření: např. centrální obezita + červenofialové strie: Cushingův syndrom

Tab. 5.18 – Příčiny sekundární hypertenze

A.	Renální onemocnění:
	Renální parenchymatózní hypertenze:
	Nejčastější formy: diabetická nefropatie, chronické tubulointersticiální nefritidy, polycystická choroba ledvin
	Renovaskulární hypertenze
B.	Endokrinní hypertenze:
	Nejčastější formy: primární hyperaldosteronismus, hyperkortizolismus (Cushingův syndrom), feochromocytom, primární hyperparatyreóza, akromegalie, hypertyreóza
C.	Hypertenze v těhotenství (těhotenstvím-indukovaná hypertenze, preeklampsie, eklampsie)
D.	Hypertenze u syndromu spánkové apnoe
E.	Hypertenze po transplantaci orgánů
F.	Koarktace aorty
G.	Neurogenní příčiny
H.	Hypertenze vyvolaná léky

Renální onemocnení

a) **Renoparenchymatózna hypertenze** (viz ot. 15C=123)
- následok renálneho onemocnenia – napr. **diabetická nefropatie**, **chronické tubulointersticiálne nefritidy**, **polycystická choroba ledvin** ...

b) **Renovaskulárna hypertenze** (viz ot. 15C=123)
- ↑ TK v dôsledku hemodynamicky významnej (min. **70%**) **stenózy renálnej tepny**
- Príčiny stenózy: **ateroskleróza** (u starších), **fibromuskulárny dysplazie** (u mladších, hl.ženy) ...

Endokrinné hypertenze

a) **Primárny hyperaldosterismus**
- Najčastejšia príčina sekundárnej AH
- Dochádza k autonómnej **nadprodukcií mineralokortikoidov (aldosteronu)** kôrou nadledvin
- Etiologie:
  - **bilaterálny hyperplazie zona glomerulosa = idiopatický hyperladosterismus**
  - **unilaterálny adenom = Connov sy.**
  - **unilaterálna hyperplazie**
  - Ca kôry nadledvin
  - familiárny hyperaldosterismus
- Klinický obraz:
  - **Stredne ťažká/ťažká AH** – často rezistentná na liečbu, často organové komplikácie (hypertrofie LK, cévni poškodenie), arytmie, KVS príhody
  - **Neuromuskulárne príznaky** (z hypokalémie) – svalová únava, obrny až paralýzy
  - **hypokalémie, ↑ kaliuréza**
  - **metabolická alkalóza**
  - **hypernatrémie**
- Diagnostika:

- **laboratórne vyšetrenie**: **↑ aldosteron** (plazmatický i močový), **↓ renin** → **↑↑↑ pomer aldsoteron/renin** (najcitlivejší marker)
- **špeciálne testy**:
  - **Konfirmačne supresný test** (hodnotí plasmatické hladiny aldosteronu a reninu pred a po infizi NaCl alebo podaní fludrokortizonu / captoprilu
  - **Stimulačný test** (hodnotí plazmatické hladiny A a R vleže a po stimalci chôdzou)
- **CT, MR**
- **Katetrizace nadledvin** so separovanými odbery aldosteronu a kortizolu → pomer A/K zľava, zprava, z VCI

- Terapie:
  - **laparoskopická adrenalektomie** – adenom, Ca, unilaterálna hyperplazie
  - **spironolakton** nebo **eplerenon** (antagonisti aldosteronových R) event. + thiazidové diuretika a/nebo CCB – bilaterálna hyperplazie, familiárne formy

b) Feochromocytom

- Nádor z chromafinnách bb. → autonómna **nadprodukce KA** (hl. **NA,A)**
- 80% v nadledvinách, 20% extraadrenálne
- benigný (85%) X maligný (15%)
- Výskyt sporadický, ale existuje aj familiárny výskyt (napr. syndróm MEN-2A, MEN-2B, Von Hippel-Lindau)
- Klinický obraz:
  - **zmeny krvného tlaku**:
    - **Trvalá hypertenze** (50-60%)
    - **Epizodická hypertenze** (30-40%)
    - **Normotenze** (10%)
    - **Riziko fatálni hypertenzní krize behom anestézie / stresu !!!**
  - **bolesti hlavy, pocení, palpitace, arytmie, zblednutí, flush, tremor, úzkosť, zrakové poruchy, dušnost, bolesť na hrudi**
  - hmotnostný úbytok (cca 30%), **DM/porušená glukozová intolerance** (50%)
  - absence symptomov (cca 10%)
  - vzácne komplikace: kardiálny pľucny edém, SS, arytmie, náhla smrť
  - NA → vazokonstrikce (stimulace beta R) → diastolická hypertenze
  - A → stimulace alfa R → systolická hypertenze, tahchykardie, pocení, flush, třes
- Diagnostika:
  - **Biochemie**: **↑ hladin KA v krvi a moči**, **↑ hladin metanefrinu, normetanefrinu** (metabolity A,NA) **v krvi a moči**
  - **Farmakologické testy**: klonidinový supresný test
  - **Genetické vyšetrenie** – familiarne FEO
  - **CT, USG, MRI**: zväčšenie nadledviny/extraadrenálnej sympatickej tkáne
  - PET/CT – extraadrenálne FEO, metastázy
- Terapie:
  - LV1**: adrenalektomie, extirpace extraadrenálne uloženého tumoru**
    - predoperačná príprava – alfa 1 blokátory → BB
  - Radioterapie – napr. pri KI operace
  - Metastazy – radioizotop **123I-MIGB**
  - Chemoterapie – paliatívne
  - symptomatická léčba AH – **alfa blokátory, BB** – často nutno pridať **BCC** event. aj ďalšie antihypertenziva

c) **Cushingov sy** – **nadprodukce kortizolu** – viz ot. 41B

- Etiopatogeneze:
  - **ACTH dependentní Cushingův syndrom** (sekundární Cushingův syndrom).
    - **Centrální Cushingův syndrom**: zvýšená tvorba ACTH v hypofýze nejčastěji adenomem hypofýzy (**Cushingova nemoc**) → abnormálně vysokou stimulaci nadledvin.
    - **Ektopický Cushingův syndrom**: paraneoplastická produkce ACTH, nejčastěji malobuněčným plicním karcinomem nebo bronchiálním karcinoidem.

- **ACTH independentní Cushingův syndrom** (primární Cushingův syndrom)
  - **Periferní Cushingův syndrom** je nadprodukce glukokortikoidů v kůře nadledvin způsobená nejčastěji unilaterálním tumorem nadledviny (adenomem nebo karcinomem), vzácně je postižení bilaterální.
  - **Iatrogenní Cushingův syndrom** při dlouhodobé terapii glukokortikoidy.

- Klinický obraz:
  - **Centrálna obezita, měsícovitý obličej**, vzhled kaštanového panáčka (chudé končatiny, veľké brucho a obličej)
  - **Purpurové strie**
  - **Osteoporóza**
  - **DM**
  - **AH**
  - **deprese, poruchy pamäti. únava**
- dg:
  - stanovení **odpadů volného kortizolu v moči za 24 hod**
  - **vyšetření sérového kortizolu**
  - dexametazonový test
  - MRI (diagnostika adenomu)
- Terapia:
  - Adenomy hypofýzy – **neurochirurgické odstránení, Leksellov gama nôž**
  - Ektopický (paraneoplastický) Cushingův syndrom: **odstranění primárního tumoru**
  - Primární (periferní) Cushingův syndrom: **adrenalektomie** (u bilaterálního poškození bilaterální adrenalektomie se léčí hypokortikalismus suplementací glukokortikoidů)
  - Iatrogenní Cushingův syndrom - **↓ dávky KS**

d) **Primárny reninismus** – vzácny, ↑ sekrece reninu z nádoru juxtaglomerulárneho aparátu

Koaktace aorty

- koarktace aorty u dospělých je za odstupem levé podklíčkové tepny → **hypertenze pouze na horních končetinách**.
- může se však objevit celková hypertenze vlivem stimulace RAAS při renální hypoperfuzi
- prítomný systolický šelest

Hypertenze u syndromu spánkové apnoe

- výskyt aspoň 5 epizod apnoe/hypopnoe trvajících > 10 s/h spánku s následnou denní hypersomnolencí
- najčastejšie spôsobená **obstrukcí HCD** – typicky u obéznych P (krátky krk) → KO: chrápanie, povrchový spánok,↑ spavosť behom dňa
- Patogeneze – kombinace viacerých mechanizmov
  - opakované hypoxemie → aktivace vazomotorických centier a vzestup sympatické aktivity + endoteliálna dysfunkce a zhoršená vazodilatačná odpoveď + nadprodukce aldosteronu
- diagnostika: **polysomnografie** (meranie respirace, EEG, EMG, EKG, elektrookulografie, meranie TK a pO2 behom spánku
- liečba: **↓ hmotnosti, nazálny CPAP** (udržuje kontinuálny pretlak v HDC), v prípade pretrvávajúcej hypertenze → kombinační **antihypertenzí léčba**, **chirurgické výkony**

Neurogénna hypertenze

- AH v dôsledku **↑ intrakraniálneho tlaku** (tumory, zánety, trauma s hematomy) nebo **opakované hypoperfuze CNS** (TIA, syndróm spánkové apnoe)

Hypertenze vyvolaná léky

- NSAID, pohlavné hormóny, KS, dekongestiva, kofein, kokain, psychostimulancia, antidepresiva, EPO, cyklosporin

12. Fyzikální vyšetření srdce

Obecný úvod

Anamnéza

- zaměření na příznaky srdečních onemocnění:
  - **bolest na hrudi** – viz ot. 34D
    - častý příznak – mnoho příčin (od nezávažných až po život ohrožující)
    - může být: povrchová (kožní, svalová, kostní), hluboká viscerální (kardiální, pleurální, ezofageální, peptická, biliární, pankreatická, …) nebo psychogenní (panická ataka, neurotické obtíže)
    - v praxi nejčastěji dělení na:
      - **kardiální** – příčiny: ischemické (např. AP, AIM, aortální stenóza, hypertrofická obstrukční KMP, arytmie, těžká HN, anémie, disekující aneuryzma aorty) a neischemické (perimyokarditida)
      - **nekardiální** – nejčastější příčiny: muskuloskeletální (vertebrogenní algický syndrom), pleurální, GIT, psychogenní
  - **dušnost** – viz ot. 12D
    - subjektivní vjem nedostatku vzduchu nebo obtížného dýchání provázené ↑ dých. úsilím
    - P popisuje jako nedostatek vzduchu, pocit obtížného dýchání, zadýchávání, těžký dech nebo nemožnost popadnout dech
    - vzniká u respiračních onemocnění, ale i u onemocnění KVS, anémií a metabolických nemocí, …
    - dle okolností vzniku: námahová (P je dušný neúměrně zátěži)/klidová (trvalá, zhoršuje se s pohybem)
    - klasifikace NYHA I – IV
    - **ortopnoe** = P spí v pololeže, musí si sedat v důsledku dušnosti – tzn. dechová tíseň vázaná na polohu vleže
    - **astma cardiale** = paroxysmální noční dušnost = 2-4 hodiny po ulehnutí → P probuzen, musí vstát a otevřít okno
  - **palpitace** – pocity bušení srdce, charakteristické pro arytmie
  - **synkopa** – viz ot. 10A
    - patří mezi krátkodobé poruchy vědomí
    - neočekávaná, náhlá několikavteřinová/minutová ztráta vědomí a posturálního tonu s pádem a se spontánní úpravou (obvykle do 20s), bez následné poruchy NS
    - vzniká v důsledku přechodné globální hypoperfuze mozku
    - může ji předcházet **presynkopální stav** – prodromy bez ztráty vědomí – krátkodobá závrať a nejistota, nauzea, palpitace, pocení
  - **otoky + ↑ hmotnosti**
  - **námahový kašel** – výskyt na vrcholu námahy → P zátěž přeruší → konec kašle – např. u mitrální stenózy, intersticiálním plicním edému
  - **hemoptoe** – vykašlávání narůžovělého zpěněného sputa, u plicního edému nebo plicního infarktu
  - **cyanóza, únava, bolest břicha**

Fyzikální vyš. patří spolu s anamnézou k základním vyšetřovacím metodám v kardiologii

Fyzikální vyšetření

1. Pohled

a) hrudník: **kyfoskolióza** (**cor kyfoskolioticum** - hypertrofie pravé srdeční komory vznikající na podkladě Kyfoskoliózy)
poOP jizvy = po sternotomii (u byapassů, chlopenních náhrad)
viditelný úder srdečního hrotu = hypertrofie a/nebo dilatace LK
pulzace prekordia = aneuryzma LK

b) mimo hrudník: **↑náplň krčních žil** (hodnotíme v pololeže v uhlu 45°, norma do 4 cm nad kličkem**), otoky DKK, cyanóza, hepatojugulární reflux, hepatomegalie** = PSS
dušnost při řeči, ↑D = LSS
paličkovité prsty = cyanotické VSV, plící onemocnění (CHOPN, CF, bronchiektázie…)
pulzace krčních žil = TriR
temně červené skvrny ve tvářích a akrální cyanóza = MiS (facies mitralis)
Mussetův příznak (kývání hlavy s pulzací) = AoR
obličej barvy bílé kávy = subakutní IE
arcus lipioides cornae = hyperCH

2. Poklep

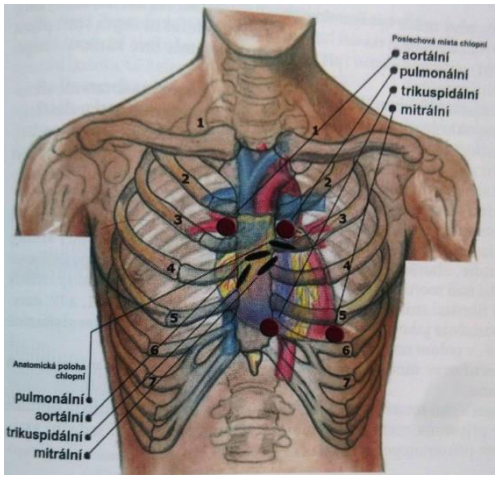
- hrubě orientační metoda pro určení velikosti srdce

3. Pohmat – v poloze na zádech, prsty klademe do mezižeberních prostor

- **zvedavý úder hrotu (**hypertrofie LK) **posun hrotu doleva a dole** (dilatace LK)
- **systolický vír** (=hmatná turbulence nad místem silného systolického šelestu)
  - mitrální stenóza - **diastolický vír** v oblasti hrotu
  - aortální stenóza - **systolický vír** nad aortou propagující se do karotid
  - defekt septa komor - **systolický vír** podél levého okraje sterna
- **systolické vydouvání prekordia** = aneuryzma LK
- **hmatný kardiostimulátor či ICD** (v podklíčkové krajině)
- **symetrické toky DKK** (po zatlačení zostáva „důlek“**), hepatomegalie, hepatojugulární reflux** (↑ náplň krčných žil

při tlaku na játra) → PSS
- **vyš. ŠŽ – zvětšená ŠZ** (hypotyreóza i hypertyreóza môžu spôsobiť závažné kardiálne problémy)

4. Poslech



poslechové místo aortální chlopně - **II. mezižebří vpravo u sterna**
poslechové místo pulmonální chlopně - **II. mezižebří vlevo u sterna**
poslechové místo trikuspidální chlopně - **IV. – V. mezižebří vlevo u sterna**
poslechové místo mitrální chlopně - **průsečík IV.- V. mezižebří a medioklavikulární čáry, oblast hrotu srdečního**

Srdečné ozvy
fyziologicky: 2 ozvy – I. = systolická → systolická pauza (kratší) → **II. = diastolická** → diastolická pauza (2x delší)
I. ozva = kontrakce myokardu, uzávěr Mi ch., Tri ch., rýchly nárast komorového tlaku, otevření Ao ch. a Pu ch.
I.ozva je nejlépe slyšitelná nad Mi ch. vleže na L boku
Akcentace I. ozvy = **MiS**, tachykardie, horečka, námaha
Oslabení I. ozvy = porucha kontraktility (myokarditida, AIM), degenerativní postižení chlopne (fibróza, ztloustění)
Rozštěp I. ozvy = **RBBB/LBBB**
II. ozva = uzávěr semilunárních chlopní – nejprve Ao ch. pak Pu ch. (nad nimi nejlépe slyšitelná)
Zesílení II. ozvy = **AH** (nad Ao chl.), **PH** a **PE** (nad Pu chl.)
Oslabení II. ozvy = **hypotenze**, **AoS**
Rozštěp II. ozvy = fyziologický (v závislosti na dech. cyklu), fixovaný (bez závislosti dech. cyklu při defektu septa síní, PH), paradoxní (při prodloužení systoly LK – např. při AoS)
někdy jsou přítomny III. a IV. ozva:
III. ozva = vibrace komorového myokardu ve fázi rychlého plnění komor na začátku diastoly
fyziologicky u mladých zdravých jedinců (max. do 30 let), u P nad 30 let → patologický nález
III. ozva + tachykardie nad 100/min = **protodiastolický cval** (příznak selhávaní LK ze snížení její systolické funkce)
IV. ozva = vibrace myokardu při systole síní na konci diastoly
u dospělých následkem snížené poddajnosti komor (hypertrofie, zhoršení diastolické funkce LK)
IV. ozva + tachykardie nad 100/min = **presystolický cval (galop)**
Nikdy není při fibrilací síní !
Při tachykardií může dojít k splynutí III. a IV. ozvy = **sumační cval**
III. a IV. ozva jsou nejlépe slyšitelné na hrote, v poloze na levém boku
- Srdečné ozvy mohou byt oslabené při perikardiálním výpotku, při emfyzému

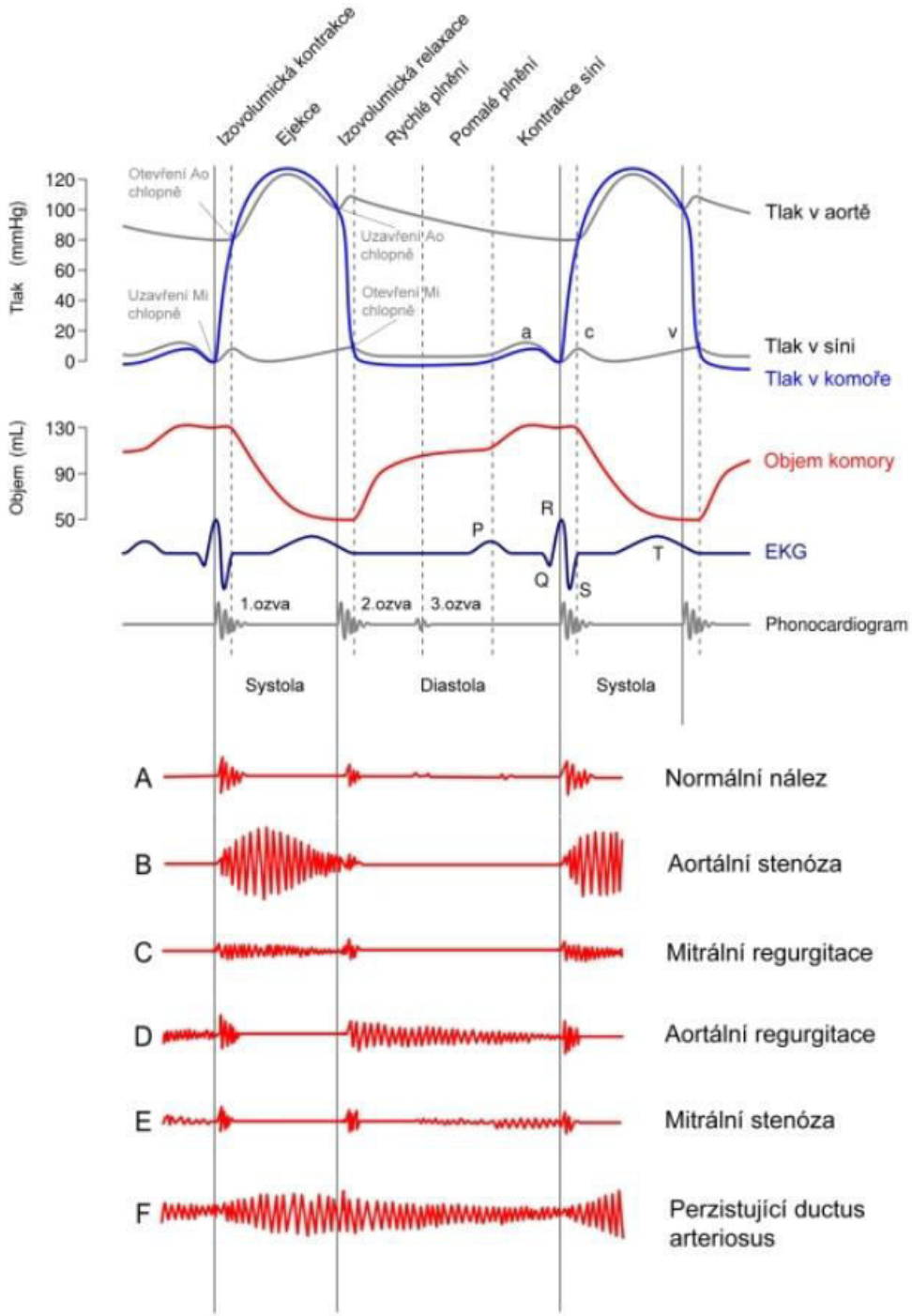
- Při poslechu zisťujeme i nejčastější arytmií = **fibrilace síní** – nepravidelná, rychlejší srdení akce, periferní pulzový deficit

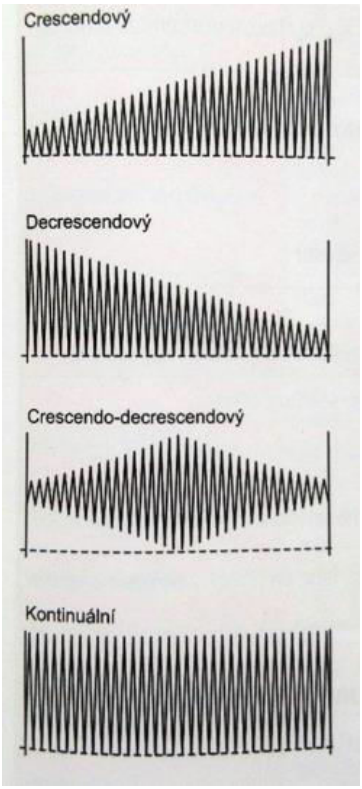
Přidatné zvuky: **Klapnutí (klik) =** způsobeno průtokem krve přes zúženou chlopeň (srůsty komisur zbrzdí otevření chlopně a ta se pod proudem krve rozkmitá)
časný **systolický klik** = **AoS** (nejlépe slyšitelný na hrote)
časný **diastolický klik** = ***opening snap*** = **MiS**
pozdní **systolický klik = prolaps mitrální chlopne**

Šelesty:
- abnormální zvuky, které vznikají v srdci a velkých cévách, jestliže došlo k ↑ množství či rychlosti protékající krve, ve směru toku je zúžení/rozšíření → podkladem je **změna laminárního proudění na turbulentní**
- dělení:
Podle **časové** lokalizace: **systolické** (po I. ozvě v systolické pauze) vs. **diastolické** (po II. ozvě v diastolické pauze) vs. **kontinuální** (systolicko-diastolické, překračují obě ozvy)
Pozn. systolické šelesty i v dětství, při zátěži, horúčke, anémií, hyperkinetické cirkulaci, tyreopatií; diastolické vždy patologické
Podle **mechanismu** vzniku: **ejekční** vs. **regurgitační**
Podle **charakteru** (drsný, foukavý, lokomotivový, kontinuální, crescendový, decrescendový, crescendo-decrescendový)
Podle **intenzity** (na 1. – 6. stupeň (4.-6. stupeň spojený s hmatným vír)

Nejčastější vady: AoS → MiR → AoR → MiS
AoS = systolický crescendo-decrescendový nad Ao chl.

PuS = systolický crescendo-decrescendový nad Pu chl.
MiS = opening snap, akcentace I. ozvy, diastolický decrescendový nad Mi chl.
TriS = není častá
AoR = diastolický
PuR = není častá
MiR = holosystolický
Mechanická chlopeň = kliknutí
Perikarditida = Perikardiální třecí šelest
FiS = nepravidelná AS





Tab. 8.4 Pomocné manévry ke zlepšení slyšitelnosti šelestu

Šelesty z levého srdce	zesílení v exspiriu
Šelesty z pravého srdce	zesílení v inspiriu, zeslabení při Valsalvově manévru
Aortální stenóza	zesílení systolického šelestu v dřepu
Hypetrofické obstrukční kardiomyopatie	zeslabení systolického šelestu v dřepu
Aortální regurgitace	zesílení diastolického šelestu v mírném předklonu vsedě
Mitrální stenóza	diastolický šelest je lépe slyšitelný v poloze na levém boku a po zacvičení

Tab. 8.3 Dělení srdečních šelestů podle intenzity

1/6	šelesty, které jsou slyšitelné jen při zadrženém dechu pacienta
2/6	šelesty tiché, ale slyšitelné i při dýchání pacienta
3/6	šelesty střední hlasitosti (slyšitelné i skrz přiloženou dlaň)
4/6	hlučné šelesty (přenáší se přes přiloženou dlaň až na zápěstí vyšetřujícího)
5/6	šelesty velmi hlasité, slyšitelné při minimálním kontaktu fonendoskopu se stěnou hrudníku (přenáší se přes přiloženou dlaň až na předloktí vyšetřujícího)
6/6	šelesty distanční, tj. slyšitelné pouhým uchem, aniž bychom museli přiložit fonendoskop na hrudník

Aortální stenóza	Ejekční crescendo-decrescendový systolický šelest, který začíná těsně za I. ozvou, končí těsně před II. ozvou, má maximální intenzitu uprostřed systoly. Maximum je ve 2. mezižebří vpravo od sterna, šíří se do jugula, obou karotid.
Stenóza plicnice	Stejný charakter jako šelest u aortální stenózy. Maximum je ve 2. mezižebří vlevo od sterna.
Mitrální insuficience	Holosystolický regurgitační šelest (intenzita přibližně stejná po celou dobu systoly), má maximum na hrotě a propaguje se do axily. Je slyšitelný nejlépe vleže na levém boku. Zesiluje se v dřepu, slábne při postavení.
Trikuspidální insuficience	Šelest bývá slyšitelný jen při vysokém systolickém tlaku v pravé komoře (např. při plicní hypertenzi). Charakter je stejný jako u mitrální insuficience, maximum je nad dolním sternem a vlevo od něj, zesiluje na vrcholu inspiria, slábne v exspiriu. Typická je současná systolická pulzace krčních žil.
Defekt septa komor	Holosystolický šelest spíše regurgitačního charakteru s maximem ve 3.–4. mezižebří parasternálně vlevo a propagací přes sternum doprava.
Aortální insuficience	Šelest začíná ihned po II. ozvě, je decrescendový, má maximum nad aortou či v Erbově bodě (3. mezižebří vlevo od sterna) a šíří se k hrotu. Někdy je na hrotu presystolický šelest Austina Flinta (tenký paprsek krve dopadá na cípy mitrální chlopně a způsobí šelest).
Mitrální stenóza	Typická je akcentace I. ozvy a otevírací klapnutí (opening snap). Diastolický šelest decrescendového typu začíná po otevření chlopně, je drsný, rachotivý, má maximum na hrotě. Zesiluje se po fyzické námaze.
Otevřená Botallova dučej	Šelest začíná v systole a přesahuje do diastoly. Má lokomotivový charakter, maximum je pod levým klíčkem.
Perikarditida	Třecí šelest při zánětlivém procesu v perikardiálním prostoru. Je způsoben třením jednotlivých listů perikardu o sebe. Není vázán na srdeční ozvy, poslechově připomíná praskání vznikající chůzí po čerstvě nasněženém sněhu.
Mechanické chlopenní náhrady	Slyšitelné bývá klapnutí (klik) a šelest z průtoku chlopní. U náhrad v mitrální pozici bývá akcentovaná I. ozva, u náhrad v aortální pozici bývá akcentovaná II. ozva a šelest v systole.

5. Meranie krevního tlaku a pulzu

Krevní tlak

- **Oscilometrická metoda** nebo **Korotkovova poslechova metoda** (navýšíme tlak v manžete aby presahoval tlak v tepne → postupné pomalé znižovanie tlaku (v určitém okamžiku dojde k obnovení prietoku krvi za miesto obstrukce) → začínáme počut vo fonendoskope srdečné ozvy = systolický TK → pokles tlaku natolik že nepočujeme ozvy = diastolický TK)
- TK meriame za klidových podmínek, na oboch HKK, opakovane 2-3x s odstupom 2-3 minút, zpriemerujeme 2. a 3. meranie
- Normálny TK pod 140/90

Meranie pulzu

- Palpací a. radialis (príp. a. carotis, a. femoralis)
- Normální klidová SF je pravidelná a v rozmezí 50-80/min
- **Pulsus alternans** = striedanie slabších a silnějších pulzov při závažnejšej dysfukncií LK
- **Periferný pulzový deficit –** frekvence poslechová > frekvence palpovaná – **FiS**

6. Fyzikálne vyšetenie plic

13. Ateroskleróza (rizikové faktory, prevence, terapie)

Obecná charakteristika

- ateroskleróza a její rizikové faktory se řadí k nejvýznamnějším zdravotním problémům západní civilizace
- aterogeneze je **multifaktoriální proces** podmíněný mnoha RF

WHO definice

= **chronické progresivní onemocnění cévní stěny** charakterizované místní **akumulací lipidů, polysacharidů a krevních elementů** v intimě a v dalším průběhu i tvorbou **fibrózní tkáně s možnou kalcifikací** v intimě. Současně probíhají i změny v médii.

Patogeneze

- na počátku patogeneze AS stojí **endoteliální dysfunkce** vzniklá např. vířivým proudem krve u odstupu tepen při **AH** (tj. **mechanicky**), **infekčně, metabolicky, chemicky**, **imunitně, degenerativně** (viz dále RF)
- hlavní roli v patogenezi AS hraje **chronický zánět** → hladina markerů zánětu (IL-6, TNF-α, CRP, fibrinogen aj.) se dá využít k odhadu rizika P
- ↑ hladina markerů zánětu (CRP, IL-6, sérového amyloidu A aj.) dokonce koreluje s prognózou a délkou hospitalizace P s ACS, předpokládá se, že hraje roli i v samotné patofyziologii vzniku ACS

- ateroskleróza postihuje velké a středně velké tepny a to zejména:
  koronární aa.
  hrudní aortu
  a. poplitea
  a. carotis interna
  tepny Willisova okruhu

- nejčastěji postižené koronární tepny jsou:
  RIA (58 % P s ICHS) (Ramus Interventricularis Anterior) = větev a. coronaria sin.
  RCA (33 % P s ICHS) (Right Coronar Artery = A. coronaria dx.)
  RCx (25 % P s ICHS) (Ramus Circumflexus = větev a. coronaria sin.
  LCA (16 % P s ICHS) (Left Coronar Artery = A. coronaria sin)

patologicky rozdělujeme 3 stádia AS:
1. Tukové proužky – přítomny u všech (běžně již v dětském věku), neprominují do lumen
2. Fibrózní pláty a ateromy – větší, tužší, ostře ohraničená ložiska v cévě, prominují do lumen
3. Komplikované léze – vznikají masivní kalcifikací a hl. degenerativními změnami předchozího – rupturou, ulcerací
- na podkladě těchto změn dochází k tvorbě trombu (tj. adheze – aktivace – agregace trombocytů) => výsledek: **ACS**

klinicky dělíme AS plát na:
1. stabilní = nízký obsah tuků, tlustá fibrózní čepička – nemá tendenci k ruptuře => růst plátu povede spíše k projevům AP (tj. námahové stenokardie)
2. nestabilní = vysoký obsah tuků, tenká fibrózní čepička – má tendenci k ruptuře => trombóza vyústí v ACS
- toto rozdělení plátu (dle jeho složení a charakteru) je co do vzniku ACS **mnohem významnější** než procento stenózy (zjistitelné např. UZV) ← z toho plyne, že i P s výraznou stenózou může být téměř bez potíží a naopak i P s hemodynamicky bezvýznamnou stenózou může být postižen ACS
- ke změně nestabilního plátu → na stabilní plát dochází **již za několik týdnů (max. měsíců) intenzivní hypolipidemické léčby!!!**

Rizikové faktory

Neovlivnitelné	Ovlivnitelné
Věk – nejvýznamnější!	**Kouření**
Mužské pohlaví	**Dyslipidémie – hladina LDL**
RA	**DM II. typu**
KVO v OA	**AH**

Genetické faktory	**Centrální typ obezity**
(Metabolický syndrom)	**Nízká fyzická aktivita**
	Psychosociální faktory

- Češka píše: V posledních letech se možná až nekriticky (byť logicky) považuje za jediný kauzální RF LDL cholesterol. Tato koncepce nijak nevyvrací význam AH či kouření jakožto spouštěčů či akcelerátorů aterogeneze (endoteliální dysfunkce). LDL cholesterol je ale substrát, bez něhož by AS plát jednoduše nemohl vzniknout. Tedy pokud by se nám podařilo **LDL-CH snížit k nulovým hodnotám** (teoreticky i experimentálně s novými léky se k tomu dokážeme přiblížit), **nebylo by AS** (a de facto ani AS způsobených KVO)

Neovlivnitelní RF

1. Věk
- u mužů od 45 let, u žen od 55 let
- u žen se věková hranice snižuje, je-li žena (např. v důsledku ooforektomie) v arteficiální menopauze a současně neužívá substituční dávku estrogenů

2. Pohlaví
- příčinou ↑ rizika u mužského pohlaví je absence **protektivního vlivu estrogenů**, které **↑ konc. HDL-CH**, a proto se ženám zvyšuje riziko po menopauze (pokud nesubstituují estrogeny) ← nutno ale říct, že hormonální substituční terapie selhala v prevenci KVO a proto není doporučována

3. Gen. faktory
- existují stovky kandidátních genů zvyšujících riziko AS a KVO (jejich podíl je různý)

4. RA
- důležitým RF je pozitivní RA = tj. výskyt AIM či náhlé smrti u otce před 55. rokem a u matky či sestry před 65. rokem

5. KVO v OA

Ovlivnitelné RF

1. Dyslipidémie
- za riziko považujeme **↑LDL-CH**, **↑TAG, ↓HDL-CH**, i změnu velikosti LDL částic

2. Kouření
- jedná se o významný RF KVO, ale po zanechání kouření se toto riziko **během měsíců snižuje prakticky na úroveň nekuřáka!**

3. AH (viz samostatná otázka)
- je to 1 ze 3 nejdůležitějších RF KVO

4. DM II. typu (viz samostatná otázka)

5. Obezita centrálního typu
- je to jednak predisponující faktor pro jiné RF (pro AH, dyslipidémii, DM II), ale i samostatný RF ICHS
- zajímavé je, že nejlepší prognózu mají lidé s mírnou nadváhou BMI 26 – 28 a to zejména ti fyzicky aktivní (viz dál)

6. Fyzická aktivita
- nižší riziko tedy mají jedinci fyzicky aktivní „fit fat“ oproti neaktivním (byť bez nadváhy) „nonfit nonfat“

7. Metabolický syndrom

8. Nižší socioekonomický status a nižší vzdělání

Odhad KV rizika
- např. dle tabulky SCORE
- pro praxi je důležité to, že má-li P 2 a více RF, tak se tyto faktory nesčítají, nýbrž **násobí!**

Prevence
- prevence AS a potažmo KVO spočívá v omezení všech ovlivnitelných RF (viz dále terapie)

Terapie

a) režimová opatření

1. omezit kouření - aktivně se ptát P, komunikovat s P, navrhnout pomoc speciálního centra
- farmakoterapie odvykání kouření:
  a) substituční nikotinové náplasti, žvýkačky, inhalátory, nosní spreje, sublingvální tbl.
  b) **bupropion** (antidepresivum)
  c) **vareniklin** (parciální agonista nikotinových ACh R)

2. redukce obezity

3. pravidelná pohybová aktivita: 20 – 30 min 4-5x/týden anebo **45 – 60 min 2-3x/týden**

b) režimová a **farmakologická** terapie jednotlivých RF

1. terapie dyslipidémie
   a) nefarmakologická = úprava diety (omezení nasycených tuků, cholesterolu, jednoduchých cukrů, ↑zeleniny), pravidelná pohybová aktivita (viz výše),
   b) farmakoterapie: VIZ OT. Č. 37B! **STATINY!!!,** FIBRÁTY, PRYSKYŘICE, INHIBITORY NPC1L1, INHIBITORY PCSK9

2. terapie AH
   a) nefarmakologická: ↓ hm., soli, alkoholu, kouření; ↑ aktivity, ovoce a zeleniny
   b) farmakologická: VIZ OT. Č. 11A!
      antihypertenziva 1. volby: iACE/sartany, CCB (Blokátory Ca Kanálů), diuretika, BB
      antihypertenziva 2. volby: centrálně působící l., α-blokátory, přímá vazodilatancia
      postup: monoterapie (tj LV1 dle přidružených nemocí – např. u P s DM **iACE**, u P s FiS či po AIM **BB**, u P s Prinzmetalovou AP **CCB**) → dvojkombinace → trojkombinace (vždy obsahuje **diuretikum**) → čtyřkombinace (vždy obsahuje **centrálně působící léčivo**)

3. terapie DM II. typu VIZ OT. Č. 46B

4. terapie obezity VIZ OT. Č. 25D

14. Ischemická choroba srdeční (etiologie, patogeneze a klasifikace)

Definice

ICHS je **spektrum chorob** jejichž společným jmenovatelem je **postižení koronárních tepen** (v naprosté většině AS), což vede k **reverzibilní** nebo **ireverzibilní ischemii myokardu**.

Epidemiologie

ICHS je **NEJČASTĚJŠÍ příčina úmrtí** v ČR. **Nejčastější** příčina **ChSS**.

Klasifikace ICHS

Akutní formy ICHS = ACS	Chronická ICHS
1. **AIM** – ot. č. 17A a 18A	**1. Stav po infarktu myokardu (> 6 týdnů)**
2. **Nestabilní AP** – ot. č. 47A	**2. Stabilní AP** – ot. č. 38A
3. **Náhlá (srdeční smrt)**	**3. Němá ischemie**
	4. Variantní/Vazospastická AP
	5. Mikrovaskulární AP
	6. CHSS v důsledku ICHS – ot. č. 4A

Akutní koronární syndrom = ACS

= souhrnné označení pro akutní formy ICHS → tedy pro AIM a nestabilní AP

- tento termín se zavedl proto, protože AIM i nestabilní AP mají **stejnou příčinu** (trombózu nasedající na AS plát) i **stejný klinický obraz** (retrosternální bolest (s iradiací do LHK, krku, čelisti; méně do PHK, epigastria, mezi lopatky); dušnost; vegetativní projevy: pocení, nauzea, zvracení, úzkost), ale **liší se tím zda dojde** (AIM) nebo **nedojde** (nestabilní AP) **k NEKRÓZE myokardu**.
- nekróza se projeví **elevací kardiomarkerů: Troponiny, myoglobin, CK-MB** ← to je také jediný způsob jak klinicky odlišit nestabilní AP a NSTEMI (pakliže zjistíme STEMI, je to vždy indikace k PCI (event. Aorto-koronární bypass))
- ACS jako takový tedy diagnostikujeme na základě **anamnézy** a **EKG** → každého P s podezřením na ACS **musíme ihned hospitalizovat na monitorovaném lůžku v kardiocentru!**

Náhlá srdeční smrt

= termín zastřešující různé stavy vedoucí k náhlé smrti ← tedy ne vždy nutně na podkladě ICHS

- co se ICHS týče, tak nejčastěji způsobí náhlou srdeční smrt **AIM s maligní arytmií (FiK, KT, (asystolie, AV III. st.))** či **AIM s mechanickou komplikací**
- co se týče non-ICHS příčin, tak se náhlá srdeční smrt může vyskytnout u **KMP**, **sy vrozeného long-QT, Brugada sy = STE ve V1 a V2 + pseudo RBBB** (obraz RBBB na EKG, avšak vzniklý z jiné příčiny než-li z příčiny blokády pravého Tawarova raménka)
- aby byla splněna podmínka ***„náhlé“*** smrti, mělo by jít o **1. projev ICHS** + měla by nastat do **1 hod.** od začátku kardiálních příznaků nebo do **24 hod.** u P bez kardiálních příznaků

CAVE! Patří zde i P **úspěšně zresucitovaní.** → takovým P, v případě, že příčinou náhlé smrti byla maligní arytmie (FiK, Komorová tachykardie), se pak v rámci sekundární prevence implantuje ICD.

Stav po prodělaném AIM (> 6 týdnů)

- tuto nosologickou jednotku zařazujeme mezi chronické ICHS ze 2 praktických důvodů:
    1. u každého P s AIM v anamnéze musíme brát bolesti na hrudi vážněji
    2. takový P má horší prognózu než zdravá populace (přestože třeba ani nemá ChSS)
- o prodělaném AIM svědčí **patologický Q kmit ve 2 a více sousedních svodech** (patologické Q = širší (> 1 čtvereček) a hlubší (> 3 čtverečky) nebo více jak ¼ R kmitu) + ideálně v kombinaci se segmentární **poruchou kinetiky LK na ECHO**

Variantní (Vazospastická; Prinzmetalova) AP

- tak jako stabilní AP je charakterizovaná **intermitentní ischemií myokardu v návaznosti na fyzickou** či **emoční zátěž**
- liší se, ale příčinou → u vazospastické AP jsou příčinou **spasmy koronárních tepen** (nikoliv hemodynamicky významné stenózy)
- „**vazospastická**“ = příčinou jsou spazmy „**variantní**“ = klinická odpověď na stejnou zátěž je variabilní
- postihuje to především **ženy, středního věku, častěji kuřačky**
- příčinou spazmu by mohlo být i užití drog **kokainu, cannabisu**

- velmi vzácně by protrahovaný spasmus mohl vést k **náhlé smrti**

Dg.: záchyt **přechodných STE při holterovském EKG** v časové souvislosti s potížemi P či **přechodné STE na zátěžovém EKG**

- někdy zachytíme spazmus na koronarografii, ale ten může vzniknout i jen vlivem KL nebo i u P s organickou stenózou

T: jako u stabilní AP s tím rozdílem, že ~~BB~~ jsou KI, protože zvyšují riziko spazmů

Mikrovaskulární AP (small vessel disease)

= je to vlastně AP, kde jsou **klinické projevy AP** a **pozitivní zátěžový test**, ale **negativní koronarografie** = vyloučíme stabilní AP a současně nejsou EKG/koronarografické známky vazospastické AP ← problémem této dg. je, že mnoho P má falešně pozitivní zátěžový test (bolesti na hrudi při zátěži mají jinou etiologii než ischemii myokardu).

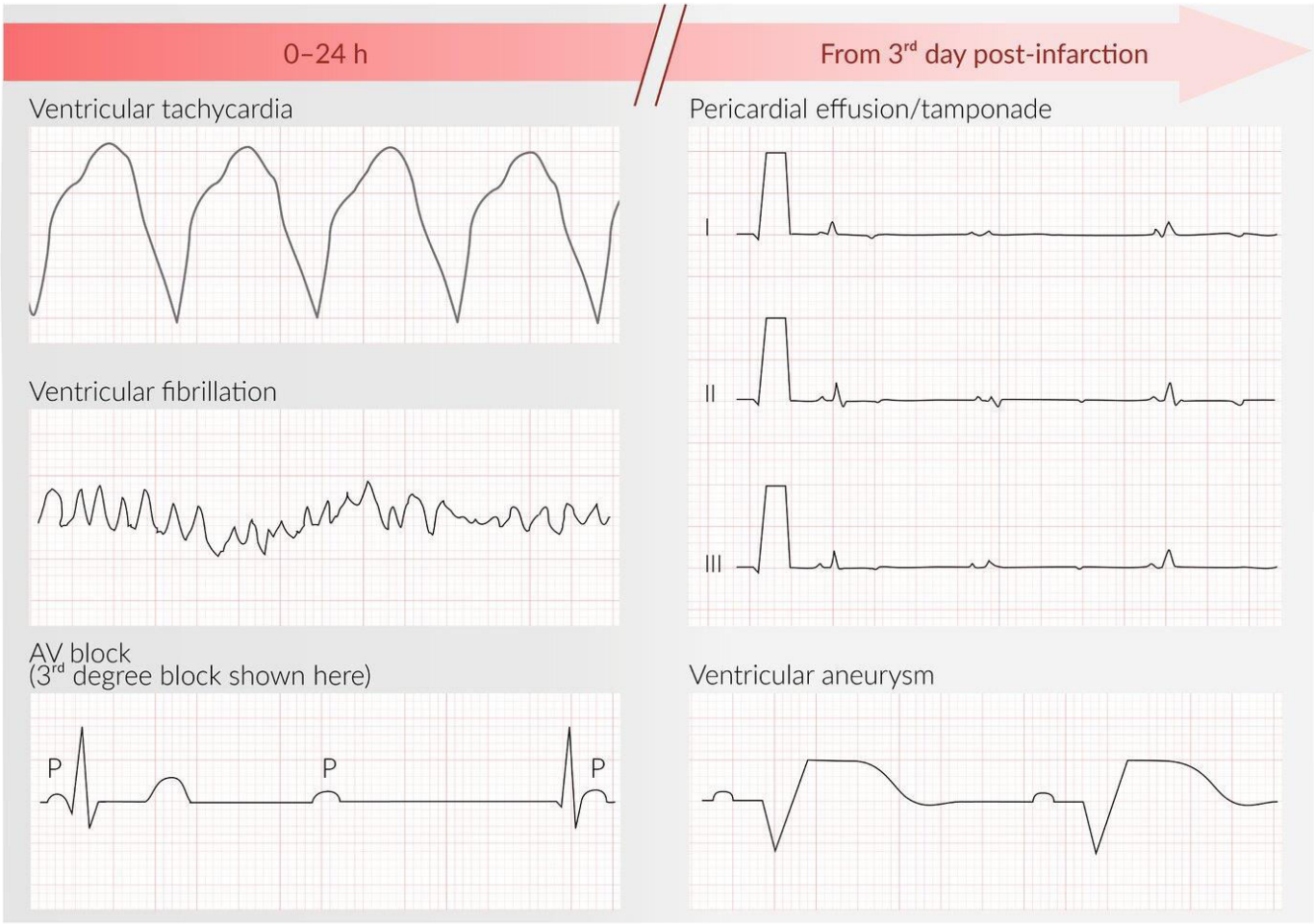
T: jako u vazospastické

Etiologie

ACS: TROMBÓZA NASEDAJÍCÍ NA AS PLÁT (naprostá většina), (vzácně) embolizace vegetací, embolizace kalcifikací z degenerovaných chlopní, embolizace trombů při FiS, arteritidy (polyarteritis nodosa, Takayasuova arteritida), spazmy koronárních tepen (kokain, Prinzmetalova AP, marihuana)

Náhlá srdeční smrt: AIM s maligní arytmií**,** AIM s mechanickou komplikací, KMP (dilatační i hypertrofická), sy long-QT, Brugada sy, velmi vzácně protrahovaný spazmus koronárních tepen

Variantní (vazospastická) AP: koronární spazmy



15. Chronické srdeční selhání

1. Chronické levostranné srdeční selhání

Obecná charakteristika

SS je stav (je to **syndrom** ne onem.), kdy srdce není schopno zajistit dostatečnou perfuzi tkání v klidu nebo při zátěži
levostranné CHSS představuje **konečnou fázi** řady kardiálních onemocnění
- má nepříznivou prognózou; prevalence v rozvinutých zemích 1 – 2 %
- obvykle je kombinováno s pravostranným CHSS = **bilaterální SS**

Příčiny

↓ hl. 4 nejčastější
1. ICHS (NEJČASTĚJŠÍ) → AIM je nejčastější příčinou **systolické dysfunkce** (kterou můžeme označit za příčinu CHLSS)
2. AH
3. Chlopenní vady (regurgitace i stenózy)
4. KMP (nejčastější je dilatační KMP)
5. toxické l.
6. metabolické poruchy (amyloidóza)
7. nádory (myxom?)
8. dlouhodobé a neřešené tachyarytmie a bradyarytmie
9. konstriktivní perikarditida (obvykle spíš obraz pravostranného SS)

Fyziologie

MSV (angl. **CO) = SO x TF**
SO je podmíněn: **1. preloadem** ← ten je úměrný EDP a EDV → zvýšení preloadu vede na základě Frank-Starlingova mechanismu (roztažení svalových vláken) ke ↑kontraktilitě → ↑SO
2. afterloadem ← ten je podmíněn MAP → zvýšený MAP zvýší zátěž pro LK → ↓SO
3. kontraktilitou myokardu

EF = SO / EDV

Patofyziologie a klasifikace SS

Systolická dysfunkce = omezení kontraktility = **SS se ↓EF** (angl. HFrEF)
příčiny: jizva po AIM, aneurysma po AIM, dilatační KMP, arytmie (př. LBBB), hypertrofické KMP (1. diastolické, pak až systolická dysfunkce), kardiostimulace (ve svém důsledku zhoršuje SS)
patofyziologie: omezení kontraktility → SO → **↓EF** a ↓MSV (resp. to může být do určité míry kompenzováno ↑TF)

Diastolická dysfunkce = omezení roztažností = **SS se zachovalou EF** (angl. HFpEF)
příčiny: hypertrofie LK (např. u **AH**, u **hypertrofické KMP**), **restriktivní KMP** (např. u amyloidózy, sarkoidózy, hemochromatózy a jiných střádavých chorob, po RT, u SSc atd.), **perikardiální výpotek,** jizva po AIM
patofyziologie: ↓compliance (roztažnosti) → ↓EDV a tedy ↓preloadu (jinými slovy pro stejný EDV je zapotřebí vyšší EDP a ten je podmíněn síňovým příspěvkem a centrálním žilním tlakem) → ↓MSV, přestože **EF zůstává zachována** (SV kleslo, ale protože kleslo i EDV (což se u systolické dysfunkce nedělo), tak EF zůstala zachována)
patofyziologická podstata ↓complience u hypertrofie LK: hypertrofie vede ke → ↑nárokům myokardu na O_2 (AP) + k útlaku intramyokardiálních koronárek + k tomu, že svalová vlákna uprostřed mezi 2 kapilárama trpí ischemií → to vede k fibrotizaci myokardu → ↓complience

- přestože patofyziologické charakteristiky systolického i diastolického SS jsou podobné, symptomy jsou méně vyjádřeny u diastolického SS.

Klasifikace LCHSS (dle EF)

1. se zachovalou EF (50 % a více) (to, že má srdce normální EF znamená, že nemá systolickou dysfunkci, pořád ale může mít diastolickou dysfunkci)
- př. amyloidóza,

2. s EF ve středním pásmu = s mírně redukovanou EF (49 – 40 %) + ↑NT-proBNP a **strukturální onem. srdce** či **diastol. dysfunkce**

3. se sníženou = s redukovanou EF (39 % a míň)
→ ovlivňuje prognózu P

NYHA klasifikace

Klinický obraz

- může být zprvu **asymptomatické**, k dekompenzaci nastává nejčastěji v **důsledku interkurentního zánětlivého onemocnění**

Forward příznaky: narůstající **únava, ↓fyzická výkonnost, pocení, oligurie/nykturie** (vleže se ↑SV a ↓renální vazokonstrikce → ↑GF), později **kachexie** a **kvalitativní** i **kvantitativní změny vědomí**

Backward příznaky: narůstající **námahová dušnost** (klasifikace NYHA), později **asthma kardiale (paroxysmální noční dušnost** a **kašel 2-4 h. po ulehnutí)** (vleže se více vstřebávají otoky DKK, čímž se zvýší žilní návrat) a **plicní edém** (chrůpky bazálně)

Příznaky z kompenzačních mechanismů: tachykardie (nebere-li P BB, digoxin, verapamil ← což často bere :D)

Diagnostika

1. anamnéza
2. fyzikální vyšetření – tachykardie, 3. ozva srdeční a svalový rytmus + auskultační nález u chlopenních vad + chrůpky
3. EKG
4. RTG hrudníku: akcentace cévní kresby → až známky plicního edému; pleurální výpotek; KTI > 0,5 je patologický
5. ECHO: nezbytný **průkaz dysfunkce LK** → je-li nevýtěžná → TEE/izotopová ventrikulografie/MRI
6. Laboratoř: NT-proBNP (vysoká negativní prediktivní hodnota) (pozor! u správně léčených a kompenzovaných P budou hodnoty normální, u léčby sakubitrilem je to zbytečné měřit), **renální fce, Na,K** (hyperK^+ při léčbě iACE/sartany, kalium šetřící diuretika)**,Cl, KO** (pokročilé SS může být provázeno normocytární normochromní anemií)

Terapie – kompletní terapie viz https://next.amboss.com/us/article/rS0fafIfE2600f422cd67f8b433bc65b505222060

a) Nefarmakologická: monitoring hmotnosti (při náhlém vzestupu → ↑dávky diuretik), ↓soli, minerálek, redukce hmotnosti, omezení kouření, vakcinace proti chřipce a pneumokokům

b) Farmakologická:

1. léky zlepšující prognózu = to jsou vlastně léky cílící na kompenzační mechanismy u SS (↑BNP, ↑RAAs, ↑SY)

- stran těch kompenzačních mechanismů to chápu tak, že ledviny sere, že jsou hypoperfundované, tak aktivují RAAs, ale srdce brečí, že je přetížené, tak vyplavuje BNP. Je to takový souboj mezi ledvinou a srdcem. ↑aktivitu SY = vyplavení KA, dělají baroreceptory, které zaznamenávají ↓TK (důsledek ↓SV)

LV1: sacubitril-valsartan (sacubitril je inhibitor neprilysinu, což je enzym degradující natri-uretické peptidy) → u P s KI →
LV2: iACE/sartany (snižují TK → ↓afterload pro LK + potlačují hypertrofickou remodelaci myokardu (AGII má + trofní účinek na srdce)
LV1: BB → u P netolerující BB → **LV2: Ivabradin** (= výhradně negat. chronotropní účinek vlivem selektivní inhibice SA uzlu)
Spironolakton/eplerenon (u pokročilých SS), **mechanická srdeční podpora (pumpa)**

2. léky zlepšující symptomy =

Diuretika (**hydrochorothiazid** → při těžším SS **furosemid** nebo **kombinace**)
Digoxin (má **+inotropní**, **antiarytmický** a **vagotonický** efekt) (inhibuje Na^+ pumpu → vzestup Na^+ v ICT → vyšší aktivita Na^+/Ca^{2+} výměníku → více Ca^{2+} v ICT → +inotropní)
- indikován z P s LCHSS a FiS, jinak u P symptomatických na BB, iACE a diuretiku

c) Terapie KV RF (dyslipidémie, DM, AH)

d) Terapie příčiny, transplantace srdce, biventrikulární kardiostimulace (u P s NYHA III-IV, EF pod 0,35 a LBBB), **ICD**

2. Chronické pravostranné srdeční selhání

Příčiny

1. LCHSS (NEJČASTĚJŠÍ!!!) → postkapilární plicní hypertenze vede v čase k → remodelaci plicních tepen → ↑afterload pro PK
2. Cor pulmonale chronicum (CHOPN, plicní fibróza, sukcesivní PE, pneumokoniózy)
3. Chlopenní vady pravostranných chlopní (endokarditidy vpravo typicky u narkomanů)
4. Konstriktivní perikarditida
5. VSV s L-P zkratem (objemově přetížená PK)

Klinický obraz

otoky DKK, ascites, dušnost (projev pleurálních výpotků), ↑náplň krčních žil a hepatojugulární reflux, hepatosplenomegalie s tlakem v P podžebří či dokonce ikterem, anorexie a dyspepsie až malabsorpce (z důvodu kongesce splanchnických žil)

Diagnostika

1. Anamnéze
2. Fyzikální vyšetření – hepatojugulární reflux, šelesty na srdci
3. ECHO (SUVERÉNNÍ METODA)

Terapie

- nejdůležitější je **kauzální terapie**

16. Stabilní Angina pectoris

- tuto otázku se učit od str. 81, zde přehledněji Terapie

Terapie:

A) Léky zlepšující prognózu

1. ASA 100 mg p.o. → u P s těžkou AS, recidivami ACS či po implantaci stentu → + **clopidogrel** 75mg/den
← prevence trombózy = prevence ACS

- u rizikových P stran VCHGD podáváme do kombinace PPI

2. BB (Betalok ZOK 1/den; carvedilol má i vazodilatační účinky (neselektivní BB) ← je proto vhodnější pro P s **ChSS** (ale zas ne u P s CHOPN)
← – ino, – chronotropní efekt **snižuje spotřebu O_2 = ↓počtu záchvatů** + prevence arytmií

- cílem je **TF 50 – 60/min + nemít příznaky sy ↓SV** ← tzn. podáváme obvykle maximální tolerované dávky

3. Statiny (atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, fluvastatin) → nestačí → Ezetimib, popř. inhibitor PCSK9 (Alirokumab)
← prevence progrese AS plátů + dle menších studií i antianginózní efekt

4. iACE
← ↓TK = ↓afterload = ↓práci pro LK + omezuje negativní remodelaci srdce vlivem AGII + výhodný u P s DM

- podáváme, pokud P i s BB nemá normální tlak

B) Léky zlepšující symptomy

1. Nitráty (**ISMN**, méně ISDN) → u P, u kterých se rozvinula tolerance a **mají stenokardie i v noci** → **molsidomin** (= donor NO; nevzniká na něj tolerance)
← dělají vazodilataci → **venodilatace = ↓preloadu, arteriolodilatace = ↓afterloadu,** dilatace koronárek = ↑průtoku

- při záchvatu AP → sublinguálně → úleva do 2 min
- k prevenci záchvatu AP → p.o. ISMN 1x denně, ISDN 2x denně (obojí s noční pauzou kvůli riziku vzniku tolerance)

2. BCC (**amlodipin**, felodipin, nitredipin)
← **dilatace koronárek** + u **verapamilu - inotropní** + některé i – chrono a – dromotropní ← je proto **LV1 u P s KI k BB** a u P s Prinzmetalovou AP

- pamatovat na nejčastější NÚ: **otoky DKK** (nejsou projevem CHSS)

3. ivabradin
← **- chronotropní** efekt působením na SA uzel

- podáváme u P s maximální tolerovanou dávkou BB či verapamilu stran hypotenze, kteří mají potíže = těžká forma AP

4. trimetazidin
← **snižuje energetické nároky myokardu**

C) Invazivní léčba

LV1: PCI → je-li KI (př. postižení kmene LCA, diabetici) nebo nestačí-li → **LV2: aortrokoronární bypass** → nestačí-li → výjimečně: **LV3: hrudní sympatektomie**

CAVE! Jakkoliv se to může zdát jako efektivní řešení, invazivní léčba je mnohem více léčbou **symptomatickou**, která na rozdíl od léků ovlivňujících prognózu, **nezlepšuje prognózu** (to neplatí při PCI u **LCA** a u **RIA**)

17.Angina pectoris nestabilní

- klasifikace klinických forem ICHS
  - **akutní formy**
    - akutní koronární syndrom
      - nestabilní AP
      - AIM – STEMI nebo non-STEMI
    - náhlá (srdeční) smrt – přirozená smrt ze srdeční příčiny do 1h od vzniku klin. projevů, důsledek maligních arytmií
  - **chronické formy**
    - stavy po IM (> 6 týdnů)
    - stabilní AP
    - němá ischemie myokardu
    - variantní = vazospastická AP
    - mikrovaskulární AP
    - chronické SS v důsledku ICHS
- angina pectoris = bolest hrudníku → AP je onemocnění charakterizované recidivující bolestí na hrudi vznikající v důsledku ICHS
- stenokardie = jednotlivé ischemické bolesti
- rozlišení mezi stabilní a nestabilní AP je hl. klinické, závisí na morfologii plátu

Nestabilní angina pectoris

- spolu s AIM patří mezi akutní koronární syndrom – příčina: ruptura nestabilního aterosklerotického plátu v koronární tepně s nasedající trombózou → akutní progrese
- u AIM dojde k nekróze myokardu v důsledku prolongované ischemie (X u nestabilní AP ne)
- obstrukce není úplná, nevzniká nekróza – tzn. není žádné ↑ markerů, žádné ST elevace (rozlišení nonSTEMI i STEMI AIM)
- může se projevit jako 1. nově vzniklá AP (klidová nebo námahová) nebo 2. progrese AP chronické nebo 3. klidová stenokardie
- dříve „preinfarktový syndrom" – riziko AIM asi 25%
- plát je měkký, nestabilní → nestabilita projevů - ↑ frekvence záchvatů, bolest intenzivnější nebo klidová, bolest mizí do několika minut a po aplikaci nitrátů
- klinický obraz – stenokardie podobné AIM, ale trvají obvykle jen do 20min, ustoupí spontánně
- CCS (Canadian Cardiovascular society) klasifikace AP:
  - **CCS I** – AP jen výjimečně, při velmi velké námaze
  - **CCS II** – AP při větší námaze (chůze do kopce, schodů)
  - **CCS III** – AP při menší námaze (chůze po rovině)
  - **CCS IV** – AP v klidu nebo skoro v klidu → léčit jako NSTEMI!
- vyšetření P
  - někdy normální fyzikální nález, jindy anxiozita, hypertenzní reakce a/nebo tachykardie (jako důsledek aktivace SY)
  - EKG změny obvykle přechodné, hl. změny v repolarizační fázi (deprese ST, inverze T) a nebo taky nic
  - nitroglycerinový test – diagnostický test, při bolesti na hrudi aplikace nitroglycerinu sublinguálně – pokud ústup do 2min → test pozitivní (jedná se o stenokardii), ústup po více než 10min → CAVE!
- léčba:
  - monitorované lůžko koronární jednotky
  - stejně jako non-STEMI – nemocniční léčba non-STEMI stejná jako léčba v přednemocniční péči – tzn.:
    - MONACo – Morfin, Oxygen, Nitráty, Aspirin, ClOpidogrel
    - **fentanyl** 25-50μg – k potlačení bolesti (úleva pro P) + omezení sympatoadrenální reakce
    - **oxygenoterapie –** při saturaci <90%, 2-6l/min
    - duální antiagregace (hl. po stentech) – **ASA** (200-400mg po nebo 200mg i.v) + **tikagrelor** (180mg)
    - antikoagulace – **heparin** (60-100j/kg iv → tj. 5-10tisíc jednotek iv) – lepší než LMWH pro účely potenciálního PCI (na sále lze u nefrakcionovaného heparinu změřit účinnost pomocí ACT = activated clotting time)
    - **nitráty** – isosorbid dinitrát – 3 vstřiky pod jazyk, ne paušálně, použít při známkách SS, mohou povolit častý spazmus, KI: hypotenze
    - další léky dle potřeby:
      - BZD – **diazepam** 10 mg p.o – když nestačí opioidy
      - β-blokátory – **metoprolol** 5mg iv – hl. při tachykardii a HT, dle farmakologie se ale nepodává během IM – zablokuje všechny receptory → nemohla bych řešit akutní selhání dopaminem
      - **amiodaron** – při rozvoji opakovaných komorových tachykardií

- \+ preparáty užívané u stabilní AP – Ca-blokátory, trimetazidin nebo ivabradin
- u hemodynamicky stabilizovaného P selektivní koronarografie do 3 dní

18. Akutní srdeční selhání

1. Akutní levostranné srdeční selhání (akutní dekompenzace CHSS)

Definice

SS = stav, kdy srdce není schopno zajistit dostatečnou perfuzi tkání v klidu nebo při zátěži
akutní LSS = život ohrožující stav charakterizovaný **rychlým nástupem příznaků selhávajícího srdce**

Příčiny a patofyziologie

1. AIM (NEJČASTĚJŠÍ!!!) → akutní LSS vzniká kvůli: náhlému snížení systolické funkce LK, arytmickým komplikacím, mechanickým komplikacím (dysfunkce/ruptura papilárního sv. či šlašinky, ruptura volné stěny LK/mezikomor. septa)
2. Hypertenzní krize
3. Arytmie (třeba FiS s rychlou odpovědí komor u P s CHSS?)
4. náhlá **AoR** či **MiR** (nejčastěji v důsledku **infekční endokarditidy** nebo jako **komplikace AIM**)
5. akutní dekompenzace CHSS (nejčastěji v důsledku současně probíhajícího zánětlivého onemocnění)
6. Akutní perikarditida → rychle narůstající V perikardiálního výpotku → srdeční tamponáda (oslabené ozvy + ↓TK) = tlak v perikard. vaku přesahuje tlak v diastole → omezené plnění komor = akutní diastol. dysfunkce

Klinický obraz a komplikace

1. Backward symptomy – nastávají v důsledku kongesce plic (když zvýšený hydrostatický tlak v postkapilárním řečišti překročí onkotický tlak krevních bílkovin (25 mmHg)) → zprvu **intersticiální**, později **intraalveolární** kardiální plicní edém – jeho známky jsou:

a) **dušnost** (nejčastěji zprvu jako asthma kardiale = paroxysmální noční dušnost s nutností ortopnoe)
b) tachypnoe, zvýšené dechové úsilí
c) vykašlávání zpěněného (vzácně narůžovělého) sputa
d) v těžších případech – cyanóza (projev poklesu saturace) → těžká hypoxie může vést k zástavě srdce

2. Forward symptomy – nastávají v důsledku snížení MSV

a) únava
b) slabost až bolest

KOMPLIKACE: hl. kardiogenní šok (systémová hypotenze, studená opocená kůže, slabý pulz, MAc, oligurie, alterace vědomí, postupně rozvoj MODS)

Diagnostika

- vyšetření dušného P musí být **rychlé!**

1. anamnéza
2. fyzikální vyšetření:
- chrůpky na plicích (nejdřív bilat. bazálně, později bilat. difuzně) často spastické fenomény, někdy je oslabený poslech (v důsledku pleurálních výpotků)
- pulsus alternans = střídá se velká a malá amplituda pulzové vlny (známka těžkého SS)
- poslechové nálezy: 3. ozva srdeční a cval + nálezy u AoR = diastolická šelest, MiR = systolická šelest

+ měření TK, TF, saturace
3. EKG – může odhalit AIM, arytmie
4. RTG hrudníku – zastínění (obraz motýlích křídel u intersticiálního plicního edému), vymizení kostofrenického úhlu
5. Laboratoř – KO, ionty, CRP, JT, ledvinné fce, NT-proBNP (zejména při nejistotě příčiny dušnosti) (normální hladina SS vylučuje), D-dimery (v rámci diff. dg. PE)
6. ECHO
7. Pravostranná katetrizace – zejména při nejistotě dušnosti

Terapie

1. RZS/Lékař 1. kontaktu

poloha v sedě, rotující turnikety (snížení žilního návratu), **O_2** až **UPV**, **anodyna** (potlačení dušnosti, snížení žilního návratu, snížení TK) fentanyl/morfin i.v., **furosemid** (terapie plicního edému), **nitráty** (terapie hypertenze, popř. stenokardie) ISDN, (digoxin při LSS a FiS s rychlou odpovědí komor), (**KA** při kardiogenním šoku)

2. Nemocniční léčba

- **kardiologická JIP, terapie příčiny (AIM, arytmie, hypertenzní krize), infuze s KCl** (protože furosemid dělá hypoK^+ + kvůli MAc, která vede k depleci K^+)
- u nejtěžších stavů: **iPDE** milrinon (má +inotropní a vazodilatační účinek – výhodné, ale je proarytmogenní), **kalciový**

senzibilizátor levosimendan (zvyšuje citlivost myokardu na Ca^{2+} a tím zlepšuje kontraktilitu bez zvýšení nároků na O_2), **KA**

- **přístrojová léčba: UPV, kontinuální eliminační metody, IABK = intraaortální balónková kontrapulzace, ECMO**

→ po odeznění akutního SS → přechod na terapii CHSS (sakubitril-valsartan/iACE + event. spironolakton; BB; hydrochlorothiazid + event. furosemid na otoky, digoxin (př. u P s CHLSS a FiS))

2. Akutní pravostranné srdeční selhání

Příčiny

1. PE (NEJČASTĚJŠÍ!!!)
2. tenzní pneumothorax
3. tamponáda srdeční
4. náhlá pulmonální či trikuspidální regurgitace (hl. v důsledku IE – ta je vpravo typicky u narkomanů)
5. AIM PK (obvykle současný infarkt spodní stěny LK a PK)
6. ruptura mezikomorového septa při AIM = náhlý L-P zkrat = objemové přetížení PK

→ rychle vznikající dilatace PK → dilatace je omezena perikardem, a proto se děje tato dilatace na úkor LK – čili dilatace PK vede k dysfunkci LK

Klinický obraz

- obvykle dominují příznaky základního onemocnění

Forward příznaky: příznaky z hypotenze (kvůli nízkému SV) – malátnost, poruchy vědomí, synkopy, únavnost?
Backward příznaky: otoky DKK, ↑náplň krčních žil, hepatomegalie, hepatojugulární reflux, popř. pleurální výpotek či ascites
tachykardie

Diagnostika

- stěžejní je rychlá dg. příčiny (viz příslušné otázky)

Terapie

- terapie příčiny:
  1. PE – dle stratifikace rizika:
     a) intermediate risk: LMWH + sledujeme P a je-li třeba podáme alteplázu
     b) high-risk = ↓TK: Clexane bolus + altepláza → je-li KI → embolektomie
  2. Tenzní PNO → plicní drén
  3. Tamponáda srdeční → perikardiocentéza
  4. Náhlá regurgitace → kardiochirurgické řešení
  5. AIM PK → PCI/kardiochirurgické řešení
  6. ruptura mezikomorového septa → kardiochirurgické řešení
  7. pleurální výpotek, ascites ← odsát → při recidivách: pleurodéza, pleuroperitoneální shunt

19.Akutní infarkt myokardu a jeho komplikace

Anatomie

- **coronaria sinistra (ACS)** – po krátkém průběhu kmene (LF = left main) se dělí na 2 větve:
  - r. interventricularis anterior (RIA) – běží v sulcus interventricularis anterior, vydává septální a diagonální větve k přední stěně LK
  - r. circumflexus (RCx) – běží v sulcus atrioventricularis, vydává marginální větve a r. posterolateralis sinister pro laterální stěnu LK
- **coronaria dextra (ACD)** – větví se na:
  - r. interventricularis posterior – v sulcus interventricularis posterior ke hrotu
  - r. posterolateralis dx. – zásobuje spodní stěnu LK
- postižení RIA → infarkt přední stěny, předního septa a hrotu
- postižení RCx → infarkt laterální a/nebo zadní stěny
- postižení ACD → infarkt spodní stěny, zadní části septa nebo hrotu a PK
- v KCH hovoříme o nemoci kmene (LM stenosis) a tří tepen (RIA, RC a ACD)

Akutní infarkt myokardu

- spolu s nestabilní AP patří mezi **akutní koronární syndrom** – příčina: ruptura nestabilního aterosklerotického plátu v koronární tepně s nasedající trombózou → uzávěr tepny
- u AIM dojde k nekróze myokardu v důsledku prolongované ischemie (X u nestabilní AP ne)
- P s podezřením na akutní koronární syndrom musí být okamžitě hospitalizován na monitorovaném lůžku v kardiocentru!
- příčiny: skoro vždy ateroskleróza (na začátku dysfce endotelu), zcela výjimečně embolizace vegetací nebo trombů, arteritidy, spazmy
- hemodynamicky významná stenóza (zúžení o > 60-70%) – působí ↓ průtoku, které je tím nedostatečné, před a za ní vznikne tlakový gradient
- stenózy: nevýznamné (< 30% zúžení), hraniční (udrží průtok, zúžení o 40-50%), významné a kritické (stenózy s omezením průměru na 95%)
- pláty často narůstají skokovitě kvůli drobným hemoragiím → rychlé ↑ hemodynamické významnosti
- nové guidelines – dělení infarktů na 5 typů – **typ 1** (spontánní AIM), **typ 2** (AIM při ↑ potřeby nebo ↓ dodávky O_2 – tachyarytmie, anemie, SS, ...), **typ 3** (náhlá srdeční smrt z AIM), **typ 4** (AIM v důsledku koronární intervence), **typ 5** (AIM v souvislosti s KCH výkony – v důsledku bypassu)
- klinický obraz AIM
  - **bolest na hrudi** – retrosternální, svíravá, tlaková, pálivá, často iradiace do LHK či krku
  - **dušnost** a **vegetativní doprovod** – nauzea, studený pot
  - anxiozita a bledost
  - obtíže trvají aspoň 30min, někdy hodiny
  - nitráty uleví obvykle částečně a dočasně
  - tzv. koktavý infarkt – opakovaná okluze a spontánní rekanalizace
  - až 20% infarktů tzv. němých (hl. u diabetiků se senzitivní neuropatií)
  - někdy se manifestuje až komplikacemi – hl. poruchami rytmu, včetně náhlé smrti
  - možné známky SS při AIM – dle Killipovy klasifikace –žádné (I)/chrůpky nad plicními bazemi (II)/kardiální plicní edém (III)/kardiogenní šok (IV)
- dg.:
  - anamnéza RF a RA
  - pro dg. zásadní **EKG**
    - starší dělení – dle vývoje Q kmitu na EKG: **Q** nebo **non-Q** – kmit Q značí transmurální jizvu, vzniká cca až za 6h (toto dělení ztrácí význam - léčba rychlejší, než jizva)
    - novější dělení – podle elevace ST úseku na EKG: **STEMI** nebo **non-STEMI**
    - **STEMI**
      - infarkt s ST elevací
      - kompletní uzávěr proximálního úseku některé z koronárních arterií → emergentní PCI
      - musí být aspoň ve 2 sousedních svodech, aspoň 1mm nad izoelektrickou linií
      - CAVE! elevace v aVR – společně s bolestí na hrudi a ST depresemi v jiných svodech – může být úplný uzávěr ACS! → superemergentní situace
      - u LBBB a u stimulovaného rytmu nelze EKG dobře hodnotit → při bolestech na hrudi předpokládáme STEMI
      - asi po 6h bez terapie dochází k rozvoji Q kmitu značící transmurální nekrózu myokardu

- **non-STEMI**
  - infarkt bez ST elevace
- akutně vzniklá významná stenóza (ale ještě ne úplný uzávěr) tepny nebo perifernější uzávěr → léčba dle stratifikace rizika
- přítomná deprese ST úseku a inverze T vlny – změny často slabé nebo dočasné nebo vůbec
- od nestabilní AP se odliší až kardiospecifickými markery
- terapie: nejdříve medikamentózně stabilizovat → pak koronarografie

o **biochemie séra –** kardiospecifické markery uvolňovány později – diagnostické okno až 2h!
- myoglobin – objevuje se první (po 90-120min po vzniku AIM), ale může být z kosterních svalů
- kreatinkináza – hl. CK-MB (myocardium+brain), stoupá jako druhá, taky nízká specificita, ale po léčbě AIM slouží pro odhad rozsahu ložiska
- troponiny – nejspecifičtější, ale stoupá až po 3-5h, klesne na normu až za 7-10dní (cca do 0,03 μg/l), ale elevace i u disekce aorty, PE, hypertrofické KMP, myokarditidy + renální insuficience, rabdomyolýzy, hypotyreózy, …

o **zobrazovací metody**
- selektivní koronarografie – nejdůležitější, není čas ztrácet čas
- RTG hrudníku – zjištění stupně městnání (intersticiální a alveolární plicní edém, výpotky)
- ECHO – segmentární hypokineze/akineze ložiska, mechanické komplikace

- dif. dg.: disekce aorty (bolest jako prásknutí bičem mezi lopatkama), PE (bolest je závislá na dýchání), refluxní esofagitida, popř. vředová choroba žaludku, spontánní PNO, … pak už méně závažné stavy
- komplikace AIM

o **mechanické komplikace –** většinou u STEMI, vedou k SS (asymptomatické až kardiogenní šok)
- jizva postižené části myokardu → segmentální hypokineza/akineza
- stunning (omráčený myokard) – několikadenní hypokineza ještě po znovuzprůchodnění tepny
- aneuryzma myokardu
  - při transmurální nekróze
  - stěna tvořena fibrózní tkání a aneurysma může být vyplněno trombem,
  - postižená část se vyklenuje v důsledku tlaku krve
  - rozlišujeme: **pravé** (tvořeno bělavou jizevnatou tkání) a **nepravé** (pseudoaneuryzma, vzniká postupnou rupturou stěny, která je kryta srůsty mezi epi- a perikardem)
  - terapie: resekce aneurysmatu s přímou suturou, u větších uzávěr krčku aneurysmatu cirkulárním stehem a záplatou – cíl: zmenšení pat. zvětšeného objemu LK
- ruptura
  - aneuryzmatu → pseudoaneuryzma nebo tamponáda
  - papilárního svalu → akutní těžká mitrální insuficience (poslechově systolický šelest na hrotu)
  - mezikomorového septa → krev teče z L do P komory → selhávání P komory
  - volné stěny → hemoperikard a tamponáda srdeční

o **perikardiální výpotek** – v důsledku SS nebo nad nekrózou

o **pericarditis epistenocardiaca** – sterilní zánět, při transmurálním infarktu, většinou asymptomatická, někdy Dresslerův syndrom (vzniká na podkladě autoimunity za několik týdnů po IM)

o **arytmie**
- AV blokáda II. a III. stupně – hl. u AIM spodní stěny, terapie: atropin + dočasná kardiostimulace
- FiS
- komorová tachykardie a FiK – maligní arytmie → zástava oběhu – terapie: defibrilace, amiodaron

- změny na EKG

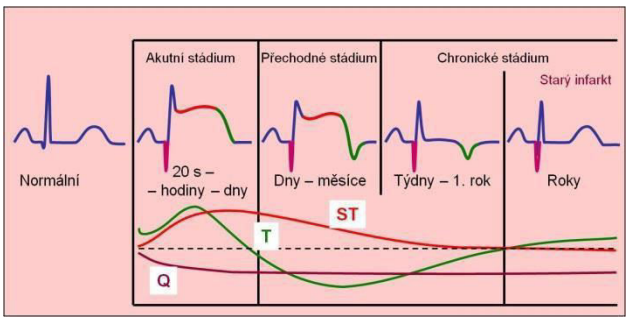
o hypoxie → není energie → projeví se hl. na repolarizaci („změny jdou odzadu – tj. od vlny T)

o vlna T
- vysoké, hrotnaté T („hyperakutní“) → spíše STEMI IM
- inverze vlny T → spíše non-STEMI IM

o úsek ST
- v důsledku nahromadění Na → vzniká depolarizace ischemického ložiska, zbytek myokardu repolarizovaný → rozdíl potenciálů → elevace nebo deprese ST úseku

o komplex QRS
- snížení kmitu R
- u transmurálního IM (Q-infarktu) – v oblasti nekrózy úplná ztráta el. aktivity → sonda snímá potenciály jakoby byla vevnitř srdeční dutiny (tzv. elektrické okno srdeční) → ↓ R, depolarizační vektor směruje od sondy → negativní hluboký kmit Q

- <u>změny na EKG v čase u Q-infarktu</u>
  - do několika dnů – Pardeeho vlna (v důsledku elevace úseku ST → kmit R plynule přechází do vlny T) – typická pro STEMI infarkty
  - během několika měsíců – T klesá
  - do 1 roku – ST izoelektrický, T inverzní
  - během roků – zůstává pouze negativní hluboké Q (jizva je totiž nevodivá)
  - dlouhodobě perzistující elevace úseku ST po prodělaném IM – podezření na vznik aneuryzmatu
- <u>non-Q-infarkt</u>
  - většinou non-STEMI, na EKG změna jen v repolarizační části (není přítomno patologické Q)
  - menší ložisko nekrózy, není transmurální



20. Léčba infarktu myokardu

1. Přednemocniční léčba – RZS/lékař 1. kontaktu

1. antiagregancia: ASA + (clopidogrel/prasugrel/ticagrelor) → potlačení narůstání trombu

př. **Kardegic** (ASA) **i.v. ½ až 1 amp**. = 250 – 500 mg ASA i.v. + **Trombex** (clopidogrel) **p.o. 8 tbl á 75 mg** = 600 mg ← sytící dávka

- ASA určitě, ale s duální antiagregací se někdy váhá do provedení koronarografie, protože představuje riziko při následném kardiochirurgickém výkonu – aortokoronárním bypassu
- prasugrel a ticagrelor jsou lepší než clopidogrel, ale jsou dražší a mají vyšší riziko krvácení (KI: hCMP, věk>75, jaterní selhávání)

2. antikoagulancia: heparin i.v. (1000j/10kg – čili cca 5 – 10 tis. j) → potlačení narůstání trombu

př. heparin 5000IU/ML → u 90kg pacienta podám 1,8 ml = 9 000 j.?

- heparin je upřednostňován před LMWH, protože u něj lze přímo na katetrizačním sále stanovit účinnost antikoagulace (pomocí ACT = Activated Clotting Time)

3. Oxygenoterapie ← **jen** při poklesu saturace pod 90 %

4. analgetická terapie: fentanyl/morfin i.v. → potlačení bolesti + ↓SY

př. fentanyl 100µg i.v či morfin 10 mg i.v.

5. diazepam → pro sedaci, ale u řady P si vystačíme s anodyny!

6. BB: metoprolol i.v. ← u P s AH a tachykardií → ↓nároky na O_2

7. Statiny: atorvastatin/rosuvastatin → sekundární prevence AIM, ale možná i akutní efekt

- snížení hladiny LDL vede ke stabilizaci AS plátů

8. antiarytmika: amiodaron (150 mg. i.v.) ← u opakovaných komorových tachykardií

~~9. nitráty: isosorbitdinitrát i.v.~~ ← u dg. AIM se nedoporučují, mohou pomoci od bolesti u AP (čili při nejasné dg. je možno je zkusit)

2. Nemocniční léčba

- trvá 3 – 10 dní

a) STEMI AIM

LV1: **PCI** = selektivní koronarografie + zavedení stentu + někdy tomu předchází predilatace balonkem (PTCA)
aortokoronární bypass – je LV1 u postižení kmene LCA (= obraz STEMI v aVR!) nebo při nemožnosti PCI

- PCI se někdy doplňuje o terapii apciximabem

LV2: **systémová trombolýza alteplázou** = využívá se pouze, pokud není možné zajistit do 120 min PCI

b) NSTEMI

- existují 2 tábory: 1. tábor upřednostňuje koronarografii a intervenci do 24hod.
2. tábor upřednostňuje koronarografii a intervenci do 3 dnů

3. Sekundární prevence

1. Úprava životního stylu – přestat kouřit, aerobní aktivita, redukce obezity, více spánku, méně stresu, lepší strava…
2. ASA 100mg/den
3. statin
4. BB: bisoprolol
5. iACE
6. ICD – u P po 6 – 8 týdnech s EF < 0,35

21. Vrozené srdeční vady v dospělosti

Fetální oběh

Z placenty okysličená krev do VCI → smíšená krev do PS → přes foramen ovale do LS → do LK a do systém. oběhu
Krev z VCS chudá na kyslík → do PS → přes trikuspidální chlopeň do PK → část přes *Botallovu dučej* z *a. pulmonalis* do aorty v úrovní *a. subclavia sin.* (takže mozek a srdce dostali krev bohatou na kyslík a až pak se to smíchalo) a část do plicního oběhu.
S prvním nádechem se: **a) uzavírá *Botallova dučej*** (protože došlo k vazodilataci plicních arteriol, čímž přes *Botallovu dučej* ↓↓↓průtok krve + pokles hladiny prostaglandinu E + další mechanismy)
b) uzavírá foramen ovale (protože se zvýšil žilní návrat do LS)

Obecná charakteristika

- VSV se řadí k nejčastějším VVV
- řada z nich se manifestuje a diagnostikuje již v dětství (ECHO screening VSV u těhotných a u rizikových dětí i po narození), ale některé až v dospělosti

Dělení VSV

A] Necyanotické

B] Cyanotické = způsobené P-L srdečním zkratem

cyanóza = modravé zbarvení kůže a sliznic vznikající, když je množství deoxyHb v kapilární krvi nad 50g/l
→ 3 příčiny: 1. respirační insuficience 2. zpomalený průtok krve kůží a sliznicí = ↑extrakce O_2 **3. P-L cirkulační zkrat**
→ a) centrální cyanóza = cyanóza sliznic a kůže ← příčinou je ↓saturace či methemoglobinémie
b) periferní = jen kůže aker ← příčinou je ↑extrakce kvůli zpomalenému průtoku krve

A] Necyanotické VSV

i) chlopenní vady

1. Vrozená stenóza Ao chlopně

Etiologie: - Ao chlopeň je trikuspidální → VSV unikuspidální chlopeň (vzácná) se projeví stenózou již v dětství → **bikuspidální** (častější) se projeví často až **v dospělosti** ← snáze podléhá degenerativním změnám (kvůli atypické hemodynamice), proto se projeví **AoS** v **dřívějším věku** (AoS je jinak nejčastější chlopenní vadou, vzniká kvůli degenerativním změnám u starších lidí, ty vznikají kvůli tomu, že přes Ao chlopeň protéká nejrychleji krev a je tedy nejvíc tím proudem namáhána, čímž nejsnadněji podléhá degenerativním změnám, které zapříčiňují AoS)
- **subvalvulární** či **supravalvulární** stenóza membranózní překážkou

KO: **1. AP** (kvůli nedostatečnému vzestupu SV při zátěži + zvýšeným nárokům hypertrofické LK (hypertrofie je následek ↑afterloadu)
2. Synkopy (nedostatečný vzestup SV při zátěži → svaly př. DKK si chtějí zabezpečit perfuzi → vazodilatace → ↓TK → synkopa)
3. SS (hypertrofie myokardu → prodlouží se vzdálenost od kapilár → ischemie → přeměna ischemizovaného myokardu na vazivo → diastolická dysfunkce → později dilatace LK → systolická dysf.)
4. Náhlá smrt (hypertrofie myokardu → prodlouží se vzdálenost od kapilár → ischemie → přeměna ischemizovaného myokardu na vazivo → vznik reentry okruhů kolem zóny vaziva → maligní arytmie)

Dg.: Anamnéza + hlučný systolický šelest nad Ao chl. s propagací do obou karotid + TTE/TEE + invazivně katetrem
T: LV1: Kardiochirurgická náhrada chlopně → u P s vysokým chir. rizikem → LV2: TAVR (viz str. 121)

2. Vrozená stenóza pulmonální chlopně (+)

E: postižení chlopně, subvalvulární nebo supravalvulární stenóza → často se vyskytuje jako součást komplexních vad, např. **Fallotovy tetralogie** → je-li to izolovaná vada → **KO:** PSS a/nebo synkopy → **Dg: TTE/TEE?** → **T:** karidochir. náhrada či balónková valvuloplastika
CAVE! Před T musí být jasné, že není **součástí komplexních VSV**, protože jednak **omezuje míru zkratování** a jednak **chrání** před vznikem **plicní hypertenze**

3. Regurgitační chlopenní vady = prolapsy chlopní

- u **Mi chl.** kvůli **myxomatózní degeneraci**
- u **Ao chl.** kvůli **defektu komorového septa** v oblasti **pars membranosa** ← vzniklý zkrat jakoby „nasává“ cíp Ao chl.

4. Ebsteinova anomálie trikuspidální chlopně

Patofyziologie: 1 či více cípu Tri chl. **adheruje ke stěně PK** = vzniká tzv. **„Atrializace PK“** = **TriR** → dle velikosti regurgitace → od **lehké** až po **PSS v dětském věku**

- často je to spjato s **defektem septa síní** → jakmile převýší tlak v PS tlak v LS → vzniká P-L srdeční zkrat => centrální cyanóza (někteří autoři tuto vadu proto řadí mezi **cyanotické VSV**)
- v 50 % je to spjato s WPW sy

ii) Zkratové vady

Patofyziologie – DŮLEŽITÉ pro pochopení!: V levostranných srdečních oddílech jsou přirozeně vyšší tlaky než v pravostranných → proto má zkrat směr L-P → je-li vada pokročilá = zkrat je velký → objemové přetížení PK + do plicního oběhu se dostává velké množství krve → plicní arterioly reagují proliferací svaloviny (medie) → fixní prekapilární PH = ↑afterload pro PK → hypertrofie PK => **Eisenmengerův sy = obrácení zkratu** z L-P **na P-L = cyanóza**

pozn. v případě síní rozdíl tlaků sice není tak velký, ale PK má na rozdíl od LK vyšší poddajnost, a proto i u síňových zkratů je směr zkratu (alespoň zpočátku) L-P

1. Defekt septa síní = NEJČASTĚJŠÍ VSV (a nejčastější VVV vůbec)

3 typy: 1. defekt typu *ostium primum* = v dist. části septa
2. defekt typu *ostium secundum* = ve *fossa ovalis* (= ve střední části septa)
3. defekt typu *sinus venosus* = při ústí VCS a VCI

RF: matky alkoholičky → často i jiné VVV

KO: 1. často dlouho **asymptomatický** (náhodný nález na TTE), často se dožijí **vysokého věku** i s velkým defektem od 50. roku se zhoršuje diastolická fce LK (roztažnost) → LS musí vyvíjet vyšší tlaky → zkrat se zhoršuje → PS dilatuje:
2. arytmie (kvůli dilataci PS)
3. PSS
4. paradoxní embolie (např. u plicní hypertenze (vzniklé třeba kvůli PE) nebo když P zakašle (taky u PE → zvýší se intraabdominální tlak → ↑žilní návrat → ↑TK v PS → embolus v ten moment pronikne přes PS do LS → do LK → do mozku/splanchnických tepen...) = **iCMP** (CAVE! Rizikoví jsou potápěči ← T řešíme dříve)
~~5. Eisenmengerův sy~~ zde většinou NEVZNIKÁ

Dg.: Systolický šelest v 2. mezižebří vlevo, TTE/TEE, katetrizační vyš.

T: indikací ke **katetrizačnímu** (méně OP) **uzávěru** je:
1. SV PK je 2x vyšší oproti LK
2. PH = Plicní hypertenze
3. Potápěči

2. Defekt septa komor (+) = ČASTÁ

- postihuje nejčastěji ***pars membranacea*** *septi interventricularis*, méně svalovou část septa
- někdy se sdružuje s jinými VSV (př. koarktace aorty, defekt septa, stenóza Ao/Pu chl.)

KO: **0. většinou asymptomatické** (většina defektů dg. po narození se spontánně)
1. malý defekt = hemodynamicky nevýznamný = **ohrožuje P hl. infekční endokarditidou**
2. střední defekt = hemodynamicky významný = **objemové přetížení PK** → PSS, PH (+ výše „patofyziologie“)
3. velký defekt = mohutně se manifestuje v dětství

Dg: Holosystolický šelest v Erbově bodě (= 3. – 4. mezižebří parasternálně vlevo), TTE, katetrizační vyš.

T: **Uzávěr, prevence IE, terapie SS**

3. Perzistující *d. arteriosus (Botallova dučej)* = VZÁCNÉ

krev z aorty do plicnice → vznik prekapilární PH, PK přetížena tlakově, LK objemově → většina lidí umírá na PH či IE

iii) Anomálie koronárních tepen

- obvykle asymptomatické, jindy se projeví ICHS nebo AP

2.] **Cyanotické** (u dospělých nejčastěji Fallotova tetralogie a Eisenmengerův sy)

1. Fallotova tetralogie = NEJČASTĚJŠÍ cyanotická

= **1. Defekt septa komor**
2. Aorta nasedající na defekt mezikomorového septa
3. Stenóza plicnice či **výtokového traktu PK**
4. Hypertrofie PK

patofyziologie: stenóza plicnice či výtokového traktu + to, že musí PK čerpat krev do aorty = vysokotlaká → ↑afterload pro PK → hypertrofie PK

PK se částečně vyprazdňuje do aorty, která nasedá na defekt septa komor = P-L zkrat = cyanóza

- vada se manifestuje obvykle již v dětském věku, dospělosti se dožívají jedinci s malou obstrukcí PK, kteří nemají výraznou cyanózu

KO: SS a IE v dětství, **u dospělých (kteří byli v dětství operováni) hl. různé ARYTMIE**

T: u dětí radikální OP = uzávěr defektu septa, uvolnění obstrukce výtokového traktu PK

2. Ebsteinova anomálie

3.] Koarktace aorty

Obecná charakteristika

- nějčastěji **za odstupem levé *a. subclavia***, méně před odstupem nebo třeba na břišní aortě
- častěji u **mužů**
- většina **neoperovaných** P se **nedožije 45 let** ← nejčastěji kvůli **SS, hCMP (ruptura intrakraniálního aneuryzmatu)**/**iCMP, disekce/ruptury aorty, IE** u časně operovaných je prognóza výrazně lepší

Etiologie

1. Vrozená
2. Získaná – př. u Takayasuovy arteritidy, u mukopolysacharidóz

KO

1. ↑sTK na HKK oproti DKK
2. Opoždění pulsu na *a. femoralis* oproti *a. radialis*
3. Chladná akra DKK až klaudikace
4. Sekundární AH = HLAVNÍ PROJEV (epistaxe, cefalea, tinnitus) → **LSS,** hCMP, iCMP, ruptura, disekce, IE,

Dg.

Anamnéza – pátráme po jiných VSV a VVV
Fyzikální vyš. – při nově zjištěné AH vždy měříme tlak na **obou HKK** i **obou DKK**, hmatáme puls synchronně na HK a DK, šelest
ECHO!, MRI/CT angio!

T (více viz str. 133)
Chirurgické řešení/angioplastika s implantací stentu – ideálně u dítěte

22. Mitrální stenóza a mitrální insuficience

Chlopenní vady

- dříve jako příčina převládala revmatická horečka, teď dominují degenerativní (stenóza aortální chlopně) a sekundární vady (mitrální insuficience v důsledku dilatace a dysfce LK) + VVV
- P se stenózou lépe snáší bradykardii (prodloužení doby pro evakuaci), P s insuficiencí lépe snáší tachykardii (kratší doba pro zpětný tok)
- pořád není ideální náhrada → preferujeme záchovné výkony
- dg. ECHO
- pozn. **umělé srdeční chlopně**
  - dělení:
    - mechanické – skládají se z opleteného prstence (k našití chlopně do srdečního anulu) a z mechanismu zajišťujícího jednosměrné proudění krve (dle toho různé typy – např. dvouletkové se 2 poloměsíčitými disky)
    - biologické – 2 skupiny: stentované (tvořeny kostrou z kovu/umělé hmoty, do které jsou zasazeny 3 kapsičky vyrobené z prasečí chlopně – tzv. xenograft), bezstentové (bez kostry, více fyz.)
  - zvláštní skupiny: allograft (lidská kadaverózní chlopeň) a autograft (odebraná operovanému P, např. Rossova OP)

Stenóza mitrální chlopně (MiS)

- fyz. biskupidální s plochou ústí 4-6cm^2 → symptomy při zmenšení plochy < 1,5cm^2, kritická pod 1,0cm^2
- brání dostatečnému plnění LK → tlakové i objemové přetížení LS
- příčiny:
  - revmatická horečka
    - vzácná díky ATB, dlouho asymptomatická, vzniká desítky let po horečce
    - srůstání komisur + kalcifikace → LS hypertrofuje, časem i dilatuje → další zužování vede ke ↑ tlaku v LS – pokud nad 25mmHg (onkotickému tlaku intersticia) → plicní edém – dušnost
    - nakonec až trikuspidalizace – dušnost ustoupí a nastoupí kongesce tekutiny ve velkém oběhu
  - karcinoid, SLE, mukopolysacharidóza, chronické selhání ledvin, …
- manifestace: námahová dušnost, hemoptýza, FiS se systémovou embolizací, infekční endokarditida
- vyšetření:
  - pohled – facies mitralis – růžovo fialové zbarvení, venektazie
  - poslech – akcentace I. ozvy a opening snap (otevírací zvuk, daný napnutím závěsného aparátu chlopně při jejím otvírání), diastolický šelest nad Mi chlopní
  - + známky levostranného, popř. i pravostranného selhání
  - ECHO – základ, zjistíme morfologii chlopně, kalcifikace, dilatace LS, tromby v LS (jícnově), rychlost toku přes mitrální ústí (dopplerem)
- dif. dg.: myxom LS, stopkatý trombus, obří vegetace, cor triatriatum (vrozená membrána v LS)
- terapie:
  - **valvulotomie** (plastika) – v chudých státech poslepu rozrušení slepených komisur prstem, jinde balonková valvuloplastika pod RTG kontrolou (katetrizační metoda) – spíše paliativní řešení
  - **náhrada chlopně**
  - **medikamentózní léčba**
    - léčba SS (diuretika)
    - udržení sinusového rytmu (antiarytmika, kardioverze)
    - prevence infekční endokarditidy
    -

Insuficience mitrální chlopně = mitrální regurgitace – při dilataci a dysfci LK

- LK se v době systoly vyprazdňuje do aorty, ale i do LS
- příčiny:
  - **postižení mitrálního anulu**
    - normálně je elastický, 10cm průměr, hýbe se při kontrakci myokardu
    - dilatace LK → dilatace anulu → oddálení cípů mitrální chlopně → MiR
    - závisí ale nejenom na obvodu, ale i na jeho geometrii – těžká kalcifikace anulu (RF jako u aterosklerózy) → omezení pohyblivosti cípů → MiR
  - **postižení cípů mitrální chlopně**
    - prolaps – u myxomatózní degenerace cípů → nadměrné zvětšení jejich plochy → prolaps – často u Marfanova nebo Ehlers-Danlosova syndromu
    - infekční endokarditida → perforace cípů, vzácně zábrana koaptace cípů objemnou vegetací

- **postižení chordae tendinae** – vrozená degenerace, roztržení při infekční endokarditidě
- **postižení papilárního svalu** – dysfce nebo ruptura při ICHS – tzv. ischemická mitrální regurgitace

- dle průběhu:
  - akutní MiR
    - příčina: např. ruptura závěsného aparátu
    - bouřlivý klinický obraz z prudkého přenosu vysokého TK do nepřipravené LS a plic – rozvoj kardiálního plicního edému
  - chronická MiR
    - pozvolná dilatace LS → objemové přetížení LK (přítok z plic je zvětšen o regurgitovaný objem) → dilatace a excentrická hypertrofie LK
    - až desítky let asymptomatická, pak námahová dušnost (plicní venostáza), únava (dopředné SS) a palpitace (FiS)
- vyšetření:
  - poslech – holosystolický šelest na hrotu s propagací do axily, auskultační projevy LSS
  - palpace – posunutí hrotu při zvětšení srdce, popř. vír
  - ECHO – zásadní pro posouzení závažnosti i etiologie MiR a následně pak i pro KCH výkon
  - levografie – nástřik KL do LK – pro posouzení stupně regurgitace
  - koronarografie a P-straná katetrizace – při plánování operace u rizikových P
- léčba:
  - **medikamentózní léčba –** prevence infekční endokarditidy (viz ot. 22A), léčba FiS (viz ot. 8A) a léčba SS u symptomatických (hl. diuretika a ACE inhibitory, popř. sartany)
  - **plastika mitrální chlopně** (záchovné výkony – s cílem zachovat původní chlopeň)
    - preferovány, spojeny s nižší morbiditou a mortalitou, nemusí dostat antikoagulaci
    - anuloplastika – korekce dilatace mitrálního anulu, nejčastěji pomocí implantace anulárního prstence
    - valvuloplastika – výkon na cípech, šlašinkách nebo papilárních svalech, např. u prolapsu cípu zkrácení šlašinek, u restrikce cípu přerušení šlašinek
  - **náhrady mitrální chlopně**
    - mechanické chlopně – ↑ životnost, ale nutnost antikoagulace
    - bioprotézy – kratší životnost, ale antikoagulace jen na několik měsíců
- důležité správné načasování KCH výkonu – nutné pravidelné ECHO a kardiologické kontroly

23. Aortální stenóza a aortální insuficience

Chlopenní vady => viz ot. 20.A

Stenóza aortální chlopně

- fyz. trojcípá s plochou ústí 2,5-4 cm^2 → symptomy při zmenšení plochy < 1,0 cm^2
- v zúženém ústí se zrychluje tok krve – zrychlení odráží tlakový gradient mezi L komorou a aortou při systole → určení rychlosti/gradientu slouží pro odhad významnosti stenózy
- ↑ afterload – dle Laplaceova zákona: **tlakové přetížení LK** → koncentrická hypertrofie
- při koncentrické hypertrofii je ↑ vzdálenost mezi myokardiálními kapilárami → difúzní ischemie některých svalových bek → náhrada myocytů fibroblasty a vazivem → diastolická dysfce LK
- klidový výdej dlouho normální až do pozdní fáze, ale při zátěži je nedostatečný → pozdní fáze: dilatace LK → systolická dysfce LK → ↓ i klidového výdeje – CAVE! zde paradoxně klesá gradient na Ao chlopni
- příčiny:
  - degenerace cípů chlopně procesem podobným ateroskleróze (podobné RF)
  - vrozená bikuspidální aortální chlopeň
  - revmatická horečka – srůsty v komisurách, často sdružena s postižením mitrální chlopně
- ↑ riziko infekční endokarditidy (hl. při těžké kalcifikaci)
- manifestace – dlouho asymptomatická, symptomy až v pozdní fázi
  - **angina pectoris** – z důvodů ↑ požadavků hypertrofické LK na O2, nedostatečného ↑ výdeje při zátěži + hemodynamicky významných stenóz koronárních tepen následkem aterosklerózy
  - **synkopy** – nedostatečné ↑ výdeje při zátěži → nedokrvení tkání (hl. končetinové svaly) → vazodilatace (snaha o zlepšení perfuze) → hypotenze → neprokrvení mozku → synkopa
  - **srdeční selhání** – bledost při námaze, v pozdní fázi systolická dysfce a postkapilární plicní hypertenze
  - **náhlá smrt** – myokard postižený fibrózou je náchylnější pro vznik maligní arytmie – např. reentry okruh okolo vaziva
- vyšetření
  - ~~fyzikální vyše~~tření – auskultace: hlučný systolický šelest nad Ao chlopní, propagující se do obou karotid, v pozdní fázi auskultační známky SS, slabší pulz
  - ~~EKG~~ – známky hypertrofie LK
  - ~~RTG~~ – aortální konfigurace srdečního stínu
  - ~~transtorakální a transezofageá~~lní ECHO– nejdůležitější, pro kvantifikaci stupně stenózy, posouzení struktury cípů (srůsty, kalcifikace) a jejich mobility
  - ~~katetrizační vyše~~tření, koronarografie
- léčba:
  - **chirurgická náhrada Ao chlopně**
    - hl. u symptomatických jedinců s významnou stenózou (určím dle různých kritérií – např. dle plochy, dle gradientu na chlopni)
    - používají se chlopně xenogenní (např. vepřové, menší životnost, ale bez antikoagulace) nebo mechanické (delší životnost, ale nutná antikoagulace), homografty (speciálně upravené kadaverózní)
    - **Rossova operace** – místo Ao chlopně vlastní pulmonální chlopeň, která se nahradí bioprotézou
  - **medikamentózní léčba SS**
    - bráníme tachykardii
    - nedávat arteriodilatans (nitráty, ACEi. ... – doslo by k ↑ gradientu na aortálním ústí → synkopy)
- dif. dg.: obstrukce výtokového traktu při obstrukční KMP

Insuficience aortální chlopně = aortální regurgitace

- část krve se vrací z ascendentní aorty do LK → objemové přetížení LK
- dlouho asymptomatická → krátké symptomatické období, kdy je vada řešitelná → ireverzibilní postižení LK
- příčiny:
  - dilatace kořene aorty (annuloaortální ektázie) – nejčastější, cípy oddáleny, příčiny: Marfanův syndrom, Bechtěrevova choroba, syfilis, výskyt i v běžné populaci, hl. u hypertoniků
  - bikuspidální Ao chlopeň nebo jiné VVVporevmatické postižení
  - infekční endokarditida nebo trauma → akutní AoR
- manifestace chronické AoR: dušnost + únava (projevy dopředného i kongestivní SS), špatná tolerance FiS a komorových extrasystol
- vyšetření:
  - ~~fyzikální vyše~~tření
    - diastolický šelest nad Ao chlopní (max ve 3. mezižebří vlevo parasternálně – tzv. Erbův bod)
    - šelest Austina Flinta (presystolický šelest slyšitelný nad mitrální chlopní)
    - ↑ systolický (↑ náplň → ↑ tepový objem → ↑ systolický TK), ale ↓ diastolický TK (chlopeň krev neudrží) - tzv. pulzový tlak (velký rozdíl mezi systolickým a diastolickým TK)
  - ~~Ec~~ECHO – zjistíme rozměr kořene aorty a anulu, vyšetříme cípy, regurgitační jet, retrográdní diastolický tok v aortě, rozměry LK, ejekční frakce (až do pozdního stádia je zvýšená)
- léčba:
  - **chirurgická náhrada Ao chlopně**
    - **Bentallova operace** – náhrada chlopně + kořene aorty
    - záchovné operace – při absenci výrazných kalcifikací
  - **medikamentózní léčba**
    - léčba hypertenze → prevence dilatace kořene aorty
    - dočasně ACEi, Ca-blokátory, popř. diuretika pro ↓ diastolického TK → ↓ regurgitační frakce

24. Endokarditidy

Rozdělení

A) Infekční endokarditida (ve zkratce: závažná, u postižených chlopní, **nespecifický KO!**, dg. nejdůležitější **hemokultura!** a **ECHO!**, T: cílená ATB)

B) Neinfekční endokarditidy:
1. **Revmatická endokarditida**
2. **Libmanova-Sacksova endokarditida = endokarditida u SLE**
3. **Nebakteriální trombotická endokarditida ← PARANEOPLÁZIE**
4. **Endokarditida u karcinoidového syndromu**

A) Infekční endokarditida

Obecná charakteristika

- IE = mikrobiální zánět endokardu
- jde o **ZÁVAŽNÉ onemocnění** → mortalita (podle mě spíš letalita) i u adekvátně léčených dosahuje desítek %
- typický je vznik **vegetací** = hmota tvořená trombocyty, leukocyty, mikroby a fibrinem

typická lokalizace: **srdeční chlopně** – hl. chlopně postižené **vadou, kalcifikacemi** či **umělé chlopně!**
méně častá lokalizace: elektrody kardiostimulátoru, defekt septa a jiné zkratové vady

- dříve se IE dělily na **subakutní (lenta)** a **akutní**, ale dnes je upřednostňováno dělení **dle patogeneze**

Klasifikace infekčních endokarditid dle patogeneze

1. IE na **nativních** (vlastních) **chlopních** → typicky postiženy **LEVOSTRANNÉ** chlopně
- hl. u **prolapsu Mi** chlopně (nastává kvůli myxomatózní degeneraci Mi ch.) nebo **degenerativních změny Ao** a **Mi** chlopně
- méně u **porevmatických vad** Mi chlopně nebo **VSV** (bikuspidální aortální chlopeň, koarktace aorty)

2. IE u **i.v. narkomanů** → typicky postiženy **PRAVOSTRANNÉ** chlopně – hl. **trikuspidální** chlopeň
- pravostranné chlopně by mohly být postiženy i u špatně ošetřovaných vstupů u **CŽK** či **portů**

3. IE u **chlopenních náhrad** a **elektrod kardiostimulátoru:**
a) ČASNÉ = do 1 roku
b) POZDNÍ = po 1 roce

RF je také **imunokompromitace**

Etiologie

NEJČASTĚJI: ***Str. viridans*** (α-hemolytický = viridující), ***Str. bovis*** (γ-hemolytický)
DÁLE: **Enterokoky** (mikroflóra střeva a vaginy), ***StAu*** (mikroflóra kůže a sliznic), **HACEK!** (mikroflóra orofaryngu) ***= Haemophillus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella,*** ***Candida albicans,*** vzácně *chlamydie* a *rickettsie*

Patofyziologie

- infekce v těle, trauma, OP → vede k přechodnému uvolnění mikrobů do cirkulace → ty se usadí na pozměněných chlopních → endokarditida

Klinický obraz

často nespecificky: **subfebrilie až febrilie, myalgie, artralgie, postupné chřadnutí P**, někdy až rozvoj **sepse**
zvláštnosti: **třískovité embolizace pod nehty, konjunktivální petechie,** petechie (malé nebolestivé hemoragie) na **dlaních**, **ploskách** (*Janewayovy léze*), **drobné měkké bolestivé uzlíky na bříškách prstů** (*Oslerovy uzlíky*), skvrny na sítnici (*Rothovy skvrny*)

Třískovité hemoragie

Janewayovy léze

Janewayovy léze

Oslerovy uzlíky

Komplikace infekční endokarditidy

1. embolizace vegetace → mikroembolizace => vznik abscesů či aneuryzmat mozkových tepen (hl. u kvasinkové), makroembolizace => ischemie – př. mozkových či splanchnických tepen
2. perforace cípu chlopně/ruptura šlašinek → BOUŘLIVÝ KO! → akutní regurgitace → akutní SS → kardiogenní šok
3. paravalvulární absces
4. cirkulující imunokomplexy → artritida, glomerulonefritida, *Oslerovy uzlíky* = uzlíky na kůži (bříška prstů, chodidla)

Diagnostika

1. Anamnéza: nejdůležitější je na možnost IE pomyslet (jak je psáno výše KO je dost nespecifický!), proto je na to nutno myslet hl. u P se známou chlopenní vadou a u atypického průběhu zdánlivě běžného interkurentního onemocnění aneb **„ta viróza se nějak dlouho vleče“**

2. Fyzikální vyš: nově vzniklý (silnější) **srdeční šelest, třískovité hemoragie pod nehty,** petechie na **dlaních, ploskách** či **spojivkách, *Oslerovy* uzlíky**, neurologické komplikace v důsledku embolizací

3. Laboratoř:
- **HEMOKULTURA!!!** – přesná identifikace agens je **stěžejní**, proto při podezření na IE **nepodávat ATB naslepo** (nejde-li o kritický stav), protože to znemožní vyš. hemokultury, ale nezastaví to progresi zánětlivého ložiska. Dokonce pokud jsme zahájili ATB terapii, doporučuje se ji **pozastavit** a s časovým odstupem hemokultury nabrat!
- **KO:** asi leukocytóza? **biochemie**: ↑CRP? pozitivita RF
- **moč: proteinurie, hematurie, renální insuficience** (imunokomplexová glomerulonefritida?)

4. TEE (Trans Ezofageální ECHO) → pro **zobrazení vegetací** a komplikací
- existují dg. „Duke kritéria“ _____ př: hlavní krit. 2ze3: **1. +hemokultura, 2. ECHO známky IE, 3. nová regurgitace**

Terapie

- interdisciplinární péče: kardiolog, mikrobiolog, kardiochirurg, echokardiografista
- **cílená! ATB** (obvykle cca 1 měsíc trvající, protože do vegetací špatně pronikají ATB)
  př. krystalický PNC, ampicilin, u nezjištěné etiol. (vankomycin + rifampicin + cefepim + gentamicin)
- vznikne-li chlop. vada → upřednostňujeme (je-li to možné) kardiochir. OP až po vyléčení endokarditidy, protože „za horka“ to má ↑mortalitu

Prevence

- péče o DÚ, kůži a v případě stomato či uro zákroku i profylaktické krytí ATB u rizikových osob (ID, vada/umělá chlop.)

B) Neinfekční endokarditidy

1. Revmatická endokarditida

- závažná komplikace (až smrtelná, když způsobí SS) 2 – 4 týdny po prodělané streptokokové tonzilofaryngitidě → zkřížená reaktivita Ab proti M-proteinu vůči některým autoantigenům (např. v myokardu, endokardu, kloubech)
- revmatická horečka je systémové onemocnění („J♡NES“):
  Joints = migrující artritida
  ♡ = pankarditida
  podkožní **N**oduly
  Erythema marginatum
  Sydenhamova chorea = chorea minor

KO:
- nejčastěji postižena **Mi chlopeň → Mi regurgitace, Mi stenóza**
- méně často **Ao chlopeň → Ao regurgitace** v kombinaci se **stenózou**
- často **AV blok**

Dg: **anamnéza, šelesty, ↑CRP,FW,leukocytóza, +ASLO Ab, EKG, TTE/TEE**

T: **penicilin G** i.m.**, prednison, ASA**

2. Libmanova-Sacksova endokarditida = endokarditida u SLE

- charakterizováno tvorbou **výrůstků** na chlopních (větších než v případě porevmatické endokarditidy)

3. Nebakteriální trombotická endokarditida

- charakterizováno tvorbou **sterilních trombotických vegetací** nejčastěji na **Mi chlopni** → riziko embolizace
- typicky jako **paraneoplázie** u adenoca žaludku, pankreatu, žluč. cest, ovarií a dále u CHOPN, urémie, chron. TEN

4. Endokarditida u karcinoidového syndromu

- karcinoid = tu z DNES → meta v játrech → karcinoidový sy kvůli uvolňování serotoninu → flush, průjmy, asthma záchvat, **postiženy chlopně PS**

25. Myokarditidy

Myokarditida

- zánětlivé onemocnění myokardu, často současně postižen i perikard → perimyokarditida
- rozlišujeme dle etiologie:
  - **infekční**
    - obvykle součástí generalizovaného infekčního onemocnění (hl. virového – Coxsackie viry, virus chřipky, EBV, CMV, HIV)
    - možná i bakteriální (difterie, borrelie) a protozoární etiologie (trypanozoma cruzii – Chagasova choroba) nebo jako komplikace bakteriální nebo mykotické sepse, součást revmatické horečky
    - projevy: jen chřipkové příznaky (myalgie, artralgie, únava, slabost, subfebrilie) až fatální průběh (SS, převodní poruchy) – nebezpečí i při klinicky němé akutní infekci
    - hrozí vznik dilatační KMP → SS mladších jedinců
    - dg.: často per exclusionem
      - EKG: převodní poruchy, inverze T, sedlovité ST elevace
      - ECHO: dilatace srdečních oddílů, hypokineze LK, možný perikardiální výpotek
      - laboratorně: ↑ kardiospecifické markery, původce zánětu (nutné pro kauzální léčbu)
      - MRI: edém, ↑ vychytávání gadolinia, fibrózní tkáň – umožní cílené biopsie (myokarditida je spíš ložisková, přítomné lymfomonocytární infiltráty)
    - léčba: klid, podpůrná léčba (léčba SS, ACEi), antivirotika nebo ATB dle etiologie
      - v nejtěžších stádiích – ECMO, transplantace srdce
    - prevence: nepřecházet virózy a během nich nesportovat!!!
  - **neinfekční**
    - příčina: revmatoidní artritida, kolagenóza, vaskulitida, ale i myokarditidy postradiační (ozáření mediastina) nebo idiopatické

26. Kardiostimulace, implantabilní defibrilátory

1. Kardiostimulace

= terapeutická metoda, jejímž principem je **dráždění myokardu elektrickými impulzy** nadprahové intenzity, což vede ke vzniku **depolarizační vlny s následnou kontrakcí myokardu.**

- jedná se o metodu primárně určenou k léčbě **SYMPTOMATICKÝCH BRADYKARDIÍ** nebo **SYSTOLICKÉ DYSFUNKCE LK S DYSSYNCHRONIÍ** (při SS)
- moderní kardiostimulátory jsou velmi lehké a baterie vydrží až 10 let
- řada studií prokázala, že **komorová stimulace** zvyšuje riziko **vzniku či progrese SS** z důvodu **nefyziologického vedení vzruchu** (tj. mimo Tawarova raménka), proto jsou kardiostimulátory nastavovány tak, aby co nejvíce **preferovaly spontánní depolarizaci** přes vlastní převodní systém. V poslední době se navíc začíná využívat **stimulace Hisova svazku** umožňující fyziologickou depolarizaci komor.
- klinicky je dělíme na: **A) Dočasnou** kardiostimulaci
  B) Trvalou kardiostimulaci

A) Dočasná kardiostimulace

- indikována v **akutních** situacích nebo v případech, kdy **očekáváme odeznění potřeby kardiostimulace** v řádu hodin až dnů

  př. pokročilá **symptomatická bradykardie** s **hypotenzí nebo šokem**
  → při předávkování antiarytmiky/digoxinem
  → hyperK$^+$
  → AIM (př. u ***AIM spodní stěny*** (když je uzávěr P koronární tepny proximálně od odstupu větévky pro AV uzel) často vede k **AV blokádě**, což vede k bradykardii)

  př. **peroperační zajištění P**

- dělí se na: **a) externí stimulaci:** rychlejší, využívaná při transportu RZS, bolestivá → nutno často tlumit opiáty
  - jako kardiostimulátor se využívá **defibrilátor s kardiostimulační funkcí**, který se **samolepícími elektrodami** nalepí na hrudník P (aby se překonal odpor hrudníku, je zapotřebí vyšších proudů – bolest)

  b) transvenózní stimulaci: elektrody zavedeny přes ***v. jugularis dx*** nebo ***v. subclavia dx.*** do hrotu PK
  → jejich poloha se ověří **skiaskopicky** či alespoň ECHO

B) Trvalá kardiostimulace

- indikace: **1. onemocnění SA uzlu (SSS)** či **Sy dráždivé karotidy** se **symptomatickou bradykardií**
  2. AV III. stupně nezávisle na symptomech a **AV II. st. typ Mobitz II.** (nwm zda jen u symptomů či bez)
  3. SA pauzy > 3s s **anamnézou synkopy** či **asystolie > 6s asymptomatická**
  4. resynchronizace srdce (biventrikulární stimulací)
  - u P s refrakterním **symptomatickým** SS s **EF ≤ 0,35** a současně s **LBBB** s **QRS ≥ 150ms** + lze zvážit i u P, kteří nesplňují parametr LBBB nebo mají jen QRS 130 – 149 ms

- přístroj je implantován do podkožní kapsy pod klíční kostí → do dutin srdce vedou elektrody, které **jednak stimulují** a **jednak snímají el. aktivitu**
- podle **počtu stimulovaných** a **snímaných dutin** dělíme kardiostimulace na:
  1. jednodutinové (PS nebo PK)
  2. dvoudutinové (PS i PK)
  3. biventrikulární (PK i LK) + většinou i **PS**
- nastavení kardiostimulátoru je **kódováno min. 3** a max. **5 znaky:**
  1. znak určuje **stimulovanou dutinu** – A (atrium), V (komora), D (obojí)
  2. znak určuje **snímanou** (tzv. sensing) **dutinu** - A (atrium), V (komora), D (obojí)
  3. znak určuje **reakci na sensing** – T (stimulace), I (inhibice), D (obojí)

  → výsledkem je např. **VAT** = **snímám síň** a reakcí na zachycenou aktivitu je **stimulace komory!**
  VAT – bych např. použil u A-V blokády (Přístroj ucítí impulz, ten by se ale kvůli AV bloku nepřevedl na komory, tak tu komoru zastimuluje přístroj)
  VVI – bych např. použil u permanentní FiS (když nelze jinak obnovit sinusový rytmus)
  (4. znak (R) určuje tzv. Rate-responsive stimulaci = stimulační frekvence se mění dle nároků organismu)

- elektroda pro LK je vedena přes PS do koronárního sinu → z něj do žilní větve pro LK (tzn. 1. el. ***do*** *PK*, 2. ***na povrch*** *LK*, 3. ***do*** *PS*)
https://www.ikem.cz/cs/srdecni-resynchronizacni-lecba/a-405/

2. ICD = Implantabilní kardioverter-defibrilátor

= elektrický přístroj využívaný k **ukončení život ohrožujících KOMOROVÝCH TACHYARYTMIÍ** (flutter a fibrilace komor či komorová tachykardie) a to jednak pomocí **krátkodobé velmi rychlé kardiostimulace** (tzv. antitachykardický pacing) u P s pomalejší komorovou tachykardií → bylo-li předchozí neúspěšné či je-li tachyarytmie rychlejší pomocí **výboje**

Kardioverze = nižší energie el. výboje (př. 50 – 100 J), méně akutní, může být i plánovaná (př. u P s FiS)

- kardioverze se provádí za účelem ukončení mnohočetných reentry okruhů u **FiS** či **Flutteru síní** nebo u **pulzové komorové tachykardie** (hemodynamicky nevýznamná monomorfní komorová tachykardie)

Defibrilace = vyšší energie el. výboje, akutní, vedoucí k současné depolarizaci všech bb. Myokardu (akutně potřebná)

- defibrilaci provede přístroj u **FiK, Flutter komor** či **Bezpulzové komorové tachykardie** (setrvalá polymorfní komorová tachykardie)

ICD využije kardioverzi ke zrušení **pulzové** komorové tachykardie (méně závažné) a postačí výboj 50 – 100 J

- ICD vlastně **nepřetržitě sleduje** el. aktivitu srdce a:

a) *při pomalém srdečním rytmu* = **FUNGUJE JAKO KARDIOSTIMULÁTOR,** protože udržuje pravidelnou srdeční akci o předem nastavené frekvenci

b) *při život ohrožující komorové tachyarytmii* = **FUNGUJE JAKO KARDIOVERTER-DEFIBRILÁTOR**

Indikace: **1. primární prevence** = u nemocných s vysokým rizikem maligní arytmie – př. u P s dysfunkcí LK (EF < 0,35)
2. sekundární prevence = u nemocných, kteří již prodělali maligní arytmii – př. u P po resuscitaci kvůli oběhové zástavě na podkladě setrvalé komorové tachykardie (nebyl-li příčinou AIM), bridging metoda k transplantaci srdce,

27. Kardiomyopatie

Definice

KMP je heterogenní skupina onemocnění myokardu vznikající na podkladě **různých**, často genetických **příčin**.
KMP jsou charakterizovány **neadekvátní hypertrofií, dilatací** nebo i **infiltrací myokardu** → což vede k jeho **mechanické** (systolické či diastolické) a/nebo **elektrické dysfunkci**.
- jedná se buď o **samostatné** onemocnění či o **součást systémového** onemocnění
- často vede k **SS** (řadí se spolu AH, ICHS a chlop. vadami ke 4 nejčastějším příčinám ChSS) a nebo **úmrtí** (včetně **náhlé srdeční smrti**)

Klasifikace

- základní rozdělení je na: **1. primární** KMP = postihují výlučně (nebo převážně) srdce
2. sekundární KMP = provází systémová onemocnění
př. **amyloidóza, sarkoidóza, hemochromatóza** (↑střádání Fe)**, akromegalii,** poléková po **antracyklinových cytostaticích, Fabryho choroba** (deficit α-galaktosidázy A)

- rozdělení dle **echokardiografického** (respektive patologickoanatomického obrazu): **1. hypertrofická** KMP
2. dilatační KMP (nejčastější)
3. restriktivní KMP

- rozdělení dle **etiologie**: **1. genetická etiol.** – př. **hypertrofická**, arytmogenní KMP PK, střádavé choroby…
2. smíšená etiol = buď genetická nebo **získaná.** – **dilatační** a **restriktivní**
3. získaná etiol. – pozánětlivá (po myokarditidě), těhotenská, posttachykardická stresová = tako-tsubo KMP

1. Hypertrofická KMP (HKMP) = AD onemocnění

Charakteristika

= většinou **hereditární AD** onemocnění charakteristické **hypertrofií myokardu** vedoucí ke **zmenšení dutiny LK**
- hypertrofie LK vede nejdřív k **diastolické**, později i **systolické dysfunkci**
- základní rozdělení je na **HKMP s obstrukcí výtokového traktu / HKMP bez obstrukce výtokového traktu** (v závislosti na tom, která část myokardu je postižena hypertrofií)
- jedná se o **JEDNU Z NEJČASTĚJŠÍCH PŘÍČIN NÁHLÝCH ÚMRTÍ U MLADÝCH SPORTOVCŮ!**

Etiopatogeneze

- **etiologie:** uplatňují **stovky různých genetických mutací** (např. mutace pro troponin, aktin, složky sarkomery atd..)
- **lokalizace hypertrofie:** difuzní, predilekčně septum, predilekčně zadní stěnu

patogeneze:
- hypertrofie vede ke ↓ poddajnosti LK → diastolické dysfunkci + ↑nárokům na O_2 + oddálení kapilár vyživujících hypertrofovaný myokard + útlak intramyokardiální části koronárek → **ischemie myokardu** → **AP** a **vazivová přestavba** (kolem vaziva → reentry okruhy → **arytmie** až **náhlá smrt**) → **zhoršení diastolické dysfunkce** → později vede až k **systolické dysfunkci** → (↓EF) ↓SV → **SS**
- obstrukce výtokového traktu → ↑ afterloadu → **další progrese hypertrofie**
- obstrukce výtokového traktu → **dvouvrcholová systola** ← časná systola je na kratičkou dobu **uzavřena dopředným pohybem vyklenutého septa** (na krátkou dobu se uzavře výtokový trakt) a pak se **oddálí přední cíp mitrální** chlopně a výtokový trakt se uvolní → u těchto P bude **bifázický pulz**

Klinický obraz

- P jsou buď **zcela asymptomatičtí** (mohou být zachyceni v rámci screeningu sportovců) nebo přichází pro **příznaky SS (dušnost, únava** až **synkopy)**, příznaky **AP** nebo projevy **arytmií** nebo se projeví **náhlou smrtí**

Diagnostika

1. anamnéza
2. fyzikální vyšetření – **systolická šelest** v místě Ao chlopně (obstrukce výtokového traktu se chová podobně jako AoS), *bifázický pulz*
3. ECHO nebo **MR (základ dg.!)** – zesílení myokardu (**nejčastěji septa**) (normálně 10mm, hypertrofické až 50mm) a známky **dynamické obstrukce výtokového traktu** (tzv. SAM = Systolic Anterior Motion)
- při nejednoznačné TTE (např. nevíme zda se jedná o HKMP nebo AoS) → TEE (potvrdí nález)
4. katetrizační vyšetření – tlakový gradient + levografie

- při záchytu HKMP nesmíme zapomenout **vyšetřit příbuzné!!!**

Terapie

- se liší na základě **stratifikace rizika** (př. vyšší riziko u **synkop, maligních arytmií, RA náhlé smrti**)

a) farmakoterapie – BB či verapamil (zpomalení TF → lepší plnění LK; omezení stenokardií a arytmií), amiodaron (u komorových arytmií)

CAVE! u P s HOKMP jsou KI léky **snižující preload** (diuretika a nitráty)**,** protože by mohli vést k tomu, že menší objem nedostatečně roztáhne výtokový trakt v druhé části systoly ← na HOKMP, proto myslíme u P s AP, kteří po nasazení **nitrátů** začnou **omdlévat**!

b) biventrikulární kardiostimulace – pro zlepšení symptomů (u některých P)

c) ICD (implantovaný kardioverter-defibrilátor) – u P se zvýšeným rizikem náhlé smrti

d) chirurgická resekce či **katetrizační** ablace septa

2. Dilatační KMP (DKMP) – NEJČASTĚJŠÍ!!!

Charakteristika

DKMP je charakterizována postupnou **dilatací všech srdečních oddílů** (nejvíce však **LK**) při zachované tloušťce stěn (vede k **arytmiím** (např. RBBB, FiS) a **MiR**) → postupně dochází k **systolické dysfunkci** → a tím k rozvoji **SS**

- nejčastěji se projeví ve **středním věku**

Etiologie

- nejčastěji **postinfekční** (viz myokarditidy)
- **hereditární forma**
- **alkoholismus**
- **endokrinní choroby (DM, akromegalie, feochromocytom)**
- **kardiotoxické léky** (antracyklinová ChT)
- **těhotenská KMP**
- **tachykardií indukovaná KMP** (po ústupu tachykardie ustupuje i DKMP)
- **idiopatická**
- ischemická a valvulární DKMP je taková, která sice vzniká po ICHS či chlopenní vadě, ale zároveň stupeň těchto onemocnění nevysvětluje míru postižení (dilatace) LK

Klinický obraz

- naprostá většina P přichází **až se známkami levostranného SS** (méně pravostranného)**!**
- někdy je 1. příznakem **arytmie** či **embolie** z trombu v oušku LS

Diagnostika

1. anamnéza – známky SS, arytmie, embolie v systémovém oběhu, příčiny viz výše, +RA na DKMP (hereditární forma)
2. fyzikální vyšetření – MiR či trikuspidální regurgitace (systolická šelest) ← vznikají v důsledku dilatace anulů
3. RTG S+P – kardiomegalie
4. EKG – často **RBBB**, FiS
5. **ECHO** nebo **MR** (stěžejní) – nutno vyloučit jiné příčiny dilatace: hl. **ICHS** (doplníme koronarografii) a **chlopenní vady,** MR může prokázat **myokarditidu** (viz ot. č. 25.)
6. biopsie

Terapie

Režimová opatření – NE nadměrná zátěž, ale ANO pravidelná aerobní zátěž + včasná a účinná terapie zánětlivých onemocnění (protože ty často dekompenzují SS) ← očkování proti chřipce, pneumokoku

Farmakoterapie SS – stěžejní jsou **iACE**, dále BB, diuretika, digoxin, u těžšího SS sakubitril/valsartan

Biventrikulární kardiostimulátor – u P s výraznou dyssynchronií kontrakce (např. u P s RBBB)

ICD či **amiodaron** – u P s maligními arytmiemi

Kardiochirurgická léčba – **valvuloplastiky u MiR/transplantace srdce**

3. Restriktivní KMP – u nás NEJVZÁCNĚJŠÍ (z těch 3)

Charakteristika

RKMP je charakterizována **sníženou elasticitou LK** a tím vede k **diastolické dysfunkci** (porucha plnění LK)

Etiologie

- buď **primární** (**Lofflerova** endokarditida) či **sekundární** (př. u **amyloidózy, sarkoidózy, hemochromatózy,**

střádavých chorob, Fabryho ch.)

Klinický obraz

- P obvykle přichází s obrazem SS (zvýšený tlak v LS vede ke kongesci plic)

Diagnostika

stěžejní je **ECHO** nebo **MR** (nemoc se hůře odlišuje od konstriktivní perikarditidy)

Terapie

- terapie základního onemocnění + terapie SS

Loefflerova endokarditida – imatinib

4. Tako-tsubo KMP

- charakteristická je **DILATACE HROTU** (připomínající aneuryzma po prodělaném AIM)
- je katecholamin-dependentní (vyskytuje se u **feochromocytom**)

5. Arytmogenní KMP

- často familiární (vznik na podkladě defektů desmozomů)
- projevuje se **malignímí arytmiemi**, ale **NEDOCHÁZÍ** k ~~SS~~

28. Perikarditidy

Onemocnění perikardu

- perikard – vak s parietálním a viscerálním listem (epikard), fyz. přítomno 10-15 ml tekutiny
- pokud přítomné větší množství tekutiny → tzv. perikardiální výpotek

Akutní perikarditida

- rozlišujeme formy/fáze:
  - suchá forma/fáze – fibrinové nálety → tření listů v důsledku srdeční činnosti → bolest
  - vlhká = exsudativní forma/fáze – vytvoření výpotku → ↓ bolesti, ale omezení dilatace komor v diastole
- příčiny:
  - **infekce –** hl. virová (viry Coxsackie, influenzy, CMV, HIV), bakteriální (streptokoky, stafylokoky, TBC)
  - **autoimunita** – sklerodermie, SLE, RA, Dresslerův postinfarktový syndrom
  - **metabolická onemocnění** – uremie (selhání ledvin), hypotyreóza
  - **nádory** – primární tu perikardu, metastázy prsu, kolorekta, plic
  - **traumata** – tupé, ostré, iatrogenní (kardiostimulace, PCI, operace srdce, mediastina)
- manifestace: dle základního onemocnění + **bolest v prekordiu** (ostrá, někdy s iradiací do ramene), **dušnost** a **slabost** až **synkopy** (v důsledku výpotku → kongestivní i dopředné SS)
- může se zhojit – bez následků, se ztluštěním perikardu nebo se vznikem srůstů
- při výraznějších srůstech → konstrikce srdce – může být komplikovaná ukládáním Ca^{2+} iontů – tzv. konstriktivní perikarditida a pericarditis calcarea (pancéřové srdce)
- vyšetření:
  - fyzikální vyšetření: perikardiální třecí šelest (u suché formy, jako praskání vznikající chůzí po čerstvě nasněženém sněhu), ↓ slyšitelnosti ozev (u vlhké), při hypotenzi myslet na tamponádu!
  - EKG: průběh v čase:
    - I. fáze – konkávní elevace úseků ST téměř ve všech svodech
    - II. fáze – normalizace úseků ST a vln T (pouze ale přechodná normalizace)
    - III. fáze – inverze vln T, ale na rozdíl od IM nedochází ke vzniku pat. kmitů Q a nemění se voltáž R
    - IV. fáze – EKG se normalizuje, u chronického zánětu perzistence inverzních vln T
  - RTG nebo CT: výpotek
  - ECHO: umožní i zvolit přístup pro případnou perikardiocentézu (punkce perikardu)
- léčba: při bolestech NSA, klid na lůžku, další terapie dle etiologie (ATB, antivirotika, hemodialýza, …)

Chronická a rekurentní perikarditida

- u chronické trvají příznaky > 3 měsíce, obvykle vlhká forma, ale může být i konstrikce
- rekurentní perikarditida je obvykle autoimunitní (u SLE apod.)

Srdeční tamponáda

- manifestuje se, když tlak v perikardiální dutině dosáhne hodnot diastolického tlaku v komorách → omezení jejich relaxace a plnění (tj. diastolická dysfce) → SS a hypotenze až šok
- tzn. dekompenzovaná fáze perikardiálního výpotku v důsledku ↑ akumulace tekutiny
- i malý výpotek může způsobit srdeční tamponádu, vyvine-li se rychle (u akutní perikarditidy), a naopak velké výpotky mohou být klinicky němé, pokud vznikaly pomalu (u chronické perikarditidy – tu, urémie)
- výpotek – exsudát, transsudát, krev (hemoperikard), hnis (pyoperikard – důsledek nebo příčina sepse)
- projevy: **syndrom nízkého srdečního výdeje** – dušnost, kašel, závratě, úzkost, pocení + plicní chrůpky, ↑ náplň krčních žil, ascites, periferní otoky, nehmatný úder hrotu, oslabené ozvy, tachykardie, hypotenze
- při vyrovnání diastolického tlaku v P a L komoře → vzniká **pulsus paradoxus** – při inspiriu dochází k ↓ TK a je ↓ pulsová vlna, v exspiriu hodnoty TK ↑ a je ↑ pulsová vlna a srdeční výdej
- vyšetření:
  - EKG: tachykardie, elektický alternans (střídání voltáže QRS komplexů), ↓ voltáž QRS komplexů
  - RTG, CT
  - ECHO: zobrazení výpotku, včetně kolapsu síní nebo PK, kolísání transmitrálního toku s respirací, výrazná dilatace VCI nekolabující s respirací
  - P-stranná katetrizace: přítomná ekvalizace tlaků (CŽK, v zaklínění a diastolického TK v PK)
- léčba: **urgentní perikardiocentéza –** výlučně až po předchozím ECHO, provádí se z místa, kde je maximální separace listů perikardu → punkce silnou jehlou → vodič → pigtail katetr (může zůstat až několik dní)

Konstriktivní perikarditida

- charakterizována vazivovým srůstem obou listů a kalcifikacemi (tzv. „pancéřové“ srdce)
- srůsty brání relaxaci v diastolické fázi → porucha plnění – rychlé, ale krátké
- příčina: po TBC, hemoragických nebo purulentních perikarditidách, někdy i po KCH výkonech
- klinický obraz: kongestivní SS (známky P-stranného SS), tachykardie
- vyšetření:
  - fyzikální vyšetření: časné diastolické klapnutí nad dolním okrajem sterna (následek prudkého rozepnutí komor ve fázi rychlého plnění)
  - ECHO: ztluštění perikardu, známky diastolické dysfce
  - RTG nebo CT: zobrazí kalcifikace
- léčba: symptomatická léčba SS (hl. diuretika), KCH (rozsáhlá resekce perikardu nad oběma komorami a velkými cévami)

29. Onemocnění aorty

1) Disekce aorty
2) Aneuryzma aorty
3) Záněty aorty – viz vaskulitidy velkých cév 23C

1. Disekce aorty

Definice

= podélné **rozštěpení** její **stěny** se vznikem falešného lumen

- jedná se o relativně vzácný, avšak závažný urgentní stav s vysokou smrtností, základem je proto **rychlá diagnostika**

Etiopatogeneze

etiologie: NEJČASTĚJŠÍ příčinou je AH!

další RF:
1. **aneuryzma aorty** (ztenčená stěna, turbulentní proudění) (disekce může vést ke vzniku aneuryzmatu)
2. **zánětlivá onemocnění aorty:** Takayasuova a obrovskobuněčná vaskulitis, syfilitická aortitis
3. **dědičná (systémová) onemocnění pojiva** – Marfanův a Ehlers-Danlosův sy
4. **bikuspidální aortální chlopeň** (často s poststenotickou dilatací ascendentní aorty)
5. **koarktace aorty**
6. **traumatická disekce**
7. **pozdní iatrogenní komplikace** – např. u aortokoronárního bypassu, katetrizačních vyšetření, náhrad chlopní či u balónkové kontrapulzace

patogeneze: vznikne **trhlina v intimě** → do medie (resp. prostoru mezi intimou a mediou) pod tlakem proudí krev → intima se odlupuje a vytvoří falešné lumen → ischemie odstupujících či disekovaných větví (koronární, cerebrální, spinální, končetinové, viscerální)

Klasifikace

- v praxi se nejvíc využívá ***Standfordská*** **klasifikace:**
  - **1. typ A** = disekce **vzestupné** aorty (bez ohledu, kde končí)
    - je 2x častější
    - → je závažnější → vyžaduje **urgentní kardiochirurgickou OP!**
  - **2. typ B** = všechny ostatní disekce (sestupná aorta)
    - → je méně závažná
    - samotná dis. břišní a. je vzácná, častěji součást dis. hrudní a.

Klinický obraz a komplikace

1. náhlá ostrá krutá bolest (interskapulární) – u disekce **typu A** (lokalizovaná **do zad**), u **typu B** (lokalizovaná **retrosternálně**), je prudká „jak když práskne bičem“

- může být jediným příznakem nebo ji provází komplikace:
  - **a) synkopa**
  - **b) CMP** a **neurologická postižení**
  - **c) AIM** (typicky **spodní stěny** kvůli disekci *a. coronaria dx.*)
  - **d) akutní SS**
  - **e) srdeční tamponáda** (perikard pokrývá i odstupy velkých tepen) a **náhlá smrt**
  - **f) hemothorax** s vykrvácením (při protržení aorty)
- komplikace při disekci descendentní hrudní a břišní aorty (**typ B**): a) ischemie ledvin, jater, střeva, končetin

2. AH u typu B (u typu A jen méně), **CAVE!** má-li P **hypotenzi** je nutno vyloučit **tamponádu srdeční** (pomocí TTE)
- je to jedna z příčin **hypertenzní krize** (na rozdíl od jiných příčin (kde nutno ↓TK do 1h o cca 25 %) - zde nutné ↓TK VELMI rychle na 100 – 120 sTK)

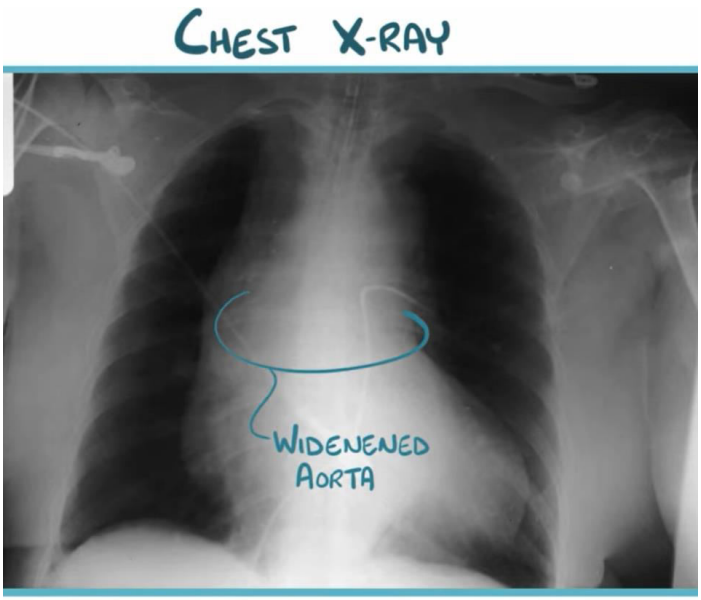
3. deficit pulzací na některé z končetin → s rozvojem končetinové a/nebo orgánové ischemie

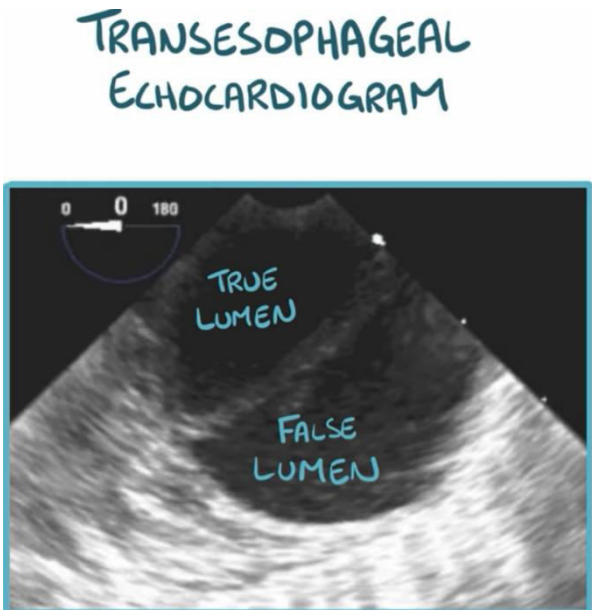
Diagnostika

- musí být RYCHLÁ! proto na disekci **pomýšlíme vždy, když má P následující 3 symptomy:**
  1. náhlá krutá **bolest**
  2. **deficit pulzací** na periferních tepnách, navíc nám třeba nebude měřit na jedné končetině saturační čidlo!
  3. výrazný **stranový tlakový rozdíl** či **rozdíl mezi HKK a DKK** → tepna dané končetiny s disekcí bude mít ↓TK

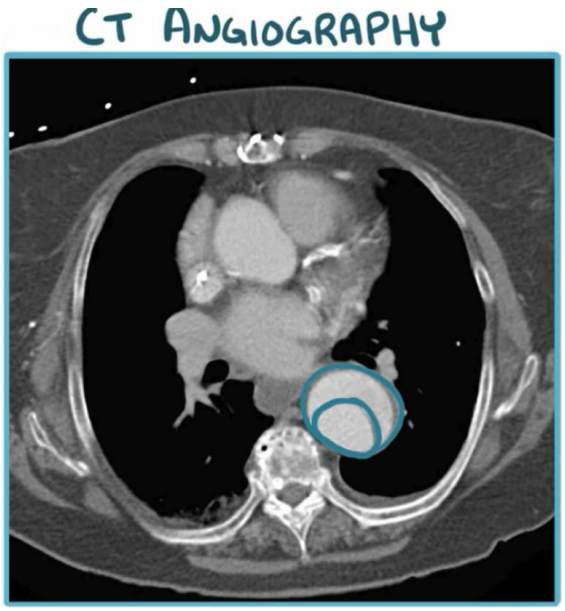
b) CT angio – metoda volby

c) RTG – rozšíření aortálního stínu nebo mediastina
d) EKG – pro vyloučení AIM (u disekce koronární tepny bude přítomen ← často **AIM spodní stěny** pro disekci ACD)
e) TEE – má lepší výtěžnost než TTE, u lůžka P je to metoda volby při podezření na disekci, odhalí oba typy
e) Laboratoř – **KO** (známky krvácení), **kreatinin, laktát, JT, troponin, D-dimery, CRP, Astrup** ← jednotlivé změny nám mohou poukázat na postižení daných orgánů





→



Terapie

1. hemodynamická stabilizace P (sTK udržujeme mezi 100 – 120 mmHg) ← **BB i.v.**, antihypertenziva i.v.: **Catapresan i.v.** (klonidin)? či **Ebrantil i.v.** (urapidil) a **monitoring ZŽF, EKG, saturace O_2, invazivně arteriální TK**
2. bolest – opiáty (nutno účinně tlumit bolest, jinak se bude pacientovi zvyšovat TK)
3. terapie příčiny
a) typ A – kardiochirurgická OP
b) typ B: u nekomplikované – konzervativně (u 20 – 30 % P se rozvine aneuryzma)
u komplikovaná – endovaskulární zavedení samoexpandibilního stentgraftu →není-li to možné→OP

2. Aneuryzma aorty

Definice

aneuryzma = lokalizované rozšíření tepny o **více než 50 %** * předpokládaného průměru
„ektázie tepny = angioektázie“ = rozšíření **do 50 %** předpokládaného průměru
„arteriomegalie“ = rozšíření tepny v celém jejím průběhu
- pro aneuryzma aorty platí: **aneuryzma hrudní aorty ≥ 4 cm** a **aneuryzma břišní aorty ≥ 3 cm**
- typicky postihuje **břišní aortu = AAA = Abdominal Aorta Aneurysm**, méně hrudní aortu (ascedentní, descendentní), poslední možností je thorako-abdominální aneuryzma (mnemotechnická pomůcka **3** „A“: **AAA** proto aneuryzma od **3 cm**)
AAA je nejčastěji lokalizováno v **infrarenální** a **suprailiakální** části aorty = pod aa. renales a nad bifurkací
*předopkládaný průměr se liší dle: věku, pohlaví, celkového vzrůstu atd…

Etiopatogenze

- v patofyziologii se uplatňuje **ateroskleróza**, nebo přesněji **komplexní degenerativní proces** postihující stěnu aorty

RF – všechny RF aterosklerózy budou i RF AAA
kouření, mužské pohlaví, vyšší věk, **pozitivní RA**, AH, dyslipidémie, ICDKK a ICHS, Marfanův a Ehlers-Danlosův sy

Klinický obraz

- P je **dlouho asymptomatický** (náhodný nález) a prvním příznakem tak může být až **ruptura AAA** → v 90 % končí smrtí (šanci má, když dojde k ruptuře do retroperitonea, když do peritoneální d. tak většinou smrt)
1. bolest kolem pupku (u AAA) – je to varovný signál s ↑ rizikem ruptury → nutné urgentní řešení
2. ischemie orgánů či končetin kvůli **EMBOLIZACI z trombů v aneuryzmatu** → klaudikace a „blue toe“ symptom
3. tlak na okolní orgány / nauzea a vomitus / synkopa = dost nespecifické = proto někdy pozdní dg.
4. šelest na břiše, pulzace na břiše

- náhlá bolest – může to být ruptura nebo brzy nastane ruptura; chronická bolest – pouze aneuryzma

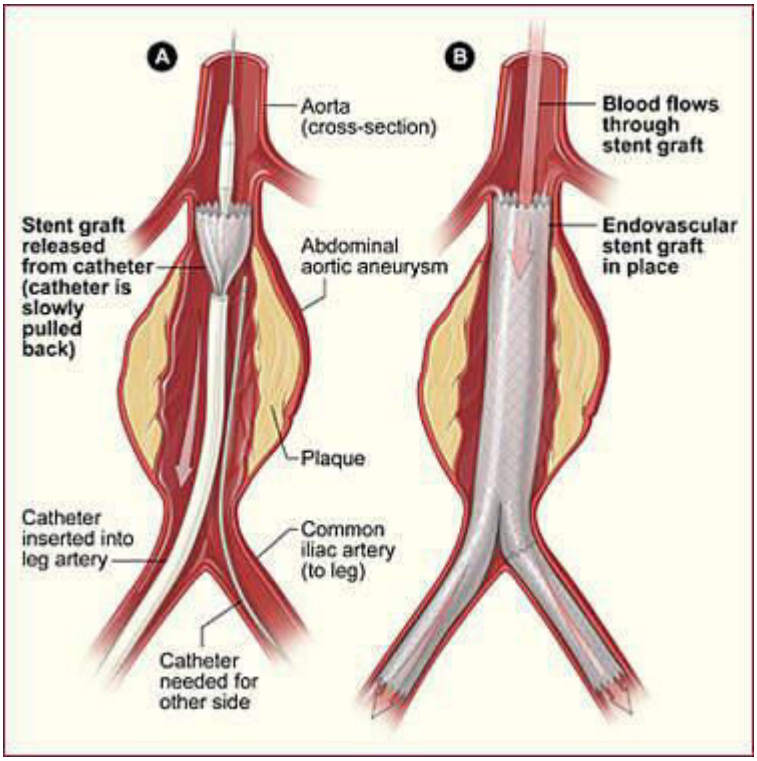
triáda ruptury AAA: akutní bolest + pulzující masa na břiše + hypotenze

Diagnostika

1. Anmamnéza – RA (AAA u příbuzného, náhlá smrt v rodině, abusus kouření a přítomnost dalších RF)
2. Fyzikální vyšetření – šelest na břiše, pulzace na břiše
3. USG, CT angio s 3D rekonstrukcemi**, MR angio**

Terapie

a) symptomatické AAA → urgentní řešení → **endovaskulární** implantace **stentgraftu** → cílem je vytvoření nového lumen a vyřazení aneuryzmatu z oběhu (viz obr. dole)
b) asymptomatické AAA → sledujeme (USG á 1x/rok), odhadujeme riziko a včas indikujeme řešení + odvykání kouření + antihypertenzní terapie + statiny + terapie DM + **ASA**


A
B
Aorta
(cross-section)
Blood flows
through
stent graft
Stent graft
released
from catheter
(catheter is
slowly
pulled
back)
Abdominal
aortic aneurysm
Endovascular
stent graft
in place
Plaque
Catheter
inserted into
leg artery
Common
iliac artery
(to leg)
Catheter
needed for
other side

30. Plicní embolie a tromboembolická nemoc

Onemocnění žilního systému jsou:

1. TEN = Tromboembolická nemoc = Flebotrombóza a PE = ot. č. 27A

2. Varixy a chronická žilní insuficience = ot. č. 13A

3. Žilní záněty = ot. č. 13A

Obecná symptomatologie žilních chorob

- dominujícím příznakem je **otok postižené končetiny**, často **lividní** (nafialovělý) zprvu **perimaleolární**
- další příznaky: **pocit tíhy, únavy, pálivé bolesti, noční křeče,** trofické a defektní **změny na kůži** ← symptomy se obvykle zhoršují při dlouhém stání/sezení a naopak ustupují při elevaci končetiny

1. TEN

TEN můžeme rozdělit do dvou (úzce souvisejících) nozologických jednotek:

A) Hluboká žilní trombóza = flebotrombóza

Charakteristika

= **kompletní** či **částečný** uzávěr hluboké žíly trombem

- nejčastěji postihuje **hluboké žíly DKK** a **pánevní žíly** (ale může postihnout kteroukoliv žílu těla)

hlavní komplikace: akutně – **PE** (až v 50 %! může být klinicky němá)

chronicky – **chronická tromboembolická plicní hypertenze** a **potrombotický syndrom** (= **bolesti**, **otok**, **kožní změny** a **ulcerace** po prodělané HŽT ← patofyz. podkladem jsou potrombotické stenózy a destrukce chlopní)

Epidemiologie

- roční incidence **100 – 200/100 000** obyvatel za rok → u hospitalizovaných a operovaných P je incidence vyšší

Etiopatogeneze

- v etiopatogenezi se uplatňuje tzv. **Virchowova trias:**
  1. **Hyperkoagulační stav**
  2. **Stáza krve**
  3. **Porušení endotelu žíly**
- obvykle se TEN vzniká až při kombinaci více rizikových faktorů (**věk, obezita, vrozené trombofilie**) se spouštěcím inzultem př. **infekcí, malignitou, imobilizací** (dlouhý let, dlouhá jízda autem, hospitalizace)**, OP, katetrizací**

RF:

- nejvýznamnější jsou 1. hyperkoagulační stavy:

a) vrozené trombofilní stavy: **Leidenská mutace** = rezistence f. V na aktivovaný protein C(→ nutný k degradaci f. V)
deficit **antitrombinu III** či **proteinu C** a **S** či **aktivátorů plazminogenu**
dysfibrinogenémie
zvýšená hladina f. II, **VIII**, IX, X
mutace prothrombinu
hyperhomocysteinémie

b) získané trombofilní stavy: **antifosfolipidový sy, hormonální antikoncepce** (HA), **těhotenství, záněty/infekce/malgnity/OP** (hl. ortopedické), nefrotický sy, polytraumata, plicní/srdeční insuficience, sepse, myeloproliferativní choroby (polycytemia vera, primární trombocytémie) a paraproteinémie, AIO

- další RF: ↑věk, obezita, prodělané TEN, imobilizace končetiny, dlouhé cesty, výrazné kmenové varixy DKK, +RA

Klinický obraz

- bolest (pozitivní *Homansovo znamení* = bolest lýtka při dorzální flexi nohy a *plantární znamení* = bolest při palpaci planty)**, otok unilat.** (u akutní tepenné ischemie JE bolest, ale NENÍ otok), **cyanotická** (lividní) – to ber s rezervou (viz obr.↓) ale **teplá** (naopak u akutní tepenné ischemie je studená a bílá DK)**, (zvýšená náplň povrchových žil)**

Diagnostika

1. Anamnéza – OA (prodělaná TEN, OP v posledních 4 týdnech, malignita a jiné trombofilní stavy), +RA, FA (HA!)

2. Fyzikální vyšetření – aspekce (hodnotíme otok: unilat x bilat, zbarvení kůže), palpace (Homansovo a plantární zn.)

3. Laboratoř – D-dimery mají vysokou **negativní prediktivní hodnotu** (= nízká hodnota skoro vylučuje TEN, ale vysoká nepotvrzuje (provází záněty, nádory, graviditu aj.))

4. Duplexní USG žil (metoda volby) – hodnotí velikost, průchodnost a **komprimovatelnost** žil (průchodná žíla je komprimovatelná, ale neprůchodná není), chronické žilní okluze vedou k vytvoření kolaterál

5. Ascendentní kontrastní flebografie a **CT/MR flebografie** – indikujeme před trombolytickou terapií, CT u ileofemorálních a nitrohrudních trombóz, MR u těhotných

Diferenciální diagnostika aneb další stavy s unilat. otokem končetiny

- dekompenzace **chronické žilní insuficience, lymfedém, erysipel!, trauma…**

← **HŽT** (otok + lividní zbarvení)

(otok + zarudlá kůže) **erysipel** →

Terapie

a) konzervativní (95 %)= LMWH či DOAC + **bandáž** + **chůze povolena!**

- **indikujeme** obecně u: 1. **starších** P, 2. u **distálnějších** (tj. femoropopliteální a distálněji lokalizované TEN), 3. u **↑rizika krvácení**
- minimálně **3 měsíce** (obvykle 3 – 12 měsíců, někdy doživotně)
- **LMWH:** můžeme i u těhotných, redukujeme při renální insuficienci, Clexane můžeme použít u PE ale Fraxiparin NE př. u 80kg P → *Fraxiparine 0,8ml s.c. 2x denně á 12 hod. po dobu 10 dnů* (u *Fraxiparine forte* stejně, ale stačí 1x/den)
→ poté přecházíme na warfarin (podáváme již za terapie LMWH na cílovou hodnotu INR 2,0) či na DOAC
- tyto P buď hospitalizujeme nebo léčíme i ambulantně

nebo

b) trombolytická (5 %)= altepláza + často v kombinaci s **mechanickou rekanalizací** (aspirace trombu či stent)

- indikujeme obecně **u P bez KI** (tedy hlavně u mladších bez rizika krvácení), **u P s ileofemorální TEN**

c) chirurgická (pouze v případě KI předchozích)

d) kavální filtry (metalické struktury dočasně zavedené do VCI, které brání PE u rizikových P)

Xarelto - 15 mg 2x denně → prvé 3 týdny
20 mg 1x denně → po tých 3 týdnech

B) PE = Plicní embolie

- jedná se **po AIM** a **CMP o 3. nejčastější KV příčinu smrti!**

Etiopatogeneze

- vzhledem k tomu, že PE provází TEN – jsou etiopatogeneze a RF **shodné s TEN** (viz výše)

vzácné příčiny: tuková embolie (polytraumata), vzduchová (dekompresní nemoc, iatrogenně), plodovou vodou, nádorovými hmotami, infikovanými tromby (u pravostranné endokarditidy),

„paradoxní embolie" = embolus prošel přes perzistující foramen ovale a embolizoval do systémového řečiště → např. iCMP, akutní uzávěr DKK, mezenteriální a.

patofyziologie: 1. masivní PE → obstrukce a vazokonstrikce prekapilárně → ↑afterloadu pro PK → dilatace a porucha kontraktility PK = akutní pravostranné srdeční selhání

2. ventilačně-perfuzní mismatch → hypoxemie a respirační selhání

Klinický obraz

- závisí na předchozím stavu kardiopulmonálního systému – od asymptomatického přes hemodynamicky stabilního s příznaky PE až po šokový stav či smrt

1. dušnost – náhle vzniklá, klidová

2. bolest na hrudi – buď **tlaková** (jako u ACS) či **pleurální** (provokovaná inspiriem)

3. kašel až **hemoptýza**

4. tachypnoe, tachykardie, cyanóza, hypoxémie

5. synkopa, hypotenze až šokový stav

6. nezapomínat na možný otok DK = TEN!

Stratifikace PE – rozhoduje o volbě terapie!!! – TOTO UMĚT! NA TOM SE VYHAZUJE!!!

1. High risk PE: šok či hypotenze (sTK < 90 mmHg) (synkopa) **+** ECHO dysfunkce PK **+** ↑NT-proBNP či ↑troponin

2. Intermediate risk PE: hemodynamicky stabilní **+** ECHO dysfunkce PK **a/nebo** ↑NT-proBNP či ↑troponin

a) vyšší střední = pozitivní obojí jako ECHO dysfunkce tak NT-proBNP či troponin

b) nižší střední = pozitivní je buď zobrazovací parametr selhávání PK nebo laboratorní srdeční marker

3. Low risk PE: hemodynamicky stabilní (pouze dušnost, bolest) + normální ECHO fce PK + normální NT-proBNP a troponin

- také se používá PESI skóre (Pulmonary Embolism Severity Index) – zahrnuje klinické charakteristiky jako: věk, tachy nad 110, OA malignity = je to skóre určující riziko 30 denní mortality v % a je součástí stratifikace P s PE → P s PESI 0 body mohou být léčeni někdy i ambulantně

Riziko časného úmrtí		Rizikové parametry a skóre			
		Šok nebo hypotenze	PESI třída III–V nebo sPESI ≥ 1[a]	Zobrazovací metoda prokázala známky dysfunkce PKS[b]	Laboratorní srdeční biomarkery[c]
Vysoké		+	(+)[d]	+	(+)[d]
Střední	Vyšší střední riziko	–	+	Obojí pozitivní	
	Nižší střední riziko	–	+	Buď jeden, (nebo žádný) pozitivní[e]	
Nízké		–	–	Vyšetření fakultativní; pokud provedeno, obojí s negativním výsledkem[e]	

Diagnostika

a) postup u hemodynamicky stabilního

1. anamnéza

2. fyzikální vyšetření – aspekce DKK, tachykardie, tachypnoe, auskultace S+P

3. Spočítám preTest *Wellsovo kritérium* a *riziko krvácení = KI antikoagulancií* **„Wellsovo kritérium"** (= jsou tam klinické parametry; odpoví nám to na otázku jak moc je klinicky pravděpodobné, že má P PE, což je důležité pro další postup; výsledek: high/moderate/low probability) → pak viz obr

4. D-dimery (vysoká negativní prediktivní hodnota), **NT-proBNP** a **troponin**

5. EKG – obraz PE: sinusová tachykardie + deviace osy doprava + S_I,Q_{III},T_{III} = znamená hluboký S ve svodu I, hluboký Q ve svodu III (= > 3 čtverečky či > ¼ R) s negativním T + **negativní T ve svodech V_1-V_4** (to je asi nejvýraznější) + p-pulmonale + RBBB

- navíc nám EKG vyloučí STEMI! (nikoliv nonSTEMI, které má na EKG: buď ST deprese nebo normální izoel. ST úsek)

6. RTG hrudníku (klínovité zastínění)

7. CT angiografie nebo **ventilačně-perfuzní scintigrafie plic**

8. ECHO

a) postup u hemodynamicky nestabilního P – podle spolužáka, co to četl na UpToDate

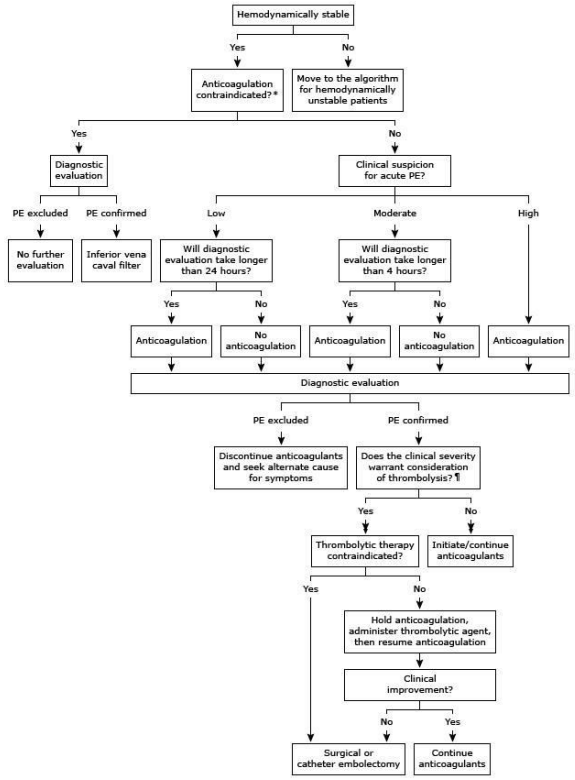
1. pokusím se stabilizovat P:

a) povedlo se mi to → **2. spočítám pretest „Wellsovo kritérium“** (= jsou tam klinické parametry; odpoví nám to na otázku jak moc je klinicky pravděpodobné, že má P PE, což je důležité pro další postup; výsledek: high/moderate/low probability) **→ je-li high** → zhodnotím riziko krvácení a KI **→ je-li to možné na nic nečekám a podám LMWH → provedu MV1: CTA** či **MV2: ventilačně-perfuzní scintigrafii** → potvrdím-li dg. **→ zahájím trombolýzu**

b) nepovedlo se mi to → **provedu ECHO PK, USG DKK** → je-li **známka selhávání PK** nebo **zbytky trombu v PK** nebo **trombus v DK** → zahájím **trombolýzu alteplázou (asi i s LMWH) → je-li KI embolektomie** (LV1: chirurgicky → LV2: endovaskulárně)

c) je-li Wellsovo kritérium moderate → zhodnotím krvácení + jak dlouho bude trvat vyšetřování → podle toho buď nasadím rovnou LMWH nebo budu nejdřív vyšetřovat

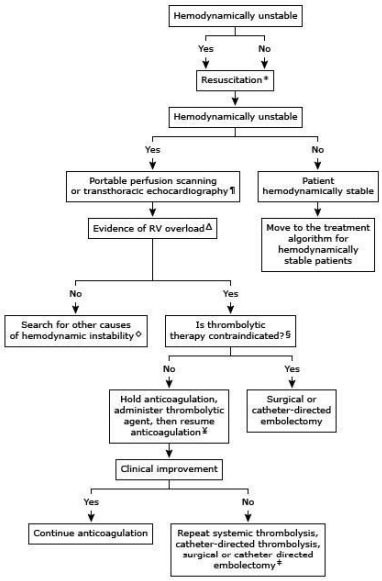
Treatment algorithm for hemodynamically stable patients with suspected pulmonary embolism (PE)



* Patients at high risk of bleeding are considered as having a contraindication to anticoagulation; patients at low risk of bleeding are considered as having no contraindications to anticoagulation. Patients at moderate risk of bleeding should be considered for anticoagulation on a case-by-case basis. Please refer to the UpToDate topic text for details.

¶ For most patients with hemodynamically stable PE, we recommend against thrombolytic therapy. However, in rare circumstances, thrombolysis can be considered on a case-by-case basis. Please refer to the UpToDate topic text for details.

Treatment algorithm for hemodynamically unstable patients with suspected pulmonary embolism (PE)



Hemodynamically unstable refers to the presence of overt shock from "massive" PE that is imminently life-threatening (please refer to the topic text for more details).

Terapie

a) „high risk“ PE

terapie **příčiny**: Clexane bolus či možno heparin? + **altepláza! → je-li KI → embolektomie** (LV1: chirurgicky → LV2: endovaskulárně)

- **CAVE!** absolutní KI alteplázy je **aktivní krvácení**, nebo **recentně prodělaná hCMP** nebo **těžší koagulopatie**

terapie **hemodynamické nestability:** O_2 až UPV + noradrenalin (event. dobutamin, levosimendan) + pozor na objemové přetížení PK infuzema = zvážit podání tak do 500ml tekutin

b) „intermediate risk“ PE

LMWH + observace a v případě zhoršení stavu altepláza

při KI: zvážit embolektomii a kavální filtr

c) „low risk“ PE – léčba jako u flebotrombózy

LMWH nebo rivaroxaban/apixaban (při léčbě dabigatranem/edoxabanem se musí nejdřív začít 3 dny LMWH) – často ambulantně

při KI: zvážit kavální filtr

→ poté obvykle 6 – 12 měsíců (až doživotní) antikoagulační terapie (př. LMWH/DOAC/warfarin s INR 2,0 – 3,0)

31. Plicní hypertenze (primární, sekundární a cor pulmonale chronicum)

Definice

Plicní hypertenze označuje patologicky **zvýšený MAP (střední arteriální tlak) v plicnici > 25 mmHg** (vede se diskuze, zda by se neměla tato hodnota posunout na 20 mmHg)

- PH vzniká jako důsledek onemocnění **plic, srdce** či **poruch dýchání** (př. sy OSA = Obstrukční Spánkové Apnoe)

Klasifikace

patofyziologická:

a) prekapilární = **normální PAWP < 12 mmHg (tlak v zaklínění),** ale **↑plicní cévní rezistence**
př. CHOPN, plicní fibróza, sarkoidóza, pneumokoniózy, chronická PE, vaskulitidy, resekce plic
b) postkapilární = **↑PAWP** (= odráží zvýšený end-diastolický TK v LK), ale **N plicní cévní rezistence**
př. LSS, MiS/AoS, HKMP či restriktivní KMP, konstriktivní perikarditida, P-L srdeční zkraty aj.
c) hyperkinetická = při vysokém MSV (také **normální PAWP**)
př. levo-pravé srdeční zkraty (perzistující *ductus arteriosus*, defekt septa, hypertyreóza)
d) **smíšená** (obecně k tomu povede chron. postkapilární PH, která sekund. vede k remodelaci plicních arteriol → prekapilární + postkapilární) ↑PAWP i ↑plicní cévní rezist.

dle **etiologie:**

a) primární (dnes **plicní arteriální hypertenze**) = vzniká primárním postižením endotelu malých cév
- je buď **hereditární** nebo **idiopatická**
- častěji u **mladších** žen a má **špatnou prognózu :(**

b) sekundární = vzniká jako důsledek jiného onemocnění (prekapilární/postkapilární/hyperkinetická)

dle **závažnosti:**

	střední tlak (mmHg)	systolický tlak (mmHg)
norma	**< 25**	< 35
lehká	**26–35**	36–45
středně těžká	**36–45**	**46–60**
těžká	**> 45**	> 60

- sTK v plicnici sice **není určující** pro dg. PH, ale tuto hodnotu **lze odhadnout při ECHO** ← pomáhá při určení dg.!

Cor pulmonale

= definováno jako **porucha struktury** a **funkce PK** vzniklé na podkladě **PLICNÍHO onemocnění** s prekapilární PH

- dělíme jej na: **a) akutní cor pulmonale** – přetížení (**dilatace**) PK na podkladě **akutně** vzniklé PH
  - nejčastěji při **akutní PE**
  b) chronické cor pulmonale – přetížení (**hypertrofie**) PK na podkladě **chronického onemocnění plic**

Klinický obraz PH

- jsou důsledkem narůstajícího MAP v plicnici a **NEJSOU SPECIFICKÉ PRO JEDNOTLIVÉ TYPY** – proto často pozdní dg.!

1. NEJČASTĚJI – postupně progredující **námahová dušnost** a **únavnost**
2. AP nereagující na nitráty (AP kvůli hypertrofii PK = ↑nároky na O_2 + kvůli útlaku LCA rozšířenou *a. pulmonalis*)
3. Synkopy a **presynkopy** (kvůli ↓SV)
4. Cyanóza, paličkovité prsty
5. MÁLO ČASTÉ – **chrapot** (útlakem n. laryngeus recurrens dilatovanou *a. pulmonalis*), **kašel** a **hemoptýza** (ruptura dilatované plicní arterioly)

Diagnostika PH

- cílem je průkaz/vyloučení PH, stanovení tíže, stanovení etiologie

1. Anamnéza – OA: plicní, kardiální onemocnění či systémové onemocnění (postihující i plíce)
2. Fyzikální vyšetření – aspekce: u pokročilé PH – **známky PSS** (↑náplň krčních žil, H-J reflux, otoky DKK, palpitace, cyanóza),
paličkovité prsty (vznikají zřejmě kvůli tomu, že se tam hromadí makrofágy, které jsou za fyziol. okolností vychytány v plicích a ty stimulují fibrovaskulární proliferaci)
auskultace: **akcentace 2. ozvy** (nad plicnicí), známky **pulmonální** a **trikuspidální regurgitace**

→ CAVE! Známky PH jsou nenápadné, často jsou navíc překryty zákl. onemocněním (př. CHOPN) → proto pozdní dg.!

3. ECHO (STĚŽEJNÍ pro dg.) – zhodnocení **morfologie** a **fce PK** + odhad **tlaku v plicnici** + vyloučení **zkratové vady,**

postižení **chlopenní vady** a **systolická/diastolická dysfuknce** (př. jizva po AIM, hKMP aj.)

4. EKG – **známky hypertrofie pravé síně:** P pulmonale = vysoké (nad 3mm) hrotnaté, nejčastěji ve spodních svodech
- sklon osy doprava (> +110°), vyšší voltáž kmitu R ve svodech V_1-V_3, obraz qR v aVR, $S_IQ_{III}T_{III}$ = nespecifická známka ↑zátěže pro PK

5. RTG S+P – dilatace kmene plicnice se zúžením periferních větví

6. Funkční vyšetření plic (STĚŽEJNÍ pro určení etiologie)

7. Ventilačně – perfuzní scinti plic (pro vyloučení chronické tromboembolické PH)

8. CT – dg. intersticiálních onemocnění plic (např. IPP až fibróza, pneumokoniózy), **CT angio** – obstrukce plicních cév

9. Pravostranná srdeční katetrizace – pro **definitivní dg. PH**, určení **tíže**, určení **SV**, testování **vazoreaktivity** cév, měření **PAWP** a **plicní vaskulární rezistence**

10. MR, polysomnografie (u P se sy obstrukční spánkové apnoe), **biopsie plic** (pro dg. vaskulitid, intersticiálních chorob plic), **test šestiminutovou chůzí**

11. Laboratoř – NT-proBNP, troponin, kys. močová, autoAb, sérologie k určení asociovaných forem plicní arteriální hypertenze

Terapie

- **liší se v závislosti na stádiu NYHA** – cílem je především zastavit progresi do vyšších stupňů NYHA, léčba je velmi nákladná – př. u 1 P cca 3mil./rok:

Klasifikace dušnosti podle NYHA[2]		
	Definice třídy	**Omezení činnosti**
NYHA I	Nezvládá jen vyšší námahu, rychlejší běh.	Neomezuje v běžném životě.
NYHA II	Zvládá maximálně rychlejší chůzi, běh nikoliv.	Menší omezení v běžném životě.
NYHA III	Pouze základní domácí činnosti, chůze 4 km/hod. Již běžná aktivita je vyčerpávající.	Významné omezení činnosti i doma.
NYHA IV	Dušnost při minimální námaze i v klidu. Nezbytná pomoc druhé osoby.	Zásadní omezení v životě.

NYHA I – konvenční terapie
NYHA II – **antagonisté R pro endotelin-1**: **bosentan** či **ambrisentan** nebo **inhibitory PDE5**: **sildenafil** či **tadalafil**
NYHA III – antagonisté R pro ET-1 + inhibitory PDE5 + **prostanoidy: iloprost** (inhalačně)
NYHA IV – **prostanoidy kontinuálně infuzí**: **epoprostenol + zařazení do transplantačního programu**
dále se používají: **BCC: amlodipin, diltiazem** (vazodilatace + snížení nároků srdce na O2)

podpůrná terapie - oxygenoterapie, diuretika, antikoagulancia
základ - antagonisté R pro endotelin-1 → při PH jsou ↑konc. endotelinu-1 (silný vazkonstriktor)
- inhibitory PDE5 → PDE5 je převládající fosfodiesteráza v plicním cévním řečišti, zajišťuje štěpení cGMP v hl. svalovině plicních cév. PH je spjata s porušeným uvolňováním NO, který stimuluje tvorbu cGMP, takže ↓NO = ↓cGMP. Inhibujeme-li PDE5 → ↑konc. cGMP
- prostanoidy (iloprost = analog prostacyklinu PGI2) → po inhalaci působí přímou vazodilataci plicního arteriálního řečiště

1. Primární PH = Plicní arteriální hypertenze (PAH)

= chronické progresivní a potenciálně smrtící **ONEMOCNĚNÍ PLICNÍHO OBĚHU**, které vede k **PSS**
- neléčená má **mimořádně špatnou prognózu** (medián přežití 2 – 3 roky)
- patří zde **hlavně idiopatická** a méně též **hereditární** ← u obou není známa jasná příčina
  - dále bychom mohli mezi PAH zařadit i **systémové onemocnění pojiva, zkratové VSV, portální hypertenze, HIV infekce**
- dochází u ní k **cévní remodelaci, vazokonstrikci** a **trombóze** v plicních tepnách → prekapilární hypertenze

Diagnostika

Základem je vyloučení různých srdečních, plicních a chronických trombembolických příčin PH (**základem je ECHO**). Definitivní dg. stanovíme při **pravostranné srdeční katetrizaci,** kde se provádí mimo jiné **vazoreaktivní test** (alespoň částečná vazoreaktivita (málo P) na podanou látku → znamená **lepší prognózu** díky možnosti **vazodilatační léčby** BCC)

Terapie
- nevyléčitelné onemocnění
a) režimová opatření – pravidelná aerobní aktivita, kontraindikace těhotenství
b) podpůrná terapie – oxygenoterapie, diuretika, antikoagulancia
c) specifická terapie u P se ZACHOVALOU vazoreaktivitou – BCC
d) specifická terapie u P s NEZACHOVALOU vazoreaktivitou – riociguat (stimulátor solubilní guanylátcyklázy), selexipag (agonista IP R)
e) balónková atriální septotomie = vytvoření umělé komunikace mezi síněmi → cílem je ↑SV za cenu systémové desaturace
- může to sloužit k přemostění stavu před transplantací u P s PSS a synkopami
f) transplantace plic – po vyčerpání všech možností

2. Plicní hypertenze u srdečních onemocnění - NEJČASTĚJŠÍ
- **nejčastější** příčina chronické PH
- sice je **postkapilární**, ale v pozdějších stádiích může přejít kvůli vazokonstrikci a remodelaci plicních cév v **smíšenou**
- v **etiologii** se uplatňují onemocnění myokardu (stp. AIM), chlopenní vady, KMP
Terapie: 1. terapie základního onemocnění a LSS**; 2.** specifická vazodilatační terapie PH; **3.** mechanická srdeční podpora (u P rezistentních k farmakoterapii a jako most k transplantaci), **4.** transplantace srdce

3. Plicní hypertenze u respiračních onemocnění – 2. NEJČASTĚJŠÍ
- u P s **CHOPN** (většinou lehká PH, základem je oxygenoterapie), **intersticiálním onemocněním plic** (většinou špatná prognóza a obtížná léčba, základ oxygenoterapie a dále transplantace plic), **obstrukčním spánkovým apnoe**

4. Chronická tromboembolická plicní hypertenze
- samotná opakovaná PE nevysvětluje příčinu této formy PH ← PE totiž indukuje kaskádu dějů spouštějící **cévní remodelaci**
- prognóza neléčené je **špatná**
- klíčová je v dg. **ventilačně-perfuzní scinti plic**, dále CT angiografie a angiografie plicnice
- klíčová v terapii je **PEA = plicní endarterektomie** = odstranění trombu a části cévní stěny, přístup sternotomicky, provádí se s mimotělním oběhem a hlubokou hypotermií; někdy lze využít i **balónkovou angioplastiku plicnice**
- z farmakoterapie se zde také využívá riociguat

OPÁČKO – není nutné umět:
Hyperkinetická cirkulace je charakterizována:
1. ↓periferním odporem (tkáně mají zvýšené nároky na O_2 (př. hyperthyreóza, fyzická zátěž) nebo nedostatečnou dodávku O_2 (př. anémie, hypoxie, AV zkraty, anafylaktický šok) nebo obojí (septický šok) => souhrnně vznik při nepoměru mezi potřebou a dodávkou O_2 do tkání) → kumuluje se H+, CO_2 a jiné lokální l. → periferní artriolodilatace a konstrikce venul s cílem zvýšit si perfuzi = ↓periferní vaskulární rezistence)
2. Tachykardií
3. Vysokým SV (MSV = Systolický objem x TF)
4. PŘÍTOMNOSTÍ PLICNÍ HYPERTENZE ← vzniká kvůli vysokému průtoku plicními tepnami bez adekvátního poklesu plicní vaskulární rezistence => chápu to tak, že dochází k remodelaci tepen plic s fixovanou plicní hypertenzí
5. často normálním TK (u šoku nemusí být)

Hlavní drive srdečního výdeje je **žilní návrat**, který se zvyšuje při **venokonstrikci** a **↑intravaskulárního objemu**.
Při **arteriolodilataci** dochází k **poklesu afterloadu** → což dále **zvyšuje srdeční výdej**.
Vysoký srdeční výdej se může udržovat jen pokud je vysoký žilní návrat. Jelikož dochází k poklesu periferní rezistence arteriol, tlak neroste, pokud by vzrostl, došlo by k tomu, že by se objem snížil zvýšenou filtrací v ledvinách.

Dlouhodobě vyšší srdeční výdej a frekvence představuje **zátěž na srdce** a postupně může indukovat jeho **remodelaci** a vést k **SS** + zároveň často vzniká **plicní hypertenze** na podkladě chronicky zvýšeného průtoku plicním řečištěm.

32. Onemocnění žilního systému

Onemocnění žilního systému jsou:

1. TEN = Tromboembolická nemoc = Flebotrombóza a PE = ot. č. 27A

2. Varixy a chronická žilní insuficience = ot. č. 13A

3. Žilní záněty = ot. č. 13A

Obecná symptomatologie žilních chorob

- dominujícím příznakem je **otok postižené končetiny**, často **lividní** (nafialovělý) zprvu **perimaleolární**
- další příznaky: **pocit tíhy, únavy, pálivé bolesti, noční křeče,** trofické a defektní **změny na kůži** ← symptomy se obvykle zhoršují při dlouhém stání/sezení a naopak ustupují při elevaci končetiny

1. TEN

TEN můžeme rozdělit do dvou (úzce souvisejících) nozologických jednotek:

A) Hluboká žilní trombóza = flebotrombóza

Charakteristika

= **kompletní** či **částečný** uzávěr hluboké žíly trombem

- nejčastěji postihuje **hluboké žíly DKK** a **pánevní žíly** (ale může postihnout kteroukoliv žílu těla)

hlavní komplikace: akutně – **PE** (až v 50 %! může být klinicky němá)
chronicky – **chronická tromboembolická plicní hypertenze** a **potrombotický syndrom** (= **bolesti**, **otok**, **kožní změny** a **ulcerace** po prodělané HŽT ← patofyz. podkladem jsou potrombotické stenózy a destrukce chlopní)

Epidemiologie

- roční incidence **100 – 200/100 000** obyvatel za rok → u hospitalizovaných a operovaných P je incidence vyšší

Etiopatogeneze

- v etiopatogenezi se uplatňuje tzv. **Virchowova trias:**
  1. **Hyperkoagulační stav**
  2. **Stáza krve**
  3. **Porušení endotelu žíly**
- obvykle se TEN vzniká až při kombinaci více rizikových faktorů (**věk, obezita, vrozené trombofilie**) se spouštěcím inzultem př. **infekcí, malignitou, imobilizací** (dlouhý let, dlouhá jízda autem, hospitalizace)**, OP, katetrizací**

RF:

- nejvýznamnější jsou 1. hyperkoagulační stavy:

a) vrozené trombofilní stavy: **Leidenská mutace** = rezistence f. V na aktivovaný protein C(→ nutný k degradaci f. V)
deficit **antitrombinu III** či **proteinu C** a **S** či **aktivátorů plazminogenu**
dysfibrinogenémie
zvýšená hladina f. II, **VIII**, IX, X
mutace prothrombinu
hyperhomocysteinémie

b) získané trombofilní stavy: **antifosfolipidový sy, hormonální antikoncepce** (HA), **těhotenství, záněty/infekce/malgnity/OP** (hl. ortopedické), nefrotický sy, polytraumata, plicní/srdeční insuficience, sepse, myeloproliferativní choroby (polycytemia vera, primární trombocytémie) a paraproteinémie, AIO

- další RF: ↑věk, obezita, prodělané TEN, imobilizace končetiny, dlouhé cesty, výrazné kmenové varixy DKK, +RA

Klinický obraz

- bolest (pozitivní *Homansovo znamení* = bolest lýtka při dorzální flexi nohy a *plantární znamení* = bolest při palpaci planty)**, otok unilat.** (u akutní tepenné ischemie JE bolest, ale NENÍ otok), **cyanotická** (lividní) – to ber s rezervou (viz obr.↓) ale **teplá** (naopak u akutní tepenné ischemie je studená a bílá DK)**, (zvýšená náplň povrchových žil)**

Diagnostika

1. Anamnéza – OA (prodělaná TEN, OP v posledních 4 týdnech, malignita a jiné trombofilní stavy), +RA, FA (HA!)

2. Fyzikální vyšetření – aspekce (hodnotíme otok: unilat x bilat, zbarvení kůže), palpace (Homansovo a plantární zn.)

3. Laboratoř – D-dimery mají vysokou **negativní prediktivní hodnotu** (= nízká hodnota skoro vylučuje TEN, ale vysoká nepotvrzuje (provází záněty, nádory, graviditu aj.))

4. Duplexní USG žil (metoda volby) – hodnotí velikost, průchodnost a **komprimovatelnost** žil (průchodná žíla je komprimovatelná, ale neprůchodná není), chronické žilní okluze vedou k vytvoření kolaterál

5. Ascendentní kontrastní flebografie a **CT/MR flebografie** – indikujeme před trombolytickou terapií, CT u ileofemorálních a nitrohrudních trombóz, MR u těhotných

Diferenciální diagnostika aneb další stavy s unilat. otokem končetiny

- dekompenzace **chronické žilní insuficience, lymfedém, erysipel!, trauma…**

← **HŽT** (otok + lividní zbarvení)

(otok + zarudlá kůže) **erysipel** →

Terapie

a) konzervativní (95 %)= LMWH či DOAC + **bandáž** + **chůze povolena!**

- **indikujeme** obecně u: 1. **starších** P, 2. u **distálnějších** (tj. femoropopliteální a distálněji lokalizované TEN), 3. u **↑rizika krvácení**
- minimálně **3 měsíce** (obvykle 3 – 12 měsíců, někdy doživotně)
- **LMWH:** můžeme i u těhotných, redukujeme při renální insuficienci, Clexane můžeme použít u PE ale Fraxiparin NE př. u 80kg P → *Fraxiparine 0,8ml s.c. 2x denně á 12 hod. po dobu 10 dnů* (u *Fraxiparine forte* stejně, ale stačí 1x/den)
→ poté přecházíme na warfarin (podáváme již za terapie LMWH na cílovou hodnotu INR 2,0) či na DOAC
- tyto P buď hospitalizujeme nebo léčíme i ambulantně

nebo

b) trombolytická (5 %)= altepláza + často v kombinaci s **mechanickou rekanalizací** (aspirace trombu či stent)

- indikujeme obecně **u P bez KI** (tedy hlavně u mladších bez rizika krvácení), **u P s ileofemorální TEN**

c) chirurgická (pouze v případě KI předchozích)

d) kavální filtry (metalické struktury dočasně zavedené do VCI, které brání PE u rizikových P)

B) PE = Plicní embolie

- jedná se **po AIM** a **CMP o 3. nejčastější KV příčinu smrti!**

Etiopatogeneze

- vzhledem k tomu, že PE provází TEN – jsou etiopatogeneze a RF **shodné s TEN** (viz výše)

vzácné příčiny: tuková embolie (polytraumata), vzduchová (dekompresní nemoc, iatrogenně), plodovou vodou, nádorovými hmotami, infikovanými tromby (u pravostranné endokarditidy),

„paradoxní embolie" = embolus prošel přes perzistující foramen ovale a embolizoval do systémového řečiště → např. iCMP, akutní uzávěr DKK, mezenteriální a.

patofyziologie: 1. masivní PE → obstrukce a vazokonstrikce prekapilárně → ↑afterloadu pro PK → dilatace a porucha kontraktility PK = akutní pravostranné srdeční selhání

2. ventilačně-perfuzní mismatch → hypoxemie a respirační selhání

Klinický obraz

- závisí na předchozím stavu kardiopulmonálního systému – od asymptomatického přes hemodynamicky stabilního s příznaky PE až po šokový stav či smrt

1. dušnost – náhle vzniklá, klidová

2. bolest na hrudi – buď **tlaková** (jako u ACS) či **pleurální** (provokovaná inspiriem)

3. kašel až **hemoptýza**

4. tachypnoe, tachykardie, cyanóza, hypoxémie

5. synkopa, hypotenze až šokový stav

6. nezapomínat na možný otok DK = TEN!

Stratifikace PE – rozhoduje o volbě terapie!!! – TOTO UMĚT! NA TOM SE VYHAZUJE!!!

1. High risk PE: šok či hypotenze (sTK < 90 mmHg) (synkopa) **+** ECHO dysfunkce PK **+** ↑NT-proBNP či ↑troponin

2. Intermediate risk PE: hemodynamicky stabilní **+** ECHO dysfunkce PK **a/nebo** ↑NT-proBNP či ↑troponin

a) vyšší střední = pozitivní obojí jako ECHO dysfunkce tak NT-proBNP či troponin

b) nižší střední = pozitivní je buď zobrazovací parametr selhávání PK nebo laboratorní srdeční marker

3. Low risk PE: hemodynamicky stabilní (pouze dušnost, bolest) + normální ECHO fce PK + normální NT-proBNP a troponin

- také se používá PESI skóre (Pulmonary Embolism Severity Index) – zahrnuje klinické charakteristiky jako: věk, tachy nad 110, OA malignity = je to skóre určující riziko 30 denní mortality v % a je součástí stratifikace P s PE → P s PESI 0 body mohou být léčeni někdy i ambulantně

Riziko časného úmrtí		Rizikové parametry a skóre			
		Šok nebo hypotenze	PESI třída III–V nebo sPESI ≥ 1[a]	Zobrazovací metoda prokázala známky dysfunkce PKS[b]	Laboratorní srdeční biomarkery[c]
Vysoké		+	(+)[d]	+	(+)[d]
Střední	Vyšší střední riziko	–	+	Obojí pozitivní	
	Nižší střední riziko	–	+	Buď jeden, (nebo žádný) pozitivní[e]	
Nízké		–	–	Vyšetření fakultativní; pokud provedeno, obojí s negativním výsledkem[e]	

Diagnostika

A) postup u hemodynamicky stabilního

1. anamnéza

2. fyzikální vyšetření – aspekce DKK, tachykardie, tachypnoe, auskultace S+P

3. Spočítám preTest *Wellsovo kritérium* a *riziko krvácení = KI antikoagulancií* **„Wellsovo kritérium"** (= jsou tam klinické parametry; odpoví nám to na otázku jak moc je klinicky pravděpodobné, že má P PE, což je důležité pro další postup; výsledek: high/moderate/low probability) → pak viz obr

4. D-dimery (vysoká negativní prediktivní hodnota), **NT-proBNP** a **troponin**

5. EKG – obraz PE: sinusová tachykardie + deviace osy doprava + S_I,Q_{III},T_{III} = znamená hluboký S ve svodu I, hluboký Q ve svodu III (= > 3 čtverečky či > ¼ R) s negativním T + **negativní T ve svodech V_1-V_4** (to je asi nejvýraznější) + p-pulmonale + RBBB

- navíc nám EKG vyloučí STEMI! (nikoliv nonSTEMI, které má na EKG: buď ST deprese nebo normální izoel. ST úsek)

6. RTG hrudníku (klínovité zastínění)

7. CT angiografie nebo **ventilačně-perfuzní scintigrafie plic**

8. ECHO

B) postup u hemodynamicky nestabilního P – podle spolužáka, co to četl na UpToDate

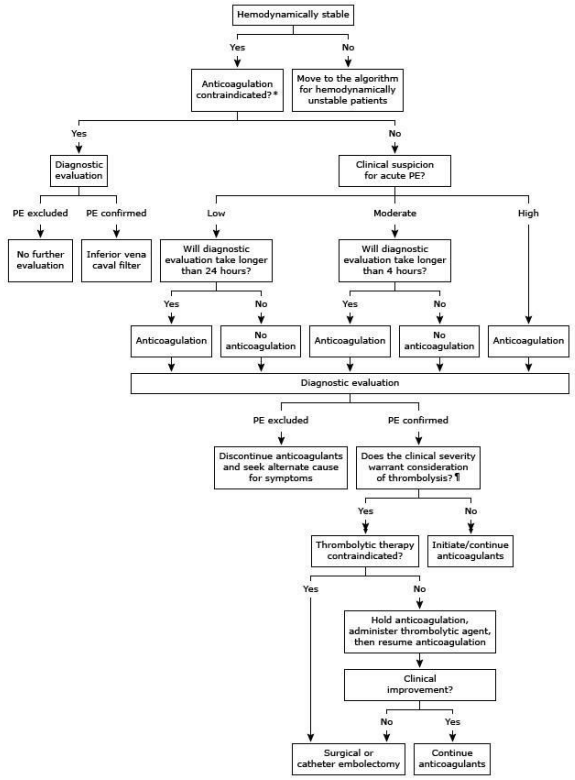
1. pokusím se stabilizovat P:

a) povedlo se mi to → **2. spočítám pretest „Wellsovo kritérium“** (= jsou tam klinické parametry; odpoví nám to na otázku jak moc je klinicky pravděpodobné, že má P PE, což je důležité pro další postup; výsledek: high/moderate/low probability) **→ je-li high** → zhodnotím riziko krvácení a KI **→ je-li to možné na nic nečekám a podám LMWH → provedu MV1: CTA** či **MV2: ventilačně-perfuzní scintigrafii** → potvrdím-li dg. **→ zahájím trombolýzu**

b) nepovedlo se mi to → **provedu ECHO PK, USG DKK** → je-li **známka selhávání PK** nebo **zbytky trombu v PK** nebo **trombus v DK** → zahájím **trombolýzu alteplázou (asi i s LMWH) → je-li KI embolektomie** (LV1: chirurgicky → LV2: endovaskulárně)

c) je-li Wellsovo kritérium moderate → zhodnotím krvácení + jak dlouho bude trvat vyšetřování → podle toho buď nasadím rovnou LMWH nebo budu nejdřív vyšetřovat

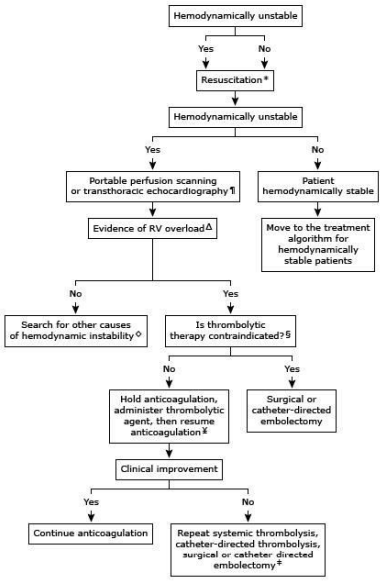
Treatment algorithm for hemodynamically stable patients with suspected pulmonary embolism (PE)



* Patients at high risk of bleeding are considered as having a contraindication to anticoagulation; patients at low risk of bleeding are considered as having no contraindications to anticoagulation. Patients at moderate risk of bleeding should be considered for anticoagulation on a case-by-case basis. Please refer to the UpToDate topic text for details.

¶ For most patients with hemodynamically stable PE, we recommend against thrombolytic therapy. However, in rare circumstances, thrombolysis can be considered on a case-by-case basis. Please refer to the UpToDate topic text for details.

Treatment algorithm for hemodynamically unstable patients with suspected pulmonary embolism (PE)



Hemodynamically unstable refers to the presence of overt shock from "massive" PE that is imminently life-threatening (please refer to the topic text for more details).

Terapie

a) „high risk“ PE

terapie **příčiny**: Clexane bolus či možno heparin? + **altepláza! → je-li KI → embolektomie** (LV1: chirurgicky → LV2: endovaskulárně)

- **CAVE!** absolutní KI alteplázy je **aktivní krvácení**, nebo **recentně prodělaná hCMP** nebo **těžší koagulopatie**

terapie **hemodynamické nestability:** O_2 až UPV + noradrenalin (event. dobutamin, levosimendan) + pozor na objemové přetížení PK infuzema = zvážit podání tak do 500ml tekutin

b) „intermediate risk“ PE

LMWH + observace a v případě zhoršení stavu altepláza

při KI: zvážit embolektomii a kavální filtr

c) „low risk" PE – léčba jako u flebotrombózy

LMWH nebo rivaroxaban/apixaban (při léčbě dabigatranem/edoxabanem se musí nejdřív začít 3 dny LMWH) – často ambulantně

při KI: zvážit kavální filtr

→ poté obvykle 6 – 12 měsíců (až doživotní) antikoagulační terapie (př. LMWH/DOAC/warfarin s INR 2,0 – 3,0)

2. Varixy a chronická žilní insuficience

Definice

Chronická žilní insuficience = označuje poruchu žilního návratu z končetin (s žilní hypertenzí)

- představuje etiopatogenetický faktor pro vznik varixů

Varixy = povrchové dilatované a elongované žíly

- časté onemocnění – závažnost: od kosmetického problému → po těžkou chron. žilní insuf. s rozvojem *ulcus cruris*

a) primární = vzniklé na podkladě **vrozené méněcennosti** žilní stěny (kvůli defektnímu typu kolagenu)

b) sekundární = součást **potrombotického syndromu**, tedy **nedostatečné rekanalizace po flebotrombóze** obvykle v kombinaci s **insuficiencí žilních chlopní**; vzácně u **angiodysplázie**

Rozdělení varixů

1. *metličky* (šíře do 1mm)
2. intradermální *retikulární varixy* (šíře do 4mm)
3. subkutánní *kmenové varixy* (šíře nad 4mm) → jedná se nejčastěji o postižení ***v. saphena magna*** méně ***v. saphena parva***

Etiopatogeneze

3 mechanizmy vzniku chronické žilní insuficience:

1. **selhání svalové pumpy** (nedostatečná činnost svalů lýtka)
2. **chlopenní insuficience** → zpětný tok → žilní hypertenze
3. **obstrukce žilního řečiště** (tj. potrombotický sy)

Klinický obraz

- od čistě **estetického problému** po **bolesti, tíže nohou, únava a neklid nohou, noční křeče, pálení** a **svědění kůže**
- pozor! tíže problémů nemusí korelovat s velikostí varixů

Komplikace

1. kožní změny (purpura, edém, hepyrpigmentace, ekzém, atrofie, skleróza) až **bércové vředy**

2. varikoflebitida s rizikem flebotrombózy (při přestupu na hluboký systém)

3. krvácení z varixů

Diagnostika

anamnéza, fyzikální vyšetření (vždy vyšetřujeme i tepny – hmatáme pulzace)

duplexní sono – cílem je jednak odhalit průchodnost hlubokých žil a jednak zjistit rozsah žilního refluxu

Terapie

a) konzervativní – venofarmaka + kompresní podkolenky + omezení sezení a stání a redukce nadváhy

b) radikální – sklerotherapie (injekce sklerotizační l. do varixu) vs. chirurgická terapie (někdy endovaskulárně)

Žilní záněty = tromboflebitida (thromboflebitis superficialis)

= jedná se o kombinaci **trombózy** a **zánětu** (nejčastěji sterilního, vzácně infekčního) **povrchové žíly**

- nejčastější formou je **varikoflebitida** na kmenových varixech (viz výše)

Etiopatogeneze

1. někdy provází flebotrombózu
2. mechanická či chemická iritace
3. bakteriální zánět
4. projev systémového onemocnění – *tromboflebitis migrans* – např. u vaskulitid, malignit, Buergerovy nemoci

Klinický obraz

de facto Celsovy znaky: zarudlá žíla, teplejší, bolestivá, mírný edém v okolí často se zatvrdnutím

Diagnostika

- dle lokálních známek zánětu (naopak celkové známky chybí), u většího rozsahu doplníme o **duplexní USG**, které má za cíl **vyloučit současnou flebotrombózu**

Terapie

komprese + **NSA** + **pohyb** + u většího rozsahu profylaxe **antikoagulancii** + při horečce a ↑CRP **ATB**

33. Ischemická choroba končetin

Definice

= onemocnění, kdy končetina trpí **nedostatečnou perfuzí** z **arteriální příčiny** (nejčastěji aterosklerotickým postižením tepny)
- jinými slovy vzniká nepoměr mezi potřebou dodávky kyslíku a živin a omezenou schopností cév tyto nároky splnit

Charakteristika

- nejčastěji se jedná o ICH**DK**, méně často o ICH**HK**
- kvalita života je omezena: **klaudikačními (až klidovými) bolestmi** a **rizikem tkáňových defektů (až amputací)**
- protože **ateroskleróza** u ICHDK postihuje i jiné cévy (koronární) je toto onemocnění typicky spjato s jinými KV a cerebrovaskulárními komplikacemi a tím i s **vyšší mortalitou**

Epidemiologie

- prevalence vzrůstá s věkem (po 70. roce jí trpí až 20 % populace)

Etiologie a patogeneze

- nejčastější etiologie: - **ateroskleróza!** (ta postihuje i jiné tepny a proto řada P má anamnézu ACS či CMP)
  - v 5 % se jedná o **dilatační arteriopatie** (difuzně rozšířené tepny s menšími či většími aneuryzmaty s nasedajícími tromby, které mohou embolizovat periferněji)

další (méně častá) etiologie:
koarktace aorty, **vaskulitidy**, cévní **tu**, cévní **traumata**, **útlak** cévy nádorem, **fibromuskulární dysplazie**, **trombangitis obliterans = Beurgerova ch**. (u gen. predisponovaných P, kteří kouří → zánět středních a malých cév → obliterace trombem → trias: intermitentní klaudikace, Raynaudův f., migrující tromboflebitis → až kritická končetinová ischemie)

RF (aterosklerózy): nejvýznamnější: KOUŘENÍ, DYSLIPIDÉMIE a **DM!**
- u P s **DM** bývá nejvíc postižena: ***a. tibialis post.*** (= pokračování *a. poplitea*) et ***ant.*** a ***a. profunda femoris***
- u P **kuřáků** a **dyslipidemií** nejvíc: ***pánevní*** a ***stehenní řečiště***

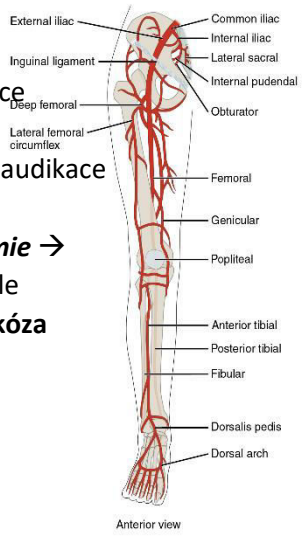
Lerischův sy = postižení **bifurkace aorty** a ***aa. iliace communes*** → **vysoké hýžďové klaudikace, impotence**
- postihuje hlavně mladé muže kuřáky

Klinický obraz a komplikace

- závisí na: **lokalizaci** a **rozsahu stenózy**, **přítomnosti kolaterál**, **prahu bolesti** → až 50% P s chronickou ICHDK je asymptomatických (CAVE! U DM je častá neuropatie = nemusí cítit bolest / příčinou může být neuropatie a ne isch.)
- rozdělujeme **akutní** vs. **chronickou formu**

Obraz chronické ICHDK
1. svíravá až křečovitá **bolest při chůzi**, která **odezní do 10 min po zastavení** = **KLAUDIKAČNÍ BOLEST**
- bolest vzniká kvůli ischemii, která způsobí lokální acidózu a ta dráždí nervová zakončení
- je to natolik **specifický symptom**, že se dá často dg. stanovit na základě anamnézy

„klaudikační interval“ = vzdálenost, kterou P ujde do vzniku bolesti
projevy dle lokalizace: **a) aorta** a **pánevní** = hýžďová klaudikace
b) tepny v tříslech a **stehenní** = stehenní klaudikace
c) *a. femoralis superf.* = lýtkové klaudikace
d) bércové řečiště = distální lýtková či plantární klaudikace



Komplikace = *chronická kritická končetinová ischemie*
2. klidová bolest = známka těžší ischemie tzv. ***kritické končetinové ischemie*** → obvykle až **na plantě či prstcích** → P proto spí se svěšenou nohou z postele
3. trofické změny na kůži = atrofie kůže, vymizení ochlupení, onychomykóza
4. NEHOJÍCÍ SE DEFEKTY a VŘEDY → největší riziko amputace
CAVE! u ICHDKK – **akrálně**

u diabetiků – **v místě otlaků**
u žilních defektů – **na mediálním bérci**

Obraz akutní ICHDK
= náhlá obstrukce – u HK typicky **embolem**, u DK typicky **embolem (v 70 %; zdrojem je ouško LS** ← tedy RF je FiS, AIM, chlopenní vada**)** či **trombem** nasedajícím na AS plát, méně **trauma**
- postižena může být i rekonstruovaná tepna (bypassem či angioplastikou)
„6 P“
1. Pulslessness = nepřítomnost pulzace
2. Paresthesia = klidové brnění/pálení
3. Pain = **těžká** až **nesnesitelná bolest** – hl. v **akrálních částech končetiny**
4. Pallor = klidová **bledost** končetiny
5. Paralysis = nemožnost pohybu končetinou (v pokročilém stadiu)
6. Poikilothermia = Chlad (končetina je typicky **bledá** + **chladná** ← rozsah bledosti a chladu odpovídá výši uzávěru)
Rozdíl oproti **TEN:** u TEN je **teplá, oteklá** a **cyanotická (lividní)**
T: 1. Chirurgická, 2. Endovaskulární = katetrizační, 3. Lokální trombolýza, 4. Mechanická či (aspirační) trombektomie

Chronická kritická končetinová ischemie – asi netřeba se učit, ale mít povědomí. Více viz str. 204
definována:
a) klidovou ischemickou bolestí s nutností analgetické terapie min. 2 týdny a kotníkovým sTK < 50mmHg
b) přítomností ulcerace či gangrény na noze či prstech s kotníkovým sTK < 50mmHg

Diagnostika

1. podrobná anamnéza v kombinaci s **klinickým vyšetřením** nám zpravidla stanoví dg. i lokalizaci!
Fyzikální vyšetření: a) **palpace** tepen (*a. femoralis communis, a. poplitea, a. tibialis post. (za med. kotníkem), a. dorsalis pedis*)
b) **auskultace** (nad femorálními tepnami či aorotou – pro odhalení aneuryzmatu)
c) **polohový test** – P leží na zádech a zvedne nohy v kyčlích a střídavě provádí dorzální a plantární flexi, poté se posadí a sledujeme náplň krve na dorzu nohy (normálně cca do 10s, kritické je nad 30s)
d) **test kapilárního plnění**
2. Tužkový doppler
3. zátěžové vyšetření na běhátku s manžetou na HK a DK a tužkovým dopplerem (treadmill test)
- s vysokou senzitivitou i specificitou určí tíži i lokalizaci potíží! Zprvu bez zátěže (jen nafukujeme manžety) poté zátěžově
- výsledkem je ABI = Ankle Brachial Index = hodnota TK, kdy se objeví průtok na DK / na HK → ≤ 0,9 = diagnóza ICHDK a ≤ 0,5 = diagnóza kritické končetinové ischemie (horší stav, brzy může dojít k úplné okluzi)
4. duplexní USG → charakter plátu, kalcifikace (komplikující chir. výkony) a **odhalíme s ní jinou než ateroskler. etiol.**
- využívá se taky ke **sledování průchodnosti bypassů**

→ obvykle až při úvahách o **perkutánní** či **chirurgické terapii** nebo při **diagnostických rozpacích** indikujeme:
5. CT angiografie (s 3D rekonstrukcemi)/**MR angiografie** **vs.** **DSA = Digitální Subtrakční angiografie**
- CT angio využíváme při podezření na postižení **aorty, pánevních** či **femorálních** tepen
- DSA využíváme při podezření na postižení **bércového** řečiště

Terapie

<u>Konzervativní</u>
1. ZÁKLADEM JE TERAPIE SNIŽUJÍCÍ KV RIZIKO = úprava životního stylu, antihypertenziva, hypolipidemika, antidiabetika, přestat kouřit!
2. Antiagregační terapie – u všech symptomatických ICHDK (př. ASA 100mg/1x den, lépe clopidogrel 75mg/1x den)
3. warfarin – u P s **embolizací** do periferních tepen, po **perkutánní intervenci** a u **dilatační formy**

4. Farmakoterapie klaudikací
= vazodilatační či hemoreologická terapie
- neovlivňuje prognózu, ale zlepšuje symptomy (neboli prodlužují klaudikační interval)

cilostazol p.o. = inhibitor fosfodiesterázy III → vazodilatační účinek
alprostadil (pouze i.v. = docela nevýhoda, min. 4 týdny, lze podávat ambulantně) – indikován obvykle u P s kritickou končetinovou ischemií, v případě nemožnosti perkutánní či chir. terapie

5. Svalový intervalový trénink
- základní metoda, v těžších stádiích nemožné
- pravidelná aerobní aktivita stimuluje **tvorbu kolaterál!**

Intervenční a chirurgická terapie
1. PTA = Perkutánní transluminální angioplastika (u lézí do 10cm)
= dilatace stenózy balónkem či implantace stentu

2. Chirurgická revaskularizace (u lézí nad 10cm)
= žilní či protetický bypass

34. Synkopa

Definice a charakteristika

= synkopa je krátkodobá kvantitativní porucha vědomí na podkladě přechodné **globální mozkové hypoperfuze**
- má **náhlý nástup**, ale také krátké trvání, a tedy **rychlou spontánní úpravu**
- trvá typicky **do 20s** (nejdéle několik minut)

Klinický obraz

- je spjata se **ztrátou tonu posturálního svalstva → pád**
- těsně před synkopou se mohou objevit prodromy: **závrať, nauzea, slabost, pocení, palpitace zatmění před očima**
- synkopa může být provázena: **pomočením,** méně často **pokálením**, někdy **retrográdní amnézií** někdy **křečemi** (v důsledku hypoxie mozku) což imituje epilepsii!

Důležité

- základní je rozdělení synkopy na **kardiální** a **nekardiální** etiologii, protože **kardiální** (tj. v důsledku organického onemocnění srdce) jsou **spjaty s 2x vyšší mortalitou** zatímco ostatní mortalitu neovlivňují!

Nejčastější příčiny

40 %	**vazovagální**
20 – 30 %	**neobjasněných**
10 %	**ortostatické**
10 %	**KARDIÁLNÍ**

Klasifikace

- Hypovolemická synkopa
- Normovolemická synkopa
    - Distribuční synkopa
        - Ortostatická
        - Vazodepresorická
        - Vazovagální
        - Syndrom karotického sinu
        - Postprandiální
        - Mikční
    - Kardiální synkopa
    - Obstrukční synkopa
        - Překážka plnění PK
        - Překážka plnění LK
        - Překážka mezi srdcem a mozkem

Synkopy bez zjištěné příčiny (10%)

1. Vazovagální

- nejčastější, hlavně u mladých a typicky astenických lidí

patofyziologie: vzniká při delším stání či po fyzické/emoční zátěži, postprandiálně → dojde k **reflexní aktivaci n. X** a **↓aktivity SY** → vazodilatace + bradykardie → hypotenze

má typické prodromy: slabost, vertigo, nauzea (nastávající ve stoji, obvykle ve vydýchané místnosti)

Dg.: na základě typických prodromů při delším stání + vyloučení jiných etiologií + lze využít **head up tilt test**

T: vyvarovat se stání (či jiných provokačních momentů), ↑hydratace, omezení antihypertenzní či BB terapie

Head up tilt test = test na nakloněné rovině

- jedná se o test s **nízkou senzitivitou** i **specificitou** → tedy ani **pozitivita** nepotvrzuje ani **negativita** nevylučuje tuto příčinu
- nejdřív P 10min leží a změří se mu TK, TF, EKG → poté se postaví a masírujeme glomus caroticum (dojde-li k synkopě → dá se předpokládat **syndrom karotického sinu** jako příčina) → poté se na 45min sklopí na 60°, což působí provokačně na n. X a zase se měří TK, TF, EKG → dojde-li k pozitivitě **test je ukončen,** nedojde-li k pozitivitě provede se **2. test s provokací 1 tbl. nitroglycerinu**

2. Ortostatická

- velmi častá ve vyšším věku (zejména má-li P antihypertenziva)

patofyziologie: nedostatečná vazokonstrikce po vertikalizaci

Dg.: na základě **posturální hypotenze = pokles sTK ≥ 20mmHg** (či pokles pod 90mmHg) a **dTK ≥ 10mmHg**

T: opatrná vertikalizace, ↑hydratace, úprava medikace se zaměřením na antihypertenziva

3. Kardiální

etiologie: **arytmie** (sinusové zástavy, SA blok II. či III. st., AV blok II. či III. st. aj.), **organické** onemocnění srdce (př. AoS vysvětleno viz str. 120 a 121, ICHS, KMP aj.) , **onemocnění velkých cév** (PE, plicní hypertenze, disekce aorty)

patofyziologie: náhlé ↓SV (nebo nedostatečný SV při zátěži)

- podezření na kardiální etiologii vzniká u **synkopy vleže, PŘI ZÁTĚŽI!!!, palpitací, bolesti na hrudi, známého onemocnění srdce, pozitivní RA na náhlou smrt** (př. syndrom dlouhého QT)

4. Syndrom karotického sinu viz ot. č. 6

patofyziologie: drážděním karotidy **límečkem** či **polohou hlavy**

Dg.: pozitivita **masáže karotidy**

5. Situační synkopy

př. tusigenní, mikční, defekační → taky se jedná o nepřiměřenou reakci ANS

Diagnostika

- až 30 % je neobjasněných

1. Anamnéza! – veškeré okolnosti vzniku, OA prodělaných onemocnění, **FA hypotenzních léčiv**

2. Fyzikální vyšetření – masáž karotidy, opakované měření TK po vertikalizaci,

3. Paraklinická vyšetření – (co tě napadne stran vyšetření kardiální etiologie) EKG, ECHO, sono karotid, laboratoř – NTproBNP (vyloučení srdečního selhání), D-dimery (vyloučení embolie), Holter, zátěžové EKG, Head up tilt test, neurologické vyš., CT hlavy, EEG, elektrofyziologické vyšetření atd…

35. Bronchologické metody a intervenční pneumologie, zobrazovací metody v pneumologii

Obecný úvod k bronchologickým metodám

Bronchoskopické, intervenční i **zobrazovací** vyšetření zaujímá klíčovou roli ve **stanovení** nebo **upřesnění dg.** širokého spektra onemocnění respiračního systému a v případě **bronchoskopických metod** a **intervenční bronchologie** se může jednat i o metodu **terapeutickou**.

Definice bronchoskopie

Bronchoskopie je **endoskopické vyšetření** DC (DCD).
- bronchoskopie je invazivní vyšetření, proto se provádí obvykle v případě, kdy dosavadní vyš. nevedly k přesné dg.
- může jej provádět nejen pneumolog, ale i chirurg, anesteziolog či ORL lékař, předpokladem je však dobré zvládnutí techniky výkonu

Rozdělení bronchoskopie

dle účelu: **diagnostická** x **terapeutická**
dle bronchoskopu: **flexibilní** x **rigidní** ← naprostá většina výkonů se dnes provádí **flexibilním** bronchoskopem
dle věku: **dospělých** x **dětí**

Flexibilní vs. Rigidní bronchoskopie

Flexibilní = ohebný přístroj s pracovním kanálem a svazkem optick. vláken (**fibroskop**)/kamerou (**videobronchoskop**)
- provádí se obvykle v **lokální anestezii**, event. jen analgosedaci, někdy v CA
- pracovní kanál: odsávání sekretu, zavádění nástrojů (kartáček, kleště, jehly, elektrokauter)

Rigidní = zavede se kovový tubus → přes něj rigidní optika a různé nástroje
- výhody: optimální **přehled**, optimální **ventilace během výkonu**, snadnější provádění **biopsie, punkce, zástavy krvácení**, možnost pokračovat **terapeutickým výkonem**
- nevýhody: obvykle v **celkové anestezii,** náročnější výkon pro P s **větším rizikem komplikací**

Typy bronchoskopií

1. bronchoskopie v **bílém světle** – KLASICKÁ, NEJČASTĚJŠÍ
2. **Autofluorescenční** = využívá jiné vlnové délky, které lépe zobrazí **prekancerózy** a **ca in situ** než bílé světlo
3. **Narrow band imaging** = spektrum modrého a zeleného světla se dobře absorbuje Hb → zobrazení hypervaskularizovaných ložisek → umožní dg. **podslizničních** (**submukózních**) **tumorů**
4. **Elektromagneticky navigovaná** = když nemůžeme proniknout bronchoskopem do periferních částí DC, využijeme 3D CT v kombinaci s elektromagneticky navigovanou sondou → ta pronikne do blízkosti ložiska → provedeme biopsii (př. z tu či LU)
5. **EBUS = EndoBronchiální USG** = pro zobrazení patologických útvarů za stěnou bronchu + současně biopsie

Indikace bronchoskopie

1. NÁDOR: **Podezření na bronchogenní ca, staging tu, pátrání po primárním tu při nálezu metastáz**
2. DIF. DG.: **Respirační symptomy bez vysvětlení** (kašel, dušnost, hemoptýza, chrapot, bolest)
3. DIF. DG.: **Nejasný RTG nález** (př. nejasné ložisko, atelektáza, rozpadový proces, výpotek, IPP = intersticiální plicní procesy)
4. DIF DG.: Obrna *n. laryngeus recurens, n. phrenicus*, sy HDŽ, Hornerova trias, singultus (= škytavka – organ. příčinou může být i ca, bronchitida, pneumonie aj.), dysfagie, kachektizace
5. INFEKCE: **Diagnostika respiračních infekcí** → aspirace z DC → mikrobiologické vyš.
6. PŘED VÝKONEM: **Vyšetření před torakoskopickým výkonem**
7. PO VÝKONU: **Kontrola uložení a průchodnosti endotracheální kanyly**

Kontraindikace bronchoskopie

1. Nespolupracující P
2. Sklony k laryngospasmu (mohl by se udusit?)
3. Nekorigovaná koagulopatie (mohl by vykrvácet?)

4. Akutní zánět HDC (zanesli bychom to do DCD?)
5. Těžká respirační insuficience (nemusel by to udýchat?)
5. Některá interní onemocnění: **AIM, nestabilní AP, akutní CMP, nekorigovaná AH, dekompenzovaný DM, těžký metabolický rozvrat**

Diagnostická bronchoskopie – co všechno se dá provádět
1. Aspirace sekretu z DC – **mikrobiologické vyš.** (určení původce infekce?)
2. Biopsie k **cytologickému** či **histologickému** vyš. – kartáčková biopsie, kleštěmi, jehlou (punkce tu)
3. Transbronchiální biopsie
4. BAL = Bronchoalveolární laváž = pro vyšetření i nejmenších DC a alveolů – např. pro dg. alveolárního krvácení – nález hemoragického BALTu a hlavně nález siderofágů

Terapeutická bronchoskopie – co všechno se dá provádět
1. Toaleta DC – př. odstraňování hlenových zátek FR či mukolytiky při masivním zahlenění průdušek
2. Zástava hemoptýzy – př. sklerotizací, tamponádou, aplikací l., odsávání
3. Extrakce cizích těles (hl. u dětí se využívá i rigidní bronchoskopie)
4. Uzavírání píštělí – př. tkáňovými lepidly

Intervenční bronchologie – co všechno se dá provádět
- zde se uplatňují i zákroky umožňující dlouhodobou léčbu či dokonce remodelaci DC (ne jen uvolnění DC)
1. Laserová terapie = př. koagulace
2. Fotodynamická terapie = podá se fotosenzibilizační l. (hematoporfyrin) i.v. → selektivně se vychytá v tu + laserem se to osvítí

3. Brachyterapie = ozáření nádorů
4. Kryoterapie = nekróza tekutým dusíkem
5. Elektrokauterizace = nekróza tepelným efektem

6. Zavádění stentů (plastových či kovových)
7. Zavádění endobronchiálních chlopní (terapie emfyzému)

Další invazivní metody v pneumologii
1. Transparietální punkce VÝPOTKU – USG či CT navigovaná punkce, dg. (biochem., mikro., cytol.) i terapeutická
- při (nad) **HORNÍM OKRAJEM ŽEBRA**, protože pod spodním okrajem žebra vede nervově-cévní sv.

2. Transparietální punkce PLIC – USG, CT, skiaskopicky navigovaná s cytologickým či biochemickým vyš.

3. Biopsie pleury

Chirurgické metody v pneumologii
1. VATS = VideoAsistovanáThorakoSkopie = přes mezižebří se zavede endoskop do pleurální dutiny → dg. příčiny výpotků, biopsie IPP, staging tu + dg. a T **PNO!**
2. Videomediastinoskopie = přes mezižebří se zavede endoskop do pleurální dutiny → hl. pro „N“ staging ca!

Zobrazovací metody v pneumologii
1. RTG – základ, hodnotíme: plicní parenchym, plicní hily, cévní kresbu, brániční uhly, srdce a KTI, skelet, měkké tkáně, zastínění x projasnění
2. USG – bed-side dg. na JIP - pleurálního výpotku, SS, PNO, infiltrace + pro punkci výpotku, biopsii pleury či plic
3. CT, HRCT, 3D CT, MR, PET/CT – když RTG nepostačuje, pro dg. IPP, pro staging, pro navigaci punkce
4. CTA – dg. PE, aneuryzmatu, disekce
5. Ventilačně-perfuzní scintigrafie – u PE je přítomný „V/Q *mismatch*“
6. Selektivní bronchiální angiografie = podáme KL do brnochiálních tepen, abychom zjistili zdroj hemoptýzy → lze provést i embolizaci tepny

36. Idiopatické intersticiální pneumonie; Hypersenzitivní pneumonie; Systémová onemocnění pojiva s postižením plic

Intersticiální plicní procesy (IPP)

= heterogenní skupina chorob **plicního intersticia** s různým stupněm zánětu a často i postižením **kapilár, endotelu a bronchiolů,** mnohdy mají podobné radiologické a histopatologické nálezy a řadu různých příčin

- můžeme je dělit podle různých hledisek:
  - **známá příčina**: poléková postižení, exogenní alergická alveolitida, pneumokoniózy, infekční etiologie, systémová onemocnění pojiva, potransplantační imunopatologické stavy (GvHD – po transplantaci plic či KD)
  - **idiopatické intersticiální pneumonie**
  - **granulomatózy**: sarkoidóza, vaskulitidy, granulomatóza z Langerhansových buněk (kouření je kazuální faktor)
  - **jiné:** eozinofilní pneumonie, neurofibromatóza, lymfangioleiomyomatóza, plicní alveolární proteinóza

- idiopatické intersticiální pneumonie (IIP) můžeme dále dělit na *hlavní*, *vzácné* a *nespecifické*; **hlavní**:
  Idiopatická plicní fibróza (**kouření** je RF)
  Idiopatická **nespecifická** intersticiální pneumonie
  Respirační **bronchiolitida** s intersticiálním plicním procesem (**kouření** je kauzální faktor)
  Deskvamativní intersticiální pneumonie (**kouření** je kauzální faktor)
  Kryptogenní **organizující** se pneumonie
  Akutní intersticiální pneumonie

- nejběžnější IIP je IPF = Idiopatická plicní fibróza

IPF = Idiopatická plicní fibróza

Definice

IPF je **chronický fibrotizující intersticiální proces nejasné etiologie** vyskytující se u dospělých (nejčastěji ve středním věku).
- jedná se o **restrikční** chorobu plic se závažnou prognózou (medián přežití 3 roky)

Etiopatogeneze

není zcela jasná – uplatňuje se **uniformní patologická odpověď** na **infekční** i **neinfekční agens** → což vede k opakovanému poškození výstelky alveolů s následným **nekontrolovatelným jizvením.**
- zánět se může vyvinout až **sekundárně**.

Klinický obraz

1. (většinou pomalu) **progredující námahová** a později **klidová DUŠNOST**, ale mohou se vyskytnout i **akutní exacerbace** (život ohrožující)
2. Snížení fyzické výkonnosti (snadná unavitelnost)
3. Kašel
4. u ¾ P PALIČKOVITÉ PRSTY → viz obr.

5. V pozdějších stádiích – **cyanóza, plicní arterteriální hypertenze a srdeční selhání**
6. poslechový nález – **krepitus** („chůze po zamrzlém sněhu“) **nad plicními bazemi** **(krepitus je pro plicní fibrózy typický!!!)**

Diagnostika

stěžejní pro dg.: **radiologický** a **histopatologický** obraz!
1. anamnéza – postupně progredující dušnost + kašel
2. fyzikální vyšetření – paličkovité prsty, **krepitus** (= „třaskání“ / „mnutí vlasů v ruce“ na konci inspiria) nad bazemi => RTG/HRCT!
3. RTG – zesílená cévní kresba až retikulace, později obraz plicní fibrózy s voštinovou plící
4. HRCT (přesnější) – obraz tzv. **UIP = obvyklé (usual) intersticiální pneumonie** (retikulace, trakční bronchiektázie, obraz voštiny)
5. Funkční vyšetření plic – typické **restrikční** onemocnění (jako pneumonie) takže:
  ↓TLC, ↓↓VC, ↓↓FVC, ↓FEV1 **přičemž** Tiffenaův index je **normální** či **zvýšený**
  - **snížení difuzní kapacity plic**, měřené za pomocí transfer faktor pro CO (TL_{CO}) → o více než 30%

- **snížené complience**, což se projeví na křivce tlak-objem

6. BAL = bronchoalveolární laváž – typicky **zmnožení granulocytů v BALT** (je-li naopak zmnožení lymfocytů – uvažujeme spíše nad exogenní alergickou alveolitidou)

7. Plicní biopsie (chirurgická/bronchoskopická kryobiopsie) – je spolu s radiologickým nálezem stěžejní (ale ne všichni P ji mohou podstoupit – u těch si musíme vystačit s BAL) – rovněž nalézáme obraz **UIP**

Terapie

CAVE! u IPF prakticky vůbec **NEJSOU ÚČINNÉ:** ~~KS, imunosupresiva a cytostatika~~ – NEMĚLY BY SE POUŽÍVAT!

- vysokodávkované KS i.v. podáváme pouze u **akutní exacerbace** (která je až život ohrožující)

LV1: pirfenidon = blokuje fibrózu a potlačuje zánět (např. inhibuje proliferaci fibroblastů, snižuje produkci TGF-β)

- hlavní NÚ: fotosenzitivita kůže, anorexie, hepatotoxicita

další lék: nintedanib (tyrozin-kinázový inhibitor používaný i v onkologické indikaci; hl. NÚ: krvácení a průjem)

poslední LV: transplantace plic

paliativně: opiáty (tlumí dušnost), domácí kyslíkový přístroj (DDOT) (ale UPV jen zhoršuje fibrózu)

2. Hypersenzitivní pneumonie = EAA = Exogenní alergická alveolitida

Definice

EAA je difuzní postižení plic, které vzniká **po opakované inhalaci organických antigenů u geneticky predisponovaného jedince**.

- toto onemocnění má různé klinické formy (**akutní/chronickou**) a může vést až k **ireverzibilní fibróze**

Etiopatogeneze

podstatou je **hypersenzitivní reakce III. typu**: Inhalací do těla pronikají Ag (např. **Ag plísní, ze sena** atd…) ⍰ proti nim vznikají IgG Ab ⍰ Ab spolu s Ag vytváří IK, které jsou normálně vychytávány fagocyty (které mají R pro Fc fragment), ale **u geneticky predisponovaného jedince** ⍰ dochází k ukládání IK do tkání (do plic) ⍰ to vede k rozvoji zánětu a aktivaci komplementu

Klinický obraz

A) Akutní EAA – vyvíjí se **za 4 – 8 hod. od expozice Ag**

1. horečka, třesavka
2. slabost
3. cefalea, myalgie, artralgie
4. **dušnost, tlak na hrudi, kašel**

⍰ příznaky odezní do 24 – 48 hod.

B) Chronická EAA – vyvíjí se plíživě po opakované expozici malé koncentraci Ag

1. pomalu progredující námahová **dušnost, slabost, anorexie, hubnutí**

⍰ výsledkem může být až **PLICNÍ FIBRÓZA** ⍰ komplikace: cor pulmonale, respirační selhání

Diagnostika

- stěžejní je **anamnestický údaj o expozici**, **CT, BAL**, někdy biopsie

fyzikální vyšetření – nález krepitu bilat. na bazích + typické „kvíkoty“ (pískoty) + paličkovité prsty

- jinak viz výše (v BALT převažují **CD8+ T-ly**)

laboratoř: nález specifických IgG

Terapie

1. Identifikace a zamezení expozice antigenu

akutní EAA: KS

chronická progredující EAA: azathioprin či **mykofenolát-mofetil**

3. Sytémová onemocnění pojiva s postižením plic

- postižení plic je u systémových onemocnění pojiva poměrně časté a může určovat přežití P

nejčastěji u: **1. Systémové sklerodermie – u ní se NEJČASTĚJI vyvine plicní fibróza** (a je i nejčastější příčina smrti)

- plicní postižení se vyskytuje hl. u P s **pozitivními ATA (Anti-Topoisomeras-Antibodies) autoprotilátky proti topoizomeráze,** nejčastěji obraz NSIP
- sklerodaktylie, facies sclerodermica, Raynaudův fenomén, ulcerace distálních článků prstů až akroosteolýza, dysmotilita jícnu a GIT, méně srdce a ledviny
- únava, vyčerpanost, atralgie, myalgie

2. Sjögrenova syndromu – cca 30 %
- postižení exokrinních žláz, primární nebo sekundární
- keratokonjuktivitis sicca, xerostomie, suchosti sliznic, dyspareunie, lymfadenopatie, polyartritida, únavnost

3. polymozitidy/dermatomyozitidy - cca 30 %, zde je nejčastější a nejzávažnější komplikací
- nejčastěji v rámci **antisyntetázového syndromu**: protilátky proti aminoacyl-tRNA-syntetáze (anti-Jo-1), prsty mechanika + plicní fibróza (nejčastěji NSIP nebo OP)
- slabost pletencových svalů zhoršující se po zátěži, problém zvednout ruku, obléct se, chůze do schodů, Gottronovy papuly, heliotropní erytém s otokem víček, šálový erytém, podkožní kalcinóza, později až horní jícnová dysfagie, svalová paralýza a dušnost, méně srdce

4.**RA** – u cca 20 % (většinou nebývá závažné)
- **plíce**: plicní fibróza (nejčastěji UIP), postižení dýchacích cest, noduly, serositida
- symetrická artritida (nejčastěji MCP, PIP, RC, ATC, MTP), zánětlivý typ bolesti (ztuhlost rána tak 1h), otok, bolest, až deformity jako ulnární deviace, labutí šíje, knoflíkové dírky, atlantooccipitální skloubení s rizikem subluxace a útlaku míchy, burzitidy, tenosynovitidy…

5. SLE – obvykle nebývá závažné
- **plíce:** plicní fibróza, krvácení, serostitida
- akutní kožní lupus (motýlový exantém, papulózní exantém), chronický diskoidní solární exantém, nejizevnatá alopecie, encefalitida, artritidy (Jaccoudova artropatie), glomerulonefritida, pleuritida, perikarditida, cytopenie…

6. Ankylozující spodylitidy – obvykle nebývá závažné

Terapie: základem jsou **KS,** dále kombinace s **imunosupresivy**, probíhají studie s pirfenidonem a nintedanibem

37. Oportunní infekce plic u imunokompromitovaných pacientů

Kdo jsou imunokompromitovaní pacienti?

= P s vrozeným či získaným imunodeficitem nebo na imunosupresivní terapii, a tedy s vyšším rizikem uplatnění patogenů s nízkou virulencí (tzv. oportunních patogenů)
- recidivující infekce mohou být prvním projevem imunodeficitu
- snížená imunitní odpověď **modifikuje KO** → i těžké infekce mohou probíhat **bez horečky** nebo naopak **horečka může být jediným projevem** ← je nutná včasná dg. a T

přirozená imunokompromitace: **věk nad 65 let, 3. trimestr gravidity, 1. týden po porodu**
získané imunodeficity: onkologičtí P (zejména hematoonkologičtí – CLL, MM), DM, imunosupresivní a biologická léčba (infliximab), P po splenektomii (hl. *pneumokok a H. influenzae*), P s **AIDS**, P s nefrotickým sy/popáleninami (ztráty IgG), kachektičtí P, stp. transplantaci KD, alkoholici, po **transplantaci**, P s aplastickou anémií…
vrozené imunodeficity: selektivní IgA deficit, Brutonova agamaglobulinemie, CVID, Di-Georgův sy…

hlavní zdroje nákazy můžeme rozdělit do čtyř základních skupin
- **komunitní**: většinou běžná flóra, těžší a delší průběh, častější infekce, bakteriální superinfekce infekcí způsobených viry, atypy a CMV
- **nozokomiální**: **ESKAPE** (Enterococcus faecium, S. aureus, Klebsiella, Acinetobacter, Pseudomonas, Enterobacter) často kolonizují dýchací cesty, rány, kůži, nitrožilní katetry, endotracheální trubice, tracheální anastomózy (u transplantace plic); u pacientů po transplantaci plic, jater, s CF jsou to často **Stenotrophomonas**, **Burkholderia** a netuberkulózní **mykobakteria (NTM)**
- **reaktivované latentní:** herpetické (CMV, VZV, HSV), toxoplazmóza, mykobakteria,
- **environmentální**: Legionela a Pseudominas jako kontaminace vody a ventilace, NTM ve vodě, Aspergillus a Nocardia v půdě…

Etiologie

1. Pneumocystis jiroveci

- ohroženi jsou hlavně pacienti po transplantaci (ledvin), se systémovými glukokortikoidy, intenzivní imunosupresivní léčbou (cyklosporin, takrolimus), HIV+, s hematologickými malignitami
- častá koinfekce s CMV
- u rizikových skupin se doporučuje profylace
- typicky **akutní-subaktutní:** hypoxemie, dušnost, kašel, vlhké chrůpky/chropy poslechově a radiologický nález

→ měříme počet CD4+, saturaci, betaglucan → RTG plic a mikrobiologie sputa/laváže (stačí klinika, betaglukan a RTG) → **LV1: kotrimoxazol, LV2: pentamidin**
- u HIV riziko kleslo po zavedení antiretrovirové terapie

2. Candida albicans (a další)

- běžná mikroflóra → nález ve sputu není indikací k léčbě!!
- nález fungemie je vždy indikací k léčbě! (např. intravaskulární katetr a transplantace jater/pankreatu)
- izolované postižení plic je extrémně vzácné, mnohem častější je postižení v rámci diseminované infekce
- od horečky až po sepsi, hematogenní šíření všude
- základem je kultivace z krve a biopsie

→ **LV1:** vždy **echinokandiny = kaspofungin/mikafungin/anidulafungin,** LV2: **flukonazol** (ale C. crusei je primárně rezistentní ← na ni je účinný **vorikonazol**), **amfotericin B**

3. Aspergillus fumigatus *(a jiné)*

- invazivní plicní aspergilóza může být environmentální, nozokomiální, nebo reaktivovaná
- nejvíce ohroženi jsou pacienti s akutní leukémií na chemoterapii, po alogenní HCT s GvHd, užívající ibrutinib, s dlouhou neutropenií, vysokými dávkami glukokortikoidů (včetně CHOPN!), s AIDS, s COVID-19 a influenzou
- různé aspergilly a houby mají podobnou kliniku ale značně jinou citlivost na antimykotika → nutná kultivace a testování citlivosti
- horečka, bolest na hrudi, dušnost, kašel, hemoptýza, ale u neutropenických klidně jen horečka

- typický RTG nález rostoucích nodulů a kavitací, a různých konsolidací (podobné jiným houbám a Pseudomonas)
- komplikací je nekrotizující bronchopneumonie (hemoptýza, krvácení, infarkt plic), postižení kůže a mozku
- **LV1: vorikonazol**

4. Cryptoccocus neoformans

5. Nocardia asteroides (nokardióza připomíná TBC)

***6. HSV**, VZV*

7. Toxoplazmová pneumonie

8. Legionella pneumophila, TBC** a netuberkulózní mykobakteriózy**, Listeria monocytogenes

9. CMV

- nejvyšší riziko primární CMV infekce u transplantace solidního orgánu (SOT) od seropozitivního dárce seronegativnímu příjemci, u transplantace HCT je riziko CMV pneumonitidy nejvyšší u seropozitivního příjemce
- hlavní příčinou postižení plic u HCT je reakce na CMV antigeny!
- bez profylaxe se pneumonitida rozvine do 1-4 měsíců po SOT → je indikována preemptivní léčba asymptomatické virémie
- má různé RTG obrazy a může být koinfekce s Aspergillem a PCT
- **CMV syndrom**: symptomatická virémie bez invaze do tkání, horečka, schvácenost, leukopenie, neutropenie, atypická lymfocytóza, alt. trombocytopenie
- **pneumonitida**: nespecifické projevy, subfebrilie, dušnost, neproduktivní kašel, overlap s projevy akutní rejekce → složité odlišení, nutná **biopsie**

→ **PCR** → **ganciklovir,** nebo valganciklovir

Klinický obraz

- častěji mají **fulminantní** průběh a s rozvojem **sepse**
- diskrepance mezi klinickým nálezem a rozsahem nálezu na plicích

Diagnostika obecně

1. anamnéza imunodeficitu (dle typu ID se dá usuzovat na pravděpodobnost etiologie – protilátkové = ↑bakt. infek.)
2. fyzikální vyšetření
3. mikrobiologické vyšetření – sputum, **hemokultura!** (i za studena – tzn. bez febrilie (nečekal bych, až bude septický)), BAL, transbronchiální biopsie plic, pleurální výpotek, **sérologie**, (průkaz Ag *Legionelly* v moči)
4. laboratoř: počet leu může být zvýšený s posunem doleva, ale u neutropenických je snížený, CRP
5. RTG S+P/ CT hrudníku

Terapie

Candidové infekce: LV1: vždy **echinokandiny = kaspofungin/mikafungin/anidulafungin,** LV2: **flukonazol** (ale C. crusei je primárně rezistentní ← na ni je účinný **vorikonazol**), **amfotericin B**

Aspergillová pneumonie: LV1: vorikonazol

Pneumocystová pneumonie: LV1: kotrimoxazol, LV2: pentamidin

HSV: aciklovir
CMV: ganciklovir (valganciklovir)

febrilní neutropenie s nízkým rizikem: aminopeniciliny + gentamicin nebo ciprofloxacin
febrilní neutropenie s vysokým rizikem: **cefoperazon/sulbactam** nebo **piptacin** + amikacin → přetrvávají-li teploty přidáme amfotericin B

- u ESBL pozitivních Klebsiell: **meropenem** (imipenem)

Pneumocystová pneumonie (spolu s TBC jedna z nejčastějších u P s AIDS)
- vyvolává **intersticiální zánět plic** s **rozšířením interalveolárních sept** (v nich jsou plazmatické bb. a lymfocyty)
- přenos kapénkami

KO: začátek je nespecifický (neklid, anorexie), **NEBÝVÁ kašel ani teplota!** Později se objevuje **tachypnoe, dyspnoe, cyanóza + chrůpky na plicích**

Diagnostika: **RTG plic** (bilat. pruhovité stíny intersticia + hyperinflace plic), **definitivní dg. až průkazem Pneumocystis** (po bronchoskopii, BAL, biopsii)

Febrilní neutropenie

- závažnost se rozděluje podle **ABSOLUTNÍHO** počtu neutrofilů

= označení pro stav, kdy má P: **TT nad 38°C** (2x v průběhu 12 hod.) + **neutropenii pod 0,5 x 10^9/l**

- vzniká v prvních 2-3 týdnech po ChT či transplantaci KD

→ riziko infekce: **St. Au, pneumokoky, enterobakteriemi, Pseudomonas, kvasinkami, plísněmi**

38. Alveolární krvácení a vzácná infiltrativní onemocnění; Eozinofilní plicní onemocnění; Lymfangioleiomyomatóza; Polékové postižení plic

1. Alveolární krvácení = Difuzní alveolární hemoragie (DAH)

= obecné označení pro vzácný **klinický syndrom** charakterizovaný difuzním poškozením **plicních kapilár, arteriol** a **venul**, což vede k **výronu krve do alveolů** a **periferních DC**

- je to definováno **TRIÁDOU PŘÍZNAKŮ:**
  1. **hemoptýza**
  2. (hemoragická?) **anémie**
  3. **progresivní hypoxemie**

- nejčastější příčiny tohoto syndromu sestupně: (jsou především systémové vaskulitidy)

1. **Granulomatóza s polyangitidou** (Wegenerova granulomatóza)
2. **Goopasteurův syndrom** – AIO s tvorbou autoAb proti BM glomerulů a alveolárních kapilár
3. **Idiopatická plicní hemosideróza** – vzácná (možná AI) choroba s **epizodickou DAH** → naakumulovaný hemosiderin vede po čase k **plicní fibróze**
4. **Mikroskopická polyangitida** – mikroskopická forma polyarteritis nodosa, **dominuje postižení ledvin** s **mikrohematurií** a **malou proteinurií**
5. **Systémové choroby pojiva** – postižení plic je nejčastější a nejzávažnější komplikací **SSc**

Charakteristický nález: **difuzní infiltráty** na RTG/CT + na bronchoskopii sice nemusí být krvácení zřetelné, ale při BAL nacházíme **hemoragické zbarvení BALTe** a hlavně prokážeme **SIDEROFÁGY!**

1. Granulomatóza s polyangitidou (Wegenerova granulomatóza)

= systémová chronická granulomatózní ANCA+ **nekrotizující vaskulitida** malých a středních cév nejasné etiologie

- charakterizovaná:
  1. **vaskulitidou HCD a DCD**
  2. **nekrotizující glomerulonefritidou** – je to jedna z RPGN
  3. dále **celkovými příznaky** a příznaky z **postižení dalších orgánů (oči, GIT, PNS, muskuloskeletál, srdce aj.)**

Epidemiologie

- o něco málo častěji muži, pouze u bílé rasy
- středního věku (45 – 55 let)

Etiopatogeneze

Nejasná, ale můžeš říct např. to, že ANCA stimulují neutrofily k produkci ROS a sekreci lysozomálních enzymů

Klinický obraz

3 formy:
1. **Lokalizovaná forma = postižení HCD a DCD**
2. **časná systémová forma**
3. **generalizovaná forma**

HCD (v 90 % postiženy):
- chronická **rhinitida**, chronická **sinusitida**, **epistaxe**, ulcerace a krusty, **destrukce nosních chrupavek** → perforace nosního septa či vznik **sedlovitého nosu**
- často recidivující **laryngitidy**, **mediotitidy** až poruchy sluchu

DCD (plíce) (v 90 % postiženy): - **kašel**, **dušnost**, **bolest** na hrudi, **hemoptýza** až život ohrožující kvůli DAH

LEDVINY (často, ale ne na počátku):
- zprvu mikroskopická **hematurie** a **malá proteinurie** → někdy během týdnů až **ledvinné selhání s nutností dialýzy** (na podkladě **nekrotizující GN**; je to jedna z **RPGN** = Rychle Progredující GN)

CELKOVÉ PŘÍZNAKY: - myalgie, artralgie, únava, ↓hm., teploty

DALŠÍ ORGÁNOVÉ PROJEVY: - často **periferní neuropatie**, konjunktivitda, episkleritida, **granulom orbity** → unilat. exoftalmus; méně GIT potíže

Diagnostika

2 ze 4 kritérií:

1. Zánět dutiny nosní či DÚ
2. Nález na RTG (uzly, infiltráty, dutiny)
3. Močový sediment (mikrohematurie nebo ery válce)
4. Biopsie (granulomatózní zánět perivaskulárně)

Diagnostika DAH:

typický klinický obraz
průkaz ANCA (nejčastěji cANCA, méně pANCA), **↑FW a ↑CRP**
RTG/HRCT (u difuzní alveolární hemoragie – difuzní infiltráty)
BAL (hemoragický BALT a **siderofágy!**)
plicní biopsie (granulomy s nekrózou a vaskulární změny)
+ u této choroby mě budou zajímat **renální fce +** event. **biopsie ledvin**

Terapie

KS + imunosupresiva (cyklofosfamid) + rituximab (anti-CD20) + profylaxe **cotrimoxazolem** → u refrakterní formy až **plazmaferéza**

Prognóza

- i když se přežívání od zavedení imunosupresivní terapie značně zlepšilo, 5leté přežití je cca 60 %

Vzácná infiltrativní onemocnění

2. Eozinofilní plicní onemocnění

1. Eozinofilní granulomatóza s polyangitidou = syndrom Churg-Straussové

= také systémová chronická granulomatózní ANCA+ **nekrotizující vaskulitida** malých a středních cév s **eozinofilií**
- také nejasná etiologie
- také častěji postiženi **muži**

- charakterizována:
1. **alergickými projevy** včetně **AB**
2. **eozinofilií**
3. později **systémovou vaskulitidou** s postižením **HCD, DCD, kůže, PNS, srdce, ledvin**

- má 3 stádia:
1. **alergické projevy** – alergická rhinitis s nosními polypy, AB ← toto stádium i 10 let
2. **eozinofilie v krvi i tkáni** – hl. s postižením plic (eozinofilní plicní infiltráty, výpotek s eozinofilií)
3. **systémová vaskulitida** – s postižením **plic** (masivní plicní infiltráty), **ledvin** (zase mikrohematurie a malá proteinurie → ledvinné selhání málokdy), **srdce** aj. + **celkovými projevy** (↑TT, ↓hm. aj.)

Laboratoř: **průkaz ANCA** (většinou pANCA, méně cANCA), **eozinofilie**, ↑IgE, ↑FW, **biopsie** (tkáňová eozinofilie, nekrotizující vaskulitida a nekrotizující granulomy)

Terapie: LV1: KS → nestačí-li → přidáme cyklofosfamid

2. Chronická eozinofilní pneumonie

- kašel, dušnost, horečka, ztráta hmotnosti, eozinofilie v krvi i plicních infiltrátech
- onemocnění dobře reaguje na KS, ale má sklon k recidivě

3. Akutní eozinofilní pneumonie

- rychle progredující dušnost a respirační insuficience, ale také dobrá odpověď na KS. Není zde eozinofilie v krvi!

4. Alergická bronchopulmonální aspergilóza

= hypersenzitivní reakce na Aspergillové Ag
KO: nejčastěji jako komplikace AB a CF → vznikají ataky (exacerbace AB, CF = ↑pískoty/vrzoty, ↑vykašlávání, zhoršené dýchání + horečka) → po nich remise
Dg.: AB + skin-prick testy pozit. na Ag Aspergilla + přítomnost IgG a IgE proti Aspergillu + ↑IgE a ↑eozinofili + HRCT
T: KS (Prednison) (NE antimykotika)

3. Lymfangioleiomyomatóza

= vzácné **progresivní** plicní onemocnění **neznámé etiologie**, které postihuje **hlavně ženy**
- dochází u něj k **infiltraci plic BUŇKAMI HLADKÉ SVALOVINY!**
- nejčastějšími projevy jsou: **progresivní dušnost** a **pneumothorax**
- na CT nacházíme **tenkostěnné cysty**
- kauzální terapie **inhibitory mTOR** (rapamycin)

4. Polékové postižení plic

- stovky léků mohou postihovat plíce, ale většinou se jedná o **reverzibilní poškození** (alespoň pokud je to včas rozpoznáno a léky jsou vysazeny)

nejčastější:
1. **amiodaron**
2. **cytostatika** (bleomycin)
3. **imunosupresiva** a **protizánětlivé l. (metotrexát**, tacrolimus/sirolimus, sulfasalazin, penicilamin**)**

KO je variabilní, většinou kašel, dušnost, případně bolest na hrudi ← vznikající po nasazení léků
Diagnózu stanovíme většinou na základě anamnézy a radiologického vyšetření
Terapie: vysazení léku + KS (dle závažnosti)

39. Tuberkulóza; Netuberkulózní mykobakteriózy

1. Tuberkulóza

Definice

TBC je označení pro všechny chorobné stavy (infekční onemocnění) jejichž vyvolavatelem je bakterie *M. tuberculosis complex.* Toto onemocnění **podléhá povinnému hlášení.** Jako definitivní (jednoznačný) případ TBC označujeme pouze ten, u něhož jsou **kultivačně prokázány *mykobakterie*.**
- mezi *M. tuberculosis complex* patří např.: ***M. tuberculosis*** (u nás jediná reálná příčina)**,** *M. bovis, M. microti, M. africanum* a řada dalších…

histopatologický obraz: TBC je charakterizována specifickým zánětem s nálezem **granulomů s centrální kaseifikační nekrózou**. Granulomy i exudát jsou tvořeny **lymfocyty**, **aktivovanými makrofágy** a jejich modifikovanými formami: **epiteloidními bb., obrovskými Langanashovými bb.**

Epidemiologie

- TBC je jednou z hlavních infekčních příčin úmrtí na světě
- každý rok je cca 10 mil. nových aktivních onemocnění
- postihuje zejména rozvojové země – u nás je incidence cca **500 za rok** (incidence v ČR klesá, letalita je velmi nízká (0,4/100 000 za rok)) → s příchodem imigrantů z Ukrajiny se dá očekávat nárůst incidence

Etiopatogeneze

- původcem je striktně aerobní obligátně patogenní acido-alkali-alkohol rezistentní bakterie *M. tuberculosis*
- M. tuberculosis je specifická: 1. svým dlouhým reprodukčním cyklem → zdlouhavá a obtížná kultivace
  2. rezistencí vůči běžným ATB → antituberkulotika (min. 2-kombinace)
  3. schopností dlouhodobé perzistence v organismu → riziko reaktivace
- **přenos**: nejčastěji **kapénkami od nakaženého**, méně často přímou inokulací do kůže (např. z kožního vředu), alimentárně
- **inkubační doba:** 4 týdny – 2 roky!

→ z lidí, kteří jsou infikováni **manifestně onemocní méně než 10%!** zbytek má **latentní formu**
→ to zda onemocní manifestně záleží na: genetických faktorech P a hlavně **virulenci** a **infekční dávce** bakterií
RF: všechny imunokompromitované stavy
→ manifestní formu dělíme na: **primární TBC** a **postprimární TBC**

Primární TBC (patogeneze + klinický obraz)

= vzniká jako **reakce hostitele na první kontakt s *M. tbc*** → výsledkem je **primární komplex** = zánětlivé ložisko v plicích + lymfadenopatie spádové LU (u očkování je vlastně primárním komplexem **místo vpichu** + **spádová LU**)
- primární TBC je charakteristická pro **dětský věk**

a) v **95 %** dojde ke **spontánnímu zhojení primárního komplexu** (tj. opouzdření primárního komplexu vazivem, kalcifikace) + ke **vzniku přecitlivělosti na tuberkulin**
KO: jen vzácně: ↑TT, anorexie, ↑únava; jinak se jedná o **latentní formu**

b) v **5 %** dojde k **progresi** (zejména u imunokompromitovaných osob)
1) lymfogenně do dalších LU → vznikají pakety (tzv. skrofulóza) → jejich zkapalněný obsah se může provalit zevně píštělemi
2) hematogenně (buď cestou ductus thoracicus nebo provalením do žíly)
výsledkem je buďto a) **miliární rozsev** (generalizace) → do plic, jater, bazilární meningitida,(až stav sepse)
b) **izolované metastázy** → bazilární meningitida, apex plic (Simonovo ložisko), kosti, **nadledviny, ledviny, genitál**

Postprimární TBC (patogeneze + klinický obraz)

= vzniká buď **reinfekcí** nebo **reaktivací** (CAVE! Většina nových studií **nepotvrdila**, že by mykobakterie přežívali v primárním komplexu a soudí se, že mykobakterie přežívají ve spící formě v organismu samostatně)

- dochází k tomu **při celkovém snížení imunity** (věk, komorbidity, imunodeficity)
- imunitní systém na postprimární TBC reaguje **ohraničením zánětu** a **kaseózní nekrózou** (je to dáno tím, že na rozdíl od primární TBC (které se účastní Th1-ly) se postprimární TBC účastní i Th2-ly (aktivované TNF-α), které jsou za kaseifikační nekrózu zodpovědné)

KO:
- může probíhat **chronicky** (někdy vysloveně plíživě) → s fibrokavernózním postižením plic nebo **akutně** → v podobě **TBC pneumonie**
- **únava, nechutenství, hubnutí, pokles fyzické výkonnosti, subfebrilie, noční pocení, pokašlávání**
- **suchý** → později **produktivní kašel s mukopurulentním sputem** s různě závažnou **hemoptýzou**
- **dušnost** (různě závažná), vzácněji pleurální bolest

Komplikace a její různé formy

1. Miliární TBC
2. TBC pleuritida
3. TBC nitrohrudních LU
4. Mimoplicní TBC (asi v 15 %; může postihnout kterýkoliv orgán)**: podkožní** (nejčastěji krční) **LU**, **skelet** (nejčastěji páteř)**, GIT, ledviny, prostatitda, epididymitida, orchitida, kůže** (skrofuloderma), **bazilární meningitida**

Diagnostika

1. Anamnéza (EA)
2. Fyzikální vyšetření – většinou velmi chudý nález i při rozsáhlém postižení plic!
3. RTG S+P – TBC ložiska jsou nejčastěji v **apikálním** segmentu **horního** nebo **dolního** laloku!
- nález tuberkulomu, kalcifikací, ↑nitrohrudních LU, pleurálního výpotku, fibrózních změn, miliárních uzlíků

4. CT
5. Mikrobiologické vyšetření – opakovaně **sputum**, **aspirát** či **BAL**, výpotek, likvor → **mikroskopicky**, **kultivačně** (**nejdřív za 3 týd.**, poté za 6 a uzavření za 9 týd.), **urychlená kultivace**, **PCR** (jen podpůrný význam, nebož + nález může znamenat jen kontaminaci (mrtvou mykobakterií)), IGRA metoda
6. Histologické vyšetření – vzorek plic, LU, pleury (průkaz kaseifikujícího granulomu – ale není to specifické!)
7. Quantiferonový test? = U P po kontaktu s mykobakteriemi vznikají **lymfocyty citlivé na Ag** mykobakterií, které produkují **IFN-γ** → Quantiferenový test spočívá v tom, že P odeberu krev → přidám Ag *Mykobakterií* → počkám → změřím hladinu IFN-γ → je-li ↑↑↑ = jasně pozitivní | je-li ↑ = neurčitý výsledek | je-li N = jasně negativní
- výhodou je, že tento test **není** pozitivní u P po očkování BCG vakcínou

~~8. tuberkulinový kožní test =~~ průkaz opožděné hypersenzitivní reakce vůči Ag mykobakterií. U nás kvůli očkování a značné promořenosti NEMÁ VÝZNAM!

Terapie

- je **kombinovaná, dlouhodobá, kontrolovaná**…to všechno abychom **předešli rezistenci** a **ochránili jiné občany**
antituberkulotika 1. linie: izoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamid,
antituberkulotika 2. linie: streptomycin, capreomycin, ciprofloxaxin, k. paraaminosalicylová, ethionamid, cykloserin
základní režim: 2 měs. (HRZE): izoniazid, rifampicin, pyrazinamid, ethambutol + **4 měs.** (HR): izoniazid, rifampicin

2. Netuberkulózní mykobakteriózy

Definice

NTM jsou **chronická zánětlivá onemocnění** vyvolaná různými **podmíněně patogenními** (též oportunními/atypickými) **mykobakteriemi**
- nejčastěji postihují **plíce (v 90%), LU, kůži** a **měkké tkáně**

Epidemiologie

- **rezervoárem** NTM jsou půda, prach, živočichové (dobytek, drůbež, prasata), zelenina, mořské vodní plochy
- **způsob přenosu**: hl. inhalačně (méně inokulací, alimentárně) (interhumánní přenos NEBYL POPSÁN)

Etiologie

- V ČR nejčastějšími původci jsou bakterie ***M. avium komplex*** **(často hodně rezistentní!)** a ***M. kansasi***
- jedná se o **oportunní patogeny** – tedy uplatňují se u **imunokompromitovaných P**
- nepříjemností je, že jsou **značně rezistentní vůči antituberkulotikům**

Klinický obraz

NESPECIFICKÝ: dlouhodobý produktivní kašel (někdy s hemoptýzou), dušnost, únava, noční poty, subfebrilie až horečka, úbytek hm.

Diagnostika

- na NTM musíme pomýšlet u imunokompromitovaných P a P s chron. onemocněním plic

podobná (anamnéza (rizikové koníčky – akvaristika, chov ptáků), fyzik – ↑LU, kožní eflor. jinak nic moc poslech., RTG je základ, potom CT a mikrobiologie!, histologie)

Terapie

- obdobně antituberkulotika, délka cca 12 měs, u některých agens je možné klasická antituberkulotika, ale jiné vyžadují iniciálně rezervní antituberkulotika – **PROTO JE STĚŽEJNÍ KULTIVAČNÍ PRŮKAZ!**

40. Chronická obstrukční plicní nemoc

Definice

CHOPN je závažné onemocnění charakterizované **1. ne plně reverzibilní bronchiální obstrukcí** (tím se zásadně liší od AB) a **2. perzistujícími respiračními symptomy** (produktivní kašel, pískoty, dušnost) a **3. trvale sníženou výdechovou rychlostí FEV1** (a dalších ukazatelů výdechu).

- **spirometrickým** kritériem CHOPN je **FEV1/FVC < 0,7** *po* ***předchozím vdechnutí bronchodilatancia*** *(salbutamolu)*
  (FEV1 = V vzduchu vydechnutého při usilovném výdechu za 1 sekundu; FVC = maximální V vzduchu vydechnutého při usilovném výdechu)
  - FEV1/FVC závisí na věku – u mladých je kritérium 75% a naopak u seniorů 65%

CHOPN je dále charakterizováno (tak jako AB) **různě častými** a **různě závažnými** exacerbacemi vedoucí k **dalšímu trvalému poklesu FEV1.**

Definice exacerbace (zjednodušeně)

Exacerbaci chápeme jako akutní epizodu v průběhu nemoci charakterizovanou zhoršením symptomatologie:

1. **zhoršená dušnost**
2. **zhoršení kašle** (častější nebo obtížnější vykašlávání)
3. **zvýšenou tvorbou** a **změnou charakteru sputa** (hustější, hnisavý)
4. **celkovými příznaky: únava, ↓fyzické výkonnosti, horečka, anorexie** + někdy symptomy SS
5. obvykle je to provázeno i zhoršením výdechových parametrů

přičemž to nutí P ke zvýšenému používání úlevové terapie – tj. **bronchodilatancií.**

→ exacerbace: 1. **akcelerují zánět**
2. **zhoršují prognózu** (mortalitu)
3. **zhoršují komorbidity** (vyplavením zánětlivých mediátorů)
4. **finančně zatěžují** zdravotnictví.

„Častá exacerbace" = více než 2x za rok

„Těžká exacerbace" = min. 1 z následujících: D > 25/min; TF > 110/min; pokles FEV1 pod 1,0l; pokles PEF (Peak Expiratory Flow) pod 100l/min, alterace kvantit. či kvalit. vědomí

„Život ohrožující exacerbace" = indikace k UPV a hospitalizace na JIP/ARO

Obecná charakteristika

CHOPN je **časté**, ale naštěstí **preventabilní** a **léčitelné** onemocnění, které vzniká jako odpověď geneticky vnímavého jedince na **dlouhodobou expozici škodlivým částicím a plynům** (nejčastěji cigaretovému kouři).

- má **až 30x vyšší výskyt u kuřáků!**
- expozice škodlivinám vede ke vzniku **abnormalit** jak **DCD** tak **plicních sklípků**

Klasifikace

A) u nově diagnostikované CHOPN jsou P klasifikováni do 4 kategorií (A-D A-nejlepší, D-nejhorší) dle **symptomů** a **počtu exacerbací** za rok a event. ještě dle **spirometrie** → na základě této klasifikace se **stanovuje iniciální terapie** (nejméně léků potřebují P v kategorii A, nejvíce v kategorii D)

B) dále lze P rozdělit dle **dominujícího fenotypového projevu na:**

1. bronchitický typ (chronická bronchitida)
= přítomnost produktivního kašle déle než 3 měsíce nejméně 2 roky po sobě

2. emfyzematický typ
= není produktivní kašel, ale jsou známky plic. emfyzému (nejlépe dle HRCT a ↓TL_{CO} = difuzní kapacity = transfer faktoru)

3. bronchiektatický typ
- typicky u nekuřáků a u mladších, má (zjistitelné na HRCT) bronchiektázie = ireverzibilní dilatace průdušek spjatou se zánětem jejich stěny → kumulace sputa → ideálka pro bakt. → každodenní **expektorace** + recidivující a prolongovacné infekty DCD a plic

4. další fenotypy (fenotyp plicní kachexie, fenotyp frekventní exacerbace, fenotyp CHOPN + AB)

→ určení fenotypu je významné pro určení **fenotypově specifické terapie** (farmakologické i nefarmakologické)

C) dále P můžeme klasifikovat dle **spirometrického stupně bronchiální obstrukce** (1-lehká až 4-velmi těžká)
→ je jedním z kritérií pro **určení prognózy**

Epidemiologie
- v ČR je cca 700 000 P s CHOPN a každoročně na ni zemře cca 3500 osob

Etiologie
- je **multifaktoriální** s **genetickými faktory** a **faktory zevního prostředí**
hereditární příčina: deficit α-1-antitrypsinu (=hlavní anti-proteolytický faktor (inhibující elastázu) a tím bránící destrukci interalveolárních sept)
RF: kouření (je to vlastně kauzální f.)**, věk, mužské pohlaví (2:1)**, znečištěné ovzduší, práce v dolech, opakované respirační infekce

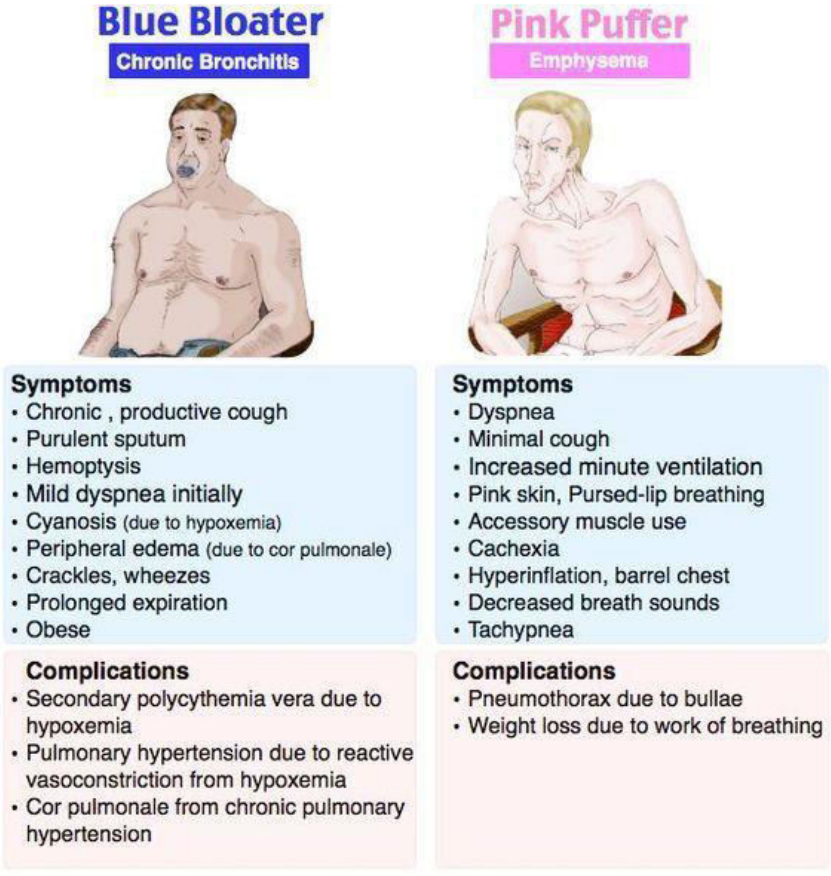
Patofyziologie
a) kouření → chronický zánět → zejména neutrofilní zánětlivá infiltrace → ty produkují proteolytické **elastázy, kolagenázy** (a další enzymy), jsou zdrojem **ROS** a dále se uplatňují i **matrixové metaloproteinázy** (z makrofágů) → to vede k poškození DC a parenchymu plic
b) kouření **snižuje aktivitu α1-antitrypsinu**, jakožto hlavního anti-proteolytického faktoru (inhibuje elastázu)
= obecně hovoříme o **dysbalanci proteázového-antiproteázového systému**

Komplikace CHOPN: u některých P dále dojde k **rozvoji prekapilární plicní hypertenze → cor pulmonale**

patologický náleze chron. zánětu:
1. hypertrofie mazových žláz + hypersekrece hlenu
2. dlaždicobuněčná metaplazie → prekanceróza spinocelulárního ca plic?
3. edém, peribronchiální fibróza a zánětlivá infiltrace
4. destrukce interalveolárních sept → vznik hyperinflace = emfyzém

časté komorbidity u P s CHOPN: AH, ICHS, CHSS, DM2, osteoporóza, kachexie, úzkosti, deprese, insomnie, anémie

Klinický obraz
1. kašel s expektorací sputa
2. pomalu progredující dušnost → snížení fyzické výkonnosti
3. při exacerbaci: zapojení pomocných dýchacích svalů, cyanóza, otoky a jiné známky pravostranného SS, zhoršené vědomí
- když nejsou exacerbace, tak je průběh plíživý. Nemocní obvykle umírají na respirační selhání při exacerbaci či konkomitantní KV onemocnění



Diagnostika

1. Anamnéza příznaků, RA, OA (respirační infekty), **FA + abusus!**
2. Fyzikální vyšetření – při exacerbaci prodloužený výdech, vrzoty a pískoty, otoky, cyanóza, paličkovité prsty; emfyzém = oslabené dýchání + hypersonorní poklep, soudkovitý tvar hrudníku
3. Spirometrie – průkaz FEV1/FVC pod 0,7 za 15-30min po podání salbutamolu
- P s AB (pokud nemá exacerbaci) bude mít spirometrický nález (po podání bronchodilatancia) normální!

4. Bodypletysmografie – změří plicní hyperinflaci
5. Vyšetření transfer faktoru (TL_{CO}) = vyšetření plicní difuze – průkaz emfyzému
6. Spiroergometrie (nebo šestiminutový test chůzí)
7. Vyšetření hladiny α1-antitrypsinu vstupně u všech P!
8. Astrup z arteriální krve (nález respirační insuf. viz ot. 5B) a **pulzní oxymetr**
9. HRCT – nález emfyzému/bronchiektázií

Terapie

A) Terapie stabilizovaného CHOPN

- má tyto 4 kroky: 1. eliminace RF; 2. paušální léčba (u všech P); 3. fenotypově specifická léčba, 4. léčba respirační insuf. a terminálních stádií

1. eliminace RF – především odvykání kouření (vareniclin, bupropion, nikotinové náplasti/žvýkačky)

2. paušální léčba – GRÓ TERAPIE:

a) hlavně **bronchodilatancia s dlouhodobým** (uLAMA a LAMA, LABA a uLABA) **účinkem** → buď samostatně nebo v kombinaci a u některých fenotypů (např. ten s překryvem AB) i **inhalační KS**
1. parasympatolytika: ULAMA (LV1) – tiotropium , LAMA – aklidinium
2. β_2-sympatomimetika: LABA – salmeterol, formoterol, uLABA – indakaterol, olodaterol, vilanterol
b) vakcinace proti chřipce, pneumokokům, covidu
c) plicní rehabilitace = dechová gymnastika, fyzioterapie…
d) léčba komorbidit

3. fenotypově specifická:

- př. **Bronchitický a bronchiektatický:** **iPDE4** (roflumilast = protizánětlivá léčba) + **expektorancia** (erdostein) + **ATB profylaxe** (azitromycin) + **fyzioterapie zaměřená na usnadnění vykašlávání**
- př. **Emfyzematický:** **substituce α1-antitrypsinu** (u P s jeho deficitem) + teofylin p.o. – jinak LV4 u P s CHOPN + **bulektomie** u emfyzematického typu

4. terapie respirační insuficience – oxygenoterapie, **DDOT** = dlouhodobá domácí oxygenoterapie (cílem oxygenoterapií je dostat $PaO_2 > 8kPa$), **dlouhodobá domácí neinvazivní podpora** = nosní brýle/obličejové masky s pozitivním přetlakem = CPAP, **transplantace plic**

B) Terapie akutní exacerbace

LV1: SABA (salbutamol, fenoterol) nebo **SAMA** (ipratropium) nebo kombinace + **KS** systémově (prednison)
dále: teofylin/aminofylin i.v. + oxygenoterapie či **Neinvazivní ventilační podpora** (obličejová maska) či **UPV**
- při podezření na bakteriální etiologii: **ATB**

41. Asthma bronchiale

Definice

AB je **heterogenní syndrom** charakterizovaný **chronickým zánětem, remodelací a hyperreaktivitou průdušek** a **často reverzibilní bronchiální obstrukcí** (tímto se liší od CHOPN – ne plně reverzibilní obstrukce)**.**
- chronický zánět je v DC přítomen **TRVALE** (a může mít alergický i nealergický původ)
- toto onemocnění bývá provázeno různě častými a různě závažnými **exacerbacemi**

Definice exacerbace

Exacerbace AB je definována jako **minimálně 2 dny trvající akutní** či **subakutní zhoršení příznaků a/nebo zhoršení funkce plic vyžadující změnu léčby.**
„časté exacerbace" = ty, které jsou **více než 2x ročně**
→ exacerbace je spjata s amplifikací zánětu!

Klasifikace AB

1. AB obecně klasifikujeme dle **úrovně klinické kontroly do 3 úrovní**:

A. Posouzení aktuální klinické kontroly (za 4 poslední týdny)					
Úroveň kontroly	Anamnestická data				Funkce plic
	Denní příznaky	Omezení aktivity	Noční příznaky, ev. buzení	Potřeba úlevových léků	Spirometrie – FEV_1
Astma pod plnou kontrolou (všechny znaky)	žádné (≤ 2x týdně)	žádné	žádné	žádné (≤ 2x týdně)	normální
Astma pod částečnou kontrolou	nesplnění 1–2 znaků plné kontroly				< 80 % náležité hodnoty nebo osobní nejlepší hodnoty
Astma pod nedostatečnou kontrolou	nesplnění více než 2 znaků plné kontroly				

- pro danou úroveň musí být naplněny **všechny znaky** (tj jak anamnestické, tak i fce plic)
→ na základě **úrovně kontroly** indikujeme **příslušnou farmakoterapii**

2. AB můžeme klasifikovat **dle nejméně intenzivní léčby**, která je nutná k **dosažení nejlepší úrovně kontroly:**
- tzn. de facto to obrátíme a hodnotíme projevy na základě léčby (předtím jsme na základě projevů indikovali léčbu)

Stupeň astmatu podle tíže	Preferenční kontrolující antiastmatika	Alternativní kontrolující antiastmatika	Úlevová antiastmatika
1 – intermitentní		nízká dávka IKS	SABA
2 – lehké perzistující	(nízká dávka IKS)	antileukotrieny *nebo* teofylin	
3 – středně těžké perzistující	nízká dávka IKS/LABA	střední *nebo* vysoká dávka IKS nebo nízká dávka IKS + LTRA *nebo* teofylin	SABA *nebo* nízká dávka IKS/formoterol
4 – těžké perzistující	střední dávka IKS/LABA	vysoká dávka IKS + LTRA *nebo* teofylin	
5 – těžké refrakterní astma	dosavadní farmakoterapie + cílená biologická léčba (anti IgE, anti-IL5, anti-IL4/13)	preferenčně dle fenotypu: antimykotika, dlouhodobě makrolidy, bronchiální termoplastika *nebo* nízká dávka SKS	

„u 1 vystačíme s úlevovými (SABA), u prezistujících přidáváme IKS s tím, že od 3 ve fixní kombinaci s LABA, 5 vyžaduje biologickou léčbu"

3. AB můžeme klasifikovat **dle fenotypu:**
I. Eozinofilní Alergické (dominuje alergie, často začíná v dětství)**;**
II. Eozinofilní Nealergické (dominuje eozinofilie, začíná ve středním věku)**;**
III. Non-eozinofilné Nealergické (chybí alergie i eozinofilie, spíše v dospělosti)
→ fenotypová klasifikace je důležitá pro **individualizaci terapie** (včetně biologické terapie)

Epidemiologie

- AB je **nejčastější chronické onemocnění DĚTSKÉHO věku**
- v ČR je cca 800 000 astmatiků (mortalita je velmi nízká)

Etiologie a patogeneze

AB je multifaktoriální onemocnění – na jeho vzniku se podílí **genetické faktory** (s **polygenní dědičností**) a **vlivy zevního prostředí**

- nejzávažnějším **genetickým RF** je **ATOPIE =** predispozice k tvorbě (abnormálního množství) alergen specifických IgE (více než 50 % astmatiků má atopii – alergické asthma) ← tedy např. P s **alergickou rýmou** či **atopickým ekzémem** má ↑riziko AB

spouštěcí faktory zánětu a **exacerbace:** alergeny, l. z pracovního prostředí, náhlá změna teploty, fyzická zátěž, emoční stres, respirační infekce

patofyziologie alergického AB: **hypersenzitivní reakce 1. typu** (alergen-tvorba IgE-navázání na R bazofilů a žírných bb. (=senzibilizace)→znovu alergen (=anafylaxe)→přemostění IgE-vyplavení vazoaktivních aminů (histamin) a jiných cytokinů → to vede k **akutní bronchokonstrikci, edému, tvorbě hlenových zátek, amplifikace zánětu** (remodelace DC)

- **Alergická** cesta získané, tj. specifické imunity a je označována jako nemoc zprostředkovaná Th2 lymfocyty. Na jejím počátku stojí expozice alergenům a jejich zpracování, tzv. fragmentace, především dendritickými buňkami. Dendritické buňky následně předkládají fragmenty alergenů naivním T-lymfocytům. Kontaktem s alergen specifickými antigeny jsou odpovídající T-lymfocyty diferencovány a aktivovány, tj. přestávají být naivní a produkují interleukiny. Spektrum těchto interleukinů zahrnuje v případě alergické (tj. Th2) cesty především IL-4, dále pak IL-5 a IL-13. Interleukin 4 a IL-13 jsou klíčové cytokiny, zajišťující tzv. přesmyk B-lymfocytů směrem k tvorbě IgE **a IL-5 je klíčový cytokin směřující k eozinofilii.** Výsledkem je eozinofilní alergický zánět průduškové stěny. Je vhodné vést v patrnosti, že u velké části pacientů s alergickým astmatem, zvláště lehčích forem, bývá eozinofilie přítomna pouze **lokálně**, tj. v dýchacích cestách, a po zahájení protizánětlivé léčby i zde rychle ustupuje.
- **Nealergická** cesta vedoucí k eozinofilnímu zánětu je cesta vrozené, tj. nespecifické imunity a je označována jako nemoc zprostředkovaná přirozenými lymfoidními buňkami vrozené imunity. Na jejím počátku stojí (místo antigen prezentujících dendritických buněk) buňky epitelu dýchacích cest, dráždděné/aktivované celou řadou nespecificky působících podnětů, tj. nealergizujícími noxami – polutanty zevního prostředí, mikroby (viry, „superantigeny" stafylokoků) aj. **Nespecificky aktivované epitelové** buňky **produkují signální molekuly, které dále aktivují nikoli antigen specifické T-lymfocyty, ale právě lymfoidní buňky nespecifické, vrozené imunity – přirozené lymfoidní buňky**. Výsledkem je tvorba interleukinů, analogických jako v případě alergické cesty, avšak s tím významným rozdílem, že **převažuje tvorba IL-5 (vedoucí k eozinofilii)** a **IL-13**, zatímco tvorba IL-4 (vedoucí k tvorbě IgE) je malá. **Systémová** eozinofilie bývá u nealergického typu eozinofilního astmatu přítomna častěji než v případě alergického astmatu a bývá často provázena přítomností nosních polypů, ev. nesnášenlivostí kyseliny acetylsalicylové a jiných nesteroidních antirevmatik (NSA); při přítomnosti celé triády astma–nesnášenlivost NSA – nosní polypóza hovoříme o Samterově triádě.

Klinický obraz

1. Expirační dušnost s hvízdáním či sípáním při výdechu + **neschopnost se dodechnout**
2. Suchý dráždivý kašel
3. Tíseň na hrudi
→ tyto projevy se často objevují **v noci** nebo **nad ránem**
5. únava, nekvalitní spánek
KO exacerbace: klidová dušnost, prodloužený výdech, ↑D, ↑TF, ↓saturace, většinou výrazné poslechové fenomény

Diagnostika

1. Anamnéza
2. Fyzikální vyšetření – expirační spastické poslechové fenomény (vrzoty, pískoty)
3. Fční vyšetření plic: **FEV1 < 80 %, FEV1/FVC < 75 %** (70 % u starých), vykousnutá křivka na průtok-objem
jen při nejasnosti→**bronchokonstrikční test** = 8mg metacholinu → ↓ FEV1 o 20% a víc
většinou stačí→**bronchodilatační test** = 400μg salbutamolu → po 30 min ↑FEV1 o 12 % a víc + o 200 ml a víc
→ při stanovení dg. AB je dále důležité stanovit fenotyp AB:
4. FENO – stanovení NO ve vydechovaném vzduchu pro dg. eozinofilního asthmatu
5. KO + dif rozpočet, IgE protilátky, kožní testy s alergenem, stanovení **eozinofilního kationického proteinu** ve sputu

Terapie

A) NEFARMAKOLOGICKÁ = vyvarovat se expozici triggerů (alergenů, chem. l.) + nekouřit

B) FARMAKOLOGICKÁ (viz klasifikace) – rozhodující je **odpověď na léčbu**

1. úlevová antiastmatika = bronchodilatancia - hl. **SABA** (salbutamol, fenoterol), dále někdy přidáváme **SAMA** (ipratropium), **methylxantini:** teofylin/aminofylin i.v.
2. kontrolující antiastmatika = protizánětlivé léky – hl. **IKS** (fluticason, budesonid, mometason, beclometason)**,** případně jejich kombinace s **LABA** (salmeterol, formoterol) **a ULAMA** (tiotropium)

- dále **antileukotrieny** (zafirlukast – pro dospělé, montelukast – pro děti), teofylin, **Omalizumab** = anti-IgE; anti-IL4, anti-IL5, anti-IL13

STATHUS ASTHMATICUS

1. Odstranění případného spouštěče stavu
2. Oxygenoterapie- O2 průtokem 4-6 l/min
3. Parenterální terapie

• i.v. kortikoterapie- hydrocortison 200mg/dexo-methason 40mg
• i.v. methylxantiny- teophyllin 40mg (Syntophyllin®)
• možno opakovat 4x denně

4. Inhalační terapie

• β2-agonisté- salbutamol (Ventolin®)
• Kombinované přípravky- salbutamol+ ipratropium (Berodual®)
• Anticholinergika- ipratropium (Atrovent®)

5. Laboratorní diagnostika- ABR, KO, mineralogram, kultivace stěru z krku a sputa, serologické vyšetření

6. Podpůrná terapie- mukolytika, terapie krystaloid

42. Respirační insuficience, klasifikace, diagnostika, terapie

Definice

= stav, kdy respirační ústrojí není schopno zajistit **dostatečnou výměnu dýchacích plynů**
- hlavním kritériem RI jsou **hodnoty krevních plynů v arteriální krvi:**
RI je **VŽDY spjata s hypoxemií PaO_2 pod 8kPa (60 mmHg)** (8 kPa proto, protože to je tlak O2 při němž se láme křivka saturace Hb z té plató fáze) a může být provázena **hypo**-, **normo**- i **hyperkapnií dle Češky i ppt: pCO_2 > 6,5kPa (49 mmHg)**

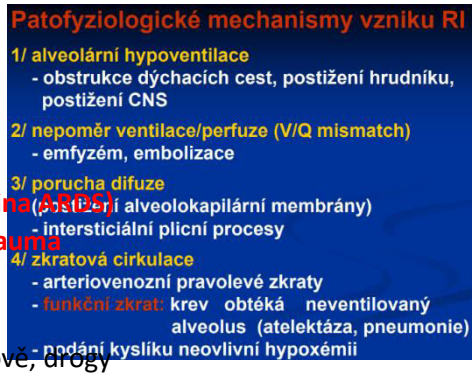
normální PaO_2: **9,9–14,4** kPa (cca 100 mmHg) (kritický je pokles pod 6,7kPa (dle ppt pod 6,5kPa))
normální pCO_2: **5,3±0,5** kPa

Etiologie

akutní příčiny: **ARDS!**, PNO, těžká pneumonie, masivní PE, aspirace cizího tělesa, exacerbace AB,
chronické příčiny: **CHOPN**, **těžké AB**, intersticiální plicní procesy – všechny 3 až u nejzávažnějších stádií
kardiovaskulární příčiny: **Kardiální plicní edém** (AIM, chlopenní vady, KMP, myokarditidy aj. příčin **SS**), **PAH**
mimoplicní příčiny: neurologická onemocnění/traumata postihující dechové centrum, polékový útlum dech. centra, myasthenia gravis (a jiné nervosvalové poruchy), anemie, vaskulitidy

PATOFYZIOLOGICKÉ mechanismy:
A) Alveolární hypoventilace (obstrukční choroby, postižení hrudníku či CNS)
B) Ventilačně-perfuzní nepoměr (V/Q mismatch) (PE, emfyzém plic)
C) Porucha difuze (IPP)
D) Zkratová cirkulace (pneumonie, atelektáza = fční zkrat; A-V či P-L = anatomický zkrat)
ARDS = porucha ventilace, V/Q mismatch a ↑počet zkratů, porucha difuze

Akutní postižení plic (ALI): PaO_2/FiO_2 pod 300 mmHg
ARDS: PaO_2/FiO_2 pod 200 mmHg



Etiologie ARDS

Plicní
1. Pneumonie
2. Trauma plic
3. Aspirace, inhalace toxinů, topení se
4. Transplantace plic
5. UPV navozené trauma (100 % O2, barotrauma)

Systémové příčiny
1. SEPSE (nejčastější příčina ARDS)
2. Těžké trauma a polytrauma
3. Akutní pankreatitida
4. Šok, DIC
5. GvHD, TRALI sy, polékově, drogy

Berlínská kritéria ARDS – všechny 4 musí být splněny!

mnemotechnická pomůcka „**ARDS**": **A**bnormal X-Ray, **R**espiratory failure < 1 week, **D**ecreased PaO_2/FiO_2, **S**hould exclude SS či hypervolémii

1. Akutní nástup = **do 1 týdne** od uplatnění dané příčiny (v 50 % již do 24 hod., většinou do 48 hod.)
2. Bilaterální opacity mléčného skla na RTG či CT
3. PaO2/FiO2 pod 200 mmHg
4. Vyloučíme SS či **Hypervolémii** jako příčinu RI → CAVE! V praxi není vždy snadné odlišit, ARDS je SS často provázeno

Patogeneze

- je důležité si uvědomit, že **CO_2** prostupuje přes alveolo-kapilární membránu **mnohem snáze** (rychleji) než O_2 → proto se respirační insuficience prvně projeví na PaO_2 a dle míry ventilace (dle míry poruchy) pak na $PaCO_2$
- **hypoxemie** stimuluje přes **periferní chemoreceptory v glomus caroticum** dýchací centrum → **hyperventilace** → hypokapnii + RAl (=obraz respirační insuficience I. typu) → těžší stavy jsou provázeny až hyperkapnií + kompenzovaná/nekompenzovaná RAc
    - chronická hypoxemie vede k chronické plicní vazokonstrikci = plicní hypertenze → cor pulmonale
    - hyperkapnie ohrožuje pacienta útlumem CNS (včetně dechového centra)

Kompenzační mechanismy

Akutní: Hyperventilace, tachypnoe, tachykardie
Chronické: Polycytémie (kvůli chron. ↑EPO), Úprava fce ledvin – kompenzují RAc

Klasifikace

1. Latentní RI = pokles PaO_2 pouze **při zátěži**

2. RI I. typu (hypoxemická) = pokles PaO_2 **v klidu** + **normokapnie** nebo **hypokapnie** (při hyperventilaci) – může provázet RAl

3. RI II. typu (hypoxemicko-hyperkapnická) (globální): hypoxémie + hyperkapnie

4. Kompenzovaná globální RI = RAc je kompenzovaná (tzn. pH normální, ↑BE a ↑HCO_3^-)

5. Dekompenzovaná globální RI = RAc není kompenzována (tzn. pH snížené, hromadění laktátu)

- je tady ještě výraznější hypoxémie a hyperkapnie

Hodnocení parciálních arteriálních tlaků krevních plynů

Hypoxémie (p_{aO2})	lehká středně těžká těžká	7,5 – 8,0 kPa 6,5 – 7,5 kPa < 6,5 kPa
Hyperkapnie (p_{aCO2})	lehká středně těžká těžká	6,5 – 7,0 kPa 7,0 – 8,0 kPa > 8,0 kPa
Hypokapnie (p_{aCO2})	hyperventilace	< 4,7 kPa

Pozn: u zdravých osob s náhlým vznikem hyperkapnie může již mírné zvýšení hodnot p_{aCO2} způsobit těžký stav, naopak u chronických postižení nemusí být ani vyšší hyperkapnie symptomatická

Klinický obraz

hyperventilace (**tachypnoe** = 1. příznak ARDS ← to předchází dušnosti u ARDS), tachykardie, hypertenze, příznaky aktivace SY: úzkost, studená bledá opocená kůže

- při progresi → poruchy vědomí až kóma, křeče, hypotenze, bradykardie
- cyanóza (hl. u P s polycytémií)

pozor KO nemusí odpovídat závažnosti RI

Diagnostika

anamnéza, fyzikální vyšetření, RTG/CT, EKG, ECHO, D-dimery, NT-proBNP, troponin, CT-angio, neurologické vyšetření

Astrup – vyšetření parciálních tlaků krevních plynů a ABR + pulzní oxymetr (ukazuje SpO_2 a **TF)**

Terapie

1. Terapie příčiny

2. neinvazivní (RI I. typu) až **invazivní** (RI I. či RI II. typu) **UPV**

3. úprava ABR a vnitřního prostředí

léčba chronické RI vlastně znamená medikamentózní eskalaci základního onemocnění (CHOPN, AB) + event. DDOT = Dlouhodobá Domácí Oxygeno Terapie

→ CAVE! Při chronické RI je **snížená citlivost dýchacího centra** (vlivem chronicky vyššího pCO2) → podáme-li kyslík, dojde k aerobní metabolizaci laktátu → začne stoupat pH → zrušená acidóza (tzn. pokles pCO2) přestane stimulovat chemoreceptory dechového centra (v oblongatě):

může dojít k přehoupnutí do MAl s hypokalémií?

může dojít k zástavě dechu? Tím, že se přestanou stimulovat chemoR v glomus caroticum, které jsou stimulovány hypoxemií? → to by zase mohlo vést k hypoventilaci či zástavě dechu s rozvojem RAc

- dodělat!!!

43. Virové infekce plic; Bakteriální pneumonie a plicní absces; Ventilátorové pneumonie

Definice

Pneumonie je akutní zánětlivé onemocnění **respiračních bronchiolů**, **plicních alveolů** a **plicního intersticia**.
Klinicky je pneumonie definována jako kombinace:

1. **Přítomnost nejméně 2 příznaků** či **nálezů** typických pro infekci DCD
   5: kašel, dušnost, ↑TT, bolest na hrudi, poslechový nález na plicích, leukocytóza s posunem doleva
2. **Nález čerstvého infiltrátu na RTG hrudníku**

Pneumonitida je pojem používaný pro zánět plic neinfekční etiologie.

Epidemiologie

Ve vyspělých zemích světa se jedná o **nejčastější infekční příčinu úmrtí.**
Dle WHO se jedná o celosvětově 3. nejčastější příčinu úmrtí.
Nejvyšší výskyt u **dětí** a dále **po 50. roce**.
V ČR před Covidem bylo ročně přes 100 000 pneumonií a 3 000 úmrtí na pneumonii.
RF: kouření/alkohol/drogy, závažné komorbidity, lidé žijící v sociálních zařízeních

Klasifikace

1) Dle Klinicko-Epidemiologického hlediska – NEJDŮLEŽITĚJŠÍ klasifikace

Komunitní (90 % = nejčastější): - vzniká mimo nemocnici nebo **max. do 48 hod. od hospitalizace!**
- nejčastější etiologie: ***Pneumokok***, *St. Au* (často nasedá na chřipku), *Str. pyogenes*
  H. influenzae (nejčastější u CHOPŇáků), ***Klebsiella,*** *Moraxella*
  Mycoplasma pn., ***Chlamydophilla pn.***
- většinou léčena ambulantně, původci jsou **dobře citliví na ATB**

Nozokomiální:
- vzniká nejdříve **po 48 hod. od hospitalizace** nebo **do 14 dnů od propuštění!**
- řadí se k nejčastějším nozokomiálním infekcím
- k nákaze dochází mikroaspirací, aerogenně (kontaminace vzduchu), hematogenně
- léčba se řídí dle **aktuální epidemiologické situace na daném pracovišti**

a) časná = 48 – 96 hod.: vzniká kvůli **mikroaspiraci endogenní mikroflóry**:
E. coli, Pseudomonas, Klebsiella, Proteus, St.Au, Anaeroby pomůcka: vyjmenuj nejčastější původce uroinfekcí + anaerobové.

b) pozdní = po 4. dni: vzniká kvůli inhalaci patogennů **personálu/jiných P/prachu/aerosolu**
- více **multirezistnentní kmeny** hl. G^- ← spektrum se odvíjí od aktuální epi situace daného odd.

c) Ventilátorová = u P na UPV.: vzniká kvůli mikroaspiraci **nozokomiálních** patogennů, kteří stihli **kolonizovat orofaryng** či **žaludeční obsah** (mimo jiné, kvůli PPI, které zvyšují pH žaludku)
- etiologie a tedy i ATB terapie se odvíjí od aktuální epi situace daného odd.
- diff. dg. zde není snadná (ARDS, hlenové zátky, intraalveolární krvácení ← P obvykle nekomunikuje)

Pneumonie u imunokompromitovaných: oportunní patogeny: ***Pneumocystis, Mykobakterie, RSV, CMV, Herpes zoster, Candidy, Aspergillus***

2) Dle Klinicko-Radiologického nálezu – 2. nejdůležitější dělení

Typická pneumonie:
- má klasické symptomy: horečka, kašel, dušnost, bolest na hrudi, chrupky
- má RTG nález: segmentální, lobární, alární pneumonie či bronchopneumon.
- etiologie: uplatňují se **pyogenní** patogeny
- krevní obraz: bývá **leukocytóza**
- nejčastější etiologie: ***Pneumokok***, *H. influenzae*, *Klebsiella,* méně *St. Au, Moraxella*

Atypická pneumonie:
- má atypické (nevýrazné) sy: flu-like: cefalea, myalgie, artralgie + chudý fyzikální nález
- má bohatý RTG nález: obraz **difuzního intersticiální zánětlivý infiltrátu**
- etiologie: často **ICT patogeny** (př. atypické bakterie)
- krevní obraz: bez leukocytózy až leukopenie s relativní lymfocytózou
- nejčastější etiologie: ***Mycoplasma, Chlamydophilla pn.,*** *Chlamydophilla ps., Legionella* + **viry:** *Influenza*, *Parainfl.*, *Adenoviry, Coronaviry* (včetně SARS-CoV-2), RSV, CMV

3) Dle RTG nálezu

Alární = postižení celého plicního křídla
Lobární = postižení 1 laloku
Segmentální = postižení 1 segmentu
Bronchopneumonie = zánětlivý infiltrát **nerespektuje anatomické uspořádání plic** (hranice segmentů a laloků)

4) Dle závažnosti

Lehká = lehké příznaky, P nemá závažné komorbidity ← léčíme ambulantně
Střední = závažnější příznaky (vysoká horečka, dušnost, schvácenost), P má ↑věk či komorbidity ← dle závažnosti buď ambulantně s časnou kontrolou do 2 až 3 dnů a popř. změnou ATB nebo i krátká hospitalizace
Těžká = alterace ZŽF (př. ↑D, ↑↑TT, ↑TF, ↓TK, alterace vědomí atd...) ← JIP a kombinovaná i.v. ATB

5) Dle průběhu

Akutní
Chronické = zánět trvající déle jak 3 měsíce
Recidivující = Rekurentní = 3x a vícekrát zánět v **téže** lokalizaci
Migrující = zánětlivé infiltráty migrují – tzn. že se v různé době objevují v různých částech plic

6) Dle etiologie

Infekční
Neinfekční (pneumonitidy) = aspirační, inhalační, polékové, alergické, postradiační

7) Dle patologicko-anatomického obrazu

Lobární = zánět **ohraničený na PLICNÍ ALVEOLY**
- dochází k rychlému **vzestupu TT** → posléze **produktivní kašel** s **purulentním sputem** a někdy **pleurální bolest**

Lobulární (Bronchopneumonie) = první došlo k **infekci bronchiálního stromu** a sekundárně k rozšíření na **přilehlou tkáň plic**

Intersticiální

Klinický obraz

Náhle: **kašel** (zprvu suchý poté produktivní)
progredující **dušnost** a **tachypnoe**
horečka (zimnice, třesavky, pocení)
bolest na hrudi
mimoplicní: **únava, schvácenost, myalgie, artralgie, cefalea, anorexie, dyspepsie,**
→ tyto příznaky mohou přetrvávat (postupně odeznívat) **2 – 3 týdny**

CAVE! U starších P může být symptomatologie nespecifická = zhoršení celkového stavu, zmatenost, bez ↑TT, bez výrazné leukocytózy, zhoršení komorbidit (např. zhoršení příznaků CHSS či až obraz akutního SS nasedající na CHSS)

Komplikace

1. **Empyém** = přítomnost hnisu v preformované dutině
2. **Plicní absces** = hluboký hnisavý ohraničený zánět v plicní tkáni
3. **Sepse**
4. **ARDS**
5. **Zhoršení komorbidit** (např. akutní SS u CHSS, AKI u CHRI)
6. **TEN** (typická komplikace Covidu)
7. **Postinfekční kašel, dušnost, post-covid sy** (únava, slabost, mentální nevýkonnost, dech. obtíže, cefalea, anorexie aj.)

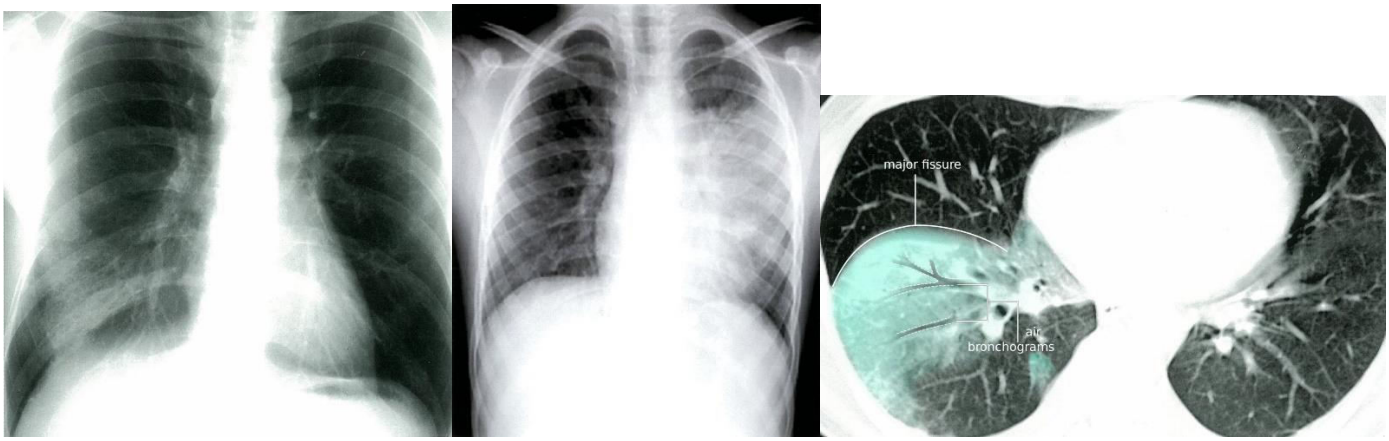
Diagnostika

1. **Anamnéza** (nezapomenout EA, RA jsou v rodině příznaky?, chová ptáky? (psitakóza) nebo králíky :D? (tularémie)
2. **Fyzikální vyš.** (zkrácený poklep, přízvučné vlhké chrůpky, je-li výpotek: oslabené dýchání + zkrácený poklep)
   u P s CHOPN či AB → exacerbace → expirační dušnost, expirační pískoty
   CAVE! U atypické pnemonie je nález chudý
3. **Laboratoř:** **KO + diff. + biochemie:** (leukocytóza (bývá nad 10 x 10^9/l) + posun doleva (bývá nad 15 % tyčí), ↑FW, ↑CRP, ↑prokalcitonin + u těžkých pneumonií důležité: Astrup, Na, K, Cl, Urea, Krea, gly, albumin, LD)
   Mikrobiologie:
   1. Sputum = odebíráme vždy, když lze. Klinicky málo přínosné – někdy je těžší interpretace (co je kolonizace vs. co je původce), pokud je nález *Legionella* či *M. TBC* = nikdy kolonizace)
   2. 2x Hemokultura = odebíráme u všech hospitalizovaných před ATB!
   3. Sérologie = pro detekci ***Mycoplasma, Chlamydie, Legionelly*, *virové***

infekce ← význam pro iniciální ATB terapii
4. Moč na sérologii! = pro detekci **Ag *Legionelly*** či ***Pneumokoka***
5. PCR = virové (Covid), TBC
6. BAL, punkce výpotku ← u komplikovaných hospitalizovaných P

4. RTG S+P → pro upřesnění → **CT/HRCT** (u intersticiálních pneumonií) → nejasný nález → **bronchoskopie**
- pozor u **neutropenických P**, P s emfyzémem či plicní fibrozou může být negativní

5. Funkční vyš. plic = pro detekci trvalého poškození plic po prodělané infekci



Posouzení rizika komplikací a mortality = stratifikace závažnosti

- Existuje mnoho škál závažnosti – např. **CRB65 = C**onfusion, **R**espiratory Rate **nad 30/min**, **B**lood Preasure **< 90/60 mmHg**, věk **nad 65 let** - CURB-65 je to samé, ale navíc i **U**rea nad 7 mmol/l
- podle bodů se rozhodne jestli terapie ambulantně, na standardu, na JIP

Terapie

- při známkách bakteriální pneumonie ATB na 7 – 10 dní, u atypických pneum. (klarithromycinu/doxycyklinu) 14 dní
- měla by se vždy řídit aktuální epidemiologickou situací (např. je-li sezona chřipky, dle CRP atd... ani nemusím nasadit ATB, převažují-li atypické agens, nasadím makrolidy atd...) → zde uvádím příklady možné terapie:

Lehká komunitní pneumonie - ambulantně
LV1 u typické: Amoxicilin/Cefalosporiny II. gen (→ při AA klarithromycin → při AA klindamycin)
LV1 u atypické: Klarithromycin/doxycyklin → při AA lze i respirační fluorochinolony = levofloxacin, moxifloxacin
+ antipyretika, mukolytika/antitusika, β2-sympatomimetika, ↑příjem tekutin ← toto je také T virové infekce (+ antivirotika?)
→ za 2 až 3 dny můžeme hodnotit úspěch terapie

Středně těžká pneumonie – ambulantně = p.o
LV1: Amoxiklav/Cefuroxim + Klarithromycin/Doxycyklin
LV1: Levofloxacin/Moxifloxacin

Středně těžká pneumonie – hospitalizace na stadardu = i. v.
LV1: Amoxiklav/Cefalosporin III. gen. (Ceftriaxon, Ceftarolin, Cefotaxim) + Klarithromycin/Doxycyklin
LV1: Levofloxacin/Moxifloxacin

Těžká pneumonie – hospitalizace na JIP = i. v.
LV1: Amoxiklav/Cef. III. gen. (Ceftriaxon, Ceftarolin, Cefotaxim) + Klarithromycin/Doxycyklin + event. **gentamicin**
LV1: Levofloxacin/Moxifloxacin + azteronam

Při podezření na *Pseudomonas:* **karbapenemy, antipseudomonádové peniciliny** („piptacin“) či **cefalosporiny** (cefoperazon, ceftazidim), **klindamycin, linezolid, tigecyklin, vankomycin, teikoplanin**
Při podezření na *MRSA+*: **vankomycin, linezolid, ceftarolin**

Nozokomiální pneumonie – ATB dle epidemiologické situace
LV1 časné: amoxiklav + gentamicin

LV1 pozdní: **Meropenem** či **Piptacin** či **Cefoperazon/sulbactam**

Plicní absces

= lokalizovaný ohraničený hnisavý proces s nekrózou plicní tkáně.

E: nejčastěji jako **důsledek aspirace** (z orofaryngu či žaludku) či **komplikace pneumonie** či **komplikace sepse**
méně u **PE, trauma, infikovaná cysta, infikovaná bronchiektázie**
Pneumokok, Klebsiella, Pseudomonas, St. Au, anaeroby

RF: **ID, porucha polykání, UPV**

KO: **Febrilie + expektorace hnisavého sputa** (někdy i velké množství naráz, když se provalí absces do bronchu) **+ pleurální bolest** + vomitus

Komplikace: **empyém, hemoptýza**

Dg.: **CT! Lab. (leu, CRP), Mikrobiologie z punkce abscesu! Hemokultura** při sepsi

T: **punkce/drenáž**/resekce pod USG/CT kontrolou
širokospektrá ATB: **amoxiklav/cef. II. či III./makrolidy + gentamicin + metronidazol**

44. Chřipka (influenza), COVID-1 infekce

Jednotlivé virové respirační infekce

1. CHŘIPKA (RNA – typ A a B = rod *Influenzavirus* z čeledi *Orthomyxoviridae*; typ C = vlastní rod)

Obecná charakteristika

Chřipka je kosmopolitní vysoce infekční virové onemocnění primárně postihující DC
- má potenciál vytvářet epidemie s výraznou morbiditou a mortalitou za krátké časové období
- jedná se o jedno ze společensky, zdravotnicky i ekonomicky nejdůležitějších infekčních onemocnění vyspělých zemí

Epidemiology

- nejvíce se vyskytuje v podzimních a **zimních měsících**
- chřipka do příchodu COVIDu patřila mezi **5 nejčastějších příčin úmrtí** – okolo 2000 úmrtí / rok
- v historii proběhlo několik pandemií a mnoho epidemií
    - poslední pandemie byla v r. 2009 **„Mexická / Prasečí chřipka“** způsobená **virem chřipky A H_1N_1**
    - nejzávažnější byla „Španělská chřipka“ po 1. světové válce, na kterou zemřelo 40 mil. lidí

přenos: kapénková infekce

Etiologie

3 typy: **1. virus chřipky A:** je schopen antigenního **driftu** i **shiftu**, epidemie každý rok, pandemie co cca 10-40 let
2. virus chřipky B: jen u lidí; epidemie co 5 let
3. virus chřipky C: lidé, prasata; jen endemický výskyt + infekce má lehký charakter

Antigenní drift a shift

Drift = antigenní posun = bodové mutace genomu vzniklé při nedokonalé replikaci viru
- je toho schopen typ A i B

→ drift vede k tomu, že osoby imunní vůči jednomu subtypu (např. díky očkování či vytvořeným Ab postinfekčně) se stanou vnímavé proti novému subtypu → drift tak umožňuje různě velké epidemie

Shift = antigenní výměna = nahrazení gen. informace, která kóduje glykoproteiny **hemaglutinin** a **neuraminidázu**
← dochází k tomu: a) mechanismem **přeskupení** = 2 viry (ptačí a lidský) infikují 1 b. (př. prasečí?) a vymění si genové segmenty
b) mechanismem **postupných adaptačních mutací** = původem zpravidla ptačí virus se adaptuje mutacemi na infikování člověka (př. v r. 1918)
- je toho schopen pouze typ A (má hostitele různých živočišných druhů)
- je zodpovědný za pandemie (co 10 – 40 let), protože populace je proti novým áAg neimunní

- celkem existuje **18 různých H** (Hemaglutininů) a **11 různých N** (Neuraminidáz)

Epidemiologické rozdělení chřipek

1. Pandemická – nemocní bývají mladší dospělí, ID až 7 dní
2. Sezónní
3. Ptačí

RF: kouření, znečištěné ovzduší, nadmořská výška (hypoxie), cestování, těhotenství, obezita

Sezónní chřipka

- je způsobena viry aktuálně prevalujícími v populaci (př. H1N1, H3N2), v ČR jsou příčinnou každoročních epidemií v zimě

ID: průměrně **18 – 24 hod.** (člověk je infekční 12 – 24 hod. před 1. symptomy) (u pandemické je ID až 7 dní!)
Zdroj: většinou **člověk** (více nakažlivé **děti**, velké riziko skýtají **asymptomatičtí nemocní**), vzácně **ptáci** či **prasata**
Přenos: kapénková infekce (přímo = vdechnutí aerosolu; nepřímo = přes kontaminované předměty)
- k vyvolání infekce stačí 2 – 3 viriony

Vnímavost: všeobecná (hl. 0-5 let a 60 let a více), v 1. vlně se obvykle nakazí děti, ve 2. vlně dospělí

Klinický obraz

- v 75 % má asymptomatický nebo jen mírný průběh
- náhlý začátek příznaků = během 24 hod.:

zimnice, třesavka, horečka 38 °C + **flu-like** (myalgie, artralgie, bolesti zad, cefalea, únava, slabost) + **zprvu katar HCD** (ucpaný nos, škrábání v krku, suchý kašel) → později zhoršení respir. příznaků a obraz **akutní bronchitidy** (zprvu suchý kašel později i produktivní s vykašláváním sklovitého sputa, různě závažná dušnost) u dětí i zvracení + někdy **konjunktivitida**

→ trvá to cca 7 dní, poté může ještě přetrvávat slabost, únava, pocení, dušnost

Komplikace

více u: **dětí do 5 let** a **starších osob, P s kardiopulmonálními komorbiditami, ženy, obézní, imunokompromitovaní**

1. (Hemoragická) pneumonie = infekce (zánět) postihl plicní parenchym – **ŠPATNÁ PROGNÓZA!**

- po 2 – 5 dnech od začátku symptomů zhoršení stavu: **dušnost, hypoxemie, cyanóza,** hypotenze, bradykardie, respirační insuficience až selhání → nález pneumonie na RTG → indikace antivirotik

2. Bakt. superinfekce = sekund. bakt. bronchitida nebo **pneumonie**

3. Exacerbace CHOPN, AB, SS, ICHS

Diagnostika

- v obdobích epidemie většinou postačuje **klinická dg.** → obecně se dá říci, že indikované je testování na chřipku v případě, že by výsledek (ať už pozitivní či negativní) změnil management terapie
  - **a) Ag test** (stěr z nosu či pharyngu) → má vysokou specificitu, ale nízkou senzitivitu = skoro u každého kdo je zdravý, vyjde negativně, avšak i u nemocných může vyjít negativně → proto při negativitě doporučeno PCR
  - **b) PCR**
- ~~sérologie~~ a ~~kultivace~~ se nedoporučuje pro diagnostiku

- v laboratoři (která se ale asi standardně (u praktika) neprovádí) může být mírný vzestup CRP a relativní lymfocytóza
→ **CAVE! Vysoké CRP = známka možné bakt. superinfekce**

Terapie

- klidový režim, rehydratace, antipyretika, antitusika na suchý kašel

Antivirotika

- indikace:
  1. ↑riziko komplikací (př. P > 65 let, děti do 2 let, těhotné a do 2 týdnu po porodu)
  2. Nutnost hospitalizace
  3. Závažná komorbidita
  + max. do 48 hod. od začátku příznaků

oseltamivir p.o., zanamivir inh. = inhibitory neuraminidázy

Prevence

- vakcína se připravuje každý rok proti aktuálně prevalujícím kmenům
- hl. u starších, chron. nemoc., zdravotníků - v ČR je nízká proočkovanost (jen 5 % = nejhorší v západní Evropě!!!, u starších 25 %)

3. Ptačí chřipka

- hlavní přírodní rezervoár pro **chřipku A** poskytuje **divoké ptactvo (hl. kachny)**
- hl. subtypy **H5N1** a **H7N7**

→ mezidruhový přenos (na člověka) je vzácný, ale pod vlivem specifických mutací možný → přenos při těsném kontaktu s ptáky a exkrementy či po požití masa (nedostatečně tepelně upraveného)

KO: podobný + zvracení a průjem; **Smrtnost vysoká (30 – 80 %),** prevence: vybít nemocné chovy

2. Covid-19 (SARS-CoV-2; ssRNA)

Obecná charakteristika

Covid-19 je virové respirační onemocnění způsobené virem SARS-CoV-2, které se poprvé objevilo na přelomu roku 2019 a 2020 a v posledních letech v rámci pandemie způsobilo v ČR přes 41 500 úmrtí.

- přenos: kapénkově
- ID: 2 – 14 dní (průměrně 5 dní, ale liší se dle varianty)

Epidemiologie

- postihuje stejně muže i ženy
- v ČR bylo celkem přes 4 mil. případů, celkem cca 5 vln, nejhorší byla ta v únoru 2022?
- mutace: α – britská; β – jihoafrická; γ – Brazilská; δ – Indická; lambda – z Peru; omikron – Jihoafrická

Klinický obraz

- velmi variabilní, od asymptomatického přes mírný až po život ohrožující

1. Horečka
2. Kašel
3. Dušnost
4. Únava
5. Ztráta čichu a chuti
6. Rýma
7. Bolest v krku
8. Cefalea
9. Myalgie, artralgie
10. Průjem
11. Anorexie
12. Nauzea a vomitus

RF pro závažný průběh

Nejvýznamnější je **věk > 65 let**
obezita, tu, KVO, těhotenství, kouření, TBC, imunokompromitace, DM, chronická onemocnění plic, jater, ledvin,

Komplikace

1. Covidová pneumonie
2. TEN = iCMP, PE, flebotrombóza aj.
3. ARDS, septický šok, MODS, SS
4. Bakt. superinfekce
5. Long-Covid

Diagnostika

Ag test (vysoká specificita, ne tak vysoká senzitivita => negativní výsledek nutno překontrolovat PCR :D), PCR, RTG, CT

Terapie – dle závažnosti

indikace antivirotik: P s rizikem závažného průběhu (viz výše RF)
ritonavir, nirmatrelvir, remdesivir ← indikujeme do 5. dne od začátku symptomů (u remdesiviru do 7. dne)

45. Sarkoidóza

Definice

Sarkoidóza je **multisystémové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie**.
Nejčastěji se projevuje **oboustrannou hilovou lymfadenopatií, plicní infiltrací, očními** a **kožními lézemi**.

z dalších orgánů mohou být postiženy: **játra, LU, slinné žlázy, slezina, srdce, NS, svaly, kosti** a další tkáně
- diagnóza sarkoidózy je stanovena, když **klinické** a **radiologické nálezy** podpoří průkaz **epiteloidního granulomu**.
- u sarkoidózy (na rozdíl od TBC) nedochází ke kaseifikační nekróze granulomů
- většinou má **dobrou prognózu** → více než polovina P se zhojí **spontánně** a u dalších značné části zlepšení po **KS!**

Epidemiologie

- sarkoidóza je onemocnění **mladého** nebo **středního věku**
- častěji postihuje **ženy**

Etiopatogeneze

V etiopatogenezi se uplatňuje **geneticky podmíněná** (usměrněná) **abnormální imunitní reakce na neznámou noxu**.
Přesná etiologie je však neobjasněná, mohou se uplatňovat **genetické, infekční, alergické** či **autoimunitní procesy**

- granulomy jsou **infiltrovány CD4+ T-ly** a **makrofágy** (později i **fibroblasty**), a proto v periferní krvi nacházíme **pokles CD4+**

Klinický obraz

0. nemoc může být **zcela asymptomatická** (dg. na základě **náhodného nálezu na RTG S+P**)
manifestní sarkoidóza = se projevuje příznaky SIRS (syndrom systémové zánětlivé odpovědi) (obdoba B-symptomů):

1. subfebrilie až horečky
2. únavnost
3. hubnutí
4. malátnost a celková alterace stavu
5. **respirační příznaky** (90% případů): **chronický dráždivý neproduktivní kašel, dušnost,** (vzácně bolesti na hrudi)

typickým obrazem **akutní sarkoidózy** je tzv. ***Löfgrenův syndrom:***

1. **horečka**
2. **artralgie a artritida** – nejčastěji talokrurální kloub (bolest, otok, zarudnutí, teplý)
3. **nodózní erytém kůže** (= kulaté zarudlé skvrny na kůži) – nejčastěji na bércích a kotnících
4. **TYPICKÁ bilaterální hilová lymfadenopatie** (zjistitelná na RTG) + **negativní tuberkulinový test**
5. někdy konjunktivitida a uveitida

chronická sarkoidóza je taková, která **trvá alespoň 2 roky**

mimoplicní příznaky:
oči – slzení, bolest, fotofobie, poruchy visu, konjunktivitida, uveitida, skleritida
kůže – nodózní erytém, **sarkoid v jizvě/v tetování**
klouby a svaly – artralgie, artritida, myalgie
NS – parézy hlavových nervů (n. VII), cefalea, parestezie, křeče, meningoencefalitidy
srdce – arytmie, synkopy, SS
…

Diagnostika

zásadní: **1. RTG** a **CT** – průkaz **bilaterální hilové lymfadenopatie**, v těžších stádiích **retikulonodulace** a **infiltrace** v plicním parenchymu, v nejtěžším stádiu **obraz plicní fibrózy**
- RTG se využívá i ke zhodnocení stádia onemocnění (viz dále „klasifikace“)

další vyšetření:
2. Laboratoř (nespecifická) – KO (↑FW, anémie chronických chorob, lymfopenie); ↑CRP,↑ALP, hyperurikemie hyperkalcémie a **hyperkalciurie** (v granulomu se tvoří vit. D_3)

imunologické testy: zmnožení cirkulujících IK, gamaglobulinů, **negativní tuberkulinový kožní test** (u většiny P)
3. Spirometrie: buď v **normě** nebo **snížení VC** (=obraz restriktivní poruchy) a **snížení plicní difuze**
4. Bronchoalveolární laváž – průkaz 20 – 40 % lymfocytů s převahou pomocných CD4+ oproti cytotoxickým CD8+
- nález zvýšeného množství lymfocytů by v BAL by mohl být např. i u EAA
5. biopsie plic, **LU** či jiného postiženého orgánu – průkaz granulomů
6. PET/CT či scintrigrafie – pro zjištění postižení dalších orgánů

Klasifikace – dle RTG, NE dle kliniky!!!

sarkoidózu rozdělujeme do stádií 0-IV dle RTG nálezu, ne dle kliniky!!!
• **stádium 0** → negativní skiagram hrudníku, mimoplicní postižení
• **stádium I** → bilat. hilová lymfadenopatie
• **stádium II - III** → bilat. hilová lymfadenopatie + změny parenchymu (plicní infiltrace a retikulonodulace), ale ještě nejsou známky fibrózy
• **stádium IV** → fibróza
→ reverzibilní změny – stádium I + II (opacity mléčného skla) → ireverzibilní změny – stádium IV (voština)

Terapie

- u řady nemocných je možné **vyčkat s léčbou** a P pouze sledujeme! → ČASTO DOCHÁZÍ KE **SPONTÁNNÍ REMISI!**

LV1: KS (**prednison**) **6 – 24 měsíců** ← indikujeme při závažných symptomech/závažných poruchách fce plic/známky progrese/závažné mimoplicní projevy/hyperCa^{2+} a hyperkalciurie
LV2: antimalarika (hydroxychlorochin), **imunosupresiva** (azathioprin, mykofenolát-mofetil), **cytostatika** (**methotrexát – HLAVNĚ TENTO**, cyklofosfamid),
LV3: biologická léčba (infliximab = anti TNF-α)
LV4: transplantace plic

46. Biologická léčba v pneumologii

Využívá se zejména v terapii **těžkého** až **refrakterního astmatu** (ot. 16B) a v terapii **lokálně pokročilého NSCLC bronchogenního karcinomu** (ot. 32A).

Co je to vlastně biologická léčba?
Často se tento termín nerozlišuje s pojmem „cílená léčba“, taková léčba se zaměřuje na konkrétní imunopatologické mechanismy, které mohou být v rámci jedné diagnózy odlišné. Cílená/biologická léčba je odlišná od klasické (necílené) terapie → Př. zatímco salbutamol bude účinkovat téměř u všech astmatiků, omalizumab bude účinkovat pouze u astmatiků, u kterých má nemoc alergický patofyziologický podklad a zvýšení IgE).

Cílená léčba je širší pojem a biologická léčba = léky biologického původu. Z širšího pohledu by sem patřily také např. hormony jako adrenalin, ale z moderního užšího pohledu se jedná o léčiva vyráběná složitými biotechnologickými postupy, kdy výsledkem jsou **rekombinantní proteiny**, často **monoklonální protilátky**, **ale i menší molekuly**. Monoklonální Ab jsou vzhledem k velikosti molekul podávány **parenterálně, většinou s. c.**

Asthma bronchiale

- Používá se v terapii **těžkého, na běžnou léčbu refrakterního AB**
  „refrakterní AB“ znamená, že pro dosažení nejlepší úrovně kontroly je zapotřebí nejintenzivnější terapie
- Obecně je tato léčba určena pro nemocné, jejichž AB je **pod nedostatečnou kontrolou** navzdory **vysokým dávkám IKS+LABA**, ev. v kombinaci s dalšími léky.
  „pod nedostatečnou kontrolou“ znamená, že nesplňují 3 a více znaků plné kontroly
- Často to jsou astmatici, kteří navzdory léčbě mají **časté** (>2/rok) a **těžké exacerbace**, vyžadující podání **systémových KS** nebo je u nich **zvažována dlouhodobá léčba systémovými KS.**

Před zahájením biologické terapie
1. Ověřit complience P a **zkontrolovat dobrou inhalační techniku**
2. Vyloučit jiné diagnózy a **řádně kompenzovat komorbidity**, které se mohou podílet na nedostatečné kontrole
3. Stanovit (to stanovujeme vždy při dg. AB) **fenotyp**
dle fenotypu:
I. Eozinofilní Alergické (dominuje alergie, často začíná v dětství)**;**
II. Eozinofilní Nealergické (dominuje eozinofilie, začíná ve středním věku)**;**
III. Non-eozinofilné Nealergické (chybí alergie i eozinofilie, spíše v dospělosti)
→ fenotypová klasifikace je důležitá pro **individualizaci terapie** (nejen biologické terapie)

Jak stanovíme (potvrdíme fenotyp)
- eozinofilní zánět
  - **průkaz eozinofilie** v periferní krvi – alespoň 300/mikrolitr krve 1x za poslední rok
    - hodnoty jsou variabilní, a systémovou terapií (KS) jsou hodnoty významně redukovány → vyšetřovat opakovaně a před léčbou systémovými KS
  - **zvýšené hodnoty NO** ve vydechovaném vzduchu (FeNO)
- alergie
  - **celkové IgE**
  - **specifické IgE prokazované skin prick testy** a/nebo laboratorními metodami z periferní krve (alergologické vyšetření) – nestačí pouze celková hladina IgE, pro léčbu **anti-IgE** je nutný průkaz klinicky relevantní celoroční alergie
- **tato fenotypizace by dnes měla být provedena u všech astmatiků!**

Biologická léčba má přísná úhradová kritéria
- dokládání **těžkých exacerbací**, **eozinofilie**, **dlouhodobé systémové kortikoterapie**
- O konečné indikaci rozhoduje **specializované pracoviště.**

Léčivá látka	omalizumab	mepolizumab	reslizumab	benralizumab	dupilomab
léčivý přípravek	XOLAIR	NUCALA	CINQAERO	FASENRA	DUPIXENT
cíl	IgE	IL-5	IL-5	receptor IL-5	IL4 a IL13
indikace dle SPC*	těžké **alergické** astma	těžké **eozinofilní** astma	těžké **eozinofilní** astma	těžké **eozinofilní** astma	dle SPC zatím není, dle EMA **alergické** i **eozinofilní**
frekvence a způsob podávání	**1× za 2–4 týdny s. c.** možnost home-use	**1× za 4 týdny s. c.** možnost home-use	**1× za 4 týdny i. v. infuze**	první 3 dávky 1× za 4 týdny, dále již jen **1× za 8 týdnů s. c.** možnost home-use	**1× za 2 týdny s. c.** možnost home-use

Díky výraznému stupni humanizace těchto MAb-ů (zumab → humanizovaná; umab → humánní) jsou imunitní reakce (ADA – antidrug antibodies) málo časté a málo klinicky významné (**na rozdíl od např. infliximabu v revmatologii**). Nežádoucí účinky jsou málo časté, neboť léčba působí na úzké spektrum patologických dějů (srovnej např. infliximab, anti-TNF, například reaktivace TBC, vážné infekce).

Léčba vede k **výraznému snížení počtu a tíže exacerbací**, dlouhodobě také umožní **snížit dosavadní udržovací léčbu**. Vliv na funkce plic (FEV1) je méně jednoznačný. Vede k výraznému **zlepšení kvality života**, navíc mohou být příznivě **ovlivněny i komorbidity** – nosní polypóza, atopický ekzém, alergická rhinitida.

Nemalobuněčný bronchogenní karcinom

- je používána v terapii NSCLC u lokálně pokročilých ca, buď jako 1. linie (v kombinaci s ChT) nebo až jako léky 2. linie
- resekovatelné NSCLC jsou ve stádiích IA, IB, IIA a IIB, IIIA bez rozsáhlého postižení uzlin (do N1)
- neresekovatelné jsou IIIA (s N2), IIIB a IV (vždy když je M1)

Monoklonální Ab

A) anti-VEGF

- Nádor ke svému růstu potřebuje vznik nových cév, nádor proto vytváří faktory, které přispívají k růstu cév. Nejvýznamnějším je růstový faktor cévního endotelu (VEGF), který se váže na receptory na povrchu cévních endotelových buněk a podporuje tak vznik nových cév. Bevacizumab se váže na VEGF, brání vazbě VEGF na receptory na endoteliích, což vede k regresi nádorové cévní sítě, normalizuje přetrvávající cévní síť a brání vzniku nových nádorových cév, a tím inhibuje růst nádoru. Normalizace cév rovněž přispívá k lepšímu průniku jiných léků k nádorovým buňkám.
- zvýšená exprese tohoto R je negativní prognostický faktor
- **bevacizumab**
  - podává se v kombinaci s ChT v rámci terapie 1. linie u **nedlaždicobuněčného neresekovatelného, rekurentního, nebo metastazujícího NSCLC**
  - existují i další MAb používané v terapii NSCLC

B) anti-PD-L1

- **atezolizumab**
  - adjuvantně s platinovými deriváty u pacientů v II a IIIA stádiu s PDL1 po resekci s vysokým rizikem rekurence, pouze pokud je EGFR a ALK negativní

TKI = inhibitory tyrozinkináz

TK jsou enzymy (buď jako cytoplasmatické nebo (a to je důležitější) jako **receptorové** katalyzující fosforylaci tyrosinových zbytků na proteinech – to je důležitá součást různých signálních drah – mutace těchto enzymů může způsobit např. neregulovanou aktivitu TK a tím se stimuluje vznik nádoru.

C) EGFR

- K buněčným receptorům patří též EGFR (HER1), jeho aktivita podporuje zvýšenou tvorbu angiogenních faktorů, metastazování a blokuje mechanismus buněčné smrti (apoptózu). V některých nádorech může být přítomna mutace genu EGFR, některé (aktivační) mutace EGFR vedou k vystupňování uvedených účinků. Může dojít (i během léčby) k mutaci EGFR označované T970M, při této mutaci přestávají být některé ostatní inhibitory EGFR účinné.
- **osimertinib,** *erlotinib, gefitinib, afatinib*
  - adjuvantně u pacientů s mutací ve stádiu IB s rizikovými faktory, II a IIIA
  - **p.o.**, všechny 3 podáváme až do progrese nemoci nebo do nezvladatelné toxicity

- Osimertinib blokuje tyrosinkinázu EGFR, a to i v případě mutace T790M, a blokuje tak uvedené působení signalizace receptoru EGFR

D) ALK

- ALK je jedním z receptorů, chybou může dojít ke spojení (fúzi) genu ALK s jiným genem a vzniká tak velice aktivní fúzní protein, např. EML4-ALK. EML4-ALK je přítomen v asi 3-5 % plicních nádorů. Podobně dochází k fúzi receptoru ROS1 (přítomna u asi 2 % plicních nádorů).
- Alektinib inhibuje tyrosinkinázu ALK, zastavuje růst nádoru a navozuje apoptózu.
- Krizotinib inhibuje tyrosinkinázu ALK a ROS1 a signálních proteinů c-Met a RTK, to vede k zastavení růstu a navození apoptózy.
- **krizotinib, alektinib, ceritinib, brigatinib**
  - jsou indikovány u pacientů s pozitivitou ALK/ROS1

E) další: MET, ROS1, MET, RET, BRAF, NTRK, KRAS, HER2

Malobuněčný karcinom

Tabulka 3 Definice stadií malobuněčného karcinomu plic, podle konsenzu IASLC (Stahel et al., 1989)

Stadium	Popis rozsahu postižení
Limitované	Onemocnění omezené na jeden hemithorax s nebo bez postižení ipsilaterálních nebo kontralaterálních mediastinálních nebo supraklavikulárních uzlin s nebo bez ipsilaterálního pleurálního výpotku bez ohledu na cytologický nález
Extenzivní	Onemocnění rozsáhlejší, než je definováno LD

A) **anti-PD-L1 protilátky**

- Ligand programované buněčné smrti 1 (PD-L1) může být exprimován na nádorových buňkách a/nebo na nádor infiltrujících imunitních buňkách a může přispívat k inhibici protinádorové imunitní odpovědi v nádorovém mikroprostředí. Vazba PD-L1 na PD-1 a B7.1 receptory nacházející se na T-buňkách a antigen prezentujících buňkách potlačuje cytotoxickou T-buněčnou aktivitu, proliferaci T-buněk a tvorbu cytokinů.
- **atezolizumab, durvalumab, pembrolizumab, nivolumab**
  - léky volby u extenzivního stádia v kombinaci s etoposidem a platinovým derivátem

Antifibrotické léky

A) pirfenidon

- blokuje fibrózu a potlačuje zánět (např. inhibuje proliferaci fibroblastů, snižuje produkci TGF-β)
- indikace: idiopatická plicní fibróza
- hlavní NÚ**: fotosenzitivita kůže, anorexie, hepatotoxicita**

B) nintedanib

- tyrozin-kinázový inhibitor používaný v léčbě NSCLC a idiopatické plicní fibrózy
- inhibuje skupinu různých receptorů na povrchu cévních endotelových buněk (VEGFR 1-3, PGDFRα a β, FGFR 1-3) a tím blokuje vznik nových cév (angiogenezi) a navozuje změny v již existujících cévách. Tím je blokován další růst nádoru a účinnost souběžně podávaného cytostatika. Nintedanib inhibuje signální bílkoviny nádorových buněk (FLT-3, SCR, Lck).
- hlavní NÚ: **krvácení a průjem**

Cystická fibróza

- CFTR modulátory jsou nové léky pro cystickou fibrózu umožňující kauzální terapii defektu v genu pro CFTR.
- podle mechanismu působení se dělí na 3 hlavní skupiny:
  - **Potenciátory**: zvyšují průchod chloridů skrz CFTR kanál (**ivakaftor**)
  - **Korektory**: pomáhají formovat správný tvar (**elexakaftor**, **tezakaftor**)
  - **Zesilovače**: zvyšují množství produkovaného proteinu
- podle specifické mutace u daného pacienta a věku zvolíme vhodnou kombinaci

47. Bronchiektázie, cystická fibróza

1. Bronchiektázie

Definice

Bronchiektázie jsou **ireverzibilní dilatace průdušek středního a malého průsvitu**, provázené chronickým zánětem jejich stěny a peribronchia

- bronchiektázie jsou spjaty s **retencí hlenu → opakované infekce** (bronchitidy) → **zhoršení bronchiektázie**

Obecné mechanismy vzniku

1. slabost bronchiální stěny (chyběním strukturálních proteinů, chyběním elastinu, zánětlivými destrukčními změnami)
2. zvýšený intraluminální tlak
3. vnější tah
4. ciliární dysfunkce

Etiologie a patogeneze

A) VROZENÉ:

1. **Williamsův-Campbellův sy** = vrozená méněcennost bronchiálních chrupavek
2. **Tracheobronchomegalie** = atrofie elastických a svalových vláken

B) ZÍSKANÉ (**idiopatické** (**až 50 %!** - častěji u nekuřáků!) / v **důsledku jiné nemoci**):

1. NEJČASTĚJŠÍ **komplikace respiračních zánětů** (lokalizované bronchiektáze): **pneumonie, AB, CHOPN, TBC…**
2. u **CF**
3. u **kolagenóz:** RA, SLE, Sjögrenův sy
4. u **ciliární dysfunkce** z různých příčin (často současně rhinitis chronica s polypy, sinusitidy)
5. u **imunodeficitů:** AIDS, deficit IgA a IgG, dysfunkce granulocytů, deficit α1-antitrypsinu
6. u **IBD (nespecifických střevních zánětů)**: Crohnova choroba, UC + také u **celiakie**

Klinický obraz

- vrozené se projevují časněji, získané jsou déle asymptomatické
- u tzv. suchých bronchiektázií (v horních lalocích) je stav dobrý s minimální expektorací sputa

1. RECIDIVUJÍCÍ INFEKČNÍ BRONCHITIDY

2. produktivní kašel s expektorací **velkého množství** sputa (nad 100ml – tzv. bronchorea)

- kašel reaguje na **změnu polohy**
- sputum je **zapáchající**

3. někdy **hemoptýza**

4. dušnost

5. celkové příznaky: slabost, únava, anorexie, ↓hm., anémie, porucha vývoje u dětí

Komplikace

a) recidivující pneumonie, pleuritidy až tzv. **bronchiální sepse**

b) prekapilární plicní hypertenze a **cor pulmonale**

Diagnostika

1. Anamnéza častý respiračních infektů a purulentní expektorace

2. Fyzikální vyšetření – přízvučné **vlhké chrůpky**

3. RTG – zvýrazněná peribronchiální kresba

4. HRCT (stěžejní) – nález rozšířených bronchů, často noduly (obraz pučícího stromu)

5. Funkční vyšetření plic – v pokročilých stádiích nález **obstrukční poruchy**

6. Laboratoř - ↑FW, leukocytóza, ↑CRP

7. Mikrobiologie – při exacerbaci (je nutno zvážit, zda jde pouze o kolonizaci nebo etiologické agens)

8. Imunologické/genetické vyšetření – hl. v mladším věku

9. Nazální nebo **bronchiální biopsie** – **při podezření na ciliární dysfunkci**

Terapie

1. Základní pravidlo je: u každé infekce DCD nasazení **ŠIROKOSPEKTRÉHO ATB** v dostatečné dávce a po dostatečnou dobu **(průměrně 3 týdny)** → s případnou úpravou dle kultivace
- profylaktické podávání (kromě CF a velmi komplikovaných bronchiektázií – tam ANO) není jednoznačně prokázáno
2. Mukolytika: ambroxol, N-acetylcystein, erdostein, bromhexin, alfa-dornáza u CF
3. Expektorancia: guaifenesin
- často nebulizačně
4. bronchodilatancia - LABA nebo **LAMA**
5. dechová rehabilitace
- profylaxe očkování
- krajní řešení: bronchoskopická toaleta s odsátím hlenu, chirurgická resekce, transplantace plic

2. Cystická fibróza

Etiopatogeneze

CF je vrozené **AR** dědičné onemocnění, které je způsobeno **mutacemi genu CFTR** (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) = gen kódující **chloridový kanál**
- nejčastějším typem mutace je **deltaF508** (delta = delece, F = Phenylalanin, 508 = 508. AMK), ale mutací je mnoho
patogeneze: kvůli nefunkčnosti Cl^- kanálu, který zajišťuje **eflux Cl^- do lumen bronchů** se Cl^- hromadí v ICT → tím se zvyšuje elektrochemický gradient pro Na^+ → dochází ke **zvýšenému influxu Na^+**, a protože sodík táhne vodu → **VZNIKÁ HUSTÝ A VAZKÝ HLEN**, který stagnuje v DC → **1. zvyšuje intraluminální tlak**
2. vytváří prostředí pro množení bakterií
- v potních žlázách zajišťuje CFTR influx Cl^- → Cl^- se hromadí v lumen → **slaný pot**

↓↓↓↓↓ zbytek otázky z otázek z pediatrie ↓↓↓↓↓

CYSTICKÁ FIBRÓZA
=nejčastější **AR** onemocnění evropské populace.
-incidence je asi 1:2500
-onemocnění spočívá v poruše funkce **CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator**, vyvolanou mutací CFTR genu kódující CFTR.
-gen je lokalizovaný na dlouhém raménku **7.**chromozomu a skládá se z **27 exonů**
-bylo nalezeno více jak **1600 mutací** tohoto genu, dělí se na 5 tříd :
-mutace 1.-3.třídy se pokládají za **těžké** a jsou provázené insuficiencí zevní sekrece pankreatu
-mutace 4.-5.třídy mohou mít zachovalou zevní sekreci pankreatu, často hraniční hodnotou koncentrace soli v potu, někdy i mužskou plodností.
-CFTR je protein, který funguje jako **chloridový kanál** na apikální membráně buněk. Při jeho poruše dochází k poruše sekrece Cl a HCO3- (hydrogen uhličitanu) a zvyšuje se tím absorbce Na -> a H20.
(Na kůži zase nemůže být Cl reabsorbovaný -> slané děti)
- v 90 % případů je příčinou úmrtí postižení DC

CF je MULTIORGÁNOVÉ ONEMOCNĚNÍ !
1)DÝCHACÍ CESTY
- v 1. roce obvykle jako **chronická bronchiolitida,** později jako **recidivující infekce DCD a pneumonie** (s postupně stále kratším obdobím remise)
-> chronické změny vedou ke vzniku (BÉĎA) – bronchiektázie, emfyzematózní buly, atelektázy, destrukce plicního parenchymu (vede k hypoxické plicní vazkonstrikci → **cor pulmonale**)
-P je kolonizovaný/chronicky infikovaný mikroby typickými pro CF: St.aureus (včetně MRSA), H.influenza, **Pseudomonas aeruginosa,** Stenotrophomonas maltophila, Burkholderia cepacia (ta je často multirezistentní)- více jak 17 druhů (nepříznivě ovlivňuje průběh CF, může vyvolat **cepacia syndrom**, který ve vysokém % vede v krátké době ke smrti), dále pak mykózy – Aspergillus fumigatus.
- až ve 40 % za infekcí DC však stojí buď izolovaně **viry (Influenza virus A, B, RSV, parainfluenza, adenoviry, rhinoviry)** nebo **viry s bakteriální superinfekcí**

V KO vede chronické postižení respiračního systému k: **chronicky progredující dušnosti, expektorace hlenohnisavého sputa, kašel vede k nespavosti, paličkovité prsty, soudkovitý hrudník**, zprvu **obstrukční** později **kombinovaná porucha ventilace**

INFEKCE DÝCHACÍCH CEST
-léčba je jedna z nejvýznamějších složek léčby CF
-ATB se musí podat, jakmile se v sekretu DC zjistí patogen nebo při sebemenší známce infekce.
-EXACERBACE RESPIRAČNÍ INFEKCE se projeví:
- tachykardie, zvýšené trvání a intenzita kašle, produkce sputa a změna jeho barvy, omezenná výkonnost, zhoršení celkového stavu: únava, slabost, zvýšená teplota, zhoršená chuť k jídlu, dušnost, zatahování pomocných dýchacích svalů, tachypnoe, chropy, hyperinflace, horečka, úbytek váhy
-laboratoř – leukocytóza, zvýšené CRP, pokles pO2/ zvýšení pCO2
-na RTG změny – nové infiltrace, zvýšená vzdušnost
->10% pokles FEV (jednovteřinová vitální kapacita)
-prevencí je samozřejmě očkování – určitě i každoročně na chřipku

KOMPLIKACE V RESPIRAČNÍM SYSTÉMU:
-OPAKOVANÉ SINUSITIDY, NOSNÍ POLYPY
- ALERGICKÁ BRONCHOPULMONÁLNÍ ASPERGILÓZA
-PNEUMOTHORAX (obvykle po prasknutí emfyzematózní buly) -pláštový (<20% vzduchu v hemithoraxu) – klinicky němý/mírná dušnost
-konzervativní terapie -> hospitalizace + sledování
-rozsáhlý – náhle vzniklá bolest na hrudníku vystřelující do ramene, dušnost
-nutná hrudní drenáž a sání
-při recidivách nutná chemická/chirurgická PLEURODÉZA (srůsty vedoucí k zániku pleulární dutiny)
-malý -drén (přerušit fyzioterapii, pokud se dělá chirurgický výkon- nutné rehabilitovat co nejdříve)
-HEMOPTÝZA – vzniká rupturou bronchiálního arterií/cév v granulační tkání zánětem změněné tkáně
-masivní >300 ml krve/24 hodin nebo opakované ztráty 100 ml/den v rozmezí až týden
-u menších dětí jsou významné ještě menší ztráty
T: hospitalizace, indukuje se i.v.podávání ATB, vysadí se léky, které by mohlo krvácení zpsůbit, nepodává se nic inhalačně, při případném koagulačních defektů se podává vit K/ zmražená plazma/ specifické faktory.
-dává se VAZOPRESIN s vazokonstrikčním účinkem
-dávají se antifibrinolytika – kyselina paraaminobenzoová/ tranexamová
-bronchoskopicky se dělá balónková tamponáda, v indikovaných případech se dělá embolizace krvácející arterie

-**HYPOXICKÁ RESPIRAČNÍ INSUFICIENCE** (parciální)-> hypoxie vede ke vazokonstrikci plicních cév -> plicní hypertenze -> COR PULMONALE –> selhání
-**HYPERKAPNICKÁ RESPIRAČNÍ INSUFICIENCE** (globální) – při exacerbacích infekcí/ při vzniku kompliakaci jako je PNO/hemoptýza
Respirační selhání se projevuje : dušnost, zhoršení kašle, nechutenství, bolesti hlavy, somnolence
T: léčba základního onemocnění, oxygenoterapie, případně ventilační podpora
(Opakované exacerbace CF -> vedou k respiračním selhání, který je hlavní příčinou úmrtí dětí s CF)

2)TRÁVICÍ ÚSTROJÍV trávicím ústrojí dochází k zahušťování střevního obsahu s možnými důsledky:
-**MEKÓNIOVÝ ILEUS (cca u 10 – 20 % novorozenců s CF) –** NPB novorozenců – KO: do 48 hod. po porodu **zvracení s příměsí žluči, nafouknutí bříška, pozdní odchod mekonia.**
- **INSUFICIENCE ZEVNÍHO PANKREATU → NEPROSPÍVÁNÍ KVŮLI MALABSORPCI** (z poruchy trávení tuků a proteinů)
- patogeneze: **obstrukce pankreatických vývodů → pankreatitida a destrukce acinů → fibrotizace pankreatu**
KO: steatorrhea, meteorismus (velké vzdemuté bříško), **bolesti břicha, malnutricie s hubnutím, hypalbuminémie, anémie, příznaky hypovitaminózy A, D, E, K**
- někdy **DM** (uplatňuje se jak ↓INZ, tak i ↑INZ rezistence) → zhoršuje plicní fce a zvyšuje mortalitu
- dg.: **oGTT** nebo **glykémie na lačno** nad 7,0 mmol/l alespoň při **2 měřeních** nebo **glykémie na lačno** nad 7,0 mmol/l + **postprandiální glykémie** nad 11,0 mmol/l
- častější **GER, GASTRITIDA** i **VCHGD**

3) ŽLUČOVÉ CESTY A JÁTRA → ↑viskozita žluče → obstrukce žlučových cest
CHOLELITIÁZA
STENÓZA DUCTUS CHOLEDOCHUS → bolest břicha, cholestatický ikterus, cholangitida,
BILIÁRNÍ CIRHÓZA (cirhóza jater je **3. nejčastější příčina úmrtí u P s CF!)**
dg.: ↑JT (hl. ALP, GGT), USG břicha

4) u muže obstrukce VAS DEFERENS -> **OBSTRUKČNÍ AZOOSPERMIE**
(-existuje i jako důvod neplodnosti u žen -> vazký sekret ucpe vejcovody).

5) **NADMĚRNÉ ZTRÁTY SOLÍ** hl. při ↑ pocení
→ hyponatremická dehydratace, šok z horka (zákaz saunování a vystavování se vysokým teplotám)

*5)**ONEMOCNĚNÍ LEDVIN** -> vzácně (vyšší riziko tvorby kamenů, vyskytuje se i amyloidóza), podávání nefrotoxických léků může vést k renálním selhání – proto nutné sledovat i renální funkce.*
*7)**OSTEOPENIE a OSTEOPORÓZY** – zvýšené riziko fraktur (T: výživa,bisfosfonáty)*
*8)**ARTROPATIE** – vysvětluje se jako projev autoimunity, bolest postihuje většinou velké klouby*
*-jedním z projevů je **HYPERTROFICKÁ PLICNÍ OSTEOARTROPATIE***
-paličkovité prsty + periostititda dlouhých kostí
*9)**PORUCHA STAVU VÝŽIVY** -> proteinová a energetický malnutrice -> NEPROSPÍVÁNÍ*
-HYPOPROTEINÉMIE s EDÉMY
-KOMPLIAKACE DEFICITU VITAMÍNŮ
11)SYNDROM ZTRÁTY SOLI
-AKUTNÍ ZTRÁTA SOLI -> hyponatremická dehydratace -> šok z horka
-CHRONICKÁ METABOLICKÁ ALKALÓZA s hypokalémií
-SLANÁ CHUŤ POTU
11)ABNORMÁLNÍ IMUNOLOGICKÉ NÁLEZY, DILATAČNÍ KARDIOMYOPATIE, ANÉMIE…..

PREVENCE
1)**PRIMÁRNÍ** – vyšetření nosičství, vyšetření partnerů před asistovanou reprodukcí
2)**SEKUDNÁRNÍ** -prenatální diagnostika v rodinách s nemocí

DIAGNOSTIKA

1)NOVOROZENECKÝ SCREENING
-u novorozenců nebývají (mimo mekoniové ileum) většinou žádné klinické projevy nápadné -> proto součástí celoplošného novorozeneckého screeningu
-STANOVUJE SE HLADINA **IMUNOREAKTIVNÍHO TRYPSINOGENU** (IRT), ze suché kapky, která se novorozenci odebírá mezí 48-72 h po narození
-pokud je hladina IRT zvýšená, zjišťuje se z téže kapky i mutace CFTR genu
-případná diagnóza se potvrdí POTNÍM TESTEM

2)POTNÍ TEST – vyšetření chloridů v potu = zlatý standart diagnostiky
-stimulace pocení pomocí PILOKARPINOVÉ IONTOFORÉZY
-SBĚR potu pomocí filtračního papíru

-chemická analýza koncentrace chloridů TITRAČNÍ METODOU.
-dělá se 2x -> pokud je větší jak **>60 mmol/l** – svědčí pro CF, **30-59 mmol/l** – hraniční (atypie), **<30 normální**

3)MOLEKULÁRNĚ- GENETICKÉ VYŠETŘENÍ -> pátrá se po 2 mutacích (genu CFTR) – jedna mutace genu je na chromozomu matky a druhá mutace je na chromozomu otce.

4)PRŮKAZ INSUFICINECE ZEVNÍ SEKRECE PANKREATU
-není nutný pro diagnostiku, je ale nutný pro rozhodnutí zavedení substituční terapie pankreatických enzymů
-**STANOVUJE SE KONCENTRACE ELASTÁZY (enzym pankreatu) VE VZORKU STOLICE → je-li nízká, svědčí to pro insuf. pankreatu !**
(-dala by se i stanovit koncentrace vitamínu E v krvi)

5)POMOCNÉ VYŠETŘOVACÍ METODY:
PŘI KAŽDÉ AMBULANTNÍ KONTROLE – pulsní oxymetrie, mikrobiologické vyšetření sputa, antropologického vyšetření, spirometrie (FEV, měření maximálních výdechových rychlostí v nižších objemových polohách plic MEF 25 a 50).
1x ROČNĚ :
-RTG plic (popřípadě HRCT), KO a diferenciál, koagulační status, biochemické vyšetření (ionty, jaterní a renální funkce, albuminiémie, ADEK vitamíny, CRP, odpady iontů moči), imunologické + Ab proti aspergilům, EKG, ORL, SONO břicha, děti nad 10 let OGTT, kostní denzitometrie, doplnění antropologického vyšetření o tloušťku kožních řas + předozadní průměr hrudníku.
-ukazatele zánětu (FW, CRP, KO) – minimálně 1x za 3 m

TERAPIE
Kvalita a prodlužování věku života nemocného = včasná diagnostika, léčba a pátrání po komplikacich.

Nosné pilíře léčby jsou:
1. péče o dobrou průchodnost dýchacích cest inhalacemi a následnou fyzioterapií (dechová fyzioterapie a pohybové aktivity)
Inhalace - 3x denně po dobu 15 minut pomocí výkoného inhalatoru
A)Amilorid ve FR - působí jako blokator resorbce Na , ale krátkodobý účinek.
B)Hypertonický 3–7% roztok NaCl- poměrně vydatně ředí sputum, má i baktericidní účinky, ale některé pacienty dráždí a může vyvolat i bronchospazmus; před jeho inhalací se doporučuje použít inhalační beta-2 mimetikum.
C)Velmi účinná v případě **hnisavého** sputa je rekombinantní lidská **DNAza – dornáza alfa**
-v purulentním hlenu CF štěpí DNA uvolněnou z rozpadlých polymorfonukleárů a tím zkapalňuje sputum.
~~**D)Mukolytika** - ambroxol, mesnum, acetylcystein- nejsou vhodná k **dlouhodobému** užití.~~
E)Při kolonizace dýchacích cest **Pseudomonas** aeruginosa-inhalační aplikace antibiotika **tobramycin/colistinu.**
D)V případě zvýšené bronchiální reaktivity- inhalací **bronchodilatancií** často v kombinaci s inhalačními **kortikosteroidy**.
Shrnutí : amilorid, hypertonický roztok NaCl, DNAaza, mukolytika, ATB, bronchodilatantia a KS

Následná dechová fyzioterapie má za cíl vyčistit dýchací cesty od naředěného hlenu.
- používají se různé pomůcky : flutter, PEEP masky a další

2. vysokokalorická strava a užívání trávicích enzymů v kapslích,
-Nemocní CF s insuficiencí zevně sekretorické funkce pankreatu musí užívat **před každým jídlem** substituci pankreatických enzymů ve formě **želatinových kapslích - Kreon**
-Strava musí být **vysokokalorická**, na **130–150%** doporučených denních dávek pro běžnou populaci (kvůli nedostatečné resorbce a zvýšenému výdeji energie při práci dýchacích svalů a expektoraci.)
-zastoupeni všech živin včetně vlákniny
-strava musí byt bohatá na **tuky** (až 45%)
-suplementuji se **A D E K a NaCl**
-**probiotika** (kvůli ATB)
-alternativa: sipping, PEG, parenteralni výživa
Shrnutí: vysokokaloricka strava bohatá na tuky, ADEK, suplementace NaCl, probiotika

3. potlačení infekce a zánětu agresivní protizánětlivou antibiotickou léčbou.
- antibiotika se nasazují ihned při prvních známkách infekce a ve vysokých dávkách.
- při každé akutní exacerbaci respirační infekce -**širokospektrá ATB s protistafylokokovým účinkem** (amoxicilin s klavulanátem, cotrimoxazol, cefalosporiny I. a II. generace, doxycyklin)- **vysoké dávky , minimálně na 14 dnů.**
-při záchytu Pseudomonas aeruginosa- **ciprofloxacinem** v kombinaci s inhalací **tobramycinu/kolistinu** (A: **i.v**. betalaktamy v kombinaci s aminoglykosidy)
- NEJVĚTŠÍM strašákem je infekce vyvolaná-**Burkholderia cepacia**, která je na antibiotika téměř rezistentní. ATB se pro ní šetří pro případ **akutní exacerbace respirační infekce;** nutné bývá podávání trojkombinace antibiotik (MEROPENEM, IMIPENEM, PIPERACILIN, COTRIMOXAZOL, CIPROFLOXACIN, CHORAMFENIKOL, CEFTAZIDIM).

-Poměrně časté jsou i infekce mykotické, (Candida spp. a Aspergillus) - nutná léčba antimykotiky.
-pomocná protizánětlivá léčba - azitromycin, ibuprofen, kortikoidy…

HYGIENICKO-EPIDEMIOLOGICKÉ REŽIMY: úzkostná péče o čistotu, dezinfekce pomůcek, neměli by mít nádobí, neměli by ráno chodit na záchod jako druzí, vyhýbat se stojatých vodám,, P s CF by se neměli stýkat ať si nepředávaji patogeny.

4. léčba komplikací.
DM- kontroly glykémie, inzulin
Známky postižení jater: ursodeoxycholová kyselina
Známky osteoporózy: VIT D, Ca, popřípadě bisfosfonáty
Transplantace plic je jedinou léčebnou možností pro pacienty v konečném stadiu progredujícího plicního onemocnění.

5.Psychosocialni podpora-Klub nemocných CF, Spolek solnička
6.Novinky v léčbě

První možnosti kauzální léčby přinášejí tzv. **potenciátory a korektory defektního CFTR proteinu**-> zvyšují omezené otevírání CFTR kanálu pro chloridové ionty nebo které upravují chybu ve vycestování špatně nařasené bílkoviny CFTR směrem k buněčné membráně.
Ivacaftor - potenciator
Lumacafotr- korektor
(Iva a Lumír šli na kávu)

Ve vývoji **Atalauren** (A ta Laura se k nim přidala) -zaměřený na premature stop codon mutaci - která způsobí předčasně ukončení translace proteinu CFTR.

PROGNÓZA
- P se dnes dožívají průměrně 44 let
- (Zajímavost - nejdéle žijící žena s CF se dožila 86 let - opravdu raritní)
- Většinou umírají na respirační komplikace
- závisí na diagnostice, léčbě, compliance, a typu orgánové postižení.

Ze cvika:
- *nejčastější mutace F508 delta*

U nás mají modulátory asi ½ P - je jen pro některé mutace

48. Pneumothorax – diagnostika a terapie

Definice

PNO je označení pro přítomnost volného vzduchu v interpleurálním prostoru. To vede ke zrušení podtlaku, čímž dochází ke kolapsu plíce.

Patofyziologie

v pleurální dutině je normálně podtlak, který je nezbytný pro **zachování rozepnuté plíce** → při průniku vzduchu (ať už ze vnějšího prostředí nebo z DC či plic) do pleurální dutiny se **pleurální tlak vyrovávnává s tlakem atmosférickým** → důsledkem je **kolaps plíce směrem k hilu** + **akutní vazokonstrikce arterií** (v kolabované plíci), což vede k **přesměrování oběhu do zdravé plíce** – zdravá plíce přijímá **celý dechový objem** (na to je zapotřebí větších tlakových změn a tím i větší práce dýchacích svalů – proto se rozvíjí **dušnost**)pozn. plíce nekolabuje vždy celá, záleží na vel. defektu, srůstech

Rozdělení

Podle původu vzduchu

A) Vnitřní

B) Vnější

Podle toho zda komunikuje

1. Uzavřený = vzduch tam vnikl jednorázově

2. Otevřený = přetrvávající komunikace → u velké komunikace (větší než otvor mezi hlasivkami) hrozí expiračně-inspirační střižný posun mezihrudí

Podle mechanického chování

1. Prostý

2. Tenzní = ventilový = vzduch je v inspiriu nasáván, ale v expiriu neodchází → vzniká přetlak → komprese kontralaterální plíce + komprese VCS + posun trachey + komprese pravé síně → ↓SV → ↑TF ↓TK → srdeční zástava (ve formě PEA (Pulsless Electrical Activity))

Etiologie

1. Traumatický – **fraktura žeber, perforace hrudní stěny, poranění průdušek**, poranění jícnu

2. Iatrogenní – **CŽK, mechanická venitlace** (barotrauma), **hrudní punkce,** trasparietální/transbronchiální **biopsie, akupunktura, opich páteře**

2. Spontánní

2a) Primární spontánní PNO = u jinak zdravého jedince, typicky u vysokého **mladého muže**, někdy +RA - často recidivuje

2b) Sekundární spontánní PNO:

1. **CHOPN**
2. **CF**
3. **AB**
4. **tumory a metastázy plic**
5. **sarkoidóza**
6. Marfranův sy, Ehlers-Danlosův sy
7. polymyozitida, dermatomyozitida
8. aspirace cizího tělesa
9. nekrotizující pneumonie, pneumocystová pn., chemická pn.

Klinický obraz

- závisí na typu a rozsahu, fčním stavu plic, komorbiditách, věku
- od asymptomatického po fatální průběh (tenzní PNO, oboustranný PNO)

1. DUŠNOST

2. unilat. pleurální BOLEST

3. SUCHÝ KAŠEL

4. někdy pneumomediastinum a podkožní emfyzém

Diagnostika

1. anamnéza – úraz, aspiriace cizího tělesa (i s časovým odstupem), nemoci plic (CHOPN, CF, AB, tu), kouření, +RA
2. fyzikální vyš. – unilat. neslyšné dýchání + hypersonorní až bubínkový poklep + u levostranného oslabené srdeční ozvy + oslabené hrudní chvění
známky tenzního PNO = ↑TF, ↓TK, ↑náplň krčních žil, vzácně podkožní emfyzém
3. RTG = linie pleury, cévní kresba ostře končící u linie pleury, zvýšená transparence hemithoraxu → nepomůže-li → **CT**
4. Laboratoř: u mladých osob (s panlobulárním plicním emfyzémem) → vyšetření hladiny **α1-antitrypsinu**
5. Bronchoskopie – pro vyloučení perforace DC, pro určení onemocnění

Terapie

Od nejkonzervativnějších k nejradikálnějším:
1. klidový režim + **vysokoprůtokový (10 – 15 l/min) O_2 – to i u NORMOOXEMICKÉHO P!**
2. jednorázová jehlová aspirace vzduchu
3. hrudní drenáž s pasivním/aktivním sáním + někdy **5g talku** či **Heimlichova chlopeň**
4. torakoskopie + 5 – 10 g talku
5. VATS = Video Asistovaná ThorakoSkopie s abrazí pleury či **parciální pleurektomie/bulektomie**
6. resekce plíce (torakotomie)

49. Plicní onemocnění v souvislosti s pracovním prostředím a vnějšími vlivy

= mezi tyto choroby můžeme zařadit **EAA = Exogenní alergickou alveolitidu** (viz. ot. 34A) a **Pneumokoniózy**

Pneumokoniózy

Definice

= skupina (většinou profesionálních) **restrikčních** chorob plic způsobených **dlouhodobou inhalací anorganických prachových částic**, na které reagují **imunokompetentní bb. zánětem** a tím dochází k různému stupni **intersticiálního plicního procesu (**různému stupni **intersticiálního postižení plic).**

nejčastější: **Silikóza**
Azbestóza
Pneumokonióza uhlokopů
Berylióza, talkóza a pneumokonióza při inhalaci těžkých kovů

Epidemiologie

- incidence i prevalence klesá; u nás se s pneumokoniózou setkáváme spíš zřídka

Klinický obraz

společným rysem je obvykle (jako KO IPF): **progredující námahová dušnost**, **kašel** často zprvu **suchý** poté **produktivní**, celkové příznaky (**únava, ↓hm.**)
Komplikace – pozdním projevem je: plicní fibróza → respirační insuficience s **cyanózou + cor pulmonale chronicum + paličkovité prsty + krepitus nad bazemi** + **↑náchylnost k pneumoniím** včetně TBC

Diagnostika

v diagnostice je stěžejní **klinický obraz, pracovní anamnéza, radiologický nález** (RTG, HRCT), **funkční vyšetření plic** (obraz restrikční choroby plic) a event. **BAL** (nález anorganických částic), biopsie většinou není nutná

Terapie

- je dost **omezená**
- základem je elimance expozice fibrogennímu prachu
- v terapii se uplatňuje: **dechová rehabilitace, časná léčba respiračních infektů,** je-li indikována tak i **DDOT** (Dlouhodobá Domácí Oxygeno Terapie), později **transplantace plic**

1. Silikóza (závažná)

etiologie: dlouhodobá (obvykle nad 10 let) inhalace prachu s **SiO_2 (oxidem křemičitým)** – př. **kamenící, sochaři, brusiči, skláři, horníci**
KO: a) akutní forma – kašel, dušnost, bolest na hrudi
b) chronická forma – viz výše
a) prostá silikóza – RTG nález drobných uzlíků s maximem horních lalocích + zvětšení plicních hilů se ***skořápkovitými kalcifikacemi***
b) komplikovaná silikóza – RTG nález větších uzlů až masivní fibróza + emfyzém v okolí

2. Azbestóza (závažná)

etiologie: inhalace vláken **azbestu** – př. těžba azbestu, zpracování azbestu – izolační materiály
- je zde VELMI DLOUHÁ DOBA od expozicie k manifestaci: **20 – 30 let!**
komplikace: maligní mezoteliom pleury, bronchogenní ca, benigní postižení pleury, plicní fibróza
radiologický nález je podobný IPF = Idiopatické plicní fibróze

3. Uhlokopská pneumokonióza (dobrá prognóza) = závažnější forma antrakózy (ta je většinou asymptomatická)

vzniká po **inhalaci uhelného prachu** (horníci) → na rozdíl od předchozích obvykle **NEVEDE K PLICNÍ FIBRÓZE**
- obvykle se u nich setkáváme s **chronickou bronchitidou**
typickým RTG nálezem: četné okrouhlé stíny s maximem v horních plicních polích
Caplanův sy = koincidence **uhlokopské pneumokoniózy** a **RA** (s pozitivním revmatoidním faktorem)

50. Maligní nádory plic a průdušek

Obecná charakteristika

- maligní nádory plic můžeme rozdělit na **primární** a **sekundární** (metastázy)
- nejpočetnější skupinu primárních nádorů zastupují **bronchogenní ca** = nádory průdušek i plicního parenchymu, dalším primárním tu je např. **karcinoid**
- do plic nejčastěji metastazují: **ca prsu, GITu, ledvin, štítné žlázy, hlavy a krku, plic,** lymfomy, sarkomy

Epidemiologie bronchogenního ca

- **nejčastější příčina úmrtí na malignitu** u nás i ve světě
  ← nejčastěji je diagnostikován až ve **stádiu IV = vzdálené meta** (inoperabilní)
- 1. nemelanomové kožní ZN → 2. ZN prostaty / ZN prsu → 3. ZN kolorekta → **4. ZN plic**
- nejčastěji diagnostikován mezi **55. až 80. rokem**
- **častější výskyt u mužů** (což koreluje s jejich prevalencí kuřáků v mužské populaci)
- u **žen rapidní nárůst**
- v ČR se zavádí **screeningový program na ca plic**: spirometrie a následně LDCT (Low-Dose CT) u mužů a žen mezi 55-75 lety, kteří jsou kuřáci (nebo v posledních 15 letech byli kuřáci) s alespoň 20 balíčkoroky.

Rozdělení – UMĚT!

bronchogenní ca dělíme (dle biologických vlastností) na **2 základní skupiny:**

1. malobuněčný bronchogenní ca (SCLC) (**ovískový, kulatobuněčný, vřetenobuněčný**) – **15 %**
- roste **rychle** a časně **metastazuje** (což omezuje chir. terapii)
- obvykle **citlivý** k **ChT a RT**
- je lokalizován **centrálně!**
- bývá **hormonálně aktivní**

2. nemalobuněčný bronchogenní ca (NSCLC) – **85 %**
- roste (oproti SCLC) **pomaleji** (proto příznivý pro chir. terapii)
- obvykle (oproti SCLC) **méně citlivý** k **ChT a RT**

a) spinocelulární (35 %)
- lokalizovaný typicky **centrálně** (při bifurkaci segmentálních bronchů)
- má tendenci **uzavírat bronchus** + **invadovat** do přilehlé **plicní tkáně** a do **mediastinálních LU**

b) adenoca (30 %)
- lokalizovaný typicky **periferně** (bez souvislosti s bronchy)
- lokalizovaný často v **terénu předchozího onemocnění** (TBC, fibróza, pneumokoniózy – někdy jako ca v jizvě)
- nejčastější typ u **NEKUŘÁKŮ!** (adenoca je taky častější u ženy než u mužů)
- může postihovat **pleuru**

c) velkobuněčný (15%)
- lokalizovaný typicky **periferně**, často **nekrotizuje**, málo diferencovaný

Etiologie a RF

endogenní příčiny: zvýšená aktivita CYP450 → způsobuje zvýšenou tvorbu kancerogenů z cigaretového kouře
dále se mohou uplatňovat **snížená aktivita antioxidačních mechanismů** či **mutace tumor-supresorového genu p53** a další mutace

exogenní příčiny: **kouření** (aktivní i pasivní), **radon** (např. proniká jako plyn z nevhodných stavebních materiálů), **azbest** (a jiné těžké kovy), **ionizující záření**

Klinický obraz

- nejsou **žádné časné příznaky** – tzn. rozvoj **PŘÍZNAKŮ** je obvykle spjat s **ca v POKROČILÉM STÁDIU**!

a) plicní příznaky:

počáteční:
1. **nový déletrvající kašel (3-4 týdny)** či **změna charakteru chronického kašle** (↑frekvence, intenzita)
2. **hemoptýza** (když ca invaduje cévu),
3. **opakované pneumonie** (když ca zúžuje bronchus)

pokročilé:
1. **dušnost**
2. **dysfagie**
3. **bolest na hrudi** (když ca invaduje do pleury/svalstva/žeber/kůže)
4. **chrapot** (poškození n. laryngeus recurrens)
5. **sy HDŽ =** ↑**náplň krčních žil** + později **otok krku a obličeje** (*Stokesův límec*)

6. u *Pancoastova tu* (nádor apexu): **sy horní hrudní apertury = kruté bolesti HK** (z útlaku plexus brachialis) nebo **Hornerova trias = mióza, ptóza, enoftalmus**

b) metastatické příznaky:
CNS: **neurologické/psychické poruchy**
Skelet: **bolesti/patologické fraktury**
KD: **anémie**
meta do jater (sice časté) ale bývají klinicky němé

c) paraneoplastické příznaky (velmi časté):
- **hyperCa^{2+}** + **hypofosfatemie** (ektopická produkce PTH)
- **hypoNa^{+}** (ektopická produkce ADH)
- **Cushingův sy** (ektopická produkce ACTH) = malobuněčný ca!
- dermatomyositidy, periferní neuropatie, tromboflebitis migrans

Diagnostika

- podezření vznášíme na základě **anamnézy, fyzikálního vyš., zobrazovacích metod**, ale definitivní dg. stanovujeme až na základě **histologického** či **cytologického** vyšetření (před provedením invazivního vyš. musíme stanovit, zda je P vůbec léčitelný)

fyzikální vyš.: - často normální, jindy **oslabené dýchání, zkrácený poklep** (= známky výpotku), **chrupky**
- **vyšetřit LU** (nadklíčkové, SCM, v axile) a **játra**

RTG hrudníku: - obvykle **zastínění v parenchymu/centrálně v hilu**, **rozšíření mediastina**, **pleurální výpotek**…
CT hrudníku s KL: - **stanovení rozsahu** (T), **zvětšení LU** (ale nevíme zda reaktivní či metastatické)
PET/CT: - pro stanovení N a M stagingu
MR: - při alergii na KL u CT + lepší pro Pancoastův tu a pro posouzení prorůstání do hrudní stěny

pro stanovení rozsahu (**stagingu**):
USG břicha (při nejasnostech CT břicha), **scinti skeletu**, **CT/**lépe **MR mozku**, **sternální punkce/trepanobiopsie**

pro definitivní dg. - stanovení **typingu** a **gradingu**:
bronchoskopie (klíšťkami k histologii či kartáčkem nebo BAL k cytologii) (lze provést kryobiopsii) + makroskopicky zhodnotíme stav DC
VATS = videoasistovaná torakoskopie s biopsií
mediastinoskopie
cílená transparietální biopsie
torakotomie (poslední možnost)
~~cytologické vyšetření sputa~~ (je málo výtěžné, max. u starších, kteří nemohou podstoupit invazivní výkony)

Staging nádorů plic

st. I: T1-T2, ale N0 a M0 → u NSCLC má chirurgická terapie **kurativní efekt**
st. II: T1-T2 a **N1** (postižení uzlin **ipsilaterálně**)
st. IIIa: T3 a **N0** nebo **T1-T3** a **N2** → pneumektomie
st. IIIb: T4 nebo T1-T4 a **N3** → inoperabilní
st. IV: vzdálené metastázy → inoperabilní

Terapie

- závisí na: celkovém stavu P, jeho komorbiditách, dle stagingu, typingu a gradingu a expresi některých molekul

A) terapie SCLC

→ bez léčby má medián **1,5 – 3 měsíce**! s léčbou (dle rozsahu onemocnění) cca **0,5 – 2,5 roku!**
zjednodušená klasifikace:
a) Limited disease (ohraničení na 1 plicní křídlo) – obvykle kombinace ChT a RT
b) Extensive disease (všechny ostatní)
1. Chirurgická jen vzácně (kvůli rychlému růstu a časným metastázám) a pokud, tak vždy je doplněna o systémovou
2. ChT (základ) 1. linie: **cisplatina/karboplatina** + **eteposid** + někdy ifosfamid → **téměř vždy (95%) dojde k relapsu!**
2. linie: nastupuje při rezistenci na léčbu 1. linie nebo při progresi do 3 měsíců (jinak zase léky 1. linie)
3. RT (u některých i **preventivní ozáření mozku**)

B) terapie NSCLC

Ia: chirurgická resekce, žádná další léčba → většina P se dožije 5 let
Ib – IIIa: chirurgická resekce + adjuvantní ChT
IIIb: inoperabilní stádium, naděje na úplné vyléčení je malá (ChT a RT vede ke zmenšení nádoru)
IV: paliativní systémová ChT/RT ke zmírnění symptomů
biologická léčba: **inhibitory TK** (erlotinib, gefitinib)
monoklonální Ab proti R pro VEGF (**bevacizumab**)

Karcinoid

= maligní neuroendokrinní tu, tvoří max 2% tu plic.
- nejčastěji je nacházen v **plicích** a **GITu**
- mohou být nízce-, středně- i vysoce maligní
- mohou být zdrojem **ACTH, serotoninu** → uvolnění serotoninu (a jiných vazoaktivních l.) z metastáz v játrech → karcinoidový sy = flush, průjem, bronchospazmus, postižení pravostranných chlopní a tím i pravého srdce
- diagnostika obdobná
- terapie chirurgická, u pokročilých **ChT** a **hormonální T**

51. Onemocnění pleury a mediastina - Výpotek, chylothorax; hemothorax, fibrothorax

1. Pleuritida

= zánět pleurálního prostoru z **infekčních** či **neinfekčních** příčin
→ pleuritida je provázena **↑tvorbou** a **↓resorpcí** pleurální tekutiny → **pleurální výpotek**

etiologie: **infekční** – nejčastěji jako **komplikace pneumonie**, méně **potraumaticky, poOP**
neinfekční (vzácné) – kolagenózy a vaskulitidy, možná poOP?

KO: **ostrá bodavá pleurální bolest** (bolest limituje hloubku dýchání → proto mělké tachypnoe → dušnost), **tachypnoe, suchý kašel, zhoršené dýchání při námaze** + příznaky základního onemocnění (pneumonie)

komplikace: rozvoj **empyému** → po ústupu příznaků pneumonie nastává opětovné zhoršení → **horečky, schvácenost** + plicní příznaky

průběh pleuritidy: **exsudativní fáze** → **fibrinopurulentní** → **organizující** (může skončit fibrothoraxem)

diagnostika: **fyzikální vyš.** (oslabené dýchání, zkrácený poklep, pleurální třecí šelest), **laboratoř** (KO; ↑FW, CRP, prokalciton), **RTG (**otupělý kostofrenický úhel, **zánětlivé výpotky** – kraniálně konvexní **vs. nezánětlivé** – více horizontální)**, USG**, **CT** (pro odlišení **abscesu/empyému/nádoru pleury**)
pleurální punkce + vyšetření punktátu – **biochemicky** (pH, LD, glukóza a leu), **mikrobiologicky** (jen 50% infekčních výpotků má pozitivní kultivaci, proto je důležité biochemické vyšetření!), **cytologicky+diff.**

terapie: **a) nekomplikovaný parapneumotický výpotek** = ATB systémově
b) komplikovaný parapneumotický výpotek = hrudní drenáž (pod CT či USG kontrolou) s výplachem betadinou;
c) u empyému = **chirurgicky** odstranění empyémových hmot a přilehlé pleury (event. i postižené plíce) **nebo** drenáž s výplachem + aplikace alteplázy (tzv. **pleurolytická terapie**)

2. Pleurální výpotek

= označení pro **nahromadění pleurální tekutiny** nad fyziologické množství, což v praxi znamená **že je pleurální výpotek identifikován zobrazovacími metodami** (obvykle nad 50 – 100ml) (ale už nad 10ml/70kg pacienta se jedná o výpotek)

- dělíme na: **1. Transudát** (chudý na bílkoviny) – nejčastěji: **levostranné SS!, PE,** ostatní příčiny vzácné (**ledvinné**: nefrotický sy, uremie, akutní GN, peritoneální dialýza; **jaterní**: selhávání jater (↓celkové bílk → ↓onkotického tlaku) s portální hypertenzí)

2. Exsudát (bohatý na bílkoviny)-lokální příčiny: **infekční pleuritidy a pneumonie! Maligní výpotek**
vzdálené příčiny: **pankreatitidy, hepatitida, subfrenický absces,** kolagenózy, vaskulitidy

→ levostrané SS 35 %, infekční pleuritidy a pneumonie 30 %, malignity 20%, PE 10%
→ rozlišení mezi transudátem a exudátem provádíme na základě porovnání **pleurální** a **sérové koncentrace celkové bílk.** a **LD = Lightova kritéria**, ale toto kritérium může selhávat (např. při léčbě diuretiky), proto existují i složitější kritéria
→ většina transudátů je **bilat.** (kromě transudátu u jaterního selhání – častěji vpravo)
→ většina exsudátů je **unilat.**

dělení dle rozsahu: **malý** (25 % hemitoraxu), **střední** (25 – 50 % hemitoraxu), **velký** (nad 50 % hemitoraxu)

Tabulka 2. Rozlišení transsudátů a exsudátů

Typ výpotku	Lightova kritéria*			Pomocná kritéria		
	CBV/S	LDV	LDV/S	cholV	cholV/S	albS-V
transsudát	< 0,5	< 2/3 horní hranice v séru	< 0,6	< 1,55 mmol/l	< 0,3	> 12 g/l
exsudát	> 0,5	> 2/3 horní hranice v séru	> 0,6	> 1,55 mmol/l	> 0,3	< 12 g/l

*k určení výpotku jako exsudátu stačí splnění jediného kritéria
CB...celková bílkovina, LD...laktátdehydrogenáza, chol... cholesterol, alb...albumin, V...výpotek, S...sérum, V/S...index, S-V...gradient

u maligního výpotku je LD V/S často > 1

pH 7,4 – 7,55 | Glc ≥ 0,6 g/l | čirý

pH 7,3 – 7,45 | Glc < 0,6 g/l | hnisavý, obláčky/krev

Tabulka 1. Příčiny tvorby pleurálního výpotku	
Transsudáty	• zvýšený hydrostatický tlak (srdeční selhání) • snížený onkotický tlak (těžká hypalbuminémie) • snížený intrapleurální tlak (atelektáza) • transdiafragmatický přesun tekutiny (ascites) • patologická komunikace (urinotorax)
Exsudáty	• zvýšená permeabilita kapilár (pneumonie) • porušená kontinuita cév (hemotorax) • snížená lymfatická drenáž (nádorové postižení lymfatik) • patologická komunikace (pseudocysta pankreatu)

Tabulka 3. Cytologické typy u exsudátů	
lymfocytární	TB pleuritis (mezotelie < 0,5 %), nádory, virové infekce
lymfomezoteliální	nádory
mezoteliální	nádory, plicní embolie
neutrofilní	pneumonie, plicní embolie, traumata, pankreatitida, perforace jícnu
eosinofilní	alergie, parazitární a virové infekce, plicní embolie, trauma, azbest
erytrocytární	nádory, plicní embolie, traumata
maligní	nádory

nádorový výpotek: charakter exsudátu, často hemoragický, někdy extrémně velký, v cytologii nádorové bb.

KO: dušnost, pleurální bolest, suchý kašel (← tyto 2 symptomy jsou výraznější u pleuritidy a méně u transudátů)
- příznaky základního onemocnění (otoky DKK / ↑TT atd…)
- extrémně velké výpotky bývají **nádorové** (útlak VCI)

diagnostika (stejná): nejcitlivější je **USG!** Pokud se nejedná o jasné SS → vždy punkce
pleurální punkce + vyšetření punktátu – **biochemicky** (pH, LD, glukóza a leu), **mikrobiologicky** (jen 50% infekčních výpotků má pozitivní kultivaci, proto je důležité biochemické vyšetření!), **cytologicky+diff.**

Terapie: a) transudát = hl. terapie **příčiny** + terapie **symptomů** (dušnost – oxygenoterapie až morphin) + až pokud se **nedaří odstranit příčinu** – punkce či hrudní drén
b) exudát (viz výše) + u **malignit** aplikace talku = pleurodéza či **abraze pleury s pleurodézou**

3. Chylothorax

= nahromadění **lymfy** v pleurální dutině
příčiny: **lymfomy, poranění** (trauma/iatrogenně) **mízních cév**

4. Hemothorax

= nahromadění **krve**
příčiny: **iatrogenně** – pleurální punkce, CŽK, transparietální biopsie plic, transbronchiální plicní biopsie,
antikoagulancia, koagulopatie
traumaticky
u maligních (př. mezoteliom) výpotků

5. Fibrothorax

= lokalizované nebo difuzní **vazivové ztluštění**
příčiny: **a) následek terapeutické pleurodézy** (aplikace talku, či jiných l. (př. bleomycinu?))
b) stav po: empyému, hemothoraxu, polékově, expozici azbestu, kolagenóze, TBC pleuritidě

52. Onemocnění pleury a mediastina - Nádory pleury; Mediastinální nádory a cysty; Pneumomediastinum a mediastinitis

1. Nádory pleury

- dělíme na **benigní** (velmi vzácné – př. fibrózní nádor (až extrémní rozměry), lipom, fibrom) a **maligní** (nejčastěji maligní mezoteliom) a **primární** a **sekundární** (**MNOHEM ČASTĚJŠÍ)**

Maligní mezoteliom pleury

= jedná se o vzácný, ale **JEDEN Z NEJMALIGNĚJŠÍCH NÁDORŮ VŮBEC!** se špatnou prognózou (obvykle cca 1 rok)
- jeho vznik souvisí většinou s **expozicí azbestu** (vzniká často až po desítkách let), dále se mohou uplatňovat **genetické příčiny** či **onkogenní viry** (SV 40)

KO: **dušnost**, lateralizovaná **pleurální bolest**, **dráždivý kašel** (= příznaky pleuritidy) + subfebrilie, únava, ↓hm. → později bývá až krutá nesnesitelná bolest

diagnostika:
1. **Anamnéza (PA – expozice azbestu** – např. ve zdi (v příčkách ve zdi či ve staré izolaci ve zdi)**)**
2. **Fyzikální vyšetření – obraz pleurálního výpotku**
3. **RTG/CT/USG hrudníku** – nález pleurálního výpotku + **nepravidelné ztluštění pleury**

→ tak jako u většiny výpotků se provede **punkce výpotku** → vyšetříme **vzhled, biochemicky, cytologicky + diff., mikrobiologicky** => maligní v. má charakter **EXSUDÁTU +** bývá **hemoragický:**

Lightova kritéria (pro odlišení transudátu od exsudátu) – exsudát: výpotek bílk/sérová bílk **> 0,5**; výpotek LDH/sérová LDH **> 0,6**

4. **perkutánní biopsie pleury** nebo lépe **torakoskopie**

terapie: základem je **ChT!**
paliativně: **RT**, **pleurodéza** s aplikací talku či bleomycinu intrapleurálně, **pleuroperitoneální shunt**

Sekundární nádory pleury (metastázy do pleury)

nejčastěji u: **bronchogenního ca, ca prsu, maligního lymfomu**
méně u: ca ovaria, maligního melanomu

KO: vychází z **maligního pleurálního výpotku (exudát + často hemoragický)** → dušnost, bolest na hrudi, kašel slabost, únava, anorexie, ↓hm.
→ přítomnost **maligního výpotku** (char. exudátu + hemoragie) **= ŠPATNÁ PROGNÓZA!!!**

diagnostika: stejná + pátrání po primárním tu

terapie:
1. **terapie základní malignity** → aplikací systémové ChT se u 40 % P daří bránit vzniku výpotku
2. **paliativně** – **pleurodéza** (s bleomycinem, talkem, TTC → chem. podráždí → sterilní zánět → srůsty → netvoří se výpotek) nebo **abraze pleury torakoskopicky**

2. Mediastinální nádory

= 90 % všech onemocnění mediastina
- v mediastinu je uloženo: srdce, velké cévy, nervové svazky, jícen, thymus, průdušnice a odstup hlavních bronchů, LU, mezenchymální tkáň, lymfatické cévy

přední: thymus
střední: srdce a velké cévy, trachea a odstupy hlavních bronchů, nn. phrenici
zadní: jícen, ductus thoracicus, nn. vagi

← ze všech těchto orgánů mohou vznikat tumory:

1. **thymom** (přední mediastinum)
2. **tu srdce**
3. **maligní lymfomy**
4. **mezenchymální tu** (sarkomy)
5. **germinální tu (včetně teratomu)**
6. **neurogenní tu** (z nn. intercostales či ganglií a paraganglií SY)

→ většinou se jedná o **maligní tu!**
- mezi **pseudotumory patří:** mediastinální cysty, zvětšené LU (sarkoidóza), nitrohrudní struma (ale může v ní být adenom či ca), aneuryzma aorty, pravostranný oblouk aorty,

Klinický obraz
- se odvíjí podle umístění tumoru:
1. přední mediastinální sy – sy HDŽ **(↑náplň krčních žil a žil HKK, otok krku (*Stokesův límec*), časté epistaxe**, cefalea/vertigo z městnání mozkových žil, cyanóza: rtů, spojivky, DÚ, kůže na obličeji, krku a HKK)
2. střední mediastinální sy - poruchy dýchání (dušnost, kašel, stridor, pleuritidy, nevzdušnost plic)
- parézy nervů (***recurrens*** – chrapot; ***phrenicus*** – vyšší postavení bránice; ***n. X*** *(to už je ale zadní mediastinum?)* – kašel, dušnost, bradykardie (dráždění) nebo tachykardie (paréza))

3. zadní mediastinální sy – *Hornerova trias* (mióza, ptóza, enoftalmus), *sy horní hrudní apertury?* (bolest HK)
postižení zadního horního mediastina – **postižení trachey**
postižení zadního dolního mediastina – většinou bez klinického projevu

difúzní mediastinální sy = kombinace předchozích

Diagnostika
anamnéza, **RTG** a **CT**, **PET/CT**, angiografie, flebografie, kontrastní RTG jícnu, **TTE + TEE + transbronchiální sono,** MRI, ezofagoskopie, bronchoskopie, mediastinoskopie, torakoskopie

Terapie
a) Thymom – do stádia III **chirurgická**, pak **parciální resekce** (někdy s neoadjuvantní ChT) **+ adjuvantní ChT** nebo **RT**
b) Seminomy – chirurgie (tam kde lze) + **RT** + adjuvantní **ChT**
c) Neseminomy – chirurgie + **ChT**

3. Mediastinitda a pneumomediastinum
Akutní mediastinitida
= závažné onemocnění nejčastěji **infekčního původu**, které vzniká po perforaci dutých orgánů mediastina: **tracheobronchiálního stromu** či **jícnu** (iatrogenně, prorůstajícím tumorem, traumaticky) nebo **šířením ORL zánětů**
- obvykle se jedná o **flegmónu**, méně o **absces**

KO: náhlá **vysoká horečka, třesavka, bolest na hrudi, dušnost, dysfagie, odynofagie, otok krku**, někdy **podkožní emfyzém v oblasti krku = příznak pneumomediastina!**

diagnostika: RTG a CT s kontrastem

terapie: chirurgická drenáž zánětu! pneumomediastinum se nedrénuje, pouze se zajistí otvor! + širokospektrá ATB!

Chronická mediastinitida
- vzácně např. u TBC, sarkoidózy, silikózy, následky RT

53. KOUŘENÍ TABÁKU, RIZIKA, TERAPIE, PREVENCE

Obecné kecy na úvod

- Kouření tabáku má škodlivý vliv na celou řadu orgánů lidského organismu a navíc negativně ovlivňuje i nenarozený plod.
- kouření představuje významný medicínský i společenský problém, protože stojí za celou řadou hospitalizací (např. kvůli ICHS) i za celou řadou maligních nádorových onemocnění (třeba bronchogenní karcinom) jejichž léčba je velmi nákladná.

Průnik škodlivin tabákového kouře do organismu

1. First hand smoking = aktivní kouření

2. Second hand smoking = pasivní kouření = vdechování kouře ze zapáleného konce cigarety a z vydechovaného vzduchu kuřáka

- ročně na něj umírá v ČR přes 3 000 lidí

3. Third hand smoking = ulpívání toxických reziduí tabákového kouře na površích → z nich se to alimentárně nebo inhalačně dostává do organismu (např. když si jídlo položím na stůl v místnosti, kde se kouří)

Epidemiologie

Dle průzkumů SZÚ a MZČR kuřáků, kteří kouří alespoň **1x denně, za posledních 10 let UBÝVÁ,** také se zlepšuje informovanost veřejnosti o škodlivosti kouření.

Denně kouří cca 22 % mužů a 13 % žen

Na následky kouření ročně zemře asi 18 000 Čechů, nejvíce na nádory a onemocnění KVS

Rizika

- ***rakovina*** – nejen plicní nádory ale i nádory dutiny ústní, pankreatu, děložního čípku, ledvin, močového měchýře, střev a konečníku
- ***kardiovaskulární systém*** – urychlení rozvoje aterosklerózy, CMP, IM, ICHDKK
- ***plíce*** – bronchitidy, emfyzém
- ***kůže*** – stárnutí kůže, zhoršení pružnosti pleti, tvorba vrásek, našedlá barva kůže
- ***ostatní nemoci*** – vředová choroba gastroduodena, šedý zákal, poruchy potence, neplodnost u mužů i žen, zhoršené hojení ran

Kouření jako rizikový faktor

1. nádory: **dutiny ústní**
hltanu a **hrtanu**
jícnu
bronchů
plic
prsu
močového měchýře
ledvin
pankreatu

2. neplodnost

3. nemoci dýchacích cest: **CHOPN, chronická bronchitida, asthma, bronchiektázie, choroby plic**

4. KVS – ateroskleróza, AIM,

5. poškozuje oči, zuby, vlasy

V tabákovém kouři bylo odhaleno přes šedesát látek s karcinogenními účinky. Tyto látky jsou obsaženy přímo v tabáku nebo vznikají během hoření. Vyskytují se převážně jako malé částečky a jsou to látky jak organického, tak anorganického původu. Samotný tabákový kouř je zařazen do seznamu karcinogenů třídy I A, tedy nejvyšší nebezpečnosti.

Kromě chemických, neradioaktivních karcinogenů, obsahuje tabák a tabákový kouř malé množství izotopu olova a polonia, u obou se jedná o radioaktivní karcinogeny. Vykouření v průměru 1,5 balení cigaret denně dává radiační dávku 60–160 mSv/rok (CT hrudníku a břicha cca 5-10 mSv), ve srovnání s osobami žijící v blízkosti jaderné elektrárny (0,0001 mSv/rok).

Kouření má velmi negativní vliv na vyvíjející se plod v děloze. Kouří-li matka v době těhotenství, zvyšuje se tím pravděpodobnost potratu, nižší porodní hmotnosti dítěte, narození dítěte s vrozenými vývojovými vadami.

Pasivní kouření je nedobrovolné kouření spojené s pobytem v uzavřeném, ale i otevřeném prostoru s kuřákem. Kouř vdechovaný při pasivním kouření pochází jednak z doutnajícího konce cigarety mezi dvěma potáhnutími a jednak je vydechován kuřákem. Na pasivní kouření zemře v ČR ročně přes 3 000 lidí. Inhalace tabákového kouře vede k.

- psychosomatickým poruchám
- zhoršení chronických onemocnění
- urychlení civilizačních chorob (nádory a srdečně-cévní onemocnění)
- opoždění vývoje dítěte

Závislost na nikotinu

Závislost na nikotinu vzniká velmi rychle. Složka psychosociální zpočátku převažuje nad složkou toxikomanickou (fyzická závislost), která začne převládat až po určité době. Závislost psychosociální se projevuje potřebou mít v ruce cigaretu, hrát si s ní, manipulovat s ní. Jedná se tedy o závislost na cigaretě jako na předmětu bez ohledu na účinky látky. S odstupem přibližně dvou let se přidává závislost fyzická, která se projeví až u 80 % pravidelných kuřáků. Kouřením se totiž zvyšuje počet tzv. nikotinových receptorů. Ty pak reagují na nedostatek nikotinu a způsobují abstinenční příznaky v situaci, kdy se kuřák s kouřením rozhodne skoncovat. Nejhorší bývají zpravidla první tři týdny, v průměru však tyto příznaky trvají tři týdny až tři měsíce. Nejčastějšími abstinenčními příznaky jsou **špatná nálada, deprese, úzkost, nezvladatelná chuť na cigaretu, nespavost, neschopnost se soustředit a odpočívat, zvýšená chuť k jídlu, podrážděnost, bolest hlavy, pokles krevního tlaku a tepové frekvence.** Obecně lze říci, že člověk je závislý tehdy, vyskytnou-li se minimálně tři z následujících sedmi příznaků během období 12 měsíců:

- růst tolerance (zvyšování počtu vykouřených cigaret)
- výskyt abstinenčních příznaků po vysazení
- potíže s kontrolou dávek
- dlouhodobá neúspěšná snaha o kontrolu užívání
- trávení velkého množství času obstaráváním a užíváním látky, resp. zotavováním se z jejích účinků
- zanedbávání aktivit rodinných, pracovních a sociálních
- užívání látky i přes povědomí o její škodlivosti

Polovina kuřáků zemře na následky kouření, a to v průměru o 15 let dřív, než kdyby nekouřili. Nejčastěji umírají na kardiovaskulární nemoci – infarkt, mozková mrtvice nebo uzavírání tepen na nohou, nádory a na chronické plicní nemoci. K poškození stačí jedna cigareta denně nebo i pasivní kouření.

Terapie a prevence

- ***náhradní terapie nikotinem*** - je založena na principu potlačení vzniku abstinenčních příznaků alternativním přísunem nikotinu podávaným ve formě žvýkaček, náplasti, nosního spreje nebo inhalátorem
- ***vareniklin*** - parciální agonista beta2-acetylcholinnikotinových receptorů, vhodnější pro silnější závislosti, naváže se na nikotinový receptor a způsobí uvolnění dopaminu stejně jako při kouření
- ***bupropion*** – antidepresivum

Mezi metody prevence patří:

- progresivní zdanění cigaret (prodá se menší množství dražších cigaret → stát o zisk nepřijde)
- ochrana před pasivním kouřením (např. zákaz kouření v restauracích; vybudování speciálních místností ke kouření ve veřejných budovách, na letištích apod.)
- protikuřácky orientované veřejné vzdělávací kampaně
- naprostý zákaz reklamy
- prodej cigaret pouze v obchodech s licencí
- velká varování s obrázky na krabičkách cigaret
- lékař je svým pacientům vzorem, proto by měl být nekuřák
- dostupná léčba

Složení tabákové kouře

- oxid uhelnatý – znemožňuje přenos kyslíku z plic do tkání a vede k dušení

- oxid dusíku – zvyšuje riziko rozvoje respiračních onemocnění, vede ke kazivosti zubů a zánětům spojivek
- nitrosaminy – příčinou vzniku plicních nádorů
- polycyklické aromatické uhlovodíky – karcinogenní
- kyanovodík – jedovatý plyn
- těžké kovy – nikl, kadmium, arsen
- radioaktivní látky – radon, polonium
- dehet – karcinogenní

TABAKOVÝ DÝM

-vzniká nedokonalým spalováním tabáku
-90 % plynné fáze a 10% zbytek tvoří rozptýlené částice
-V plynné fázi jsou nejdůležitějšími látkami **oxid uhelnatý (CO), čpavek, kyanidy, nitrosaminy, dusičnany, acetaldehyd, akrolein, aceton, benzen,** a mnoho dalších látek.

-Ve formě částic se v cigaretovém kouři nachází **NIKOTIN, fenoly, dehty, benz-a-pyren, indol, karbazol, DDT, radioaktivní polonium 210**
-Mezi hlavní a nejnebezpečnější látky obsažené v cigaretovém kouři patří **oxid uhelnatý, nikotin a dehty**

Nikotin

= Silně toxický alkaloid
- jedná se o návykovou l. (drogu), protože (stejně jako ostatní drogy) stimuluje určité nervové dráhy → vedoucí k **pocitu uspokojení** (př. dopaminergní dráhy)
inhalace → krevní oběh → prochází přes HEB → v CNS **vazba na nikotinové R → uvolnění KA a ADH →** **vazokonstrikce, tachykardie, vzestup TK**

Polyaromatické uhlovodíky – benzpyren

= prekarcinogen
- je obsažen v drobných partikulích dehtu
- jeho karcinogenní účinky se projeví až po metabolizací cyt P450 → aktivovaný benzpyren (epoxid) se **váže na DNA** a poškozuje ji (působí genotoxicky)
- významné je to, že v cigaretovém kouři je řada l. indukující cyt P450, a díky nim je **zvýšená metabolizace prekarcinogenů (benzpyrenu, nitrosaminu) na karcinogeny**

Oxid uhelnatý

oxid uhelnatý (CO) – vysoká afinita k Hb → vznik karboxyHb → zvýšená hladina karboxyHb = snížená dodávka O_2 do tkání + posun křivky pro Hb doleva → snížení fyzické výkonnosti
- fyziologické zastoupení karboxyHb v těle je cca 0,5% (CO se totiž tvoří i při odbourávání hemu), u kuřáků je 5%, u silných kuřáků až 15%
- **navíc poškozuje endotel** → rizikový faktor aterosklerózy
- oxid uhelnatý v těhotenství **narušuje placentární přenos O_2** → zhoršené zásobení plodu O_2 → proto mají matky kuřačky u plodů **nižší porodní hmotnost**

Vliv tabákového kouře na dýchací cesty

- působení škodlivin vede ke zmnožení pohárkových bb. a **hypertrofii hlenotvorných žlázek** → tím se zvyšuje sekrece silně vazkého hlenu
- zároveň se snižuje činnost řasinek a tím se zhoršuje **samočistící schopnost epitelu**
→ hlen stagnuje → je ideálním prostředím pro množení bakterií → kuřák je náchylnější na infekce dých. cest
- zánět, který v bronších vzniká se může šířit a po jeho zhojení může dojít k **peribronchiální fibróze**
→ vzniklé jizvy zužují průdušky a naopak distálně od tohoto zúžení může dojít k nadměrnému **místnímu rozšíření průdušek = bronchiektázie** → v rozšířených bronších se akumuluje hlen → funguje jako **ložisko infekce** → komplikace = opakované **bronchopneumonie**
- způsobuje dlaždicobuněčnou metaplázii, což je prekanceróza pro vznik spinocelulárního karcinomu plic

Bronchogenní karcinom

- Nemalobuněčný karcinom plic (70%) – pomalý růst, později metastazuje, málo citlivý chemo a radioterapii
- Malobuněčný karcinom plic (30%) – rychle metastazuje

<u>Plicní příznaky</u> – dlouhotrvající kašel (dráždivý), hemoptýza, přetrvávající záněty
Mimoplicní šíření -> CNS, kosti, Kostní dřen, játra

Kouření jako rizikový faktor

1. nádory: **dutiny ústní**
hltanu
jícnu
bronchů
plic
prsu
močového měchýře
ledvin
pankreatu

2. neplodnost
3. nemoci dýchacích cest: CHOPN, chronická bronchitida, asthma, bronchiektázie, choroby plic
4. KVS – ateroskleróza, AIM,
5. poškozuje oči, zuby, vlasy

54. Poruchy dýchání ve spánku

Obecná charakteristika

- člověk stráví ve spánku přibližně 1/3 života, kvalitní spánek je nezbytný pro udržení homeostázy a pro regeneraci fyzických i duševních sil
- řada interních chorob se projevuje poruchami spánku (př. asthma kardiale při LSS) a recipročně poruchy spánku vedou ke vzniku interních onemocnění

Klasifikace poruch dýchání ve spánku

1. Syndrom spánkového apnoe-hypopnoe

a) syndrom **obstrukčního** spánkového apnoe-hypopnoe
b) syndrom **centrální** spánkové apnoe
b1) idiopatický = idiopatický
b2) sekundární (př. polékový, při onemocnění CNS, pobytu ve vysoké nadmořské výšce aj.)

2. Hypoventilační syndromy

= heterogenní skupina poruch charakterizovaná hypoventilací vedoucí k hyperkapnie

a) hypoventilace asociovaná s obezitou
b) hypoventilace asociovaná s **CHOPN**
c) hypoventilace asociovaná s **PAH = Plicní Arteriální Hypertenzí**
d) hypoventilace asociovaná s **plicní fibrózou**
e) hypoventilace asociovaná s **neurologickými onemocněními** (CMP, encefalitida, tu CNS, trauma CNS…)
f) hypoventilace asociovaná s **chorobami hrudní stěny** = těžká kyfoskolióza
g) idiopatická neobstrukční hypoventilace = bez výše uvedených patologií - VZÁCNÉ

1. Syndrom spánkového apnoe

Definice

= onemocnění charakterizované opakovanými **min. 5 za hodinu** (až 400x za noc) zástavami dechu či výraznou hypopnoí trvající **min. 10s** (10 – 90s) během spánku, které významně ohrožují P zejména svými **KV komplikacemi**

Epidemiologie

- jedná se o poměrně časté onemocnění (postihující 4 % mužů a 2 % žen)

Rozdělení forem dle příčin

obstrukční forma – je vyvolán obstrukcí v HCD (např. ochabnutí svalstva v nasopharyngu) a je přítomno zvýšené dechové úsilí
centrální forma (vzácná) – má příčinu v CNS (idiopatická, tu, CMP, encefalitida, trauma, degenerativní onemocnění, polékové, poalkoholové, dlouhodobý pobyt ve vysoké nadmořské výšce), zvýšené dechové úsilí není přítomno
smíšený – je dán kombinací obou předchozích

RF

nadváha, alkohol před spaním, přejezení se před spaním, kouření, hypnotika, mužské pohlaví, genetické faktory, nepravidelný spánek, anatomické abnormality DC (např. adenoidní vegetace, hypertrofické tonzily),
- typický P bude **starší obézní muž s krátkým krkem**

Patofyziologie

1. apnoická pauza vede k **přechodné hypoxémii** → hypoxie vede k **mikroprobuzení** a náhlé obnově dýchání → v okamžiku **mikroprobuzení** a v důsledku **hypoxie** dochází k **AKTIVACI SY** → přechodné ↑TF a ↑TK = chybí noční pokles TK→ vznik KV komplikací
2. Při zvýšeném dechovém úsilí → zvýší se podtlak v hrudníku → zvýší se preload pro PK → zvýší se práce srdce = spotřeba O_2 → vznik KV komplikací
3. opakovaná mikroprobuzení vedou k **narušení architektoniky fyziologického spánku** = krátké epizody nekvalitního REM spánku + absence hlubokého Non-REM spánku

Příznaky

1. nadměrná spavost přes den, snížená fyzická výkonnost

2. únava, insomnie
3. lapání po dechu, zástavy dechu, opakované buzení
4. chrápání
5. ranní cefalea
6. xerostomie
7. příznaky deprese, pokles libida a potence
8. později i bradypsychie = zhoršení pozornosti, neschopnost se soustředit, poruchy paměti a učení
9. později pokles fyzické výkonnosti

Komplikace
1. AH
2. ICHS
3. CMP
4. SS
5. arytmie - FiS
6. plicní hypertenze a cor pulmonale
7. sekundární polycytémie
8. metabolické: obezita, DM, dyslipidémie

Diagnostika
- by měla být provedena ve spánkové laboratoři, kde se provádí kompletní **polysomnografické vyšetření**, kde se sleduje:
1. chrápání
2. SpO_2
3. EKG, TF, TK
4. EEG
5. EMG – pohyb DKK
6. Elektrookulografie
7. Respirační pohyby hrudníku a břicha
8. vzduchové proudění při dýchání

→ výsledkem je **apnoe-hypopnoe index** = počet apnoí delších než 10s/1hod (norma je max. 4) + **počet desaturací pod 90%/1hod**
- u závažnějších stupňů onemocnění klesá saturace pod 80 % někdy až pod 60 %

Terapie
1. Úprava životosprávy – pravidelná pohybová aktivita, redukce hmotnosti
2. CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) či **BiPAP** (Bifázický = vyšší tlak v inspiriu nižší v expiriu)– přístroj se vzduchotěsnou maskou **na nos** či **oronasální maskou**, který udržuje **trvalý přetlak v DC**
- tato maska je značně dyskomfortní (spolupráce P je asi 60 %)
3. terapie AH – největší účinek má atenolol?
4. Chirurgická terapie – u lehkých forem a je-li to indikované**:**

a) endonazální chirurgie – odstranění zbytnělé tkáně (u dětí odstranění zbytnělé adenoidní vegetace + někdy i tonzilektomie)
b) UPPP = uvulopalatopharyngoplastika – odstraní se dorzální část měkkého patra a tonzily a patrové oblouky se sešijí k sobě
- existují i modifikace s využitím laseru
- vzácnou komplikací je dysfunkce velofaryngeálního uzávěru
b) radiofrekvenční termoterapie – např. pro zmenšení kořene jazyka

Hyperventilační sy
= heterogenní skupina poruch, společným znakem je hypoventilace vedoucí k hyperkapnie
nejčastější je: hypoventilace asociovaná s obezitou (Pickwickův sy) ← v 90 % je to spjato se sy spánk. apnoe
- tady nejde o to, že by byly apnoické pauzy, ale prostě je tu trvale snížená hypoventilace ve spánku vedoucí jak k prolongované hypoxemii, tak k hyperkapnie
- je to oproti sy spánkového apnoe mnohem **vzácnější**

- patofyziologicky: hypoventilace vede k nedostatečným změnám tlaku v hrudníku → to vede ke kolapsu malých dých. cest → to vede k ventilačně-perfuzní nerovnováze → důsledky podobné (více asi i ta PH a PSS)
- dg. obdobné
- T: hl. redukce hm. až chir. terapie obezity, u osob s neuromuskulárními poruchami třeba i stimulace bránice (diafragmatický pacemaker), CPAP, DDOT, teofylin

55. Terapie respiračního selhání

Definice

= stav, kdy respirační ústrojí není schopno zajistit **dostatečnou výměnu dýchacích plynů**
- hlavním kritériem RI jsou **hodnoty krevních plynů v arteriální krvi:**
RI je **VŽDY spjata s hypoxemií** (protože CO_2 prostupuje přes A-K membránu mnohem snáze než-li O_2) **PaO_2** pod **8kPa (60 mmHg)** a může být provázena **hypo**-, **normo**- i **hyperkapnií dle Češky: pCO_2** nad **6,5kPa (49 mmHg)**

normální PaO_2: **9,9–14,4** kPa (cca 100 mmHg) (kritický je pokles pod 6,7kPa)
normální pCO_2: **5,3±0,5** kPa

Etiologie

akutní příčiny: ARDS!, **PNO**, **těžká pneumonie**, **masivní PE**, aspirace cizího tělesa, exacerbace AB,
chronické příčiny: **CHOPN**, **těžké AB**, intersticiální plicní procesy – všechny 3 až u nejzávažnějších stádií
mimoplicní příčiny: neurologická onemocnění a traumata postihující dechové centrum, polékový útlum dech. centra (barbituráty, opiáty), Neuromuskulární poruchy: MG, ALS, Polio, anemie, vaskulitidy
- hlavním mechanizmem RI je **ventilačně-perfuzní nerovnováha**

Akutní postižení plic (ALI): PaO_2/FiO_2 pod 300 mmHg
ARDS: PaO_2/FiO_2 pod 200 mmHg

Etiologie ARDS

Plicní	**Systémové příčiny**
1. Pneumonie	**1. SEPSE (nejčastější příčina ARDS)**
2. Trauma plic	**2. Těžké trauma a polytrauma**
3. Aspirace, inhalace toxinů, tonutí	**3. Akutní pankreatitida**
4. Transplantace plic	**4. Šok, DIC**
5. UPV navozené trauma (100 % O2, barotrauma)	5. GvHD, TRALI sy, polékově, drogy

Berlínská kritéria ARDS – všechny 4 musí být splněny!

mnemotechnická pomůcka „**ARDS**“: **A**bnormal X-Ray, **R**espiratory failure < 1 week, **D**ecreased PaO_2/FiO_2, **S**hould exclude SS či hypervolémii

1. **Akutní nástup** = **do 1 týdne** od uplatnění dané příčiny
2. **Bilaterální opacity mléčného skla** na RTG či CT
3. **PaO2/FiO2 pod 300 mmHg**
4. **Vyloučíme SS** či **Hypervolémii** jako příčinu RI → CAVE! V praxi není vždy snadné odlišit, ARDS je tím často provázeno

Klasifikace

1. **Latentní RI** = pokles PaO_2 pouze **při zátěži**
2. **RI I. typu (hypoxemická)** = pokles PaO_2 **v klidu** + **normokapnie** nebo **hypokapnie** (při hyperventilaci) – může provázet RAI
3. **RI II. typu (hypoxemicko-hyperkapnická) (globální):** hypoxémie + hyperkapnie
    4. **Kompenzovaná globální RI** = RAc je kompenzovaná (tzn. pH normální, ↑BE a ↑HCO_3^-)
    5. **Dekompenzovaná globální RI** = RAc není kompenzována (tzn. pH snížené, hromadění laktátu)
    - je tady ještě výraznější hypoxémie a hyperkapnie

Klinický obraz

hyperventilace (tachypnoe), tachykardie, hypertenze, příznaky aktivace SY: úzkost, studená bledá opocená kůže
- při progresi → poruchy vědomí až kóma, křeče, hypotenze, bradykardie
- cyanóza (hl. u P s polycytémií)
pozor KO nemusí odpovídat závažnosti RI

Diagnostika

anamnéza, fyzikální vyšetření, RTG/CT, EKG, ECHO, D-dimery, NT-proBNP, troponin, CT-angio, neurologické vyšetření
vyšetření parciální tlaků krevních plynů (z arteriální krve) **+ vyšetření ABR + oxymetr**

Terapie RI

má 3 základní složky: **1. Terapie PŘÍČINY** a orgánového selhání
2. Terapie HYPOXÉMIE a hemodynamické nestability
3. Úprava ABR, bilance tekutin a iontových dysbalancí

Postup pro praxi u P s akutním respiračním selháním – např. cyanotický P s SpO_2 85 %**:**
1. ABCD protokol
2. Poskytneme respirační podporu na míru dle závažnosti a možné příčiny
3. Vyloučíme či **potvrdíme** + **odstraníme** *Akutní Reverzibilní Příčiny Respiračního Selhání:*
a) Tenzní PNO → urgentně hrudní drenáž
b) Aspirace cizího tělesa → úder mezi lopatky → Heimlichův manévr → akutní bronchoskopie
c) Anafylaktický šok → adrenalin i.m., tekutinová resuscitace, hydrocortizon i.v., bisulepin i.v., bronchodilatancia nebulizačně
d) Status Asthmaticus → hydrocortison i.v., Syntophyllin i.v., $MgSO_4$ i.v., salbutamol (SABA) + ipratropium (SAMA)
e) Předávkování opiáty → naloxon
aj.
4. Zaměříme klinické vyšetření na možnou příčinu
5. Provedeme iniciální diagnostiku: Astrup + KO+diff. + Biochemie (CRP, prokalcitonin, ionty, JT, renálky, lipáza, amyláza, koagulace atd.) + EKG + Point of Care USG = Bed-side USG jako nástroj rozšířeného fyzikálního vyš. + RTG S+P
+ **klasifikujeme** na RI I. typu či RI II. typu
6. Zahájíme terapii příčiny

1. Terapie příčiny

Nejčastější příčina ARDS je sepse → **ATB** Pneumonie → **ATB** Šok → **Infuze** Trauma → **OP**
Masivní PE (High-Risk PE) → Clexane bolus + **altepláza! → je-li KI → embolektomie** (chirurgicky či endovaskulárně)

2. Terapie hypoxémie

Principy
Hypoxémii zlepšíme: ↑FiO_2 a ↑PEEP (která zlepšuje výměnu krevních plynů)
Hyperkapnii zlepšíme: ↑MV (minutové ventilace) = ↑RR (Respiratory Rate) a ↑V_T (Dechového objemu)

Lung-protective ventilation = je to princip, který se snaží minimalizovat riziko **ventilací-indukované poškození plic**
a) ↓V_T (6 – 8 ml/kg) = prevence distenze alveolů
b) ↓Peak inspiratory pressure a **↓Plató preassure** (P_{IP} max. 35 – 40 mmH_2O, $P_{Plat.}$ max. 30 mmHg) = prevence barotraumatu
c) dostatečný, ale ne příliš velký PEEP (PEEP normálně cca 5 cmH_2O, u P-L plicních zkratů vyšší)
d) u ARDS (někdy?) necháváme **permisivní hyperkapnii** – tzn. že akceptujeme určitou hyperkapnii s cílem redukovat riziko ventilací-indukované poškození plic – jinými slovy, bychom dokázali z toho P na UPV vyventilovat „všechen" ten CO_2, ale pouze za vysokého RR, V_T ← tedy jen za cenu vysokých tlaků
e) dlouhodobě vysoká FiO_2 je toxická

Od nejméně intenzivní po nejintenzivnější
1. Oxygenoterapie
2. High-Flow Nasal Cannula (Vysokoprůtoková nosní kanyla) – dokáže vyvinout průtok až **60 l/min**
3. Neinvazivní ventilační podpora = CPAP či BiPAP – P si nejčastěji sám dýchá (P si určuje RR) a přístroj mu pomáhá jednak dosáhnout **vyšších inspiračních tlaků** (vyšších peakových tlaků) + **udržuje mu PEEP**, aby mu nekolabovaly alv.
4. Invazivní ventilační podpora = laryngeální maska, intubace, tracheostomie – Za P dýchá přístroj, takže P nespotřebovává energii na činnost dýchacích svalů (a nezvyšuje si tak CO_2 a laktát)

Polohování P
- zlepší oxygenaci až u 80 % P (v polosedě? Pronační poloha?)
Inhalace NO
= záchranná léčba u P s refrakterní hypoxémií (nechápu)

Bilance tekutin a infuze
Co nejmenší množství tekutin k udržení perfuze + furosemid + albumin = režim „suché plíce“

Terapie hypoxemické RI (RI I. typu)

1. Oxygenoterapie

indikace: při SpO_2 < 95 %
způsob: Kyslíkové brýle (FiO_2 do 0,35) – obličejová maska (FiO_2 do 0,5) – Venturiho maska (FiO_2 až 0,98)
cíl: SpO_2 > 90 % a PaO_2 nad 8 kPa
rizika: Při dlouhodobé léčbě O_2 s průtokem > 2 l/min je nebezpečí **↑$PaCO_2$** a **intoxikace s poruchou vědomí** (zmatenost, dezorientace, spavost, bezvědomí, zástava dýchání) ← proto pravodelná kontrola **Astrupa**!

2. High-flow nasal cannula

indikace: u P s těžší hypoxémií a vyššími nároky na dodávku O_2 (např. P s těžkým Covidem, plicním edémem)
způsob: speciální nosní kanyla

i u hypoxické RI lze využít CPAP či BiPAP

DDOT = Dlouhodobá domácí oxygenoterapie

cíl: omezení rozvoje **plicní hypertenze** (hypoxemie totiž dělá v plicích vazokonstrikci (v mozku vazodilataci)) a **polyglobulie** → ↑kvalita života, ↓morbiditu a mortalitu
indikace: jsou na to přesná **indikační kritéria** (PaO_2 pod 7,3kPa nebo PaO_2 7,3 – 8,0 kPa + 1 další kritérium (hypertrofie PK/ polyglobulie/desaturace ve spánku/desaturace při zátěži)
CHOPN (dle studií prodlužuje život), **těžká obezita, idiopatická PAH, těžká kyfoskolióza, myopatie, neuropatie**

KI: **Kouření!** ← hrozí exploze! :’)

Terapie hyperkapnické RI (RI II. typu)

Co si myslím: Hyperkapnii jinak než zvýšením Minutové ventilace nevyřešíme a tu můžeme zvýšit buď ↑RR či ↑V_T (čili pokud P není schopen to hyperventilací vykompenzovat (resp. ta hyperventilace ho hrozně unavuje a spotřebovává mu O2 a energii, což vede k produkci CO_2), tak to za něj musí udělat přístroj.

3. Neinvazivní ventilační podpora

~~**CPAP = Continual** Positive Alveolar Pressure~~ ← indikován max. u RI I. typu (protože u CPAPu není inspirační přetlak, který nám pomůže vyventilovat více CO2 z pacienta. Mám tu jenom PEEP, ten zlepšuje jen PaO_2)
BiPAP = Bifázický Positive Alveolar Pressure

výhody: **↓dechovou práci, ↑výměnu krevních plynů, PEEP (zabraňuje kolapsu plic)**,
lepší komunikace a výživa, ↓riziko nozokomiální pneumonie (než v případě invazivní UPV)

indikace: **hyperkapnie $PaCO_2$ 6,5 – 8,0 kPa; acidóza pH 7,35 – 7,30**
RR > 25/min
střední až těžká dušnost se zapojením pomocných dých. svalů

KI: **zástava dechu, poruchy vědomí, hemodynamická nestabilita, riziko aspirace**, popáleniny/poranění v obličeji, nespolupracující nemocný

4. Invazivní UPV

Indikace: **$PaCO_2$ > 8,0 kPa**
pH < 7,25
RR > 35/min
vždy je-li KI neinvazivní ventilace
vyčerpání P, únava dechových svalů

Další terapie RI

- farmakoterapie (př. LAMA, LABA, mukolytika, antitusika)
- fyzioterapie

- léčba komorbidit
- OP včetně transplantace plic

56. Záněty dolních dýchacích cest (laryngitida, tracheitida, bronchitida, bronchiolitida) a bronchiektázie

1. Záněty laryngu

Nestenotizující:

- **laryngitis catarhalis acuta**
  - poměrně časté onemocnění dětského věku vyskytující se i u dospělých
  - součást katarů HCD (začne to rýmou – poté bolest v krku – 2. až 3. den chrapot)→ laryngotracheitida, laryngobronchitida
  - virové etiologie (adenoviry, myxoviry, influenza, parainfluenza, morbilli) + zřídka s bakteriální superinfekcí (Str. pyogenes a pneumoniae, Hemofilus inf.)
  - RF – suchá sliznice, alkohol, kouření, prochladnutí
  - KO – suchost v krku, pálení, chrapot, škrábání v krku, nucení ke kašli, suchý kašel, celkové příznaky zpravidla chybí
  - **laryngoskopie** – zarudnutí a prosáknutí sliznice, zejména na hlasivkách, ulpívání hlenu
  - léčba – sympt. tekutiny, hlasový klid, zvlhčování vzduchu, zákaz kouření, NSAID, antitusika, (mukolytika)

Sufokující záněty hrtanu:

- **laryngitis acuta subglottica**
  - téměř výhradně u **dětí mezi 1. – 3. rokem** (od 3 měsíců do 5 let)
  - virová etiologie (adenoviry, influenza, parainfluenza, RSV, ECHO viry)
  - **dochází k otoku řídkého subglotického vaziva**
  - **KO**: - náhlý nástup, obvykle večer nebo **v noci** – dítě se probudí s těmito příznaky: neproduktivní štěkavý kašel, inspirační stridor, dysfonie, na rozdíl od epiglotitidy dítě **polyká a pije**
  - **Dg.:** laryngoskopie by odhalila subglotický otok, který zřetelně zúžuje lumen DC, ale epiglottis oteklá není! pro hodnocení tíže, lze využít **Downsova kritéria** (auskultace, stridor, kašel, zatahování a cyanóza se hodnotí za 1 až 2 body => 2b hospitalizace, 4b JIP, 7b intubace)
  - léčba – chladný vzduch, inhalace adrenalinu, **kortikoidy (per rectum, i.m., i.v.)**, antihistaminika
- **laryngitis acuta epiglottis** – Hemofilus, strept. pneumoniae … už vzácněj díky očkování proti H. inf.
  - perakutní otok hrtanu s extrémním otokem epiglottis → uzavření additus laryngis = vchod do hrtanu
  - pacient je bledý, hypoxický, hledá si úlevovou polohu – vsedě, mírný předklon, z úst mu vytékají sliny, které nemohou odtékat valekulami podél epiglottis, febrilie, insipirační stridor, pro velmi silnou bolest dítě nekašle
  - laryngoskopie - epiglotis je vidět zpravidla i bez zrcátka po stlačení jazyka – je zarudlá a zduřelá
  - odynofagie, dyspnoe, stáza slin, febrilie → později inspirační stridor a to už je pozdě → tracheostomie
  - léčba – RYCHLE → 1. kortikoidy, ATB i.v. (aminopeniciliny, cef.), intubace, tracheostomie

2. Akutní tracheobronchitida

= akutní infekční onemocnění postihující **velké a střední bronchy** (bronchitida) + někdy i **tracheu,** může probíhat samostatně nebo může být součástí onemocnění plicního parenchymu
- nejčastěji nasedá na **infekci HCD** (na rhinitidu, nazofaryngitidu či laryngitidu)
- jedná se o **NEJČASTĚJŠÍ infekci DCD**
- nejčastěji v **chladných měsících**

Etiologie

u dětí v **80 % virová**, u dospělých v **50 % virová**, vzácně po **inhalaci toxických (iritačních) l.** (chlor, kys., louhy…)
→ prakticky všechny respirační viry: *Rhinovirus, Adenovirus, Influenza virus A B, Parainfluenzavirus,* u dětí hl. *RSV*
→ bakteriální agens: *Mycoplasma, Chlamydophilla, Haemophillus, Str. pneumoniae, Moraxella, St. Au, Klebsiella pn.*

KO

1. většinou předchází katar HCD (rýma, zánět nosohltanu) a začíná **bolestí (škrábáním) v krku** a **celkovou únavou**
2. později **dysfonie** a **suchý dráždivý kašel**, který pak přechází v **produktivní** s expektorací sklovitého bílého sputa
3. zpravidla max. **subfebrilie**
4. **expirační dušnost** se spastickými fenomény – **vrzoty** (v inspiriu i **expiriu**) + chropy, cyanóza nebývá, SpO2 nad 90 %
5. tracheitida se projevuje **pálivou bolestí za sternem**
6. vzácněji hemoptýza, dušnost, stridor

→ potíže by měly odeznít **do týdne**, přetrvávají-li déle než 3 týdny jde většinou o **subakutní postinfekční kašel**, přetrvávají-li déle jak 8 týdnů jedná se o **sy chronického kašle** (nutno vyloučit AB, CHOPN, GERD, tu, chron. sinusitis)

Diagnostika

- anamnéza (předchozí katar HCD), fyzikální vyšetření (normální nebo suché (vrzoty/pískoty) i vlhké chrůpky)
- jen při produktivním kašli **Mikrobiologické vyšetření sputa** + lze vyšetřovat sérologicky Ab proti respiračním virům
- **RTG hrudníku** vždy trvají-li potíže **déle než 3 týdny** nebo **při hemoptýze, stridoru, zhoršující se dušnosti** (je ale bez patologických změn)
- u přetrvávajících potíží **bronchoskopie**

Léčba

- většinou stačí symptomatická: **antipyretika, inhalace, klidový režim, antitusika/mukolytika a expektorancia, bronchodilatancia = β_2-sympatomimetika**

ATB až při **přetrvávání hnisavého sputa**, **recidivě potíží** a **při průkazu bakteriálních agens** → aminopeniciliny/cefalosporiny 2. gen., makrolidy/TTC, cotrimoxazol

3. Bronchiolitidy

= zánětlivá onemocnění **mebranózních** a/nebo **respiračních bronchiolů** (ale vlastní plicní parenchym – aciny a intersticium není postižen – mění se však při obliteraci těch bronchiolů → co je acinus **viz obr. dole!**)

- mohou být **primární** nebo **sekundární** a **akutní** (typické pro děti) nebo **chronické**
- klinická **definice** je **obtížná**, protože příznaky jsou **nespecifické**, definitivní dg. můžeme stanovit pouze **histologicky**

Etiologie

NEJČASTĚJŠÍ je akutní bronchiolitida u dětí do 3 let (nebo po reaktivaci ve stáří): ***RS virus***, méně *Adenoviry, Rhinoviry, CMV, Influenza, parainfluenza* ***aj.*** → je to **těžké** onemocnění vedoucí až ke **generalizované obstrukci DCD** (difuzním édemem bronchiolů) → s **globální respirační insuficiencí**

U dospělých dále:

méně **bakteriální agens:** *Mycoplasma, Haemophillus, St. Au*
bronchiolitida u **CHOPN**
toxické inhalační l. – **chlor, kouř, amoniak, uhelný prach a křemík, spreje** atd…
polékové bronchiolitidy – **sulfonamidy, penicilamin, busulfan, léčba zlatem**
chronická potransplantační bronchiolitida = u 50 % P po 5 letech od transplantace plic, bronchiolitida u kolagenóz

Komplikace: jednostranný emfyzém, bronchiektázie

- je několik histopatologických typů (viz Češka str. 535)

Klinický obraz JE NESPECIFICKÝ (proto je tato nosologická jednotka často mylně interpretována)

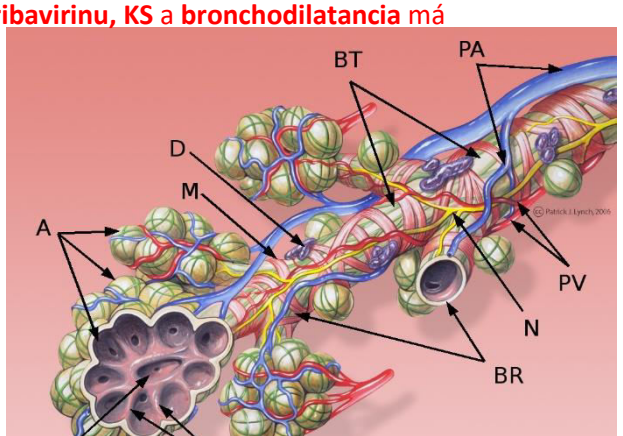
- dráždivý / někdy produktivní **kašel** + ponámahová **dušnost** (při těžším průběhu až do **respirační insuf. s cyanózou**!)

Diagnostika

- jednoznačnou dg. jen na základě transbronchiální/videoasistované torakoskopické **plicní biopsie**; jinak anamnéza, fyzikální vyš., laboratoř (krevní plyny), RTG (necharakteristický), **HRCT (charakteristický)**, spirometrie (někdy obstrukční porucha, u jiných typů zase restrikční porucha), BAL

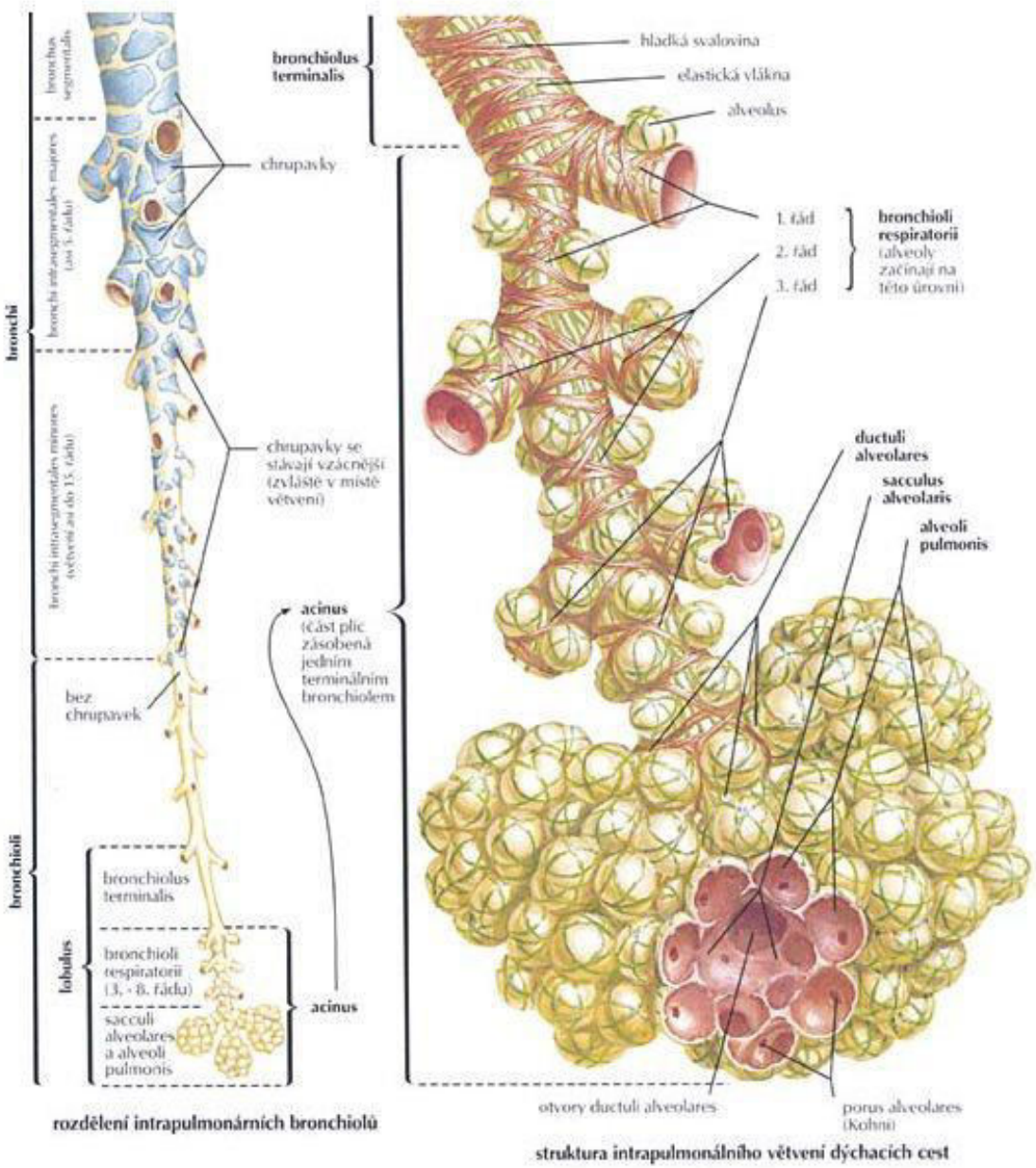
Léčba

a) akutní bronchiolitida u dětí: **oxygenoterapie, rehydratace,** podávání **ribavirinu, KS** a **bronchodilatancia** má sporný efekt (kontroverzní)
b) bronchiolitida v rámci transplantace: zvýšení **imunosuprese**
c) u dospělých: KS, azitromycin



obr. A - Alveoli AS - Septum alveolare, **BT - Bronchus terminalis, BR - Bronchus respiratorius**
D - Mukózní buňka DA - Ductus alveolaris M - Sval N - Nerv PA -Artérie PV - Véna

30. Sklípkový strom – arbor alveolaris



Porovnání akutní bronchitidy s akutní bronchiolitidou

Příznak	Bronchitis acuta	Bronchiolitis acuta
Věk	kdykoli v dětství	kojenci a mladší batolata
Výskyt	jaro, podzim	zima
Etiologie	adenoviry, viry influenzy a parainfluenzy, chlamydie, mykoplazmata	RSV (většinou), zbytek jako u bronchitis
Dyspnoe	exspirační	smíšená
Tachypnoe	vzácně	vždy
Saturace kyslíkem	nad 90 %	vždy pod 90 %
Cyanóza	vzácně	vždy
Dominující poslechový nález	exspirační	inspirační
ABR	hypoxémie	hypoxémie a hyperkapnie
Klinická odpověď na steroidy a β_2-mimetika	dobrá až výborná	minimální nebo žádná

← Z DĚTSKÉHO!

4. Bronchiektázie viz ot. č. 47.

57. Transplantace plic

Obecná charakteristika

Transplantace plic je **náročný chirurgický výkon**, který představuje **poslední terapeutickou možnost některých plicních a srdečních onemocnění**

- provádí se jako **jednostranná, oboustranná, lobární transplantace** nebo **kombinovaná transplantace plic a srdce**
- výkon má své přísné **indikace** i **KI**
- pro úspěch transplantace je důležitá: **správná indikace, načasování, předtransplantační příprava P** a **doživotní imunosuprese** s prevencí oportunních infekcí
- 5 leté přežití je cca 50 %

Typy

a) indikace **unilaterální** transplantace – kratší procedura s kratší nutností anestezie, při omezeném počtu orgánů lze pokrýt více příjemců, ale větší riziko pozdních komplikací a kratší dlouhodobé přežití

b) indikace **bilaterální** transplantace – dnes se využívá stále častěji kvůli lepšímu dlouhodobému přežití (i u ILD)

c) indikace transplantace **srdce a plic –** rezervováno pro pacienty s Eisenmengerovým syndromem, chirurgicky nekorigovatelnými kongenitálními vadami a s těžkým, potenciálně **ireverzibilním** pravostranným SS kvůli plicní hypertenzi jakékoli etiologie (někdy je reverzibilní po transplantaci plic!!)

Indikace

1. **CF**
   - indikace: chronická respirační insuficience (PaO2 <8 kPa, PaCO2 >6,6 kPA), NYHA IV, plicní hypertenze…
2. **CHOPN**
   - indikace: BODE >7m, FEV1 <15%-20%, 3 a víc těžkých exacerbací za rok, střední až těžká plicní hypertenze
3. **Intersticiální plicní procesy:**
   1. **(IPF) Idiopatická plicní fibróza a Nespecifická intersticiální pneumonie**
   2. (EAA) Exogenní alergická alveolitida
   3. Pneumokoniózy
   4. Polékové poškození plic (př. metotrexátová plíce?)
   5. Systémová onemocnění (nejsou-li postiženy jiné životně důležité orgány)
   6. Toxické poškození plic

   - indikace:
     - pokles FVC o 10% za 6 měsíců
     - pokles DLCO o 15% za 6 měsíců
     - 6MWT s desaturací pod 88% nebo ušlá vzdálenost <250m, nebo pokles o 50m za 6 měsíců
     - plicní hypertenze na ECHO nebo katetrizaci
     - hospitalizace pro zhoršení, pneumotorax nebo exacerbace
4. **Primární plicní arteriální hypertenze**
   - indikace: NYHA III-IV navzdory min. 3m léčbě prostanoidy, CI (srdeční index) <2 l/min.m2

Kontraindikace

kontraindikací je mnoho např:

1. maligní onemocnění v posledních 5 letech
2. neléčitelné selhání dalšího významného orgánového systému (např. srdce, jater, ledvin, mozku…) pokud není možná kombinovaná orgánová transplantace.
3. ICHS neřešitelná PCI nebo CABG
4. kouření (minimálně 0,5 roční abstinence) a alkoholismus
5. akutní zdravotní nestabilita (sepse, AIM, jaterní selhání)
6. obezita s BMI nad 35
7. psychosociální nestabilita – pohovor s psychologem je součástí předtransplantačního protokolu
8. aktivní infekce M. tuber.

Předtransplantační vyšetření

- na základě vyšetření může dojít ke třem výsledkům
    a) je akceptován k transplantaci a zařazen na WL
    b) není akceptován k transplantaci a zařazen na WL
    c) nemá dostatečnou pokročilost onemocnění a je sledován pro možné budoucí zařazení na WL
- **KVS**: častá příčina morbidity a mortality, ateroskleróza (potenciována předchozí léčbou systémovými glukokortikoidy), vyšší prevalence DM, hypertenze (možnost tiché ischemie u DM)…
    - **klidové EKG a ECHO** (u emfyzému TTE)
    - **SKG** (PCI je nutno provést pře zařazením na WL, při indikaci CABG nutno posoudit transplantabilitu pacienta)
    - **pravostranná katetrizace** (posouzení plicní hypertenze, čím vyšší je tlak v plicnici, tím vyšší riziko časných potransplantačních komplikací jako reperfuzní plicní edém, dysfunkce štěpu)
    - **perfuzní scintigrafie** plic (nutnost znát stranový podíl plic na perfuzi)
    - **USG** karotid, aa. vertebrales, tepen pánve a DKK → při susp. nálezu CT-angio, vyšetření neurologické, cévním chirurgem → možnost revaskularizace (endarterektomie, PTA)
- **Infekce**
    - **CMV** a **EBV** serostatus příjemce (i dárce), dále HSV, VZV, syfilis, toxoplazma, aspergillus, candida
    - HIV, hepatitida A, B a C **nejsou překážkou** při trvalé virologické odpovědi s **negativní virémií** bez poškození jater
    - **kultivace** vyšetření sputa/aspirátu (specificky i na M. tube.), u CF PCR na **Burkholderii**, Quantiferon (latentní TBC nevadí, ale nesmí být aktivní), kultivace moči
- **Renální funkce:** dlouhodobá imunosuprese má nefrotoxické účinky
    - kultivace + bakt. citlivost, biochemie, sedimentace
    - clearance kreatininu, proteinurie + elfo, mikroalbuminurie, odpady minerálů, frakční exkrece (vše za 24h)
    - USG ledvin s podrobným popisem
- **Onkologický screening**: imunosuprese zvyšuje riziko relapsu a de novo neoplázie, je nutno dodržet tumor-free period
    - USG břicha, CT hrudníku a břicha, okultní krvácení, PSA/fPSA poměr, gynekologické a mamografické, onkomarkery CEA, CA15-3, CA19-9
- **Imunologie**
    - **krevní skupina, HLA A, B a DR**
    - **panel reaktivních protilátek** (PRA, IgG proti HLA, CDC metodikou) a autologní křížová zkouška (vyloučení falešné pozitivity PRA)
    - anti-HLA DNA metodikou a běžná imunologie (Ig, komplement, ANA, ANCA…)
- Dále:
    - **CT + HRCT plic, RTG S+P z 1 metru** (určení velikostního poměru dárce a příjemce)
    - bronchoskopie (odchylky které by mohly zkomplikovat výkon a mikrobiologické odběry)
    - **denzitometrie**, RTG Th + Ls páteře, osteologické (vyšší riziko osteoporózy u KS, možná kontraindikace)
    - 6m test chůze, psychologické vyšetření, fyzioterapeutický nácvik…
    - 24h pH/impedanční monitorace a HR manometrie jícnu (**detekce významného GERD**)
    - odběr moči na **kotinin** (metabolit nikotinu, objektivně prokáže že kouří

Potransplantační imunosuprese

- sestavujeme kombinace dle transplantačního centra a pacienta
- většinou **glukokortikoid** + **inhibitor kalcineurinu** (cyklosporin/takrolimus) + **azathioprin/mykofenolát** mofetil
- při vzniku rejekce léčbu intenzifikujeme, naopak po roce bez komplikací redukujeme

Komplikace

Rejekce

- **hyperakutní**: během minut kvůli anti-HLA protilátkám, raritní
- **akutní humorální**: vznik protilátek a komplementem mediovaná cytotoxicita, v 1. roce u 1/3, týdny-měsíce trvající dušnost, kašel, febrilie, hemoptýza, hypoxemie

- **akutní celulární –** T-lymfocytátní reakce při menší shodě v HLA, nejčastěji do 6 měsíců, nespecifické projevy až ARDS
- **chronická (chronic lung allograft dysfunction) –** trvalý pokles FEV1 a FVC min. o 20%
    - *Bronchiolitis obliterans syndrome* – ucpání malých průdušek vazivem, po 5 letech u 48% pacientů
        → spirometrie + HRCT + BAL (alt. transbronchiální biopsie a histopatologická verifikace, o syndromu hovoříme když není biopsie) → intenzifikace imunosuprese, přidání dalších léků
    - *Restrictive allograft syndrome* – plicní fibróza s restriktivní poruchou, horší prognóza
    - *Azitromycin responsive allograft dysfunction*

Infekce

- nejčastější komplikace potransplantačního období, mohou se objevit kdykoli, 35% úmrtí v 1. roce
- jedná se o komunitní, nozokomiální i oportunní patogeny (**viz 28D**)

CMV (2. nejčastější po bakteriální pneumonii!), EBV, HSV1 a 2, VZV…
komunitní viry (influenza, RSV, parainfluenza, metapneumovirus, pikornaviry, koronaviry, adenoviry)
bakteriální infekce (kdykoli, ale nejčastěji v časném období)
- časné: často MDR, nozokomiální kmeny Pseudomonas, S. aureus (MRSA), Enterobakterie
- později: více komunitních, atypických a oportunních (Nocardia)
- **klinický obraz zastřen imunosupresí**, kašel, dušnost, teploty, infiltráty
→ BAL a kultivace → agresivní kombinační léčba ATB
- riziko reaktivace latentní TBC

aspergilóza, kandidóza, kryptokokóza, **pneumocystová pneumonie (incidence 10-40%!!)**, toxoplazmóza

Nádory

- imunosupresivní léčba (cyklosporin!!) a virové infekce zvyšují riziko lymfoproliferací (Kaposiho sarkom z HHV8, spinocelulární karcinom z HPV…)

58. Funkční a zátěžová vyšetření v pneumologii

1. Spirometrie
2. Spiroergometrie
3. Celotělová pletyzmografie
4. Vyšetření plicní difuze
5. Bronchomotorické testy: bronchokonstrikční (metacholin) bronchodilatační (salbutamol)

1. Spirometrie

= vyšetření vyžadující spolupráci pacienta, které nám **objektivně zhodnotí plicní fce**

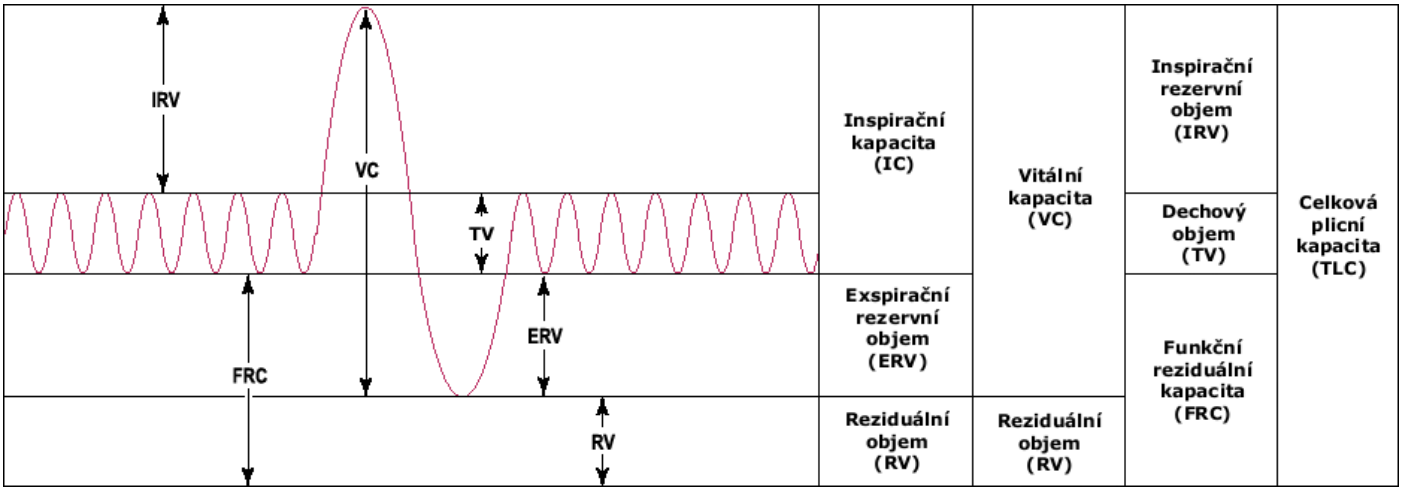
Výsledkem jsou:
1. **Statické a dynamické plicní objemy**
2. **Křivka průtok-objem**
3. **Křivka objem-čas**
4. **Křivka tlak-objem?**

K čemu slouží: a) rozlišení obstrukčních a restrikčních chorob plic

Plicní objemy – statické

- **RV** = 1,2 l (objem po max. výdechu)
  ERV = 1,5 l (objem, který jsem ještě schopen vydechnout po normálním výdechu)
  V_T = 0,5 l (objem při normálním dýchání)
  IRV = 3 l (objem, který jsem ještě schopen nadechnout po normálním nádechu)

  VC = ERV + V_T + IRV = 5 l
  TLC = VC + RV = 6,2 l
  FRC = ERV + RV = objem vzduchu v plicích po klidném výdechu = 2,7 l



Plicní objemy – dynamické

FEV 1 = 4 l
FVC = skoro VC = skoro 5 l
Tiffenaův index = FEV1/FVC = normálně 80%
MV = minutová ventilace plic = V_T * DF = 500 * 16 = 8l
PEF = Peak Expiratory Flow = maximální dosažitelný expirační průtok

Porovnání výsledků vyšetření plicních objemů při restrikčních a obstrukčních onemocněních plic.

1. Obstrukční choroby plic

- jsou způsobené zvýšením odporu (zúžením průsvitu) v dýchacích cestách
- jsou charakteristické **výdechovou dušností** (při obstrukci dolních cest dých.) event. inspirační dušností (při zúžení horních dýchacích cest)

diagnóza dle spirometrie:
1. VÝRAZNĚ SNÍŽENO FEV_1 (pod 80% normy)
2. VC je cca **normální**, či mírně ↓ (RV bude ↑, TLC bude N)
3. VC mají stejný nebo jen mírně snížený
→ **proto VÝRAZNĚ SNÍŽENÝ Tiffenaův index (FEV_1/FVC)**
4. PEF bude **VÝRAZNĚ NIŽŠÍ**

lehká porucha = FEV1 60 – 80% normy
střední porucha = FEV1 40 – 60% normy
těžká porucha = FEV1 pod 40% normy

příklady obstrukčních chorob:

1. postižení dolních cest dýchacích – expirační dušnost
CHOPN, Asthma Bronchiale, CF, bronchiektázie, bronchiolitida
2. postižení horních cest dýchacích – inspirační dušnost
laryngitida, laryngospasmus, epiglotitida, cizí těleso, nádor, struma, obrna hlasových vazů

2. Restrikční choroby plic

- jsou charakteristické redukcí (ztrátou) funkčního parenchymu plic (schopného alveolární ventilace)
- buď může být ztráta anatomická (resekce plic) nebo funkční (pneumonie)

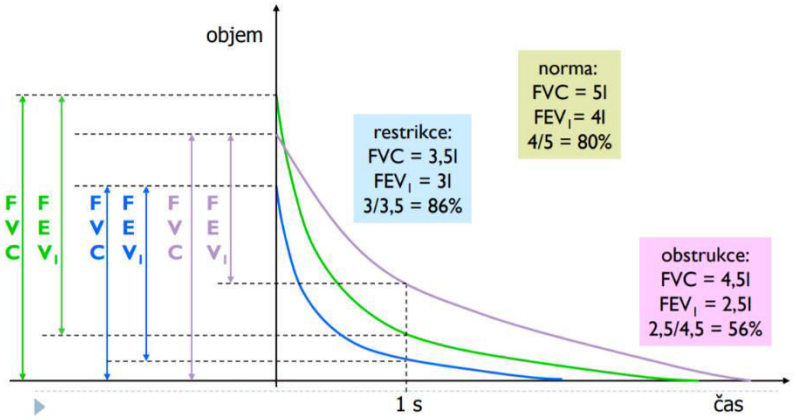
diagnóza dle spirometrie:
1. SNÍŽENÁ VC → ↓TLC
2. FEV 1 je sníženo sekundárně kvůli snížené VC, ale **VC je taky sníženo**
→ proto je **Tiffenaův index normální či dokonce vyšší!**

Příklady restrikčních poruch:

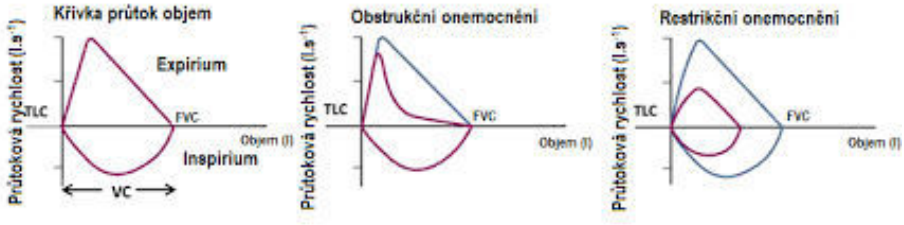
1. Plicní
- resekce plic, pneumonie, plicní fibróza, pneumokoniózy, sarkoidóza, nádor, atelektáza
2. Mimoplicní
a) postižení pleurální dutiny = **pneumothorax, fluidothorax, pleurální srůsty**
b) postižení hrudní stěny = **kyfoskolióza, obezita, m. Bechtěrev**
c) postižení dých. svalů = **obrna n. phrenicus, Sy Gullian-Barré, Myasthenia gravis, léze cervikální míchy, myodystrofie**

Obstrukční x Restrikční

křivka objem – čas spirogram



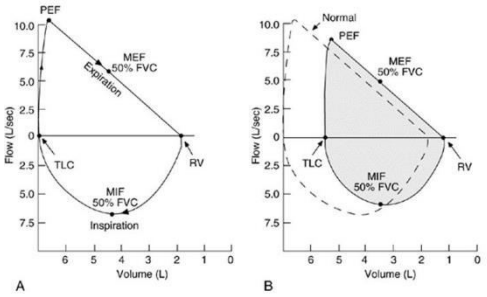
Porovnání křivky průtok-objem



- při restrikčním je prostě „stejná křivka, ale celkově menší“, u obstrukční choroby je typické „vykousnutí“ křivky.

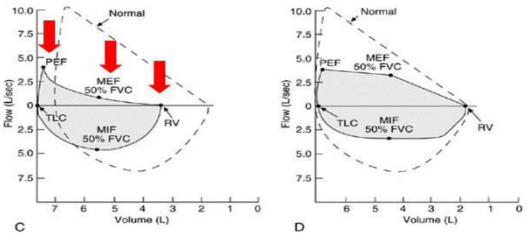
Smyčky průtok- objem příklad restrikce

Norma **Restrikce** plicního parenchymu



Smyčky průtok- objem příklad obstrukce

Astma, CHOCHBP Nepohyblivá obstruckce v horních dýchacích cestách



Změny parametrů plic při OBSTRUKČNÍM vs. RESTRIKČNÍM onemocnění

Obstrukční x Restrikční

	TLC	RV	FVC	FEV_1	FEV_1/FVC	PEF	FEF_{25-75}
Obstrukce	N	↑	↓	↓↓	↓	↓↓	↓
Restrikce	↓	↓	↓	↓	N	↓	N

Změna mechaniky dýchání kvůli změně complience

Complience = ΔV / ΔP (complience se počítá z křivky tlak-objem)

1. SNÍŽENÁ C plic

a) infiltrací parenchymu

- plicní fibróza
- plicní edém
- exudát při zánětu plic
- nádor plic

b) ↓ surfaktantu

- RDS a ARDS
- tonutí

c) hyperinflace plic

- CHOPN
- Asthma Bronchiale

d) hypoinflace plic

- pneumothorax
- atelektáza

2. Zvýšená C plic

a) prořídnutí parenchymu

- emfyzém

3. Snížení C hrudníku

- kyfoskolióza
- obezita
- rozsáhlé jizvy
- změny parietální pleury

2. Spiroergometrie

= zátěžové vyšetření, které slouží k posouzení **funkční rezervy kardiopulmonálního systému**

- např. pro objektivizaci stavu po ICHS

3. Celotělová bodypletysmografie

Princip: součin tlaku a objemu je konstantní → proto pokud je P v uzavřené kabině → tak změna tlaku v této kabině vyvolaná pohybem hrudního koše při dýchání bude odpovídat **změně objemu v plicích**
- díky ní tedy nepřímo stanovujeme **nitrohrudní objem** a **rezistenci plic (odpor kladený proudícímu vzduchu v dýchacích cestách)** → reziduálního objemu plic a totální plicní kapacity

Znalost **reziduálního objemu** a jeho poměru k totální plicní kapacitě pomáhá odlišit obstrukční a restrikční poruchy dýchání.

Při **astmatu**, typické obstrukční poruše, je totální kapacita plic normální. Člověk se zúženými průduškami má problém vydechnout, v plicích zbývá po výdechu více vzduchu. Reziduální objem a jeho poměr k totální kapacitě jsou proto zvýšené.

Typickou restrikční poruchou je **plicní fibróza** (vazivová přeměna plic). Toto onemocnění snižuje pružnost plic, zhoršuje schopnost pořádně se nadechnout. Snížena je totální kapacita plic a s ní i reziduální objem, jejich vzájemný poměr však zůstává normální.

4. Vyšetření plicní difuze

- poruchy plicní difuze mohou nastat z těchto příčin: **1. ztluštění A-K membrány: fibróza, zánět, edém**
2. zmenšením plochy pro difuzi: emfyzém
- vyšetření plicní difuze provádíme zejména při podezření na **emfyzém** a **poruchy plicního parenchymu** (fibróza)

postup: **1. P** z přístroje nadechne směs plynů s **nízkou koncentrací CO** → **2.** na 10 s zadrží dech → **3.** vydechne a

přístroj **zanalyzuje kocentraci CO** ve vydechnutém vzduchu (s ohledem na dobu zadrženého vzduchu a množství inspirovaného vzduchu)**=> výsledkem je tzv. Transfer faktor**

výsledek: 1. transfer faktor pod normálem = porucha difuze: emfyzém, plicní fibróza, vaskulitida, granulomatóza

2. transfer faktor nad normálem: levopravé zkraty, intrapulmonální krvácení (Hb v alveolech navázal CO)

DOPLNENÉ z druhých výpracok:

58. FUNKČNÍ A ZÁTĚŽOVÁ VYŠETŘENÍ V PNEUMOLOGII

Funkční vyšetření plic umožňuje kvantitativní a kvalitativní posouzení jednotlivých plicních funkcí. Informuje nás o tom, jestli plíce plní své základní funkce, zda nejsou postiženy nějakým patologickým procesem a jak velké jsou jejich funkční rezervy.

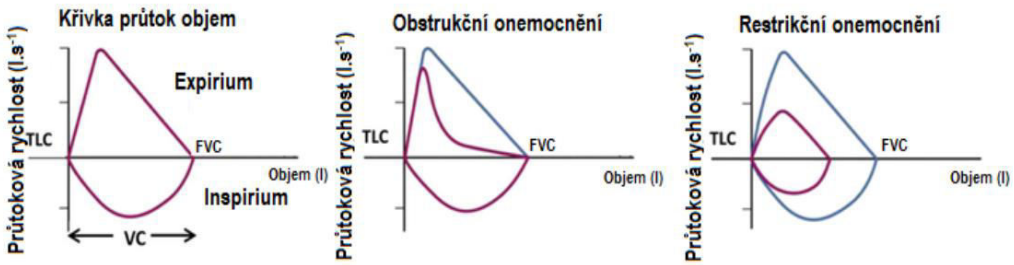
- základní vyšetření plicní funkce - spirometrie a bronchodilatační test
- vyšetření alergického zánětu v průduškách - testem stanovení hodnoty NO ve vydechovaném vzduchu
- specializované funkční plicní testy - zátěžový test během a metacholinem
- změření celkové plicní kapacity a residuálního plicního objemu

Spirometrie:

Spirometrie je dynamický funkční test měřící objem vzduchu, který vyšetřovaný vdechuje a vydechuje v závislosti na čase. Patří k základním vyšetřovacím metodám v alergologii a pneumologii. Je to jednoduché neinvazivní vyšetření. Pacient podle pokynů vdechuje a vydechuje přes jednorázový náustek s filtrem do spirometru, který snímá a zobrazí hodnoty plicních objemů a průchodnosti průdušek. Slouží tedy pro odlišení obstrukční a restrikčních plicních chorob. Výsledek testu přispívá ke stanovení diagnózy plicního onemocnění a k sledování plicní funkce u pacientů, kteří již jsou pro pneumologické onemocnění léčeni. Jedná se ale pouze o orientační vyšetření, při nálezu patologických hodnot je nutné podrobnější funkční vyšetření. Výsledné parametry dělíme na dynamické (objemy vzduchu, které může pacient nadechnout a vydechnout při usilovném dýchání – FEV1, PEF, MV, MMV) a statické (objemy vzduchu, které může pacient nadechnout a vydechnout v klidu – VC, VT, IRV, ERV). Spirometrií nelze změřit reziduální objem plic (objem vzduchu zůstávající v plicích i po maximálním výdechovém úsilí) a mrtvý objem (objem vzduchu, který se neúčastní výměny plynů).

zkratka	parametr
DF	dechová frekvence klidová – počet dechů za 1 min
ERV	exspirační rezervní objem – množství vzduchu, které je možné vydechnout po normálním výdechu (z úrovně FRC)
EVC	vitální kapacita výdechu
FEF	usilovné výdechové průtoky na různých úrovních již vydechnuté FVC (FEF_{25}, FEF_{50}, FEF_{75}) a vztaženy jsou k expirovanému objemu (dle ATS) (graf 1)
FET	čas trvání usilovného výdechu FEF
FEV_1	objem vzduchu vydechnutý s největším úsilím za 1. sekundu po maximálním nádechu standardní odchylka při opakovaných měřeních je od 60 do 270 ml, průměrně 183 ml
FEV_1% SVC (VC_{max})	FEV_1% FVC vyjadřuje poměr FEV_1 k nejvyšší dosažené hodnotě VC_{max} (SVC) či FVC v procentech
FVC	usilovná vitální kapacita – maximální objem vzduchu, který lze po maximálním nádechu prudce vydechnout při maximálním usilovném výdechu
IVC	vitální kapacita nádechu
IRV	inspirační rezervní objem – množství vzduchu, které je možné nadechnout po normálním klidném nádechu
MEF	maximální výdechové průtoky na různých úrovních FVC, kterou je ještě třeba vydechnout, nejčastěji se určují průtoky na 75 %, 50 %, 25 % FVC (MEF_{75}, MEF_{50}, MEF_{25}) a vztaženy jsou k inspirovanému objemu (dle ECSC – European Coal and Seel Community)
MV	minutová ventilace – součet dechových objemů při klidném dýchání za 1 min
MVV	maximální usilovná ventilace, maximální objem vzduchu, který může být proventilován plícemi za 1 min při maximálním úsilí (obvykle se vyšetřuje během 12 s)
PEF	vrcholový výdechový průtok – nejvyšší průtok na vrcholu usilovného výdechu měřený za 0,1 s, vysoce závislý na úsilí
PEF	vrcholový výdechový průtok – nejvyšší průtok na vrcholu usilovného výdechu měřený za 0,1 s, vysoce závislý na úsilí
(S)VC	vitální kapacita – maximální objem vzduchu, který lze po maximálním nádechu vydechnout (VC_{exp}, EVC) nebo po maximálním výdechu nadechnout (VC_{insp}, IVC) při pomalém, neusilovném manévru (schéma 2)
Vt	dechový objem – objem vzduchu vdechnutý nebo vydechnutý jedním normálním vdechem nebo výdechem

Mezi spirometrické vyšetření patří také vyšetření křivky průtok-objem. Toto vyšetření je indikováno u všech pacientů s podezřením na plicní onemocnění. Umožňuje při snížení výdechových průtoků na konci výdechu (MEF 25, MEF 5O) stanovit diagnózu počínající obstrukce v periferních dýchacích cestách, podává i informaci o poruchách plicní elasticity.



Bronchoprovokační test během:
Test je základním a jednoduchým vyšetřením k určení dráždivosti (hyperreaktivity) průdušek a jejich reakci na nespecifický podnět - zátěž 6ti minutovým během, který může vést k jejich zúžení. Výsledek testu může vést k určení diagnózy (astma bronchiale), nebo úpravě stávající léčby (zvýšení nebo vysazení). Indikací k tomuto vyšetření je podezření na onemocnění průdušek, dlouhotrvající až chronický kašel, neobjasněné dechové obtíže, ponámahový kašel nebo pocit dechové tísně. Vyšetření je indikováno také u léčených pacientů pro astma bronchiale před úpravou, snížením, ponecháním nebo vysazením antiastmatické léčby.
Účelem výkonu je měření ventilačních plicních parametrů spirometrií v klidu a posléze po zátěži 6ti minutovým během na běžícím pásu. Měření spirometrie po běhu probíhá v určených časových intervalech. Pokud se plicní funkce zhorší, objeví se kašel, dechové obtíže, pocit svírání na hrudi, bude podán úlevový lék, který rozšiřuje dýchací cesty a upraví jejich sníženou průchodnost k úvodním hodnotám.

Bronchoprovokační test metacholinem:
Metacholin je látka, která má za úkol vyprovokovat průdušky ke stažení, ke kterému dochází u jedinců, kteří jsou náchylní ke vzniku průduškového astmatu, nebo jiného zánětlivého onemocnění průdušek. Test probíhá tak, že nejprve vyšetříme ventilační parametry spirometrií v klidu, následně opakovaně po inhalacích určitého množství metacholinu. Důvodem testu je podezření na onemocnění průdušek, dlouhotrvající až chronický kašel, neobjasněné dechové obtíže, ponámahový kašel nebo pocit dechové tísně. Test provádíme i u pacientů, kteří jsou již pro průduškové onemocnění léčeni a cílem je podle výsledku upravit léčbu (vysadit, snížit, zvýšit). Smyslem testu je určit přítomnost a stupeň dráždivosti (reaktivity) průdušek. Na konci bronchoprovokačního testu je podán úlevový lék, který rozšiřuje průdušky (brondochilatans).

Bronchodilatační test:
Bronchodilatační test provádíme u pacientů s podezřením na astma a u všech, u kterých byla zjištěna při klidové spirometrii snížená průchodnost průdušek. Těmto pacientům je podán inhalační cestou lék, který rozšiřuje průdušky (bronchodilatans), po 30 minutách je opět provedena spirometrie a obě křivky jsou porovnány. Pokud dojde k významnému zlepšení plicní funkce, je test pozitivní. Tento test je signifikantní pro astma bronchiale.

Změření celkové plicní kapacity a residuálního plicního objemu:
I po maximálním výdechu zůstává v plicích vzduch, který nazýváme reziduální plicní objem. Tento objem přímo měřit neumíme, je nutné ho vypočítat, tedy změřit nepřímo. Přímo změříme objem vzduchu, který pacient po maximálním nádechu úplně (maximálně) vydechne. Tento objem se nazývá vitální kapacita plic. Součtem reziduálního plicního objemu a vitální kapacity plic získáme celkovou plicní kapacitu. Toto měření se provádí jednodechovou diluční metodou směsí vzduchu s určenou koncentrací helia. Pacient vdechuje a vydechuje přes jednorázový náustek s filtrem do přístroje, který analyzuje vydechovaný vzduch, na jehož základě je určena celková plicní kapacita i reziduální plicní objem. Toto vyšetření se provádí ke zpřesnění diagnostiky plicního onemocnění. Pokud má pacient reziduální objem plic výrazně zvýšený jedná se o obstrukční plicní poruchu, u restriktivních plicních poruch je reziduální objem snížený.

Měření oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu:
Tímto vyšetřením zjišťujeme stupeň alergického zánětu v průduškách. Je to jednoduché neinvazivní vyšetření, které nám pomáhá upřesnit pacientovu diagnózu a také sledovat pacienty, kteří jsou již pro průduškové onemocnění léčeni. Podle výsledku můžeme upravit (zvýšit, snížit nebo vysadit) pacientovu medikaci. Pacient vdechne a plynule vydechne přes jednorázový náustek s filtrem do přístroje, který po analýze vydechnutého vzduchu určí výslednou hodnotu NO (oxid dusnatý).

Rhinomanometrie:
Metoda, kterou neinvazivně měříme průchodnost vzduchu nosem.

Pulzní oxymetrie:
Neinvazivní vyšetření, kterým měříme nasycení krve kyslíkem (saturaci hemoglobinu). Senzor pulzního oxymetru vyzařuje světlo dvou vlnových délek, které proniká tkání (většinou prstem ruky). Obě vlnové délky jsou odlišně absorbovány saturovaným a desaturovaným (okysličeným a neokysličeným) hemoglobinem. Přístroj vyhodnocuje kolik kterého světla bylo absorbováno a vypočítá saturaci kyslíkem. Spolu s tím je automaticky měřena i tepová frekvence. Tato metoda je vhodná pro monitoraci pacientů s plicním a průduškovým onemocněním a u pacientů vyšetřovaných bronchoprovokačními testy.

Vrcholová výdechová rychlost (PEF):
Měří se výdechoměrem a představuje nejvyšší rychlost, které v průběhu usilovného výdechu proud vzduchu dosáhne. Přesnost měření záleží na pacientově úsilí a správné technice měření. Měření se provádí ve stoje, nemocný se

zhluboka nadechne, vloží výdechoměr do úst a vydechne co největší silou a co nejrychleji, zaznamenává se nejvyšší hodnota ze tří měření. Indikací k tomuto vyšetření je podezření na diagnózu astma bronchiale, dráždivý kašel, záchvatovitá dušnost.

Měření odporů v dýchacích cestách:
Lze je měřit v celotělovém pletysmografu. Výhodou jsou minimální požadavky na spolupráci. Odpory jsou vyšetřovány při klidném dýchání.

Měření difuzní kapacity plic pro CO:
Nejčastěji je využívána jednodechová metoda. Metoda slouží k posození alveolokapilární výměny plynů. Hodnota je snížena u difusních intersticiálních plicních procesů, při postižení plicních cév (např. vaskulitidy, plicní embolizace), je též snížena u emfyzému zatímco u chronické bronchitidy a průduškového astmatu je v normě.
Měření plicní poddajnosti:
Metoda k vyšetření elastických vlastností plic. U emfyzému je plicní poddajnost zvýšená, u intersticiálních plicních procesů je poddajnost snížená (je zvýšená tuhost plicního parenchymu).

Vyšetření krevních plynů a ABR:
paO2 - parciální tlak kyslíku v arteriální krvi

- norma 10-13 kPa
- hypoxemie > 8 kPa (lehká), 6,5-8 kPa (středně těžká), < 6,5 kPa (těžká)

paCO2 - parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi

- norma 4,5-6 kPa
- hyperkapnie 6-6,9 kPa (lehká), 7-8 kPa (středně těžká), > 8 kPa (těžká)

Spiroergometrie:
Zátěžové vyšetření na bicyklovém ergometru/běhátku. Nejčastější indikací je určení tolerance zátěže a faktorů, které zátěž limitují (pozátěžový bronchospasmus, kardiovaskulární omezení), vyšetření z posudkových důvodů (určení pracovní zdatnosti), v rámci předoperačního vyšetření (plicní resekce, plicní transplantace). Jsou vyšetřovány ventilační parametry, analyzován vydechovaný vzduch (maximální spotřeba kyslíku - VO2 max), monitorace TK, EKG, pulzní oxymetrie event. vyšetření krevních plynů či laktátu.

59. Invazivní a neinvazivní plicní ventilace

Respirační systém můžeme podpořit 2 základními zevními metodami (dále samozřejmě léky)

1. Oxygenoterapií → využijeme pro stavy s **hypoxemií**

2. Mechanickou plicní ventilaci (Invazivní / Neinvazivní) → využijeme pro stavy s **hypoxémií** a/nebo **hyperkapnií**

(event. pro stavy, s normoxemií i normokapnií, avšak narušeným dýcháním či vědomím = stavy, kde k hypoxémii či hyperkapnii může bezprostředně dojít)

Fyziologie – k čemu vede hypoxemie

a) stimulace chemoreceptorů v glomus caroticum: **↑ventilace**

b) v **koronárních tepnách, mozkových tepnách** a přechodně i v periferních arteriolách: **vazodilataci** (aby si srdce a mozek zajistilo dostatek O_2) + nastane-li v periferních arteriolách vazodilatace (např. vlivem násilné vazodilatace při šoku) **↓TK**

c) při **alveolární hypoxii**: **vazokonstrikce plicních tepen**

d) **↑TF a MSV** (aby se zvýšila dodávka O_2 v systémovém oběhu)

e) ↑EPO → vede při chronické hypoxémii → sekundární polycytémii

← naopak **hyperoxémie** vede k opačným efektům (hl. v bodě a), **b), c)** + ↓průtok ledvin)

1. Oxygenoterapie

- může být s: **a) nezvlhčeným O_2**
  - **indikace:** low-flow = ≤ 4 l/min **nebo** high-flow = > 4/l min ale v tomto případě max. 24 hod.
  - **pomůcky:** nasální kanyla („kyslíkové brýle“) nebo obličejová maska
  - **b) zvlhčeným O_2**
  - **indikace:** high-flow = > 4/l (i nad 24 hod.) **nebo** vždy u HFNC = High-Flow Nasal Cannula **a** u Tracheostomie **a** u Nesnášenlivosti nezvlhčeného O_2

Pomůcky

1. Nosní kanyla = Kyslíkové brýle (např. P s lehce ↓SpO_2)

FiO_2 max. **35 %** **Průtok** max. **6 l/min**

2. Obyčejná **Obličejová maska**

FiO_2 max. **50 %** **Průtok 5 – 10 l/min**

3. Venturiho maska

dle ppt: **FiO_2** max. **98 %** (dle Amboss max. 60 %) **Průtok** nwm

4. Non-Rebreath mask

= maska se sáčkem, který je předplněný kyslíkem + je tam chlopeň, aby do toho sáčku nevydechoval P svůj CO_2

FiO_2 max. **80 %** **Průtok 10 – 15 l/min**

5. Nebulizér

6. High-flow nosní kanyla (*„AIRVO“ [Ervo]*)

FiO_2 100 % **Průtok až 60 l/min** (už jsou i přístroje s **80l/min**) (to neznamená, že P má minutovou ventilaci 60 l/min ← MV se odvíjí od jeho RR a jeho V_T (což se odvíjí od jeho dechového úsilí))

Indikace: Hypoxické respirační selhání s vysokou potřebou O2, akutní plicní edém aj.

V čem vidím výhodu tak vysokého průtoku?

1. Možnost 100 % FiO_2
2. Čerstvou směsí se „vymývají“ distálnější partie DC (nasopharyngeální mrtvý prostor) než u ↓průtoku

3. Takhle vysoký průtok vytváří v DC určitý PEEP (třeba 3cmH_2O) → ↓dechové práce
4. Pohodlnější – může jíst, pít, lépe mluvit, nemá dekubity obličeje

Komplikace

1. Hyperoxémie (patofyz. důsledky viz výše) → CNS (epilepsie), KVS (AIM, arytmie), Respirační s. (bolest na hrudi, kašel, dušnost, plicní edém, hemoptýza, ↑riziko ventilační pneumonie) (dlouhodobě až fibróza))

2. Kyslíkem-indukovaná-hyperkapnie → u chronicky hyperkapnických P:

a) oxyHb má nižší afinitu k CO_2 → CO_2 je z Hb více uvolňováno do krve → ↑$PaCO_2$

b) alveolární hyperoxie → vazodilatace plicních tepen → V/Q nepoměr → ↑$PaCO_2$

2. Mechanická plicní ventilace (UPV)

Definice

UPV je metoda: **podporující** v případě **neinvazivní UPV** nebo **nahrazující** v případě **invazivní** UPV **spontánní ventilaci** (dýchání) P pomocí **ventilátoru**.

Podpora spočívá jednak **v dosažení ↑inspiračních tlaků** a jednak v **PEEP** (positive end-expiratory pressure), což vede jednak k **↑MV** (Minutové Ventilaci) (na podkladě ↑V_T nikoliv RR) a jednak **snížení dechové práce** (a tím ke ↓spotřeby O2 a energie). V případě invazivní UPV můžeme měnit i **RR**.

Jak to funguje

Mechanická ventilace funguje na principu **pozitivního přetlaku** (na rozdíl od spontánní ventilace či „železných plic“, které fungují na principu podtlaku v hrudníku, ten je vytvářen ↑objemem hrudníku, to je vytvořeno činností bránice a pomocných dýchacích svalů či činností „železných plic“)
Výdech je umožněn pasivně elasticitou plic.
PEEP pak udržuje přetlak v DC i na konci výdechu, čímž brání kolapsu alveolů.

Důsledky - komplikace

1. Přetlak v DC: zlepšuje výměnu krevních plynů, riziko barotrauma a PNO, ↑plicní vaskulární rezistenci

2. Přetlak v hrudníku = obdoba tenzního PNO: ↓žilní návrat = ↓preload; ↑afterload => ↓MSV => ↓perfuze orgánů
↑nitrobřišní tlak => ↑riziko zvracení a aspirace + ↓perfuzi orgánů

3. Ventilátorová pneumonie

A) Neinvazivní plicní ventilace

1. CPAP = pouze **PEEP** = Kontinuálně pozitivní přetlak DC

indikace: **RI I. typu** (př. **kardiogenní edém**, **sy obstrukční spánkové apnoe**)

2. BiPAP = **PEEP** + **inspirační přetlak** = Bifázický pozitivní přetlak DC

(= též EPAP + IPAP → přičemž EPAP = PEEP, zatímco IPAP = PEEP + přidaná tlaková podpora v inspiriu) = tzn. ten přístroj pomůže P při nádechu tam dotlačit víc vzduchu (dotlačit vzduch pod větším tlakem) ← když nastavím BiPAP tak, že nepřidám žádný přetlak v inspiriu (tzn. bude 0 cmH_2O), ale nechám tam jen PEEP, tak jsem udělal z BiPAPu vlastně CPAP. BiPAP a CPAP

indikace: **RI I. typu** nebo **RI II. typu**

Indikace

hyperkapnie $PaCO_2$ 6,5 – 8,0 kPa; acidóza pH 7,35 – 7,30
RR > 25/min
Bridging metoda k intubaci **nebo** naopak Bridging režim před extubací **nebo** Těsně po extubaci
P v režimu **DNI** ← např. **Paliativní terapie u dušných P**
Střední až těžká dušnost se zapojením pomocných dých. svalů

Př. Exacerbace CHOPN, (Exacerbace AB), Kardiogenní plicní edém, Trauma hrudníku

Výhody

Lepší komunikace, výživa, mobilizace
↓dyskomfortu, ↓riziko ventilátorové pneumonie, nevznikne postintubační stenóza trachey

KI

1. Zástava dýchání (u CPAP a BiPAP si dýchá sám pacient a přístroj mu jen pomáhá)
2. Porucha vědomí (při GCS ≤ 8 vždy intubovat)
3. Riziko aspirace

4. Hemodynamická nestabilita nebo **arytmie** (hrozící zástavou oběhu)
5. Popáleniny / Trauma v obličeji
6. Nespolupracující, agitovaný pacient

B) Invazivní plicní ventilace

= ventilace pomocí endotracheální kanyly či tracheostomické kanyly s nutností CA (sedace, analgesie, myorelaxace)
- má mnoho ventilačních režimů (př. Objemový, Tlakový, Tlakový s garantovaným objemem, BiPAP)
- komplikace: barotrauma a PNO, volumotrauma (distenze alveolů s disrupcí A-K memb.), atelectotrauma, biotrauma, intoxikace O2, ventilátorová pneumonie, embolie, metabolický rozvrat

Indikace
hypoxemie < 5,3 kPa
hyperkapnie $PaCO_2$ > 8,0 kPa; acidóza pH < 7,30
RR > 35/min
Selhání či **KI** neinvazivní ventilace

podrobné info k invazivní UPV zde:
https://next.amboss.com/us/article/xq0E0h#Ea88f21b6f13b4ffdb92e4341f8033cf1

60. Vyšetřovací metody chorob trávicí trubice

Anamnéza

- NO (potíže s vazbou na jídlo, zvracení), OA (prodělané OP – APPE, CHCE), FA (léky s nepříznivým účinkem na GIT – např. NSAID, ATB), AA (potravinové alergie)
- hl. příznaky:
  - u onemocnění jícnu: **pyróza** (reflux kyselého nebo zásaditého obsahu do jícnu), **dysfagie** (potíže při polykání, popř. paradoxní), **odynofagie** (bolestivé polykání), **globus hystericus** (pocit cizího tělesa v krku)
  - u onemocnění žaludku: **dyspepsie**, **nauzea** a **zvracení** (mechanické/reflexní/centrální), **singultus**, **regurgitace** (návrat do dutiny ústní), **ruminace** (přežvýkání), **hemateméza**, **říhání** (eruktace)
  - u onemocnění střev: **borborygmy** (přelévání v břiše), **meteorismus** (nadměrná plynatost), **flatulence** (↑ odchod plynů), **stolice** (vzhled, průjem/zácpa), **tenezmus** (nucení, ale vyprázdnění malého množství), **meléna**, **enteroragie**, **hematochezie** (zčásti sražená), **okultní krvácení**

Fyzikální vyšetření

- pohled – v břicho nad/v/pod niveau, vzhled pokožky (zbarvení, jizvy, strie, kýly)
- pohmat – povrchová a hluboká palpace, hledáme bolestivost a rezistence → určíme jejich lokalizaci, velikost, bolestivost a pohyblivost vůči spodině
- poklep – fyz. diferencovaný bubínkový poklep nad břišní oblastí
- poslech – střevní peristaltika
- per rectum – u všech hospitalizovaných nad 40let, nutno hodnotit i okolí análního otvoru

Laboratorní vyšetření

- jícen a žaludek – gastrin v séru, stanovení přítomnosti H. pylori
- tenké střevo – toleranční testy (např. laktózový), vyšetření na celiakii (sérum k průkazu autoprotilátek)
- tlusté střevo – vyšetření stolice (MA vzhled, množství tuku, zbytky stravy, parazitologie, stanovení okultního krvácení)
  - \+ hematologické vyšetření (KO, koagulační parametry)

Zobrazovací metody

- **RTG –** prostý snímek při NPB (pneumoperitoneum, ileus), pasáž jícnem (dg. divertiklů, achalazie, refluxu, …)
- **UZ** – zákl. vyšetření, transabdominální, popř. **endoSONO**
- **CT**
- **MR**
- **angiografie** **Endoskopie**
- jícen, žaludek a duodenum – **ezofagogastroduodenoskopie –** hodnocení slizničních změn, odebírání vzorků + terapie: polypektomie, zastavení krvácení opichem, extrakce cizích těles, dilatace stenóz)
- tenké střevo – **vyšetření enteroskopickou kapslí –** pořizuje snímky lumen
- tlusté střevo – **koloskopie** (hl. dg. kolorektálního ca) a **rektoskopie**

Další vyšetření

- jícen – **pH-metrie** (dg. refluxu – hodnocení délky, frekvence a závažnosti), **manometrie** (snímání tlaku v jícnu), **dynamická impedance**
- žaludek – zkoušky na H. pylori (invazivní – endoskopická biopsie s kultivací nebo ureázovou reakcí, nebo neinvazivní – dechová zkouška, antigen ve stolici)
- tenké střevo – **enteroklýza** (baryum + vzduch → reliéfový obraz), **irigografie** (KL aplikována retrográdně, pro zobrazení hl. terminálního ilea)

61. Vyšetřovací metody u chorob slinivky břišní, žlučníku a žluč. cest

Anamnéza

- často dlouhé asymptomatické období
- NO (bolest, ikterus a známky cholestázy, váhový úbytek), OA (živ. styl, stravování, alkohol)
- hl. příznaky: **biliární kolika** (typická pro cholelitiázu), **biliární dyspepsie** (nesnášenlivost tuků), **ikterus** (rychle vzniklý X plíživý bezbolestný), **Charcotova trias** (horečka + bolest v epigastriu a biliární kolika + obstrukční ikterus – typicky cholangitida komplikovaná sepsí), **Reynoldsova pentáda**

Fyzikální vyšetření

- pohled – zbarvení kůže (ikterus, Cullenovo znamení, Grey-Tuernerovo znamení)
- pohmat – Murphy příznak (zastavení hlubokého nádechu pro náhle vzniklou bolest při palpaci v P hypochondriu), známky peritoneálního dráždění (defense musculaire)
- poklep
- poslech – peristaltika
- per rectum

Laboratorní vyšetření

- celkový a konjugovaný bilirubin, ALP a GMP, ALT a AST, CH, CRP, koagulační parametry + moč (na přítomnost bilirubinu a urobilinogenu)
- amyláza a lipáza – u podezření na postižení pankreatu (+ ↓ Ca a ↑ glykémie)

Zobrazovací metody

- **RTG břicha –** odhalení kalcifikací a konkrementů
- **UZ –** hodnotíme: velikost žlučníku, přítomnost litiázy (akustický stín), obsah, šířku stěny, výpotek
- **CT** – hl. při vyšetření pankreatu (CT s kontrastem – zásadní pro dg. akutní pankreatitidy)
- **MR**
- **PET/CT**
- **endoSONO**

Invazivní vyšetřovací postupy

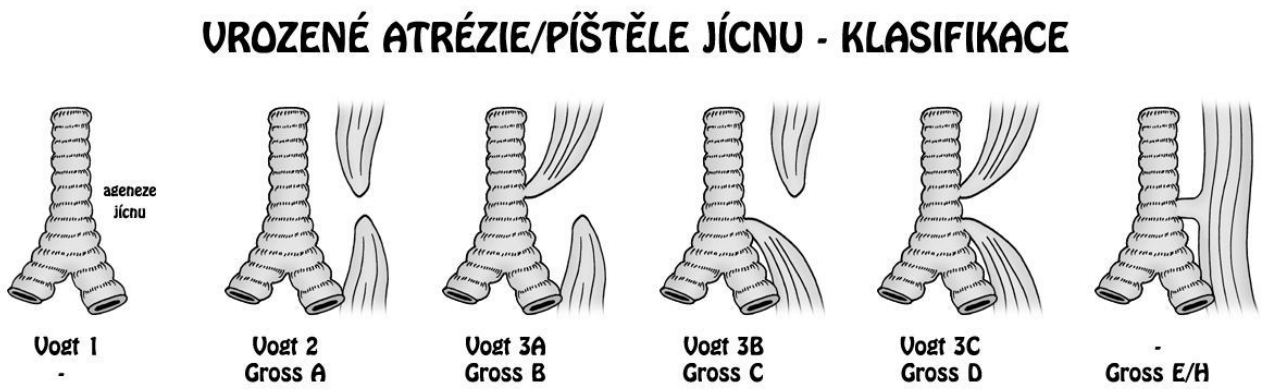
- **ERCP** = endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie
  - endoskop s boční optikou zaveden ústy do sestupného raménka duodena → zavedení kanyly do Vaterovy papily → nástřik pankreatického vývodu a žluč. cest
  - indikace: obstrukční ikterus, akutní cholangitida, biliární pankreatitida, choledocholitiáza
  - zlatý standart v dg. chronické pankreatitidy
  - dg. i terapeutická metoda – možnost papilosfinkterotomie, extrakce konkrementů a impantace endoprotéz
- **MRCP =** MR cholangiopankreatikografie
  - MR vyšetření žluč. stromu – hl. průkaz choledocholitiázy, striktur a dilatací
  - neinvazivní alternativa k ERCP, když není nutná intervence
- **PTC =** perkutánní transhepatální cholangiografie
  - RTG metoda přímého zobrazení žluč. cest
  - náhrada při nemožnosti nebo neúspěchu ERCP u ikterických P s rozšířenými intrahepatickými žlučovody
  - slouží k zajištění zevní drenáž
- **transhepatální cholangioskopie –** indikace: biopsie žlučovodů, dif.dg. obstrukce žluč. cest, ošetření nádorů

62.+ 63. Choroby jícnu; Motorické poruchy jícnu, divertikly a záněty jícnu; hiátové hernie

1. VVV jícnu

A) Atrézie jícnu

= VVV jícnu, kdy jícen je **slepě ukončen** a velmi často (v 90%) je **spojen tracheoezofageální píštělí** s tracheou → brzy po narození **dušnost, zahleňování úst a nosu pěnou, cyanóza** (dáno aspirací slin a potravy), aspirační pneumonie
- v 50 % případů je spjat s VVV srdce, bronchů, páteře a análního kanálu; - nejčastější typ je typ Vogt 3B = Gross C
T: Chirurgická: buď vytvoření **anastomózy** nebo náhrada **tubulizovaným žaludkem/střevem**



B) Vrozená stenóza

- mnohem vzácnější
- T: dilatace bužiemi nebo resekce nebo cirkulární myektomie

C) Duplikatura jícnu

- nejčastěji jako **cystická dutina** (v 80%), méně často jako **tubulární duplikatura**
- často **asymptomatická** (náhodný nález na RTG či CT), větší cysty mohou **komprimovat bronchus** – kašel, dušnost

D) Dysfagia lusoria

= Dysfagie vzniklá na podkladě **anomálního odstupu *a. subclavia dx.*** (též *a. lusoria*) z levé části oblouku aorty → kříží a komprimuje přední stěnu jícnu → na RTG polykacího aktu je **ostrá komprese**

E) Jícnové prstence

= hypertrofická svalovina nebo hypertrofická sliznice

F) Heterotopická žaludeční sliznice v jícnu

2. Hiátové hernie

= proniknutí části žaludku do zadního mediastina (nad bráničí hiatus)

Etiopatogeneze

1. vrozená hiátová hernie
2. získaná: uplatňuje se – uvolnění bráničního hiatu, ↑nitrobřišní tlak (např. u trunkální obezity), vymizení Hissova úhlu, porušení freno-ezofageální membrány

3 základní typy:

1. Skluzná (axiální) (90 %) = GE junkce a přilehlý žaludek je nad hiatem - v drtivé většině je **ASYMPTOMATICKÁ!**
2. Paraezofageální (vzácná) = GE junkce je pod hiatem, část žaludku (nejčastěji fundus) nad hiatem – potenciálně rizikové stran **uskřinutí** a ischemie s tvorbou **vředu** s **perforací** (kvůli narušené cirkulaci fundu) až **rozsáhlé nekróze**
3. Smíšená

Klinický obraz

- obvykle pouze **velké** skluzné hernie jsou symptomatické (nad 6cm) → **regurgitace** (do jícnu až úst), **pyróza**, **eruktace**, **tlakové bolesti za sternem**

známky komplikací: a) hemateméza či meléna + anemie; dysfagie či odynofagie → jsou to známky **refluxní ezofagitidy, jícnového vředu** nebo **zánětlivé striktury**

b) náhlá silná bolest za sternem (za proc. xiphoideus) + event. hemateméza → známka **uskřinutí (inkarcerace)** paraezofageální hernie ← nerozpoznané je to **FATÁLNÍ!!!**

- **hiátová hernie** se často kombinuje s **cholecystitidou** a **divertikulózou** tračníku = tzv. ***Saintova* triáda**

Diagnostika

- většinou je průkazná **endoskopie**, v případě nejasností (a při podezření na paraezofageální h.) **RTG polykacího aktu** a vyšetření hiatu v Trandelenburgově poloze či **kontrastní CT jícnu a žaludku**

Terapie

a) Konzervativní – PPI

b) Chirurgická – je indikována u **každé paraezofageální** a u konzervativně nezvladatelné skluzné

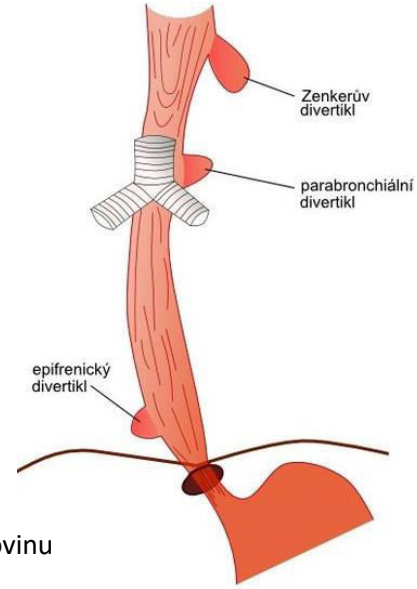
Upside-Down stomach

= extrémní forma paraezofageální hernie, kdy je celý žaludek v hrudní dutině + je rotován, takže hrozí volvulus!

3. Divertikly

divertikl = výchlipka stěn dutého orgánů

- dělíme je podle: A) lokalizace
  - **1. hypofaryngeální = Zenkerův**
  - **2. parabronchiální divertikl**
  - **3. epifrenický**
  - B) podle mechanismu vzniku
  - **1. pulsní** = zvýšení intraluminálního tlaku
  - **2. trakční** = zvýšení tahu za stěnu jícnu (př. adheze s LU)
  - **3. trakčně-pulsní**
  - C) dle zastoupených vrstev
  - **1. pravý** = tvořen všemi vrstvami stěny
  - **2. nepravý** = sliznice a submukosa se vychlipuje skrze svalovinu



1. Hypofaryngeální = Zenkerův divertikl

= **pulsní nepravý** divertikl nad horním jícnovým svěračem (v místě fyziologického zeslabení zadní stěny hypofaryngu)

příčina: Zvýšený tonus horního jícnového svěrače (krční achalazie)

příznaky:
- dysfagie až odynofagie
- regurgitace do DÚ a foetor ex ore
- vyklenutí při polknutí se zakloněnou hlavou

riziko: - (častá) aspirace ve spánku → recidivující aspirační bronchopneumonie

2. Parabronchiální divertikl

= **trakční pravý** divertikl v oblasti bifurkace trachey

příčina: Tah za stěnu jícnu jizevnatým **zánětem mediastinálních uzlin (TBC mediastinálních uzlin)**

- většinou asymptomatický

3. Epifrenický divertikl

= **pulsní nepravý** divertikl nad **dolním jícnovým svěračem**

příčina: Achalazie jícnu = ↓ relaxace dolního jícnového svěrače

příznaky: většinou asymptomatické, jindy dysfagie

Diagnostika

RTG/CT s kontrastem, event. endoskopie

Terapie
- symptomatické se řeší **resekcí** (thorakoskopicky (chirurgicky) nebo endoskopicky)

4. Motorické poruchy jícnu

Primární: **achalázie, difuzní spasmy, hypertenzní dolní jícnový svěrač**

Sekundární: **sklerodermie a dermatomyozitida, neuropatie při DM, neuromuskulární poruchy** (Myasthenia gravis, ALS, RS, pseudobulbární paralýza, Parkinsonova ch.)**, nádor prorůstající do svaloviny, toxické poškození svaloviny, Chagasova choroba**

Klinický obraz
dysfagie (dominantní příznak) často **paradoxní dysfagie** = prvně obtížné polykání tekutin postupně zhoršení polykání pevné stravy (př. u nádorových striktur)
regurgitace
odynofagie – **spíše paroxysmální/intermitentní** u dysmotilit, naopak trvalá spíše u organických chorob – refluxní/mykotická ezofagitida nebo nádor
spontánní bolesti na hrudníku

Diferenciální dg.
- základem je odlišení poruch motility od organicky podmíněné dysfagie (ezofagitida, tu) → endoksopie a kontrastní RTG/CT
- pro klasifikaci poruch motility → manometrie

A) Achalázie jícnu
- vzácné onemocnění středního věku
= chybění peristaltiky + porucha relaxace DJS → hromadění potravy a slin nad DJS → ↑intraluminální tlaku → dilatace a prodloužení jícnu (až extrémní – jícen pojme až několik litrů tekutiny) + ↑riziko epifrenického divertiklu
- má 3 typy (dle rozsahu a závažnosti)

Etiologie
- příčina je **neznámá**, ale nacházíme **chronický zánět s degenerativními změnami** (fibrotizaci) **v plexus myentericus** (s postižením hlavně inhibičních neuronů) (někdy nacházíme autoAb)

Klinický obraz
20 až 40 letý P přichází s postupně progredující **dysfagií** a **regurgitací** (na počátku typicky **paradoxní dysfagie**)
- v pokročilých fázích **hubnutí, foetor ex ore, škytavka** až **stálé bolesti na hrudi** (kvůli enormní dilataci)

Diagnostika
RTG polykacího aktu – dilatovaný jícen, chybějící peristaltika
Jícnová manometrie (tenká sonda zavedená přes nos) – **jednoznačný výsledek** (určení typu postižení)
Endoskopie – v počátečních stádiích neprůkazná, později zbytky jídla a obtížný vstup endoskopu do žaludku

Komplikace
aspirace, komprese DC (při extrémní dilataci), **ca jícnu**, **ezofagitida**

Terapie
- neexistuje kauzální T (neznáme příčinu)
LV1: POEM = PerOrální Endoskopická Myotomie nebo laparoskopická myotomie

další možnosti: balónková dilatace, endoskopická aplikace botulotoxinu, u dekompenzované achalázie – **chirurgická Hellerova myotomie** až **resekce žaludku** + vždy **fundoplikace** v jedné době
konzervativní (jen částečný efekt): nitráty nebo BCC

B) Chagasova choroba
- neurotoxin *Trypanosoma cruzi* (Stř., Již. Amerika) → poškození axonů autonomního systému → postižen je hlavně GIT a KVS – **zvětšení jícnu** + **megakolon/megaureter** – jinak neodlišitelné od achalázie

C) Pseudoachalázie
- klinicky, manometricky ani rentgenologicky téměř neodlišitelné od achalázie, ale příčinou je **adenoca kardie**, **fundoplikace** (vzácněji i nádory pankreatu, jater, lymfomy v submukóze). Dg. stanovíme endoskopií s biopsií.

D) Difuzní jícnové spasmy
- etiologie je rovněž neznámá, podstatou jsou vystupňované terciální (nepropulzivní) kontrakce postihující pouze distální 2/3 jícnu (tvořené hl. sval.) → nepravidelná a neprogredující dysfagie a intermitentní regurgitace
T: BCC (popř. nitráty), při rezistenci myotomie

E) Sklerodermie
- na rozdíl od achalázie je zde **výrazně snížený tonus DJS**
- postiženy jsou distální 2/3 jícnu (aperistaltické)
- provází ji **ezofagitida** s častým rozvojem **Barretova jícnu**, **jícnové vředy, striktury**

F) Dermatomyozitida
- postižena je **HORNÍ 1/3 jícnu** (s příčně pruhovanou svalovinu) → horní dyspepsie → T je pouze symptomatická

5. Refluxní choroba jícnu = GERD
GE reflux = retrográdní posun obsahu žaludku do jícnu (do určité míry fyziologický, patologický - když vyvolává obtíže či objektivní změny)
Refluxní chorobu jícnu dělíme na:
a) Refluxní chorobu s refluxní ezofagitidou = makroskopické známky zánětu
b) NERD = Refluxní chorobu s normálním ednoskopickým nálezem = mikroskopické známky zánětu + symptomy
→ u **50 %** P s recidivujícími obtížemi je **normální endoskopický nález**

Etiopatogenze
Na rozvoji GERD a potažmo refluxní ezofagitidy se podílí:
1. Snížení tonu (přechodné/trvalé) **DJS**
2. Zpomalená/narušená evakuace žaludku
3. Anatomické změny v bráničním hiatu – vymizení Hissova úhlu, snížení tlaku bráničních krur na jícen, objemná skluzná hernie
4. Nadprodukce HCl (hyperchloremie) či **obsah pankreatické šťávy** a **žluči v refluxátu** – akceleruje vznik ezofagitidy

→ nejdůležitější z hlediska **ezofagitidy** je **délka expozice** (řešíme chirurgicky - zabráněním refluxu?) a **pH** (řešíme PPI)
RF: káva, alkohol, kouření (snižují tonus DJS)

Klinický obraz
- **pyróza** (hl. symptom), **regurgitace** šťáv do krku (typicky za 1-2 hod. po jídle), **eruktací**, **záchvatovité slinění**
- **dysfagie** a **odynofagie** jsou už známkou těžké **erozivní refluxní ezofagitidy** nebo **vředu** nebo **zánětlivé striktury!**
- atypické symptomy: **bolesti na hrudi, chronický kašel,** chronické dráždění v krku a recidivující laryngitidy, **AB** (kvůli opakovaným mikroaspiracím), zvýšená kazivost zubů

KOMPLIKACE: Barretův jícen!
stenóza, aspirační bronchopneumonie, vřed s masivním krvácením do GIT či perforací ← dnes již díky PPI vzácné

Diagnostika
1. na základě symptomatologie a **úlevě při léčbě**
2. Endoskopie – informace o typu (rozsahu a závažnosti) → P dle nálezu klasifikujeme → má to význam pro terapii
+ biopsie (hl. význam pro průkaz Barretova jícnu či nádoru)
3. 24hodinová pH-metrie ← využívána u 1. P s NERD, 2. u atypických symptomů, 3. před OP
4. Scintigrafie polykacího aktu?

Terapie

a) Nefarmakologická – častěji a menší porce, poslední jídlo alespoň 3 hod před spaním, redukce hmotnosti, omezit kouření, alkohol, víno, šumivé nápoje, kafe na lačno; u P s nočním refluxem – zvýšení polohy lůžka – zábrana aspirace

b) Farmakologická – LV1 **PPI**, LV2: antagonisté H_2 R (ranitidin, famotidin) dnes spíše v kombinaci, antacida, alginát, prokinetika (metoklopramid, itoprid, domperidon)

c) Chirurgická (u P s nedostatečným efektem farmakoterapie) – **LV1: laparoskopická fundoplikace** = **plastika bráničního hiatu** a vytvoření **manžety z fundu kolem distálního jícnu** (komplikace: nemožnost eruktace)

5. Barretův jícen

= metaplázie vrstevnatého dlaždicového za **cylindrický epitel intestinálního typu s pohárkovitými bb.** → riziko **adenoca** a **Barretova vředu**

- dříve se myslelo, že jde o důsledek dlouhotrvajícího refluxu, dnes se myslí, že se vyvíjí u predisponovaných osob již od počátku a to **bez ohledu na intenzitu a délku trvání!**

→ při zjištění dysplastických změn epitelu → endoskopická resekce/disekce/ablace

6. Záněty jícnu

A) Eozinofilní ezofagitida – častěji u dětí, chronický charakter, etiologie neznámá, intermitentní dysfagie + riziko perforace, T: PPI

B) Infekční ezofagitida: herpetická/cytomegalovirová, candidová – obě u ID P, náhlá odynofagie

C) Poleptání = korozivní ezofagitida: T: propláchnout a odsát jícen sondou + KS + ATB + analgetika/anodyna

7. Nádory jícnu

A) Benigní tu

Epiteliální (vzácné): papilom, adenom (nejvýznamnější, protože může malignizovat), eozinofilní granulom

→ zpravidla definitivní endoskopické řešení

Non-epiteliální (častější):

1. GIST (Gastrointestinální stromální tu = vychází z ***Cajalových bb***) – solitární ložisko v distální třetině
- dysfagie a odynofagie
- prominuje do lumen, ale je kryt sliznicí jícnu → proto je v dg. důležitá EUS!

2. Nádor z granulárních bb. (vzácný)

3. Fibro-vaskulární nádor

→ léčba všech 3 spočívá v endoskopickém či torakoskopickém odstranění tu

B) Maligní tu

1. Dlaždicobuněčný ca – nejčastěji ve střední třetině, zbytek ve spodní třetině
- časně metastazuje (do LU, do jater/plic/kostí, do pleury/aorty/plic)

2. Adenoca – prakticky vždy na podkladě Barretova jícnu (distální třetina)
- obdobně časně metastazuje

RF: mužské pohlaví (3x častěji), velmi horká strava, kořeněná jídla, alkohol, **kouření**, nitrosaminy, obezita, **GERD**, poleptání jícnu, **achalázie**

KO: **progredující dysfagie** (bohužel příznak pokročilého ca), později ↓hm., chrapot (narušení *n. lar. recurrens*), odynofagie, hemateméza

Diagnostika: endoskopie + biopsie, staging pomocí EUS a **CT/MR**

Terapie:
a) časný ca (do T1b bez meta (N0,M0)) → **endoskopická resekce**
b) **chirurgická resekce s lymfadenektomií** → náhrada tubulizovaným žaludkem či koloplastikou
→ OP je možná cca jen u 1/3 P s ca
c) ChT a RT → později paliativně stenty nebo jejunostomie

64. Žaludeční dyspepsie, akutní i chronická gastritida a gastropatie

Žaludeční dyspepsie

= **dyspepsie** je souhrnné označení pro různé **trávící obtíže**, které se objevují zejména u chorob GITu, ale mohou se projevit i u jiných onemocnění

- dle **příčiny dělíme dyspepsie na:**
  - **1. Organickou** = v GITu je nějaké organické onemocnění
    př. **alimentární intoxikace, bakteriální a virová gastroenteritida, VCHGD, potravinová intolerance**, **gastritida,** GERD, IBD, cirhóza, pankreatitida, tu…
  - **2. Sekundární** = dyspepsie je důsledkem jiného onemocnění
    př. ICHS, SS, CMP, migrény, tu mozku, urémie, těhotenství
  - **3. Funkční** = přítomnost dyspepsie bez prokázané organické příčiny
    - dg. per exclusionem
    př. horní fční dyspepsie = ulcer-like dyspepsia nebo dysmotility-like dyspepsia
    - ulcer-like: dominuje bolest; dysmotility-like: tlak/plnost, nauzea
    dolní fční dyspepsie = př. sy dráždivého tračníku, funkční zácpa

příznaky žaludeční dyspepsie: nauzea, vomitus, pocit plnosti, pocit tlaku, bolest epigastria, anorexie, pyróza, regurgitace, eruktace (bez uspokojení), ruminace

Gastritidy

- **Gastritida** – zánět žaludeční sliznice v reakci na přímé poškození, infekci, nebo v rámci systémového zánětlivého onemocnění, prokazatelný biopticky
- **Gastropatie** – poškození žaludeční sliznice s minimálním, nebo žádným zánětem, **pojem gastritida a gastropatie se často zaměňuje!**

Pojmy

- **superficiální gastritida** – zánět nepřechází přes lamina muscularis mucosae, může přecházet do následujících
- **neatrofická gastritida** – chronický zánět celé sliznice, není poškození žlázek, může volně progredovat do atrofické gastritidy
- **atrofická gastritida** – jsou poškozeny a destruovány žaludeční žlázky, postupně dochází k náhradě vazivem a metaplastickým epitelem

Komplikace:

- **eroze** – povrchové poškození sliznice, které nezasahuje pod lamina muscularis mucosae
- **vřed** – poškození sliznice zasahující pod lamina muscularis mucosae
- **intestinální metaplázie –** náhrada epitelem intestinálního typu s pohárkovým buňkami, **prekanceróza**

Klasifikace

The Updated Sydney System

- akutní, chronické (atrofické, neatrofické), speciální (gastritidy bez jasné etiologie a gastropatie)

Klasifikace dle rychlosti vzniku

- **akutní** – většinou neutrofilní infiltrát, s patologickým obrazem od **hypereremie**, přes **eroze** až po **vředy**
- **chronická** – většinou smíšený mononukleární infiltrát (lymfocyty, plazmocyty, makrofágy…)

Původní dělení na písmenka

- **Gastritida typu A** – autoimunní, atrofická = difuzní korporální atrofická gastritida (NEJVZÁCNĚJŠÍ)
- **Gastritida typu B** – bakteriální = neatrofická gastritida
- **Gastritida typu AB** = multifokální atrofická bakteriální gastritida (80 % VŠECH)

Klasifikace dle etiologie

Gastropathy	Gastritis
Reactive (chemical) gastropathy ▪ Bile reflux ▪ Alcohol ▪ NSAIDs ▪ Iron salts ▪ Other agents (eg, alendronate, sodium phosphate) **Vascular gastropathy** ▪ Portal hypertensive (congestive) gastropathy ▪ Gastric antral vascular ectasia **Ischemic gastropathy** ▪ Cocaine ▪ Hypovolemia ▪ Sepsis ▪ Burns ▪ Trauma, mucosal prolapse	**Infectious gastritis** ▪ *Helicobacter pylori* ▪ Pyogenic bacteria (phlegmonous gastritis) ▪ Mycobacterial ▪ Syphilitic ▪ Viral ▪ Parasitic ▪ Fungal **Autoimmune gastritis** **Granulomatous disease** ▪ Crohn disease ▪ Sarcoidosis **Uncertain etiology** ▪ Lymphocytic gastritis ▪ Collagenous gastritis ▪ Eosinophilic gastritis

1. Infekční gastritida

= také: Gastritida typu B, později i AB

Etiologie:

- nejčastější příčinou gastritidy obecně je **Helicobacter pylori**
- vzácně u imunokompromitovaných může vzniknout třeba **CMV** či **herpetická** gastritida ← dále se budu věnovat pouze Helicobacterovi

Patofyziologie:

- Helicobacter nejčastěji prvně osídluje hlen na povrchu sliznice v oblasti **antra** → produkuje faktory stimulující sekreci **gastrinu** a **HCl** (a sám se chrání ureázou) → to vede k **hyperchlorhydrii** a zvýšení rizika vzniku **vředů** (= **VCHGD**)
- postupně dochází k jeho šíření do **corpu** a k atrofii G buněk (produkujících gastrin) a parietálních buněk (produkujících HCl a vnitřní faktor) → dochází k **atrofii sliznice** → a následně ke vzniku **intestinální metaplázie** (= prekanceróza adenokarcinomu žaludku)

Klinický obraz:

- akutní infekce (nejčastěji v dětství): většinou asymptomatická, může být mírná dyspepsie
- chronická infekce: **asymptomatická**, nebo **bolest** v epigastriu, **pyróza**, **nauzea**, **zvracení,** symptomy **peptických vředů**
- je to **PREKANCERÓZA** s rizikem **adenoca** nebo **MALT lymfomu**
- **extraintestinální manifestace:** sideropenická anemie (kvůli hypochlorhydrii), idiopatická trombocytopenická purpura (ITP), hypovitaminóza B12 (hypochlorhydrie a atrofie parietálních buněk)

Diagnostika:

a) ureázový test z bioptických vzorků z okolí vředu
b) histologický průkaz v bioptických vzorcích
c) průkaz Ag ve stolici (především pro posouzení efektivity eradikační terapie)
d) dechový test (zlatý standard) – P vypije ureu se značeným uhlíkem → měříme vydechnutý CO_2 s označeným uhlíkem (resp. stanovujeme poměr mezi $^{13}CO_2$: $^{12}CO_2$)
e) výjimečně kultivace

Terapie

- **eradikace *H. pylori*** – ale pouze má-li P symptomy nebo vřed (u asymptomatického NEPROVÁDÍME ERADIKACI!) → LV1: amoxiciln + klaritromycin + PPI (ideálem by bylo 4kombo s bismutem + MET + TTC + PPI)
- dle potřeby **parenterální substituce vit. B_{12}** + jsou-li dyspepsie substituujeme HCl a enzymy

2. Autoimunitní gastritida

= také: Gastritida typu A

- je charakterizována: atrofií žlázek, intestinální metaplazií těla a fundu (→ klky, pohárkové, Panethovy bb.), někdy produkcí autoAb proti **parietálním bb.** (+uplatňuje se imunotoxický účinek T-ly na pariet. bb.)

důsledky:
1. v těle a fundu jsou **hlavní** a **parietální** bb. → **achlorhydrie** → ta stimuluje antrální (antrum není postiženo) G-bb. → **hypergastrinémie** → **hyperplazie ECL-bb.** (mají R pro gastrin) → vyšší riziko **žaludečního karcinoidu**
2. snížená produkce IF (vnitřního faktoru) → ↓vstřebávání vit. B_{12} → **megaloblastová anémie**
3. rozsáhlé intestinální metaplazie → riziko **adenoca**

- bývá spjata s jinými AIO: DM1, Gravesova-Basedowova choroba

3. Vzácné typy gastritid
1. Lymfocytární (bývá spjata s **celiakií** nebo představuje **atypickou reakcí na *H. pylori***)
2. Eozinofilní (T: KS a imunosupresiva)
3. Kolagenní (vzácná)
4. GvHD gastritida

Gastropatie

1. Reaktivní gastropatie
= také: reaktivní gastritida, chemická gastritida, gastritida typu C

- poškození sliznice žaludku vzniklé na podkladě **chronického působení dráždivých látek** s přítomností edému, foveolární hyperplázie, deplece hlenové vrstvy, expanze lamina propria, fibromuskulární a kapilární hyperplázie
- **minimální přítomnost zánětlivé infiltrace**
Etiologie:
- **NSAID** – inhibují COX1 a syntézu protektivních prostaglandinů, kys. acetylsalicylová je při žaludečními pH nedisociovaná → proniká do buněk → tam disociuje a vede k poklesu intracelulárního pH a k jejich poškození
- chronický alkoholismus, silně kořeněná jídla, kouření (není mnoho důkazů pro vliv kouření)
KO: asymptomatické, nebo mírná dyspepsie (bolest, nauzea, zvracení, hubnutí), mohou být vředy a eroze, často klinicky němé a projeví se až **komplikacemi**, u starších **sideropenická anémie** (z chronických krevních ztrát)
Dg.: endoskopie + biopsie (vyloučení *H. pylori*) + **FA!**
T: eliminovat kauzální agens (vysadit NSAID, přestat chlastat), PPI?

2. Akutní hemoragicko-erozivní gastropatie
= také: akutní hemoragicko-erozivní gastritida, hemoragická gastropatie

- akutní poškození sliznice žaludku s **difúzním prosáknutím a** mnohočetným **petechiálním krvácením,** vždy s mnohočetnými **erozemi** (někdy až vředy)
- vzniká na podkladě požití velkého množství dráždivých látek, nebo ischemie sliznice
→ může vznikat i **masivní krvácení do GIT**
etiologie: poléková **(NSAID, suplementy s železem, chemoterapie), alkoholový exces;** z oběhových příčin - u **šoku, sepse, pravostranného SS, portální hypertenze;** u **koagulopatie**
KO:
- nejčastěji: abdominální diskomfort, bolest, pyróza, nauzea, zvracení, hemateméza (klidně až po 3-7 dnech)
- méně často: **masivní krvácení do GIT (až FATÁLNÍ!)** → hemateméza + meléna, bolest (nejčastěji u pacienta s antikoagulací, koagulopatií…)
- akutní vředy vznikají nejčastěji v souvislosti s šokovým stavem (mnohočetné, plytké)
diagnostika: **endoskopie** (nejprve hemodynamická stabilizace P (vazopresory + inf./ery + intubace) a až pak endoskopie)
- je to málo častá příčina – endoskopista si to může splést s krvácejícím vředem, který nenašel
terapie: PPI i.v, endoskopická léčba (koagulace argonovou plazmou, termokoagulace…)
- při masivním krvácení?: mražená plazma, erymasa, trombocyty, hemostatika (Exacyl = kys. tranexamová; PAMBA), (somatostatin nebo terlipresin? – řekl bych že pouze při susp. krvácení z jícnových varixů)

3. Portální hypertenzní gastropatie
- rozšířené žilní pleteně ve sliznici žaludku; obvykle **asymptomatické** (ale může být i zdrojem masivního krvácení)
T: při opakovaném významném krvácení → **zavedení TIPS** (Transjugulární Intrahepatický Portosystémový Shunt)

4. Ménétrierova nemoc = hyperplastická gastropatie

- vzácná gastropatie, u kterého vznikají **obrovské řasy** (až vyplňující velkou část lumen) **v corpu a fundu žaludku** na podkladě hyperplazie = charakteristický endoskopický nález + biopsie
- **hypochlorhydrie + protein-losing enteropatie** → **hypoproteinémie** (hl. hypoalbuminémie) a **hypercholesterolémie** → otoky

5. Refluxní gastropatie = gastropatie při duodenogastrickém refluxu

KO: postprandiální bolesti, nauzea a **vomitus s obsahem žluče**

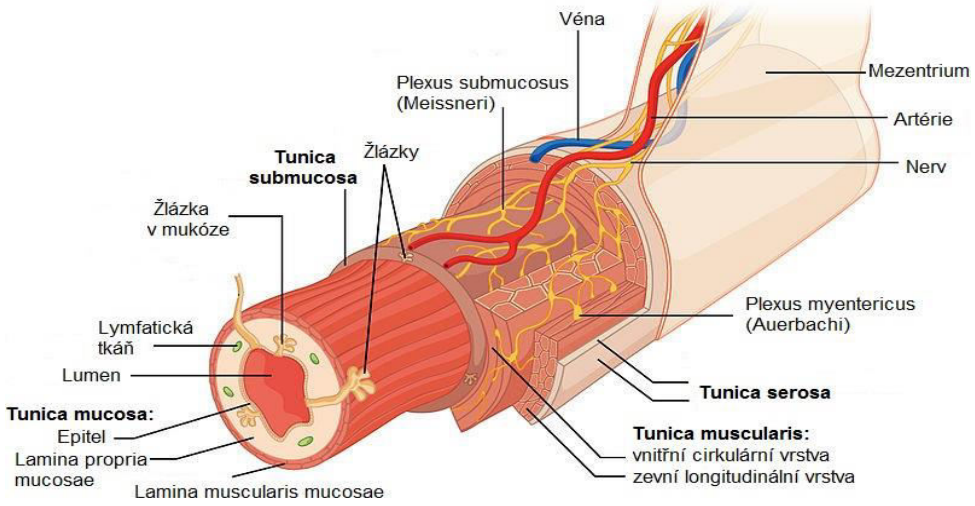
- může vzniknout po **cholecystektomii** či po **resekci žaludku s gastro-jejuno anastomózou end-to-side**

T: prokinetika (**itoprid, domperidon**) 30min před jídlem + **ursodeoxycholová kys**. (změnou složení žluče – mírní agresivitu žluče)

65. Peptický vřed žaludku a duodena

Definice vředu

vřed je slizniční defekt pronikající přes **muscularis mucosae** (povrchovější defekt je **„slizniční eroze“**)



Dělení vředů podle příčiny

1. VCHGD – hlavní příčinou je zánět sliznice vyvolaný *Helicobacterem pylori*

2. Sekundární: **a) polékové** (nejčastější) – hl. NSAID, kortikoidy

b) stresové – na podkladě poruch mikrocirkulace – při popáleninách, polytraumatech, po OP

c) endokrinně podmíněné – u Zollinger-Ellisonova sy = gastrinom; hyperparathyreóza

d) hepatogenní – při těžkých jaterních lézích

e) vředy při respirační insuficienci – často asymptomatické (projeví se až komplikacemi)

f) stařecké – vznik na podkladě nutričních a ischemických změn

Etiopatogeneze

= vřed vzniká jako důsledek **nerovnováhy** mezi **agresivními** *vs.* **protektivními slizničními faktory**

agresivní faktory

1. HCl
2. proteinázy
3. **Infekce *H. pylori*** → vytváří **antrální gastritidu** (u někoho se rozšíří orálně do tzv. **pangastritidy**)

- časté je i bezpříznakové nosičství

Co dělá Helicobacter?

1. produkuje **ureasu – rozštěpí močovinu za vzniku NH3 a CO2**
- **NH3 = jednak jako pufr -> mikroprostředí**
- **NH3 = jednak cytotoxický pro sliznici -> degraduje lecitin na lysolecitin**

2. produkuje **katalasu – zamezuje fagocytóze**

3. produkuje **proteiny, které stimulují sekreci gastrinu (agresivní faktor)** → ten stimuluje parietální bb. (↑HCl), pankr. šťávy, motilitu GITu…

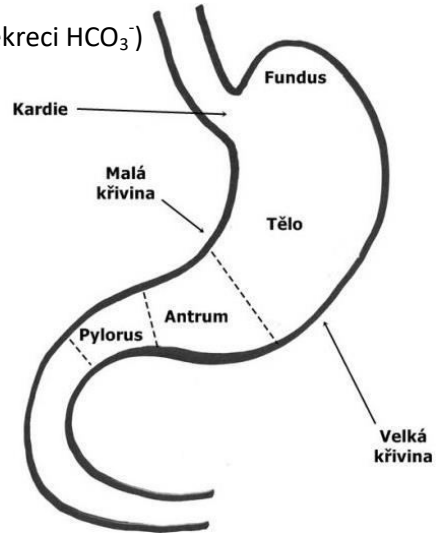
4. produkuje **proteiny, které stimulují sekreci IL, leukotrienů** → tzn. potencuje zánět

5. produkuje **fosfolipázy, proteasy – narušení hlenové vrstvy + poškození sliznice**

4. duodenální šťáva
5. abusus NSAID (snižují produkci **prostaglandinu**, který tlumí sekreci HCl a stimuluje sekreci HCO_3^-)
6. kouření, alkohol
7. porucha mikrocirkulace
8. emoční stres

protektivní faktory

1. hlen
2. zachovalá mikrocirkulace (dostatečné prokrvení sliznice)
3. dostatek HCO_3^-
4. prostaglandiny (PGI_2 a $PGE_{1,2}$)
5. regenerační schopnost sliznice



Klinický obraz peptického vředu ŽALUDKU

lokalizován: na **rozhraní corpu** a **antra** – na malé kurvatuře
- častěji ve **vyšším věku** a nejčastěji **polékový**
- často se projeví až **komplikacemi** (krvácením do GIT)

1. POSTPRANDIÁLNÍ tupá viscerální bolest epigastria → může vést k **úbytku na váze**
- někdy s iradiací pod levý oblouk žeberní, do zad, pod levou lopatku

2. nauzea a **vomitus** (velkého objemu) = známka porušené evakuace, kvůli stenóze výtokové části (nebo pyloru)

Klinický obraz peptického vředu DUODENA

lokalizován: v **bulbu duodena**
- častěji **mladší muži (20 – 40 let)**

1. BOLEST NA LAČNO v epigastriu (často v noci), která ustupuje po **jídle** a **antacidech** → může vést k příbytku na váze
- někdy s iradiací pod **pravý oblouk žeberní** (imitace biliární koliky), nebo do zad (když je na zadní stěně bulbu)

2. někdy pyróza, regurgitace, eruktace, obstipace

Diagnostika

1. Endoskopie (nález mnohočetných vředů → nutno myslet na lymfom, ca, Crohna, abusus NSAID, Zollinger-Ellison)
+ vždy biopsie z vředu ← abychom vyloučili časný ca!

2. Průkaz *H. pylori*:
a) ureázový test z bioptických vzorků z okolí vředu
b) histologický průkaz v bioptických vzorcích
c) průkaz Ag ve stolici (především pro posouzení efektivity eradikační terapie)
d) dechový test (zlatý standard) – P vypije ureu se značeným uhlíkem → měříme vydechnutý CO_2 s označeným uhlíkem (resp. stanovujeme poměr mezi $^{13}CO_2 : {}^{12}CO_2$)
e) výjimečně kultivace

3. Laboratoř – stanovení gastrinu v séru (při podezření na Zollinger-Ellisonův sy), vyloučení hyperparathyreózy, v rámci dif. dg. (pankreatitida – pankreatická lipáza a α-amyláza?, biliární kolika)

Komplikace

1. Masivní krvácení do GIT (NEJČASTĚJŠÍ!) – hemateméza nebo meléna; typicky u P s polékovými vředy, kteří navíc berou antikoagulancia/antiagregancia = starší P; stěžejní je endoskopie; **RYCHLÁ CHIRURGICKÁ INTERVENCE!!!**

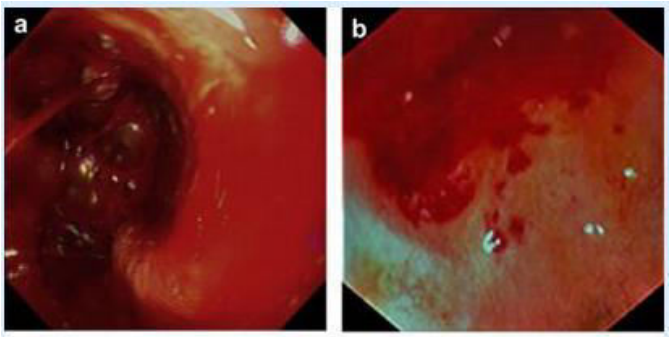
2. Penetrace (vřed se prohlubuje až pronikne celou stěnou do okolí → nejčastěji **do pankreatu** → **úporné bolesti s iradiací do zad**) – v rámci zánětu vznikají srůsty s okolím (nedochází k perforaci do peritoneální dutiny); endoskopie a CT

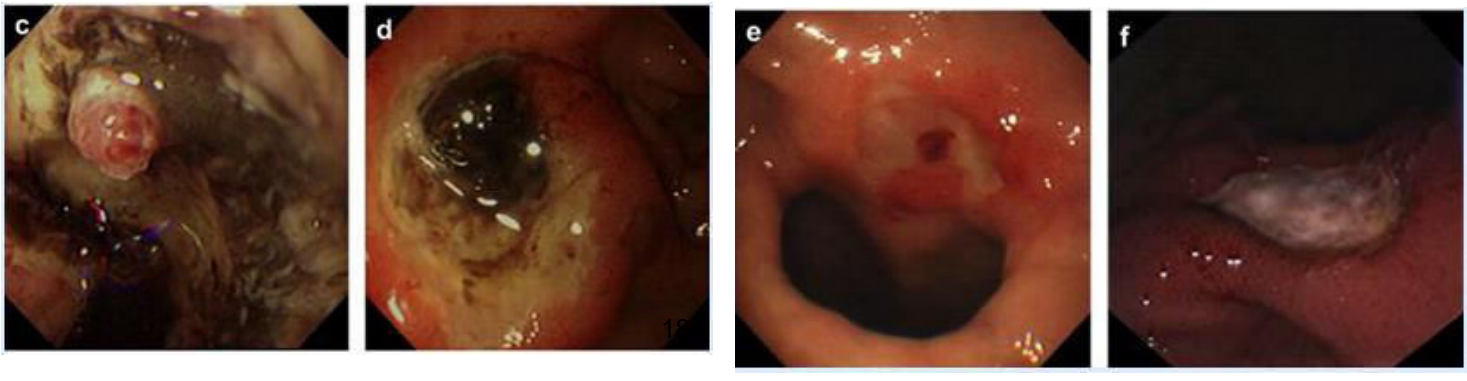
3. Perforace (vzácná) (častěji u sekundárních) (vzniká, když se vřed prohlubuje rychle (nevzniknou adheze))
- buď perforuje do volné peritoneální dutiny nebo do omezeného prostoru s adhezemi = tzv. krytá perforace
- **prudká krutá bolest** → obraz **NPB** s difuzní peritonitidou až rozvojem šoku
- na RTG je **pneumoperitoneum** → urgentní **OP!**

4. Stenóza pyloru – typicky **zvracení stagnujícího žaludečního obsahu** (1 – 3x/den s úlevou)

Tab. 2. Klasifikace krvácejících peptických lézí gastroduodena dle Forresta
Table 2. Classification of bleeding peptic ulcer according to Forrest

Aktivní krvácení	Ia	vřed s tepenným krvácením	splňující vstupní kriterium
	Ib	vřed s prosakujícím krvácením	
Recentní krvácení	IIa	nekrvácející vřed s patrnou cévní strukturou = viditelný pahýl na spodině vředu	
	IIb	vřed krytý krevním koagulem	nesplňující vstupní kriterium
	IIc	vřed krytý hematinem	
Bez stigmat krvácení	III	vřed s čistou spodinou	





Terapie

a) režimová – úprava stravy, omezení všech RF (viz výše), zákaz NSAID

b) farmakoterapie (CAVE! Češka uvádí, že novější doporučení upřednostňují kvůli narůstající rezistenci 4kombinaci, avšak v praxi není bismut subcitrát dostupný, proto se u nás stále léčí 3kombinací ← dobré zmínit):

i) při průkazu *H. pylori*:

LV1 (v praxi v ČR používané) 3kombinace UMĚT!: 7 dní: amoxicilin 1000mg á 12h + **klaritromycin** 500mg á 12h + **PPI** (např. **omeprazol** 20mg á 12 h) → při alergii či neúspěchu vyměnit amoxicilin za **metronidazol** 500mg á 12h

LV1 („ideál") 4kombinace: metronidazol + tetracyklin + bismut subcitrát **(= 3 léky v 1 tbl. Pylera)** + PPI

LV2 („ideál") 4kombinace (když bismut není či P netoleruje): amoxicilin + metronidazol + klaritromycin + PPI

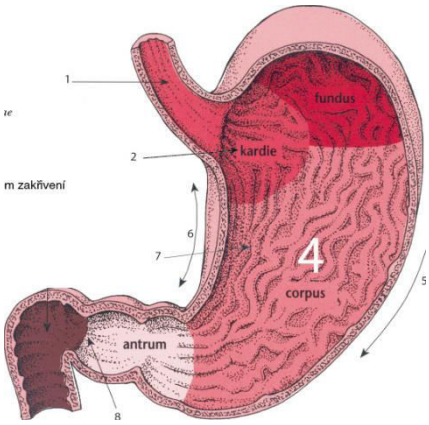
→ úspěšná eradikace = po 1 měsíci od ukončení léčby neprokážeme *H. pylori* (nejlépe dechovým testem), v 10 % je neúspěšná (→ obměna léků)

* více viz https://www.cgs-cls.cz/wp-content/uploads/2015/04/guidelines-infekce-helicobacter-pylori.pdf

ii) při neprůkazu *H. pylori* (u sekundárních vředů): PPI + terapie příčiny (eliminace NSAID!)

c) chirurgická terapie: u komplikací → **masivní krvácení, penetrace, perforace**

66. Nádory žaludku



Obecná charakteristika

- nádory žaludku můžeme rozdělit na **benigní** (relativně časté) a **maligní**

→ nejčastěji (95 %) **adenokarcinom**, méně **lymfom** (3 – 5 %) a vzácně **GIST, karcinoid**

Benigní nádory žaludku

- jsou poměrně **častým** endoskopickým nálezem
- mají (při endoskopii) nejčastěji vzhled **polypu** (přisedlého/stopkatého)
- nejčastěji vycházejí z **epitelu sliznice**, méně často nacházíme **mezenchymové benigní tu** – lipomy, fibromy, GIST

Klasifikace žaludečních polypů:

1. Fundický žlázový polyp (NEJČASTĚJŠÍ typ 75 %) ← ale i tak jen asi u 5 % všech gastroskopií

Obrázek 3. Žaludeční polypky ze žlázek fundu

- vznikají **cystickou dilatací žaludečních žlázek** na podkladě **chronické hypergastrinémie** ← typicky při dlouhodobé léčbě **PPI**! (po vysazení PPI regredují)
- obvykle lokalizovány ve **fundu**
- **nemalignizuje!**

2. Hyperplastický polyp

- vznikají nekontrolovatelnou **proliferací foveolárního epitelu** jako reakce na **erozy, vřed, infekci *H. pylori*** aj.
- obvykle v antru
- mohou **krvácet** → vést až k **sideropenické anemii**
- **může obsahovat dysplastické změny!** ← proto všechny hyperplastické polypy **nad 1cm** endoskopicky odstraňujeme + při průkazu *H. pylori* ← eradikace (7dní vše 2x den á 12h: AMX 1000mg (při alergii MET) + CLA 500mg + PPI)

3. Adenomový polyp (NEJMÉNĚ ČASTÝ)

- většinou vznikají u **chronické atrofické gastritidy**
- **malignizuje!** ← proto je nutné jej endoskopicky odstranit + histopatologicky vyšetřit (zda-li už tam není invazivní ca) + následně **P dispenzarizovat s pravidelnými endoskopiemi**

4. GIST = Gastro Intestinální Stromální Tumor

= nádor vycházející z **intersticiálních (*Cajalových*) *bb*.** (*Cajalovy* bb. = bb. ve stěně GITu, které slouží jako pacemakery ANS)

- obvykle v **corpu** a **fundu**
- je-li do 1cm obvykle benigní, je-li **nad 2cm riziko malignity!**
- jedná se o **submukózní nádor krytý intaktní sliznicí** ← pro dg. je stěžejní **endosonografie = EUS** → každý GIST by se měl **odstranit (LV1: chirurgicky)**

5. Žaludeční karcinoid = nádor vycházející z bb. **DNES**

má 3 typy:
- **I. (70 – 80 %)** (nemalignizuje!) = vícečetná drobná ložiska u **hypergastrinémie a atrofické gastritidy**
- **II.** = vzniká při **hypergastrinémie u Zollinger-Ellisonova sy** či **MEN-1 sy**
- **III.** (vysoce maligní!) = solitární, časně metastazující

pozn. bb. karcionoidu mohou produkovat serotonin → ten je metabolizován v játrech → ale v případě metastáz v játrech se serotonin uvolňuje **přímo do oběhu** (do jaterních žil) → u jaterních meta karcinoidu tak může vzniknout *karcinoidový* (*serotoninový*) *sy* = flush, průjmy, bronchospazmy (tj. asthmatický záchvat), postižení obou **pravostranných!** chlopní (PuS, TriR).
V GITu je karcinoid lokalizován nejvíc v appendixu a ileu, ale může být i v jícnu, žaludku, tl. střevě…

Maligní nádory

- nejčastěji **ADENOKARCINOM** (**95 %** všech maligních), méně **lymfom** (3 – 5 %), ještě méně **GIST** a maligní **karcinoid**

Adenokarcinom

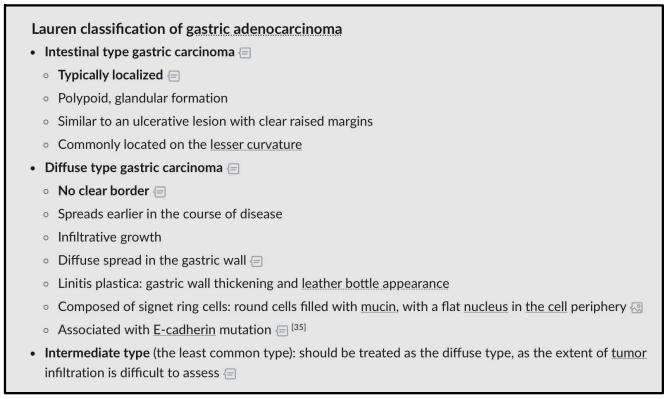
Etiopatogeneze

RF:
- **hl. karcinogeny v potravě** (hl. nitrosaminy)!
- **genetické faktory** (prokážeme např. mutace p53 či APC)
- ***H. pylori*** (je příčinou chronické gastritidy s atrofií a intestinální metaplazií = chron. gastritida typu AB)
- **krevní skupina A** (má ↑ riziko **difuzního ca**)

mezi prekancerózy (vyžadující endoskopickou dispenzarizaci) **patří:**
- **chronická atrofická gastritida** (typ A, B i AB)
- **intestinální metaplazie**
- **adenomové polypy**
- **resekce ž. II. typu (Bilroth II)** = side-to-side ž. s jejunem
- jakákoliv **dysplastická ložiska ve sliznici**

Epidemiologie

klesá incidence! 😊 akorát se neví proč :'D


Lauren classification of gastric adenocarcinoma
- Intestinal type gastric carcinoma
  - Typically localized
  - Polypoid, glandular formation
  - Similar to an ulcerative lesion with clear raised margins
  - Commonly located on the lesser curvature
- Diffuse type gastric carcinoma
  - No clear border
  - Spreads earlier in the course of disease
  - Infiltrative growth
  - Diffuse spread in the gastric wall
  - Linitis plastica: gastric wall thickening and leather bottle appearance
  - Composed of signet ring cells: round cells filled with mucin, with a flat nucleus in the cell periphery
  - Associated with E-cadherin mutation [35]
- Intermediate type (the least common type): should be treated as the diffuse type, as the extent of tumor infiltration is difficult to assess

TNM klasifikace

→ stěžejní pro určení **prognózy** a **terapie**
Tis = neprostoupil BM
T1 = invazivní ca = sliznice až submukóza
T2 = do svaloviny
T3 = celou stěnou až na serózu
T4 = do okolních orgánů

Histologické dělení = typing

a) Intestinální = vzniká typicky v terénu chronické gastritidy s intestinální metaplazií ← **hl. U STARŠÍCH!**
b) Difuzní = vzniká i bez chronické gastritidy, častěji u **krevní skupiny A, horší prognóza** ← častější typ **U MLADÝCH!**

Klinický obraz (nevýrazný)

- časné projevy jsou **nevýrazné** (proto jakékoliv déletrvající žaludeční potíže u P staršího 50. let → **endoskopicky** prošetřit), a proto bývá ca často odhalen až **v pokročilém stádiu**

1. tlak v epigastriu
2. postupná **anorexie** + **↓hm.**
3. občasná **nauzea, slabost, únava**
4. dysfagie = příznak ca kardie
5. zvracení nestráveného jídla = příznak obstrukce pyloru
6. krvácení do GIT (méně často) – meléna či hemateméza → sideropenická anémie
7. U velkých tu – hmatná rezistence. Vzácně hmatná *Virchowova uzlina* v levém nadklíčku = meta do LU

Diagnostika

1. anamnéza (nevýrazná), **fyzikální nález** (rezistence v epigastrie a zvětšení jater až u pokročilých; Virchowova uzlina)
2. endoskopie (stěžejní) + vícečetné **biopsie** (každý vřed nutno bioptovat)
- (pozor na **skirhotický ca = nediferencovaný adenoca** – nejde vidět při endoskopii (šíří se v submukóze nebo sliznici) → nepřítomnost motility, rigidita řas, zmenšený žaludek)

3. USG břicha/endosongrafie – odhalí meta v játrech, šíření do pankreatu
4. → po stanovení dg. je nutné stanovit TNM staging pomocí **CT/MR**
5. laboratoř: někdy okultní krvácení, sideropenická anémie

Terapie

- záleží na stagingu
LV1: obvykle **radikální subtotální gastrektomie** + **neoadjuvantní** nebo **adjuvantní ChT** (někdy ChT i RT)
paliativně: gastroenteroanastomóza

Lymfomy žaludku

- nejčastěji **non-Hodgkinské**, častěji se jedná o sekundární postižení („metastázy"), vzácně o primární nádor žaludku
- od adenoca jej odlišíme na základě **histologického vyšetření**

2 histologické typy:
1. Difuzní velkobuněčný B-lymfom (50 %)
- hl. u mužů starších 50. let
- T: kombinace: kombinované ChT **(cyklofosfamid, doxorubicin)** + RT + **rituximab** (anti-CD20)
alternativa: OP

2. MALT B-lymfom
- zapříčiněn **infekcí *H. pylori!*** ← po **eradikaci** nastává **kompletní remise!!!**

67. Akutní virové hepatitidy (typy A – E a ostatní virové infekce)

Obecná charakteristika

- virové hepatitidy představují **kosmopolitně** rozšířené infekce způsobené **hepatotropními viry A** až **G**
- v řadě zemí jsou velmi závažným **medicínským** i **ekonomickým** problémem
- virové hepatitidy způsobené různými původci mohou mít podobný KO, ale liší se: **původci a jejich vlastnostmi, způsobem přenosu a inkubační dobou,** rizikem **přechodu do chronicity/fulminantní formy** a tím i **prognózou** (zejména formy s možností přechodu do chronicity pak mohou snížit **kvalitu** i **délku** života)

Typy klinického obrazu

- KO může probíhat velmi variabilně

1. Inaparentní forma = asymptomatická
2. Abortivní forma = pouze krátce trvající flu-like příznaky či dyspeptický sy + jen lehké ↑ALT a AST
3. Ikterická manifestní forma (méně častá)
4. Anikterická manifestní forma (častější)
5. Cholestatická forma – působí dif. dg. obtíže
6. Fulminantní forma = závažný průběh s jaterním selháním až smrtí

Typický klinický obraz – 3 fáze:

dyspepsie = pocit plnosti, meteorismus/flatulence, průjem/zácpa, nauzea a vomitus, abdominální dyskomfort

1. prodromální stádium (cca 2 týdny)
Dyspeptické potíže + Flu-like příznaky: subfebrilie/horečka, myalgie, artralgie, únava, slabost, anorexie
- postupně se ↑ALT a AST

2. stádium jaterního poškození (2 – 8 týdnů)
- ikterický/anikterický průběh + dyspepsie + hepatomegalie
- ALT a AST dosahují nejvyšších hodnot

3. stádium rekonvalescence (až 0,5 – 1 rok)
- někdy přetrvávají **fční poruchy GIT:** anorexie, pocit plnosti po jídle, sklon k zácpě či průjmům, tlak v pravém podžebří až hepalgie (např. po sehnutí, výskoku; jsou podmíněny srůsty mezi pouzdrem jater a peritoneem), nesnášenlivost tučných jídel
- někdy i: únavnost, ↓psychická výkonnost

→ u HBV a HCV pak hrozí **přechod do chronicity (chronická virová hepatitida =** definováno jako zánět, který přetrvává > 6 měs.)
→ někdy vzniká **asymptomatické nosičství**
→ závažnější KO může být u osob s preexistující chorobou jater ← proto by měly být očkovány i proti HAV

Epidemiologické charakteristiky

- výskyt virových hepatitid obecně souvisí s:
  1. životním stylem (např. rizikové sexuální chování, i.v. drogy)
  2. hygienickými návyky
  3. stravovacími návyky
  4. sociální úrovní společnosti

Hepatitida **A:** - incidence v ČR ve **stovkách** ročně (cca 300)
Hepatitida **B:** - incidence v ČR cca **100 případů** ročně
- dlouhodobě **klesající výskyt** ← prokazatelně díky očkování (od r. 2001 pravidelné očko u dětí)
Hepatitida **C:** - **nejčastěji hlášená hepatitida v ČR!** – okolo **1000 případů** ročně
- má největší medicínský význam
Hepatitida **D:** - vzácně v ČR (emigranti a cestovatelé z rizikových oblastí (USA, JA, Afrika)
Hepatitida **E:** - (do r. 2015) zvyšující se incidence, nyní setrvalá – v ČR ve **stovkách** ročně (cca 300)

PŮVODCI VIROVÝCH HEPATITID

HAV: virus hepatitidy A – **RNA** virus z čeledi **Picornaviridae**
HBV: virus hepatitidy B – **DNA** virus z rodu z čeledi **Hepadnaviridae**
HCV: virus hepatitidy C – **RNA** virus z rodu z čeledi **Flaviviridae**
HDV: virus hepatitidy D – **RNA** virus z rodu **Deltovirus**

HEV: virus hepatitidy E – RNA virus z čeledi Hepeviridae

	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE
Virus	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Inkubační doba (dny)	15–50 (30)	30–180 (60–90)	15-160 (50)	30–180 (60–90)	14–60 (40)
Přenos	Fekálně-orálně	Parenterálně, transplacentárně, sexuálně	Parenterálně, transplacentárně, sexuálně	Parenterálně, transplacentárně, sexuálně	Fekálně-orálně
Chronicita (%)	0	0,1–10	70–90	běžně	0

1. HAV

- vysoce odolný virus → proto při nevhodném zacházení s potravinami může vyvolat epidemie, **NIKDY ~~CHRONICITA!~~**

zdroj: - **nemocný** či **nosič** → vylučuje viriony ve stolici (cca 1-2T před a 1-3T po začátku onemocnění)

přenos: - **f-o** cestou: a) přímý – špinavýma rukama (u osob v těsném kontaktu)
b) nepřímý – kontaminovanou vodou
(vzácný, ale možný je přenos **krví** a **sexuálně** ← protože existuje virémie)

ID: - **15 – 50 dní**

výskyt: - častěji v **rozvojových** zemích s nižšími hygienickými standardy, u nás častěji např. **Romové**

KO: - většinou s **flu-like** a **dyspeptickými** příznaky, u dětí často asymptomatický, fulminantní v **1 promile**

Dg.: - anti-HAV Ab třídy IgM

vnímavost: všeobecná, po prodělání celoživotní imunita

prevence: hygiena, očkování (před výjezdem do oblastí s ↓hygien. standardy; inaktivovaná vakcína)

TERAPIE: většinou symptomatická, u naprosté většiny P dojde k uzdravení bez jakýchkoliv následků

2. HBV

- jediný DNA virus, má 3 významné Ag (HBsAg, HBeAg, HBcAg)

zdroj: - člověk s **akutní** či **chronickou** hepatitidou – symptom. i asymptom. nosič (osoba s +HBsAg?)

přenos: **krví, sexuálně, vertikálně/perinatálně** (polknutím plodové vody, poraněním při průchodu porodními cestami) (viriony prokázány ve všech tělních tekutinách, ale klíčové jsou krev, sperma a vaginální sekret)

ID: - **30 – 180 dní**

výskyt: - častěji v populaci **narkomanů** a **promiskuitních osob**, méně **nozokomiální** a **profes. nákaza** (rozvojové země – z matky na dítě)

KO: - viz výše obecný KO, **přechod do chronicity v 0,1 – 10 % případů** ← častěji u novorozenců (90 %) a dětí, u imunokompromitovaných, méně u dospělých imunokompetentních
- fulminantní průběh max. v 1 %

diagnostika: 1. První známkou akutní virové hepatitidy je pozitivita **HBsAg**
2. stěžejní marker akutní virové hepatitidy B je **anti-HBc IgM!**
3. **průkaz HBsAg déle než 6 měsíců** = nosičství → u těchto P se doplňuje **HBeAg** (↑infekciozita), **anti-HBe** (↓infekciozita) a **PCR HBV DNA** → nosičství je buď asymptomatické, nebo nemoc přechází do chronicity
4. anti-HBs = uzdravení a imunitu, resp. prodělané očkování

TERAPIE: **A) Akutní** – symptomaticky, virostatika jen u fulminantního průběhu
B) Chronická **LV1:** celoživotně – **tenofovir** nebo **entecavir**
LV2: časově omezené podávání – **pegylovaného-IFN-α-2a**

prevence: očkování

3. HCV

- má **6 genotypů** (s více než 120 subtypy, které dále dělíme na kvazispecies) ← vyšetření genotypu může mít význam při léčbě chron. virové hepatitidy C (pro jiný genotyp, jiná léčba), daný genotyp se liší i klinickým průběhem

- **perlička – někteří autoři udávají existenci i genotypu 7, tento názor však není zatím jednoznačně akceptován**

zdroj: člověk s virémií (každou osobu s anti-HCV Ab je nutno považovat za infekční)
přenos: hl. **krví**, dále **sexuálně**, málo vertikálně
ID: 15 – 180 dní
výskyt: častěji u i.v. narkomanů, tetování, dialyzované osoby, stomatologické a jiné medicínské zákroky (krev ve stříkačce je i víc jak týden infekční)
KO: CAVE! Akutní často **asymptomaticky**, ale častý **70 - 90 %** přechod do chronicity (i tam často asymptom. i ve stádiu cirhózy ← náhodný nález)
Dg: – základním vyšetřením je průkaz **anti-HCV** → je-li pozitivní → **provedeme vyšetření rt-PCR HCV RNA**

1. Pozitivita anti-HCV a HCV RNA = nejčastěji se jedná o P s **chronickou hepatitidou C**, ale stejně tak se může jednat i o P s akutní hepatitidou C. **NEEXISTUJE ŽÁDNÝ LABORATORNÍ PARAMETR, KTERÝ BY PŘESNĚ ROZLIŠIL AKUTNÍ A CHRONICKOU HEPATITIDU C!!!**

2. Pozitivita anti-HCV a negativita HCV RNA = mnohem **méně častý nález**. Lze to interpretovat takto:
Buďto se jedná o **stav po akutní** hepatitidě C **anebo** se jedná o **P vyléčeného z chronické** hepatitidy C, přičemž k tomu došlo antivirovou terapií (spontánně je to velmi nepravděpodobné)

- u P v imunosupresi nebo u P s podezřením na časné stádium má smysl vyšetření HCV RNA i při negativitě pro anti-HCV (takový P totiž nemusí být schopen tvořit dostatečné množství Ab)

TERAPIE: cílem je trvalé odstranění viru z organismu = dosažení setrvalé virologické odpovědi
- účinnost léčby je dnes 95 – 100%
Maviret = přípravek s pangenotypovou účinností; jinak specifická terapie pro specifický genotyp

prevence: sterilizace, výměna jehel a stříkaček u narkomanů, vyšetřovaní anti-HCV Ab u těhotných (sekund. prev.)

4. HDV

= satelitní virus = virus, který pro přenos a množení potřebuje jiný virus (v tomto případě HBV)
- způsobuje **koinfekci** či **superinfekci** virové hepatitidy B
  koinfekce → závažný průběh, ale prognóza dobrá
  superinfekce → vysoké riziko přechodu do chronicity! → cirhóza a HCC
- ostatní charakteristiky jako u HBV (zdroj, přenos, ID, KO)
prevence: očkování proti hepatitidě B

5. HEV

- obdobné jako u HAV
zdroj: **člověk,** u nás hl. **kontaminované VEPŘOVÉ! (vědět!)** (ve světě i jiné maso a kontaminovaná voda)

Dg.: **ant-HEV třídy IgM**, ve sporných případech možno HEV RNA
CAVE! Závažný průběh u **těhotných (hl. ve 3. trimestru) ← často (20 %) FULMINANTNÍ forma + vysoké riziko potratu!!!**
- je to dáno tím, že Ag jsou podobné fetálním Ag + že těhotenství představuje „fyziologický imunodeficit“
T: symptomatická, výjimečně ribavirin

Jiná virová onemocnění jater

- mírnou elevaci aminotransferáz můžeme nalézt u řady běžných viróz – adenoviry, enteroviry
- těžká hepatitida vzácně u infekce **HSV**, **VZV, CMV** ← antivirotika
- dále Infekční mononukleóza

Prevence A a E:

- osobní hygiena, aktivní imunizace (inaktivovaná vakcína Havrix) zvláště před výjezdem do krajin s nízkým hygienickým standardem, kvalitní zásobení pitnou vodou, dobře tepelně opracované maso

Prevence B, C, D

- protiepidemický režim v nemocnicích, vyšetřování dárců krve, orgánů, výměna jehel narkomanům, kondomy
- **povinné očkování všech dětí v 1. roce, novorozenci HBsAg pozitivních matek do 24 h po porodu a rizikových skupin**
- u HCV se doporučuje očkování proti HAV a HBV, protože tyto osoby mají těžší průběh akutní hepatitidy

REPRESIVNÍ OPATŘENÍ: izolace P v akutním stádiu, hlášení onemocnění, karanténa a vyšetření kontaktů, zjistit zda P daroval krev, poranění jehlo = vyšetřit do 72 hod. a pak za 3 a za 6M – u HBV dávka specifického globulinu

68. Malabsorpční syndrom

Definice

= soubor příznaků, který vzniká jako **důsledek** onemocnění s **poruchou vstřebávání živin**

patofyziologické příčiny malabsorpčního sy (všechny ve svém důsledku vedou k narušení vstřebávání)**:**

1. porucha trávení = maldigesce
2. porucha vstřebávání = malabsorpce
3. porucha sekrece trávicích šťáv
4. porucha motility GITu
5. nedostatečný příjem potravy

→ tedy porucha může být: intraluminálně – na úrovni enterocytů – post-enterocytárně nebo kombinovaná

Etiologie malabsorpčního sy

1. Primární malabsorpce = patologie na úrovni enterocytů:
- **1. celiakální sprue**
- **2. tropická sprue** (v tropických zemích)
- **3. selektivní malabsorpční poruchy**

2. Sekundární malabsorpce = všechny ostatní příčiny

Obecná symptomatologie malabsorpčního sy

- průjem, anorexie, ↓hm., slabost, ↓fyzická výkonnost, anemický sy

pokročilá stádia: svalová atrofie, otoky (hypoproteinémie), krvácivé projevy, defekty kůže/vlasů/nehtů, poruchy menstruace

PRIMÁRNÍ malabsorpční syndrom

1. Celiakální sprue = gluten senzitivní enteropatie

Definice

Celiakie je chronická AI podmíněná **enteropatie** vznikající u geneticky predisponovaných osob charakterizována **nesnášenlivostí lepku** a **jeho štěpných produktů** – **gliadinu α**

Epidemiologie

- vysoká prevalence 1:130-300
- častěji postiženy **ženy (2x)**
- často je nediagnostikována

Etiologie

multifaktoriální onemocnění:

1. **genetická složka** – k celiakii jsou predisponovány osoby s **HLA DQ2** a **DQ8** (= Ag histokompatibility II. třídy)
2. **složka zevního prostředí** – příjem glutenu (pšenice, ječmen, žito)

Protektivní f.: kojení + příkrmy s malým množstvím lepku 4. – 7. měsíc RF: +RA, jiná AIO, chromozomální aberace

Patofyziologie

Požru lepek → enzymatickým štěpením se uvolní **gliadin** → ten je u P s celiakií zvýšeně vstřebáván → po vstřebání je **deaminován tkáňovou transglutaminázou** → deaminovaný glutamin je vystaven na povrchu APC bb. pomocí **HLA antigenů II. třídy (DQ2 a DQ8)** → to vede k aktivaci **T-ly** →
- **a)** produkují prozánětlivé cytokiny (TNF-α, IL-4 IFN-γ)
- **b)** aktivace **cytotoxických CD8+ T-ly** → poškozují enterocyty
- **c)** B-ly se diferencují v plazmatické bb. produkující autoAb → proti **gliadinu**, proti **tkáňové transglutamináze** (tTGA) a proti **endomyziu** (EMA)

→ to vše vede k **zánětu**, na jehož konci je → **devastace sliznice duodena** a **jejuna atrofickým zánětem** (atrofie klků, hyperplazie krypt, lymfocytární infiltrát) → **malabsorpce**

Klinický obraz

- je variabilní: - **v útlém věku** je většinou **rozsáhlé** poškození střeva a proto i **výraznější KO**, kdežto
  - **v dospělosti** je spíše **segmentální** či **ložiskové** poškození střeva (hl. proximálního jejuna) a je proto obvykle **oligosymptomatický KO** až **zcela asymptomatický**
- mnohdy se celiakie projeví v průběhu těhotenství

a) klasický KO (typické pro malé děti)

dominuje GIT symptomatologie: **průjem,** zvracení**, distenze břicha, neprospívání, atrofie svalstva a tuku, podrážděnost** → riziko **dehydratace** a **minerálové dysbalance**

→ s přibývajícím věkem **ubývá GIT symptomatologie a přibývá extraintestinálních = atypických projevů** a **asymptomatické fomy**

b) atypický KO = extraintestinální symptomatologie

1. **Retardace růstu** (např. nedostatečný růstový výšvih v pubertě)
2. **Opožděný nástup puberty**
3. **Osteoporóza** (patologické fraktury = kompresivní fraktury obratlů)
4. **Mikrocytární sideropenická anémie** (anémie z nedostatku B_{12} se nevyskytuje – distální ileum nebývá tak významně poškozeno)
5. **Dermatitis herpetiformis Duhring** = svědivé puchýřky symetricky nad extenzory HKK a DKK – hl. lokty, kolena, hýždě,
6. **Alopecie, bolesti kloubů**
7. **Hepatopatie** (↑JT, ale častější jsou i AI hepatitidy)

→ samozřejmě i dospělí mohou mít typické příznaky (průjmy, ↑únavu, ↓hm., dyspeptické potíže atd…)

c) asymptomatická

d) celiakální krize (vzácný život ohrožující stav)

- těžký průjem → dehydratace, minerálový rozvrat, hypoalbuminémie
- nejčastěji u P do 2 let nebo u P s refrakterní celiakií

→ nezbytné krátkodobě **KS + parenterální výživa**

e) refrakterní celiakie

= symptomy přetrvávají i po **striktní bezlepkové dietě trvající alespoň 0,5 roku**

- celiakie je častěji asociována s **jinými AIO:** **DM1, AI thyreoiditida, AI hepatitida, Addisonova choroba, selektivní IgA deficit**

Diagnostika

Diagnostika

- má tyto 4 kameny:
  1. **klinické potíže** (jsou-li přítomny)
  2. **sérologie**
  3. **biopsie** (~~nezbytná pro definitivní dg.~~)
  4. **odeznění potíží** a **pokles titru autoAb po zahájení bezlepkové diety**

Sérologie: **a)** screeningově (tj. u P s prvostupňovým příbuzným, u P s Downovým sy či Turnerovým sy, u P s extraintestinálními příznaky, u P s jiným AIO) – autoAb třídy **IgA** proti **tkáňové transglutamináze** (**TTG**) (mohou být + i u jiných ch.)

b) → je-li pozitivní → autoAb **IgA** proti **endomyziu (EMA)** (je to dražší)

- v posledních letech je nejspolehlivější stanovení autoAb proti **deaminovanému gliadinu** třídy IgG**?**

	Senzitivita	Specificita
EMA IgA	85–98 %	97–100 %
TTG IgA	90–98 %	95–97 %
EMA IgA + TTG IgA	90–100 %	až 100 %

ideál je tedy kombo: TTG třídy IgA + autoAb proti deaminovanému gliadinu třídy IgG nebo aspoň EMA IgA

→ CAVE! Důležité je současně se sérologií provést **stanovení hladiny IgA**, k vyloučení **izolovaného IgA deficitu**, který je u P s celiakií **častější**
→ CAVE! sérologie se používá i pro **sledování efektu terapie (diety)** (IgA proti TTG)

Gastroduodenoskopie s **biopsií** ~~**(PRO DEFINITIVNÍ DG. NEZBYTNÁ!)**~~
- nevýhodou je, že vzorek je z duodena, ale maximum změn je v **jejunu,** což může u lehčích změn vést k falešné negativitě

Terapie
1. celoživotní bezlepková dieta
2. substituce Fe, Ca^{2+}, vit. D, kys. listové – stačí na počátku léčby

Komplikace
1. Refrakterní sprue = když ani po 6 měsíční dietě nedojde ke zlepšení obtíží (pozor řada P vědomě/nevědomě nedodržuje dietu!)
- u části P (u nichž skutečně vyloučíme příjem lepku) mohou pomoct KS a/nebo imunosupresiva
2. T-lymfom tenkého střeva (vysoce agresivní) – častým 1. projevem je ruptura střeva

2. Selektivní malabsorpce
a) deficit disacharidáz – př. laktózová intolerance (nejčastější)
- může být vrozený i získaný (např. po střevních infekcích či OP)
→ nerozštěpená laktóza je štěpena střevními bakteriemi v tlustém střevě → na laktát, metan, CO_2 → **meteorismus, flatulence, bolesti břicha, osmotický průjem** kysele páchnoucí ← vše v návaznosti na příjem laktózy
diagnostika: anamnéza, stanovení glykemické křivky po glukóze vs. po laktóze, histochemické vyšetření laktázové aktivity sliznice, dechový test se značeným C (nevím jak to pomůže?)
T: bezlaktózová dieta (ale kysané výrobky často nevadí) – u osob s úplným chyběním laktázy vadí i stopové množství

b) malabsorpce vit. B_{12} → megaloblastická makrocytární anémie
- nejčastěji **po resekci ilea** (u Crohnovy nemoci), nebo jako **syndrom bakteriálního přerůstání v proximálním tenkém střevě** (bakterie spotřebují vit.B_{12}), **chronická atrofická gastritida typu A** (autoAb proti parietálním bb. produkující **IF**)

c) malabsorpce žlučových kys.
- většinou **získaná** (vzácně vrozená) porucha specifického transportního systému (ASBT) v distálním ileu
  - při zánětu (distálního ilea), **resekci**, idiopatická, stp. cholecystektomii či u chron. pankreatitidy
→ **postprandiální imperativní průjmy** se žlutou zpěněnou stolicí (protože ty ŽK v tl. střevě ↑motilitu + ↑sekreci H_2O a hlenu)
diagnostika: obvykle stačí anamnéza **resekce dist. ilea** (u Crohna) + **klinický obraz** + ↑hladina **cholestonu** = prekurzor žlučových kys. v séru = známka vystupňované syntézy ŽK v játrech
T: **cholestyramin** + vláknina
Komplikace: Pigmentová **cholelitiáza** a enterálně podmíněná **urolitiáza**

Sekundární příčiny malabsorpčního sy (od str. 424)
A) intraluminální
1. Intra či extrahepatální cholestáza (primární biliární cirhóza, primární sklerozující cholangitida, cholelitiáza, stenóza)
2. Insuficience exokrinního pankreatu (chron. pankreatitida (1. alkoholová, biliární, hereditární), CF, cystický adenoca)
3. Žaludeční hypersekrece nebo achlorhydrie (Zollinger-Ellisonův sy, OP žaludku)
B) na úrovni enterocytů
1. Polékové poškození enterocytů (NSAID, cytostatika, ATB-klostridiová enterokolitida či bakteriální přerůstání)
2. GIT infekce
3. AI enteropatie
C) post-enterocytárně
1. Vrozené/získané lymfangiektázie
2. Amyloidóza
3. T-lymfom tenkého střeva

4. Střevní TBC

D) komplexní příčiny

1. Syndrom bakteriálního přerůstání

2. Syndrom krátkého střeva (v 90 % stp. akutní ischemie střeva)

3. Endokrinní a metabolické příčiny

69. Idiopatická proktokolitida, Crohnova nemoc a méně obvyklé kolitidy

Idiopatické Střevní záněty (angl. IBD = Inflammatory Bowel Disease)

= skupina chorob charakterizovaná **chronickým (rekurentním) zánětem střeva** s možností **extraintestinálních projevů** a se **↑rizikem kolorektálního ca**. Nejvýzanmnější jsou m. Crohn a UC

1. Crohnova nemoc

= chronické zánětlivé onemocnění GIT, postihující nejčastěji oblast terminálního ilea, ale může mít své projevy kdekoliv od DÚ až po anus a v 1/3 má i extraintestinální projevy

- onemocnění **mladého věku** (medián 20 – 30 let), častěji postiženy **ženy,** incidence u nás **narůstá**
- jedná se o idiopatické onemocnění => neznámá příčina nám neumožňuje kauzální terapii

- má následující charakteristiku:

1. Granulomatózní zánět
2. Transmurální zánět (všechny vrstvy jsou postiženy)
3. Intermitentní zánět = střídání okrsků postižené a intaktní sliznice = RTG a endoskopicky typický je nález zánětu charakteru „dlažebních kostek“
4. Chronický průběh s **remisemi** a **relapsy**
5. postihuje: nejčastěji **ileocekální oblast** (40 %)
tenké i **tlusté střevo** (30 %)
izolovaně tenké střevo – proximálně od ilea (20 %)
změny v jícnu, žaludku či duodenu (5 – 10 %)
6. u 1/3 P mimostřevní projevy
7. variabilní klinický obraz
8. průjmy jsou častěji **bez krve oproti UC!**
9. zánět provází **fisury, vředy** → ty penetrují za vzniku **píštělí** → ty se hojí za vzniku **striktur** → ty ohrožují P vznikem **ileu**

Klinický obraz – variabilní

- může být dlouho **oligosymptomatický** (jen mírný abdominální dyskomfort), může se projevovat **výraznou extraintestinální symptomatologií** (artiritida, episkleritida), může se manifestovat **nespecifickými příznaky** (↓hm., subfebrilie, sideropenická anémie)
- KO obraz je odlišný dle míry a **lokalizace** postižení střeva
- u dětí je důležitý **negativní vliv na růst a vývoj (včetně sexuálního zrání)** (což může být zhoršeno i terapií KS!)

- příznaky:

A) intestinální
1. chronické průjmy (**ČASTĚJI BEZ KRVE!**)
2. chronické bolesti břicha – po jídle (bolesti hl. v pravém podbříšku ← typicky u ileocekální oblasti)
3. chronická subfebrilie až horečky
4. meteorismus/flatulence
5. váhový úbytek
6. únava

B) extraintestinální

kůže:	**vyrážky** (erythema nodosum)
oči:	**episkleritidy** (episklera je nejsvrchnější vrstva sklery), iridocyklitida
játra a pankreas:	**primární sklerózující cholangitida, chronická pankreatitida**
sliznice DÚ:	**stomatitida, gingivitida**, **cheilitida, afty**
skelet:	**artritida I. typu** (velké klouby), **artritida II. typu** (malé klouby), **sakroileitida**
krev:	**anémie chronických chorob/**sideropenická anémie

→ kožní, oční a artiritida I. typu = komplikace spjaté s generalizací zánětu ← úleva po KS/biol. léčbě!
→ primární sklerozující cholangitis, artritida II. typu, sakroileitida = koincidence ← KS nepomůžou!

typické (dominující) projevy pro danou lokalizaci:

1. ileocekální – postprandiální bolest v pravém podbříšku, průjmy
2. tlusté střevo – průjmy (někdy krvavé) a tenezmy, křečovité bolesti, análí fisury/píštěle/abscesy
3. tenké střevo – střevní dyspepsie (anorexie, meteorismus, flatulence, borborygmy) + malnutricie

(anemie, hubnutí) + nebývají v popředí průjmy a nebývají extraintestinální projevy
→ jsou tam charakteristické stenózy jejuna a ilea → ↑ riziko ileu
4. atypická lokalizace – **jícen** (stenózy a vředy → dysfagie a ↓hm.), **žaludek** (porucha evakuace → pocit plnosti, bolest postprandiálně, nauzea a vomitus), **duodenum** (stenózy → malabsorpce, ↓hm.)

Komplikace
1. píštěle (slepé, perianální, entero-kutánní, ano-vaginální, entero-kolické…)
2. stenózy (striktury) → ileus
3. perforace většinou krytá → za vzniku **abscesu**
4. masivní krvácení, toxické megakolon, maligní zvrat, malabsorpční syndrom

Diagnostika
- těžší než u UC, základem je vyloučení střevních infekcí (Salmonela, Shigella, Yersinie, Campylobacter, Cl. difficile)
1. anamnéza (AIO, RA – UC/Crohn/celiakie v rodině)
2. fyzikální vyš. (palpační citlivost nad postiženým střevem, hmatná rezistence, při komplikacích až obraz NPB s peritonitidou + anemický sy (bledá kůže, sliznice, spojivky) + kožní/oční defekty)
3. Laboratoř: **↑zánětlivé parametry** – leukocytóza, CRP, sedimentace
KO – anémie chronických chorob = KO viz ot. č. 2C; jindy sideropenická anémie
hypoalbuminémie (při malnutrici)
sérologie – ASCA a ANCA protilátky ← vysoká negativní prediktivní hodnota (ale nízká senzitivita)
stanovení fekálního **kalprotektinu** = fekální zánětlivý marker
4. Endoskopie + biopsie (**zlatý standard diagnostiky!**)
5. USG (nález ztluštění stěny, změny peristaltiky, absces ← někdy nutné CT)**, CT-enterografie/MR-enterografie**

Terapie https://www.solen.cz/pdfs/int/2019/01/06.pdf
- nevyléčitelná, ale většinou dobře léčitelná, cílem je navození dlouhodobé remise
a) Farmakoterapie: **i) navozující remisi – KS** (u mírné topicky v tbl. budesonid, u těžší systémově prednison)
- u **dětí** nahrazuje KS **exkluzivní enterální výživa** = nutridrinky cca na 6 týdnů (**LV1!**), u dospělých hl. při postižení tenkého střeva a před OP
- u P rezistentních na standardní terapii **biologická léčba** př. anti-TNFα = infliximab, adalimumab aj.
ii) při komplikacích, zhoršení – ATB
iii) udržovací terapie – imunosupresiva (metotrexát, azathioprin), u mírné formy (mesalazin)
b) Chirurgická terapie (podstoupí ji alespoň 1x většina P, nejčastěji „**ileocékální resekce**“)
- u P neragujících na farmakoterapii
- u komplikací
c) Endoskopické výkony = dilatace stenóz

2. Idiopatická proktokolitida = UC = Ulcerozní colitida
= chronický **hemoragicko-katarální** (nespecifický) zánět tlustého střeva postihující **vždy rektum** a event. se dále šíří orálně

Co má UC a m. Crohn společné:
1. Chronický zánět s **remisemi** a **relapsy**
2. Nedá se farmakologicky vyléčit (ale u UC je definitivním řešením **proktokolektomie**)
3. Často v mladém věku (ale u UC je dvouvrcholový výskyt (2. vrchol 50 – 60. rok) (podobné jako u Hodgkinova lymfomu :D)
4. Incidence se zvyšuje
5. také má extraintestinální projevy

Co má UC a m. Crohn rozdílné:
1. u UC je **vždy postiženo tlusté střevo** a **hranice v ileocekální oblasti je ostrá** (mohou být mírné reaktivní změny v terminálním ileu)
2. u UC je **zánět kontinuální** (nikoliv intermitentní)
3. u UC bývá **postižena sliznice a submukóza** (v těžkých případech i svalovina)
4. u UC jsou **častější krvavé průjmy**

Klinický obraz – charakteristický (není variabilní)

Příznaky: **A) INTESTINÁLNÍ**

1. KRVAVÝ průjem s **hlenem**

2. Typické tenesmy (pocit neúplného vyprázdnění po defekaci) ← kvůli izolovanému postižení rekta

3. další potíže typu **dolní dyspepsie** (meteorismus, flatulence, borborygmy, abdominální dyskomfort)

4. při zhoršení **hubnutí, ↑TT, bolesti břicha**

B) EXTRAINTESTINÁLNÍ

- stejné jako u m. Crohn, **PSC** je až v **90 %** spjata se současnou **UC** (s Crohnovou ch. méně často)

Komplikace

1. Toxické megacolon = paralytický ileus tlustého střeva → vede k dilataci (nad 6cm) → vysoké riziko perforace s difuzní peritonitidou → mortalita 50%!!!

2. Kolorektální ca (pravidelné kolonoskopie)

3. Masivní krvácení (vzácně)

Diagnostika

- základem je rovněž vyloučení střevní infekce, avšak P s UC má častější střevní infekce (hl. salmonelózy)

1. anamnéza (to samé)

2. fyzikální vyš. (per rectum – známky krvácení)

3. Laboratoř **- ↑zánětlivé parametry** (hl. v době vysoké aktivity onemocnění, jinak ani ne)

- fekální **kalprotektinu** (citlivý ukazatel) = protein z neutrofilů po jejich rozpadu v lumen střeva → čím ↑ kalprotektin – tím vyšší je zánětlivá infiltrace ← používá se v monitorování odpovědi na T
- sideropenická anémie
- přítomnost pANCA a nepřítomnost ASCA = podpůrné pro dg.

4. rektoskopie/rektosigmoidoskopie + **biopsie**

5. USG, RTG břicha pro dg. toxického megacolon! MRCP (MR cholangiopankreatografie) při podezření na sklerozující cholangitis

Terapie

- obdobná

farmakoterapie: **i) navození remise:** u mírné UC (mesalazin, sulfasalazin), u těžší navíc **KS**
→ při neúspěchu **biologická léčba** (riziko *CMV* a *Clostridiové enterokolitidy* aj. infekcí)
ii) udržovací léčba mesalazin, sulfasalazin = léky tlumící střevní zánět, azathioprin

Chirurgická terapie (**proktokolektomie s *ileopouchanální* anastomózou** = rezervoár ze 2 kliček ilea s napojením na anus)

- u P nereagujících na farmakoterapii
- u komplikací

3. Méně obvyklé kolitidy

Ischemická kolitida (více viz str. 448)

a) tranzitorní = způsobená přechodnou ischemií při hypoperfuzi – po úpravě příčiny odeznívá
- predilekčně oblast lienální flexury (nejhůř prokrvená)

KO: náhlé průjmy s krví a hlenem + nevýrazné bolesti v levém mesogastriu

b) fulminantní ischemická kolitida = gangréna = dramatická život ohrožující NPB

KO: náhlé silné bolesti břicha, rozvoj ileu, rozvoj šokového stavu

c) chronická ischemická kolitida = spíše následek prodělané ischemie se vznikem fibrózy → stenóza v lienální flexuře

Diagnostika: hl. na to myslet u **masivní enteroragie**! **anamnéza, fyzikální vyšetření, kolonoskopie, angiografie**

NSAID kolopatie

Akutní přechodná kolitida

Pseudomembranózní eneterokolitida

Salmonelóza, Yersinióza, Campylobakterióza, Shigelóza, E. coli kolitida

70. Dráždivý tračník, divertikulóza tlustého střeva, megakolon

1. Dráždivý tračník

= označení pro jednu z **funkčních dyspepsií dolního typu** (další jsou např. funkční zácpa či funkční nadýmání)
= **chronická porucha vyprazdňování** spjatá s **břišním dyskomfortem** až **bolestí břicha**
pro dg. musí být splněna ***Římská IV kritéria***:

- opakující se bolest břicha nejméně **1 den v týdnu** a to v průběhu **3 posledních měsíců**
  + min. **2 ze 3 kritérií:** **1. bolesti břicha související s defekací**
  2. bolesti břicha se změnou konzistence stolice
  3. bolesti břicha se změnou frekvence defekace
  + pro stanovení dg. musely nastoupit příznaky **nejméně před 6 měsíci**

Etiopatogeneze

- z podstaty toho, že se jedná o **funkční poruchu** je zřejmé, že etiopatogeneze není zcela jasná

multifaktoriální etiopatogeneze – nejdůležitější faktory:

1. **primární porucha motility tlustého střeva** – příčina je vysvětlovaná chronickou **stimulací ANS psychickým stresem**
2. **prodělaná střevní infekce** (u 30 % osob)
3. **viscerální hyperalgezie** (zvýšené vnímání bolesti)
4. **zvýšená sekrece H_2O a solutů**

Klinický obraz

a) průjmovitá forma

- **křeče v břiše před defekací** (hl. v dolní polovině břicha) s promptní úlevou po vyprázdnění
- **imperativní nucení na stolici** s malými porcemi (objemy) stolice
- defekace často několik minut po sobě → jsou stále řidší a řidší → poslední je vysloveně vodnatá

→ typicky potíže **ráno** a naopak typicky **minimální** potíže **při dovolené** či **o víkendech**

b) zácpovitá forma (opak)

- málo časté, tuhé stolice, obtížné vyprazdňování, meteorismus a borborygmy

c) smíšená forma

- nepravidelná stolice + abdominální dyskomfort

→ častým nálezem u P s dráždivým tračníkem je **intolerance laktózy**

Diagnostika

= založena na **klinickém obraze** a **vyloučení organicity** – jinak všechny ostatní vyšetřovací metody jsou v normě
alarmující příznaky (značící organicitu): horečky, hubnutí, krvácení do stolice

Terapie

Psychoterapie! + úprava diety + probiotika

Farmakoterapie:
1. **Antidiarhoika** – loperamid, difenoxylát (opioidní antidiarhoikum bez prostupu do CNS)
2. **Laxativa** – laktulóza (= osmotické laxativum)
3. **Antidepresiva a neuroleptika** – amitriptylin a sulpirid
4. **Muskulotropní spasmolytikum** – mebiverin

2. Divertikulóza tlustého střeva

= stav mnohočetných nepravých divertiklů (výchlipek stěny dutého orgánu) v tlustém střevě
- nejčastěji v **colon descendens** a **colon sigmoideum!** ← je zde nejužší lumen podmiňující **nejvyšší intraluminální tlak**
- častější u **starších** (u osob nad 70 let min. v 60 %)
- **divertikulóza (80 %)** (náhodný nález u asymptomatické osoby) x **divertikulární choroba (20 %)** (divertikly + klinické příznaky)

Klasifikace divertikulární choroby

1. nekomplikovaná divertikulární choroba = trvalé břišní potíže, ale bez známek zánětu
2. nekomplikovaná divertikulitida = příznaky + zánět
3. komplikovaná divertikulitidia = až život ohrožující stav
→ **komplikace:** masivní krvácení, absces, flegmóna, perforace, purulentní peritonitida, inkontinence stolice, stenózy, píštěle (do vaginy, MM, tenkého střeva)

Klinický obraz nekomplikované divertikulární choroby

meteorismus, nepravidelné stolice, bolesti v levém hypogastriu

Klinický obraz akutní divertikulitidy s komplikacemi

- vyvine se u max. 10 % P s divertikulární chorobou, v 50 % recidivuje
náhlé bolesti L hypogastria, porucha odchodu větrů a stolice → při těžším průběhu **vzedmuté břicho, peritoneální dráždění** (obvykle lokálně), **↑TT**
(pravostrannou divertikulitidu těžko odlišíme od appendicitidy)

Klinický obraz masivního krvácení

- divertikulární choroba je **NEJČASTĚJŠÍ příčina masivního krvácení z dolního GITu!**
= náhlá **ataka enteroragie**, bez bolesti břicha ← až riziko hemoragického šoku

Diagnostika

anamnéza, fyzikální vyšetření (palpační citlivost, pozitivita peritoneálního dráždění), **laboratoř** (↑CRP, FW)
CT kolografie
USG a CT nativ (ne s KL do střeva!) – u akutní divertikulitidy; Kolonoskopie – význam hlavně při masivním či okultním krvácení

Terapie

a) nekomplikovaná divertikulární choroba – dieta bohatá na vlákninu + dostatečná hydratace + rifaximin = širokospektré střevní dezinficium (dáváme v cyklech) (pro úpravu mikroflóry, která je u divertikulární ch. odlišná)
b) divertikulitida – metronidazol + amoxiklav/ceftriaxon/ciprofloxacin + po zklidnění akutního zánětu mesalazin
c) komplikace nebo **recidivy** → **OP**

3. Megacolon

= abnormálně rozšířené tlusté střevo; život ohrožující stav

Etiologie

1. Vrozené = Megacolon congenitum = Hirschsprungova nemoc = absence gangliových bb. ve střevě
→ v 90 % manifestace ihned po narození **pozdním odchodem smolky (mekonia)**
- více zde: https://www.wikiskripta.eu/w/Megacolon_congenitum

2. Získané = Toxické megakolon
příčiny: **UC,** méně m. Crohn, **pseudomembranózní kolitidy, ischemické kolitidy**
patofyziologie: paralytický ileus tlustého střeva → vede k dilataci (nad 6cm) → vysoké riziko perforace s difuzní peritonitidou s mortalitou 50%!!! + bakterie a toxické produkty snáze pronikají přes napjatou střevní stěnu do dutiny břišní → peritonitida a sepse až septický šok
příznaky (ileus):
1. bolest břicha
2. břicho nad niveau
3. nauzea a vomitus
4. neslyšná peristaltika

diagnostika: anamnéza + fyzikální vyš. → svědčí pro NPB ileus, lab. ↑CRP, ↑FW, **RTG břicha** = rozepjaté tl. Střevo
terapie: nic per os, infuze, ATB, dočasná ileostomie/kolostomie → nedojde-li ke zlepšení do 48hod. zvážit OP!

71. Nádory tlustého střeva a konečníku

Benigní nádory

- nejčastěji mají tvar **polypu** = makroskopická ostře ohraničená prominence sliznice
- dle původu dělíme benigní tu na: **epiteliální nádory** x mezenchymální (vzácné) – lipom, leiomyom, GIST
  dle tvaru dělíme na: **stopkatý** vs. **široce přisedlý**
  dle počtu dělíme na: **solitární** vs. **mnohočetný** (velký počet = **polypóza**)
  dle histologie dělíme na: **adenomatózní** (adenomy) vs. **hyperplastické** vs. **zánětlivé**

→ tvar polypu však může mít i **karcinom** a současně benigní polypy mohou **malignizovat!** ← proto se provádí polypektomie s následným histologickým vyšetřením

- méně často mají benigní tu tvar **plošné léze** (hl. v rektu), tyto tumory jsou stran malignizace **rizikovější** (zasahují do submukózy až svaloviny)**!**

Adenomy = adenomatózní polypy tlustého střeva

= nejčastější **benigní nádory** (a nejčastější histologický typ polypů) tlustého střeva

- vycházejí ze **žlázového epitelu**
- jejich hl. riziko spočívá v **malignizaci ← předpokládá se, že 90 % kolorektálních ca vzniklo z adenomu!**
  - riziko malignizace závisí na: **histologické** skladbě, **cytologických** (**dysplastických**) změnách a **velikosti**

Histologické dělení adenomů (polypů)

1. tubulární (nejmíň rizikový)
2. tubulovilózní (rizikovější)
3. vilózní (nejvíc rizikový)

Cytologické dělení adenomů (polypů)

a) low-grade dysplázie
b) high-grade dysplázie

→ nejrizikovější formu adenomu (tzv. „advanced adenoma“) tak představuje **vilózní, high-grade, nad 10mm** adenom

Klinický obraz adenomů (polypů)

- v naprosté většině zcela **ASYMPTOMATICKÝ**
- vzácně **krvácení** (spíše okultního typu), větší polypy mohou ve fyziologicky zúžených místech (colon sigmoideum, ileocekální přechod) způsobit **intermitentní obstrukční symptomy** (třeba zácpu + meteorismus? subileózní stav?)

Terapie polypů

endoskopická polypektomie + histopatologické vyšetření
EMR = endoskopická mukózní resekce + histopatologické vyšetření ← pro odstranění velkých, široce přisedlých polypů

- EMR se provádí nejlépe preferenčně ***en-bloc*** (= vcelku) → nelze-li (u velkých) → ***piece-mal*** (= po částech)

Hereditární polypomatózy

1. FAP = Familiární adenomatóza tlustého střeva

= AD mutace (často však de novo) pro APC (tumor-supresorový gen) → pouze homozygoti mají mnohočetné (nad 100) polypy (adenomy) v **tlustém střevě** a u 1/3 i v duodenu → takřka 100% riziko kolorektálního ca (nebo ca duodena) obvykle kolem 30. roku ← řešením je **totální proktokolektomie** s **ileo-pouch-anální anastomózou** kolem 20. roku

- ***Gardnerův*** sy = polypóza + osteomy + desmoidní tu (ze svalové aponeurózy)
- *Turcotův* sy = polypóza + maligní tu mozku

2. Peutz-Jeghersův sy

= AD polypóza postihující celý GIT, ale hl. **tenké střevo** ← opakované krvácení do GIT, opakované ileózní stavy + tmavé pigmentace na bukální sliznici, rtech, očních víčkách

- také vyšší riziko kolorektálního ca (terapie neznámá)

3. Juvenilní polypóza

= AD polypóza s manifestací kolem 10. roka – postihuje **žaludek**, **tenké** i **tlusté** střevo ← většinou krvácení, invaginace, ale není ↑riziko malignity

Maligní nádory

Kolorektální karcinom

- nejčastěji **adenoca** (maligní nádor vycházející ze **žlázového epitelu**)
- 90 % je sporadických, 10 % je hereditárních (FAP, *Lynchův sy*)

Epidemiologie

- ČR je na předních příčkách ve výskytu ca kolorekta na **světě** (v mortalitě jsme po zavedení screeningu mírně klesli)
- incidence stoupá s věkem (nejvíce po 70. roce)
- 2. nejčastější maligní nádor u mužů (po ca prostaty) i 2. u žen (po ca prsu) – je to nejčastější maligní tu GIT
- v současné době v ČR screening: a) test na OK (u všech středně rizikových osob nad 50 let)
  b) kolonoskopický screening (u všech nad 55 let)

→ CAVE! Dle recentní studie v The New English Journal of Medicine z 10/2022 na více než 80 000 participantech (Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death), kterou zmiňoval doc. Urban na ranním sezení lékařů :), kolonoskopický screening navzdory očekávání **nesnižuje výrazně incidenci ca** (mluvil o cca 20 % nižší incidenci oproti běžně sledované populaci) a hlavně **takřka vůbec nesnižuje mortalitu** ve srovnání s běžně sledovanou populací, což významně zpochybňuje efektivnost tohoto screeningu!

RF: ↑věk, muž, +RA, kouření, obezita, DM, nevhodná strava (málo vlákniny, hodně červeného masa a tuků), IBD

Dukesova klasifikace = forma stagingu

A: sliznice
B1: submukóza, ale ne do lamina muscularis propria
B2: submukóza + laminana muscularis propria, ale N0
C1: meta v 1 – 4 regionálních LU
C2: meta ve více než 4 regionálních LU
D: M1 nebo tu prorůstá do okolních orgánů

Klinický obraz

symptomy často až v **pokročilém stádiu** (což zhoršuje prognózu), proto základem je screening → **stenóza lumen** či **anemický sy** (z krvácení)

varovné příznaky (u každého P nad 50let myslet na kolorektální ca)**:**
u **levostranných tu (64 %)** → **krvácení ve stolici**, **subileózní** až **ileózní stav**, změna **frekvence** a **charakteru stolice** (střídání průjmů a zácpy)
u **pravostranných tu (36%)** → 1. příznak **sideropenická anémie**
u **rektálního ca** (30 %) → 1. příznak **tenesmy**

nespecifické příznaky:
dolní dyspepsie, abdominální dyskomfort, ↓hm., anorexie, slabost

příznaky z komplikací:
ileus, penetrace do MM (stolice v moči, pneumaturie)

Diagnostika

anamnéza (+RA, RF), fyzikální vyš. (málo - anemický sy, hmatná rezistence, hepatomegalie (meta))
laboratoř (KO → ↑FW, mikrocytární hypochromní anémie, ↑JT = známka meta!), test na OK
- k monitoringu relapsu se používají nádorové markery – **karcinoembryonální antigen**

kolonoskopie + biopsie (ZÁKLAD)
USG/CT/MR/transrektální USG/RTG hrudníku – pro staging

Terapie

- dle stagingu, lokalizace tu, stavu P

a) kurativní: OP (př. **pravostranná hemikolektomie + ileo-transverso-anastomóza)** (u „A“ ca stačí **endoskopicky**) **+** někdy **ChT** nebo **RT** (ta pouze u ca rekta) - (neoadjuvantní či adjuvantně)
b) paliativní: OP/ChT/RT/biologická léčba (bevacizumab, cetuximab aj.)

GIST, karcinoid, sarkomy – vzácně

Análního karcinom

- vzácný
- nejčastěji spinocelulární ca, méně adenoca

RF: anální sex, HIV, HPV
KO: krvácení z konečníku, bolesti v anální krajině
Dg.: histologie
T: jako ca kolorekta

72. Akutní pankreatitida

Definice epidemiologie

= Akutní pankreatitida je **závažné** zpravidla neinfekční zánětlivé onemocnění pankreatu → zejména u těžké (hemoragicko-nekrotické formy) bývá i smrtelná → u fokálních nekróz mortalita 15 %; u totální nekrózy nad 50 %

Epidemiologie

- incidence 5 – 20/100 tis. obyvatel za rok

Etiologie

1. (NEJČASTĚJŠÍ – 60 %) akutní BILIÁRNÍ!!! pankreatitida: **choledocholitiáza, stenóza Vaterské papily**

patofyziologie: průnik žluči do ductus pankreaticus → intraduktální aktivace pankreatických enzymů (aktivace trypsinogenu na trypsin a ten následně aktivuje zbylé pankr. Enzymy) → **autodigesce žlázy** → vznik edému a nekrózy

2. (2. NEJČASTĚJŠÍ – 20 – 40 %) akutní intoxikace ALKOHOLEM!

patofyziologie: alkohol způsobuje intraacinární **aktivaci pankreatických enzymů**

„I GET PP SMASHED“:
I – Idiopatická
G – Gall stones
E – Ethanol
T – Trauma
P – Pankreas divisum
P – Posteriorní duodenální vřed
S – Steroidy = KS
M – Mumps = Příušnice
A – AI pankreatitida
S – Scropion venom = jed škorpióna
H – HyperCa^{2+}, HyperTAG, (u akutní pankreatitidy odebíráme z iontů i Ca^{2+})
E – ERCP (kvůli té kontrastní l., ale často vidíme pouze **iritaci** pankreatu po ERCP)
D – Drugs (furosemid, azathioprin)

Mnohem méně časté příčiny

3. Polékové: DIURETIKA: **furosemid! (jeden z nejčastějších polékovych)** a **hydrochlorothiazid**
IMUNOSUPRESIVA **azathioprin** a **cyklosporin,** CYTOSTATIKA: **merkaptopurin**
ANTIEPILEPTIKA (**valproát, karbamazepin**)
ATB (**TTC**, **rifampicin**)
iACE

4. Metabolické: hyperCa^{2+} při **primární hyperparathyreidóze, urémie,** těžké **hyperTAG**

5. Iatrogenně vzniklá: **po ERCP!**

6. VVV: **pankreas divisum**

7. Infekce: virus ***parotitidy***, *Coxsackie viry,* virová hepatitida, AIDS

8. Tupá poranění dutiny břišní

9. Idiopatická (10 %)

Klasifikace

Od počátku se akutní pankreatitida vyvíjí buď jako **těžká** (hemoragicko-nekrotická) nebo **lehká** → vzájemný přechod jedné formy do druhé se **NEDĚJE!** ← časné rozlišení obou forem je proto zásadní pro **terapii** a **prognózu**

1. TĚŽKÁ = HEMORAGICKO – NEKROTICKÁ (15 – 20 %) forma**:**

- je závažná, až smrtelná → nejčastější příčinou smrti jsou **septické komplikace**
- je komplikována: a) lokálními komplikacemi: akutní **pseudocysta!** = kolekce tekutiny bez vlastní stěny, **absces!** = ohraničená kolekce infikovaného hnisu se zbytky nekróz, nekróza
  b) **HYPOVOLEMICKÝ ŠOK** (kvůli sekvestraci tekutin do retroperitonea a peritonea) → MODS

Balzerova nekróza = uvolněná lipáza způsobuje degradaci tuků v okolí (př. v omentu, mezenteriu) popř. i hematogenně ve vzdálených ložiscích → MK pak vážou Ca^{2+} za vzniku vápenatých mýdel → vzniká hypoCa^{2+}

WON = Walled Of Necrosis = ohraničená nekróza, je to **pozdní komplikace** akutní pankreatitidy, **vzniká za 4 týdny**, do té doby vzniká **akutní nekrotická kolekce**, WON je důležité odlišit od PSEUDOCYSTY, protože **WON vyžaduje agresivní terapii** s cílem předejít komplikacím

2. LEHKÁ = INTERSTICIÁLNĚ – EDEMATÓZNÍ (80 – 85 %) forma**:**
- v naprosté většině případů dochází k **plné funkční i morfologické reparaci** pankreatu!
- bývá provázena **edémem** pankreatu a **výpotkem** v dutině břišní nebo retroperitoneu

Klinický obraz

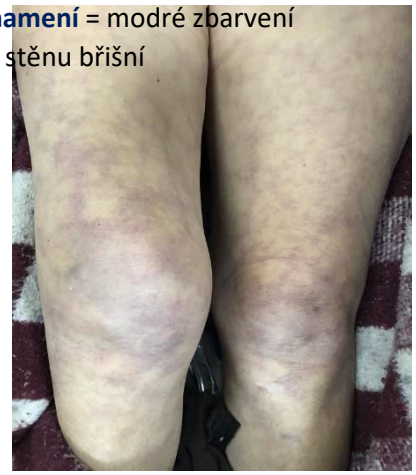
1. BOLEST – v epigastriu a středním mezogastriu s propagací do obou stran břicha nebo do páteře, stálý charakter, krutá až šokující intenzita, úlevová poloha genokubitální
2. Zvracení bez úlevy
3. Zástava střevní peristaltiky = paralytický ileus

Těžká forma = klinický obraz šoku

↑TT, ↑TF, ↑D, ↓TK, oligurie až **anurie** (HYPOVOLEMICKÝ šok → hypoperfuze ledviny → šoková ledvina)
mramorová kůže, dušnost a cyanóza (kvůli respirační insuficienci až ARDS), ***Cullenovo* znamení** = modré zbarvení kolem pupku ← vzniká, když je retroperitoneální hematom drénován spojkami na přední stěnu břišní

1. pankreatická pseudocysta

2. Cullenovo znamení


3. Mramorovaná kůže = redistribuce oběhu

Diagnostika

pro Dg. musí být splněny 2 ze 3 kritérií!!!: Klinický obraz x **Elevace amylázy, lipázy** nad 3x? x **Zobrazovací vyš.**

1. Anamnéza a fyzikální vyš. = myslet u P s akutně vzniklou krutou **bolestí** epigastria s propagací do obou stran břicha či páteře **+ zvracení + neslyšná peristaltika + ↑TT** ← diff. dg. penetrující/perforující vřed, ischemie splanchniku, mimoděložní těh.
- doptat se cíleně na **alkoholový exces** a zda neměl P v minulosti **biliární koliku** (či kámen ve žlučovodu)

2. Laboratoř

a) ↑ α-amylázy (specifičtější je vyš. pankreatického izoenzymu) – může být i u perforovaného vředu, mimoděložního těhotenství či ischemie splanchniku ← ale je-li kombo 3násobek α-amylázy + bolest charakteru pankreatitidy = velmi pravděpodobná dg. akutní pankreatitidy
b) ↑lipázy – CAVE! vzestup až pomaleji než u amylasy
c) KO: leukocytóza
d) glykémie, Ca^{2+}, K^+ (sledovat dynamiku!)**, Na^+, Cl^-, JT** včetně **bilirubinu, ledvinné fce, Astrup, celková bílk.** a **albumin, CRP** → hypoCa^{2+} = nepříznivý prognostický faktor; hyperK^+ a ↑urea a kreatinin = známka AKI; ↑CRP nad 150 = podporuje dg. hemoragicko-nekrotické formy

3. Zobrazovací vyšetření

a) USG – hl. význam má pro zhodnocení toho, zda nejsou **dilatovány žlučovody** = podporuje dg. biliární etiologie
- samotný pankreas bude obtížně vyšetřitelný, kvůli distenzi střevních kliček při zástavě peristaltiky

b) CT kontrast. = stěžejní pro odlišení **LEHKÉ** vs. **TĚŽKÉ** formy
→ na základě CT kontrast. se provádí ***Balthazarova klasifikace*** ← čím míň se sytí pankr. KL, tím víc nekróza
- CAVE!!! Tvorba **nekróz** je průkazná **za 72 až 96 hod.!** = neg. nález na časném CT nevylučuje vznik nekróz!
- CT lze využít i k CT navigované punkci nekrózy s cílem **kultivace**

c) ERCP – zvolíme při výrazném podezření na biliární etiologii (↑bilirubinu, ALP, GGT, dilatace choledochu na USG)
- umožňuje **odstranit kámen** (Dormia košíčkem, litotrypsí?) a hl. provést **papilosfinkterektomii**

d) MRCP – zlatý standard pro vyšetření žlučových cest, ale neumožňuje to terapii jako u ERCP

Terapie

Nefarmakologické intervence

0. Papilosfinkterektomie u biliární pankreatitidy

1. Naso-jejunální sonda (upřednostňováno před parenterální výživou) pro výživu

2. Naso-gastrická sonda pro odsávání žaludeční šťávy (hl. má-li P žaludeční atonii)

Farmakoterapie

1. Tekutinová resuscitace = léčba hypovolemického šoku: 6 000ml – 8 000ml krystaloidu/24 hod. někdy i koloidy

2. Terapie bolesti: sufentanyl i.v. (Pozor! NE ~~morfin~~, NÚ je spazmus Oddiho svěrače), u menší bolesti tramadol, dobrá je též kontinuální epidurální analgezie

3. PPI i.v. = prevence stresových vředů

4. ATB (cíleně dle CT punkce nekrotického pankreatu) ← v 50 % je nekróza infikována → sepse = hl. příčina úmrtí)

5. O_2

Chirurgická terapie

- OP má své místo v rámci **nekrektomie** a **terapie abscesu**, ale je to spjato s vysokou letalitou, a proto i zde upřednostňujeme endoskopickou nekrektomii a drenáž abscesu (u něj lze i CT navigovanou perkutánní drenáž)

73. Chronická pankreatitida

Definice

= vleklý zánět pankreatu, který vede k **ireverzibilním změnám** na podkladě **vazivové přestavby** funkční pankreatické tkáně → v pokročilých stádiích tak vzniká **pankreatická insuficience** a to zprvu **exokrinní**, později i **endokrinní složky**.

Epidemiologie

incidence v ČR je 7/100 000 obyvatel za rok (3x vyšší např. ve Finsku – více abusus alkoholu???)

Etiolopatogeneze

- v rozvinutých zemích světa je až v **80 %** příčinou **abusus alkoholu!** (srov. akutní pankreatitida: 60 % obstrukční, 20 % alkoholová)

„TIGARO“:	**1. TOXICKO-METABOLICKÉ:**	**ALKOHOL, kouření, hyperlipidémie, uremie, léky, toxiny, ↑proteinů**
	2. IDIOPATICKÉ:	s časným začátkem **vs.** s pozdním začátkem nemoci
	3. GENETICKÉ:	**CF, deficit α1-antitrypsinu, hereditární chronická p. s mutací genu pro trypsinogen** (→ autoaktivace na aktivní trypsin)
	4. AUTOIMUNITNÍ (3 %):	**I. typ** asociovaný s ↑IgG_4 a **II. typ** asociovaný s IBD
	5. REKURENTNÍ:	**Rekurentní akutní p., postnekrotická, postradiační, ischemická**
	6. OBSTRUKTIVNÍ:	obstrukce vývodu – **kamenem**, **tu**, **stenózou** *V. papily*, **jizvou po traumatu, pseudocystou, pankreas divisum** (tady bývá problém v tom, že zatímco hlava p. je drénována do duodena pře *papilu major*, tak ta zbylá větší část tj. *corpus* a *kauda* je drénována přes *papilu minor*, ale ta je moc úzká na to, aby to zvládla, vzniká tedy „obstrukce“ vedoucí k přetlaku)

Patofyziologie: alkohol působí různými mechanismy (viz str. 465) jedním z nich je např. tuková degenerace pankreatických acinů toxickým vlivem pankreatu.

Klinický obraz

1. BOLEST (90 % osob) **stálá** (hodiny až dny)**, tlaková, v mezogastriu** s iradiací **pod oba oblouky žeberní** a **do zad,** typicky **postprandiálně** → proto 2. ↓hm.
2. hubnutí ← někteří P proto vyžadují nutriční podporu (nezvládají sníst dostatek, aby nehubli)
3. obstrukční ikterus = ↑konjug. bilirubin, ALP, GGT ← protože zánětlivé změny vedou k útlaku intrapankreatické části žlučovodu
4. steatorea → maldigesce → malabsorpční sy
5. DM
6. ascites a **hydrotorax** (bude obsahovat ↑množství amylazy a lipazy)

Diagnostika

1. Anamnéza – NO: opakované bolesti epigastria s vyzařováním pod oba oblouky žeberní a do zad! Abusus alkoholu!
2. Fyzikální vyš. – ikterus, jinak nic extra…
3. Laboratoř – má pouze ORIENTAČNÍ VÝZNAM → ani amylasa ani lipáza není dostatečná pro dg., lepší je vyšetření chymotripsinu a hl. **fekální elastáza-1 (ve stolici) = odráží exokrinní fci pankreatu** <= čím méně, tím větší insuficience ← avšak abnormální hladiny jsou až u pokročilých stádií (s rozvinutou pankr. insuficiencí), lze stanovovat i pro posouzení progrese pankr. insuf.
4. CT a **EUS** (Endoskopická ultrasonografie) **(jsou STĚŽEJNÍ pro dg.)** → pro dg. svědčí nález **kalcifikací, pseudocysta, nehomogenita žlázy**
5. USG, MRCP (pro zhodnocení žluč. cest a po podání sekretinu i pankr. vývodu), ERCP = terapeutická metoda

Diff. dg. etiologie

genetické příčiny → **gen. vyš.**
AI příčina → autoAb (včetně ANA, ASMA, RF aj.) a **frakce IgG_4**
obstrukční příčiny → zobrazovací metody

Terapie

1. Konzervativní terapie

Bolest: **1. spasmolytika** → nestačí-li → **paracetamol** → nestačí-li → **tramadol**

2. pankreatické enzymy (**Pancreolan**) (ony totiž snižují tlak v pankr. vývodech ← nwm proč, podle mě třeba tím, že funguje nějaká zpětná vazba aneb pankreas si řekne „ok, enzymů je ve střevě dost, nemusím toho secernovat tolik…“

3. zákaz alkoholu!, **nízkotučná dieta**

Malnutrice: **4. pankreatické enzymy** + **nutriční dieta** + **někdy nutnost enterální výživy**

- dominuje-li u P bolest, navýšíme substituci proteáz, dominuje-li steatorea a malabsorpce navýšíme lipázy
- alkalizace duodenálního obsahu zvyšuje účinnost pankreatických enzymů, proto přidáváme i **5. PPI**

Dysmotilita střeva (provází chron. pankreatitidu): **6. prokinetika** (Degan)

u AI formy LV1: **kortikoidy**

2. Endoskopická terapie

indikováno u OBSTRUKČNÍ formy: **ERCP** → papilosinkterektomie, odstranění konkrementu Dormia košíčkem, zavedení plastikového stentu

3. Chirurgická terapie

resekce hlavy (jen někdy), ale hemipankreatoduodenektomie se u tohoto onemocnění dělá výjimečně (to spíš u tu)

74. Nádory slinivky břišní

1. Pankreatický karcinom
2. Neuroendokrinní nádory pankreatu – inzulinom, glukagonom, gastrinom, VIPom

1. Karcinom pankreatu

Charakteristika
= závažné onemocnění, většinou smrtící (94 % P zemře do 5ti let)
- příznaky obvykle až v rozvinutém stádiu, které už nelze terapeuticky příliš ovlivnit
- prognóza je výrazně odvislá od resekability a resekabilita záleží na stádiu a stádium se odvíjí od toho, kdy P vyhledá lékaře (obvykle bohužel pozdě)
- **časně metastazuje:** do **jater, plic,** na **peritoneum**

Etiopatogeneze
RF: kouření, tučná strava, DM, **chronická pankreatitida** (hl. u hereditární formy), **pozitivní RA**
POZOR! nebyla prokázána souvislost s ~~alkoholem~~

Lokalizace
v 80 % v **hlavě pankreatu**, zbytek v **corpu** či **kaudě** (pozdější ikterus → horší prognózna)
- z 90 % se jedná o **duktální ca** = vyrůstá z vývodu pankreatu; 10 % tvoří cystické tu (mohou být benigní (serózní cystadenom) či maligní)

Klinický obraz
= počáteční symptomatologie je **NEVÝRAZNÁ**
- u **ca hlavy** → 1. příznakem je obvykle **BEZBOLESTNÝ OBSTRUKČNÍ IKTERUS** (mnohem méně často obstrukce duodena)
- u **ca corpu/kaudy** → 1. příznakem je obvykle **BOLEST BEDERNÍ PÁTEŘE** ← P často prvně vyhledají ortopeda/neurologa či RHB
- někdy je 1. příznakem **DM**

pokročilý ca: výrazné ↓**hm.**, **ikterus**, **hepatomegalie** a **Courvusierovo znamení** = velký, hmatný, nebolestivý žlučník! později až hmatný tumor

Komplikace
1. Krvácení do GIT
2. Ascites
3. Splenomegalie
4. Migrující tromboflebitida (často podceňovaný příznak)!

Diagnostika
- P se obvykle dostaví v pozdních stádiích
- stěžejní jsou **zobrazovací metody:**
  1. USG
  2. CT – průkaz ↑LU či orgánových metastáz a vztah k horní mezenterické žíle
  3. endoskopická USG + biopsie – pro staging + histologické vyšetření
  4. MRCP – info o žlučových cestách a pankreatickém vývodu
  5. PET/CT – pro dif. dg. maligní vs. benigní lézi

Terapie
1. Chirurgická = gastro-duodeno-hemipankratektomie + anastomóza ductus choledochus s jejunem a ductus pankraticus s jejunem – lze pouze u 1/3 P → stejně je ale pětileté přežití pod 5 %
2. ChT (Paliativní) – gemcitabiny + erlotinib
- paliativně též zavádění stentu pomocí ERCP

2. Neuroendokrinní tu

- lokalizované obvykle v hlavě
- symptomatologie jednak z útlaku žlučových cest a jednak z hormonální produkce

A) Inzulinom – NEJČASTĚJŠÍ

KO: **Whippleova trias =** spontánní hypoglykémie, dobrá odpověď po podání Glc, poruchy CNS při hypoglykémii
Dg.: test s lačněním + endosono + MR/MRCP či Octreoscan = scintigrafie s podáním 111In, které se váže na somatostatinové R
T: OP

B) Gastrinom

Zollinger-Ellisonův sy → vředy v jícnu, žaludku, duodenu, tenkém střevě
- buď **sporadický** nebo součástí **MEN1**

KO: recidivující vředy nereagující na PPI + průjmy (z nadprodukce HCl)
Dg.: průkaz hypergastrinémie
T: Chirurgická (jen u 1/3 P) jinak PPI

C) VIPom – velmi vzácný

- průjmy, hypoK+, hypoHCl, DM

D) Glukagonom – velmi vzácný

75. Vyšetřovací metody chorob jater

Projevy jaterních chorob

řada (alespoň zpočátku) asymptomatických
nespecifické příznaky: únava, nauzea, anorexie, pruritus
specifičtější: hepalgie, ascites, ikterus, krvácení do GIT (z jícnových varixů), hepatomegalie, splenomegalie

Laboratorní vyšetření – JT

- enzymy odrážející integritu hepatocytů (ALT, AST); enzymy indikující cholestázu (ALP, GGT); bilirubin v séru

1. ALT (cytoplazmatický enzym) = vysoce specifický marker jaterního onemocnění (ale může být ↑ i u myopatií)
2. AST (hl. mitochondriálně, ale i v cytoplazmě) = signalizuje **nekrotické změny**, oproti ALT je méně specifický (srdce, ledviny, mozek, pankreas, ery)
nejvýraznější elevace u: virové hepatitidy, polékové, toxické, ischemie
3. AST/ALT – nad 1 je prognosticky **závažnější,** nad 2 průkaz **alkoholismu**
- většinou je více zvýšeno ALT s výjimkou **alkoholismu** a **Reyova sy**
4. LD = nespecifické (výrazné zvýšení může být u HCC)

5. ALP (hl. v játrech a kostech, ale i jinde) → ↑tlaku ve žlučových cestách → ↑prostup ALP do krve
- známka extra- i intrahepatální cholestázy, kostních metastáz, kostních chorob, revmatologických chorob + vaskulitidy, hyperparathyreóza, hypertyreóza
→ **elektroforézou** můžeme odlišit **jaterní** od **kostního izoenzymu**!
6. GGT (v játrech, ledvině, pankreatu aj…)
- známka alkoholismu, obstrukčních stavů
7. Bilirubin = konečný produkt metabolismu hemu (slezina: hem-biliverdin-bilirubin→krev: albumin-bilirubin→játra: konjugace UDP = bilirubin(di/mono)glukosiduronát→ vyloučen: do intrahepatálního žlučovodu→střevo: urobilinogen a sterkobilinogen → moč: urobilinogen/bilirubin)
- hyperbilirubinémie viz ot. č. 30B (ikterus)
8. Žlučové kyseliny
↑ v séru u cholestázy (nejvíce u primární biliární cholangitis a primární sklerozující cholangitis)
9. Celkový cholesterol
↑ u cholestázy, u hypercholesterolémie
10. Měď
↑ volné Cu u Wilsonovy ch. (ale ↓celková Cu, protože 90 % je navázáno na ceruloplazmin, který je snížený, a ten je snížený kvůli porušené inkorporaci Cu do ceruloplazminu), ↑u cholestázy (je vylučován žlučí, to může dělat dif. dg. rozpaky u těchto dvou patol. stavů)

11. Albumin = pro odhad syntetické fce jater (má poločas až 21 dnů – tedy snížená hodnota nebude u akutních poškození (není to vhodný marker akutního poškození))
↓cirhóza, ascites, po punkci ascitu, **nefrotický sy!** protein-ztrácející enteropatie, katabolické stavy, popáleniny
↑hemokoncentrací – např. diuretiky
12. Prealbumin (poločas jen 2 dny – proto je **vhodný marker akutního poškození jater**), marker výživy (odebíral se např. hodně na geriatrii)
13. Acetylcholinesteráza (↓u akutních i chronických jaterních chorob; ↑u Gilbertova sy)

KOAGULACE
14. Prothrombinový čas = INR = ↑warfarin, DIC, deficit vit. K, vrozený deficit f., jaterní selhání

METABOLIZAČNÍ FCE
15. Amoniak = odráží syntézu urey (při tom se produkuje H+): ↑Jaterní selhání – je to **marker jaterní encefalopatie**
16. CDT (Carbohydrát deficientní transferin) = citlivý marker abusu alkoholu
~~**17. Dechové testy se značeným C** – nepoužívají se~~

Zobrazovací vyšetření

USG (LV1) – steatóza, fibróza, cirhóza, obstrukce žluč. cest, cholecystolitiáza, portální hypertenze, tu,

Jaterní elastografie (na principu USG – fibrózní tkáň jinak odráží ultrazvuk) = výsledkem je stupeň fibrózy F0:není; F1-F3: fibróza; F4: cirhóza
CT/MR
MRCP
Endoskopie jícnu a žaludku = známky portální hypertenze
ERCP
Katetrizace jaterních žil = objektivizace portální hypertenze

Jaterní biopsie

- perkutánní
- nemocný by měl mít více než 50 000 trombocytů/µl a protrombinový čas prodloužen ne o více než 3s
- necílená při vyšetření difuzních jaterních chorob a nejčastěji se provádí mezižeberním přístupem
- při koagulačních poruchách, masivním ascitu lze provést transjugulární biopsii cestou kanylace v.jugularis
- cílená biopsie pod UZ či CT kontrolou

76. Patogeneza ikteru a jeho klinické typy – je to de facto diff. dg. otázka

Definice

Ikterus je příznak charakterizovaný žlutým zbarvením kůže, sklér a sliznic.

Jedná se o klinickou manifestaci **hyperbilirubinémie**: **fyziologicky** do 17,0µmol/l
subikterus (patrný na sklerách) **od 20,0 µmol/l**
ikterus kůže od **50 µmol/l**

- ikterus představuje častý příznak jaterních onemocnění, ale může mít i svou příčinu prehepatální a posthepatální

„Pseudoikterus“ = termín označující žluté zbarvení kůže, ale nikoliv sklér, při nadměrném příjmu β-karotenoidů. Není zde hyperbilirubinémie.

Patogeneza ikteru

Fyziologie

Hb z ery se ve slezině (kde ho fagocytoval makrofág) rozpadá na **hem** a **globin** → hem se metabolizuje na **biliverdin** → ten se metabolizuje biliverdin-reduktázou → na **nekonjug. bilirubin** → ten se v plazmě váže na albumin → nekonjug. bilirubin vstupuje do hepatocytů → tam se konjuguje sloučením s kys. glukuronovou pomocí **UDP-glukuronyltransferázy** na → **konjug. bilirubin** (ten je rozpustný ve vodě, a proto se při hromadění může vylučovat i **močí!**) → konjug. bilirubin se z hepatocytu dostává do žlučových kanálků → se žlučí se dostane do střeva → tam se dekonjuguje a ve střevě se **vlivem střevních bakterií přeměňuje** na:

a) **sterkobilinogen,** který dává hnědé zbarvení stolice
a
b) **urobilinogen,** který se znovu dostává do oběhu (enterohepatálním oběhem) a do **moči** a v ní po oxygenaci na **urobilin** podmiňuje žluté zbarvení moči

→ z toho plyne, že zjistím-li ikterus/hyperbilirubinémii → zákl. vyš. je stanovit přítomnost **bilirubinu v moči** = nepřítomnost svědčí pro **nekonjug. hyperbilirubinémii** (prehepatální příčinu)!!!

„nepřímý bilirubin = nekonjugovaný“ „přímý bilirubin = konjugovaný“

Klinické typy ikteru

Dle toho, který bilirubin je zvýšený

1. Nekonjugovaný ikterus
2. Smíšený ikterus
3. Konjugovaný ikterus

Dle příčiny (ale de facto je to spíše dle lokalizace toho, kde je příčina)

1. Prehepatální (hemolytický)
2. Hepatocelulární
3. Posthepatální (obstrukční)

Čéška to dělí dle příčiny (možná i trochu logičtěji – je tam de facto jen jeden moment = konjugace bilirubinu**)**

1. Premikrozomální:

hemolýza (dyserytropoetické, extravaskulární i intravaskulární) a novorozenecká žloutenka
polékové poškození jaterního transportu bilirubinu
snížená konjugace: a) vrozená = Gilbertův sy, Crigler-Najjarův sy
b) získaná = hepatitidy, cirhóza, selektivní inhibice konjugace léky/xenobiotiky

2. Postmikrozomální

a) vrozené poruchy sekrece konjug. bilirubinu = Dubin-Johnsonův a Rotorův sy
b) získané poruchy sekrece konjug. bilirubinu = Cholestatická forma virové hepatitidy, alkoholová hepatitida, sepse, poléková (viz ot. č. 44B – chlorpromazin, kys. klavulanová, anabolika, estrogeny)
c) obstrukce a nemoci žlučových cest = cholelitiáza, cholangitida, PSC, PBC, tu, striktury, traumata, malformace

(d) zvýšený enterohepatální oběh (CAVE! Tady je to nekonjug. hyperbilirubinémie, protože ve střevě se už konjug. bilirubin dekonjugoval) = např. porucha mikrobiomu po léčbě širokospektrými ATB

CHARAKTERISTIKA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ IKTERU A JEJICH PŘÍČINY Rozděleno tak, jak jsem se to učil dřív. :D

1. Prehepatální ikterus (hemolytický)

Patogeneze: Vzniká, když je **nadprodukce bilirubinu**, při zvýšeném rozpadu ery, kterou nejsou schopny ani zdravá játra zpracovat

Barva: flavinový typ

Bilirubin v séru: nekonjug. hyperbilirubinémie (hladina konjug. je normální)

Bilirubin v moči: - bilirubin = moč má normální barvu, + urobilinogen,

Stolice: hypercholická = tmavá

Další laboratorní nálezy: **↓Hb, ↑Fe, hemoglobinurie** (pozor! nikoliv hematurie) ← překročí-li se vazebná kapacita haptoglobinu (komplex Hb-Hp nepřechází přes gloemruly), ↓haptoglobin
(protože má haptoglobin-Hb komplex má krátký poločas a zároveň syntéza haptoglobinu v játrech je pomalá)
normální ALT, AST, ALP, GGT
krevní nátěr – různě viz ot. 13C – př. schistocyty, sférocyty, Heinzova tělíska atd…

Příčiny:
1. hemolytické anémie (13C) (hereditární sférocytóza, srpkovitá anémie, deficit pyruvát-kinázy, G6PD, AI hemolytické anémie)
2. dyserytropoetické anémie
3. získaná hemolýza (při transfuzi)
4. rozsáhlé hematomy
5. novorozenecká žloutenka fyziologická a novorozenecká při inkompatibilitě Rh matky a plodu

porucha transportu bilirubinu k játrům:
6. hypoalbuminémie
7. soutěž o albumin s léky – př. cotrimoxazol

Další příčiny nekonjug. hyperbilirubinémie:
8. Gilbertův sy
9. Crigler-Najjarův sy
10. Selektivní inhibice konjugace léky
11. ↑enterohepatální oběh – př. při dysmikrobii po širokospektr. ATB

2. Hepatocelulární

Patogeneze: Vzniká při poškození jater z různých příčin, přičemž může dojít jak k poruše konjugace tak k poruše vylučování bilirubinu do žluč. kanálků.

Barva: rubínový typ

Bilirubin v séru: ↑konjug. i ↑nekonjug

Bilirubin v moči: + bilirubin = moč má tmavší barvu, + urobilinogen

Stolice: hypocholická = světlejší

Další laboratorní nálezy: ↑ALT a AST, ale normální ALP a GGT

Příčiny:
hl. sepse, léky a difuzní poškození parenchymu
1. Virové hepatitidy (hl. HAV)
2. Toxické (př. tetrachlormetan, muchomůrka zelená) **a polékové poškození jater**
3. AI hepatitidy
4. Wilsonova choroba (porucha vylučování mědi)
5. HCC
6. Alkoholická cirhóza – je to spíše pozdní a velmi závažný příznak postižení jater

Genetické poruchy: Gilbertův sy a Crigler-Najjarův sy = nekonjug. hyperbilirubinémie
Dubin-Johnsonův sy a Rotorův sy = konjug. hyperbilirubinémie

3. Posthepatální = obstrukční

Patogeneze: Vzniká poruchou odtoku žluči (ať už z intrahepatálních nebo z extrahepatálních žlučovodů)

Barva: verdinový typ

Bilirubin v séru: ↑ konjug., (může být mírně zvýšený nekonjug.)

Bilirubin v moči: + bilirubin = moč má tmavou barvu, - urobilinogen

Stolice: acholická = stříbrošedá + mastná

klinický projev: **PRURITUS!** Hypovitaminóza A, D, E, K; riziko hnisavé cholangitidy (Charcotova trias: horečka + bolest + ikterus), riziko sekundární biliární cirhózy

Další laboratorní nálezy: ↑ALP a GGT, ale ALT a AST může být v normě, ↑konc. ŽK v séru

Příčiny:

1. **Cholelitiáza** – asymptomatické nebo obraz biliární koliky, Dg. USG/MRCP, T: ERCP
2. **Cholestatická forma infekční hepatitidy**
3. **PBC (32B)** – AIO granulomatózní s destrukcí pouze intrahepatálních žl., **ženy 9x víc**, KO: „dvojičky": hl. **pruritus**, později ikterus → Dg. + **AMA** → biopsie, T: kys. ursodeoxycholová
4. **PSC (15B)** – AIO progresivní onemocnění intra i extrahepatálních žl, muži častěji, **v 80 % UC**, KO: **pruritus**, bolest, dyspepsie, **UC**, komplikace (cholangitis, sekund. bil. cirhóza) → Dg. klíčové MRCP → T: kys. ursodeoxycholová, ERCP stenty, transplantace jater
5. **Tu pankreatu** – nebolestivý obstrukční ikterus!
6. **Adenoca žlučových cest** či **žlučníku** – nebolestivý obstrukční ikterus
7. **Striktury, traumata, post. OP poranění žluč. cest, malformace**
8. Intrahepatální cholestáza těhotných – ikterus vzácně

Nekonjugované hyperbilirubinémie - Familiárně podmíněné

a) Gilbertův sy = benigní relativně častá AR dědičná **↓aktivita UDP-glukuronyltransferázy** → vede k mírné hyperbilirubinémie 30 – 50 µmol/l, obvykle zhoršená při stresu, hladovění, fyzické námaze, alkoholu

- dg.: opakované a kolísavá nekojugovaná hyperbilirubinémie, normální JT, vyloučíme hemolytickou anémii (normální KO a retikulocyty), vyloučíme infekční hepatitidu
- T: **není nutná**, event. fenobarbital

b) Crigler-Najjarův sy II. typu – v ČR 1 diagnostikovaný :D

- AD, **snížená aktivita** enzymu UDP-glukuronyltransferázy
- dobrá prognóza
- podáním **fenobarbitalu** se **INDUKUJE EXPRESE UDP-glukuronyltransferázy**

c) Criglerova-Najjarova syndrom I. typu – v ČR dosud nebyl diagnostikovaný :D

- AR, **nulová aktivita** UDP-glukuronyltransferázy
- špatná prognóza

Konjugované hyperbilirubinémie - Familiárně podmíněné

a) a b) Dubin-Johnsnův a Rotorův sy

= vzácné AR mutace transportéru pro transport bilirubinu z hepatocytu do žluč. kanálku

- **benigní průběh** (u Dubin-Johnsova sy vzniká pigmentace jater u Rotorova sy ne), závažné změny jater nevznikají
- je tam i nekonjugovaný bilirubin zvýšený, protože jsou hepatocyty přetíženy konjugovaným a vázne vychytávání

77. Portální hypertenze a ascites

1. Portální hypertenze

Definice

Portální hypertenze je **klinický syndrom**, který vzniká při zvýšení **portosystémového gradientu nad 5 mmHg** (= ↑ rozdílu tlaků mezi portální žílou a VCI)
- v. portae vzniká soutokem **v. mesenterica sup.** a **v. splenica** (do níž ještě před tím vstupuje **v. mesenterica inf.**)

Příčiny

A) PREHEPATÁLNÍ (10 – 20 %)
1. trombóza/útlak (např. nádorem) v. portae
2. trombóza v. lienalis (po splenektomii?) = segmentální portální hypertenze
3. kongenitální stenóza v. portae

B) INTRAHEPATÁLNÍ (70 – 80 %)
1. jaterní cirhóza (nejčastější)
2. nodulární regenerativní hyperplazie (nejčastější necirhotická příčina)
- nastává: **hl. polékově** (po cytostaticích a imunosupresivech), **u AIO** (IBD a kolagenóz), u **infekcí** (hepatitidy C, miliární TBC), hematologických chorob
patogeneze: poškození endoteliálních bb. jaterních sinusů → obliterace sinusů → hypoperfuze → atrofie hepatocytů a regenerační hyperplazie v jejich okolí

3. Kongenitální fibróza/polycystická choroba jater
4. Veno-okluzivní choroba – hl. jako projev GvHD
5. Těžké akutní postižení jater – virové, toxické
6. Amyloidóza
7. nádor (HCC) či metastázy či infiltrace při myeloproliferativních onemocněních v játrech
8. Idiopatická portální hypertenze

C) POSTHEPATÁLNÍ (5 %)
1. Budd-Chiariho sy = uzávěr jaterních žil (trombózou, nádorem, VVV) (trombóza typicky u ET = chron. myeloprolif. Ph neg. choroba s nadměrnou prolif. megakaryocytů v KD)
2. VVV či trombóza VCI?

Patogeneze portální hypertenze

- hlavním patogenetickým mechanismem je **zvýšená rezistence cév v cirhotických játrech**, sekundárně (v pozdních fázích portální hypertenze) se vlivem (tepenné) vazodilatace ve splanchniku **zvyšuje průtok portálním řečištěm**

Proč nastává vazodilatace splanchnika?
Kvůli lokálně zvýšené tvorbě lokálních vazodilatátorů (NO, CO) ← to nastává kvůli hyperkinetické cirkulaci

Důsledky portální hypertenze

1. Otevření porto-kavální anastomóz: **a) Jícnové varixy** (v. portae – vv. gastricae – vv. oesophageales – v. azygos et hemiazygos – VCS)
b) Hemeroidy (v. portae – v mesenterica inf. – rektální žíly/pleteně – VCI)
c) Caput medusae (spojky s paraumbilikálními a umbilikálními žílami)
- na vzniku kolaterál se podílí i angiogeneze (ne jen preexistující spojky)
2. Městnání krve v portálním řečišti → maldigesce a malabsorpce + ↑ tvorba vředů + ↑ permeabilita střeva pro bakt. → ↑riziko sepse/jaterní encefalopatie
3. Splenomegalie → hypersplenismus → trombocytopenie → krvácení
4. Ascites a otoky → riziko hepatorenálního sy
5. Spontánní bakteriální peritonitida
(6. Zhoršení metabolických fcí jater – je to příčina i důsledek – přispívá to k encefalopatii, ascitu, sepsi?)

Klinický obraz

kůže: petechie, pavoučkové névy, caput Medusae

hepatomegalie (či naopak zmenšená cirhotická játra), **splenomegalie, ascites, otoky**
známky hyperkinetické cirkulace: ↑TF, ↑SV, ↓TK (kvůli ↓intravaskulárního objemu a ↓systémové rezistence)

Diagnostika

- není **žádná laboratorní známka** portální hypertenze (můžeme nalézt **trombocytopenii pod 100** při hypersplenismu)

1. USG - ↑ průměr v. portae, detekce kolaterál, splenomegalie, posouzení průtoku ***Dopplerem***
2. Horní endoskopie – nález **jícnových varixů, žaludečních varixů,** gastropatii (portální hypertenzní gastropatie)
↑ tyto 2 metody provedeme **VŽDY!**
3. CT angiografie
4. katetrizace jaterních žil s měřením tlakového gradientu (jakoby v zaklínění???) = **jediná OBJEKTIVNÍ** metoda!
- měříme HVPG (Hepatic Venous Pressure Gradient)

Terapie = terapie základní příčiny + terapie komplikací

- viz komplikace

Komplikace portální hypertenze

Krvácení z jícnových varixů

- varixy jsou v distálních 2/3 jícnu
- riziko nastává při HVPG nad 12 mmHg – varixy přítomny u 40 % P s kompenzovanou cirhózou a u 60 % P s ascitem

KO: **URGENTNÍ STAV!** hemateméza, meléna či enteroragie, anémie, až šokový stav - ↑TF, ↓TK
Dg.: **Endoskopie**
T:
1. zajistit P (hemodynamicky + intubace při poruše vědomí/šoku) – toto je nutné provést před endoskopií!
2. širokospektrá ATB také co nejdříve
3. **LV1: Somatostatin!** snižuje tlak v jícnových varixech. Má lepší bezpečnostní profil než terlipresin
LV2: Terlipresin snižuje portální tlak + kontrahuje hl. svalovinu jícnu (což komprimuje krvácející varixy)
KI?: ICHS? ICHDKK?
4. Endoskopická ligace varixů (sklerotizace jen výjimečně) → selže-li → dočasně **tamponáda v jícnu** → **TIPS**
(přes v. jugularis se vytvoří v jaterním parenchymu umělá spojka mezi portální žílou a větví v. portae, následně se vystuží metalickým stentem)

Prevence: **primární** – karvedilol (taky snižuje portální hypertenzi) či preventivně **endoskopická ligatura**
sekundární – kombinace obojího

Ascites

= ↑ množství tekutiny v peritoneální dutině
- je to jedna z nejčastějších komplikací cirhózy

Etiologie: **jaterní cirhóza, SS, nádory**
Patogeneze: ↑ hydrostatického postkapilárního tlaku splanchinku
splanchnická vazodilatace
hyperkinetická cirkulace s poklesem efektivního krevního objemu → **aktivace RAAs** → retence H2O a Na+ ← současně **selhávající játra méně metabolizují aldosteron**
hypoalbuminémie → pokles onkotického tlaku

KO: prvně má P **dyspeptické potíže a plynatos**, až potom vzniká viditelný ascites = „vítr předchází dešti“ → tlak v břiše, ↑hm., dušnost (může způsobovat i současný pleurální výpotek)
- ascites zvyšuje riziko renálního selhání

Diagnostika: **1. Fyzikálně** od 1,0 – 1,5 l (základem je poklep!)
2. USG – prokáže i malý ascites
3. Punkce u každého ascitu → celková bílkovina, albumin, amylázy, TAG, LDH; granulocyty!; kultivace (do zkumavky pro hemokulturu!!!); cytologie → výsledkem je mj. **sérum-ascites gradient!** (**SAAG** nad 11g/l = transudát vs. **pod 11g/l = exudát ← známka SS či malignity**)

Terapie: omezení soli, vyloučení nefrotoxických léků, **spironolakton!** + furosemid, **punkce** u tenzního ascitu/při refrakci na diuretickou terapii + **nutno podat albumin!** (albumin substitujeme byl-li punktát nad 5l a substitujeme ho tolik, kolik jsme ho vypustili (tzn. je-li konc. albuminu v punktátu 5g/l a my jsme vypustili 8l → substitujeme 5x8=40g albuminu)

Spontánní bakteriální peritonitida

= bakteriální **infekce ascitu při cirhóze** bez zjistitelného a chirurgicky léčitelného zdroje ← tzn. je třeba vyloučit sekundární příčinu peritonitidy (př. NPB). Často se vyvine po krvácení z jícnových varixů. Nezřídka je smrtelná.

Etiologie: ***E. coli*** **(75 %),** ***Streptokok*** **(20 %),** *Enteroccocus* (5 %)

KO: nespecifické – subfebrilie, zhoršení renálních fcí, ↑akumulace ascitu; ~~peritoneální příznaky~~ NEJSOU PŘÍTOMNY!

Dg.: laboratoř (leukocytóza, ↑CRP), definitivní dg. z mikrobiologického vyšetření punktátu (kultivace ve zkumavce na hemokulturu – jen u 1/3 se prokáže patogen, vyšetřuje se v punktátu cytologie s diferenciálem a pro spontánní bakt. peritonitidu je určitá cut-off hodnota neutrofilie.)

T: Cefotaxim i.v./Amoxiklav i.v.

78. Jaterní selhání (hepatální encefalopatie a hepatorenální syndrom)

1. Jaterní selhání

Definice

= zhroucení jaterních fcí charakterizováno poruchou **syntetizačních, regulačních** a **detoxikačních** schopností jater.
- jaternímu selhání **může** a **nemusí** předcházet **různě závažná jaterní insuficience**, pak **dělíme jaterní selhání na:**

a) Akutní jaterní selhání – vzniká **bez** předchozí jaterní choroby
b) Chronické jaterní selhání – vyvíjí se většinou na terénu **cirhózy** s postupným snížením jaterních fcí
c) Akutní jaterní selhání nasedající na chronickou insuficienci = selhání nastane následkem akutního stavu, který přímo nesouvisí se základním onemocněním

a) Akutní jaterní selhání

= akutně vzniklé selhání jaterních fcí bez předchozího onemocnění jater
- není časté, ale má vysokou letalitu
→ vede k **multisystémovým projevům** v řádech **dnů** až **týdnů** od inzultu

Etiologie

1. Polékové (idiosynkratická reakce – např. proto byl stažen ximelagatran) primární hepatotoxiny (závislé na dávce): paracetamol + alkohol, tetrachlormetan)
2. Intoxikace muchomůrkou zelenou
3. Virové hepatitidy (A, B, E)
4. Akutní manifestace Wilsonovy choroby, AI hepatitidy, HELLP sy

Důsledky

koagulopatie, ikterus, hypoglykémie, jaterní encefalopatie, hypoproteinémie?

Klinický obraz

- rozhodující pro odlišení J selhání od akutní jaterní léze je to, zda se vyvine či nevyvine **jaterní encefalopatie** (viz dál)
1. většinou **hepatomegalie**
2. febrilie, únava, slabost, malátnost, dyspepsie, anorexie, nauzea, porucha cirkadiánního rytmu
3. ikterus (bilirubinémie > 300µmol/l – špatná prognóza)
4. Jaterní encefalopatie: **dysartrie, flapping tremor, třes, neklid, zmatenost**
→ je to jeden z parametrů k indikaci transplantace
5. Foetor hepaticus
6. obraz mozkového edému (častý na počátku): **porucha dechového cyklu, ↑TK, ↓TF, mydriáza**

komplikace: **jaterní encefalopatie**, **renální selhání** (prerenální/ATN/hepatorenální sy) **mozkový edém**, **MODS**, **infekce** (30 % mykotické) až **sepse**, **krvácivé komplikace, metabolický rozvrat**

Diagnostika

Anamnéza: cíleně se ptáme na houby, intoxikace, léky, virovou hepatitidu; Fyzikální vyš.; Laboratoř: ↑↑↑JT, bilirubin, Astrup, urea a kreatinin, ionty, ↓glykémie

Terapie

- na JIP, terapie příčiny, stanovení prognózy a případné indikace k transplantaci jater

a) terapie komplikací

Terapie mozkového edému: elevace hlavy, řízená ventilace se sedací, (kontinuální venózní hemofiltrace, řízená hypotermie), vazopresory, mannitol

Terapie všech ostatní komplikací

b) dočasná náhrada fcí jater

- existují **nebiologické** (systémy filtrů a adsorpčních plochy) i **biologické** (lidské/prasečí hepatocyty na nějakém nosiči; ty umí nahradit i **syntetickou fci jater**) metody

c) urgentní transplantace jater

Terapie předávkování paracetamolem: N-acetylcystein do 8 hod.
Terapie otravy muchomůrkou zelenou: carbo adsorbens, laváž žaludku do 1 hodiny, vysoká **klyzmata**, antidotum **silibinin i.v.** (event. N-acetylcystein)

b) Chronické jaterní selhání – viz ot. č. 32B

2. Jaterní encefalopatie

Definice

JE **komplexní neurologicko-psychiatrický syndrom** vznikající u P s jaterní cirhózou nebo akutním jaterním selháním.
- postihne až **75 % P s jaterní cirhózou**, 50 % P zemře do 1 roku

Patogeneze

snížená detoxikační schopnost + **obcházení jater porto-kaválními spojkami** při portální hypertenzi + **zvýšená propustnost střeva**
→ zvýšený průnik neurotoxinů do mozku jako: **amoniak** (hl. příčina!) – ze střevních bakt. i z organismu
aromatické AMK = falešné neuromediátory (pro GABA R)
↑glutaminu – převažuje glutaminogenní cyklus
merkaptany a fenoly – produkty bakterií

- vyvolávajícím faktorem JE může být: **krvácení z jícnových varixů, infekce, dehydratace, elektrolytový rozvrat** (např. i jako důsledek diuretické terapie)

Klinický obraz

1. Kvalitativní (zmatenost, neklid) a **kvantitativní změny vědomí** (somnolence-sopor-koma), **zpomalené PM tempo, poruchy afektivity** (euforie, deprese)
2. Flapping tremor = asterixis! = mávavý třes rukou
3. konstrukční apraxie = neschopnost se podepsat, namalovat hvězdu
4. foetor hepaticus
5. dysartrie

Diagnostika

- většinou na základě **klinického obrazu**, může pomoci i **↑ hladina NH_3**, nejpřesněji **psychometrickými testy (test spojování čísel od 1 do 25** – měří se čas**)**

Terapie

1. odstranění příčiny
2. laktulóza + rifaximin → laktulosa snižuje pH → NH3 při nadbytku H+ → NH4+ (ten se NEVSTŘEBÁVÁ) + jak laktulosa, tak rifaximin vede ke změně bakteriálního spektra směrem k mikroorganismům, které neprodukují NH_3
3. Transplantace jater

3. Hepatorenální syndrom

Definice

= funkční selhání (dosud zdravých) ledvin při **cirhóze s portální hypertenzí a ascitem!** (ascites je nezbytná podmínka)
a) akutní = typ I
b) subakutní = typ II

Patofyziologie

1. portální hypertenze a selhání jater vede ke **snížené metabolizaci vazodilatačních l. ve splanchniku** → důsledkem je systémová arteriální **HYPOTENZE**
2. ascites vede k **hypovolemii** → důsledkem je **HYPOTENZE**
3. **HYPOTENZE** vede k aktiaci SY → důsledkem je **renální vazokonstrikce** → ↓GF a aktivace RAAs → výrazně snížená exkrece Na^+

Klinický obraz

1. Ascites

typ I – selhání do 2 týdnů ← velmi špatná prognóza
typ II – selhání pomaleji ← lepší prognóza
→ **oligurie** až **anurie**

Diagnostika

Není nic specifického, bývají tyto laboratorní nálezy: **GF pod 0,6ml/s, kreatinin nad 135µmol/l, Na+ v moči pod 10mmol/l, osmolalita moči je vyšší než plazmy**
- je nutné vyloučit **hypovolémii, ATN** = čili organickou příčinu!

Terapie

typ I: terlipresin, albumin

79. Chronické hepatitidy a jaterní granulomatózní procesy

1. Chronické hepatitidy

Definice

Zánětlivé postižení jater **trvající déle než 6 měsíců** ← což charakterizují přetrvávající **↑JT** a **histopatologické změny**

Příčiny

1. Virové – HCV, HBV, (HDV)
2. AIO – AI hepatitida, PBC, PSC
3. Alkoholová hepatitida
4. Poléková hepatitida – amiodaron, amoxiklav, NSA, azathioprin, chlorpromazin…
5. Metabolické – hemochromatóza, Wilsonova choroba, porfyrie, deficit α1-antitrypsinu

Klinický obraz

nespecifické příznaky: únava a ↓fyz. výkonu, anorexie, dyspepsie, průjmy, artralgie
specifičtější: hepatomegalie, palpačně citlivá játra, **ikterus,** splenomegalie
důsledky jaterní insuficience: gynekomastie u mužů a amenorrhoea u žen, krvácivé projevy, dále viz. ot. 32B

Diagnostika

Anamnéza, fyzikální vyšetření, laboratoř: **JT, KO, PT,** případně **AMA** (PBC), **Ag**, **Ab** či **PCR** u virových hepatitid, u metabolických chorob (Fe, Cu v séru/v moči, feritin, transferin, ceruloplazmin), **USG, elastografie, MRCP** (u PSC), **biopsie**

Terapie

Terapie příčiny + režimová opatření (abstinence, nutrice, substituce vit. B, popř. A,D,E,K) + léčba komplikací + USG screening HCC á 0,5roku

2. Jaterní granulomatózní procesy – nevím, kde to je v Češkovi

Definice

= choroby jater charakterizovány **granulomatózním zánětem** s tvorbou granulomů

Příčiny

1. Infekční – TBC, **echinokokóza,** viry, 3. stádium syfilis?
2. Neinfekční – **sarkoidóza**, **PBC** (viz 32B), zánětlivý pseudotumory?
3. IBD – Crohnova ch., UC

TBC

TBC jater je raritní, klin. obraz je nespecifický, dg. většinou na základě biopsie

Echinokokóza = hydatidóza = měchožil zhoubný

- parazitární cysty nacházíme nejčastěji právě v játrech a méně též v plicích → vytváří kolem sebe granulomatózní zánětlivou reakci → nespecifické potíže: nauzea, anorexie, hubnutí, tlak v břiše, hepalgie, později ikterus → Dg. Laboratorně – eozinofilie, sérologie + USG/CT → T: LV: chirurgická cystektomie až resekce jater

Sarkoidóza (více viz ot. č. 45)

= systémové granulomatózní zánětlivé onemocnění neznámé etiologie – nejčastěji se projevující **bilat. hilovou lymfadenopatií** a dále postihující **plíce, LU, kůži, oči**, ale i **játra,** kosti, svaly aj.
- játra jsou postižena u cca 10 % P
klinický obraz: nejčastěji **ASYMPTOMATICKÉ!**, jindy **bolesti břicha, nauzea, vomitus, ikterus, hepatosplenomegalie**
komplikace: cholestáza, cirhóza, jaterní selhání
T: KS

3. Autoimunitní choroby jater = PBC, PSC, autoimunitní hepatitida

PBC – viz ot. 32B

PSC = Primární sklerozující cholangitida

Definice

PSC je **autoimunitní zánětlivé postižení intrahepatálních** a **extrahepatálních žlučovodů,** většinou s **PROGRESIVNÍM průběhem** vedoucím k těžkému poškození jater = biliární cirhóze

- může být samostatně, ale **v 80 % případů se vyskytuje s UC!**
- je to (zejména jedná-li se o agresivní formu) **závažné onemocnění**

Epidemiologie

- 8 z 10 P s dg. PSC má UC, ale naopak to neplatí - jen 4 % P s UC mají PSC
  - paradoxně UC mívá v takovém případě lehčí průběh, ale zase ↑riziko kolorektálního ca a cholangiogenního ca → tedy i horší prognózu
- ve **20 % je to asociováno s AI chronická pankreatitida**, v 5 % se sarkoidózou

- postiženi jsou většinou **muži 25-35 let s UC**

Etiopatogeneze

- neznámá příčina
- dochází ke **sklerotizaci žlučových cest** (=zánět se subepiteliální fibrózou) → postupný **uzávěr žlučových cest** → **chronická cholestáza** a **biliární cirhóza**

Komplikace

1. ↑ riziko **kolorektálního ca**
2. v 10-15 % **cholangioca** (v terénu cirhózy)
3. Hnisavé cholangitidy => **Charcotova trias**: Horečka + Bolest + Ikterus

Klinický obraz

- existují 2 formy:
  a) neagresivní (postiženy pouze intrahepatální žlučovody) = nevede k cirhóze, ale je ↑ riziko cholangioca
  b) agresivní (postiženy intra- i extrahepatální žlučovody) → nutnost transplantace

únava, anorexie**, pruritus, bolest v pravém hypochondriu, cholestatický ikterus, zimnice a teploty**
→ později obraz jaterní cirhózy
+ obraz UC

Diagnostika

1. typické spojení s UC nebo m. Crohn
2. laboratoř - ↑ALP, GGT, konjug. bilirubin, žlučové kys., **↑IgM**
3. MRCP (KLÍČOVÉ!)
4. Biopsie – pokud selže MRCP (jen biopsie odhalí postižení pouze intrahepatálních žlučovodů asi?)

Terapie

LV1: kys. ursodeoxycholová
terapie stenóz: ERCP stent/dilatace
symptomatická terapie: vit. A,D,E,K; terapie svědění (cholestyramin?), terapie ascendentních hnisavých cholangitid ATB
transplantace jater (v 30% PSC i v transplantovaných játrech + často se najde cholangioca v odebraných játrech)

klinický obraz pruritu a únavy je též velmi podobný, ale je třeba zmínit zásadní odlišnosti:

1. PSC je na rozdíl od PBC často asociována s nespecifickými střevními záněty, hlavně **ulcerózní kolitidou**.
2. Muži jsou PSC postiženi častěji než ženy.
3. PSC se diagnostikuje hlavně pomocí MRCP.
4. Prognóza PBC při dobré odpovědi na léčbu UDCA je lepší než u PSC.[1]

Autoimunitní hepatitida

= chronický AI zánět jater, většinou s dobrou prognózou (rozhodně lepší než u PSC), většina P zareaguje na imunosupresiva

má 2 typy: **AIH 1. typu (80 %) =** u ní nacházíme **ANA** (antinukleární) a **ASMA** (proti hl. svalovině), někdy **pANCA**
- typicky postihuje **mladé ženy**
- v 1/3 případů výskyt jiných AIO (UC, AI thyreoiditida, Gravesova-Basedowova thyreoiditida)

AIH 2. typu (20 %) = **LKM-1** (Liver/Kidney Microsomes Antibodies = autoAb proti mikrozomům ledvin a jater)
- postihuje typicky **děti**
- často s jinými AIO (DM1, AI thyreoiditida)

Klinický obraz: dlouho asymptomatický, typicky **únava, dyspepsie** a **hepatomegalie**, někdy **ikterus, projevy cholestázy**, myalgie/artralgie

Dg.: ↑JT, biopsie

T: KS + azathioprin – většina P zareaguje na imunosupresivní léčbu

80. Jaterní cirhóza včetně primární biliární cirhózy

1. Jaterní cirhóza

Definice

Cirhóza představuje **konečné stádium řady chronických onemocnění jater** charakterizované **změnou architektoniky jater** s **poškozením jaterních fcí** a **portálního oběhu**

- má tyto **3 základní důsledky:** **1. portální hypertenze**
  2. jaterní insuficience
  3. ↑ riziko HCC
- jaterní cirhóza je od určitého stupně **ireverzibilní stav**
- jaterní cirhóze předchází (a provází ji): **chronická hepatitida** (resp. steatohepatitida), **fibróza**, **poškození** až **nekróza** hepatocytů a **nodulární regenerace**

Patologický obraz

pro vznik cirhózy je charakteristický zánik **jaterních lalůčků**, tvorba **difuzních vazivových sept** a **neoagiogeneze**

Etiologie

nejčastěji: alkohol, HCV, HBV, nealkoholická steatóza (steatohepatitida) **jater**
méně častěji: AIO, hereditární metabolická onemocnění (Wilsonova ch., hemochromatóza, porfyrie, glykogenóza), biliární onemocnění
v méně než 10 %: idiopatická

Klinický obraz

od **bezpříznakového** až po **život ohrožující** (dle stadia)
1. projevy: ↓hm. či naopak ↑hm. vlivem retence tekutin, únava, dyspepsie
2a. manifestace jaterní insuficience:
hepatomegalie,
krvácivé projevy (petechie či krvácení do GIT) a **ikterus**
gynekomastie ↓degradace estrogenů**, palmární erytém a pavoučkové névy** (↓degradace estrogenů působí dilatačně na cévky)**,**
Dupuytrenova kontraktura a **svalová atrofie**
otoky DKK, ascites,
jaterní encefalopatie,
2b. manifestace portální hypertenze: viz ot. 13B

Diagnostika

Klinický obraz, laboratoř (trombocytopenie, prodloužený PT, ↑JT), USG, elastografie ← díky ní je mnohem méně potřeba biopsie
→ při podezření na portální hypertenzi **horní endoskopie!**

Klasifikace

používá se např. **Child-Pugh** [čajld pjů] **klasifikace** (1-3 body za každou položku: ascites, jaterní encefalopatii, bilirubin, albumin, INR); jinou klasifikací je **MELD** skóre (hodnotící i renální poškození)
- dále záleží na výši **portální hypertenze**

Terapie

= základního onemocnění + léčba komplikací + dostatečná výživa + á 0,5 roku USG screening HCC + transplantace

2. Primární biliární cirhóza = primární biliární cholangitida (PBC)

- jedno z AIO jater (AI hepatitida, PBC, PSC, IgG4 asociovaná cholangitida či hepatitida)

Definice

PBC je **chronické autoimunitní granulomatózní cholestatické** onemocnění, které je provázeno **destrukcí** (interlobulárních a septálních) **intrahepatálních žlučovodů**

- je to onemocnění převážně **ŽEN STŘEDNÍHO VĚKU!** (ženy : muži = 9 : 1)
- kvůli stigmatizaci pacientů bylo na žádost přejmenováno (z cirhózy → na cholangitidu)

Etiopatogeneze

AI poškození intrahepatálních žlučovodů, u 95 % P je tvorba **antimitochondriálních (AMA)** **Ab** třídy **IgG_1** a **IgG_3** proti pyruvátdehydrogenáze

Klinický obraz

dlouho **asymptomatický** (jediná odchylka je ↑ALP a GGT + **nález AMA** > 95 % případů (a někdy **ANA** a **ASMA**) protilátek)

pomůcka na zapamatování – 3 dvojičky, protože holky chodí na záchod ve 2 :'D:

pruritus (hromadění ŽK) (často 1. a nejtypičtější příznak) → později **cholestatický ikterus** (↑konjug. bilirubin)
xerostomie → později **suchá kůže**
osteoporóza (nedostatek vit. A,D,E,K) → později **xantelazmata** (hypercholesterolémie)

- v konečném stádiu projevy **cirhózy** a **portální hypertenze**
- příznaky jiných AIO! (AIO mají tendenci se sdružovat)

Diagnostika

- klinický obraz
- **laboratoř:** **↑ALP, GGT**, **↑konjug. bilirubinu** (+ bilirubin, ale - urobilinogen v moči) nález **AMA**, **↑ŽK a hyperCH**
- **USG** (v rámci diff. dg. konjug. hyperbilirubinémie), **MRCP** (potvrdí obstrukci intrahep. žlučovodů)
- **biopsie jater** (provádíme v případě, že dosavadní vyš. jsou negativní/nejasné (např. AMA negativní), ale klinické podezření trvá + dále pro staging)

Terapie

LV1: **kys. ursodeoxycholová** = choleretikum (namísto toxických žlučových kys. je vylučována kys. ursodeoxycholová)
→ 30 % P na ni bohužel nezareaguje → těm se podává **kys. obeticholová**

- **zmírnění pruritu: cholestyramin** (= pryskyřice = I., které na sebe vážou ve střevech ŽK a tím omezují enterohepatální oběh)
- **substituce vit. A, D, E, K**
- **transplantace jater**

ROZDÍLY OPROTI PSC

klinický obraz **pruritu** a **únavy** je též velmi podobný, ale je třeba zmínit zásadní odlišnosti:

1. PSC je na rozdíl od PBC často asociována s nespecifickými střevními záněty, hlavně **ulcerózní kolitidou**.
2. Muži jsou PSC postiženi častěji než ženy.
3. PSC se diagnostikuje hlavně pomocí MRCP.
4. Prognóza PBC při dobré odpovědi na léčbu UDCA je lepší než u PSC.

81. Alkoholické postižení jater (alkoholická steatóza, hepatitida a alkoholická cirhóza)

1. Alkoholické postižení jater

= označení pro vzácně akutní **(akutní alkoholová hepatitida)** nebo častěji chronické **(**od relativně benigní **steatózu** přes **steatohepatitidu** s **fibrózou** až po **cirhózu)** postižení jater vzniklé **abusem alkoholu**.
- za „bezpečné" množství lze považovat **do 30g čistého alkoholu/den** = cca 0,5l piva, 2dcl vína, 2 panáky
- představuje jednu z **nejčastějších příčin jaterních chorob!**

Epidemiologie

ČR je 4. země na světě v množství alkoholu na osobu!

Patogeneze

alkohol → acetaldehyd → působí toxicky na hepatocyty
roli hraje ale i: ROS a změny biochemických, buněčných, imunologických, genetických a humorálních mechanismů

obvykle počátečně vzniká **steatóza** (plně reverzibilní při několikatýdenní abstinenci) → po ní **steatohepatitida**, která je **fibrogenní** (také reverzibilní, i když fibrózní změny mohou přetrvávat) → po ní **cirhóza**

Klinický obraz

steatóza: asymptomatická (náhodný nález na USG či ↑JT)
steatohepatitida: nespecifické příznaky – **nauzea, anorexie, hubnutí, únava, horečka, občas ikterus**
cirhóza: neliší se od cirhózy jiné etiologie (viz. ot. 32B)

Diagnostika – pro dg. (abusus, JT, USG/elastografie)

anamnéza **abusu** a potíží, fyzikální vyš. → hepatomegalie
laboratorní známky abusu alkoholu:
1. **AST/ALT** nad 2 (AST je v mitochondriích a alkohol je mitochondriální jed)
2. **deficit vit. B_{12} = megaloblastová anémie = ↑MCV** a **↓Hb**
3. **↑GGT** (bez ↑ALP – proto je taky bereme vždy společně ty 2 enzymy)
4. **↑ % CDT v krvi** = carbohydrát-deficientní-transferin (typicky před transplantací a u psychiatrických P vyšetřujeme) nebo **etylglukuronid v moči**
5. ↓albumin a prodloužení koagulačních časů (známka těžšího postižení)

USG a **elastografie** **(FibroScan)**

Terapie

- ABSTINENCE → možná regrese fibrózy i počínající cirhózy; výrazně zlepšuje prognózu ve všech stádiích
- transplantace (pouze u P, kteří prokazatelně abstinují)
~~hepatoprotektiva~~, ~~jaterní dieta~~ ← nemají význam! (naopak, horší je malnutrice, čili důležitá je správná výživa P)
- substituce **vit. B**
- v některých případech **KS**

2. Alkoholická steatóza

- představuje první stupeň jaterního postižení, který vzniká **u všech P s chronickým abusem**
- existuje i **nealkoholická steatóza** (méně častá viz níže)
- jedná se o **reverzibilní**, **klinicky němý** stav, **diagnostikovaný** pomocí **USG** (elastografie) a (JT)?

Patogeneze

alkoholdehydrogenáza **spotřebovává NAD+** za vzniku NADH → tím se **inhibuje citrátový cyklus** → tím se **hromadí acetyl-CoA** a upřednostní se reakce SPOTŘEBOVÁVAJÍCÍ NADH, což je např. **syntéza MK** → vzniká **steatóza jater**
+ další mechanismy (↑ tvorba ROS, denaturační účinek proteinů CM hepatocytů, ↑permeabilita střeva…)

NEALKOHOLICKÁ STEATÓZA JATER

= manifestace metabolického syndromu ← tzn. výskyt úzce koreluje s výskytem **viscerální obezity** a **DM2**
- musí být vyloučeny jiné příčiny (alkohol, léky, vrozené metabolické poruchy)

- tak jako alkoholická může přecházet do **steatohepatitidy** s fibrózou až cirhózou
patogeneze: (tak jako u metabolického sy) nepoměr mezi příjmem a výdejem energie → hromadění tuků → viscerální tuk se chová jako **endokrinní orgán** produkující **prozánětlivé cytokiny** a **volné MK** → v hepatocytech se zvyšuje **syntéza TAG** → ty se ukládají ve formě **tukových kapének**
diagnostika: USG, různé indexy, ale dg. steatohepatitidy pouze na základě **jaterní biopsie**

3. Steatohepatitida

= ztukovatění jater s průvodním **fibrogenním zánětem** → vede k fibróze jater, která je podkladem následné **cirhózy**
Patofyziologie
poškození hepatocytů či žlučového epitelu → produkce prozánětlivých mediátorů → aktivace **jaterních hvězdicových bb.** → jejich **diferenciace v myofibroblasty** → produkují **kolagen typu I** a **III** → ukládá se v ECT => to je podklad **FIBRÓZY**

pro vznik **CIRHÓZY** je charakteristický zánik **jaterních lalůčků**, tvorba **difuzních vazivových sept** a **neoagiogeneze**

4. Alkoholická cirhóza – neliší se od nealkoholické, proto viz ot. č. 32B

82. Postižení jater toxické a polékové, u hemochromatózy, Wilsonovy choroby, porfyrie a v těhotenství (včetně HELLP syndromu)

1. Toxické a polékové postižení jater

- játra hrají hlavní roli v biotransformaci xenobiotik a jsou vystaveny celé řadě toxických l.
- pro toxické poškození jater je typická **elevace ALT, AST, ALP** a **bilirubinu nad dvojnásobek**

Etiologie

léky! – př. paracetamol, amiodaron, metotrexát, TTC; přírodní alkaloidy (př. rulík, durman – obsahují atropin), mykotoxiny, průmyslové chemikálie, hypervitaminózy, potravinové doplňky, fytoterapeutika, alkohol
Primární hepatotoxiny (jejich účinek je **závislý na dávce**; nekrózy během **dnů**): **tetrachlormetan** (a jiná rozpouštědla), **muchomůrka zelená**, **paracetamol**

Potenciální (idiosynkratické) **hepatotoxiny** (jsou **nezávislé na dávce** – závisí na daném jedinci (na jeho **převažující biotransformační cestě** či **hypersenzitivitě**); projevy po relativně **dlouhé době**): **většina léků** (skoro se nejde netrefit :D)

Morfologické projevy

- jsou velmi variabilní: od **fokální hepatitidy** po **difuzní hepatitidu**
od **steatózy** přes **fibrózu** až po **nekrózu**
cholestáza (chlorpromazin, estrogeny, androgeny a anabolika, PAD)
trombózy jaterních žil **(perorální antikoncepce)**
chronická hepatitida – **amiodaron, amoxiklav, NSA, azathioprin**

rosuvastatin – dělá inhibici OATP transportéru = zajišťuje vstup bilirubinu z krve do hepatocytů → nekonjug. hyperbilirubinémie

Klinický obraz

- je rovněž velmi variabilní:
a) hepatocelulární → nekróza, vysoká elevace ALT, AST → **únava**, anorexie, dyspepsie
b) cholestatické → **ikterus**, **pruritus**, hypocholická stolice, elevace ALP, GGT, konjug. bilirubinu
c) smíšené → projevy obojího
d) specifické: **rosuvastatin** – dělá inhibici OATP transportéru → **nekonjugovaná hyperbilirubinémie**
některá antivirotika proti HIV → inhibice UDP-glukuronyltransferázy → nekonjug. hyperbilirubinémie

Diagnostika

- obtížně odlišitelné od jaterních chorob jiné etiologie, základem je **FA, PA! laboratoř – toxikologické vyš.** (amanitin = toxin u muchomůrky zelené, dá se odebrat vzorek potravy, nwm zda i z krve nebo ze stolice?) dokonce u té otravy lze poslat vzorek z výplachu žaludku sanitkou do Brna, kde na to mykologové kouknou pod mikroskopem a podle spor poznají, jestli tam je ta muchomůrka nebo ty jiné jedovaté houby, jinak určitě konzultovat toxikologické informační středisko ČR**, biopsie**

Terapie

Vysadit, někdy KS (názory jsou sporné)

2. Hemochromatóza = nadměrné vstřebávání Fe

Definice a etiopatogeneze

AR dědičné onemocnění nejčastěji zapříčiněné mutací pro **HFE** gen → což vede ke **zvýšenému VSTŘEBÁVÁNÍ Fe** ze střeva → ukládání Fe do **hepatocytů, cholangiocytů, bb. pankreatu** (včetně β-bb.)**, kardiomyocytů, gonadotropních bb. adenohypofýzy, epitelií kloubů** → Fentonova reakce → poškození bb. ROS (OH radikály)

- jedná se o **NEJČASTĚJŠÍ MONOGENNĚ PŘENÁŠENÉ (dědičné) ONEMOCNĚNÍ** vůbec
- častěji se manifestuje u **mužů**, protože ženy jsou částečně chráněny ztrátami železa při menstruaci

Klinický obraz

- kromě **juvenilní formy** se projeví obvykle **po 40. roce**
játra: **hepatomegalie**, **projevy cirhózy** (krvácivé projevy, ikterus, pavoučkové névy, gynekomastie, **portální hypertenze**…), **↑riziko HCC** + často asociováno s dalšími chorobami jater - profyria cutanea tarda, chronická vir. hep. C, alk./nealk. steatohepatitida

srdce: kardiomegalie
klouby: bolesti
pankreas: bronzový DM
kůže: pigmentace
- impotence/amenorea, svalová slabost, letargie

Diagnostika
↑aminotransferáz z nejasné příčiny = musíme myslet na hemochromatózu → vyšetříme **feritin** (= zásobní bílk. pro Fe = hladina odráží tkáňové zásoby Fe a **saturaci transferinu** = transportní bílk. = když je hodně Fe, bude hodně saturovaný) → u hemochromatózy: ↑saturace transferinu, ↑konc. sérového feritinu, **USG, biopsie, genetické vyš.**

Terapie
LV: venepunkce (1x týdně 500 ml) → mohou vést k anémii, pak se nasazují **chelatační léčiva** + terapie DM + abstinovat!

3. Wilsonova choroba = porucha vylučování Cu
AR dědičné onemocnění s **mutací pro enzym**, který je zapotřebí k **VYLOUČENÍ mědi** z hepatocytů do žluče + je porucha inkorporace Cu do apoceruloplazminu (prekurzor ceruloplazminu) → střádání mědi v organismu = v **játrech, mozku atd…** (viz KO) → multiorgánové poškození **Fentonovou reakcí**

Klinický obraz
- většinou se projeví v **mladém věku** (15 – 25 let)
Keiser-Fleischerův prstenec = hnědozelená pigmentace rohovky
a) neurologicko-psychiatrická forma (více než 50 %) → **extrapyramidový sy** = porucha motoriky a tonu = tremor, chorea, tiky, dystonie, myoklonus + ve 20 % psych. poruchy – př. **deprese, fobie, poruchy chování**
b) jaterní forma (30 %) → fibróza a cirhóza s portální hypertenzí → v 5 % až jaterní selhání
+ postižení kloubů, kostí, krevního obrazu a koagulopatie, ledvin, kardiomyopatie, hormonální poruchy

Diagnostika
v séru: ↑volná měď (**↓celk. měď**, protože 90 % je v plazmě vázáno na ceruloplazmin) a **↓ceruloplazmin** (je tam porucha inkorporace Cu do ceruloplazminu a zpětnovazebně se ↓jeho konc.) (ale CAVE! je to výrazný protein akutní fáze, takže může být u P s Wilsonovou chorobou v normě)
v moči: ↑měď (volná měď prochází do moči) ← významně stoupá po podání **D-penicilaminu** (diagnostický test u dětí, u dospělých je důležitý nativní odpad Cu v moči)
biopsie (definitivně prokáže), **genetické vyšetření** (význam u Wilsonovy ch. v rodině)

Terapie
- omezení potravin bohatých na měď: čokoláda, kakao, ořechy, mořské ryby, vnitřnosti, houby, luštěniny
LV1: **penicilamin =** chelatační l. = ↑vylučování mědi močí + **Zn** (snižuje vstřebávání Cu ve střevě) + pyridoxin → později až **transplantace**

4. Porfyrie = porucha syntézy hemu => hromadění fototoxických porfyrinů
Definice
= skupina vzácných (dědičných či spontánních) **metabolických** onemocnění s **defekty enzymů** pro **syntézy hemu**
- rozdělujeme formu: **a) akutní** a **chronickou**
b) hepatální a **erytropoetické** (dle hlavního místa exprese defektního enzymu)
- v ČR jsou 3 centra pro terapii porfyrií (VFN, UVN a IKEM)

CHRONICKÉ PORFYRIE

1. Porfyria cutanea tarda (nejčastější, ale vzácná)
typ I = získaná forma
typ II = AD forma
→ deficit **uroporfyrinogendekarboxylázy** → hromadí se porfyrinogeny → oxidují na porfyriny → ty jsou příčinou **fotosenzitivity** → zranitelná kůže, fotodermatóza, puchýře, hyperpigmentace, hirsutismus + (u neléčených)

chronické jaterní léze
- manifestace často až v dospělosti po vyvolávajícím momentu: **alkohol, kouření, HCV, stres, léky, přetížení Fe…**
Dg.: ↑JT, **↑odpad porfyrinů v moči** a **stolici**
T: ochrana před sluncem + vyloučit vyvolávající noxy + venepunkce + chlorochin (tvoří s porfyriny komplexy vylučované močí)

2. Erytropoetické porfyrie (př. m. Günther) – vzácné viz str. 495
fotodermatóza, červená moč, hemolytická anémie…

AKUTNÍ PORFYRIE
Akutní intermitentní porfyrie (2. nejčastější)
- nejčastěji AD děděná
→ akumulace porfyrinů v **NS** → ataky (vyvolané různými léky, stresem, menstruačním cyklem a hormony) → **kolikovité bolesti + polyneuropatie s paresteziemi, parézy na HK, epilepsie, psychiatrické choroby**
Dg.: myslet na to při **bolestech břicha v kombinaci s neurologickými projevy**; během ataky ↑porfobilinogenu, porfyrinů a kys. aminolevulové v moči
T: LV: hemarginát

SEKUNDÁRNÍ PORFYRIE
Porfyrie při otravě olovem – podobná akutní intermitentní porfyrii

5. Postižení jater v těhotenství = Preeklampsie, eklampsie a HELLP syndrom; Intrahepatální cholestáza, Akutní těhotenská steatóza jater

Preeklampsie, eklampsie, HELLP sy
= !!!vysoce rizikové stavy pro **matku** i **dítě** vyskytující se ve **2. a 3. trimestru!**
HELLP sy = **H**emolysis (těžká) - **E**levated **L**iver enzymes - **L**ow **P**latelets ← může to až imitovat obraz DIC!!!
CAVE! HELLP sy je velmi vážná komplikace těhotenství s vysokou mortalitou
- HELLP sy může být součástí **preeklampsie** nebo se jedná o **samostatné onemocnění**

Etiopatogeneze není přesně známa → uplatňují se imunopatologické mechanismy reagující na inkompatibilní otcovské Ag
- u preeklampsie se uplatňuje generalizovaný vazospasmus

Klinický obraz preeklampsie (TRIAS): **1. otoky**
2. proteinurie
3. hypertenze
může být i bolest v epigastriu/pravém hypochondriu

Klinický obraz HELLP sy: **1. bolest v epigastriu/P hypochondriu + nauzea a vomitus + flu-like**
pokročilé projevy trombocytopenie a hemolýzy: **2. hematurie, krvácení do GITu + ikterus**
3. komplikací je **DIC!**

Dg.: u **preeklampsie** jsou jen lehce ↑JT
ale u **HELLP** sy jsou (podle názvu logicky :D): ↑↑JT + koagulopatie + trombocytopenie + hyperbilirubinémie + schistocyty v krevním nátěru + obraz DIC
T: jediná kauzální terapie je **ukončení těhotenství** + razantní terapie **koagulopatie**

Intrahepatální cholestáza
= onemocnění nejčastěji nastávající ve **3. trimestru**
- uplatňuje se genetická predispozice, vícečetné těhotenství, podávání progesteronu v těhotenství
Klinický obraz: 1. **úporné svědění dlaní a plosek** hl. v noci → 2. zvýšení JT, u ¼ ikterus, výrazné ↑žluč. kys.
→ zvýšená konc. žlučových kys. **ohrožuje plod arytmiemi** a **odchodem mekonia do plodové vody s následnou**

aspirací(matčina játra se většinou po porodu spontánně upraví) → T: **kys. ursodeoxycholová** + často indukovaný předčasný porod

Akutní těhotenská steatóza

= **těžké vzácné** onemocnění v **posledních týdnech gravidity** → vede až k **jaterní encefalopatii** a **jaternímu selhání** → často končí fatálně i po porodu (předčasném)
klinický obraz: nauzea, vomitus, bolest v epigastriu, postupné projevy jaterního selhání (DIC) a renálního selhání
Dg.: suverénně pomocí **biopsie**, jinak **laboratoř**
T: co nejdřív **ukončit těhotenství** + terapie **DIC** + jaterního selhání + renálního selhání + metabolického rozvratu

83. Nádory jater, žlučníku a žlučových cest

1. Nádory jater

A) primární

Benigní

Hemangiom

= **nejčastější benigní** tu jater (incidence až 20 %)
- téměř vždy je asymptomatický a představuje náhodný nález na zobrazovacích vyšetření
- 2 základní typy: **kapilární** a **kavernózní**
- význam je pouze **v rámci diff. dg.**

T: netřeba (pouze velké (nad 10cm) či symptomatické řešíme chirurgicky či RT)

Fokální nodulární hyperplázie

= **2. nejčastější benigní** tu jater
- vyskytuje se především u **žen** mezi **30.- 50. rokem**
- může dosáhnout až **mnoha cm**
- příčinou je **trombóza arterioly** → nekróza hepatocytů → regenerace jaterní trámčiny

Dg.: dobře diagnostikovatelný na **CT kontrast./MR**

T: netřeba (nemá tendenci k růstu)

Adenom

= **vzácný benigní** tu jater
- postihuje hl. mladší ženy → **90% případů je spjato s UŽÍVÁNÍM HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE**
- většinou **asymptomatický**, ale větší mohou **spontánně krvácet** nebo **malignizovat!**

Dg.: USG a **CT/MR** a **biopsie**

T: vysadit antikoncepci, větší (nad 5 cm) chirurgicky odstranit

Maligní

HCC = Hepatocelulární ca = Hepatom

- v ČR spíše vzácnější tu (ale ve světě, kvůli časté hepatitidě B představuje 5. nejčastější maligní tu)
- téměř vždy vzniká na **terénu cirhózy** (vyvine se až u 30 % P s cirhózou)

Klinický obraz

- zprvu asymptomatický (ideální, když je zachycen na USG screeningu P s cirhózou prováděném á 0,5 roku)
- symptomy značí horší prognózu

nespecifické (obdoba „B-symptomů“): anorexie, hubnutí, bolesti břicha, únava, subfebrilie

pozn. B-symptomy je termín používaný u lymfomů – není pro ně specifický, ale když se toto trio objeví, měli bychom vždy po lymfomu pátrat.
B-symptomy: 1. TT nad 38°C; 2. Váhový pokles o min. 10 % za 0,5 roku; 3. Noční pocení

specifičtější = dekompenzace cirhózy: ikterus, ascites, jaterní encefalopatie, krvácení z varixů
→ někdy **palpačně hmatná rezistence**

Diagnostika

- všichni P s cirhózou mají á 6 měs. USG screening
- definitivní dg. pomocí **CT/MR** případně **biopsie**

Terapie

Radikální T: Chirurgická resekce/transplantace
Paliativní T: Chemoembolizace/systémová léčba sorafenibem

Cholangiokarcinom

- vzácněji
- typicky na **terénu PSC**
- hl. příznak: **ikterus**
- špatná prognóza → málokdy možná **resekce**

b) sekundární

- játra jsou spolu s plícemi nejčastějším místem meta
- nejčastěji: **kolorektální ca** (u 50 % P s diagnostikovaným jsou meta) ← včasná resekce meta je poměrně **úspěšná**, dále: **tu plic, MM, melanomy, lymfomy, karcinoid**

c) nepravé = cysty

= častý nález na USG
- většinou nevyžadují terapii (pokud nejsou symptomatické)

polycystická choroba jater = AD onemocnění, cysty v játrech a ledvinách, ale fce jater jsou většinou zachovány

2. Nádory žlučníku

- nejvýznamnějším a nejčastějším je **adenoca** (další např. adenom, leiomyom, lipom, hemangiom, spinocelulární ca, leiomyosarkom, lymfom aj.)

Adenokarcinom

- jedná se o nádor s obecně **NEJHORŠÍ PROGNÓZOU ze ZN GIT!!!** (spolu s ca pankreatu a ca žlučových cest)

RF: cholelitiáza, **kalcifikace stěny žlučníku** (u chron. cholecystitis), kongenitální cysty, polypy, *Salmonella typhi*

Klinický obraz

- symptomy jsou **nespecifické** a často jsou překryty symptomatologií **cholecystitidy** a **cholecystolitiázy** („biliární dyspepsie" = pocit tlaku, plnosti, eruktace, regurgitace, někdy meteorismus, flatulence, průjmy; jindy se litiáza projeví biliární kolikou) → proto je často pozdní dg.

→ později **ikterus** (= známka infiltrace hilu jater a žluč. cest = špatná prognóza)**, hepatomegalie, hmatná rezistence, ascites**

Diagnostika

klinický obraz, elveace ALP, GGT, bilirubinu + nádorových markerů (CEA, CA 19-9)

USG, CT, MRCP, při ikteru **ERCP, PTC** (Perkutánní Transhepatální Cholangiografie)

definitivní dg. pomocí **biopsie** či **vzorku z cholecystektomie**

Terapie

- většina **neresekovatelných**, velmi špatná prognóza (medián přežití **5 měsíců**!)

3. Nádory žlučových cest

Adenokarcinom (diferencovaný, obrovskobuněčný, adenosquamózní aj.)

- jako **„Klatskinův tumor"** označujeme adenoca žlučových cest lokalizovaný v oblasti **junkce obou hepatiků v jaterním hilu**

RF: PSC, kongenitální cysty žlučových cest

Klinický obraz

nespecifický: anorexie, nauzea, hubnutí

specifický: **nebolestivý ikterus**, **recidivující akutní cholangitidy**

Šíření nádoru

- typicky **per continuitatem** (do jaterního hilu, žlučníku, pankreatu) a **lymfogenně**, naopak méně **hematogenně**

Diagnostika

- Laboratoř: ↑ALP, GGT, konjug. bilirubin

- MRCP, endosonografie, SpyGlass cholangioskopie

- CT jater

Terapie

LV: chirurgické odstranění

Paliativně: ERCP stenty, nověji i fotodynamická terapie

84. Cholecystolitiáza a choledocholitiáza, cholecystitida a cholangitida

na konci otázky je **Resumé madafaka**, přečti si ho možná jako první, je to fucking dlouhá otázka

Cholecystolitiáza a choledocholitiáza

Definice a obecná charakteristika

Cholelitiáza je označení pro přítomnost kaménků ve vývodných cestách žlučových a žlučníku.
- jedná se o jedno z **NEJČASTĚJŠÍCH** onemocnění **GITu**
- dle lokalizace kaménků rozdělujeme: cholecystolitiázu **x** choledocholitiázu **x** hepatikolitázu
    - choledocholitiázu dělíme na **primární** („de novo“ vzniklý k.) x **sekundární** (k. do něj „vycestoval“ ze žlučníku)
- konkrementy mohou být jak **příčinou**, tak i **důsledkem zánětu** (žlučníku, žlučových cest)

Epidemiologie

- častější u žen, incidence stoupá s **věkem**
- v posledních desetiletích se **zvyšuje incidence** ← vysvětluje se to nevhodnou stravou (↑tuků a CH) a životosprávou

Klasifikace konkrementů

1. Cholesterolový = žlutý
2. Pigmentový = bilirubinový = černý (častěji v Asii?)
3. Smíšený = hnědý (NEJČASTĚJŠÍ!): **jsou mazlavé** a obsahují **CH**, **kalcium bilirubinát**, **kalcium palmitát** a **stearát**

Etiopatogeneze

- cholelitiáza obecně vzniká na základě nepoměru mezi **prolitogenními** vs. **protektivními** látkami a faktory

prolithogenními l. jsou hl.:	cholesterol a bilirubin
protektivními l. jsou hl.:	fosfolipidy a žlučové kys. ← tyto l. totiž zajišťují to, aby CH byl ve žluči ve formě **micel** = v solubilní formě
RF = prolitogenní f. jsou:	**5F:** věk (**f**orty), ženské pohlaví (**f**emale), nadváha (**f**atty), vícečetné těhotenství (**f**ertility) a socio-ekonomický status (**f**air) **↓motility žlučníku** = hladovění, parenterální výživa, ↑somatostatinu (nádor, léky)

→ jinými slovy se v patogenezi uplatňují všechny f. narušující poměr prolitogenních vs. protektivních l. (např. **obezita** = ↑CH; **ženské pohlaví** a **těhotenství** = ↑estrogenu, který zvyšuje konc. CH ve žluči; **vyšší věk** = ↓sekrece žluč. kys.; **resekce ilea** či **m. Crohn** = omezení enterohepatálního oběhu ŽK)

- v případě **Pigmentových (bilirubinových) k.** se může jako etiopatogenetický f. uplatňovat **hemolytické stavy**, **jaterní cirhóza, dlouhodobá parenterální výživa**

Klinický obraz cholecystolitiázy

A) ASYMPTOMATICKÝ či OLIGOSYMPTOMATICKÝ – tzv. *biliární dyspepsie*
Cholecystolitiáza je obvykle **asymptomatická** nebo P cítí vleklé příznaky **horní dyspepsie** = tlakové bolesti v epigastriu, pocit tlaku a plnosti, eruktace, nauzea a regurgitace hořkých šťáv do DÚ, ale někdy i **dolní dyspepsie** = abdominální dyskomfort, meteorismus, flatulence, postprandiální průjmy

← tyto dyspepsie mohou být vysvětleny např. **maldigescí** tuků, kvůli porušené evakuaci žlučníku při litiáze či koincidencí cholecystitidy, ale faktem zůstává, že u části nemocných po cholecystektomii se rozvine ***postcholecystektomický sy***, kdy jsou obtíže stejné či dokonce horší

B) BILIÁRNÍ KOLIKA → vzniká při vycestování k. do *ductus cysticus*
za cca 3 – 5 hod. po jídle (typicky po dietní chybě), často v nočních hodinách (protože se snáze ucpe *d. cysticus* vleže):
1. zprvu **stálá zhoršující se tlaková BOLEST epigastria** → až po několika hodinách → **kolikovitá bolest v P hypochondriu** s iradiací **pod P lopatku**
2. výrazná **NAUZEA** a **VOMITUS** bez úlevy! (d. choledochus a d. cysticus patří mezi tzv. hyperemetogenní zóny → intenzivní vomitus)
- **intenzivní obtíže** přetrvávají **několik hodin** → pokud to dobře chápu, tak menší konkrement projde přes žlučové cesty a odejde *„per vias naturale“* → intenzivní obtíže po několika hodinách ustoupí (drobné obtíže ještě pár dní) →

jestliže však přetrvávají **déle než 12h!!!** je potřeba myslet na **komplikace!** (viz níže)

- biliární koliky se u P mohou opakovat, třeba i denně, jindy se léta neopakují

Komplikace cholecystolitiázy

Akutní cholecystitida a pericholecystitida

Etiopatogeneze

90 % příčin = **kalkulózní:**

a) jako důsledek **blokády *d. cysticus*** → to vede k → distenzi stěny, hydrolýze lecitinu (na lysolecitin, který je cytotoxický) a sekundární retrográdní bakt. Infekci → tyto **mechanické**, **chemické** a **infekční** f. → způsobí **zánět žlučníku** (zprvu tedy sterilní sekundárně může (ale nemusí) být infikovaný)

b) jako důsledek **chronického dráždění stěny žlučníku**

10 % příčin = **akalkulózní:**

c) u kriticky nemocných P (MODS, sepse a septický šok, polytrauma, popáleniny) **život-ohrožující komplikace**

Klinický obraz = zánětlivá NPB

jedná se vlastně o **septický stav** s **lokálním drážděním peritonea**, proto:

1. vysoká horečka a **třesavka** (to u koliky nebude)

2. **stálá** (ne kolikovitá) **bolest pod P obloukem žeberním zhoršující se při nádechu = somatický typ bolesti**

→ v případě peritonitidy = progrese zánětu přes stěnu žlučníku na peritoneum:

3. **palpační citlivost**
4. **+ Murphyho příznak** = P pro bolest zastaví nádech při palpaci v P hypochondriu

5. ↑TF, ↑D,

→ zhoršuje-li se peritoneální dráždění může vzniknout až perforace žlučníku

Diagnostika

Anamnéza + **fyzikální vyš.** + **laboratoř** (↑CRP, ↑FW, leukocytóza, ↑ALP a GGT) + **USG** = rozšířená + 3vrstevná stěna žlučníku (stěna-otok-stěna) + cholecystolitiáza + otok okolí + **CT** (prosáklá stěna žlučníku, normální pankreas)

Terapie – viz níže

2. Hydrops žlučníku

= konkrement se trvale zaklíní v *d. cysticus* nebo v *krčku žlučníku* → obsah nemůže odtékat → žlučová barviva inhibují stěnu → vzniká mnohonásobně větší žlučník s odbarveným obsahem plným hlenu

KO: U P po prodělané kolice **přetrvává stálá tlaková bolest v P podžebří** + **palpační rezistence,** která se hýbe s dýcháním.

Dg.: akutní **USG** a **CT**

3. Empyém žlučníku

= hydrops žlučníku se infikuje → dutina se vyplňuje hnisem → rozvine se prudký zánět = septický stav

KO: jako u akutní cholecystitidy tj. **1. vysoké horečky a třesavky 2. stálá silná bolest** v pravém hypochondriu **3. celková alterace P**

Dg.: akutní **USG** a **CT**

T: JIP + ATB i.v. + časný chirurgický výkon

4. Biliární pankreatitida

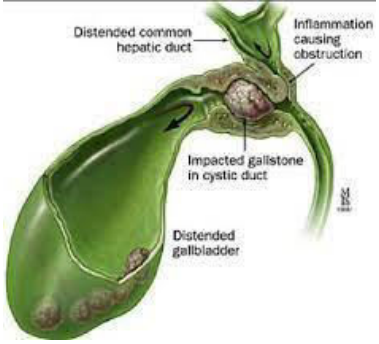
= komplikace vzniklá při zaklínění konkrementu v oblasti Vaterské papily → retrográdní průnik žluče → aktivace pankreatických enzymů → autodigesce pankreatu

- oproti kolice je bolest stálá, krutá, lokalizovaná v epigastriu s iradiací do páteře + taky nauzea a vomitus + často ikterus + elevace amyláz a lipáz v kombinaci s elevací bilirubinu a JT – hl. ALP a GGT + CT nález

5. Chronická cholecystitida

= chronický zánět stěny žlučníku při cholecystolitiáze spjatý s jejím **ztluštěním**, **zjizvením** a **přítomností krystalů soli** → evakuační schopnost je výrazně omezena → **KO: postprandiální dyspepsie** horního typu → **Dg: USG** průkaz ztluštění či kalcifikace stěny → **T: cholecystektomie**

6. Obstrukční ikterus a akutní cholangitida (viz níže)



7. MIRIZZIHO SY = zaklesnutý kámen v *krčku žlučníku* nebo v *d. cysticus* vede k jeho zánětu s edémem a to **ucpe *d. hepaticus communis*** →→→

Diagnostika cholelitiázy, cholecystitidy

Laboratoř: a) nekomplikovaná cholelitiáza = normální
b) při obstrukci žlučových cest a cholangitidě → ↑obstrukčních enzymů = ↑bilirubin, ALP, GGT
c) při rozvoji septického stavu (v rámci cholangitidy a asi i té cholecystitidy?) → ↑CRP, leukocytóza, ↑ALT a AST (příznak G^- sepse)

USG! a) u cholelitiázy = prokáže konkrement
b) u cholecystitidy = zesílenou a 3vrstevnou stěnu, omezenou motilitu → k detailnějšímu posouzení **MR/CT**
c) u (déle trvající) choledocholitiázy = rozšíření extra- nebo intrahepatálních žlučovodů, ale štíhlé žlučové cesty NEVYLUČUJÍ možnost choledocholitiázy → **suverénní** metoda **MRCP** event. ERCP = hl. terapeutická m.

RTG břicha – provádíme spolu s USG v rámci diff. dg. NPB VŽDY!

EUS = Endoskopická UltraSonografie – při nejasnostech

Choledochoskopie (strčíme přes OP kanál tenký cholangioskop skrze Vaterskou papilu) – pro biopsii s posouzením, zda se jedná o benigní nebo maligní stenózu žlučových cest a pro **kontaktní litotrypsi**

Terapie biliární koliky

Konzervativní terapie: **Algifen** (= kombinace metamizolu s analgetickými i spasmolytickými účinky, fenpiverinu a pitofenonu)
Dolsin i.m. (= pethidin = opioid, který nezpůsobuje spazmus Oddiho svěrače (na rozdíl od morfinu))
Klid, 2 dny čajová dieta → poté **žlučníková dieta**, **teplé obklady** (vyloučili-li jsme zánět)
Antiemetika?/prokinetika? – Torecan? Degan?

Chirurgická terapie = cholecystektomie = ZÁKLAD = Kauzální léčba

je **indikována** u: **SYMPTOMATICKÉ** cholecystolitiázy = tj. ta co se projevila biliární kolikou/kolikami ← co nejdříve, abychom omezili komplikace
u **VŠECH KOMPLIKACÍ** cholecystolitiázy = **akutní cholecystitida** – provádí se u nás obvykle po zklidnění akutního stavu tzv. *„a calore“ = „za studena“* = plánovaně?
hydrops a **empyém**
perforace a **biliární píštěl**

Terapie akutní cholecystitidy – takhle nějak jsem to pochopil

1. empiricky ATB – dle stavu P (resp. dle klasifikace cholecystitidy) od cef. II. gen po Piptacin či Meropenem (v případě podezření na anaeroby přidáváme metronidazol (např. u cholecysto-enterické píštěle))
2. NPO
3. spasmoanalgetika, analgetika (NSAID až opioidy – Dolsin i.m.?**) = T bolesti**
4. infuzní terapie a antiemetika/prokinetika a zvážit NGS **= T protrahovaného zvracení**
5. chodím kontrolovat břicho, kdyby se to zhoršovalo = progrese peritoneálního dráždění (měl bych podezření na komplikace) provedu **LPCHE akutně** → jinak se čeká a provede se **LPCHE *a calore* (za 1,5 měsíce)? ale v zahraničí se provádí za horka (během 24 – 72 hod)?**→ u nestabilního P či při KI k OP → **perkutánní drenáž žlučníku**

Aneb u cholecystektomie rozeznáváme: urgentní (peroforace žlučníku, empyém?), akutní (cholecystitida komplikovaná zhoršující se peritonitidou?), odložená a plánovaná

Postcholecystektomický sy
20 – 40 % P po cholecystektomii trpí dyspepsií, abdominálním dyskomfortem až bolestmi obvykle mírné intenzity

Terapie choledocholitiázy

LV1 (naprostá většina): **ERCP** s papilosfinkterektomií → u objemných kamenů → **intrakorporální litotrypse** nebo LERV = **Litotrypse extrakorporální** rázovou vlnou
LV2: u obtížného/nemožného transpapilárního přístupu (např. stp. Billroth II OP) **transhepatálně**

Akalkulózní cholecystitida

= vzácné onemocnění (5 – 10 % všech cholecystitid) u kriticky nemocných (polytraumata, popáleniny, velké OP)
- bolest, USG, Laboratoř ↑CRP, leukocytóza, ATB terapie až nutnost OP

Cholangitidy

Dělení

dle průběhu: **akutní** vs. **chronická**
dle etiologie: **infekční** vs. **autoimunitní** (PSC - viz ot. č. 32B nebo str. 474) vs. **ChT/fyzikálně** způsobená

Akutní bakteriální cholangitida

Etiopatogeneze

Nejčastěji **choledocholitiáza**, méně **stenóza** či **tumor** → obstrukce odtoku žluče do duodena → městná žluč → ideální pro množení bakterií → infekce prochází na intrahepatální žlučovody a může až na parenchym jater

Nejčastější agens: ***E. coli, Klebsiella pneumoniae, Haemophillus infl.***

Klinický obraz

Charcotova trias:
1. **HOREČKA** a třesavka
2. **Trvalá** (hodiny až dny) **tlaková BOLEST v epigastriu (**dle wikiskript v pravém epigastriu**? :D)**
3. **OBSTRUKČNÍ IKTERUS!!!**

+ známky sepse (↑TF, ↑D, ↑TT, alterace celkového stavu, ↑↑↑CRP, prokalcitonin (event. presepsin) a leukocytóta)

Diagnostika

Anamnéza + fyz. vyš. (ikterus, hepatomegalie, splenomegalie (může provázet sepsi)) + USG + CT + MRCP → při zjištění choledocholitiázy je indikováno ERCP

Terapie

ERCP! s papilosfinkterektomií, extrakcí konkrementl nebo zavedení drenáže (vnitřní či nazobiliární) + **ATB** (cef.3.gen.)
- po odeznění akutního stavu **laparoskopická cholecystektomie**

Recidivující bakteriální cholangitida

- u P s protrahovanou (nevyřešenou choledocholitiázou) aneb ne vždycky jde ten šutr vytáhnout, popř. u P s iatrogenní steatózou (např. při poranění žlučového stromu „nešikovným chirurgem“ u LCHE) aj. → opakované ataky akutních cholangitid = opakované Charcotovy trias → vzniká sekundární biliární cirhóza → svědění, někdy ikterus, subfebrilie, neurčité bolesti nahoře → ↑JT, MRCP, ERCP → T: odstranění překážky jakkoliv

RESUMÉ MADAFAKA

1. Cholecystolitiáza

- buď bezpříznaková nebo příznaky biliární dyspepsie nebo se kameň dostal do d. cysticus případně tu koliku způsobil kameň d. choledochus → bilární kolika = bolest nejdřív v epigastriu pak pod P žeberním obloukem + nauzea a vomitus (horečka by spíš svědčila pro zánět – cholecystitis? cholangitis?) → v dg. postupujeme jako u NPB – anamnéza, laboratoř (u koliky asi nic moc nález) USG, RTG břicha, necháme chirurgem vyloučit NPB → terapie Algifen, popř. Dolsin → kameň vycestuje sám nebo tam zůstane, ale přestanou ty spazmy svaloviny žluč. cest, ale co nejdřív LCHE (lap. Cholecystektomie), ať zamezíme komplikacím (cholecystitida, hydrops, empyém, cholangitida)

2. Cholecystitida

- kameň se zaklínil a ono se to infikovalo/zanítilo anebo kameny chronicky dráždily stěnu a vznikl zánět s infekcí → bolest v P podžebří, ale stálá, pozitivní Murphy, horečka! ↑CRP, leukocyty = známka zánětu → posupuju jako u NPB = USG, RTG břicha → T: to samé, ale P sleduji, chodím mu kontrolovat břicho, páč kdyby se zhoršovalo peritoneální dráždění, nebudu čekat až mu rupne žlučník a udělám raději LCHE, ale většinou se to zvládne konzervativně a potom „a calore“ LCHE + ATB dávám

3. Choledocholitiáza

= kámeň v choledochu → kolika nebo jen obstrukční ikterus = ↑bilirubin (konjugovaný), ALP, GGT + žluté sklery i žlutý pacient, pruritus ← zjistit proč je P žlutý = USG, MRCP → je žlutý protože tam má kámeň => tzn. ERCP

4. Cholangitida

- průser jak mraky, kámeň ucpal choledochus – stagnuje tam žluč = ideální prostředí pro pomnožení nějakých sviní (bakterií) → CHARCOTOVA TRIAS, Charcotova trias, CHaRcOTova TRIAS (zapamatovat!!!) → horečka + bolest + IKTERUS! → ERCP + ATB

85. Postcholecystektomický syndrom, stenóza Vaterovy papily a dyskinéza žlučových cest

Postcholecystektomický syndrom

Definice

= heterogenní soubor příznaků (od dyspepsie po bolest) vzniklý po cholecystektomii, které P buď měl před CHCE nebo se jedná dokonce o potíže nové (různě dlouho od CHCE)

1. V širším významu chápeme postCHCE sy jako **veškeré obtíže včetně extraGIT**, které se dostavily po CHCE.
2. V užším významu chápeme postCHCE sy jako **nově vzniklé** obtíže **způsobené funkční poruchou Vaterské papily** a **žlučových cest = dyskinéza žlučových cest** ← tedy nezjišťujeme organickou příčinu potíží

Epidemiologie

postCHCE sy se vyvine u cca **20 – 40 % P** po CHCE → u většiny se jedná jen o přechodné „nevýrazné potíže“, ale až u 10 % jsou obtíže „intenzivně obtěžující“

Klinický obraz

1. Nejčastěji se jedná o **dyspeptické potíže**
pocit tlaku, plnosti, regurgitace, nauzea, eruktace či **meteorismus, flatulence, postprandiální průjmy, abdominální dyskomfort**
2. Někdy mohou vznikat i **průjmy** kvůli excesivnímu průniku žlučových kys. do střeva
3. Někdy bývají i potíže charakteru **biliární koliky**

Původ potíží

a) GIT symptomatologie NEBILIÁRNÍHO původu

= de facto se jedná o stav, kdy P s cholelitiázou vyoperujeme žlučník, protože se domníváme, že cholelitiáza způsobuje jeho potíže, avšak tyto potíže jsou ve skutečnosti způsobeny jiným organickým či fčním onemocněním jícnu, žaludku, pankreatu či střeva

- klinicky je důležité, že **CHARAKTER a INTENZITA těchto potíží je STEJNÁ** jako před OP

př. **pocit tlaku, plnosti, regurgitace, nauzea, eruktace** či **meteorismus, flatulence, postprandiální průjmy, abdominální dyskomfort**

b) symptomatologie BILIÁRNÍHO původu

= stav, kdy po OP přetrvávají nebo nově vznikly abnormality biliárního systému → stenóza žlučových cest, dysfunkce Oddiho svěrače, přetrvávající choledocholitiáza, dlouhý pahýl *d. cysticus*, tumory žlučových cest či Vaterovy papily

Diagnostika

Základem je odlišit symptomy nebiliárního a biliárního původu a potažmo určit organickou či funkční poruchu → od toho se pak odvíjí zda bude terapie kauzální nebo jen symptomatická

1. Anamnéza = zhodnocení potíží před a po
2. Fyzikální vyš.
3. Laboratoř – bude mě zajímat: bilirubin, ALT, AST, ALP, GGT, amylázy, lipásy, CRP
4. USG, MRCP, CT → při průkazu choledocholitiázy ERCP (lze i ERCP manometrie?)

Terapie

Záleží na příčině → u organických příčin potíží se snažíme o kauzální terapii, u funkčních příčin pouze symptomatická

<u>Kauzální</u>

- **ERCP papilosfinkterektomie** např. u dysfunkce Oddiho svěrače (ale pouze u organických příčin, u fčních nejsou důkazy, že by to mělo pomoct)

Symptomatická

1. choleretika = l. zvyšující vylučování žluče a její uvolňování ze žlučníku hymecromon (navíc působí spasmolyticky na žlučové cesty a Oddiho svěrač)

2. cholagoga

3. spasmolytika

4. pankreatické enzymy

Stenóza Vaterovy papily

Popis Vaterovy papily

= společné vyústění *d. choledochus* a *d. pankreaticus* lokalizované na mediálně straně sestupné části duodena, je opatřena svěračem (Oddiho svěračem), který brání refluxu duodenálního obsahu. Asi 3cm nad je *papila duodeni minor = Santoriniho papila*

Etiopatogeneze

1. Biliární sludge = drť = drobné kaménky → při průchodu papilou poraní její sliznici → to se hojí jizvením → v oblasti papily může vzniknout stenóza → porucha odtoku žluče → ↑intraduktální tlak → dilatace zprvu extrahepatálních, později intrahepatálních žlučovodů → komplikací je **akutní cholangitida** a **vznik pigmentových konkrementů** (pigmentová choledocholitiáza)

(((2. Nádor (adenom či adenoca – má oproti nádorům žluč. cest nejlepší prognózu, protože se projeví časně ikterem, recidivující pankreatitidou a krvácením))))

Klinický obraz

1. Bolest až charakteru **biliární koliky**

2. Postprandiální dyspepsie – pocit plnosti, netrávení, nadýmání

(3. Ikterus – může a nemusí)

((4. Při akutní cholangitidě *Charcotova trias: horečka + tlaková bolest v epigastriu/P hypochondriu + ikterus*)

Diagnostika

Laboratoř: **↑konjug. bilirubin, ALP, GGT**

USG: **dilatace extra- a později i intrahepatálních žlučových cest;** někdy i konkrement

MRCP

EUS

Terapie

ERCP papilosfinkterektomie = konečné řešení

Dyskinéza žlučových cest

Definice

= Funkční porucha vyprazdňování žlučového stromu kvůli porušené **souhře mezi kontrakcí žlučníku** a **uvolnění žlučníkového krčku** a **Oddiho svěrače** → také vede k ↑tlaku ve žlučových cestách

Klinický obraz

Biliární koliky, biliární dyspepsie

Diagnostika

Cholescintigrafie = HIDA scan

Terapie

Cholecystektomie

86. Poruchy acidobazické rovnováhy a hydratace, jejich léčba
- není to dokonale zpracovaná otázka, jsou zde hl. příčiny a KO ABR
- diagnostika a terapie např. z dalšího wordu nebo z vypracek v PDF
- komplet poruchy hydratace z dalšího wordu, tam je to hezky
- komplexní materiál (to je tak učení na celý den) viz PDF z patfyzu nebo Amboss

Úvod k ABR

ABR zajišťuje dynamickou rovnováhu mezi **kyselými** a **zásaditými** l. uvnitř organismu.

Závislé veličiny (proměnné)

1. pH = 7,40 ± 0,04 (7,36 – 7,44)

2. HCO_3^- = 24 ± 2 (22 – 26) mmol/l

3. BE (přebytek bazí) = 0 ± 2 (-2 - +2) mmol/l

=> BE - značí metabolickou odchylku

4. AG = 12 ± 4 mmol/l?

5. BB

Nezávislé veličiny (proměnné) ABR

1. pCO_2 = 5,3 ± 0,5 kPa

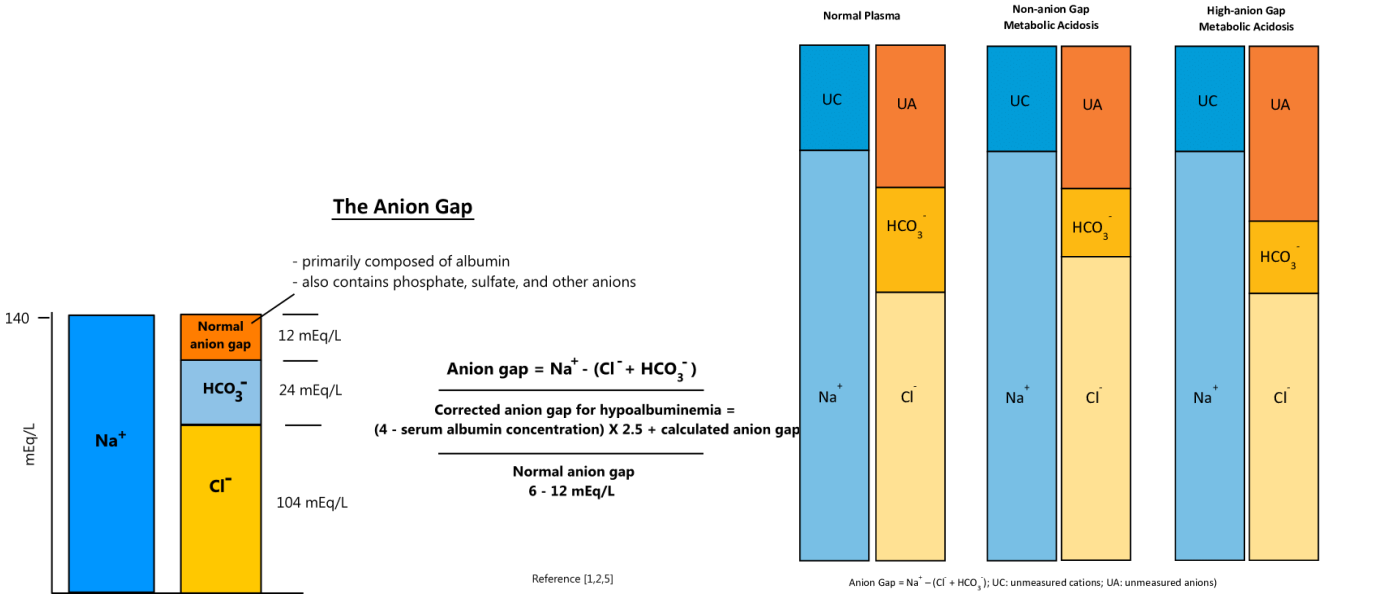
2. SID = rozdíl konc. silných kationtů a aniontů

3. Konc. slabých netěkavých kys. = konc. nonHCO_3^- pufrů

=> konc. proteinů a fosforečnanů

- závislé proměnné jsou výslednicí nezávislých proměnných (např. HCO3- je podmíněno PaCO2)

- BE: toto asi není úplně správně: nám říká kolik bazí je potřeba přidat (je-li BE záporné) nebo odebrat (je-li BE kladné), aby pH bylo 7,4
- AG: AG = Na+ - (Cl- + HCO3-)
- SID: SID = [silné kationty] – [silné anionty] = $[Na^+ + K^+] – [Cl^-]$ → metabolická porucha ABR (↓SID = MAc; ↑SID = MAl)



- k „utlačení“ HCO_3^- může dojít buď ↑Cl^- či ↑AG

MAc

- obecně vzniká kvůli:

A) nadměrné ENDOGENNÍ tvorbě kyselin

1. Ketoacidóza = MAc se ↑AG (AG zde zvyšují ketolátky)

2. Laktátová acidóza = MAc se ↑AG (AG zde zvyšuje laktát)

3. ↑konc. netěkavých slabých kys. = hyperproteinémie a hyperfosfatémie = MAc s normální AG

B) nadměrný EXOGENNÍ přívod kyselin či jejich prekurzorů

1. Intoxikace etanolem (metabolizuje se na kys. octovou) = **MAc se ↑AG** (AG zde zvyšuje kys. octová)

2. Otrava léky (ASA) = **MAc se ↑AG** (AG zde zvyšuje kys. acetylsalicylová)

3. Diluční acidóza = nadměrný příjem FR či čisté H_2O = vzniká přebytek či relativní přebytek Cl^- nad HCO_3^- = **hyperCl⁻ MAc s normální AG**
4. Přemrštěná acidifikační terapie

C) snížené VYLUČOVÁNÍ silných kys. = hromadění silných kys. (kys. sírová, fosforečná, močová)
1. Selhání ledvin (a urémie) **= MAc se ↑AG**
2. RTA distálního typu = porucha exkrece H+ do moči = hyperCl⁻ MAc s normální AG

D) nadměrné ZTRÁTY HCO_3^- = vždy **hyperCl⁻ MAc** s normální AG
1. GITEM: **Průjmy, odsávání střevního obsahu drény** (ztráty střevní, duodenální a pankreatické šťávy, žluče), **píštěle, zvracení duodenálního obsahu = hyperCl⁻ MAc s normální AG**

2. LEDVINAMA:a) proximální RTA = porucha zpětného vstřebávání HCO_3^- **= hyperCl⁻ MAc s normální AG**
b) acetazolamid = inh. karbonanhydrázy = inh. zpětného vstřebávání HCO_3^- **= hyperCl⁻ MAc s normální AG**

3. KŮŽÍ: **Popáleniny = hyperCl⁻ MAc s normální AG**

MAl

A) nadměrné ENDOGENNÍ tvorba zásad
1. Metabolizace potenciálních HCO_3^- = metabolizace ketolátek, laktátu **= hypoCl⁻ MAl s normální AG**
2. ↓konc. netěkavých slabých kys. = hypoproteinemie a (hypofosfatemie) = MAl se ↓AG

B) nadměrný EXOGENNÍ příjem zásad
1. Nadměrný p.o. příjem antacid = hypoCl⁻ MAl s normální AG
2. Přemrštěná alkalizační terapie

C) snížené VYLUČOVÁNÍ silných zásad
1. Kalium šetřící diuretika = amilorid, spironolakton, eplerenon = hypoCl⁻ MAl s normální AG

D) zvýšení ZTRÁTY kyselin
1. GIT: **Nadměrné zvracení = hypoCl⁻ MAl s normální AG**
2. LEDVINY: **Bartterův sy = renální tubulární alkalóza; saluretika (hydrochlorothiazid) = hypoCl⁻ MAl s normální AG**

RAc = RI II. typu

Z centrálních příčin (přímý útlum respiračního centra);
Z postižení hrudní stěny a dýchacího svalstva;
Z postižení dýchacích cest a plic (př. ARDS, těžká exacerbace CHOPN, AB, těžká plicní fibróza?)
Z poruch poměru ventilace/perfúze.

RAl

1. Umělá hyperventilace
2. Dráždění respiračního centra
3. Psychogenní hyperventilace
4. Pobyt ve vysokých nadmořských výškách, hyperventilace při horečce

Klinický obraz acidózy

SRDCE: **↓ino- a ↓chrono- => ↓TF a ↓SV** (kompenzace vyplavením KA → u P s BB je účinek KA blokován → významné ↓TF a ↓SV)
arytmie (naopak korekce acidózy významně usnadňuje terapii arytmií včetně defibirlace)

CÉVY: **vazodilatace arteriol (včetně arteriol CNS), ale vazokonstrikce žil** ← rizikové stran přetížení oběhu infuzemi (možný vznik plicního edému)

CNS: **cefalea a edém papily** (z vazodilatace), **neklid, třes, poruchy reflexů a psychické změny; kóma**

ionty: **hyperK^+, ale s celkovým DEFICITEM K^+** ← terapie acidózy musí být provázená substitucí K^+
chronická acidóza vede k uvolňování Ca^{2+} z kostí → důsledkem je **deficit Ca^{2+} a osteoporóza**
CAVE! Komplikací hyperCl⁻ alkalózy je taky **deplece K^+ ← ledviny na to reagují nahrazením vylučování K+ za H+, aby K+ šetřily → vzniká tzv. paradoxní acidurie** (u alkalózy bychom očekávali alkalurii)

Finální stádium: **Acidotické kóma** (jednak kvůli denaturačním účinkům H+ v CNS, jednak kvůli časté dehydrataci)

Klinický obraz alkalózy

Klinický obraz RAL

a) Alkalemie + hypokapnie →↑ neuromuskulární dráždivosti → cirkumorální a digitální **parestezie**
b) Karpopedální spasmy až tonicko klonické křeče „**tetanického**" charakteru
c) Hypokapnie → centrální vazospasmus → bolesti hlavy, závratě, světloplachost
d) Nauzea a zvracení
e) **vazokonstrikce v mozku** → projevy z možné hypoxie → **točení hlavy, závrať**

Diagnostika

1. ZJISTIT PORUCHU a ZJISTIT PŘÍČINU

acidóza? alkalóza?
metabolická = změny v BE; respirační = změny v $PaCO_2$
Kompenzovaná? Nekompenzovaná?
→ primárně R
Úplně? Neúplně?
Se ↑AG? s N AG?
hyperchloremie? normochloremie?
zhodnoť PaO2
a) diabetická ketoacidóza = dehydratace, polyurie, foetor acetonicus, **KETOLÁTKY v moči!**
b) laktátová acidóza = **↑LAKTÁT v séru, známky šoku**
c) selhání ledvin = **↑urea a kreatinin, oligurie**

DOPLNENÉ z druhých výpracok:

ABR

- tělo vytváří hodně CO_2 (těkavé - odstraněno plícemi) a silné kyseliny (netěkavé – sulfo, fosfokyseliny, HCl, odstraněno ledvinami)
- poruchy bilance mezi příjmem a výdejem CO2 →respirační acidóza nebo alkalóza
- poruchy bilance mezi tvorbou a vylučováním silných kyselin→ metabolická acidóza nebo alkalóza
- Astrup = odběr kapilární (přesnější tepenné) krve, posuzujeme:
    1. pH (norma 7,36 -7,44)
    2. pCO_2 (norma 4,6 - 6 kPa) – značí odchylku respirační
    3. HCO_3^- (norma22 - 26 mmol/l)
    4. pO2 (norma 10 - 13 kPa) a saturace (nad 95%)
    5. BE = base excess = nadbytek bazí (norma 0±2 mmol/) - značí odchylku metabolickou

Metabolická acidóza

- vzniká v důsledku ztráty bikarbonátů, zvýšeného přísunu H^+ nebo nedostatečné sekrece H^+ (plus existuje diluční acidóza)
- ↓pH, ↑ bikarbonáty, CO_2 může být v normě (u akutních poruch) nebo sníženo (pak se jedná o chronickou, ustálenou poruchu)
- MAc se dělí dle AG
- AG =anion gap, aniontová mezera
    - rozdíl v měřitelných kationtech (hlavně Na^+) a měřitelných aniontech (bikarbonát, Cl^-), důležitý pro dif. dg. ABR poruch
    - vychází z modelu elektroneutrality plazmy (kladný náboj v plazmě se rovná zápornému)
    - výpočet: AG = $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$
    - norma je 12±4 mmol/l
    - K+ se do výpočtu nezapočítává proto, že jeho koncentrace je oproti Na^+ a Cl^- nízká
    - po odečtení měřitelných iontů nám zůstane aniontová mezera, kam patří:
        1. proteiny (hlavně albumin) - jsou schopny odštěpovat proton = chovají se jako kyseliny, tzn. hypoproteinémie vede k alkalóze
        2. fosfáty, sulfáty
        3. reziduální anionty:
            = anionty silných org. kyselin, vznikají metabolismem nebo intoxikací

- patří sem laktát, ketolátky, kys acetylsalicylová, kys. mravenčí po intoxikaci metanolem, kys. šťavelová po intoxikaci etanolem atd.
- tyto kyseliny se pufrují pomocí HCO_3^- → z HCO_3^- vzniká neutrální H_2CO_3 a ze silné kyseliny vzniká záporně nabitý zbytek → snižuje se koncentrace HCO_3^- → zvyšuje se AG, přitom je zachována elektroneutralita

➢ u P s hypalbuminémií musíme AG korigovat na nízké hodnoty albuminu:
AG (přepočítaný na aktuální albumin) = AG + 2,5 x (norm. albumin – měřený albumin)

➢ ↑ AG → ACIDÓZA

➢ ↓ AG → ALKALÓZA

- dělení dle AG:
  a) s normálním AG = non-AG MAc (hyperchloremická MAc)
  - vzniká v důsledku ztrát HCO_3^-
  - v ledvinách se Cl^- sekretuje při resorpci HCO_3^-, proto deficit HCO_3^- vede k hromadění Cl^-
  - ztráty HCO_3^-: nejčastěji průjmy (přítomna současně hypoK a dehydratace), ztráty pankreatického či biliárního sekretu (píštěle nebo drény), renální tubulární acidóza, léky – inhibitory karboanhydrázy

  b) se zvýšeným AG = high-AG MAc (normochloremická MAc)
  - vzniká hromaděním silných kyselin
  - laktátová acidóza
    - nejčastější normochloremická MAc
    - laktát zvýšen nad 5 mmol/l
    - typ A: z hypoxie
    - typ B: bez hypoxie, neschopnost utilizovat laktát
    - nově třeba ještě odlišit laktátovou acidózu při sepsi a D-laktátovou acidózu
    - při sepsi: kombinovaná příčina (hypoxie z hypoperfuze tkání, neschopnost utilizovat laktát ledvinami a játry v rámci MODS)
    - D-laktátová acidóza: při syndromu krátkého střeva, dochází k malasorpci sacharidů, přemnožení bakterií ve střevě, ty produkují D-laktát resorbovaný do krve, D-laktát laboratorně nezměříme, navede nás ↑ AG a ↓pH
  - ketoacidóza
    - ketolátky vznikají při hladovění, DM 1. typu, alkoholismu
    - příčina vzniku ketolátek: nadměrná lipolýza → ↑MK → ↑acetyl-CoA, nadbytek acetyl-CoA se nemůže spotřebovat v Krebsově cyklu, tvoří se z něj ketolátky – acetoacetát, kyselina 3-hydroxymáselná
    - vznik u DM1 proto, že je absolutní nedostatek inzulinu, inzulin neinhibuje glukagon, glukagon aktivuje lipolýzu aktivací hormon senzitivní lipasy (ale v Češkovi je, že to vzniká i u DM2)
    - alkohol → vzniká kyselina octová → nadbytek acetyl-CoA
  - uremická acidóza při renálním selhání
  - otravy (ASA, metanol, etanol)

- mimo dělení dle AG je diluční acidóza: po podání velkého množství fyziolog. roztoku se relativně zvýší koncentrace Cl nad bikarbonáty (dělení dle AG = izotonické iontové nerovnováhy, diluční acidóza se řadí mezi neizotonické)
- kompenzace:
  - H+ se váže na bikarbonát → pokles plazmatického bikarbonátu
  - hyperventilace (až Kussmalovo dýchání) → zbavujeme se tak CO_2
- následky:
  - hyperkalémie, ale paradoxně s deplecí K: acidóza vyvolá vstup H+ do buněk (vazba na IC pufry) výměnou za K ven z buňky, hyperkalémie vede ke zvýšené ztrátě K ledvinami → při léčbě nutno dodávat K! (léčba vede k opačnému ději, H z buněk a K do buňky, pokud bychom nedodali K → hypokalemie)
  - hyperkalcémie – při acidóze se uvolňuje Ca z kostí
  - posun disociační křivky Hb doprava – víc O_2 se uvolňuje do tkání, proto tělo lépe snáší acidózu než alkalózu
  - neurologické projevy (bolest hlavy, poruchy vědomí) – způsobeno denaturací bílkovin
  - vazokonstrikce vén (proto při infuzní terapii větší riziko plicního edému)
  - kardiodepresivní účinek – negativně chronotropní a inotropní působení
  - až smrt na acidotické koma
- léčba:
  - 8,4% $NaHCO_3$ iv. = Infusio natrii hydrogenocarbonatis
  - $NaHCO_3$ (mmol) = t.hm. (kg) × 0,3 × deficit bází (mmol/l) - obvykle podat jen polovinu vypočtené dávky!
  - nikdy se nepodává celá vypočtená dávka (tělo není titrační baňka, část bikarbonátu se kompenzačně vytváří v ledvinách = kompenzační a korekční mechanismy), proto je podání $NaHCO_3$ vhodné u acidóz renálního původu (kompenzační tvorba bikarbonátu je narušena), naopak u respiračních poruch ledviny zareagují a s bikarbonátem musíme opatrně

- použití: hyperchloremická MAc (jedná se o skutečné ztráty HCO_3^-), z normochloremických u CHRI a u intoxikace kyselinami (alkalizace moči hydrogenkarbonátem → kyseliny v ionizované formě → nevstřebají se, jsou vyloučeny močí)
- u ostatních normochloremických MAc:
  - opatrně s $NaHCO_3$, protože metabolizací silných kyselin (laktát, ketolátky) vzniká bikarbonát, takže hrozí vznik MAlk
  - léčba spočívá v rehydrataci a korekci minerálových poruch (hlavně deplece K), odstranění příčiny
  - diabetická ketoacidoza: inzulin, $NaHCO_3$ jen při těžké acidoze (pH pod 6,9)

Metabolická alkalóza

- ↑pH, ↑ HCO_3^-
- vzniká v důsledku ztráty silných kyselin, nebo vzestupu silných bazí, vzestupu bikarbonátu nebo vzestupu silných kationtů
- příčiny:
  1. hypochloremické
     - ztráty žaludeční tekutiny (zvracení, odsávání žaludečního obsahu pomocí NGS)
     - diuretika – kličková a thiazidová
     - CF
     - průjmy u P s vilozním adenomem secernujícím chloridy
  2. hypokalemické
     - primární hyperaldosteronismus
     - léky – laxativa → ztráty K
     - vrozené tubulopatie – Bartterův, Liddleův, Gitelmanův syndrom
  3. jiné
     - milk-alkali syndrom
     - neadekvátní terapie MAc hydrogenkarbonátem
- kontrakční alkalóza: vzniká u dehydratací s aktivací RAA v ledvinách, aldosteron způsobuje resorpci Na výměnou za K nebo H → ztráty H+ močí → MAlk
- aktivace RAA systému je tedy příčinou paradoxního okyselování moče u alkalóz se současnou dehydratací (zvracení, diuretika) – u alkalózy bychom čekali alkalizaci moči, ale kvůli dehydrataci se aktivuje RAA, moč se okyseluje a paradoxně se prohlubuje alkalóza
- dif dg.: pomáhá stanovení koncentrace Cl v moči (pokud je nízká, jde o zvracení, pokud vysoká → renální ztráty), stejně tak koncentrace K v moči (vysoká → renální ztráty při hyperaldosternismu, tubulopatiích X nízká → ztráty při průjmech)
- kompenzace:
  - hypoventilace → hyperkapnie
  - rozvíjí se během 24 h
  - pH se vrací k normě, ale není dosaženo normální hodnoty (pH pod 7,4 svědčí pro současnou RAc)
- následky:
  - hypokalémie → arytmie, svalová slabost, zácpa až ileozní stav
  - snížení hladiny ionizovaného Ca (hlavní je ten ionizovaný, ten je metabolicky aktivní), alkalóza vede k vyšší vazbě Ca na plazmatické bílkoviny (zbytky AMK jsou při zásaditém pH ve formě COO^-, na které se váže Ca^+) → hypokalcemické křeče, tetanie
  - posun disociační křivky Hb doleva → zhoršené uvolňování O_2 do tkání
  - neurologické příznaky – dezorientovanost, letargie až epileptiformní křeče
  - až smrt – křeče dýchacího svalstva z hypokalcemie → asfyxie
- léčba:
  - přímá acidifikace (NH_4Cl, argininchlorid) – jen u těžkých alkalóz (pH nad 7,55, HCO_3^- nad 45 mmol/l)
    - výpočet: (mmol) = t.hm. (kg) ×0,3 ×deficit bází (mmol/l) − podáváme plnou vypočtenou dávku
  - odstranit příčinu – vysadit diuretika, přidat kalium šetřící diuretika, podat antiemetika, u zvracení pomůže i podání PPI nebo H_2 antagonistů → sníží se ztráty kyseliny
  - u dehydratace doplnit objem fyziologickým roztokem (fyzák má acidifikační účinek)
  - u hypokalemických P doplnit K ve formě KCl

Respirační acidóza

- ↓pH, ↑pCO_2
- vzniká v důsledku vzestupu pCO_2 v krvi hypoventilací
- hyperkapnie – buď primární patologický proces, nebo sekundárně v rámci kompenzace MAlk
- příčiny:
  1. alveolární hypoventilace
     - obstrukce DS – CHOPN, aspirace cizího tělesa, bronchospasmus

- útlum dechového centra – léky (barbituráty, opiáty), traumata, infekce a nádory CNS
- porucha činnosti dých. svalstva – myastenia gravis, tetanus, botulismus, polyradikuloneuritida
- patologie hrudníku - pneumotorax, hemotorax, vysoký stav bránice (ascites, peritoneální dialýza, obezita = Pickwickův syndrom)

2. snížení kapilární výměny CO_2
   - plicní edém, plicní fibróza, plicní embolie, pneumonie, atelektáza – u plicních procesů rozhoduje, zda je respirační porucha parciální či globální, u parciální bude hypokapnie, protože zbývající funkční plíce hyperventiluje, u globální poruchy hypoventilace → RAc
3. zvýšená produkce CO_2
   - maligní hypertermie, tyreotoxikóza
   - dieta s vysokým obsahem sacharidů v kombinaci s neadekvátní ventilací

- kompenzace:
  - metabolická, rozvíjí se za 3 až 5 dní, ledviny – zvýšená resorpce bikarbonátu a zvýšená sekrece protonu
- následky:
  - vazodilatace z hyperkapnie
    - → zvýšení ICP (intracerebrální tlak) → bolesti hlavy, poruchy vědomí, spavost až koma
    - → teplá, zarudnutá kůže
  - hypoxemie taky zhoršuje encefalopatii, ale dobrý vliv má acidóza na afinitu Hb ke kyslíku – posun disociační křivky Hb doprava
  - akutní hyperkapnie: projevy viz výše
  - chronická: obvykle asymptomatická (už je vyvinuta metabolická kompenzace)
- léčba:
  - arteficiální ventilace
  - vyhnout se lékům tlumícím dech. centrum (výjimka jsou P na arteficiální ventilaci)
  - u chroniků – snižovat pCO_2 pomalu, metabolický systém reaguje pomaleji, takže hrozí MAlk (→posun disociační křivky Hb doleva a cerebrální vazokonstrikce), prevence MAlk = podávání acidifikačních látek = fyzák
  - u chroniků může vést oxygenoterapie ke zhoršení ventilace, protože P je adaptovaný na vysoké CO2 a jediným hybným faktorem ventilace je hypoxie
  - monitorace iontového hospodářství a jeho korekce

<u>Respirační alkalóza</u>

- ↑pH, ↓pCO_2
- vzniká v důsledku poklesu pCO_2 v krvi hyperventilací
- hypokapnie – buď primární patologický proces, nebo sekundárně v rámci kompenzace MAc
- nejčastější ABR porucha (těhotenství, vysoká nadmořská výška)
- příčiny:

1. zvýšená aktivita dech. centra
   - úzkost, panická ataka, hysterie, bolest – vhodné dýchat do sáčku, tím se zvýší pCO_2 v zevním prostředí a sníží se gradient pro vydechování CO_2
   - léky – salicyláty, aminofylin, nikotin
   - infekce, traumata a nádory CNS, ischemie nebo krvácení do CNS
   - horečka, sepse
   - těhotenství (stimulace progesteronem)
   - onemocnění jater
2. zvýšená stimulace chemoreceptorů hypoxií
   - vysoká nadmořská výška – snížený pO_2 ve vdechovaném vzduchu
   - VVV srdce s P-L zkratem
     - → hypoxie vede zároveň k Mac (laktátová acidóza)
3. onemocnění plic
   - plicní edém, plicní fibróza, plicní embolie, pneumonie – u plicních procesů rozhoduje, zda je respirační porucha parciální či globální, u parciální bude hypokapnie, protože zbývající funkční plíce hyperventiluje, u globální poruchy hypoventilace → RAc
4. tkáňová hypoxie
   - anemie → hypoxie (snižuje se pO_2 v krvi) →kompenzace hyperventilací
   - (podle Češky se sem řadí i intoxikace CO, já bych řekla, že intoxikace k hyperventilaci nevede, protože CO nesnižuje pO_2 v krvi, chemoreceptory tedy nejsou stimulovány – je to právě jedna z důvodů nebezpečnosti CO)
5. neadekvátní mechanická ventilace

- kompenzace:
  - metabolická, rozvíjí se za 3 až 5 dní, ledviny (snížení eliminace H+ a zvýšená sekrece bikarbonátu) – klesají bikarbonáty v krvi
  - bikarbonát se vylučuje v ledvinách výměnou za Cl → hyperchloremie
- následky:
  - viz MAlk, je to to samý
  - plus vazokonstrikce mozkových tepen z hypokapnie → poruchy vědomí
  - zvýšená neuromuskulární dráždivost (obecně při alkalemii) → parestezie hlavně na končetinách a periorálně
- léčba:
  - léčba příčiny

Poruchy hydratace

- CTV = celková tělesná voda, tvoří 60% hmotnosti (v dospělosti), tedy 42 l u 70-kg člověka
  - ICT = 2/3 CTV = 28 l, hlavní ionty jsou K, fosfáty, sulfáty, organické anionty, Mg
  - ECT = 1/3 CTV = 14 l, hlavní ionty jsou Na, Cl, bikarbonáty, Ca
    - Plazma = 3,5 l, víc bílkovin než intersticiální tekutina
    - Intersticiální tekutiny = 10,5 l (spadá sem tkáňový mok i lymfa, jeden v druhý přecházejí)
    - Třetí prostor = likvor, GIT šťávy, močové cesty, kloubní tekutiny, ascites,..
- poruchy hydratace těsny spojeny s poruchami iontové rovnováhy, nejvýznamnější je koncentrace sodíku
- cílem regulace vodní a iontové rovnováhy je udržet izovolemii a izotonii intravazálně
- osmolarita = látkové množství osmoticky aktivních látek na litr roztoku
  - norma je 290±10 mmol/l
  - stanovuje se:
    - odhadem:
      osmolalita (udáváno v mmol/l) = 1,86 x Na + glukóza + urea (koncentrace iontů v mmol/)
      - koeficient 1,86 je tady proto, že spolu s Na se pohybuje pomocí elektrického gradientu Cl, zjednodušuje se to, místo stanovení koncentrace chloridů se to vypočítá takto (některé zdroje uvádí koeficient 2, 1,86 je ale přesnější, protože koncentrace Cl v krvi je nižší než koncentrace Na)
    - osmometricky – výhodnější, stanoví se tak i osmoticky aktivní látky, které ve vzorci nejsou (např. alkohol)
- osmolalita = látkové množství osmoticky aktivních látek na kg rozpouštědla
- efektivní osmolarita = osmolarita daná nepenetrujícími soluty, tedy těmi, které volně neprocházejí membránami a jsou hnací silou pro přesuny vody, řadí se sem Na a glukoza, naopak se sem neřadí urea (difunfuje volně a nezpůsobuje přesuny vody)
  - výpočet:
    efektivní osmolalita (udáváno v mmol/l) = 1,86 x Na + glukóza (koncentrace iontů v mmol/)

Dehydratace

= stav, kdy je snížena CTV

1.izotonická
- ztráta izoosmolární tekutiny (ztráty vody a soli jsou proporcionální)
- objem ECT je nižší (ztrácíme ho), ICT je stejný (při izoosmolaritě ECT a ICT nedochází k přesunům vody)
- příčiny: ztráty krve, plazmy, popáleniny, punkce ascitu, drény, píštěle GIT, ztráta do třetího prostoru (akutní pankreatitida, peritonitida, ileozní stav)

2.hypotonická
- ztráta hyperosmolární tekutiny (ztráta více soli více než vody)
- hypotonie ECT → voda vstupuje do buněk → zvětšuje se objem ICT na úkor ECT
- hrozí IC otok mozku!
- příčiny: tubulonefritidy se ztrátou solí, porucha resorpce Na (Addison, Barrterův syndrom, diuretika)

3.hypertonická
- ztráta hypoosmolární tekutiny (ztráta více vody více než soli)
- hypertonie ECT → přesun vody z ICT do ECT (kompenzuje se tím ztráta vody v ECT)
- příčiny: průjmy, zvracení, pocení, snížení příjmu vody u starších osob, diabetes insipidus, polyurická fáze renálního selhání, osmotická diuréza při DM

- klinický obraz:
  - hypotenze (i pokles CŽT), tachykardie, oligurie až šokový stav
  - snížený turgor kůže, snížené plnění žil
  - suché sliznice, snížené slinění
  - u hyper- a hypotonické navíc neurologické příznaky – bolesti hlavy, delirantní stavy, křeče
  - laboratorně zvýšení Hb, hematokritu, bílkovin plazmy (z hemokoncetrace)

- u hypotonické navíc laboratorně nižší Na, nižší osmolarita, u hypertonické obojí vyšší
- nejlepší kompenzace je u hypertonické dehydratace (k informacím z volumoreceptorů se přidávají informace z osmoreceptorů, navíc přechází voda z ICT do ECT)
- žízeň se objevuje jen u hypertonické dehydratace – dráždění osmoreceptorů

- terapie:
  - hlavně léčba příčiny
  - sledovat bilanci tekutin, mineralogram, CŽT
  - substituce tekutin – dle tíže symptomů:
    - při žízni → odhad ztráty 2 l tekutin (platí pro 70-kg muže)
    - při známkách oběhové nestability a suchých sliznicích → odhad ztráty 4 l tekutin
  - u srdečního selhání nebo selhání ledvin - substituce tekutin být pomalá, hrozí edém plic z přetížení
  - plazmaexpandery kontraindikovány! – snižují objem extravazální tekutiny

<u>Hyperhydratace</u>

- stavy se zvýšenou CTV
- v závislosti na osmolaritě séra se rozlišuje izotonická, hypotonická a hypertonická hyperhydratace (přesuny vody se řídí tonicitou ICT a ECT stejnými mechanismy jako u dehydratace)
- příčiny:
  - selhání ledvin se sníženou GFR
  - SIADH
  - psychogenní polydipsie
  - hyperaldosteronismus:
    1. primární
    2. sekundární – při otocích dochází k aktivaci RAA systému
       - selhání srdce – kardiální otoky
       - nefrotický syndrom – hypoproteinemické otoky
       - jaterní cirhóza - hypoproteinemické otoky
- klinický obraz:
  - hypervolemie → otoky, edém plic, ascites
  - při hyper nebo hypotonicitě ECT neurologické příznaky – bolest hlavy, křeče
  - laboratorně nižší Hb, hematokrit, celková bílkovina
- terapie:
  - léčba příčiny
  - sledovat bilanci tekutin, mineralogram, CŽT
  - diuretika (furosemid), popřípadě hemodialýza

87. Poruchy elektrolytového hospodářství a její léčba

Základní hodnoty

Na^+	**140 ± 5 mmol/l**
K^+	**3,5 – 5 mmol/l**
Ca^{2+}	**2,1 – 2,6 mmol/l**

Obecně k poruchám iontové rovnováhy

- poruchy iontové rovnováhy se většinou nevyskytují samostatně, často jsou spjaty s poruchami **objemu, osmolarity** i **ABR**
- dobrým příkladem je zvracení, to vede k:
  1. hypochlorémii
  2. hyperosmolární dehydrataci (žaludeční šťáva je hypotonická)
  3. alkalóze

- pro tip: Příčinou jakékoliv iontové dysbalance by mohla být neadekvátní terapie opačné dysbalance :D (př. nedekvátní korekce hypoNa+ → hyperNa+)
- u poruch konc. Na^+ v KO dominuje neuro symptomatologie (cefalea, zmatenost, apatie, letargie, křeče, koma)

1. Hyponatrémie

= **pokles pod 136 mmol/l** (těžká hyponatrémie = pokles pod 125 mmol/l)

- je to nejčastější porucha elektrolytové rovnováhy u hospitalizovaných P

RF: vyšší věk ← starší lidé mají **sníženou schopnost vyrovnávat odchylky hladiny iontů** + často užívají **diuretika** či **NSA,** které omezují schopnost ledvin vylučovat méně Na+

Etiologie a klasifikace

1. Hypovolemická hyponatremie = ztráta Na+ > ztráta H2O

a) ztráty ledvinami – diuretika, osmotická diuréza (hyperglykémie, urea u P s ATN), Addisonova choroba, chronická intersticiální nefritida („salt wasting nephropathy“) + poškozením CNS (trauma, subdurální krvácení, tu) – **CSWS** = „Cerebral salt wasting syndrome“ = zvýšená sekrece BNP (Brain **Natriuretic** Peptide)

b) ztráty GITem – průjmy

c) ztráty kůží – pocení, popáleniny

d) ztráty do 3. prostor – pankreatitida, ileus, popáleniny,

2. Hypervolemická hyponatremie = retence H2O > retence Na+ = naředění plazmy

= na 1 straně edémy, ale 2. straně ↓efektivní cirkulující objem → ten zvyšuje sekreci ADH → to vede k retenci H_2O

a) CHSS	selhání srdce
b) ascites u jaterní cirhózy	selhání jater
c) nefrotický sy a selhání ledvin	selhání ledvin

3. Euvolemická hyponatremie

a) SIADH = postižení mozku vyvolané různými příčinami: **léky** (antipsychotika, antidepresiva, NSA, opiáty), **plicní choroby** (pneumonie, CHOPN), **bolest**, **stres** (OP) či jako paraneoplastický sy u **malobuněčného ca**

b) hypothyreóza (proto vyšetříme fT4 a TSH!)

c) psychogenní polydipsie, pijáci piva

Patofyziologie

hypoNa+ → hypoosmolarita → přesun H2O do bb. = edém buněk → edém mozku (proto v KO hl. neurologické symptomy)

Klinický obraz

- závisí na **rychlosti vzniku!**
- KO obecně dominuje **neurologická symptomatologie** (hl. vznikla-li rychle)

a) mírná chronická hyponatrémie:	často asymptomatická, ale častější pády, poruchy paměti, osteoporóza
b) těžká akutní hyponatrémie:	nejdřív **cefalea, nauzea, letargie** → poté **hyporeflexie, křeče, kóma**

zajímavost: ↑intrakraniální tlak a encefalopatie → ↑permeabilita cév → **nekardiální plicní edém**

Diagnostika

Laboratoř: **Na+, K+, Cl-, Mg2+, gly, osmolalita plazmy a moči, renální fce**
EF Na+ v moči (obtížně hodnotitelné při diuretické terapii): ↓u extrarenálních ztrát ↑u SIADH
fT4 a TSH (dg. hypothyreózy), **ranní kortizol** (dg. Addisonovy choroby)

Terapie

CAVE!!! **1. Korekce nesmí být příliš rychlá = chronická max. o 10mmol/den, akutní max. o 2mmol/h**
→ při rychlé korekci hrozí **osmotický demyelinizační syndrom** (pseudobulbární obrna, kvadruparéza, koma)
2. Zajistit negativní tekutinovou bilanci (větší ztráty než příjem)
3. Nepodávat hypotonické tekutiny = restrikce tekutin (tedy NE FR, **nýbrž 3% NaCl** (hyperosmolární))
4. Korekce současné hypoK^+ povede sekundárně i ke korekci hypoNa^+ (aby mohly ledviny zadržovat v dist. tubulu pomocí aldosteronu Na^+, musí to vyměňovat za K^+ (substitucí K^+ jim dodáme „platidlo za výměnu")

Cíl: Dosáhnout bezpečné koncentrace **120 mmol/l**

Postup:
a) symptomatická akutní (do 48h.) a chronická (nad 48h) hypovolemická hypoNa^+
3% NaCl až do vymizení symptomů a až ke 120mmol/l
- existují výpočty na deficit sodíku (str. 642)
b) chronická mírná hypovolemická hypoNa^+ → zhodnotíme volémii (asi jestli je dehydratovaný?)
nepodáváme ~~3% NaCl~~, pouze **tekutinová restrikce**
c) euvolemická hypoNa^+ (nejčastěji SIADH)
antagonisté ADH = **vaptany**
d) hypervolemická hypoNa^+ (klasický P co městná kvůli SS či CHRI)
furosemid + tekutinová restrikce + omezit příjem soli

2. Hypernatrémie

Definice

Na^+ > 145 mmol/l

Patofyziologie – DŮLEŽITÉ

HyperNa^+ = hyperosmolarita plazmy → přesun H_2O z buněk (z ICT) do ECT, ale **neurony se BRÁNÍ VYSÁVÁNÍ bb.** tak, že **zvýší ICT produkci osmoticky aktivních l.** a **zvýšeně zadržují ionty**, díky tomu **neurony zadržují vodu → proto:** Jestliže bychom korigovali hyperNa^+ příliš rychle → **hrozí EDÉM MOZKU!!!** (neurony budou se svými osmoticky aktivními l. nasávat vodu)
- hyperNa^+ může být spjata s celkovou deplecí Na^+

Příčiny

1. Nadměrný příjem HYPERTONICKÝCH tekutin: parenterální/enterální výživa, infuze (př. ATB), ↑sůl v dietě
2. Nadměrné ztráty ČISTÉ vody: **DI** + klasicky **ledviny** (diuretika, osmotická diuréza), **GIT, kůží**)
3. Snížený pocit žízně: starší lidé

Klinický obraz

- Žízeň, slabost, apatie, zmatenost, zhoršující se vědomí, podrážděnost, agresivita, křeče, kóma
- akutní hyperNa+ může vést (tak jako nepřiměřená korekce hypoNa^+) k osmotickému demyelinizačnímu sy

Diagnostika

Žízeň + ionty: Na+, K+, Cl-, Mg2+, gly, osmolalita plazmy a moči, renální fce + EF Na+ v moči

Terapie

CAVE!!! **1. Korekce nesmí být příliš rychlá = chronická max. o 10mmol/den, akutní max. o 2mmol/h**
Cíl: Dosáhnout bezpečné koncentrace **145 mmol/l**
Postup: Tak jako u hypoNa^+ 1. vypočítáme podle vzorce očekávanou změnu konc. Na^+ a 2. podle toho podáme **5% Glc** (neobsahuje žádné sodné ionty, proto logicky musí vést ke snížení natrémie)

3. HypoK^+

- také jedna z nejčastějších u hospitalizovaných P

Definice

K^+ < 3,5 mmol/l

Fyziologie

- **vstup K do buněk:** inzulin/teofylin/kofein, aldosteron, beta receptory SY (← SABA, LABA, KA)
- **acidóza:** H+ jde do bb. a K+ z bb.
- **hyperosmolarita ECT:** přesun H_2O z ICT do ECT → ↑konc. K+ v ICT => zvýší se koncentrační gradient pro K+ z ICT do ECT
- **katabolismus:** K+ je ve vazbě na bílk. a glykogen → při katabolismu se uvolňuje K+
- **dehydratace:** aktivace RAAs → aldosteron zvyšuje vstřebávání Na+ za cenu exkrece K+ do moči

Příčiny

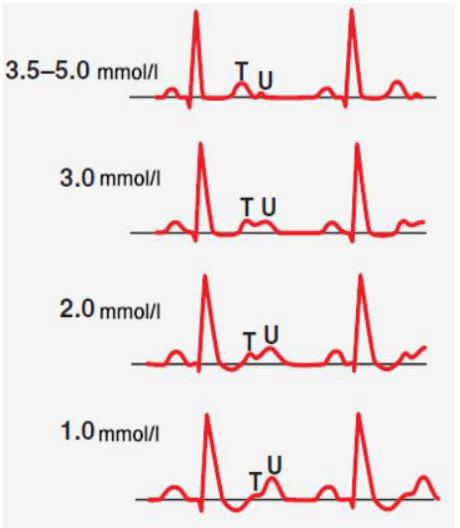
1. **Nedostatečný příjem K^+**
2. **Ztráty GITem** = zvracení, průjem, stomie, gastrinom, VIPom
3. **Ztráty ledvinami** = diuretika, KS (mají i mineralokortikoidní účinek), hyperaldosteronismus, RTA, Bartterův sy, nefrotoxické l.
4. **Přesun K^+ do ICT** (viz fyziologie) = INZ/teofylin/kofein, ↑SY a SABA, LABA, alkalóza
5. **Hyperaldosteronismus** = primární (Connův sy), sekundární (SS, ascites)

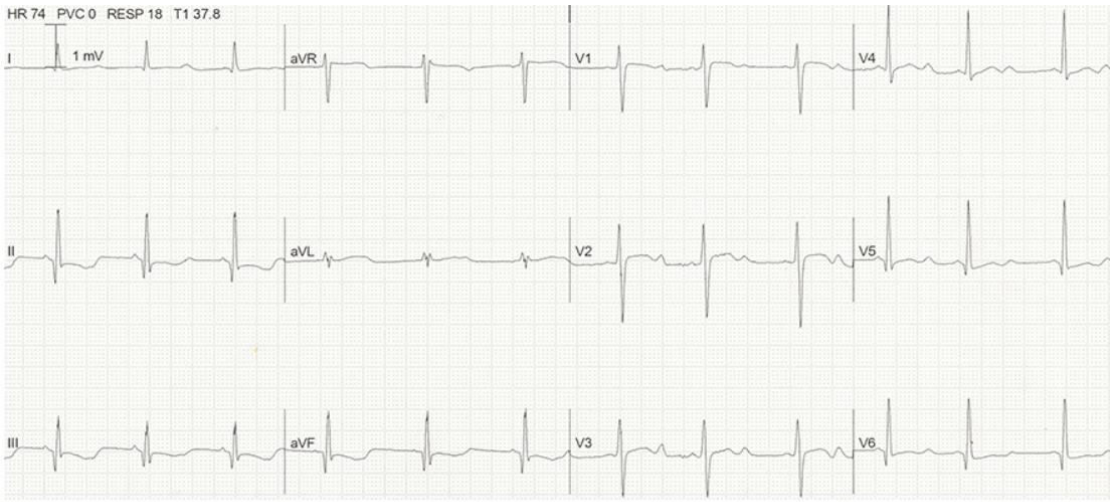
Klinický obraz

asymptomatická → **únava** a **slabost**, **zácpa**, **nauzea** a **vomitus** → **EKG změny**:

1. **oploštění vlny T → až inverze**
2. **přítomnost vlny U** (až větší než T)
3. **ST deprese**
4. **prodloužení QTc** → riziko Torsade de Pointes
5. **prodloužení PQ**

→ **arytmie** (SVT tachyarytmie, SVT ES i KES, Komorovové arytmie) + **rhabdomyolýza** + **vzestupná paralýza až RI**





Hypokaliémia (1,9 mmol/l)

- **ST depresie** (II, III, aVF)
- **Negatívne T vlny** (II, III, aVF)
- **U vlny** (II, III, aVF, V1-6)
  - U vlny vo zvodoch V1 - V6 vyzerajú ako P vlny
- **Predĺžený QT (QU) interval** (> 0,44s)
  - Hrozí malígna komorová arytmia Torsades de Pointes

Terapie

- **lehčí hypoK^+** řešíme **pomaleji** → **7,5% KCl p.o.** + banány v dietě :D :D :D
- **EKG abnormality** či **RI** řešíme **razantně** max. o 20mmol/l za hod. → **7,5% KCl i.v. do CŽK lineárním dávkovačem + monitoring EKG**

+ kalium šetřící diuretika **amilorid, spironolakton, eplerenon**

- CAVE bolusové podání K+ = srdeční zástava (využívá se u některých kardiochirurgických výkonech)

4. HyperK$^+$

Definice

K^+ > 5 mmol/l

Pseudohyperkalemie = hemolýza odebrané krve ve zkumavce nebo zrádné uvolnění K+ ze zkumavky bez hemolýzy

Příčiny

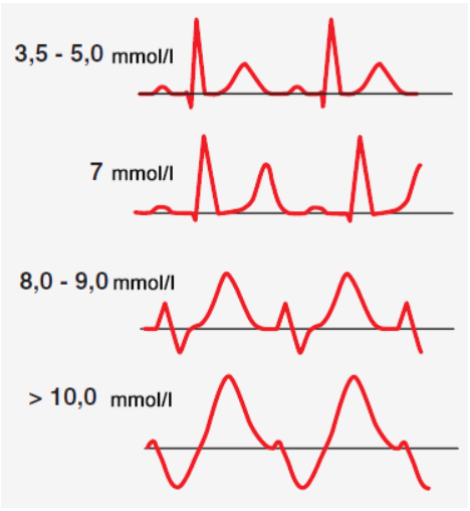
1. **CHRS** = při poklesu fce ledvin pod 25 % významně klesá jejich schopnost vylučovat K^+
2. **iACE a sartany** = omezují aldosteron → ↓exkrece K^+
3. **amilorid, spironolakton, eplerenon** = Kalium šetřící diuretika
4. **BB** = možná blokací β-R → omezují vstup K+ do bb.?
5. **další léky (cyklosporin, heparin a LMWH** (omezují sekreci aldosteronu), **NSAID** (omezují průtok krve ledvinou))
6. **Acidóza**
7. **Rhabdomyolýza** (např. po **statinech, Crush-sy)**
8. **Diabetická ketoacidóza = deficit INZ**
9. **Nepřiměřená terapie hypoK^+**
10. **Addisonova choroba a hypoaldosteronismus**

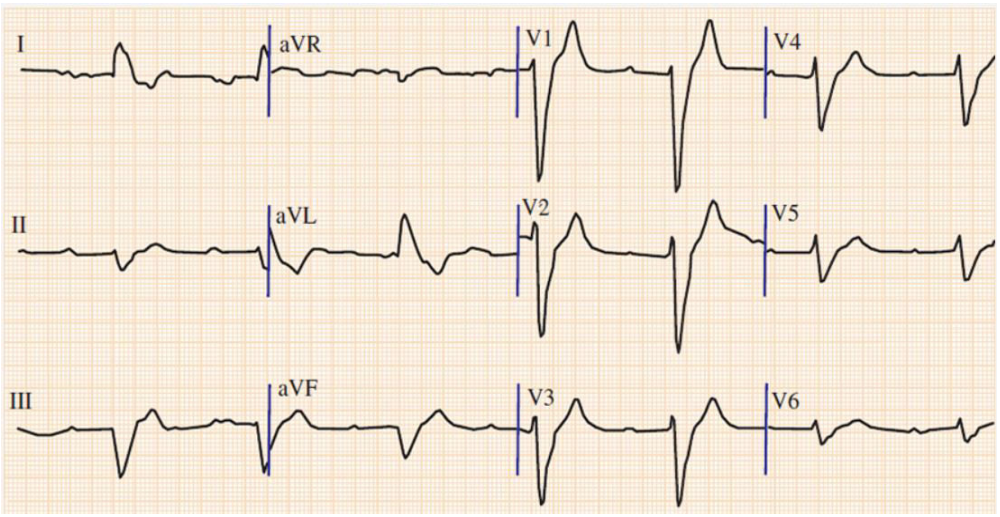
Klinický obraz

asymptomatická → **slabost a únava, parestezie, paralýza** až **kvadruplegie** →

EKG změny:
1. **hrotnaté T („Eifellovka“)**
2. **Rozšíření QRS**
3. **Prodloužení PQ (= AV blok I. st.)**
4. **oploštění až vymizení P**

arytmie (od AV blokád přes **raménkové blokády** až po **FiK** či **Asystolii**)





- na hyperK+ pomýšlet u každého EKG, kde vlny T převyšují kmit R!

Terapie – UMĚT

0. Vysadit hyperK^+ léky (iACE, sartany, amilorid, spironolakton, eplerenon, KCl, NSA, BB)

1. Kalcium glukonát či **Kalcium chlorid** **pro rychlou ochranu myokardu před arytmiemi** (nikoliv pro snížení K+)

Léky snižující kalémii, nikoliv celkovou hladinu K+

2. INZ + Glc — **15 j. Actrapidu ve 100ml 20% Glc**

(3. salbutamol inh. / terbutalin i.v.) — **Moc se to nevyužívá. Př. u oligurického P** (vyhneme se inf.) do **dostupnosti dialýzy**

(4. Alkalizace 8,4% $NaHCO_3^-$) — **Jen u acidózy s hypovolémií!**

Léky snižující i celkovou hladinu K^+

5. Furosemid i.v.

6. Dialýza od 6,5mmol/l — **Hl. u oligoanurických P** (P s CHRS)

7. Prsykyřice — **Vážou K+ ve střevě**

5. HyperCa^{2+}

Ca2+ > 2,6 mmol/l

E: **v 90 %: Primární hyperPTH** a **MM či meta do kostí**
sekund. hyperPTH, hypervit. D, sarkoidóza, hydrochlorothiazid/indapamid/chlortalidon=Ca2+ šetřící diuretika

KO: **polyurie, polydipsie, dehydratace** (← T = rehydratace), svalová slabost, letargie, kóma, zkrácení QT intervalu

T: **Bezprostřední léčba hyperCa2+ do 3,5mmol/l obvykle NENÍ NUTNÁ. Symptomatická či hyperCa2+ nad 3,5mmol/l → rehydratace → kalcitonin, bisfosfonáty, KS** (zvyšují kalciurii, zvyšují osteoresorpci) → **hemodialýza**

6. HypoCa^{2+}

Ca2+ < 2,1 mmol/l

E: **hypoPTH, sekund. hypoPTH** (CHRS, hypovitaminóza D), **bisfosfonáty/cinacalcet**

KO: **tetanie + Trosseauovů a Chvostův příznak**, prodloužení QT intervalu

T: **akutní těžká:** **Kalcium glukonát**
chronická: **vit. D + Ca^{2+}**

ZBYTEK VIZ VYPRACKY nebo STR. 649, 650, 651, 652

Hyponatremie

- pokles sérové koncentrace Na pod 136 mmol/l, život ohrožující je koncentrace pod 120 mmol/l
- nejčastější porucha homeostázy u hospitalizovaných P
- RF: věk, léky (diuretika, NSAID)
- dělení dle osmolarity ECT:
  a) hypoosmolární – vede k edému buněk
    - neurony se brání edému mozku obrannými mechanismy:
      - přesun IC iontů extracelulárně (hlavně K)
      - mezibuněčný transport osmolytů (glutamát) do astrocytů → edém astrocytů a ochrana neuronů, tato ochrana ale vyvolává neurologické symptomy – křeče, letargie, slabost

  b) normální - pseudohyponatremie
  c) hyperosmolární – sice hyponatremie, ale současně hyperglykemie, vysoká koncentrace urey, alkohol, manitol

-dělení dle volemie:
  a) hypovolemická hyponatremie:
    - vzniká ztrátou Na iontů, které s sebou strhávají vodu, ztráta Na je ale větší než vody
    - hyponatremie se současnou deplecí Na (zásoby Na v těle jsou nižší)
    - renální ztráty: osmotická diuréza, diuretika, Adisson, salt wasting nephropathy (chronická intersticiální nefritida), cerebral salt wasting syndrom (CSWS, vzniká po traumatu, nádoru CNS, dochází ke zvýšené sekreci BNP → ztráty Na a vody ledvinami)
    - extrarenální ztráty: průjem, pocení, ztráty do třetího prostoru (peritonitida, pankreatitida, ileus)
      → odlišení pomocí koncentrace Na v moči, pokud vysoká → renální ztráty X nízká → extrarenální ztráty
  b) euvolemická hyponatremie
    - SIADH – syndrom nepřiměřené sekrece ADH
    - hypotyreoza
  c) hypervolemická hyponatremie
    - vzniká retencí vody a iontů, neschopností vyloučit Na
    - hyponatremie se současnou retencí Na (zásoby Na v těle jsou vyšší)
    - příčiny: renální selhání, srdeční selhání, jaterní cirhóza s ascitem
      → odlišení renální a extrarenální příčiny pomocí koncentrace Na v moči

- klinický obraz:
  - závisí na rychlosti vzniku hyponatremie
  - vychází z edému mozku
  - akutní hyponatremie (do 48 h): bolest hlavy, nauzea, letargie, křeče až koma a smrt

- mírná chronická (nad 48 h) může být asymptomatická, nebo zvýšené riziko pádu, poruchy paměti, chůze, zvýšené riziko osteoporozy → fraktury
- hrozí plicní edém – nekardiální (edém mozku vede k ischemické odpovědi CNS → periferní vazokonstrikce → hydrostatický edém plic)

- laboratoř:
  - doplnit koncentraci Na v moči, osmolalitu séra a moči, koncentraci K, Mg, TSH a kortizol
- terapie:
  - cíl = dosáhnout bezpečné koncentrace Na (120 mmol/l)
  - hypovolemická hyponatremie:
    - zajistit negativní bilanci tekutin, nepodávat hypotonické tekutiny (tedy ne fyziologický roztok) - podává se 3% NaCl
    - opatrná korekce hyponatremie: u chornické max o 10 mmol/l za den, u akutní max o 2 mmol/l za hodinu
    - při rychlé korekci (o 2 mmol/h) hrozí osmotický demyelinizační syndrom (centrální pontinní myelinolýza nebo i extrapontinní, příznaky: pseudobulbární obrna, kvadruparéza až koma)
    - výpočet změny natremie po podání 3% NaCl:
      změna Na (na každý 1 l 3%NaCl) = (koncentrace Na v podávaném roztoku – koncentrace Na v séru)/CTV +1
    - u chronické mírné hyponatremie se nepodává 3% NaCl, pouze se omezuje příjem tekutin
  - euvolemická hyponatremie (SIADH):
    - demeclocyklin = kličkové diuretikum, které blokuje účinek AHD v ledvinách (WTF?)
    - antagonisté AHD = vaptany
  - u hypervolemické hyponatremie: omezení příjmu vody i soli, kličková diuretika

Hypernatremie

- zvýšení sérové koncentrace Na nad 145 mmol/l
- hypernatremie spojena s hyperosmolaritou ECT → přesun vody z buněk do ECT, neurony se brání zvýšením koncentrace iontů v buňce a zvýšením produkce osmoticky aktivních látek (díky tomu neurony zadržují vodu), na druhou stranu je tato kompenzace spojena s rizikem edému mozku při rychlé korekci hypernatremie
- příčiny:
  1. nadbytek hypertonických tekutin – totální parenterální výživa, enterální výživa, infuze, vzácně vysoký příjem vody v dietě
  2. zvýšené ztráty vody – diabetes insipidus
  3. snížený pocit žízně
- klinický obraz:
  - vychází z mozkové dehydratace
  - žízeň, apatie, slabost, zmatenost, agresivita, křeče, poruchy vědomí
- laboratoř:
  - koncentrace Na v moči
  - koncentrace glukozy, urey a kreatininu v séru
- léčba:
  - cíl = dosáhnout hodnoty 145 mmol/l
  - zaměřena na doplnění tekutin – roztok 5% glukozy nebo iontové roztoky
  - výpočet deficitu vody: 0,6 x tělesná hmotnost v kg x (aktuální koncentrace Na v plazmě/140)
  - 0,6 x tělesná hmotnost = CTV
  - pro rychlost korekce platí stejné principy jako u hyponatremie
  - změna natremie po podání roztoku glukozy:
    změna Na (na každý 1 l roztoku glukozy) = koncentrace Na v podávaném roztoku – koncentrace Na v séru/CTV +1

DRASLÍK

- přesuny K mezi ECT a ICT:
  - vstup K do buněk: inzulin, aldosteron, beta receptory SY
  - acidóza – H jde do buněk (vazba na IC ionty) výměnou za K (K jde z buněk), u alkalozy naopak
  - hyperosmolarita ECT - způsobí přesun vody z buňky, čímž se zvýší koncentrace K v buňce → vzniká gradient pro přesun K do ECT
  - katabolismus - K je ve vazbě na bílkoviny a glykogen, při katabolismu se uvolňuje
    →takže K z buněk do ECT při acidóze, katabolismu a hyperosmolaritě séra
- ovlivnění resorpce K v ledvině:
  - Na se vstřebává současně s Cl nebo výměnou za sekreci K+, H+ (vstřebání Na vytváří elektrický gradient)
  - ↑nabídka Na v moči → ↑sekrece K
  - ↑Cl v moči → ↓sekrece K (Na jde s Cl, čímž pak pro K nevzniká gradient)
  - ↑průtok moči v tubulech → ↑vylučování K (K rychleji odtéká a tím je ↑gradient pro sekreci, prostě ten secernovaný K rychle odtéká pryč a vytváří místo pro další K)

- aldosteron – vylučování K
- bikarbonáty nebo org. kyseliny (ketolátky, salicyláty, barbituráty) v moči → ↑sekrece K (elektricky přitahován)

Hypokalemie

- pokles sérové koncentrace K pod 3,5 mmol/l
- příčiny:
  1. nedostatečný příjem
  2. ztráty z GIT – zvracení (vede i k renálním ztrátám, protože vzniká dehydratace a sekundární hyperaldosteronismus), průjmy, tumory GIT produkující gastrin, VIP, ileostomie, střevní píštěle, vilózní adenom tlustého střeva
  3. ztráty renální - hyperaldosteronismus (primární či sekundární), diuretika, tubulopatie (Bartterův syndrom, Gitelmanův, Liddlův), glukokortikoidy (přes své mineralokortikoidní účinky), tubulotoxické léky (aminoglykosidy, amfotericin B, cisplatina)
  4. přesuny K z ECT do buněk – alkalóza, inzulin, zvýšený tonus SY, beta-sympatomimetika, teofylin, kofein
- klinický obraz:
  - může být asymptomatická
  - nauzea, vomitus, únava, slabost, zácpa
  - u těžší až rhabdomyolýza, vzestupná paralýza a respirační insuficience, paralytický ileus
  - arytmie: na EKG ST deprese, oploštění T vlny, prodloužení PQ intervalu až zástava srdce v diastole
- léčba:
  - u mírných perorální KCl, popř. zvýšit příjem K v dietě, přidat K šetřící diuretika
  - u těžších: podávání KCl iv. (do CŽK – do PŽK by vznikaly flebitidy), max rychlost o 20 mmol/l/hod (u rychlého podání hrozí arytmie až zástava srdce)

Hyperkalemie

- zvýšení sérové koncentrace K nad 5 mmol/l
- pseudohyperkalemie = vzniká chybou při odběru krve, hyperkalemie je způsobená hemolýzou odebraného vzorku krve
- příčiny pravé hyperkalemie:
  1. CHRI – při poklesu fce ledvin pod 25%
  2. léky – kalium šetřící diuretika, ACEi, beta-blokátory, NSAID, heparin (omezuje výdej aldosteronu), cyklosporin, trimetoprim
  3. hypoaldosteronismus, Addisonova choroba
  4. vzácně tubulární syndromy – Gordonův syndrom
  5. katabolismus – rhabdomyolýza, rozpad nádoru
  6. přesuny z buňky - acidóza, deficit inzulinu, hyperosmolarita ECT
- klinický obraz:
  - asymptomaticky
  - slabost, únava, parestezie, motorická paralýza, kvadruplegie
  - EKG: hrotnaté T, rozšíření QRS, snížení amplitudy P vlny, prodloužení PQ intervalu (může vést až k idiovntrikulárnímu rytmu), hrozí asystolie nebo komorové arytmie
- léčba:
  1. snížit celkové množství K v organismu
     - kličková diuretika (40-120 mg furosemidu iv.) – účinnost jen při zachované diuréze, u P s CHRI a oligurií nefunkční
     - dialýza – u P s CHRI s oligurií
     - pryskyřice vyvazující K
       - kalcium polystyren sulfát nebo natrium polystyren sulfát
       - z pryskyřice se ve střevě uvolní Na nebo Ca a naváže se na ně K, K odchází stolicí ve vazbě na pryskyřici
       - nevýhody: účinek až za 1-2 dny, vyvolávají zácpu, nesmí se podávat dlouhodobě (nekrozy tlustého střeva)
     - další opatření: snížit přísun K v dietě, vysadit K šetřící diuretika
  2. snížit sérové kalium, respektive snížit toxicitu K
     - kalcium chlorid, kalcium glukonát - antagonizují toxický účinek K na kardiomyocyty, ale K v séru nesnižují
     - inzulin s glukozou
       - inzulin stimuluje vstup K do buněk (nutno s glukozou jako prevence hypoglykemie)
       - 15 j krátkodobého inzulinu v 100 ml 20% glukozy, účinek za 30 min
       - 40%glukoza – podávat jen do CŽK
     - alkalizace (8,4%infuzio natrii hydrogenkarbonatis) – alkalóza stimuluje vstup K do buněk, jen u P s acidózou
     - beta-sympatomimetika
       - způsobují vstup K do buněk přímo a taky nepřímo přes zvýšeno sekreci inzulinu
       - zvyšují ztráty K přes aktivaci RAA systému

- efekt krátkodobý, příliš se v praxi nevyužívá, ale vhodné u P s CHRI, než bude dostupná dialýza, navíc P s CHRI je převodněný, nemůžeme mu podávat infuze

VÁPNÍK

- 40% Ca je vázáno na albumin → celková kalcemie je závislá také na albuminemii, fyziologický význam má jen ionizované Ca
- Při alkalóze se zvyšuje vazba Ca na albumin, čímž klesá ionizovaný Ca, u acidózy naopak
- hladina regulována pomocí PTH, vit D a kalcitoninu
- PTH
  - z příštítných tělísek
  - stimul pro jeho vyplavení – hypoCa, hyperfosfatemie, katecholaminy
  - aktivuje vit D (1-α-hydroxylasa v ledvině), stimuluje resorpci kosti, zvyšuje resorpci Ca v ledvině a naopak stimuluje exkreci fosfátů v ledvině, zvyšuje absorpci Ca ve střevě (i nepřímo pomocí aktivace vit D)
- kalcitriol = vit D3
  - stimulace: hypoCa, hypofosfatemie, PTH
  - aktivován na aktivní formu hydroxylací v ledvině a v játrech
  - zvyšuje resorpci Ca a fosfátů ve střevech i ledvině, novotvorba kosti při fyziologických koncentracích, při vyšších koncentracích resorpce kosti
- kalcitonin
  - z parafolikulárních C-buněk štítné žlázy
  - uvolňován při vysoké hladině Ca
  - snižuje hladinu Ca – novotvorba kosti, snížená resorpce ve střevě, zvýšená exkrece Ca a fosfátů

Hyperkalcemie

- vzestup sérové koncentrace ionizovaného kalcia nad 2,6 mmnol/l
- pseudohyperkalcemie = vzestup celkového Ca při normální hladině ionizovaného Ca
- příčiny: zvýšená absorpce ve střevě, zvýšené uvolňování z kostí, snížená renální exkrece či kombinace
  1. hyperCa závislá na PTH
     - primární hyperparatyreóza – obvykle asymptomatická, vyšší, život ohrožující kalcemie (nad 3,25 mmol/l) spojeny spíš s malignitou
     - sekundární hyperparatyreoza
       - zvýšená sekrece PTH v reakci na hypokalcemii:
         - → u CHRI – jednak snížená tvorba vit D v ledvině, jednak snížená exkrece fosfátů v ledvině → hyperfosfatemie, součin fosfátů a Ca v plazmě je konstantní, když se zvýší fosfáty, klesá Ca a naopak
         - → hypovitaminoza D – malnutrice, malabsorpce tuků (nevstřebávají se ani vitaminy rozp. v tucích), renální nebo jaterní dysfunkce – nedochází k aktivaci na aktivní vit D3
         - → akutní pankreatitida – Ca se váže na MK a vznikají vápenatá mýdla
         - → osteoblastické metastázy – Ca se ukládá do kostí
       - sekundární hyperparatyreoza je tedy spojena primárně s hypoCa!
       - k hyperCa dojde u P po transplantaci ledviny, kdy nová ledvina tvoří vit D, ale příštítná tělíska stále tvoří hodně PTH
     - terciální hyperparatyreoza – na pokladě sekundární hyperparatyreozy dojde hyperplazii příštítných tělísek, produkce PTH se stane autonomní → hyperkalcemie
     - familiární hyperparatyreoza – MEN I, MEN II
     - FHH = familiární hypokalciurická hyperkalcemie po mutaci kalciového receptoru, tato mutace způsobí nedostatečné tlumení sekrece PTH z příštítných tělísek
  2. hyperCa nezávislá na PTH
     - hyperkalcemie u malignit
       - zvýšená resorpce kosti – mnohočetný myelom
       - tvorba PTHrp (= PTH related peptid) nádorem
       - tvorba kalcitriolu - lymfomy
     - intoxikace vitaminem D
     - sarkoidóza – nadprodukce kalcitriolu
     - léky – thiazidy, vysoké dávky vit A, teriparatid (analog PTH)
     - milk-alkali syndrom – u P se žaludečním vředem při zvýšeném příjmu mléka a alkálií
     - imobilizace – Ca se uvolňuje z kostí
     - parenterální výživa, akromegalie, hypertyreóza, feochromocytom (katecholaminy zvyšují sekreci PTH)
- klinický obraz:
  - mírná – asymptomatická, nebo únava, deprese, zácpa

- kost – nedostatečně kalcifikovaná, projasnění na RTG, spontánní fraktury
- snížená neurosvalová dráždivost – svalová slabost, zácpa
- hyperkalciurie → urolitiáza, osmotická diuréza → polyurie, dehydratace, polydypsie
- zkrácení QT intervalu, arytmie
- arteriální hypertenze z periferní vazokonstrikce
- zvýšená srdeční kontraktilita
- GIT příznaky – pankreatitida, cholecystolitiaza
- neurologické příznaky (letargie, zmatenost až koma), křeče vzácné
- Ca nad 3,75 mmol/l → hyperkalcemická krize = život ohrožující stav, hrozí zástava srdce v systole

- léčba:
  - u P s mírnou hyperCa (do 3) není léčba nutná, dokonce ani u P s déletrvající hyperCa do 3,5 mmnol/l
  - rehydratace –důležitá proto, že osmotická diuréza při hyperkalcemii způsobí hypovolemii, čímž se sníží vylučování Ca ledvinami a zvyšuje se koncentrace Ca v séru
  - parenterální aplikace kalcitoninu (parenterálně proto, že kalcitonin je bílkovina) – krátkodobý efekt, rychle vzniká tolerance, od kalcitoninu se proto upouští
  - bisfosfonáty – tlumí resorpci kosti
  - glukokortikoidy (prednison) – inhibují tvorbu vit D, zvyšují kalciurii
  - u těžké formy nereagující na léčbu - hemodialýza

Hypokalcemie

- pokles sérového kalcia pod 2,1 mmol/l
- příčiny:
  1. primární hypoparatyreóza
     - paratyreoidektomie, tyreoidektomie
     - poškození ionizujícím zářením při terapii hyperfunkční ŠŽ
     - AI polyglandulární syndrom
     - DiGeorgův syndrom – hypoplazie thymu a příštítných tělísek, anomálie srdce a oblouku aorty

(ze sekundárních hypoparatyreoz vede k hypokalcemii jen deplece Mg, protože Mg je nutná pro sekreci PTH, ostatní sekundární hypoparatyreozy jsou způsobeny hyperkalcemií)

  2. sekundární hyperparatyreóza
  3. pseudohyperparatyreoza – rezistence receptorů pro PTH → PTH zvýšeno, ale Ca nízké
  4. léky
     - inhibitory kostní resorpce (kalcitonin, bisfosfonáty)
     - kalciové chelátory – např. fosfáty
     - cinacelcet – aktivátor kalciového receptoru (ten je fyziologicky aktivován vápníkem, jeho aktivace tedy vede k tlumení sekrece PTH)
     - foscarnet – antivirotikum tvořící komplexy s Ca
- klinický obraz:
  - zvýšená neurosvalová dráždivost = tetanie (způsobuje ji hypoCa, hypoMg, alkalóza, hyperNa a hyperK)
    - mírné projevy – parestezie
    - těžké projevy – laryngospasmus, křeče fokální až generalizované
  - hypotenze, snížená srdeční kontraktilita
  - prodloužení QT intervalu, hrotnaté T, vzácně arytmie
  - psychické změny – úzkost, deprese
- dif dg:
  - PTH snížené u hypoparatyreozy, u hypoMg
  - PTH zvýšené u CHRI, hypovitaminoze D, pseudohyperparatyreozy
  - fosfáty snížené u deficitu vit D
  - fosfáty zvýšené u sekundární hyperparatyreozy
- léčba:
  - akutně vzniklé, závažné hypokalcemie s křečemi – kalcium glukonát iv. (1-2 g 10% roztoku, kapat 15 min)
  - mírnější formy – vit D a Ca perorálně
  - pokud přítomna i hypomagnesemie – magnesiumm sulfát (1-2 g 10% roztoku, kapat 15 min)
  - u P s CHRI – aktivní formy vit D

Hyperfosfatemie

- ledviny mají velkou schopnost vyloučit fosfáty

- pseudohyperfosfatemie – vzniká interferencí s analytickými metodami, při hyperlipidemii, hyperglobulinemii, hyperbilirubinemii a hemolýze
- příčiny:
  1. akutní nebo chronická **renální insuficience**
  2. uvolnění fosfátů z rozpadajících se buněk
     - **tumor lysis syndrome** – syndrom z rozpadu nádorových buněk, vzniká po chemoterapii, krom fosfátů se do krve dostává i K a kys močová (hrozí ASL)
     - rhabdomyolýza – také hrozí ASL (toxicita Mb na buňky PT)
  3. zvýšená tubulární resorpce fosfátů v PT – **hypoparatyreoza**
  4. léky – laxativa obsahující fosfáty, bisfosfonáty, vit D, liposomální amfotericin B
- léčba:
  - u P s renálním selháním – hemodialýza, u CHRI navíc omezit fosfáty v dietě, vazače fosfátů
  - u P s normální fcí ledvin – fyziologický roztok – prosté naředění

Hypofosfatemie

- pseudohypofosfatemie – u P s paraproteinemií interferuje paraprotein s fosfáty při analytickém stanovení
- příčiny:
  1. redistribuce z ECT do ICT
     - hyperalimentace = intenzivní enterální a parenterální výživa vede k zvýšené inzulinemii, při glykolýze se uvolňují fosfáty do krve a jsou vyloučeny ledvinami, dochází tedy k depleci fosfátů v organismu
     - akutní respirační alkalóza – při alkaloze vystupuje H+ z buněk, zvyšuje se pH v buňce, což stimuluje glykolýzu
     - syndrom „hladové kosti“ – po paratyreidektomii vymizí vliv PTH na kost, která je osteopenická, hypomineralizovaná, převáží vliv kalcitoninu a ukládají se fosfáty a Ca do osteopenické kosti
  2. snížená absorpce ve střevě
     - nedostatečný příjem v dietě – vzácné, musí jít o kombinaci více faktorů
     - antacida s Al nebo Mg – interakce s fosfáty, nevstřebávají se
     - průjmy, hlavně steatorea
     - **deficit vit D** nebo rezistence tkání na vit D
  3. zvýšená renální exkrece
     - **hyperparatyreoza** (primární, sekundární i terciální)
     - deficit vit D nebo rezistence na vit D
     - osmotická diuréza
     - Fanconiho syndrom - tubulopatie
  4. refeeding syndrom – po dlouhodobém hladovění a následné realimentaci, při hladovění se stimuluje glykolýza, katabolismus proteinů a lipolýza (u katabolismu se uvolňují fosfáty, K, Mg do krve, následně se vyloučí a dojde k jejich depleci), po příjmu potravy se aktivuje anabolismus, při kterém se tyto minerály ukládají do buněk → snížení jejich sérových koncentrací
- klinický obraz:
  - symptomatická je jen těžká hypofosfatemie pod 0,3 mmol/l
  - hypofosfatemie → ↑vit D → kostní resorpce → hypokalcemie, hyperkalciurie (→ urolitiíza), osteomalacie
  - encefalopatie – parestezie, zmatenost, křeče
  - svalová slabost, srdeční selhání, slabost dýchacích svalů, dysfagie, ileus
  - proximální myopatie až rhabdomyolýza, hemolýza
- dif dg: pomocí frakční exkrece fosfátů (podíl iontů, který se dostane do definitivní moči z celého profiltrovaného množství)
  - nízká frakční exkrece (pod 5%) → redistribuce fosfátů do buněk nebo ztráty extrarenální
  - vyšší frakční exkrece (nad 5%) → renální příčiny
- léčba:
  - u P s deficitem vit D → suplemetace vit D
  - u symptomatických P → suplementace fosfátů (kalium hydrogenfosfát)

Hypomagnesemie

- jedna z nejčastějších elektrolytových poruch, je poddiagnostikovaná
- příčiny:
  1. střevní
     - malabsorpce
     - chronické průjmy
     - akutní pankreatitida

- abúzus alkoholu
- zvýšený denní příjem fosfátů – s Mg interferují, nevstřebává se ani jedno
- dlouhodobé odsávání z NGS

2. renální
   - léčba **diuretiky** – nejčastěji, kličková i thiazidová
   - u DM – zvýšená exkrece fosfátů, která je způsobena glykosurií
   - deplece fosfátů y hyperkalcurie
   - nefrotoxické léky
   - vrozené tubuloptie – Bartterův a Gitelmanův syndrom

- klinický obraz (podobný hypokalcemii):
  - ataxie, svalová slabost, křeče, pozitivní Chvostkův a Trousseaův příznak
  - u těžké hrozí život ohrožující arytmie typu torsaides de pointes
  - často současně s hypokalemií a hypokalcemií (deplece Mg vede ke sníženému vylučování PTH)
- dif dg: pomocí frakční exkrece Mg, podobně jako u fosfátů
- léčba:
  - asymptomatická mírná – perorální substituce
  - těžká symptomatická – magnesium sulfát iv.
  - amilorid = K šetřící diuretikum, snižuje močové ztráty Mg

<u>Hypermagnesemie</u>

- Mg se volně vylučuje do moči → hypermagnesemie vzácně
- vzniká jen při podávání vysokých dávek Mg (např při preeklampsii) nebo u P se sníženou fcí ledvin
- klinický obraz: asymptomatická, nebo parestezie, svalová slabost až bradykardie, hypotenze a útlum dech centra
- léčba: u P s útlumem dech centra – kalcium glukonát iv., u P se selháním ledvin hemodialýza

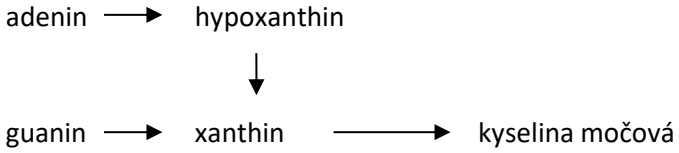
88. Poruchy metabolismu purinů, dna a ostatní krystaly indukované artropatie

Puriny a jejich metabolismus

- puriny a pyrimidiny jsou heterocykly, které jsou součástí nukleotidů (resp. NK)
- mezi **puriny** patří: **adenin, guanin**
- vylučovány jsou močí

a) prekurzorem pro syntézu je **ribóza-5´-fosfát**

b) degradace: (**enzym xantinoxidáza** – zajišťuje jak přeměnu hypoxantinu na xantin tak i xantinu na kys. moč.)



Poruchy metabolismu purinů

- mohou být jak na úrovni **syntézy**, tak na úrovni **degradace**

a) Poruchy syntézy purinů = dědičné enzymopatie (vzácné)

1. Zvýšená aktivita PRPP syntázy (zajišťuje fosforylaci ribóza-5´-fosfátu na fosforibosyl-difosfát)

X-vázané onemocnění

↑ aktivita PRPP → ↑ tvorba purinů de novo, což provází i nutnost jejich ↑ degradace → ↑koncentrace **kys. močové → sekundární dna**

2. Deficit adenylo-sukcinát-lyázy (enzym uplatňující se v syntéze purinů)

nedostatek adenylosukcinátlyázy → hromadění adenylosukcinázy a nedostatek purinů →

typ I = psychomotorická retardace a epilepsie

typ II = svalová hypotonie, křeče, autismus

terapie: substituce adeninem + alopurinol (blokací xantinoxidázy se snižuje degradace purinů)

b) Poruchy degradace purinů

1. Deficit xantinoxidázy

AR dědičné

- kys. močová je nahrazena xantinem a hypoxantinem → xantinurie → xantinové kameny

→ jedná se o **benigní onemocnění**, doporučuje se snížit příjem purinů ve stravě (např. v mase, luštěninách)

2. Deficit adenosindeaminázy

AR nebo X-vázané

- hromadí se adenosin (mimo jiné v lymfocytech) a adenin → vznikají močové konkrementy, je výrazná lymfopenie

→ rozvíjí se SCID → časté infekce

terapie: transplantace KD + substituce adenosindeaminázy

c) Poruchy šetřící cesty

1. Lesh-Nyhanův sy – NEJČASTĚJŠÍ enzymopatie z výše uvedených – postihuje DĚTI

- X-vázaný nedostatek nebo defekt enzymu zajišťujícího **regeneraci nukleotidů** z purinových bazí → proto je zapotřebí zvýšená syntéza purinů → zvýšený katabolismus purinů → důsledkem je hyperurikémie → **urátové konkrementy**

klinický obraz: nejprve viditelné krystaly v pomočené plínce → později psychomotorická retardace, křeče, zvracení, sebepoškozování + dnavé záchvaty v dětství a urátová nefropatie v dětství → umírají kolem puberty

terapie: alopurinol + nízkopurinová dieta + zvýšený pitný režim

1. Hyperurikémie a dna

Hyperurikémie = ↑konc. kys. močové v krvi

- kys. močová je jednak **konečným produktem metabolismu purinů** a jednak pochází **z potravy** (hl. maso, vnitřnosti)
- kys. močová je **nerozpustná** **slabá kys.**, která má **antioxidační charakter**, dostává se do glomerulárního filtrátu, ale z **90% se resorbuje zpět**

- hyperurikémii dělíme na:
  1. **Primární** = NEMÁ jednoznačně známou příčinu
  2. **Sekundární** = MÁ jednoznačně známou příčinu

- k hyperurikémii dochází při:
  a) zvýšeném katabolismu nukleotidů
     1. **cytostatické léčbě** – rozpad nádorových bb. včetně jejich DNA
     2. **myeloproliferativní, lymfoproliferativní onemocnění a karcinomy**
     3. **těžké katabolické stavy**
  b) sníženém vylučování kys. močové
     1. **renální insuficience**
     2. **vlivem thiazidových diuretik!**
  c) nadměrným příjmem purinů v potravě
     1. **z masa, vnitřností, luštěnin**, ale RF je i **alkohol, fruktóza**

- kys. močová se lépe vylučuje v alkalickém prostředí – proto se při léčbě **urolitiázy** (způsobena uráty = soli kys. močové) se **moč uměle alkalizuje**
- hyperurikémie často doprovází **metabolický sy**

Dna (pakostnice) = nejčastější krystaly indukovaná artropatie

Definice

- dna je klinickou manifestací **hyperurikémie**

= je to metabolicky podmíněné chronické zánětlivé onemocnění způsobené **poruchou metabolismu purinů** → způsobující hyperurikémii → vedoucí k ukládání krystalů **natrium-urátu** do kloubů → vedoucí k **aseptické artritidě**

Epidemiologie

- 2x častěji jsou postiženi muži, postihuje cca 1 % populace (CAVE! Hyperurikémie u 15% populace!), incidence stoupá s věkem
- prevalence dlouhodobě roste = dává se to do souvislosti s nevhodnými stravovacími návyky a se ↑příjmem alkoholu
- častý výskyt s metabolickým sy (nebo s jeho jednotlivými nosologickými jednotkami, které jej tvoří)

Klasifikace

dělíme na:
1. **Primární (idiopatická) (90%)**
   - příčina není známa
2. **Sekundární**
   - hyperurikémie je důsledkem jiného onemocnění (popř. léčby tohoto onemocnění) viz výše

Patofyziologie

- hyperurikémie vede k → tvorbě **mikrokrystalků kys. močové** → ty jsou **fagocytovány leukocyty** a tím se **aktivuje zánět** → fagocyt není schopen je rozložit → rozpadá se a tím se uvolňuje množství **hydrolytických enzymů**
- dnavý záchvat: vzniká když se **mikrotofy** (nahromaděné krystalky urátu v kloubech) **rozpadnou** (např. traumatem) → vzniká **akutní aseptický zánět kloubu**
- krystalky kys. močové se lépe tvoří v chladu, proto snáze vznikají **v akrech**

Klinický obraz – 4 stádia

1. asymptomatické = **pouze hyperurikémie**

2. akutní stádium: **Dnavý záchvat =** intenzivní bolestivý zánět 1 či více kl. = oteklý, zarudlý, kůže napjatá a lesklá
- nejčastěji MTP kl. palce a kloubů DKK (nárty, kotníky, kolena), ale může i jiné kl.
- často vzniká přes noc a trvá několik dní
- nejčastěji tedy jako mono- či oligoartritida

3. interkritické období: - P záchvat odezněl → ale u většiny nastane do 1 roku znovu (u menšiny je jen 1 záchvat za život) → to kdy ho dostane je nepředvídatelné, P to však může ovlivnit dietou, abstinencí alk. a farmakoterapií

4. chronické stádium (do něj přejde jen menšina P): **= chronický zánět v kl.**, který je střídán **dnavými záchvaty** → vzniká **destrukce** a **deformace kl**. (kvůli chron. synovitidě)
- u 1/3 P nalézáme **dnavé tofy** (v kl., na ušním boltci) = krystalky natrium-urátu

Komplikace

Postižení **LEDVIN:**
1. urátová urolitiáza
2. intersticiální nefritida (usazením krystalů v intesrsticiu) ← ta je v pohodě, k ledvinnému selhání nedochází
3. ATN = akutní tubulární nekróza (např. při tu-lysis-sy) ← ta není v pohodě, vede k ledvinnému selhání a k vysoké mortalitě

- Dna se často vyskytuje s obezitou, AH, DM, dyslipidemií = tedy častý výskyt s metabolickým sy

Diagnostika

absolutní průkaz dny = **PRŮKAZ KRYSTALŮ natrium-urátu z punkce** (kolenního) **kloubu** (v polarizačním mikroskopu)
- jinak pro dg. svědčí splnění klinických kritérií (viz str. 706) a nález hyperurikémie

Laboratoř: **hyperurikémie** (u 90 % P během dnavého záchvatu) u mužů > 420 µmol/l; u žen > 360 µmol/l
↑CRP

punkce výpotku – zánětlivý (obsahuje leukocyty s převahou neutrofilů) a někdy ty zmíněné krystaly
RTG – průkazný u chron. dny (deformity, tofy), **MRI**, **USG**

Terapie

dnavý záchvat => cíl co nejdřív ukončit zánět + omezit bolest:
LV1: NSAID (indometacin, diklofenak) → při KI → **LV2: kolchicin** (NÚ: průjmy) → alternativou jsou **KS p.o.** nebo **intraartikulárně** (ty můžeme podat jen u jisté dg. dnavé artritidy, u infekční artritidy by to mělo pro kloub velmi špatný následek)
- neužíval-li P dosud alopurinol, tak jej v akutní fázi NENASAZUJEME, užíval-li jej, tak v terapii POKRAČUJEME

interkritické období => cíl snížit hladinu kys. močové pod 360µmol/l a u P s dnavými tofy dokonce pod 300µmol/l
a) dietní opatření = omezit maso, masné výrobky, vnitřnosti, luštěniny, alkohol, fruktózu (glukózo-fruktózové sirupy)
b) LV1:alopurinol → nestačí-li → **LV2:febuxostat** = inhibují xanthinoxidázu
c) urikosurika = **probenecid, benzbromaron, lesinurad** (ten vždy v kombinaci s výše uvedenými)
d) prevence tu-lysis-sy či terapie chronické tofózní dny = **resburikáza** = enzym metabolizující kys. močovou na allantoin (zvířata ho mají přirozeně, my ne)

chronická tofózní dna => cíl potlačit zánět a omezit akutní ataky
- malé dávky NSAID či KS
- v nepříznivých lokalizacích odstranění tofů chirurgicky

Nemoc z ukládání kalcium-pyrofosfát-dihydrátu = 2. nejčastěji krystaly-indukovaná artropatie

= ukládání CaPPD do vazů, hyalinních chrupavek a kl. → vznik kalcifikací viditelných na RTG

KO: 1. může **připomínat akutní dnavý záchvat**, ale nepostihuje to I. MTP, nýbrž spíš KOLENO a KYČEL!
2. může **připomínat RA s ranní ztuhlostí**

Dg.: nejdůležitější je průkaz CaPPD krystalů z punktátu v polarizačním mikroskopu

T: Příčina neznámá = nemáme kauzální terapii = pouze symptomatická (analgetika, NSAID, event. KS)

89. Podvýživa, poruchy z nedostatku vitaminů a stopových prvků

1. Podvýživa

Definice

Podvýživa je stav výživy způsobený nedostatkem **energie** a **jednotlivých nutrientů** – **makro** (sacharidy, proteiny, lipidy) a případně i **mikro** (vitamíny, minerály, stopové prvky). Tento deficit vede k **negativnímu účinku** na **tkáně** (váhový úbytek, svalové atrofie, otok) a **jejich fci** (svalová slabost, zhoršené dýchání, imunodeficit), což zhoršuje **celkový klinický** stav, zvyšuje **riziko komplikací, prodlužuje hospitalizaci, snižuje kvalitu života** a tím zvyšuje i celkovou **morbiditu** a **mortalitu** a **náklady na léčbu**.

Selektivní nedostatek nutrientů (př. bílkovin, vitaminů či stopových prvků) označujeme jako **karenci.**

Epidemiologie

- v ČR je podvýživa problémem především **hospitalizovaných P**, u nichž prodlužuje hospitalizaci a zvyšuje náklady na léčbu. V ambulantní terapii se týká malnutrice zejména **onkologických** a **některých gastroenterologických P**.

Základní klasifikace

1. Prosté hladovění (Marasmus) = energetická malnutrice = nedostatek příjmu potravy bez převažujícího nedostatku proteinů
př. **starší, alkoholici, bezdomovci, mentální anorexie, P s onemocněním GIT, onkologičtí P** – např. s ORL tumory**)**
→ charakterizováno **postupným symetrickým** úbytkem hm. (kvůli atrofii všech tkání – tukové, svalové, kostní atd.)
→ až do stavu **kachexie**

2. Stresové hladovění (Kwashiorkorový typ) = proteinová malnutrice = vystupňovaný katabolismus při SIRS
- je **mnohem závažnější** (nezbytná je prevence!)
patofyziologie: SIRS vede k → rychlému odbourávání vlastních **bílkovin** (ztráta svalové hmoty o cca 0,5 – 1 kg/den!), zatímco tukové zásoby zůstávají značně zachovány → **hypoproteinémii** → **otoky** (mohou zakrývat podvýživu)
př. P v **kritickém stavu** (někdy v kombinaci se ztrátami bílkovin – močí, GITem, ranami, popáleninami), s **polytraumaty**, s **metabolickým rozvratem**, např. i P s těžkou hemoragickou pankreatitidou
KO: vzedmuté břicho, s ascitem

3. Proteino-energetická malnutrice = kombinace předchozích – tzn. jak zvýšený katabolismus, tak snížený příjem
- asi **nejčastější** typ malnutrice v nemocnicích
př. **starší člověk,** který je v **energetické malnutrici** a dostane ještě **zápal plic** → ↑cytokinů → proteokatabolismus

Etiologie

1. Snížený perorální příjem = anorexie, demence, mentální anorexie, poruchy polykání, poruchy vědomí (př. po CMP), ORL nádory, ca jícnu, stomatologické problémy, psychické choroby (deprese, úzkosti), bolest, chudoba, omezená sebeobsluha, (autismus)
2. Maldigesce = stp. gastrektomii, insuficience pankreatu, nemoci žlučníku a žlučových cest, intolerance laktózy
3. Malabsorpce = IBD, sy krátkého střeva, postradiační enterokolitida, střevní píštěle, celiakie
4. Metabolické poruchy = jaterní insuficience, renální insuficience, kardiální insuficience, respirační insuficience
5. ↑eneregetické nároky + ↑ztráty = SIRS, infekce, sepse, OP, polytraumata, onko onemocnění, endokrinopatie, CHOPN

Klinický obraz

Morfologické změny: ↓hm., atrofie svalů, otoky, kožní defekty a vypadávání vlasů, kachexie
Funkční změny: svalová slabost, neuropatie, psychické poruchy, orgánové dysfunkce, imunodeficit, anémie

Komplikace

1. Svalová slabost → pády → často současná osteoporóza → nízkotraumatické zlomeniny
2. ↓práce dýchacích svalů → hypoventilace → ↑riziko bronchopneumonie, prodloužení doby UPV
3. deplece bílkovin → otoky, deplece transportních bílkovin, deplece lipoproteinů → plicní edém
4. pokles imunity → ↑riziko infekcí, zhoršené hojení ran a dekubitů
5. orgánové komplikace → hepatopatie, kardiomyopatie, pankreatopatie, hypothyreóza, porucha krvetvorby a

střevní sliznice
6. Zhoršené hojení ran a dekubitů → prodloužení hospitalizace a imobilizace → ↑riziko infekce a jiných komplikací

Diagnostika

1. Anamnéza **– Nechtěný úbytek hm. (více jak 5 % výchozí hm. za 1M, více jak 10 % za 6M)**
- charakter stolice (ptáme se jak často musí vyprazdňovat stomický sáček)

2. Fyzikální vyš: - výška + váha + BMI na začátku hospitalizace a v průběhu hospitalizace
- zpomalené **PM tempo**
- neschopen si **odkašlat** (nemají sílu) – někdy u zahleněných P voláme plicaře, aby provedl BAL
- popsat všechny **rány, dekubity** (ideálně fotodokumentace) – na II. IK existují sestřičky, které jsou specialistky na terapii dekubitů

3. nutriční screening (hodnotí se např. BMI, zda P v poslední době zhubl, zda méně jedl, zda má vážné onemocnění) a **anatropometrické parametry**

4. vyšetření nutričním terapeutem a **sestavení nutričního plánu**

5. Laboratoř (s-albumin (pod 30 g/l patol., poločas 21 dnů), s-prealbumin (časný marker stavu výživy), transferin, KO + diff., TSH) a **nutriční index** (např. orosomukoid x CRP / albumin x ----------)

6. fční testy (hand-grip test, spirometrické vyš.)

Vědět – denní potřeba energie u stabilizovaného P

25 – 30 kcal/kg tělesné hm/za den (u nestabilizovaného cca 35 – 40 kcal/kg/den)
(voda cca 2,0 – 3,0l/den; proteiny 0,8 – 1,5 g/kg hm., Glc 2 – 6 g/kg hm.) (15 % proteiny, 30 % lipidy, 55 % sacharidy)

Ditení systém: 0-tekutá; 1-kašovitá; 2-šetřící; 3-racionální; 4-omezení tuků; 4S-přísné omezení tuků; 5-omezení zbytků; 6-nízkoproteinová...existují i další jako: dysfagická (např. u P po CMP, na geriatrii) = rozmixuje se strava do konzistence homogenního pyré

Terapie

- důležitá je **PREVENCE** (vyživit již podvyživeného je mnohem těžší) → 1. sledovat kolik toho P sní, individualizace stravy dle preference, úprava konzistence, asistence s jídlem (nutriční terapeuti) → **2. enterální výživa: a) sipping** (nutridrinky) (tzv. ONS = Orálně Nutrční Suplementa) → není-li P schopen plně přijímat p.o. → **b) NGS/NJS** (max. 6 – 8 týdnů) → je-li potřeba delší enterální výživa = **nad 6 týd.** → **PEG** (perkutánní endoskopická gastrostomie) → **PEJ** (perkutánní endoskopická jejunostomie) ← do ní lze stravu pouze **kontinuálně** → **3. parenterální výživa** dnes většinou systémem all-in-one přes periferní/centrální kanylu (dříve multi-bottle systém), dnes i **domácí parenterální výživa** (cca 500 P v ČR) pomocí centrálních katetrů: ***Broviacova katetru*** (přes kožní tunel do v. subclavia z ní do PS), ***venózního portu*** do ní se píchá **Huberovou jehlou** (jehla v pravém úhlu), ***PICC*** = z periferie zavedené centrální katetry

KI enterální výživy: NPB, střevní píštěle, krvácení do GIT, střevní neprůchodnost
Komplikace parenterální výživy: **mechanické** (změna polohy, okluze (trombotická/netrombotická), **trombotické, infekce**

2. Poruchy z nedostatku vitaminů

Obecné příčiny hypovitaminózy:

1. Nedostatek v potravě (u nás hlavně vit. D)

2. Porucha vstřebávání:
- **a) obstrukce žlučových cest**
- **b) malabsorbční sy** (př. nádorové stavy)
- **c) střevní záněty – celiakie, Crohn**
- **d) pankreatická insuficience**
- **e) porucha tvorby vnitřního faktoru**

3. Zvýšená potřeba:
- **a) těhotenství**
- **b) období růstu**
- **c) nádorová onemocnění**

4. Nedostatečná endogenní tvorba – při dysmikrobii či nedostatku UV

5. Porucha metabolismu (vrozená či získaná = **ledvinné selhání**) na úrovni skladování, transportu nebo přeměny do aktivní formy (př. defekt hydroxylace 25-hydroxycholekalciferolu na 1,25-dihydroxycholekalciferol

v ledvině)

6. Farmakologicky navozená – ATB dysmikrobie, warfarin

- vit. rozpust. v tucích (A,D,E,K), vit. rozpust. ve vodě (B_1, B_2, B_6, B_{12}, C, kys. listová, kys. nikotinová)

1. Vit. A → syntéza očního purpuru

a) šeroslepost

b) keratinizace epitelu → rohovka = xerophtalmie; respirační epitel = ↑ riziko bronchopneumonie; urotel = ↑riziko urolitiázy

2. Vit. D → regulace kalcium-fosfátového metabolismu; imunomodulační účinek

příčiny: nedostatek v potravě, nedostatek UV, porucha vstřebávání (viz výše), vrozený deficit 1-αhydroxylázy, jaterní/renální insuficience

a) rachitis – v dětství: porucha vývoje kostí → deformity kostí (rachitický růženec žeber, změna tvaru tibie) + otevřená fontanela

b) osteomalacie – v dospělosti: defekt mineralizace kostí → **patologické fraktury**

3. Vit. E → antioxidační účinek

a) anémie – u novorozenců

b) neuropatie – u dospělých: parestezie, poruchy reflexů, poruchy vizu/čití

4. Vit. K → f. II, VII, IX, X, protein C a S

příčiny: dysmikrobie, porucha vstřebávání, warfarin

a) koagulopatie

5. Vit. B1 (thiamin) → nezbytný pro dekarboxylaci α-ketokyselin

- deficit u **alkoholiků**, u **septických stavů**, u **dialyzovaných P**

BERI-BERI: **a) vlhká** forma **= kardiovaskulární: KMP, SS**

b) suchá forma **= polyneuropatie:** parestezie, hyporeflexie

c) mozková forma = **Wernickeův-Korsakoffův sy**: nystagmus, diplopie, cefalea, nespavost, ataxie…

deficity Vit. B2, B3, B6, B12 – se obecně projevují kožními změnami, ragády koutků, neuropatiemi

6. Vit. B2 (riboflavin) → součást flavinových enzymů → detoxikační děje

a) záněty DÚ, kůže

7. Vit. B3 (niacin) → součást NAD, NADP

a) pelagra: zažívací poruchy s průjmy a ↓hm., demence, dermatitidy

8. Vit. B6 (pyridoxin) → metabolismus AMK

a) defekty kůže, ragády koutků, neuropatie

9. Vit. B12 (kobalamin) a kys. listová → syntéza NK a u B12 i syntéza myelinu

příčiny: chronická gastritida typu A, gastrektomie, resekce distálního ilea

a) makrocytární anémie = megaloblastická, perniciózní anémie?

b) neurologické poruchy: parestezie, ataxie, hyporeflexie, psychóza, porucha sfinkterů

10. Vit. C → antioxidatn, syntéza kolagenu, vstřebávání Fe, imunomodulátor…

a) skorbut: petechie, krvácení z dásní, sufuze, ↑ náchylnost infekcí, kazivost zubů, nehtů, vlasů, anémie

3. Poruchy z nedostatku stopových prvků

1. Fe

příčiny: krvácení, menstruace, resekce žaludku, hyperchlorémie, nedostatek vit. C, deskvamace buněk

a) mikrocytární (hypochromní) anémie (hladina ferritinu je nízká – odráží tkáňové zásoby železa)

2. Cu

- anémie, neutropenie, osteoporóza

3. Selen

- deficit u P v kritickém stavu (plná substituce) ← dnes je tomu věnována značná pozornost

porucha antioxidačních mechanismů, svalová slabost

více viz. patfyz ot. č. 35 nebo Češka str. 312

Hodně stručně základy nutriční terapie – hodnoty pro stabilizované P: (více viz Češka od str. 313)

Voda: u stabilizovaného P – cca 2 000 - 3000 ml/den
- **více** u P se ztrátami ledvinami, kůží, GITem
- **méně** u P s kardiálním či renálním selháváním

Energie: bazální metabolismus = energie nezbytná pro udržení všech ZŽF – vypočítává se – u 75kg muže např. (hodně orientačně – jen pro představu) 7000 kJ/den, u ženy třeba 5 500kJ/den

Sacharidy: cca 40 – 60 %

Tuky: cca 25 – 40 %

Bílkoviny: cca 10 - 15 %, cca 1,0 – 1,2 g/kg hm. → poOP 1,3 – 1,5 g/kg → u sepse a katabolismu 1,5 – 2,0 g/kg

parenterální výživa: do PŽK – max. osmolarita 900mmol/l a max. 7 – 10 dní
do CŽK – obvykle osmolarita kolem 1200 mmol/l
PICC = Peripherally Inserted Central Catheter – stále více využívaný – lze až 6 měs.
- pod USG z žíly na paži do VCS
midline = to samé, ale jen do půlky cest – max. 3 měs

90. Hyperlipoproteinemie a dyslipoproteinémie (klasifikace, diagnostika, léčba)

Definice

- HLP a DLP představují velmi častou **skupinu metabolických onemocnění** charakterizovanou ↑lipidů a/nebo ↑lipoproteinů v plazmě anebo v případě DLP nevhodným – aterogenním složením lipidů v plazmě (↓HDL,↑TAG,↑malých denzních LDL částic)

- jsou významné zejména proto, protože představují jeden z nejvýznamnějších RF **KV onemocnění** ← a nejvýznamnějším z nich je **LDL-C** (a dále Lp (a) = lipoprotein a), LDL-C někteří autoři vlastně chápou jako jediný kauzální f. AS

Epidemiologie

- postihují nejméně **30 % dospělé populace** (u starších 60 let přes 50 %)

Kategorie KV rizika

- běžně používáme k odhadu KV rizika tabulku SCORE2, která ukazuje 10letou pravděpodobnost úmrtí na KV onemocnění
- existují modifikující faktory, které mohou riziko zvýšit: hladina triglyceridů, HDL, lipoproteinu (a), albuminurie, pozitivní RA časné manifestace ASKVO, sociální deprivace, psychiatrická onemocnění a stres, obezita, syndrom spánkové apnoe, fibrilace síni, CKD, hypertrofie levé komory, NASH, autoimunitní onemocnění
- u některých pacientů tabulku nepoužíváme, protože mají v anamnéze faktory, které je automaticky řadí do určité

Tab. 2. *Kategorie KV rizika (upraveno dle 1, 2)*

Velmi vysoké riziko	Vysoké riziko	Střední riziko	Nízké riziko
Klinicky prokázané ASKVO (IM, AP, koronární a arteriální revaskularizace, CMP a TIA a ICHDK) Zobrazovací metodou prokázané ASKVO více ***koronárních tepen se stenózou 2 velkých epikardiálních tepen > 50 %, nebo významné AS změny karotid detekované ultrasonograficky*** DM s orgánovým postižením anebo přítomnost nejméně 3 velkých RF ***Časně vzniklý DM1T s dobou trvání > 20 let*** CKD 4. a 5. stupně (eGFR < 0,5 ml/s/1,73 m²) Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE > 10 % ***FH s ASKVO nebo alespoň jedním dalším velkým RF***	Významné zvýšení izolovaného RF, zejména T-C > 8 mmol/l, LDL-C > 4,9 mmol/l nebo TK 180/110 mmHg ***Pacient s FH bez dalších velkých RF*** Pacient s DM bez orgánového poškození, s dobou ***trvání DM > 10 let nebo s dalším RF*** CKD 2. a 3. stupně (eGFR > 0,5 a < 1,0 ml/s/1,73 m²) Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE > 5 % a < 10 %	Mladší pacient (s DM1T do 35 let věku; DM2T do 50 let věku) s trváním DM < 10 let, bez dalších RF Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE > 1 % a < 5 %	Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE < 1 %

RF – rizikový faktor; ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; IM – infarkt myokardu; AP – angina pectoris; CMP – cévní mozková příhoda; TIA – tranzitorní ischemická ataka; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; RF – rizikový faktor; DM – diabetes mellitus; KV – kardiovaskulární; CKD – chronické onemocnění ledvin; FH – familiární hypercholesterolemie; T-C – celkový cholesterol

kategorie KV rizika

Normální hodnoty lipidů

celkový CH < 5 mmol/l

Tab. 3. *Cílové hladiny LDL-cholesterolu dle (1)*

Kategorie rizika	Cílová hladina LDL-cholesterolu (mmol/l)
Extrémně vysoké	1,0 mmol/l
Velmi vysoké	< 1,4 mmol/l a > 50 % ↓
Vysoké	< 1,8 mmol/l a > 50 % ↓
Střední	< 2,6 mmol/l
Nízké	< 3,0 mmol/l

LDL-C < 3 mmol/l
TAG < 1,7 mmol/l
HDL u ženy > 1,2 mmol/l
HDL u muže > 1,0 mmol/l
→ toto jsou také cílové hodnoty u osob s **nízkým KV rizikem** (= pod 5 % dle tabulek SCORE2)

Klasifikace

A) klasifikace dle příčiny

1. Primární dyslipidémie (VĚTŠINA!) = geneticky podmíněné poruchy metabolismu lipoproteinů
př. familiární hypercholesterolémie, familiární hypertriacylglycerolémie, familiární kombinovaná hyperlipidémie, familiární chylomikronémie

2. Sekundární dyslipidémie = důsledek jiného onemocnění, které zasahuje do metabolismu lipidů a lipoproteinů
př.: **hypothyreóza**, **nefrotický sy**, **léčba KS a diuretiky** (↑CH i TAG), **DM**, **alkoholismus** a **choroby jater**, **obezita** (↑TAG)

- nutno podotknout, že u **většiny** dyslipidémií se uplatňují genetické faktory i faktory životního stylu = dalo by se to označit jako **3. smíšená etiologie** (př. 2 lidé mají stejnou gen. predispozici – u sportovce se HLP/DLP nemanifestuje, ale u nezdravě žijícího ano)

B) terapeutická klasifikace

1. izolovaná hypercholesterolémie
2. izolovanou hypertriacylglycerolémii
3. kombinovanou dyslipidémii

Patofyziologie některých primárních HLP/DLP

1. FKH = Familiární kombinovaná hyperlipidémie (NEJČASTĚJŠÍ!) = geneticky podmíněná ↑syntéza apo B-100 → ↑produkce VLDL a vznik „malých denzních" LDL
→ terapie statin → nestačí-li → přidat fibrát → nestačí-li → přidat Ezetimib

2. FH = Familiární hypercholesterolémie = **AD** podmíněná **porucha fce LDL-R**, někdy **defekt apolopoproteinu B** (patologický apo B 100 se nenaváže na LDL-R), někdy **mutace genu pro PCSK-9** (= enzym ovlivňující destrukci LDL-R)
← nejčastěji se vyskytuje v **heterozygotní formě (frekvence 1:200 – 1:300)** (naopak homozygoti vzácně → ICHS do 20. roku)
→ typicky **izolovaná hypercholesterolémie** (7 – 10 mmol/l někdy i 15 mmol/l!) → ICHS mezi 30. – 50. rokem
→ terapie maximální dávky statinů + Ezetimib (inhibitory NPC1L1 proteinu = protein zajišťující vstřebávání CH ze střeva (u dětí pryskyřice) → nepomůže-li → přidáme inhibitory PCSK9

Klinický obraz

- většinou asymptomatický a projeví se až **KVO** (u familiárních forem často v dřívějším věku), u některých nemocných známky (viz fyzikální vyšetření)

- u některých typů dyslipidémií (hl. **kombinovaných**) jako u vzácné **familiární chylomikronémie** může být 1. projevem **akutní pankreatitida**

Diagnostika

1. Anamnéza – zajímají nás komorbidity: OA (DM2, KVO, metabolický sy, obezita) a RA (KVO, dyslipidémie) ← u všech těchto osob je na místě provést **laboratorní vyš.**

2. Fyzikální vyšetření – arcus senilis cornae a xanthelasmata palpebrarum, raritně šlachové xantomy

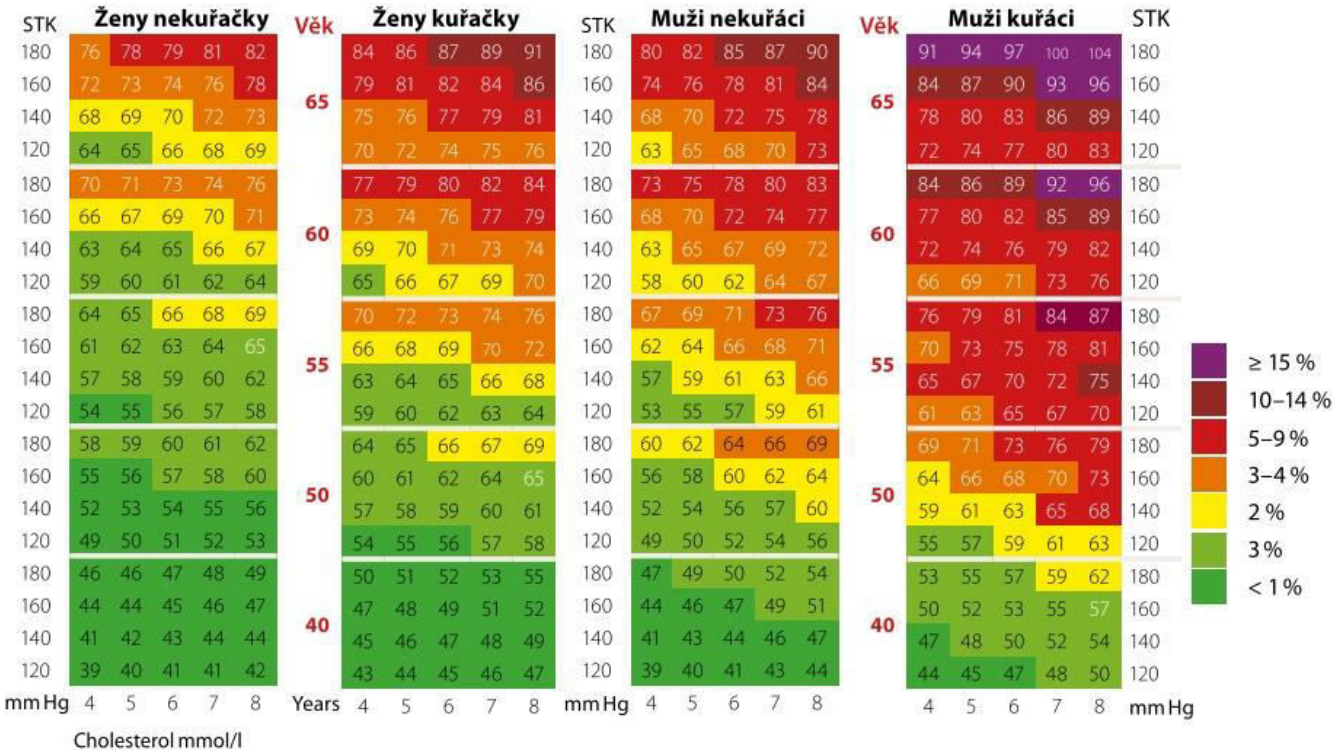
3. Laboratoř: **celkový CH, LDL-C, TAG, HDL-C**
u některých **apolipoprotein A1, B** a **lipoprotein (a)**

CAVE! u všech P s diagnostikovanou HLP/DLP **aktivně pátráme po výskytu komplikací = ateroskleróze** a to pomocí: **USG karotid a tepen DKK**, **vyšetření kotníkových tlaků** (ABI) aj. + **stanovit KV riziko**, protože podle toho se určuje cílová hodnota LDL-CH, které se snažíme dosáhnou

Terapie

- cílem je **snížit KV riziko** a navodit regresi aterosklerózy
- pacienty můžeme motivovat tím, že jim v tabulce **SCORE2** ukážeme jejich riziko smrti v následujících 10 letech a ukážeme jim, jak se toto riziko sníží při doporučované změně/léčbě.
- u mladých pacientů mohou názorněji KV riziko ukazovat tzv. **cévní tabulky**, které místo pravděpodobností ukazují cévní věk pacienta. Věta „Je vám 40 let, ale protože kouříte a máte vysoký krevní tlak a vysoký cholesterol, vypadají vaše cévy, jako kdyby vám bylo 60 let," je pro většinu pacientů pochopitelnější.

Tab. 4. *Cévní věk (4)*



A) NEFARMAKOLOGICKÁ: úprava diety, ↑fyzické aktivity, zanechání kouření, ↓hm.

B) FARMAKOLOGICKÁ

- farmakoterapii bychom měli zahájit co nejdříve za diagnózou dislipidemie, většině pacientů se nepovede dosáhnout cílových hladin pouhou úpravou životosprávy a i malá změna hladiny výrazně snižuje riziko

STATINY

- lék první volby
- většinou rosuvastatin, nebo atorvastatin
- je nutná kontrola lipidogramu, pokud není dosaženo cílové hladiny přidat →

EZETIMIB

- výborná tolerance, existují i fixní kombinace se statiny

PRYSKYŘICE

- většinou se nepoužívají, častá GIT intolerance
- možné v těhotenství nebo u familiární hypercholesterolemie

FIBRÁTY

- používají se u pacientů s TAG nad 10 mmol/l v prevenci akutní pankreatitidy (nutná abstinence alkoholu a limitace příjmu tuků)
- (velmi) vysoké KV riziko s TAG >2,3 mmol/l se řeší primárně statiny, při neúčinnosti jsou možné fibráty, nebo o-3 mastné kyseliny

INHIBITORY PCSK9

- inhibují tuto molekulu v hepatocytech a snižují internalizaci LDL receptorů
- pouze u pacientů s maximální dávku statinu ± ezetimibu, kde není dosaženo cílových hodnot (jsou drahé)

→ vzhledem k tomu, že většina HLP/DLP je geneticky podmíněných, je léčba **celoživotní**

91. AL a AA Amyloidóza

Definice

Amyloidóza je **vzácná** **závažná** metabolická porucha charakterizována **systémovým** (do různých tkání) nebo **lokálním** (= do 1 orgánu) **extracelulárním ukládáním abnormálního proteinu amyloidu**.
- častější je **získaná** (viz níže), ale existuje i **hereditární** amyloidóza
- prognóza je závažná, onemocnění pomalu progreduje a vede k selhání postiženého orgánu, průměrné přežití 2-5 let
- základem terapie získaných amyloidóz je terapie základního onemocnění, které je zdrojem amyloidu

- nejčastěji se amyloid ukládá v: **ledvinách (> 70 %) → srdci (> 60 %) → játrech (> 25 %) → PNS a ANS (20 %)** → GIT, KD, jazyk, kůži, muskulosketál aj.

Klasifikace

a) Lokalizovaná amyloidóza – př. Alzheimerova choroba, Prionová choroba = ukládání amyloidu do CNS
b) Systémová amyloidóza – př. AL a AA amyloidóza

1. Hereditární (vzácná)
2. Získaná (taky vzácná, ale častější)
2a) Primární (AL) amyloidóza: způsobená nadměrnou produkcí a nedostatečným odbouráváním **lehkých řetězců Ig**
2b) Sekundární (AA) amyloidóza: způsobena nedostatečným odbouráváním **zánětlivých proteinů** u chron. nemocí

1. AL amyloidóza (70 %) (Amyloid Light-chain) = nejčastější

Definice

= způsobená nadměrnou produkcí a nedostatečným (překročená kapacita makrofágů) odbouráváním **lehkých řetězců Ig**

Etiologie

AL amyloidóza provází **monoklonální gamapatie:**

1. mnohočetný myelom
- **nejčastěji IgG** → méně **IgA** → méně (do 20 % MM) pouze **lehké řetězce** = *Bence-Jonesova* forma MM → velmi vzácně IgD, IgE či IgM secernující

2. Waldenströmovu makroglobulinémii = lymfoplazmocytární lymfom secernující IgM (typ non-Hodgkinského low-grade B-lymfomu)

3. MGUS = Mnohočetné Gamapatie Nejasného Významu

pozn. monoklonální gamapatie jsou důsledkem **plazmocelulární dyskrazie** (= souhrnný termín označující patologické stavy charakterizované nadměrnou klonální (klonální = 1 typu plazmatické bb.) proliferací plazmatické b. s produkcí **monoklonálního Ig** a/anebo **pouze lehkého řetězce** (**κ** či **λ**)

Terapie

- spočívá v **ChT** základního onemocnění

2. AA amyloidóza (3 %) = 2. nejčastější

= reaktivní amyloidóza
- prekurzorem je SAA (sérový solubilní AA amyloid), což je pozitivní protein akutní fáze, který tvoříme každý
- vzniká u chronických zánětlivých (často AIO) onemocnění, která jsou charakterizování i ↑konc. TNF-α, IL-1, IL-6

Etiologie

AA amyloidóza provází:
1. chronická infekční onemocnění – TBC a lepra, osteomylitida,
2. chronická neinfekční onemocnění – IBD, RA, m. Bechtěrev, kolagenózy
3. maligní nádory
4. familiární středozemní horečka – AR dědičné onemocnění

Terapie

spočívá v **razantní dlouhodobé imunosupresivní terapii**

Obecná patofyziologie

Ukládání amyloidu extracelulárně → poškození bb. a jejich apoptóza

Klinický obraz AL amyloidózy

- **rychle progredující závažný** průběh (bez léčby umírá P do 1 roku)**!** (u AA se to rozvíjí víc pomalu a nespecificky)

1. NEJČASTĚJI amyloidóza ledvin → **nefrotický syndrom**

1. **Velká (= nefrotická) proteinurie** (nad 3,5g/24 hod.)
2. **Hypoproteinémie a hypoalbuminémie** (albumin obvykle < 20g/l; norma > 35 g/l)
3. **Otoky**

(4. Hypercholesterolémie – protože při ↑syntéze proteinů se ↑syntéza lipoproteinů)

→ **nefrogenní DI**

→ **Renální Tubulární Acidóza II. typu = RTA proximální typ**

2. SRDCE: restriktivní KMP = ukládání amyloidu vede k omezení roztažnosti → **diastolické LSS** či **bilat. SS + arytmie**

1. **extrémně nízká voltáž** na EKG
2. **AV bloky, LBBB, RBBB, FiS**
3. **průkaz diastolické dysfunkce na TTE**

3. JÁTRA: **hepatomegalie**
4. PNS a ANS: periferní a autonomní **neuropatie**
5. GIT: **malabsorpční sy**
6. JAZYK: **makroglosie** (poznám podle otisku zubů)

7. KRVETVORBA: krvácivé poruchy, splenomegalie
8. KŮŽE: trofické změny, purpura a jiné krvácivé projevy
9. MUSKULOSKELETÁL: sy karpálního tunelu

↑ makroglosii poznám podle otisku zubů

Diagnostika

- **definitivní diagnózu** stanovujeme na základě **!BIOPSIE!** postiženého orgánu: **KŮŽE (**většinou stačí bioptovat jen kůži, protože **bývá pozitivní v 85 %), SLIZNICE REKTA, BUKÁLNÍ SLIZNICE, LEDVIN, JATER** aj.

Krok 1.: Základem je vznést podezření na amyloidózu:

1. Anamnéza a fyzikální vyš. = **otoky** (z nefrotického sy či ze SS), **dušnost** (známka SS), hepatosplenomegalie, makroglosie, neuropatie
- resp. měli bychom na to myslet **u každého P s dg. MM** (ten se manifestuje CRAB sy)!

2. Laboratoř = postižení ledvin (↑urea a kreatinin, hypoalbuminemie, proteinurie), srdce (↑NT-proBNP), jater (↑ALP, GGT)

3. Zobrazovací a endoskopické metody = postižení sleziny (nález na USG, CT či MR), postižení GIT (endoskop)

Krok 2.: Průkaz tvorby monoklonálního proteinu:

1. Laboratoř: **ELFO séra** a **ELFO moči** = průkaz **monoklonálního proteinu** a ***Bence-Jonesovy* bílk. v moči**
Freelite test = více **senzitivní** na průkaz lehkých řetězců ← uplatňuje se i pro sledování průběhu

Krok 3.: Průkaz amyloidózy v orgánech = definitivní dg.

1. Biopsie postiženého orgánu: **KŮŽE (**většinou stačí bioptovat jen kůži, protože **bývá pozitivní v 85 %), SLIZNICE REKTA, BUKÁLNÍ SLIZNICE, LEDVIN, JATER**
→ s následnými **barvícími, imunohistochemickými, imunofluorescenčními metodami** či **elektronovým mikroskopem:**

a) ZMÍNIT!!! **barvení KONGO ČERVENÍ (ZLATÝ STANDARD)** → prokáže amyloid, ale netypizuje jej!

Terapie

- neexistuje definitivní terapie, prognóza je nepříznivá, záleží na počtu a tíži postižených orgánech (SS = výrazně horší prognóza)

u indikovaných P: **alogenní transplantace KD**
u neindikovaných P: **ChT + KS + bortezomib**
terapie postižených orgánů: terapie nefrotického sy, SS ← **někdy transplantace daného orgánu**

92. Metabolický syndrom

Definice

Metabolický syndrom označuje **soubor několika poruch** a **onemocnění**, které ve svém důsledku **významně zvyšují riziko KVO** a **DM2** (Ačkoliv někteří autoři uvádějí, že ↑ výskyt KVO je dán jednotlivými RF a nikoliv metabolickým syndromem jako takovým.)

Nejaktuálnější je tzv. „**Harmonizovaná definice**“, která se od definice **„Mezinárodní diabetické federace“** liší zejména tím, že **obezita není nezbytným kritériem:**

Metabolický syndrom = nejméně 3 z 5 rizikových faktorů	
Zvýšený obvod pasu	specifické hranice pro jednotlivé populace/země
Muži (evropského původu)	≥ 94 cm (zvýšené riziko), ≥ 102 (vysoké riziko)
Ženy (evropského původu)	≥ 80 cm (zvýšené riziko), ≥ 88 (vysoké riziko)
HDL-cholesterol	muži < 1,0 mmol/l, ženy < 1,3 mmol/l nebo specifická léčba
Triglyceridy	≥ 1,7 mmol/l nebo specifická léčba
Krevní tlak	≥ 130 / ≥ 85 mm Hg nebo specifická léčba
Glykemie nalačno	≥ 5,6 mmol/l nebo diabetes mellitus 2. Typu

Dříve též syndrom 4H: Hypertenze, Hyperinzulinémie, Hyperglykémie, Hypertriacylglycerolémie

Epidemiologie

- prevalence stále **narůstá** (trpí jím odhadem 20 – 30 % evropské populace), v důsledku **vysokokalorické stravy, sedavého způsobu života, narůstající prevalence obezity, nezdravý životní styl**

Etiopatogeneze

Za patofyziologický podklad metabolického syndromu je obecně považována **INZULINOVÁ REZISTENCE**

- existuje řada teorií (metabolická, genetická, antropometrická, vaskulární, prozánětlivá aj.), které se snaží vysvětlit příčinu a mechanismus vzniku **inzulinové rezistence**, ale detailní vysvětlení stále chybí.
- inzulinová rezistence se vyskytuje jak u **obézních**, tak i **neobézních**

1. Centrální obezita

- je jeden z nejvýznamnějších RF pro vznik **inzulinové rezistence**
- za **patofyziologií** stojí zejména **viscerální tuk**, který je více metabolicky aktivní (ale závěry řady studií říkají, že se na tom podílí jak viscerální, tak subkutánní tuk):

1. je zdrojem PROZÁNĚTLIVÝCH cytokinů (TNF-α, IL-6) → to přispívá k tzv. chronickému zánětu → RF aterosklerózy

2. je zdrojem hormonů – tzv. adipokinů (př. leptin – u obézních je hyperleptinémie → nízká konc. leptinu způsobuje hlad, avšak u obézních je leptinová rezistence = hlad i přes hyperleptinémii)

3. je ↓ hladina adiponektinu = INZ-senzitizující a protizánětlivý

→ výsledkem je narušení **subcelulárních mechanismů**, které zajišťují signální dráhu INZ receptoru → INZ rezistence

4. ovlivňuje RAAs a **kardiální natriuretický systém** → u obézních ↑hladina reninu, angiotenzinogenu i ATII (a naopak zhubnutí tyto hladiny snižuje) + ↓hladin natriuretických peptidů → přispívá k hypertenzi

5. obézní mají ↑ aktivitu SY → ↑hladiny reninu i ovlivnění metabolických procesů → přispívá k metabolickému sy

další RF: **nízká porodní hmotnost, spánková deprivace, složení mikrobiomu, genetické faktory, životospráva**

Klinický obraz

- vyplývá z kritérií + je spjat s významně ↑KV rizikem (a rizikem DM2)

P s metabolickým sy je typicky asociován s:

1. **Centrální obezitou**
2. **AH** (ale pro metabolický sy je to 130/85)
3. **Dyslipidémií**
4. **INZ rezistencí, Hyperinzulinémií a hyperglykémií** → vede to od prediabetu (↑glykémie na lačno/porucha Glc tolerance) až k DM2
5. **nealkoholická steatohepatitidou**
6. **cholecystolitiázou**
7. **dnou**
8. **sy spánkové apnoe**
9. **protrombotickým stavem**
10. **anxiózně-depresivním sy**
11. **sy polycystických ovarií**
12. **neplodností**

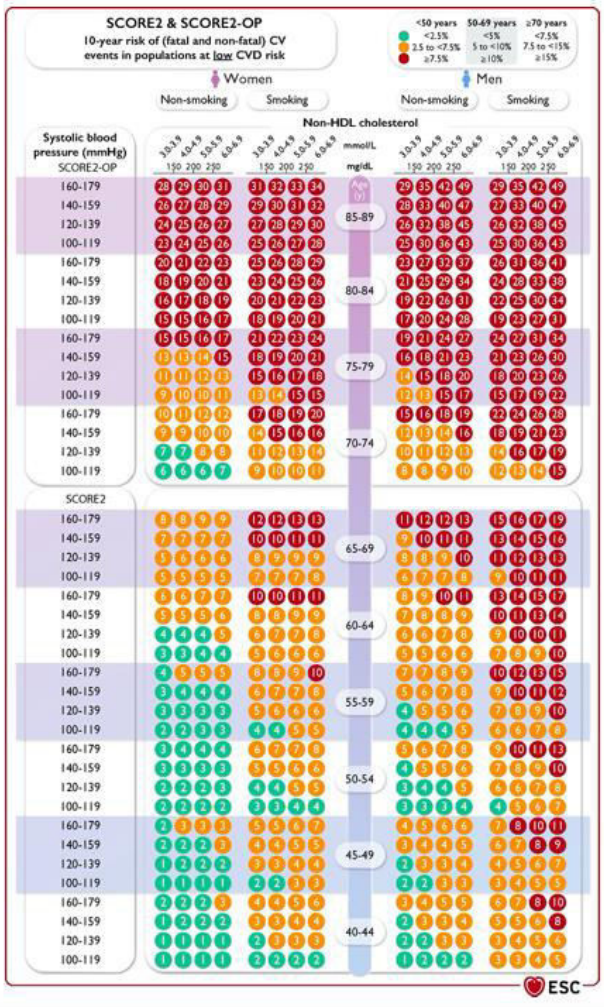
Terapie

Stěžejní je **nefarmakologická!**

Farmakoterapie jednotlivých složek metabolického sy

Od r. 2021 existují nové tabulky SCORE – tzv. SCORE 2 → ty změny jsou malé ale nějaké tam jsou:

1. nezahrnuje to jen riziko fatální KV příhody, ale i nefatální
2. ty tabulky jsou kalibrované pro 4 různé regiony, ČR spadá do 2. nejvíce rizikového clusteru
3. Pro osoby nad 70 let byla vytvořena tabulka SCORE 2-OP
4. Má to jinou grafickou podobu



93. Vyšetřovací metody v hematologii

1. Anamnéza
2. Fyzikální vyš.
3. Vyšetření krevního obrazu, diferenciálu, krevního nátěru
4. Vyšetření krevní srážlivosti
5. Další laboratorní vyšetření
6. Zobrazovací vyšetření
7. Vyšetření KD

1. Anamnéza

NO:
- **Anemický sy:** únavnost, ↓fyzická výkonnost, bledá kůže, spojivky, sliznice, chladná kůže, námahová dušnost, tachykardie, palpitace
  ikterus = známka intravaskulárních hemolytických anémií
- **B-symptomy (u lymfomů):** teplota nad 38°C, ↓hm. o min. 10 % za posledních 6 měsíců, noční pocení
- **Krvácivé projevy:** **trombocytopenie** – petechie, purpura, epistaxe, ekchymózy aj.
  koagulopatie – hemartrózy, rozsáhlé hematomy, menoragie, enteroragie aj.
- **Trombofilie:** atypické lokalizace trombóz (př. Budd-Chiariho sy), opakované trombózy, +RA
- **Pancytopenie (u akutních leukemií):** anemický sy + opakované/oportunní/atypicky probíhající infekce + krvácivé projevy

- **Svědění kůže:** projev Hodgkinova lymfomu, PV (vázáno na koupel a utření se ručníkem)
- **Bolesti skeletu:** MM, lymfomy, akutní leukemie
- **↑LU:** nebolestivé a kamenné – meta, lymfomy bolestivé, elastické - zánětlivé

OA: Zda dostal P transfuze? Proč? Měl reakci? OP žaludku? Jiné OP? Malignity?

RA: výskyt anémií v rodině (např. hereditární sférocytóza, anémie při nedostatku pyruvátkinázy, srpkovitá an.)
výskyt krvácivých projevů v rodině (u mužů – hemofilie)

FA: hormonální antikoncepce v kombinaci s Leidenskou mutací až 100x zvyšuje riziko TEN
krvácení může být projevem užívání NSA, antikoagulancií, antiagregancií, Ibrutinibu

PA: expozice toxickým l. či radiaci

2. Fyzikální vyš.

anemický sy, ikterus, zarudlé palmy a planty (PV), krvácivé projevy, herpes zoster (imunodeficit), Hunterova glositida = červený atrofický jazyk (deficit vit. B12), ↑LU, splenomegalie, per rectum

↑LU = 1,5 cm a víc

3. Vyšetření krevního obrazu, diferenciálu, krevního nátěru

obrazu

Parametr	Muži	Ženy
Hemoglobin (Hb) g/l	136–176	120–168
Hematokrit (HTK)	0,38–0,49	0,35–0,46
Počet erytrocytů (RBC) x 10^{12}/l	4,2–5,8	3,8–5,2
Objem erytrocytu (MCV) fl	80–95	
Hmotnost Hb v erytrocytu (MCH) pg	26–32	
Koncentrace Hb v erytrocytu (MCHC)	0,32–0,37	
Počet retikulocytů (RTC) (%)	0,5–2,0	
Počet leukocytů x 10^9/l	4,1–10,7	4,0–10,2
Neutrofilní granulocyty – segmenty (%)	50,0–75,0	
Lymfocyty (%)	25,0–40,0	
Monocyty (%)	3,0–8,0	
Eozinofilní granulocyty (%)	1,0–3,0	
Bazofilní granulocyty (%)	0,0–1,0	
Trombocyty (x 10/l)	131–346	142–327

Parametr	Muži Ženy
Protrombinový čas – Quickův test – (INR)	0,8–1,25
Aktivovaný parciální tromboplastinový čas – aPTT (s)	25,9–40
Trombinový čas – TT (s)	12–18
Fibrinogen (g/l)	2–4
D-dimery (µg/l)	< 190
Etanolový test	negativní
Antitrombin III (%)	70–140

zbytek viz propedeutika a Češka str. 747

94. Anémie chronických chorob

Obecná charakteristika anémií

Anémie je označení pro pokles koncentrace Hb **pod 135g/l u mužů** nebo **pod 120g/l u žen**
- anémie představuje nejčastější hematologické onemocnění (a nejčastější onemocnění vůbec), u nás je častější u **žen**
- dělení: **1. Anémie ze zvýšeného zániku (ztrát) ery**
2. Anémie z nedostatečné/porušené tvorby ery

Obecný klinický obraz anémií = anemický sy

1. Bledá kůže, sliznice, spojivky
2. Chladná kůže
3. ↑únava a ↓fyzické výkonnosti
4. Námahová dušnost
5. Námahová až klidová tachykardie (dle závažnosti), **palpitace**
- při anémii je **normální PaO2?** a **sat. Hb**, ale protože je kyslíku málo je snížený **obsah O2 v krvi**. Následkem toho více klesá parciální tlak O2 po průchodu tkáněmi → ve venózní krvi je nejen **snížený obsah O2**, ale i **snížený PvO2**
- v systémovém oběhu je při hypoxii **vazodilatace** → na snížení systémové vaskulární rezistence reaguje srdce **↑SV** (hyperkinetická cirkulace)

Důležité laboratorní parametry

1. Feritin = zásobní bílkovina (hl. v játrech, slezině, KD, střevní sliznici) obsahující Fe (další zásobní bílk. je **hemosiderin**)
- hladina feritinu v séru odráží **tkáňové zásoby železa**
- feritin patří mezi **pozitivní reaktant akutní fáze** (= zánět → vzestup)
- hodnota klesá dříve, než roste hladina transferinu

2. Transferin = transportní bílkovina pro transport Fe z plazmy do tkání
- **koncentrace** transferinu v séru **stoupá** při **nedostatku Fe** (ale při hypoproteinémii, hladina transferinu nevzroste!)
- **saturace** transferinu železem v séru **klesá** při **nedostatku Fe**
- feritin patří mezi **negativní reaktanty akutní fáze** (= zánět → mírný pokles)
- je tvořen apotransferinem a 2 atomy Fe → apotransferin je vylučován do žluči → ve střevě naváže Fe → vznikne transferin → ten se vstřebá do enterocytu

3. hepcidin = degraduje feroportin na bazolaterální memb. enterocytů
- hladina hepcidinu **stoupá při zánětech** (Fe je důležité pro růst bakterií i nádorových bb.)
- hladina hepcidinu klesá při zvýšení erytropoézy (aby se dostávalo víc Fe do krve), klesá při anémiích (a tedy asi i při nedostatku Fe)

Anémie chronických chorob

Definice

Jedná se o anémii doprovázející **chronické záněty, chronické infekce, systémová onemocnění** a **nádory**.
- provází až ¼ všech chronických onemocnění

Etiologie

A) Chronické záněty:	RA, SLE, revmatická horečka, imunitní vaskulitidy, IBD
B) Chronické infekce:	plicní infekce, chronické infekce ledvin a močových cest, osteomyelitida, HIV, chronické systémové mykózy, subakutní bakteriální endokarditida
C) Nádory:	karcinomy, lymfomy, leukemie, mnohočetný myelom
D) Jiné:	alkoholická hepatopatie

Patofyziologie

IS je chronicky stimulován a s tím je spjata chronicky zvýšená hladina prozánětlivých cytokinů (TNF-α, IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-γ) → to zvyšuje hladinu pozitivních reaktantů akutní fáze **feritin** a **hepcidin** → **hepcidin** (více degraduje feroportin) **omezuje vstřebávání Fe** a **feritin více ukládá železo** v retikulo-endotelovém systému (játra, slezina, lymfatická tkáň) → výsledkem je **POKLES HLADINY Fe v SÉRU** (s jeho retencí v játrech, slezině, lymfatické tkáni)

Proč se to děje? Např. protože **bakterie** i **nádorové bb.** potřebují pro svůj růst Fe. Dále kvůli optimálním cytotoxickým reakcím.

- méně se uplatňuje též snížení produkce EPO, zkrácené přežívání ery
- u některých onemocnění je anémie komplexní (př. chron. infekce ledvin → ↓EPO; hepatopatie → krvácení z varixů; nádory → krvácení a infiltrace KD)

Klinický obraz

- většinou se rozvíjí **pomalu** (za 1-2 měsíce)
- kombinuje se **anemický sy** a **příznaky choroby** (které často anemický sy zastiňují)

Diagnostika

Krevní obraz: **normocytární normochromní** = normální MCV a normální MCH → při delším trvání vzniká nedostatek Fe pro erytropoézu → rozvine se **mikrocytární hypochromní** = ↓MCV a ↓MCH

Laboratoř:
1. volného **↓Fe v séru**
2. hladina **feritinu** je **N** nebo **↑**
3. klesá syntéza transferinu → proto **sat. transferinu** je **N** (i když je méně Fe)
4. hladina cirkulujícího **transferinových R (TRF receptor)** je **N**

(5. u chron. renální insuficience je navíc ↓EPO)

Punkce KD: Při barvení sternálního punktátu na železo je nápadný rozdíl mezi **více siderofágy** oproti **méně sideroblastů** a **siderocytů.**

Vysvětlení: siderofágy jsou buňky monocyto-makrofágového systému, které retentují Fe při zánětu
sideroblasty jsou erytroidní prekurzory, které hromadí Fe v mitochondriích – jsou to bb. barvitelné na Fe

Dif. Dg.

Anémii chronických chorob je nutno odlišit od pravé sideropenie (nedostatek Fe), ale je nutné si uvědomit, že u řady chron. chorob mohou být současné ztráty krve, což ztěžuje dg.

Tab. 16.7 – Diferenciální diagnóza nedostatku železa

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA NEDOSTATKU Fe					
	Fe	TIBC	satTRF	feritin	TRF receptor
Nedostatek železa	↓	↑	↓	↓	↑
Anémie při chronickém onemocnění	↓	↓	N	N	N
Talasemie	N či ↑	N či ↓	N či ↑	N či	↑

TIBC – total iron binding capacity (celková vazebná kapacita železa)

saturace transferinu se vypočítá takto => Fe/TIBC
(TIBC tedy asi odráží hladinu solubilních transferinový R???)

Terapie

- spočívá v **terapii základního onemocnění**

CAVE! Dodávky Fe nemají smysl (např. protože v enterocytech je kvůli ↑hepcidinu málo feroportinu) ← naopak u IBD to může zánět zhoršit + substituce železa není vždy dobře tolerována.

- u těžší anémie podáváme **transfuzi erytrocytární masy**
- u anémie při chronické renální insuficienci podáváme **EPO**

95. Anémie z nedostatku železa

Obecná charakteristika

Anémie je označení pro pokles koncentrace Hb **pod 135g/l u mužů** nebo **pod 120g/l u žen**

- jedná se o **celosvětově nejčastější anémii** (2. nejčastější je anémie chronických chorob)
- u nás jsou touto anémií až **4x častěji** postiženy **ženy** (žena za menstruaci ztratí cca 40 – 60 ml krve = 16 – 25mg Fe)

Etiologie

A) Nadměrné ztráty Fe (NEJČASTĚJŠÍ!):

Děloha: menoragie, metroragie, nádory

GIT: hiátová hernie s refluxní ezofagitidou, jícnové varixy hemoragická gastritida, VCHGD, léky (NSA, antikoagulancia) IBD, polypy, nádory, parazité, divertikly, hemeroidy, koagulopatie

Urogenitál: hematurie (IgA nefropatie, GN, litiáza či infekce)

Ostatní: dialýza, dárci krve

B) Nedostatečný přívod: **nedostatek v potravě**

malabsorpce Fe – celiakální sprue, IBD, atrofická gastritida, resekce žaludku, parazité, deuodenojejunitida,

C) Zvýšená potřeba: těhotenství, růst

3 Stádia sideropenie

1. prelatentní = jsou vyčerpány zásoby Fe, ale jeho dodávka do erytroblastů (= jaderné ery) ještě stačí

2. latentní = dodávka do erytroblastů už nestačí, ale zatím to nelimituje proliferaci buněk

3. manifestní = je utlumena proliferace, KD není schopna kompenzovat přirozený (či mírně zvýšený) zánik ery

Klinický obraz

- rozvíjí se **pomalu** → P se postupně adaptuje
- u části P se jedná o **náhodný nález** (obecně co mi říkala doktorka: mám-li P se ↓Fe, dám mu železo a sleduju, zda zareagoval nebo ne, pokud nezareagoval na substituci – musím pomýšlet na anémii chronických chorob a jiné příčiny (malabsorpce) a pátrat po příčině, ale i pokud zareagoval je nutné mít na paměti, že to mělo nějakou příčinu, která se může znovu projevit, ale (protože to je tak časté), tak se po tom asi (alespoň u mírných anémií) nepátrá úplně vždy. Ale Češka píše, že by se mělo pátrat – proto se provede vyšetření stolice na OK, vyšetření moči na sediment (a biochemii?), gynekologické vyš. a event. i endoskopie horního/dolního GIT)

1. anemický sy:

1. **Bledá kůže, sliznice, spojivky**
2. **Chladná kůže**
3. **↑únava a ↓fyzické výkonnosti**
4. **Námahová dušnost**
5. **Námahová až klidová tachykardie** (dle závažnosti), **palpitace**

- v systémovém oběhu je při hypoxii **vazodilatace** → na snížení systémové vaskulární rezistence reaguje srdce **↑SV** (hyperkinetická cirkulace)

2. CNS příznaky: hučení v uších, cefalea, podrážděnost a nekoncentrovanost (Fe hraje roli v oxidativních procesech CNS)

3. defekty sliznic: pálení jazyka, angulární stomatitida („koutky“)

4. poruchy adnex: lomivé nehty, šedivění vlasů

5. zvýšená náchylnost k infekcím (při nedostatku Fe je snížená aktivita neutrofilů i odpověď lymfocytů)

Diagnostika

krevní obraz manifestní sideropenie**:** **mikrocytární hypochromní** anémie = ↓Hb, ↓MCV a ↓MCH

laboratoř – projevy již v latentním období!:

1. **↓Fe** v séru
2. **↓ferritinu** v séru
3. ↑celková vazebná kapacita **transferinu** (TIBC), **↑TRF R** a **↓sat. TRF**

„KD volá: „Hej přineste nám železo!“, vytvoří se více solubilní R pro transferin a játra zvýší produkci transferinu, čili transferinu je více, železa méně a tedy jeho saturace je menší“

→ kombinace **↓ferritin** a **↓sat. TRF** odhalí až 95% sideropenických anémií v latentním období = **ZÁSADNÍ!!!**

v KD bychom nalezli (ale předpokládám, že standardně neodebíráme KD): **↓množství sideroblastů**

pátrání po příčině: stolice na OK, moč na sediment, gynekologické vyšetření, event. endoskopie GIT

Terapie

1. Odstranění příčiny

2. Substituce Fe (při optimální léčbě by mělo docházet k ↑konc Hb o 2g/l za 1 den) – cca aspoň 200mg/den p.o. (na lačno/před jídlem, rozložit v průběhu dne)

3. u malabsorpce Fe z GIT (př. IBD – u Crohnovy ch. by mohl příjem Fe zhoršit zánět + Fe není vždy dobře tolerováno) → **Fe i.v.**

→ nejprve kontrolujeme normalizaci Hb → po normalizaci konc. Hb zkontrolujeme hladinu feritinu

Tab. 16.7 – Diferenciální diagnóza nedostatku železa

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA NEDOSTATKU Fe					
	Fe	TIBC	satTRF	feritin	TRF receptor
Nedostatek železa	↓	↑	↓	↓	↑
Anémie při chronickém onemocnění	↓	↓	N	N	N
Talasemie	N či ↑	N či ↓	N či ↑	N či	↑

TIBC – total iron binding capacity (celková vazebná kapacita železa)

CO BUDOU CHTÍT SLYŠET?

Že musím **PÁTRAT PO PŘÍČINĚ!** To, že mu dávám Fe je hezké, ale pokud neřeším příčinu, tak mu spíš škodím

(u starších hl. tumory GIT – první udělám test na OK a až pak substituuji Fe, dále kolonoskopie! u mladších žen – hl. gynekologické ztráty)

96. Anémie z nedostatku vit. B12 a kyseliny listové

Fyziologie

Vit. B_{12} je kofaktor enzymů nezbytných pro syntézu thyminové baze z kys. listové ← zajišťuje přenos methylové skupiny z homocysteinu na methionin (a kys. listová je donorem té methylové skupiny) → nezbytné pro syntézu DNA

- jejich deficit vede k **makrocytární anémii** s charakteristickou morfologií normoblastů (= prekurzor ery), které nazýváme **megaloblasty**
- **perniciózní anémie** = nejčastější forma megaloblastové anémie, která je zapříčiněna **chronickou gastritidou typu A** (s tvorbou autoAb proti parietálním bb. (produkující vnitřní faktor) + autoAb proti IF) IF je nezbytný pro vstřebávání vit. B12

Etiologie

- nejčastější příčinou je perniciózní anémie!

1. Nedostatečný přívod v potravě (vegani)

2. Porucha vstřebávání:
- **a) perniciózní anémie = nedostatek IF, autoAb proti IF**
- **b) celiakální sprue, Crohnova choroba, resekce terminálního ilea, resekce žaludku píštěle, divertikly, striktury, parazité**
- **c)** selektivní malabsorpce B_{12} s proteinurií

3. Polékově:
- a) **metotrexát** (falešný substrát dihydrofolátreduktázi → blokuje syntézu kys. listové)
- b) **azathioprin** (vzniklý metabolit 6-MP je falešný substrát pro syntézu purinů)
- c) **neomycin** (inhibuje resorpci)

4. Porucha transportu a resorpce při nedostatku transkobalaminu I a II (př. AR dědičný deficit)

5. Zvýšená spotřeba:
- **a) těhotenství**
- **b) růst**
- c) anémie s hyperplazií erytropoézy

6. Zvýšené ztráty:
- a) dialýza
- b) jaterní choroby

Proč vznikají megaloblasty

Narušení syntézy DNA vede k prodloužení buněčného cyklu → to je spjato s časově **delším dozráváním jádra**, zatímco **cytoplazma dozrává obvyklým tempem** = tzv. jádro-plazmová maturační asynchronie → výsledkem je **b. s velkým objemem cytoplazmy, s větším množstvím Hb (ale normální koncentrací Hb v buňce)** a **nezralým jádrem** = **megaloblast**

Patofyziologické důsledky deficitu vit. B12 a kys. listové

- megaloblasty mají **kratší dobu přežití** + část se **rozpadá již v KD**

tedy jsou 2 patofyziologické mechanismy vzniku anémie:
1. **porucha proliferace**
2. **inefektivní erytropoéza** → ↓ počtu retikulocytů

- současně nastává i **porucha tvorby leukocytů** i **trombocytů** → výsledkem může být až **pancytopenie**
  → zpomalené vyzrávání jádra granulocytů vede k **hypersegmentaci jejich jader**

- Vit. B12 se uplatňuje i jako kofaktor pro tvorbu **sukcinyl-CoA** → při jeho nedostatku se hromadí prekurzor sukcinyl-CoA (metylmalonyl-CoA) → ten je **toxický pro myelin** → **NEUROLOGICKÉ DŮSLEDKY**

Klinický obraz

Anemický sy

projevy gastritidy: většinou asymptomatický průběh, nebo jen mírné bolesti, nauzea, vomitus + ↑riziko VHGD a adenoca

CNS projevy: u dětí – neprospívání, zpomalený PMV, centrální hypotonický sy, někdy třes nebo chorea

Diagnostika

krevní obraz: **a) makrocytární hyperchromní** anémie → ↓Hb, ↑MCV, ↑MCH, ale není zvýšený MCHC pokud to chápu
b) ↓ počet retikulocytů (KD se sice snaží tvořit retikulocyty, je to inefektivní)
c) leukopenie + posun doleva
d) trombocytopenie

krevní nátěr: a) makroovalocyty až megalocyty
b) neutrofily s hypersegmentovaným jádrem

nález v KD: a) **megaloblasty** (erytropoéza je posunuta směrem k nezralým formám), megamyolocyty, megakaryocyty

laboratoř - biochemie: **1. ↓vit. B_{12} nebo ↓kys. listové** v séru
2. hladina Fe a **feritinu** v séru **normální (či zvýšené)**
3. u těžších forem - **↑nekonjug. bilirubinu** (kvůli hemolýze již hemoglobinizovaných ery)

Ověření deficitu vit. B12
podá se vit. B12 označený radioizotopem → detekuje se jeho množství v moči

Potvrzení perniciózní anémie
laboratoř – sérologie na Ab: autoAb proti parietálním bb. a proti IF
gastroskopie: atrofická gastritida + histaminrezistentní achlorhydrie

Dif. dg.

- makrocytární anémie nastává i u **chorob jater**, při **alkoholismu** a i **hypofunkce ŠŽ** ← nastává z důvodu poruchy metabolismu lipidů a proteinů erytrocytární membrány (v KD nenajdeme megaloblasty)
- **MDS**

Terapie

1. substituce vit. B_{12} i.m.! → odpověď na léčbu = 5. – 7. den vzestup retikulocytů + hlídat železo/feritin (kdyžtak substituovat)

Retikulocyt je (asi vlastně poslední) vývojové stadium erytrocyta, postupně mění tvar na bikonkávní + zbavuje se jádra, čímž se z něj stává ery. Většina retikulocytů je v KD, v periferní krvi fyziologicky 0,5 % - 1,5 % všech ery tvoří retikulocyty. ↑počet retikulocytů se **většinou objevuje u VYSTUPŇOVANÉ ERYTROPOEZI** – např. u zvýšených ztrát ery
V případě nedostatku vit. B12 asi ta vystupňovaná erytropoéza je, ale jednoduše ty prekurzorové formy zvýšeně zanikají, takže ani nedojdou do stadia retikulocytu a tím pádem jich bude v periferní krvi méně.

NA CO SE MŮŽOU ZEPTAT?
Jak budeme P vyš. s deficitem vit. B12 → autoAb proti parietálním bb. žaludku, proti IF + gastroskopie
celiakie: anti-TTG, anti-ednomyziu, anti-gliadinu + gastroduodenoskopie
Crohn: ASCA, ANCA + kolonoskopie s biopsií

97. Anémie hemolytické (dědičné a získané hemolytické anémie)

Obecná charakteristika

Společným znakem těchto anémií je **zkrácená doba přežití ery v perif. krvi.**
KD je schopna zvýšit krvetvorbu až 10x, proto se anémie projeví až se překročí kapacita vystupňované erytropoezy.

Klasifikace

Podle lokalizace patologické příčiny hemolýzy

A, (Intra)Korpuskulární hemolytická anémie – porucha ve stavbě ery vedoucí k jeho předčasné destrukci
B, Extrakorpuskulární hemolytické anémie – způsobeny zevní příčinou působící na ery vedoucí k jeho předčasné destrukci

→ základním testem, který odlišuje korpuskulární od extrakorpuskulární (AI hemol. an.) je **COOMBSŮV TEST (viz dole)**

Podle toho, kde dochází k vlastní hemolýze

A, Intravaskulární – může nastat **hemoglobinurie** a **hemosiderinurie** po překročení vazebné kapacity **haptoglobinu** (ten váže Hb z ery a vzniklý komplex je vychytáván makrofágy) → ztráta **Hb** a **hemosiderinu** močí → **deplece Fe**
- část Hb se resorbuje tubulárními bb. → v nich se přeměňuje na hemosiderin → za 3-4 dny je hemosiderinurie
- komplex Hb-haptoglobin má krátký poločas a současně játra pomalu syntetizují haptoglobin → u hemolytické anémie je **snížená konc. haptoglobinu** → podle konc. haptoglobinu můžeme usoudit na **proběhlou intravaskulární hemolytickou anémii**
- v plazmě se zvyšuje konc. **LD**

B, Extravaskulární (ve slezině, játrech, KD) → Fe a globin se **reutilizují**, hem je konvertován na **bilirubin** → **nedochází k deficitu Fe**, **nedochází k hemoglobinurii** ani **hemosiderinurii**, může dojít k **ikteru** (↑nekonjug. bilirubinu = prehepatální) a event. k tvorbě **pigmentových žlučových konkrementů** (z nadměrného přísunu bilirubinu do žluči)
- častým nálezem je **splenomegalie**

+ retikulocytóza, ↑MCV

A, Korpuskulární hemolytické anémie

Charakteristika

= skupina **dědičných** anémií, kdy příčinou hemolýzy je: a) **porucha složení erytrocytární membrány** Parox. noč. hemoglobinur. je **získaná**
b) **porucha enzymatického vybavení ery = enzymopatie**
c) **porucha tvorby Hb = hemoglobinopatie**
- obecně jsou ty klinické obrazy značně variabilní v závislosti na míře exprese daného genu/na přesném typu mutace

Poruchy složení membrány = membranopatie

1. Hereditární sférocytóza - extravaskulární

AD mutace genů kódujících **strukturální proteiny mebrány** ery – **spektrinu**, **ankyrinu**, proteinu 3 → **zmenšení ery** (kulatá krvinka bez centrálního projasnění = sférocyt), zvýšená propustnost CM pro Na^+ → tím jsou zvýšené nároky na Na^+/K^+ pumpu, což vede ke → **snížené plasticitě ery** → průchod sinusoidami sleziny je ztížený → ery buď **zaniká**, nebo se dále poškozuje CM za vzniku **mikrosférocytu**
=> EXTRAVASKULÁRNÍ hemolýza
- při deficitu proteinu 4.1 vzniká hereditární eliptocytóza

Klinický obraz

-velmi variabilní: od těžké hemolýzy s těžkým novorozeneckým ikterem až po klinicky němé formy
- při typickém průběhu: **mírná až střední anémie, splenomegalie, ikterus**

Komplikace

1. cholelitiáza (častá a časná)
2. hemolytické krize – nejčastěji parainfekčně → projeví se to zvýrazněním předchozích + bolestí břicha
3. aplastická krize (vážná komplikace) – nejčastěji po virových infektech → dochází k vystupňování hemolýzy + parainfekční zástava erytropoezy ← je to přechodné, po pár dnech se to upraví

Diagnostika

krevní obraz:	a) normocytární normochromní anémie
	b) ↑ počet retikulocytů
krevní nátěr:	**sférocyty**
laboratoř-biochemie:	**↑ konjug. i nekonjug. bilirubinu** (nwm proč i konjug?), mírně ↑feritin a Fe

testy erytrocytů (např. hemolytický PINK test či EMA test – podrobnosti viz Češka str. 758)
ELFO membránových bílk. ery
Terapie
splenektomie (pokud možno až po 15. roce) + očkování proti pneumokokům, meningokokům, Haemophillu, záškrtu a tetanu

2. Paroxyzmální noční hemoglobinurie?

= vzácné **ZÍSKANÉ** onemocnění s **mutací *genu PIG-A* v kmenové bb. v KD** → PIG-A zajišťuje vytvoření kotvy, která ukotvuje některé proteiny k CM → chybění těchto proteinů → ↓odolnost vůči komplementu → **projev:** záchvatovitá intravaskulární hemolýza hl. v noci (protože v noci se mírně okyseluje vnitřní prostředí, což aktivuje komplement) → ranní hemoglobinurie, hemosiderinurie, ↓Fe → hemolýza vede k aktivaci koagulačního systému = **riziko HŽT a TEN!**

Dg.: obraz normocytární normochromní anémie, *Hamův test* = inkubujeme ery v kyselém pH a s komplementem → má-li P PNH → ery budou hemolyzovat

Poruchy enzymatického vybavení ery = enzymopatie

1. Anémie při nedostatku pyruvát-kinázy – nejčastější enzymatický defekt

AR mutace pro pyruvát-kinázu → nedostatek ATP → porucha plasticity => **EXTRAVASKULÁRNÍ hemolýza**
Klinický obraz
u homozygotů: těžká anémie
u heterozygotů: chronická anémie, ikterus, hepatosplenomegalie
Diagnostika

krevní obraz:	a) normocytární až makrocytární normochromní anémie
	b) retikulocytóza
laboratoř – biochemie:	**↑bilirubinu**

průkaz deficitu pyruvát-kinázy:	**a) úprava hemolýzy po podání ATP** (ale nikoliv po podání samotné Glc)
	b) molekulárně-genetické vyšetření

Terapie
Splenektomie (přináší jen částečnou úlevu) + transfuze (+ chelatace nadbytečného Fe)
- v poslední době se též podávají l. stimulující produkci pyruvát-kinázy

2. Anémie při nedostatku G6PD = favismus

X-vázaný nedostatek G6PD → porucha pentózového cyklu → ↓tvorba NADPH → mnohé důsledky – jedním z nich je **↓fce gluthathionu**, který funguje jako antioxidant → ↓ochrana proti oxidačnímu stresu → **záchvatovitá hemolýza** (při oxidačním stresu)
Klinický obraz
- velmi **variabilní**

u nás nejčastěji jako: **chronická hemolytická anémie**, která se zhoršuje **u infekcí** (zvyšuje oxidační stres) → obraz **akutní INTRAVASKULÁRNÍ hemolýzy** s hemoglobinurií, ikterem, bolestmi břicha, horečkou

- typické je pro ni to, že se výrazně zhoršuje po podání l. s oxidačním účinkem, např. ***Vicia faba (Bob koňský) = fazole***

Diagnóza

krevní obraz:	stupeň **anémie** i počet **retikulocytů** kolísá dle klinických projevů
krevní nátěr:	***Heinzova tělíska*** v době hemolýzy
laboratoř – biochemie:	**hyperbilirubinémie** rovněž kolísá

průkaz deficitu G6PD: **a)** zvýšený počet ***Heinzových tělísek*** po podání **oxidačního činidla**
b) molekulárně-genetické vyšetření

Terapie

1. Prevence styku s oxidačními činidly
2. Prevence infekcí
3. Při akutní hemolýze – ery masa, forsírovaná diuréza, hydratace
4. Transplantace KD

Hemoglobinopatie

= skupina dědičných chorob, které vznikají **záměnou AMK** na funkčně důležitém místě v α či β globinovém řetězci

1. Beta-talasemie

AR porucha tvorby **β-globinového řetězce** → nadměrná tvorba **non-β** řetězců → **inefektivní erytropoéza** + **hemolýza v periferní krvi** → KD se na to snaží reagovat výraznou kompenzatorní hyperplazií erytropoézy → vede to k **usuraci kortikalis** → **deformity** + **patologické fraktury** kostí + někdy i extramedulární hematopoéza
- časně též vzniká přetížení Fe (transfuzemi i z rozpadlých ery v monocyto-makrofágovém systému)

Klinický obraz

- opět velmi variabilní
u nás hl. klinicky **asymptomatičtí** (tzv. *thalasemia minima*) či s **lehkou anémií** a **splenomegalií** (*thalasemia minor* = heterozygoti)
homozygoti = *thalasemia major*: těžká anémie, těžké kostní deformity, již v dětství přetížení Fe

Diagnostika

krevní obraz (liší se dle minor/major) – u obou:	**mikrocytární hypochromní** anémie + **retikulocytóza**
krevní nátěr:	leptocyty a **terčovité ery**
laboratoř – biochemie	**↑bilirubin, ↑Fe** a **ferritin** v séru
ELFO Hb:	**↑HbA_2 a ↑HbF**
přesná diagnóza:	**molekulárně-genetickým vyš.** (lze i prenatálně z aminocentézy či z choriových klků)

Terapie

dle závažnosti až transfuze ery + chelatační léčba + transplantace KD

2. Alfa-talasemie

- v organismu je α-globinový řetězec kódován **2 páry genů** → 4 stupně závažnosti, dle počtu inaktivovaných chromozomů → delece 1 či 2 genů (heterozygoti) – mírná anémie; delece 3 genů – těžká hemolytická anémie; delece 4 genů – neslučitelné se životem
AR onemocnění s mutací pro α-globinový řetězec Hb → nadbytek β-řetězců vede ke vzniku **tetramerů** (polymerů) → vzniká **HbH** (tzv. **HbH disease**) → je **nestabilní** → dochází k hemolýze

Klinický obraz

u heterozygotů (1 či 2 geny postiženy): **mírná mikrocytární hypochromní anémie** s hemolýzou
u homozygotů (3 (4) geny postiženy): **těžká mikrocytární hypochromní anémie** + **hemolýza** + **inefektivní hematopoéza** + **hepatosplenomegalie**

Diagnostika

krevní obraz:	**mikrocytární hypochromní** anémie + **retikulocytóza** (počet závisí na tíži)
krevní nátěr:	**terčovité ery**
ELFO Hb:	přítomnost **HbH**
přesná diagnóza:	**molekulárně-genetickým vyš.** (lze i prenatálně z aminocentézy či z choriových klků)

Terapie

dle závažnosti až transfuze ery + chelatační léčba + transplantace KD

3. Srpkovitá anémie – nejčastější hemoglobinopatie

AD (dle Češky) (na wikiskriptech AR) mutace se záměnou 1 AMK v β-globinovém řetězci (kys. Glu → Val, 6. pozice) → vzniká patologický **HbS** → HbS má odlišné vlastnosti oproti normálnímu Hb → **↓plasticita ery + změna jeho tvaru na srpkovitý** (patologický tvar se po určité době fixuje, zprvu se po nasycení O2 v plicích se vracel na bikonkávní tvar) → částečně **extravaskulární**, ale více **INTRAVASKULÁRNÍ hemolýza**

- postihuje to zejména **černošskou populaci Afriky** (a méně Ameriky)

Klinický obraz

homozygot: **hemolytická anémie** + **hemolytické krize** (při infekci, prochlazení) s hemoglobinurií + vzácněji **aplastické krize** + **vazookluzivní krize** → infarkty plic, sleziny, dlouhých kostí, kožní ulcerace

heterozygoti: jen mírná hemolytická anémie, hemolytické krize jsou vzácné

Diagnostika

krevní obraz: **anémie** (u homozygotů těžší = 60 – 70 g/l) + **retikulocytóza**
krevní nátěr: **srpkovité ery**
ELFO Hb: **průkaz HbS!** – významné pro dg.
přesná diagnóza: **molekulárně-genetickým vyš.**

Terapie

1. Prevence infekce, prochlazení, dehydratace = stavů se ↑ nároky na O2
2. Při hemolytické krizi → erytrocytoferéza + transfuze ery (tím se zajistí výměna ery) + hydratace + forsírovaná diuréza + antikoagulancia + analgetická terapie
3. transplantace KD

A, Extrakorpuskulární hemolytické anémie

1. Autoimunitní hemolytická anémie

Podstatou je vazba **autoAb** na ery → a) aktivace komplementu (toto dělají hl. pentamerní IgM) → intravaskulární hemolýza
b) vychytávání komplexu ery-Ab v monocyto-makrofágovém systému (toto dělají hlavně monomerní IgG) → extravaskulární hemolýza

- incidence je 1/100 000 obyvatel

Etiologie

tvorba autoAb je spjata s těmito chorobnými stavy:

1. **AIO:** SLE, RA, systémová sklerodermie, antifosfolipidový syndrom, AI thyreoiditida, UC
2. **Infekce: po akutní virové infekci, infekce *Mycoplasma pn.* (tvorba chladových Ab)**, HIV, EBV, HCV,
3. **Hematologické nádory:** lymfomy, chronická lymfadenóza
4. **Jiné nádory:** karcinomy, thymom, Kaposiho sarkom, teratomy
5. **Imunodeficitní stavy:** hypogamaglobulinémie a dysgamaglobulinémie (vrozené i získané)
6. **Polékově (vzácně):** penicilin, ampicilin

Klinický obraz

a) náhlá anémie, ikterus, bolest břicha, zvracení, hemoglobinurie
b) u starších spíše pozvolná anemizace a hepatosplenomegalie

Diagnostika

krevní obraz: **makrocytární** anémie (středně těžká až těžká s Hb pod 50g/l) + **retikulocytóza** + **leukocytóza**
u *Evansova sy* je i trombocytopenie – kombinace AI hemolytické anémie a trombocytopenie
krevní nátěr: **sférocyty + penízkové ery**
Coombsův test! **a) přímý:** Vezmu **ery od P** → přidám **anti-IgG Ab** → má-li P na svých ery navázané Ab → aglutinace krvinek = PRŮKAZ PROTILÁTEK NA POVRCHU ERY
b) nepřímý: Vezmu **sérum od P** → přidám **ery** → přidám **anti-IgG** → má-li P v séru volné autoAb → aglutinace krvinek = PRŮKAZ VOLNÝCH AUTOPROTILÁTEK
laboratoř – biochemie: **↑bilirubin, ↑LD, urobilinogen v moči, hemoglobinurie** (při intravaskulární hemolýze)
fční test: ery označíme radioizotopem → jejich délka přežití je u AI hemolýzy zkrácena
→ dg. příčiny!

Terapie

LV1: **KS** (tlumí tvorbu Ab)
LV2: KS + rituximab (anti-CD20) ← je to LV1 u chladových Ab
LV3: KS + imunosupresiva (cyklofosfamid)
LV4: KS + imunosupresivum + IgG i.v. (kompetují o Fc R na povrchu makrofágů) nebo plazmaferéza nebo splenektomie

2. Hemolytická choroba novorozenců

Nastává u Rh^- matky s Rh^+ plodem až při 2. graviditě → klinický obraz závisí na míře hemolýzy → od anémie přes icterus neonatorum až po úmrtí plodu (hydrops fetalis)
Dg.: vzestup bilirubinu u novorozence, průkaz anti-Rh(D) Ab u matky
Prevence: po ukončení 1. gravidity se Rh^- matce podávají **anti-Rh(D) Ab**, které **vyvážou cirkulující ery plodu**

3. Mikroangiopatická hemolytická anémie

Etiopatogeneze

Ateroskleróza, trombóza, vaskulitidy, rejekce štěpu, A-V malformace, Shigatoxin, náhrady chlopně, tu, léky → vede k deformaci průsvitu arteriol a kapilár → při průchodu se z ery odštěpují části CM + aktivuje se endotel → vznikají **schistocyty** → ty jsou **zvýšeně vychytávány ve slezině** (**EXTRAVASKULÁRNÍ hemolýza**), ale je-li podnět narušení ery dostatečně intenzivní vzniká **INTRAVASKULÁRNÍ hemolýza** s obrazem **HUS** nebo i **DIC** (po aktivaci koagulačního systému)

Klinický obraz

HUS: **hemolytická anémie + renální selhání**
TTP: **hemolytická anémie + těžká trombocytopenie + trombózy v CNS, ledvinách aj.**
v těhotenství: obraz preeklampsie či **HELLP**
DIC

Dg. a T viz příslušné otázky

98. Akutní leukémie

Obecná charakteristika

= heterogenní skupina získaných onemocnění vzniklých na podkladě **genetických změn hematopoetické b.** vedoucí k **porušené maturaci**, ale **zachovalé proliferaci** → výsledkem je nekontrolovatelná proliferace → zmnožení nádorových blastů v KD → **útlak zdravé krvetvorby** → až do obrazu **anémie**, **neutropenie** a **trombocytopenie**

Akutní se označují proto, protože se obvykle rozvinou **„z plného zdraví"** a bez léčby mohou P **během týdnů zabít**
Leukemie je pojem označující **bělokrevnost** (vystupňované leukocytóza v periferní krvi se zmnoženými blasty skutečně může vést až k bělavému zbarvení krve)

Obecný klinický obraz

1. anémie = anemický sy = únava, ↓fyzická výkonnost, dušnost, tachykardie, palpitace, bledá kůže/spojivky/sliznice
2. neutropenie = těžké recidivující infekce (po vysazení ATB), atypicky probíhající infekce, oportunní infekce
zpravidla: tonzilitidy, pneumonie, infekce urogenitálu, tlustého střeva a kůže
3. trombocytopenie = krvácivé projevy (nejvíce u APL!) – petechie, epistaxe, snadná tvorba modřin, krvácení z dásní
4. Leukocytóza nad $50x10^9$/l → syndrom leukostázy → dušnost, cefalea, poruchy vizu, zmatenost

u 10 – 15 % P jsou i **extramedulární projevy:** postižení **kůže, CNS** (př. paréza n. VII, nitrolební hypertenze) (CNS častěji u ALL)

Základní klasifikace

80 % akutních leukémií u dospělých tvoří AML (leukemické blasty pocházejí z myeloidní krevní řady)
80 % akutních leukémií u dětí tvoří ALL (leukemické blasty pocházejí z lymfoidní krevní řady)
vzácný urgentní stav v hematologii představuje APL (je to jedna z forem AML) (dalšími urgentními stavy jsou TTP a HUS)

Typický nález v krevním obraze u akutních leukémií

1. Leukocytóza (desítkové až stovkové hodnoty x 10^9/l), vzácněji je **normální počet** a pro **PML** je typicky **snížený!**
- tzn. pro **PML** je typická **pancytopenie!!!**

2. *Hiatus leucaemicus* v diferenciálním rozpočtu = v bílé krevní řadě nacházíme **nezralé blasty** a **zbytkovou populaci zralých granulocytů**, ale střední vývojové řady (promyelocyty, myelocyty, metamyelocyty) **chybí**
3. anémie
4. trombocytopenie

Obecný diagnostický postup

1. Anamnéza
2. Fyzikální vyšetření (↑LU může být u ALL, ale nebývá u AML; nález velké splenomegalie budí podezření na blastický zvrat z CML do AML)
3. Krevní obraz + manuální diff. + imunofenotypizace (určí ze které řady jsou blasty)
4. Vyšetření KD:
1. cytologické vyš. (nález hypercelulární dřeně)
2. cytochemické (odliší myeloidní blasty od lymfoidních blastů)
3. **imunofenotypizace** (**řekne o jaké bb. přesně jde** + sledování minimální reziduální nemoci)
4. **cytogenetické vyš.** (**odhalí gen. změny (př. hypodiploidie, Ph ch.) → prognóza a způsob léčby**)
5. **molekulárně-genetické vyš.** (odhalí nejčastější fúzní geny a mutace → prognóza, sledování minimální reziduální nemoci)

5. Lumbální punkce (hl. u P s ALL): vyloučení infiltrace mening nádorovými blasty

1. AML (Akutní myeloidní leukémie)

- nemoc starších (medián 65 let) = stejně jako u MM, nejčastější akutní leukémie dospělých
- je charakterizováno min. 20 % blastů v KD (P s 19 % blastů v KD může být klasifikován jako P s MDS (či i s *akcelerovanou* formou – respektive téměř s formou *blastického zvratu* u CML?))

RF: věk, Downův sy, cigarety, RT, ChT, předchozí MDS nebo myeloproliferativní choroby

Klasifikace

- je velmi složitá

základní rozdělení je na: **AML** vzniklé *de novo* **vs.** **AML** vzniklé sekundárně (po ChT, RT, z MDS či CML)
- **horší prognóza**

FAB klasifikace (Francouzsko-Americko-Britská) – dělí AML dle **morfologie**

WHO klasifikace (komplexní) – dělí AML dle **morfologie, genetických** i **etiopatogenetických** charakteristik
- nejčastější je **„AML s opakujícími se genetickými abnormalitami“**

Klinický obraz, Diagnostika – viz výše

Prognostické faktory

- před zahájením terapie je vždy nutné stanovit prognostické faktory daného P a až podle toho volit léčebnou strategii (kurativní/paliativní)

a) faktory na straně P – věk, komorbidity, celkový stav → určují **riziko toxicity/úmrtí na léčbu**

b) faktory na straně nemoci – iniciální počet leu, jejich molekulární a genetická výbava, de novo/sekundární AML → určují **riziko rezistence na terapii**

po zahájení léčby: **c) míra odpovědi na léčbu** → určuje **riziko recidivy**

20 % P má příznivou prognózu = NEVYŽADUJÍ TRANSPLANTACI KD (pozn. přesnější termín je „**transplantace hematopoetické tkáně**“)
40 % P má střední a **40 % špatnou prognózu = VYŽADUJÍ TRANSPLANTACI KD**

Terapie

A) Kurativní léčba – má 2 fáze:

1. Indukční terapie = **ChT** – zlatým standardem je kombinace **antracyklin (daunorubicin)** + **cytarabin** (režim 3 + 7)
- má závažné NÚ („taktika spálené země“, velké riziko cytopenií a infekce), u pacientů kteří by agresivní léčbu nezvládli se dá použít mírnější, ale pravděpodobnost kompletní remise je pak malá

→ cílem je navodit kompletní remisi (CR) = hodnotíme z aspirátu a biopsie kostní dřeně buď jen morfologicky nebo i minimální reziduální chorobu (flow cytometrií, PCR…)
→ povede se to u 70 % P – u těch u kterých se to nepovede, je většinou onemocnění neovlivnitelné

2. Konsolidační terapie = u P s CR se dále rozhoduje podle typu AML, rizika spojeného s genetikou, stavu a přání pacienta mezi **alogenní transplantací kmenových buněk** (u střední a špatné prognózy) a mezi další **ChT**, cílenou léčbou

→ cílem je zabránit relapsu, bez léčby je vysoce pravděpodobný

b) Palitativní léčba = nízké dávky **cytarabinu**

c) Léčba relapsu = ChT + transplantace KD

2. APL (Akutní promyelocytární leukémie)

- jedná se o jednu z forem AML, ale má **odlišný klinický obraz** a **hlavně se jedná o URGENTNÍ STAV** – dobrá prognóza při včasné diagnostice a léčbě, ale při zpoždění to může končit fatálně
- medián je 40 let!

Klinický obraz

pancytopenie, krvácivé projevy!!! – dominuje: krvácení do sliznic, kůže, GITu, plic!, sítnice, !CNS!**, DIC**
- v krevním obraze je tak málo leukocytů, že ani není možné udělat diferenciální rozpočet

→ P je nutno ihned odeslat na HOK (hlavní je to riziko krvácení do plic a CNS)!!!

Diagnostika

krevní obraz → KD → PCR průkaz fúzního genu PML-RARα

Terapie

kombinace: retinoidů **ATRA** (all-trans-retinoic-acid)+ **oxid arsenitý (ATO)** → přežívá 90 % P, ale musí být zahájena včas

3. ALL (Akutní lymfoblastická leukémie)

- představuje **80 % akutních leukémií u dětí** (vrchol mezi 2. a 5. rokem), **20 % akutních leukémií u dospělých**
- podobná **klinika** i **léčebná strategie** jako u AML
- **děti** mají obecně **lepší prognózu** než dospělí (u dospělých je častější Philadelfský chromozom (typický pro CML))
- ALL se od akutního lymfoblastového lymfomu liší pouze tím, že u ALL počet lymfoblastů v KD více jak 20 %, u lymfomu KD postižena není nebo skoro není

RF: RT

Klasifikace

80 % B-ALL
20 % T-ALL

Klinický obraz

anémie, neutropenie, trombocytopenie
někdy obdoba **B-sy** (projevy z uvolnění cytokinů nádorovými bb.) **– horečky, noční poty, váhový úbytek, únava**
někdy **atrtalgie** a **myalgie** a **bolesti kostí** (např. bolesti holení)
někdy **CNS příznaky (paréza n. VII, sy intrakraniální hypertenze** – cefalea, nauzea, vomitus, edém papil, letargie**)**

Diagnostika

Krevní obraz → KD → LP!
→ následně se dělá stratifikace dle rizika na základě molekulárně-genetických faktorů, imunofenotypu, věku, cytopénií a odpovědi na léčbu (např. průkaz **Ph ch. (bcr/abl)** nebo **genu MLL** – prognosticky špatné)

Komplikace: tumor lysis syndrom (hyperkalemie, hyperfosfatemie, hyperurikemie, ↑LDH → AKI → hemodialýza, alopurinol), cytopenie, infekce, trombózy, krvácení

Terapie

CNS management:	intratekální chemo (alternativně navíc systémové antiCNS ChT, nebo RT – dle rizika)
Indukční terapie:	se kombinují - KS, vinkristin, asparagináza (někdy antracyklin nebo cílené léky)
Hodnocení odpovědi:	z aspirátu a biopsie kostní dřeně jestli se dosáhlo **CR**, hodnocení morfologické a minimální reziduální choroby (cytometrie, PCR…)
Konsolidační terapie:	u pacientů s CR se volí dle rizika a (ne)přítomnosti MRD – ChT, nebo alogenní transplantace hematopoetických bb. (jen někdy), nebo imunoterapie
Udržovací léčba:	vinkristin, merkaptopurin, KT, intratekální MTX
u Ph+ ALL:	inhibitory TK (**imatinib**)

- uplatňují se i nové léky z řad monoklonálních Ab

CAR-T = P se odeberou lymfocyty, namnoží se, upraví se, P dostane léčbu, CAR-T cells se mu vrátí a ony se váží k nádorovým bb. a ničí je

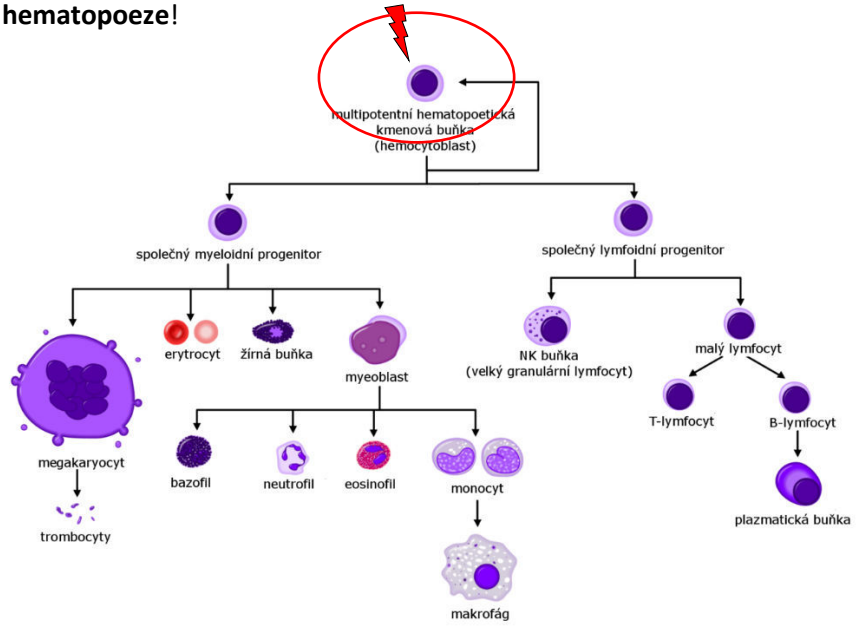
99. Myelodysplastický syndrom

Definice

- ***myelos*** *= dřeň;* ***dys*** *= porucha;* ***plasis*** *= vývoj* ***syndrom*** *= soubor příznaků*

MDS je **heterogenní skupina onemocnění** se změnou proliferace, a poruchou diferenciace a apoptózy **pluripotentní kmenové b.** v KD (kvůli její získané mutaci) → což vede k její **klonální proliferaci** → důsledkem je tedy **NAHRAZENÍ** (není to útlak, tady je porucha už v té pluripotentní b.) **zdravé krvetvorby** klonem **dysplastických bb.**

- je charakterizování (3): **dysplastickou KD** a současně **periferní cytopenií** v 1 či více řadách kvůli **inefektivní hematopoeze**!



- krvinky, které se tvoří jsou **morfologicky** i **funkčně** defektní → proto se to projeví **pancytopenií** – dle přednášky

- MDS představuje **preleukemický stav**, který může do **akutní myeloidní leukémie (AML)** progredovat (v tomto případě by se jednalo o sekundární AML) (nastává to u **cca 20 – 30 %!)** – AML je charakterizována alespoň 20 % blastů v KD (takže P s 19 % blastů můžeme ještě klasifikovat jako P s MDS)

Dělení

dělení je obdobné jako u AML

Primární (de novo; 90 %) = etiologie je neznámá vs. **Sekundární** (10 %)= příčinou je předchozí ChT nebo RT

- existuje **FAB klasifikace** (morfologická)
- komplexnější **WHO klasifikace**, která kombinuje **morfologické změny** a **procento blastů** v **KD** (př. MDS s dysplázií v 1 řadě, MDS s dysplázií ve více řadách, MDS s prstenčitými sideroblasty, MDS s izolovanou delecí 5q…)

Epidemiologie

- incidence 4,5/100 000
- postihuje hlavně starší 60 let (stejně jako AML, CML, CLL, MM)

Klinický obraz (zkus si to odvodit z toho co víš)

- často **(20 %)** pouze **náhodný nález v KO,** MDS má obvykle pomalu progredující charakter

nejčastěji: „obdoba B-sy" (↓hm., ↑TT, noční poty, únava, anorexie aj.)**, anemický sy (70 %), infekce** a **zhoršené hojení ran**

méně často: krvácivé projevy

← záleží na tom, které krevní řady jsou postiženy

zřídka: AI projevy (arthritidy, myozitidy, neuropatie)

Diagnostika

1. Anamnéza

2. Fyzikální vyš. – nic charakteristického – anemický sy, známky infekce, krvácivé projevy (petechie, sufuze, hematomy, epistaxe, metrorrhagie)

3. Krevní obraz + diff. + retikulocyty: **DOMINUJE anémie** (makro-/normocytární)!, dále **leukopenie** s **neutropenií**

(různého stupně), **trombocytopenie** (různého stupně) (ale u specifických typů 5q- je i trombocytóza! – nutno brát do úvahy v tento subtyp MDS v diff. dg. ET)
pokročilé stádium: **blasty v periferní krvi**

4. Punkce a trepanobiopsie KD (NEZBYTNÉ pro dg.!): **dysplastické změny u alespoň 10 % bb.** dané krevní řady
barvení na železo – může odhalit prstenčité sideroblasty
cytogenetické vyš. – pro dg. i prognózu
molekulárně-genetické vyš. – v rámci dif. dg. jiných anémií

5. Další laboratorní vyš. (viz dif. dg.)

Diff. dg.

- obecně je-li pancytopenie může být příčina:
  a) v KD: útlum (léky, tox. l., parainfekčně), útlak (AML, ALL, meta), porucha vyzrávání = inefektivní hematopoesa (deficit vit. B_{12})
  b) mimo KD: hypersplenismus (splenomegalie), ztráty, chronicity = sarkoidóza, tu, chron. infekce
  c) kombinovaná příčina: alkoholismusm – deficit B12 + toxicita pro KD + hepatosplenomegalie

→ to jsou důvody, proč je nutné P s obrazem MDS nutno **vyšetřit komplexně**
→ pro odlišení jiných příčin anémie vyšetřím:
  perniciózní anémii = B_{12}, kys. list., autoAb proti parietálním bb. a IF, gastroskopie
  hemolýzu = bilirubin, LD, haptoglobin, retikulocyty, Coombsův test
  anémii chron. chorob = klinický obraz + Fe, feritin, transferin, sat. transferinového R
  thyreopatii = TSH a fT4
  hepatopatii = JT
  AIO = OA, vyš. autoAb
  infekce a polékové příčiny = NO, OA, FA
  aplastickou anémii = nález v KD – **mnohdy těžko odlišitelné od hypoplastické formy MDS**
  paroxysmální noční hemoglobinurií = *Hamův test* = inkubujeme ery v kyselém pH a s komplementem
  APL, HCL – krevní obraz (**pancytopenie**) → **vyš. KD** → PCR průkaz fúzního genu **PML-RARα / vláskové buňky + specifický imunofenotyp**

Stanovení prognózy a volby terapie

- dle skórovacího systému, dle počtu cytopenií (1, 2 až 3), dle počtu blastů a molekulárně-gen. vyšetření

Terapie

- **jediná kurativní terapie je alogenní transplantace KD**
- obecně u MDS se spíše čeká na nějaký průlomový lék

a) P s nižším rizikem: observace, hemosubstituce + chelatační léčba, EPO, růstové f. (př. G-CSF), ATB profylaxe
b) P s vyšším rizikem: intenzivní ChT + alogenní transplantace KD (u netransplantabilních Azacitidin = epigen. léčba)

Na co se můžou zeptat?

Dif. dg. PANCYTOPENIE – co s P udělám?
  ↓tvorba – nedostatek mikronutrientů (deficit vit. B12,), polékový útlum KD, infekční příčiny (HBV, HCV, EBV, TBC, těžká sepse s cytokinovým útlumem), akutní leukémie (typicky u **APL, akutní vlasatobuněčná)**, meta do KD, sy selhání KD (Fanconiho anémie), **MDS**, aplastická anémie,
  ↑zánik – hypersplenismus, AIO, hepatopatie, hyperthyreóza

100. Mnohočetný myelom a monoklonální gamapatie nejasného významu

1. Mnohočetný myelom (MM) (plazmocytom)

Definice

MM je nádorové onemocnění vycházející z plazmatických bb. (plazmocytů). Je charakterizováno **proliferací plazmocytů v KD** a **produkcí monoklonálního Ig** nebo **pouze lehkých řetězců** „kappa" či „lambda", které prokazujeme **v séru** a/nebo **v moči**.
Charakteristická je též velmi vysoká FW (až 100/hod.)

Epidemiologie

- jedná se o **2. nejčastější hematologickou malignitu!** (po non-Hodgkinských lymfomech)
- o něco častěji muži (1,2:1), medián 63 let (stejně jako AML, CML, CLL nikoliv ALL to je nejčastější typ leukemie u dětí!)

Klinický obraz „CRAB"

- symptomatologie má mnemotechnickou pomůcku „**CRAB"**

C = hyperCa^{2+} (Ca^{2+} > 2,8mmol/l) → polyurie (hyperCa vede k poruše koncentrační fce ledvin) → dehydratace, žízeň, somnolence, dezorientace, nauzea a vomitus
R = Renální insuficience (kreatinin > 177 µmol/l) → oligoanurie, anorexie, nevýkonnost
A = Anémie až **pancytopenie** (Hb < 100 g/l) → anemický sy
B = „Bone disease/lesions" = myelomová kostní nemoc (NEJČASTĚJŠÍ subj. příznak!) (osteolytické léze na RTG, CT, MR, scinti skeletu, FDG-PET/CT) → **dlouhotrvající bolest kostí** – hl. osového skeletu (lebka, páteř, pánev) a dále dlouhých kostí = bolesti zad, žeber + často **patologické fraktury**
→ osteolytické léze vedou k **hyperCa^{2+}**, ale pozor **nebývá zvýšená ALP** (na rozdíl např. od meta ca prostaty)!

+ často **infekční komplikace (DC, urotrakt)** + méně často **krvácivé komplikace** a **AL-amyloidóza** (neuropatie atd…)

Komplikace MM

MIG → amyloidóza, hyperviskózní sy, neuropatie, renální poškození (to dále zhoršuje anémii a hemostázu)
Infiltrace KD → pancytopenie (anémie, časté infekce, krvácení)
Osteolýza → patologické fraktury, hyperCa^{2+} (zhoršuje renální poškození)

Diagnostika

Kdy na MM pomýšlet? P bolí kosti → vyšetřím FW a KO – stovkové hodnoty, anémie event. pancytopenie, vyšetřím celkovou bílk. (zvýšená v 80 %) → ELFO séra + ELFO moči + zobrazovací vyš skeletu. → vyš. KD
Anamnéza – (pozitivní RA = vyšší riziko)
Fyzikální vyš. – anemický sy, omezená hybnost, někdy krvácivé projevy na kůži, někdy zduření kosti (calvy), nebývá ~~hepatosplenomegalie~~ ani ~~lymfadenomegalie~~

krevní obraz + FW: **↑FW na stovkové hodnoty!** (hl. u těch secernujících Ig, méně u těch secernujících lehké ř.) – typické, leč nespecifické! **anémie**, někdy **pancytopenie**
laboratoř – biochemie: **↑celk. bílkovina** (třeba 130 g/l → hyperviskózní sy → točí se mu hlava, špatně vidí, neadekvátně odpovídá)**, ↑urea a kreatinin, hyperurikémie, hyperCa^{2+},** nebývá ~~↑ALP~~ (to spíš pomýšlím na kostní meta)
v pokročilém stádiu: pokles hladin albuminu a vzestup ß2-mikroglobulinu ← pro **stážování!**
moč na sediment: **proteinurie**

RTG, CT, MRI, scinti, FDG-PET/CT: **nález osteolytických lézí** (typicky na lebce, pánvi, humeru, femuru)

ELFO séra: průkaz **monoklonálního imunoglobulinu (MIG, M-protein)** – nejčastěji jen IgG (méně jen IgA či pouze lehké řetězce (Bence-Jonesova forma MM), vzácněji existuje i nesekretorický MM). Naopak normální (polyklonální) Ig jsou sníženy.
- **Freelite test (velmi citlivý** (i na nesekretorickou formu MM)**):** test na stanovení hladiny volných lehkých řetězců v séru (a stanovení poměru κ:λ)

ELFO moči: **přítomnost *Bence-Jonesovy* bílk.** (= volné lehké řetězce = typ paraproteinu)

vyšetření KD: **zmnožení atypických plazmocytů**

Specifické formy MM

1. Doutnající MM = v KD je poměrně velká infiltrace plazmatickými bb., ale ještě není rozvinuta CRAB sympt.
2. Nesekreční MM = v KD jsou nádorové plazmocyty, ale neprodukují MIG ani lehké řetězce
3. PCL = Plazmo celulární leukémie = asi přítomnost nádorových plazmocytů i v perif. krvi?
4. Solitární kostní plazmocytom = odstraní/ozáří se ta léze v kosti, ale hrozí zvrat do MM
5. Extramedulární plazmocytom = př. v DÚ, dutině nosní
6. POEMS sy (umět u Ščudly): P – Polyneuropatie (parestezie)
O – Organomegalie (hepatosplenomegalie)
E – Endokrinopatie (třeba ↑ prolaktin)
M – Monoklonální komponenta
S – **Sklerotické** léze (na rozdíl od MM, kde jsou osteolytické léze)

Terapie

- stále považováno za inkurabilní onemocnění, sice skoro 100 % pravděpodobnost dosažení remise, ale téměř vždy opakované relapsy, které jsou postupně méně citlivé k léčbě
je to složité a je tam mrtě léků, proto zjednodušeně:

metodou volby: **indukční terapie: ChT** (bortezomib + thalidomid) **+ dexametazon,** poté se **posbírají bb. P a provede se autologní transplantace** (NEDĚLÁ SE ALOGENNÍ!)
- používá se řada biologických léčiv – např. daratumumab (anti CD-138)
- je-li moc MIG: plazmaferéza, High cut off membrane dialýza (odstranění lehkých řetězců přes memb)
- symptomatologická terapie: bisfosfonáty, OP fraktur, RT kostí = analgetický účinek, opiáty (ne ~~NSA~~ kvůli renální insuf.!), EPO, transfuze ery

2. Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS = monoclonal gammopathy of undeterminded signifikance)

= stav, kdy
- **v krvi nacházíme MIG (paraprotein) do 30 g/l**
- **v KD není více než 10 % plazmatických bb.**
- **u nemocného není žádný příznak CRAB**
- **nejsou přítomny žádné známky lymfoproliferativního či jiného onemocnění s produkcí MIG**

→ takové P pouze **sledujeme** (jestli hodnota toho paraproteinu narůstá), protože mají **riziko rozvoje MM** či **lymfoproliferativního onemocnění**

101. Chronická myeloidní leukémie

Definice

CML je **maligní klonální myeloproliferativní** onemocnění, které vzniká po **nádorové transformaci hematopoetické pluripotentní kmenové b.**, přičemž u naprosté většiny P nacházíme **pozitivní Ph chromozom** a/anebo alespoň **pozitivní fúzní gen BCR-ABL.** (ten je přítomen vždy, i když translokace (a tedy Ph. ch.) přítomen není)**.**
- Ph ch. vzniká reciprokou translokací mezi chromozomy 9 a 22, jehož výsledkem je vznik fúzního genu BCR-ABL

RF: jediný prokázaný RF je **radiace**

Epidemiologie

- CML představuje 25 % všech leukémií u dospělých
- incidence 1:100 000/rok
- častěji postihuje muže (1,4:1), častěji starší - medián je 65 let (stejně jako AML, CLL a MM)

Patofyziologie

ABL je **protoonkogen**, který za fyziologických okolností stimuluje buňku k proliferaci
BCR gen obsahuje **silný promotor**.
→ výsledkem fúze je vznik **aktivního onkogenu** → markantně se zvýší transkripce tohoto genu do proteinu bcr-abl → bcr-abl je protein **tyrozin-kináza**, která je v tomto případě **konstitutivně (neustále) aktivní** → fosforyluje tyrosinové zbytky jak šílená a tím aktivuje řadu signálních drah → **nadměrná proliferace kmenové hematopoetické b.** → **CAVE! bb. na rozdíl od AML bb. DOZRÁVAJÍ!!!** (v KO s diff. bude posun doleva k metamyelocytům, myelocytům = **není *hiatus laecemicus***)

Klinický obraz

30 % P je bez potíží a **CML je diagnostikována náhodně z krevního obrazu**

Nejčastěji pouze (obdoba B-symptomů):	**únava, ↓hm, pocení, splenomegalie** (tlak pod levým obloukem), anorexie, subfebrilie, dále: dušnost, bolesti kostí, ↑krvácivost, anemický sy
Zřídka:	**dnavý záchvat, priapismus, trombóza** (bývá trombocytóza často nad 1000x10^9/l)

CML má 3 fáze:

1. Chronická (cca 95 % diagnostikovaných P)
2. Akcelerovaná (cca 5 % P) – je zde více blastů či bazofilů; odpoví-li P na léčbu → OK; neodpoví-li → transplant. KD
3. fáze **Blastického zvratu** (cca 1 % P) – více než 20 % blastů; vyžaduje transplantaci KD; má horší prognózu než AML (vzniklá *de novo*)

blastický zvrat = zvrat do akutní leukemie (většinou do myeloidního typu, méně do lymfoidního typu)
→ příznaky jako u akutní leukemie (anémie, neutropenie, trombocytopenie)

Diagnostika

1. Anamnéza
2. Fyzikální vyšetření – **splenomegalie**, anemický sy, (unilat. otok z trombózy, dnavý záchvat, priapismus)

3. Krevní obraz + diff.:	- **leukocytóza** (průměrně 150x10^9/l) s **posunem doleva** (metamylocyty, meylocyty)**,** **trombocytóza** (často nad 1000x10^9/l), někdy **anémie** - ↑absolutní počet **bazofilů** a **eozinofilů,** ↓relativní počet **lymfocytů**
4. Vyšetření KD:	hypercelularita se zvýšeným podílem bílé krevní řady na úkor červené
průkaz Ph. ch. a BCR-ABL:	cytogeneticky a molekulárně-geneticky (PCR průkaz BCR-ABL)

5. Zobrazovací vyš. a laboratoř-biochemie

Terapie

- má-li P **výraznější leukocytózu (třeba 250x10^9/l)** → podáme **hydroxyureu** (cytostatikum) (to samé uděláme i u akutních leukemií) → po týdnu má P normální hodnoty leu + asi i **resburikázu?**, abychom zabránili tu-lysis-sy?
- má-li P ještě výraznější leukocytózu **(třeba nad 500)** → **leukaferéza**

LV: **imatinib p.o.** (obecně ITK)→ selže-li léčba → **alogenní transplantace KD** (asi se to provádí standardně i u dětí) (těch používaných ITK je mnoho)
→ někdy po delší době léčby již není gen BCR-ABL detekován a P může vysadit léčbu, jinak asi doživotní?

LV u těhotných: IFNα (imatinib je embryotoxický)

Co si zapamatovat?

CML je asociována s Ph. ch. (BCR-ABL). Musím na ni pomýšlet vždy při **1. leukocytóze**, event. **trombocytóze**, **2. hepatosplenomegalie**, **3. neurčité nevýrazné potíže** (slabost, únava) → taktovému P udělám diff. → bude tam mít posun doleva (k nevyzralým formám granulocytů) → takovému P vyšetřím KD a to hl. na ten cytogenetický průkaz Ph ch. a PCR průkaz BCR-ABL → P budu obvykle léčit ITK

debilní mnemotechnická pomůcka pro zapamatování si, že Ph. ch. je nejčastěji asociován právě s CML: CuMLat – Pak Chodit → CML – Ph Ch

typický nález v krváku:
obrovská leukocytóza, ale nejsou tam blasty?

102. Chronická lymfocytární leukémie a vlasatobuněčná leukémie

1. Chronická lymfocytární (lymfatická) leukémie (CLL)

Definice

CLL je indolentní (= neagresivní) maligní klonální lymfoproliferativní onemocnění vznikající **nádorovou transformací** (nadměrná proliferace a porucha apoptózy) **ZRALÉHO PERIFERNÍHO B-lymfocytu** s typickým imunofenotypem (CD5+, CD19+, CD23+) → tyto bb. se hromadí v perif. krvi, v KD, slezině a játrech.

- forma CLL bez průkazu klonálních nádorových lymfocytů v perif. krvi a KD = tzn. pouze v LU či jiném orgánu = se nazývá **SLL (Lymfom z malých lymfocytů)** ← dle WHO se jedná o totéž onemocnění, takže i léčba CLL i SLL je shodná.

Epidemiologie

CLL je **nejčastější leukémie dospělých!** (nejčastější akutní leukémií dospělých je AML)
- incidence je cca 5/100 000 za rok, častěji postiženi muži (1,5x – 2x), medián 65 let (stejně jako AML, CML a MM)

Klinický obraz

1. stejně jako u CML je i CLL **ČASTO náhodný nález v KO** (**leukocytóza** s **lymfocytózou** (ta může být i při virové infekci (př. u infekční mononukleózy), ale u CLL přetrvává min. 3 měsíce)

2. známky imunodeficitu: **recidivující infekce** bakteriální i virové + často **sekundární malignity**

3. pokročilé formy: a) obdoba B-sy: **chronická únava**, ↓hm o min 10 % za 0,5 roku, febrilie nad 38°C neinfekčního původu + anorexie, noční poty aj.
b) projevy postižení lymfatické tkáně: **nebolestivé (generalizované) ↑LU, splenomegalie** a **masy LU v břichu** → tlak v břiše

Laboratorní kritéria CLL

2 podmínky: **1. absolutní lymfocytóza ≥ 5 x 10^9/l** po dobu **alespoň 3 měsíců**
2. imunofenotypizace krve: **CD5+, CD19+, CD23+** všechno jsou to prvočísla :'DDD (typicky bývá ještě CD20+)

Diagnostika

Anamnéza chronická únava = nejčastější příznak

Fyzikální vyš. **nebolestivé postupně progredující ↑ LU** (krk, axily, třísla) až pakety, palpační rezistence v dutině břišní (masy LU a splenomegalie), někdy anemický sy a krvácivé projevy

krevní obraz: **- lymfocytóza ≥ 5 x 10^9/l** po dobu **alespoň 3 měsíců**, bývá tu **vysoká leukocytóza** (i ve stovkových hodnotách, ale tím, že jsou ty leu malé, tak na rozdíl od CML nebývá hyperviskózní sy)
- v pozdějších stádiích i **anémie** a **trombocytopenie**; je-li **retikulocytóza** – známka hemolýzy
Evansův syndrom **=** kombinace **AI hemolytické anémie** a **trombocytopenie**

krevní nátěr: typický nález ***„Gumprechtových stínů"*** (rozetřelá jádra fragilních lymfocytů), u agresivních forem jsou **prolymfocyty** (je-li jich nad 55% → znamená to dg. B-prolymfocytární leukémie)

imunofenotypizace krve (průtokovou cytometrií) (STĚŽEJNÍ pro dg.!): **typicky CD5+, CD19+, CD20+, CD23+**

~~vyšetření KD~~ se standardně NEPROVÁDÍ!

Dif. dg.

- není složitá, spočívá v odlišení **nenádorové** (reaktivní) lymfocytózy od **nádorové** (klonální) lymfocytózy
lymfocytóza je typicky u: infekční mononukleózy, infekce CMV ← typicky zmnoženy T-ly

Stážování nemoci a prognostické markery

Provádí se **stadium nemoci *dle Binera:***

A. do 3 ↑LU	dlouhý medián přežití
B. 3 a více ↑LU	střední medián přežití
C. Hb<100g/l nebo **trombocytopenie < 100**	krátký medián přežití

pozn. ↑LU je taková, která je větší než 1cm

prediktivní faktory (predikujeme odpověď na léčbu): pomocí **molekulárně-genetického vyš.** (nejdůležitější je **mutace p53**)

Terapie

CAVE! Po stanovení dg. CLL se P okamžitě NELÉČÍ, nýbrž se co 3 měsíce sledují a až pokud nalezneme různé známky progrese onemocnění (zvětšující se slezina, rychle progredující lymfadenomegalie (LU nad 6cm?), setrvale klesající Hb (pod 100 g/l) či počet trombocytů, časté infekce, rychlý nárůst leukocytózy atd…), teprve potom zahájíme léčbu:

a) základní terapeutický režim FCR: **2 cytostatika (fludarabin + cyklofosfamid) + 1 monoklonální Ab (Rituximab = anti-CD20)**

- tento režim použiju u **mladších**, ale ne u **starších** a ne u **CLL s mutací p53**
- po několika (6) cyklech dokáže navodit **dlouhodobou remisi**
- hlavním NÚ je **neutropenie = riziko bakteriálních infekcí** (pneumonie, sepse)

b) režim určený hl. pro starší, pro CLL s mutací p53 a pro opakované recidivy: **Ibrutinib** p.o. (inh. Brutonovy TK)

- nevýhodou je, že je terapie **doživotní**, je to **drahé**, má interakce např. s **ciprofloxacinem** a dalšími léčivy

NÚ: **1. krvácení** (začne-li P krvácet, nutné vysadit Ibrutinib)
2. FiS (KI u kardiaků?)

c) další léky: Zydelig (nasazujeme po relapsu, má NÚ AI pneumonitidu a AI kolitidu)
Venclyxto (nejnovější, nejúčinnější, dokáže (tak jako FCR režim) navodit trvalou remisi i po vysazení)

2. Vlasatobunečná leukémie (HCL = Hairy Cell Leukemia)

- vzácná
- více postiženi muži
- takto se to „liší“ od CLL 1. má to **TYPICKOU MORFOLOGII** (vláskové buňky)
  2. má to **TYPICKÝ IMUNOFENOTYP** buněk
  3. má to **BOUŘLIVÝ KLINICKÝ OBRAZ** – pancytopenie, splenomegalie, ID, ↓hm., únava
  4. v diagnostice se **UPLATŇUJE VYŠETŘENÍ KD** (na rozdíl od CLL, u které jsou nádorové bb. hodně v perif. krvi a vyšetření KD není nutné) – často suchá punkce → proto pokračujeme trepanobiopsií
  5. má to **SPECIFICKOU TERAPII** s **DOBROU PROGNÓZOU**
  6. P bývají typicky **PANCYTOPENIČTÍ**
  7. Má to **dobrou prognózu** → akorát to onem. má tendenci se vracet (např. po 10 letech)

poznámka termín **„B-symptomy“** je termín používaný u **lymfomů** a zahrnuje **tuto trias**: noční poty, horečky nad 38°C neinfekčního původu a nevysvětlitelný ↓hm. o min 10 % za 0,5r. Jsou vyvolány produkcí cytokinů nádorovými bb.

Akutní leukémie vs. Chronické leukémie – opáčko, stejnosti a rozdíly – neplatí to úplně dokonale, podrobnosti viz příslušné otázky

Akutní leukémie — v KD nekontrolovatelně proliferuje nádorově transformovaná bb., která **nedozrává** → útlak krvetvorby → anemie, neutropenie, trombocytopenie + leukocytóza a hiatus laecemicus

CML: — v KD kvůli bcr-abl nekontrolovatelně proliferuje hematopoetická b., **ale dozrává** → leukocytóza s posunem doleva k nezralým formám (nikoliv s hiatus laecemicus), bazofilie, eozinofilie, trombocytóza

CLL: — v LU? zmutoval **zralý** B-ly a nekontrolovatelně se množí → lymfocytóza $5x10^9$/l a víc min. 3 měs. + imunofenotypizace krve s nálezem CD5+, CD19+, CD23+ (CD20+)

Klinický obraz

akutní leukemie:	anemický sy, imunodeficit, krvácivé projevy
chronické leukemie:	často náhodně v KO, často nespecifické příznaky charakteru B-sy, u obou bývá splenomegalie

Diagnostika

u všech:	- **leukocytóza!** – u akutní hiatus laeucemicus, u CML posun doleva, u CLL lymfocytóza - (anémie) - trombocytopenie – mimo CML zde bývá trombocytóza klidně 1000 x 10^9/l - vyš. KD – mimo CLL – logicky proč bych dělal vyš. KD, když to vzniká ze zmutovaného B-ly z LU

Typické

akutní leukemie:	anemie, neutropenie, trombocytopenie → udělám KO + diff. – leukocytóza s hiatus laecemicus → udělám komplet vyš. KD → určím prognózu a způsob terapie
CML	leukocytóza s posunem doleva + Ph. ch. (BCR-ABL) zjištěný při vyš. KD, léčba imatinibem
CLL	lymfocytóza $\geq 5 \times 10^9$/l min. 3měs, CD5+,CD19+,CD23+,CD20+, Gumprechtovy stíny v nátěru

Terapie

akutní leukemie:	indukční ChT → konsolidační ChT
CML:	imatinib p.o.
CLL:	neléčí se hned! až když se zhorší tak režim FCR (obsahující Rituximab = anti-CD20) nebo u rizikových (s mutací p53)/starých Ibrutinib

u **PML** a **HCL** je pancytopenie; u PML výrazné krvácivé projevy; u obou je dobrá prognóza při včasné terapii

103. Hodgkinův lymfom

Definice

HL je **maligní klonální lymfoproliferativní onemocnění**, jehož morfologický podklad (nádorové bb.) tvoří unikátní **Reed-Sternbergovy bb. (R-S bb.) vycházející z postgerminálních B-buněk**
(R-S bb. sice nenesou B-lymfocytární znaky, ale je prokázán jejich původ z B-bb.)
- nemoc propuká v LU, odkud se šíří do okolních LU i do systémové cirkulace

Epidemiologie

- incidence 3-4/100 000 za rok
- má typický **2 vrcholový výskyt:** jednak **mezi 20. – 30.** rokem a jednak **po 50.** roku
- muži cca 2x častěji

Etiopatogeneze

- diskutuje se souvislost mezi HL a **infekcí EBV** (cca u 40 % P s HL prokážeme infekci EBV)

patogeneze (ve zkratce): **B-ly** (postgerminální (dle e-hematologie) nebo B-ly germinálního centra (dle Češky)) získá **somatickou mutaci** (třeba právě kvůli onkogennímu EBV) → to vede ke změně signálních drah a **konstitutivní aktivitě transkripčních faktorů (významný je NFkB)** → výsledkem je **ztráta B-buněčného fenotypu** (a tedy vznik R-S bb.) a **klonální proliferace R-S bb.** → tyto R-S bb. se navíc obklopí velkým množstvím zdravých bb. – čili nádor jako takový není tvořen jen obrovskou masou nádorových bb., nýbrž i fyziologických bb. (které jsou však pod vlivem nádorových R-S bb.)

Klinický obraz

1. Nebolestivé zvětšení LU na **krku** nebo **supraklavikulárně** = 1. příznak u více než ½ P!
- samozřejmě mohou být postiženy LU i v **jiné lokalizaci** a dokonce mohou být postiženy i **extranodální orgány** (to je ale vzácné)

2. dle lokalizace ↑LU další potíže: **dušnost, kašel, tlak na hrudi,** (**sy HDŽ** – vzácně) = známky ↑mediastinálních LU

3. B-sy: únava, ↓hm. (o alespoň 10 % za 0,5 roku), noční pocení, febrilie nad 38°C – někdy s **kolísavým charakterem** (= tzv. Pel-Ebsteinova horečka))
- B-sy jsou projevy z uvolnění cytokinů nádorovými bb.

4. u části P: **svědění kůže, anemický sy** (anémie chronických chorob)

Diagnostika

1. Anamnéza
2. Fyzikální vyšetření – nález ↑, nebolestivé LU až paketů LU typicky na krku a supraklavikulárně, méně v axilách a třeslech. Méně hepatosplenomegalie. Známky anemického sy. Vzácně otok krku a HK = známky sy HDŽ.

3. Krevní obraz + FW: **↑FW,** u pokročilých forem (negativní prognostický znak): **leukocytóza s lymfopenií, normocytární normochromní anémie, trombocytémie,** někdy **eozinofilie**
4. Laboratoř – biochemie: ↑LD, při postižení skeletu či jater **↑ALP**; **↑CRP**,**↑ ferritin, ↑β-2-mikroglobulin**
5. RTG/CT hrudníku, USG břicha, PET/CT (pro zjištění rozsahu → je schopno detekovat postižení KD, a proto často není nutná trepanobiopsie KD**)**

6. Extirpace LU s histologickým, imunohistochemickým a **genetickým vyš.:**
nález **R-S bb.!** (↑cytoplazmy + 2 jádra = soví oči) a/nebo **Hodgkinovy bb.**, **lakunární bb., popcorn cell (LP b.)** + ty nádorové bb. jsou obklopeny zánětlivým pozadím s **lymfocyty**, **plazmatickými bb.**, **eozinofily, fibroblasty**

7. Trepanobiopsie KD

Klasifikace HL

- na základě morfologie, genotypových a klinických znaků rozdělujeme HL na **2 základní typy:**
  1. Klasický HL (95%) **(dále se dělí viz níže)** – difuzní typ infiltrace, **přítomnost R-S bb.** a zánětlivého pozadí
  2. Nodulární HL s predominancí lymfocytů (NLPHL) (5 %) – nodulární typ infiltrace, **dominantně LP bb. = popcorn cells a naopak vzácně R-S bb**. Zánětlivé pozadí je málo vyjádřeno.

Dělení klasického HL – toto asi nebudou chtít!

a) nodulárně-sklerotický (70 %)
b) smíšeně-buněčný (20 – 25 %)
c) klasický HL s predominancí lymfocytů (5 %)
d) klasický HL s deplecí lymfocytů (1 %) – NEJHORŠÍ PROGNÓZA (ale nejvzácnější typ)

Imunofenotypový rozdíl mezi klasickým HL a NLPHL

Nodulární HL s predominancí lymfocytů: **CD30-** a **CD15-** a **CD20 +**
HL: **CD30+** a **CD15+** a **CD20 -**
- neplatí to vždy, ale ve většině případů ano

Terapie

HL je **vyléčitelné** onemocnění **pro většinu P**! (zejména od zavedení kombinované ChT v 90. letech)
- základem je **kombinovaná ChT** a často (hl. u lokalizovaných HL) též navíc **RT**

- rozhodovat se, jak budu léčit podle *Ann-Arbor* klasifikace:
1. V KOLIKA LOKALITÁCH JSOU ZVĚTŠENÉ LU
2. PŘÍTOMNOST x NEPŘÍTOMNOST B-SY
3. JESTLI JSOU NA JEDNÉ NEBO OBOU STRANÁCH BRÁNICE!

a) základní režim pro **lokalizovaná stádia bez RF:** 2 cykly**: ABVD** (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dekarbazin) + **RT**
b) režim pro **lokalizovaná stádia s RF: BEAOCCP** (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison)

104. Nehodgkinské lymfomy

Definice

Lymfomy jsou **maligní klonální lymfoproliferativní** onemocnění.

Lymfomy **vycházejí**	buďto z **B-ly** či **T-ly** či **NK-bb** (NK bb. jsou řazeny do stejné skupiny jako T-ly)
jsou **lokalizovány**	buďto **nodálně** či **extranodálně** či některé **leukemizují** = nádorové bb. v perif. krvi
svou **povahou** mohou být	jak **nízce maligní = Low-grade** = pomalu rostoucí, klinicky neagresivní = „indolentní“
	tak **vysoce maligní = High-grade** = rychle rostoucí, klinicky agresivní

Klasifikace lymfomů

Lymfomy dělíme na: **Hodgkinské lymfomy** ← morfologický podklad lymfomu zde tvoří charakteristické **R-S bb.**, které, ač nenesou B-lymfocytární znaky, mají původ z postgerminálních **B-ly.**
Nehodgkinské lymfomy ← nemají typické R-S bb.

Klasifikace Nehodgkinských lymfomů

A) B-buněčné NHLs (85 %):

Low-grade

1. Folikulární lymfom – 2. NEJČASTĚJŠÍ lymfom dospělých, NEJČASTĚJŠÍ low-grade u dospělých

2. Lymfom z marginální zóny (splenický či nodální či extranodální)
- př 1: Splenický B-ly marginální zóny
- př 2: Nodální B-ly marginální zóny
- př. 3: MALT-lymfom žaludku (lymfom ŠŽ a jiné extranodální)

3. Lymfoplazomcytární lymfom – charakteristický tvorbou monoklonálního Ig (paraproteinu) → produkuje-li MIG (paraprotein) třídy IgM → označujeme jej jako ***Waldenströmovu makroglobulinémii***

4. Lymfom z malých lymfocytů (SCL) – WHO považuje **CLL** a **SCL** za jedno a totéž onemocnění, u **SCL ale nejsou** nádorové bb. v perif. krvi a KD

High-grade

1. Difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) – NEJČASTĚJŠÍ lymfom dospělých, NEJČASTĚJŠÍ high-grade dospělých

2. Lymfom plášťové zóny (Mantle-Cell lymphoma)

3. Sporadický Burrkitův lymfom – typicky u dětí.

4. Prekurzorový **B-Lymfoblastický lymfom**

Think of an **aggressive man** to remember that the occurrence of **man**tle cell lymphoma is greater in **men** and that the disease has an **aggressive course**.

B) T-buněčné NHLs (15 %) – jsou raritní, ale často agresivní

1. Kožní T-lymfomy: např. *Mycosis fungoides* – NEJČASTĚJŠÍ low-grade T-lymfom

2. *Sezaryho syndrom* = leukemická forma kožního T-lymfomu

3. Blíže nespecifickovaný periferní T-lymfom

4. Prekurzorový **T-lymfoblastický lymfom**

pozn. i některé low-grade lymfomy mohou přecházet v agresivní formu s rychle rostoucí nádorovou masou (např. folikulární lymfom)

- někdy je **obtížné stanovit hranici mezi lymfomem a leukémií** → WHO pak některé choroby považuje za **1 jednotku** pouze s různou klinickou manifestací ← tzn. u leukémií je dominantně postižena KD a manifestuje se to „leukemizací“ (= přítomností nádorových bb. v periferní krvi), zatímco u lymfomů je dominantně postižena LU či extranodální tkáň a leukemizace se může a nemusí objevit. (A naopak leukémie může infiltrovat některý orgán (LU, slezinu, játra), čímž se „lokalizuje“.

př. 1: Lymfom z malých lymfocytů a CLL

př. 2: B-Lymfoblastový lymfom a ALL

Obecný klinický obraz

1. A) Uzlinový syndrom => nebolestivé ↑LU s případnými projevy útlaku okolí:

- **a) ↑mediastinální LU:** kašel, dušnost, **sy HDŽ** (oteklý krk, oteklý obličej, oteklá víčka, bolesti hlavy, otoky HKK, ↑náplň krčních žil, cyanóza)
- **b) ↑inguinální LU:** unilat. otok DK
- **c) ↑LU v břiše:** dyspeptické potíže, anorexie a váhový úbytek, průjmy/zácpy
- **d) ↑LU poblíž ureteru:** hydronefróza

a) Low-grade: pomalu zvětšující se LU (měsíce až roky) + **někdy B-sy**

b) High-grade: rychle zvětšující se LU až masa LU + **často B-sy**

B) Extranodální postižení => zvětšení postiženého orgánu s charakteristickým projevem zvětšení tohoto orgánu – **slezina** (tlak v L podžebří), **játra** (tlak v P podžebří), **žaludek** (bolest v epigastriu, krvácení do GITu), **CNS** (fokální neurologický deficit, poruchy vědomí), **KD** (= Ann-Arbor 4 → pancytopenie či leukemizace), **ŠŽ** (uzel v ŠŽ) + **často B-sy**

2. **Někdy anemický sy,** krvácivé projevy, ↑náchylnost k infekcím (může být leukocytóza i leukopenie)
3. **Někdy urgentní onkologické/paraneoplastické sy** (tu-lysis-sy, hyperCa^{2+}, útlak míchy, meningitis, sy HDŽ)

Obecná diagnostika

1. Anamnéza + Fyzikální nález (↑LU či rezistence v břiše)
2. Laboratoř (v KO někdy anémie, někdy trombocytopenie, někdy leukocytóza jindy leukopenie), ↑LD, hyperCa^{2+}
3. Zobrazovací metody USG, RTG, CT, **PET-CT** (provádí se **PŘED léčbou, PŘI léčbě** i **PO léčbě**)
4. BIOPSIE postižené tkáně! → ta umožňuje **histologické, imunofenotypizační** a **molekulárně-genetické** vyšetření → tato vyš. umožňují **přesnou klasifikace NHL** → to je nezbytné pro určení **nejefektivnější T**

- B-ly = CD20+ (← na to se někdy může zaměřit terapie **Rituximabem** = anti-CD20) **- T-ly = CD3+**

- došlo-li k leukemizaci lymfomu → uplatňuje se vyšetření KO+diff., krevního nátěru a hlavně **imunofenotypizace periferní krve** pomocí průtokové cytometrie

Terapie

- základem terapie je **ChT** a **RT** (při postižení CNS lze uplatnit i podávání MTX intrathekálně), někdy též **rituximab**
- u agresivních lymfomů někdy též autologní transplantace
- terapie je buď **kurativní** nebo **paliativní**

1. DLBCL = Difuzní velkobuněčný B-lymfom

Definice

DLBCL není 1 uniformní klinicko-patologická jednotka, nýbrž skupina lymfomů vzniklých **nádorovou transformací B-ly v různém stupni vývoje.** Pro mají **pestrý morfologický** i **klinický obraz** a kvůli různým chromozomálním a genetickým změnám též **různou vnímavost k léčbě** a **přežití**.

Klinický obraz

postižení LU / orgánu + B-symptomy:

- nejčastější 1. příznak: **rychle rostoucí nebolestivá LU** až paket uzlin (hlavy, krku, nadklíčků, podpaží, třísel)
- není-li postižená LU uložena periferně bývá 1. příznak nenápadný a nespecifický:
  Hrudní LU → Kašel, dušnost, paréza *n. laryngeus recurrens*, sy HDŽ?
  Břišní LU → tlak v břiše, hmatná rezistence
- jsou-li postiženy extranodální tkáně:
  Slezina → tlak v levém podžebří, splenomegalie
  Játra → tlak v pravém podžebří, hepatomegalie
  Žaludek → projevy jako u VCHGD = bolest epigastria
  CNS → fokální neurologický deficit (př. paréza hlavového nervu), neuropsychatrický sy

+ **B-sy: Profuzní noční pocení, jinak nevysvětlitelná horečka > 38°C, ↓hm. o min. 10 % za 0,5 r** + únava, anorexie, dyspepsie
+ někdy paraneoplastické příznaky

Diagnostika

- opírá se o **nález ↑LU** či **orgánu** + lymfopenie a často normocytární normochromní anémie v KO + USG břicha/RTG hrudníku + **CT/PET-CT + biopsie**
  v biopsii nález: **velké atypické B-ly,** CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+

2. Folikulární lymfom

Definice

Folikulární lymfom vzniká nádorovou transformací **lymfocytu folikulárního centra.** Má variabilní klinický průběh od indolentních (nezávažných neagresivních) forem po agresivní formy.

Klinický obraz

- v podstatě to samé – typicky se to projevuje jen **uzlinovým syndromem** (= ↑periferní či vnitřní LU a případné projevy z útlaku okolí), B-sy mohou být přítomny, ale častěji je ve stanovení dg. tento lymfom zcela asymptomatický.

3. Burrkitův lymfom

sporadický Burrkitův lymfom: nejčastěji postihuje **dutinu břišní** (bolesti břicha, porucha pasáže, nauzea a vomitus, někdy až ileus a až zevně se vyklenující masa)
endemický Burrkitův lymfom: vyskytuje se hl. v **rovníkové Africe**, asociován s **infekcí EBV**, typicky postihuje **čelist**
- **mikroskopický nález OBRAZ HVĚZDNÉHO NEBE**

3. Mycosis fungoides

- charakterizováno tvorbou **svědivých tmavě červených/hnědých olupujících se ploch** → později i s tvorbou **vředů** → v nejzazším stádiu to připomíná **klobouky hub,** to už jsou postiženy **i vnitřní orgány**

Sézaryho sy = leukemická forma *Mycosis fungoides* charakterizovaná **erytrodermií** s **úporným svěděním, generalizovanou lymfadenopatiií a hepatosplenomegalií**

- S ČÍM PŘIJDE P, když má nehodgkinský lymfom?

a) Kašel, dušnost, **sy HDŽ – ZAPOMÍNÁ SE NA TO!** (oteklý krk, oteklý obličej, oteklá víčka, bolesti hlavy, otoky HKK, ↑náplň krčních žil, cyanóza) → kvůli ↑mediastinální LU

b) unilat. otok DK → kvůli ↑inguinální LU

c) dyspeptické potíže, váhový úbytek kvůli anorexii, průjmy/zácpy (tlačí-li na ureter → hydronefróza, hyperazotémie) (tlačí-li na žlučovod – obstrukční ikterus) → ↑LU v břiše

d) lymfom CNS – fokální neurologicky deficit, poruchy vědomí, silná cefalea

e) lymfom postihující KD = Ann-Arbor 4 → pancytopenie nebo vyplaví hodně leu do perif krve a vznikne leukemizace krve

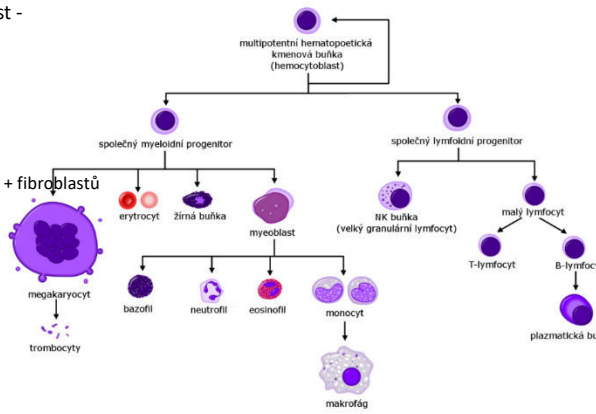
- čili ten klinický obraz může být velmi bohatý, ale naopak zase může přijít P, kterému kromě ↑LU prakticky nic není

CO SE POUŽÍVÁ PRO STÁŽOVÁNÍ?
PET/CT (před léčbou, při léčbě i po léčbě)

105. Ph-negativní chronické myeloproliferativní onemocnění

= chron. choroby s nadměrnou proliferací v myeloidní krevní řadě = v **megakaryocytární**, **granulocytární** či **erytrocytární** řadě a to bez přítomnosti Filadelfského ch., resp. fúzního genu BCR-ABL ← čímž se odlišují od CML
- tato onemocnění jsou více či méně často spjata s **mutací V617F v genu JAK2** (nejčastěji u PV)

(1. multipotentní kmenová b. – 2. společný myeloidní progenitor = myeloidní kmenová b. – 3. myeloblast - - 4. promyelocyt – 5. myelocyt – 6. metamyelocyt – 7. neutrophilní tyč – 8. neutrophilní segment)
ale z myeloblastu se může vyvinout i eozinofil nebo třeba bazofil



1. Primární myelofibróza (PMF) → ↑prolif. v megakaryocytární a granulocytární řadě + fibroblastů
2. Esenciální trombocytémie (ET) → ↑nadměrná prolif. v megakaryocytární řadě
3. Polycythemia vera (PV) → ↑ery ale často i jiných krevních elementů

1. Primární myelofibróza (PMF)

Definice

PMF je Ph-negativní chronické myeloproliferativní onemocnění (s abnormalitou v mateřské krvetvorné b.) vedoucí k nadměrné proliferaci **megakaryocytární** a **granulocytární** řady, se sekundární nadměrnou proliferací **fibroblastů** a tím **fibrotizací KD** a s **extramedulární hematopoézou**.
- „primární" tzn. etiologie nejasná
→ zpočátku je tedy **leukocytóza, trombocytémie** a extramedulární hematopoesa (ve slezině)
→ v rozvinutém stádiu je **dřeňová fibróza** s **anémií** a/nebo **trombocytopenií**
- z těch 3 je prognosticky asi nejhorší (do obrazu PMF můžou vyústit ET i PV)

Epidemiologie

- incidence 1/100 000 za rok
- medián 65 let (jako AML, CML, CLL, MM, MDS)
- muži : ženy = 1 : 1

Klinický obraz – jako u CML

- u 30 % P náhodný nález v KO (stejně jako např. u MDS, CML, CLL)
- **„obdoba B-sy":** únava, slabost, dušnost, subfebrilie, ↓hm., váhový úbytek; někdy anemický sy a krvácivé projevy
- tlak pod levým podžebřím – **splenomegalie** (kvůli té extramedulární hematopoeze) ← **MARKANTNÍ!**
- u pokročilých stádií portální hypertenze → **↑ jater** a ascites
- někdy **dnavá artritida**

→ **klinický obraz je NESPECIFICKÝ** a v dif. dg. je nutno vyloučit: **1. CML:** v KD molekulárně-gen. průkaz BCR-ABL
2. jiné **Ph-negativní myeloproliferace**
3. MDS: kvůli fibróze v KD ve sternální punkci u PMF nic nenasaju = ***suchá punkce*** (u MDS nález dysplastických bb.)

komplikace: zvrat do **akutní leukémie** (u 20 % P) (obdobně nastává zvrat i u MDS (do AML))

Diagnostika

KO + diff.: **typicky: leukocytóza** (**mírná**; zatímco u CML bývá průměrně 150x10^9/l)**, trombocytóza, normocytární anemie** (mírná) a **erytro-leukemoidní KO (ZMÍNIT!)** (= v diff. najdu: erytroblasty + posun doleva i v bílé řadě (tyče – metamyelocyty – myelocyty – promyelocyty – až blasty)
později (u pokročilé fibrózy) – **pancytopenie**
krevní nátěr: **poikilocyty** = abnormální ery nepravidelného tvaru
~~Aspirace~~ **KD je NEÚSPĚŠNÁ! = tzv. *suchá punkce!*** → proto je nutné provést **trepanobiopsii**
Trepanobiopsie: - nález od **hyperceularity** (v prefibrotickém stádiu) přes **fibrózu** až po úplnou **osteosklerózu**
- u 50 % P prokážeme **mutaci JAK2 genu** (v oblasti V617F)

Terapie

- jediný kurativní výkon: **alogenní transplantace KD** (tak jako v případě MDS) ← ale podívej se na text **úplně dole**

- nověji též léčba **inhibitorem JAK2** (ruxolitinib)
- v počátečních fázích cytoredukční léčba (**hydroxyureou**), naopak v pokročilých fázích s pancytopenií **ery masa** a **destičkové koncentráty, splenektomie, EPO**

2. Esenciální trombocytémie (ET)

Definice

ET je chronické myeloproliferativní onemocnění charakterizované **nadměrnou** (klonální) **proliferací megakaryocytů**, což vede k trvalé **trombocytóze (≥ 450 x 10^9/l – 3 a více měsíců)** (off topic: u CLL je chronická lymfocytóza ≥ 5 x 10^9/l – 3 a více měsíců)
→ je zde ↑ riziko jak **trombotických** tak **krvácivých** (kvůli trombocytopatii) komplikací

Epidemiologie

- taky cca 1-2/100 000 za rok; taky muži : ženy = 1 : 1, taky obvykle až po 50. roce

Klinický obraz

- více než **50 % P** nemá potíže a jedná se o **náhodný nález v KO**

příznaky: **a) krvácení** nejčastěji ze sliznic GIT, hematurie, metrorhagie + snazší tvorba hematomů při úrazu
b) trombózy žilní nebo arteriální (jak na končetinách, tak i v CNS, srdci, GITu) → typický je **Budd-Chiariho sy** = trombóza jaterních žil

komplikace: zvrat do **PMF**

Diagnostika

krevní obraz: **trombocytóza ≥ 450 x 10^9/l** (ale typicky nad 700 x 10^9/l) 3 a více měsíců
→ u P s nízkou trombocytémií → průkaz **mutace JAK2 (v oblasti V617F)**, což najdeme u **50 % P s ET**
→ u těch u kterých se mutace neprokáže nezbývá než vyloučit jiné příčiny trombocytózy a stanovit dg. per exclusionem

aspirace a trepanobiopsie KD: zmnožení **megakaryocytů** různého vývojového stádia

Dif. dg.

- jak již bylo zmíněno je nutno vyloučit jiné stavy provázené trombocytózou: **záněty, nádory, AIO, stp. splenektomii, stp. OP, ztráty krve nebo Fe,** jiné myeloproliferativní onemocnění (**CML, PV, PMF**,) a jediný MDS s trombocytózou, což je **syndrom 5q-** = „MDS s izolovanou delecí 5q"

Terapie

prevenece trombóz: **ASA** + anagrelid (blokuje vyzrávání megakaryocytů) či IFN-α
- u výrazné trombocytózy (nad 1500) nutno přeléčit hydroxyureou či trombocytoferézou

prevence krvácení (při hodnotách nad 1000 x 10^9/l již nepodáváme ASA)

3. Polycythemia vera (PV)

Definice

PV je chronické myeloproliferativní onemocnění s abnormalitou v mateřské hematopoetické buňce, která vede k **nadměrné produkci erytrocytů, ale často i jiných elementů!** (↑trombocytů → taky krvácivé, trombotické projevy)
- TÉMĚŘ **VŽDY nacházíme mutaci JAK2 genu (v oblasti V617F)** – je to příčina PV, protože vede ke kontinuální stimulaci erytropoezy

Epidemiologie

- incidence taky cca 1-2/100 000 za rok, muži o něco častěji postiženi, medián 60 let

Klinický obraz

- často asymptomatický nebo nespecifický
- má 3 fáze: 1. pre-polycytemický (mírná erytrocytóza)
2. polycytemická (signifikantní erytrocytóza)
3. post-polycytemická (pancytopenie kvůli myelofibróze)

nespecifické: cefalea, vertigo, slabost, ↓hm, noční pocení, **svědění kůže po koupeli**
časté: **- trombózy (často Budd-Chiariho sy!, ICHS, iCMP, trombóza mozkových splavů,** okluze periferních

tepen → **ischemie prstů a erytromelalgie** (záchvatovitá bolest s otokem a zarudnutím nejčastěji nohou)**)**

- krvácení (často z **GIT, na kůži**)

- zarudnutí v obličeji, červené dlaně a **chemóza spojivek** (zduření/otok spojivek)

- hepatomegalie a **splenomegalie**

- AH

- dermatitidy

komplikace: myelofibróza, zvrat do leukemie

Diagnostika

1. Anamnéza

2. Fyzikální vyš. – nález trombóz, krvácivých projevů na kůži a dermatitidy, **zarudnutí v obličeji** a **chemóza spojivek**, hepatosplenomegalie

3. Krevní obraz: **↑hematokrit (**nad 50 % u mužů, nad 48 % u žen**), ↑Hb (**nad 185g/l u mužů a 165g/l u žen**),** **erytrocytóza → toto pro nás znamená vyšetřit JAK2**, mírná **trombocytóza** a **leukocytóza**
průkaz mutace JAK2 genu!!!

4. Laboratoř: **↓EPO**

5. Vyšetření KD: nebývá charakteristický nález, později nález fibrotizaci

6. izotopové vyšetření cirkulujících erytrocytů – ve sporných případech

Primární (pravá) polycytémie vs. sekundární polycytémie vs. falešná polycytémie

Sekundární = taková, která vzniká jako fyziologická odpověď na hypoxii nebo je podmíněna jiným patologickým procesem

př. hypoxemie (kvůli A-V zkratům, plicní A-V zkraty, srdeční zkraty, stenóze a. renalis → ↑ EPO), autonomní produkce EPO nádory (př. Grawitzův tu, Wilmsův tu), sy polycystických ledvin, doping EPO nebo androgeny, sy spánkové apnoe, Pickwickův sy, kouření

Falešná = zahuštění krve (chybí plazma) = pocení, diuretika, průjmy

Terapie

LV1: opakované venepunkce (tuto léčebnou metodu děláme např. i u **hemochromatózy** či **porfyria cutanea tarda**)
→ cílem je předejít trombotickým komplikacím

LV2: erytrocytoferéza či **hydroxyurea** či **IFN-α**

- perfektně funguje **busulfan, ALE** je to alkylační cytostatikum → způsobuje sekundární malignity (za cca 7 – 15 let), proto je možné to podat pouze starším

prevence trombóz a krvácení viz ET

- ruxolitinib = inhibitor JAK2 **u symptomatické splenomegalie**

OBECNĚ JAK POSTUPUJU?

1. vyšetřím JAK2 → 2. aspirace a trepanobiopsie KD →

- obecně ty choroby mají svá dg. kritéria, která se ale neuč :D

KTERÁ JE PROGNOSTICKY NEJMÍŇ PŘÍZNIVÁ?

PMF

JSOU TYTO CHOROBY VYLÉČITELNÉ?

Teoreticky ano, ale v **praxi se transplantace KD nedělá,** protože jsou to obvykle starší P a i u mladých bývají po transplantaci KD výsledky špatné!!!

106. Trombofilní stavy (vrozené a získané)

- zde jsou uvedeny hlavně příčiny (ale - KO, diagnostika, terapie viz ot. 13A a 27A)

Definice

Trombofilie je označení pro stav se **zvýšenou tendencí (pohotovostí) k tvorbě trombů** (krevních sraženin).

A) Vrozené (dědičné) trombofilie

- v současné době **prokazujeme** dědičně podmíněnou trombofilii u **více než 70 % P s diagnostikovanou žilní trombózou!** A u **40 % P** s prodělanou žilní trombózou nacházíme **Leidenskou mutaci.**

1. Rezistence f. V k aktivovanému proteinu C = APC rezistence

= **nejčastější vrozený hyperkoagulační stav**

- Aktivovaný protein C proteolyticky štěpí aktivovaný f. V a f. VIII
- **příčina:** **Leidenská mutace** = mutace genu pro f. V způsobující záměnu AMK Arg za Glu
  - má ji asi 3% lidí
  - heterozygoti mají 7x vyšší riziko trombozy, homozygoti mají 20x vyšší riziko trombozy
  - mnohonásobně vyšší riziko je při současném užívání perorální antikoncepce (až 100x vyšší)

2. Mutace prothrombinu

= **AD** podmíněná mutace vede ke → **↑tvorbě f. II**

3. Vrozeně zvýšená hladina f. II, VIII, IX, XI

- tyto f. jsou nejčastěji zvýšeny v populaci a jsou spjaty s různě zvýšeným rizikem vzniku žilní trombózy oproti zdravé populaci (cca 2 – 6 x)

4. Nedostatek nebo dysfunkce proteinu C a S

- lepší je řešit terapii **heparinem**, než-li ~~warfarinem~~, který by mohl ještě více snížit množství těchto proteinů

5. Nedostatek antitrombinu III

- antitrombin III inaktivuje trombin → účinek se mnohonásobně ↑ za přítomnosti heparinu, s nímž vytváří komplexy
- zde je naopak lepší řešit terapii **warfarinem** (alespoň u homozygotů) (antitrombin chybí, takže heparin by byl naprd)

6. Dysfibrinogenémie = dysfunkce fibrinogenu

- některé způsobují poruchy tvorbu fibrinu (krvácivý stav) jiné zase usnadňují tvorbu fibrinu (trombofilie)

Metabolické poruchy spjaté s trombofilií → tyto stavy jsou spjaty se ↑tvorbou nejen žilních, ale také ARTERIÁLNÍCH trombóz

6. Hyperhomocysteinémie

- jedná se o vrozený enzymatický deficit s poruchou metabolismu methioninu a homocysteinu
- jejich riziko narůstá zejména v období těhotenství a šestinedělí

7. ↑ hladina lipoproteinu (a)

8. Deficit proteinu S

- NEJVÝZNAMNĚJŠÍ 2 VROZENÉ JSOU **Leidenská mutace** A **MUTACE PROTHROMBINU**
  - obecně měl-li P min. 2 nevysvětlené trombózy (nevyšel vrozený ani získaný trombofilní stav) → tak takového P indikujeme k **doživotní antikoagulační terapii**

B) Získané trombofilie

Rizikové faktory: věk, obezita, imobilizace, kouření, těhotenství a období po porodu, p.o. antikoncepce

Nejvýznamější získané trombofilie

1. ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDROM

= **hyperkoagulační** porucha způsobená tvorbou **autoAb** proti **fosfolipidům** (některé koagulační f. obsahují fosfolipidy)
Definice: APS je definován jako kombinace klinického projevu (TEN či potrat/předčasný porod) + perzistující pozitivita antifosfolipidových Ab. Samostatná pozitivita protilátek nerovná se antifosfolipidový syndrom!!!
- jedná se o jednu z **nejčastějších získaných trombofilií**

Dělení dle příčiny: **a) primární** = neznámá příčina
b) sekundární = důsledek jiného onemocnění – nejčastěji **SLE!!!** a jiné kolagenózy, ale i paraneoplastický

KO:
1. **TEN** (60 %)
2. **iCMP** (30 %)
3. **arteriální trombóza** (10 %)
4. **POTRATY** nebo **PŘEDČASNÉ PORODY**
5. vzácně **katastrofický antifosfolipidový sy** = mnohočetné tromby s MODS = asi de facto příčina DIS

Dg.: Např. u ženy s opakovanými potraty nebo s dg. SLE vyšetříme: **1. LA „Lupus Antikoagulans" protilátky**
2. antikardiolipinové protilátky
3. (protilátky proti β2-glykoproteinu)
→ takovou těhotnou ženu od počátku těhotenství profylakticky zajišťujeme LMWH s.c. + 100 mg ASA p.o.

2. TĚHOTENSTVÍ

ve 2. a 3. trimestru je fyziologicky zvýšená hladina **koagulačních f.** a **inhibitorů fibrinolýzy** (PAI-1 a PAI-2 = enzymy inhibující tPA)
- důležité je hlídat především těhotné s **patologickým těhotenstvím** a **se současnou některou z vrozených trombofilií** (př. Leidenská mutace) či **získaných trombofilií** (např. antifosfolipidpvý sy) ← obvykle profylakticky zajišťujeme LMWH až do konce šestinedělí

3. ZÁNĚT, INFEKCE, TRAUMA, stp. OP

tyto stavy jsou spjaty se ↑prozánětlivé cytokiny (TNF-α, IL-1, IL-6, IFN-γ) → způsobují:
a) aktivaci endotelu do **protrmbogenního stavu** = endotel exprimuje na povrch **tkáňový faktor** a **adhezivní molekuly**
b) stimulaci tvorby proteinů akutní fáze v játrech, mezi než patří i **fibrinogen, f. VII, f. VIII** a **PAI-1**

4. MALIGNITY

- jsou spjaty se ↑ hladinou TNF-α a jiných prozánětlivých cytokinů
- trombofilie tedy představuje paraneoplastický projev (typickým příkladem je ***Trombophlebitis migrans*** při karcinomu např. žaludku – též jako *Trosseauovo znamení*)

5. DEHYDRATACE

Další získané trombofilní stavy

Patologické stavy:
A) Poškození endotelové výstelky
1. Ateroskleróza
2. Endokarditida
3. Phlebitida
4. Vaskulitidy

B) Zpomalení toku krve
5. Srdeční selhání
6. Hyperviskózní syndrom – př. Ztráty plazmy, Gaisböckův sy, Polycythemia vera rubra, vrozená nadprodukce EPO, nadprodukce EPO ve vysokých výškách, nádorem, při otravě CO, při dopingu EPO, syndrom leukostázy
7. Překážky v toku krve
8. Imobilizace
9. Dehydratace

C) Turbulentní proudění
10. Arytmie – FiS!
11. Vrozené srdeční vady
12. Aneurysma

D) Trombocytémie
13. Esenciální trombocytémie = chronické Ph. negativní myeloproliferativní onemocnění
14. Po splenektomii

E) Příčiny DIC (Tedy příčiny patologické přítomnosti tkáňového faktoru v oběhu)
15. nádor, sepse, porod, endotoxiny, OP, poranění

F) Antikoncepce
16. antikoncepce s estrogenem **snižuje hladinu antitrombinu III**

G) Onemocnění jater
- cirhóza vede k portální hypertenzi
- je nedostatečná degradace koagulačních faktorů
- je nedostatečná produkce antitrombinu a proteinu C a S

E) Nefortický syndrom
- ztráta antikoagulačních faktorů močí (při proteinurii)

E) Paroxysmální noční hemoglobinurie

F) DM, HYPERLIPIDEMIE

Profylaxe TEN
1. Profylaxe stázy krve = brzká mobilizace hospitalizovaných P, bandáže DKK
2. Perioperačně LMWH, u ortopedických P i **rivaroxaban**

107. Antikoagulační terapie – základní principy, postup před operačním výkonem

- učit se z vypracek z farmy, ze sešitu s poznámkama k antikoagulanciím, z vypracek do interny a z https://www.prolekare.cz/tema/lecba-a-prevence-tromboembolismu/detail/antikoagulacni-lecba-u-pacientu-pred-operacnimi-vykony-5918

Obecný úvod

Antikoagulancia jsou léčiva, která na 1 či více místech blokují koagulační kaskádu, čímž snižují srážlivost krve.

Společný NÚ: **↑krvácivost** – ze vpichů, z kůže po poranění + zejména při předávkování též do vnitřních orgánů (nejzávažnější je do CNS)

Společné interakce: jiná antitrombotika = **antiagregancia, antikoagulancia, fibrinolytika** + NSAID, KS - vřed warfarin je lék s vůbec nejvíce interakcemi

Společné KI: **stavy s vysokým rizikem krvácení** = koagulopatie, stp. hCMP, ulcus pepticus, CHSL trombocytopenie, **alergie**

Obecné indikace

Antikoagulancia jsou používána zejména:

1. **Profylaxe TEN a PE (včetně profylaxe po ortopedických OP)**
2. **Terapie TEN a PE**
3. **Profylaxe embolizace do CNS u FiS** a **umělých chlopní**←warfarin
4. **Terapie arteriálních trombóz (iCMP)**

(5. Heparin – PTA a PTCA)
(6. Heparin a LMWH – Prevence srážení krve u dialýzy)
(7. Heparin – m. Kawasaki)

CAVE! U P s FiS indikujeme antikoagulancia na základě **CHA2DS2-VASc** a **HAS-BLED!**

Postup před operačním výkonem

Krvácivé komplikace hrozí při invazivních výkonech a OP u jakýchkoliv antikoagulancií.

Warfarin ex 5 dní (klidně **10** dní před) **před výkonem** a zahájit terapii možno nejdříve 24 hod. po něm

+ současně u P s **nízkým** rizikem TEN **netřeba** **překlenovací terapie LMWH** / u P se **středním** rizikem TEN **individuálně** / u P s **vysokým** rizikem **vždy** **překlenovací terapie LMWH**

- překlenovací terapii LMWH **UKONČUJEME 24 HOD. před OP**
- překlenovací terapii LMWH **ZAHAJUJEME** při **poklesu INR pod terapeutickou hranici (pod 2,0 – 3,5 INR) – třeba cca za 48 hod.**
- překlenovací terapii heparinem **UKONČUJEME 6 HOD. před OP**

Gatrany a Xabany ex 24 hod. před výkonem s NÍZKÝM RIZIKEM KRVÁCENÍ / 48 hod. před výkonem s VYSOKÝM RIZIKEM KRVÁCENÍ – ale záleží, jaké má renální fce (když je má normální, tak stačí těch 24 h, ale u ↓renálních fcí déle)

Pradaxa (dabigatran) – antidotum: **Praxbind**

108. Krvácivé stavy z destičkových příčin, mikroangiopatické syndromy

1. Trombocytopenie
2. Trombocytopatie
3. Vaskulopatie

mikroangiopatické sy: TTP, HUS, HELLP, (vaskulopatie (vaskulitidy), akutní GN, AV malformace, umělé chl.)

Klinické projevy trombocytopenií a trombocytopatií

typicky krvácení do kůže: **petechie**, **purpura**, ekchymózy, sufuze až hematomy, krvácení ze vpichu
- vzniká buďto spontánně nebo nadměrně s ohledem na vyvolávající inzult
krvácení ze sliznic: **epistaxe, krvácení z dásní, menoragie a metroragie**, hematurie, enteroragie
nejzávažnější: krvácení do **sítnice** a **CNS**
- ty mají vždy vážné následky

1. Trombocytopenie

= pokles trombocytů **pod 150 x 10^9/l**
- ke **spontánním krvácivým projevům** dochází až při poklesu **pod 30** (někde 20) **x 10^9/l**, nezřídka se však setkáváme, že i výrazný pokles trombocytů je asymptomatický
- při nálezu **spontánního krvácení** a současně počtu destiček **nad 50 x 10^9/l** – v nás budí podezření na současnou **trombocytopatii**

Etiologie

trombocytopenie dělíme (jako anemie): **A) trombocytopenie ze SNÍŽENÉ TVORBY**
B) trombocytopenie ze ZVÝŠENÉHO ZÁNIKU (↑spotřeba, sekvestrace, AI)

dle dědičnosti na: **1. Vrozené** – vzácné, často součástí řady syndromů (Wiskot-Aldrichův sy, Bernard-Soulierův, Chediak-Higashiho, Heřmanského-Pudlákův sy)
2. Získané

A) trombocytopenie ze SNÍŽENÉ TVORBY

1. Amegakaryocytární trombocytopenie

- **vrozená** je vzácná, častější je **získaná** (**po léčbě myelotoxickými léky, po RT, při virových infekcích, při infiltraci KD meta karcinomu nebo leukemickými bb., myelofibróza u myeloproliferativních onemocnění** – př. PMF)
- častější je útlum celé **myeloidní** řady, než-li izolované chybění **megakaryocytů**
klinický obraz: jak krvácivé projevy, tak projevy z útlumu krvetvorby ostatních bb. (infekce, anemický sy)
diagnostika: **biopsie KD**
terapie: **terapie příčiny**, někdy **allogení transplantace KD**, Exacyl, substituce trombocytů

2. Megakaryocytární trombocytopenie

- zde sice nacházíme megakaryocyty v KD, ale vykazují různé tvarové odchylky
patří zde trombocytopenie u: **megaloblastové anémie, paroxysmální noční hemoglobinurie, MDS, Bernard-Soulierův sy**

B) trombocytopenie ze ZVÝŠENÉHO ZÁNIKU

1. ITP = Imunitní trombocytopenická purpura – VÝZNAMNÁ UMĚT!!!

výskyt: ITP se vyskytuje jak u **dětí** (hl. mladších; je nejčastější příčina trombocytopenie), tak i u **dospělých** (hl. mezi 20. – 40. rokem), u dospělých je častěji u **žen**
- ITP nebývá spjato s vyšší mortalitou, ale často **recidivuje**

etiologie: **primární (80 %)** – neznámá příčina
sekundární (20 %) (častěji u dětí) – **postinfekční**, polékově (ATB, NSA, paracetamol) paraneoplastická, u systémových onemocnění (SLE aj.)
- postinfekčně dochází zpravidla ke **spontánní remisi**

patofyziologie: uplatňuje se tvorba **autoAb**, které se váží na **trombocyty** a ty jsou pak **zvýšeně vychytávány bb. monocyto-makrofágového systému**

klinický obraz: **1. AKUTNÍ ITP** (častěji u dětí) – mívá prudký nástup a spontánní úpravu
- obvykle postinfekčně
- **generalizovaná purpura** (hl. extenzorové plochy předloktí, holení a oblast pasu) většinou během pár hodin vzniklá, někdy až **hematomy** a **krvácení ze sliznic**

2. CHRONICKÁ ITP – mívá plíživý nástup a chronický progredující charakter, spontánní remise vzácná!
- častěji jsou závažná orgánová krvácení (včetně CNS)

diagnostika: **Anamnéza – infekt? polékově? OA systémových onemocnění? malignity?** ← sekundární příčina
KO: trombocytopenie, je-li i anémie + leukocytóza s neutropenii – nutno myslet na akutní leukémii!
CAVE! průkaz **antitrombocytárních protilátek** je **nespecifický**, rutinně se u ITP NEPROVÁDÍ + normální nález v KD → proto **diagnóza per exclusionem!!!**

terapie: u méně závažné – **Wait and See**
u závažnější LV1: **KS** (odpověď až za 1 – 2 týdny) → selže-li → LV2: **imunosupresiva** (cyklofosfamid aj.) či **Rituximab** či **splenektomie**
- léky stimulující produkci trombocytů (eltrombopag)
- jen v krajních případech substituce trombocytů a IVIG

2. TTP = Trombotická trombocytopenická purpura – URGENTNÍ STAV, UMĚT!

= **vzácné** onemocnění se **závažnou prognózou** (spolu s HUS či PML se jedná o urgentní stav v hematologii!)

typická PENTÁDA PŘÍZNAKŮ:
1. **mikroangiopatická hemolytická anémie (Coombs negativní)**
2. (konzumpční) **trombocytopenie** s krvácivými projevy
3. **poruchy renálních fcí** – mírná proteinurie, hematurie
4. **teploty**
5. **neurologické příznaky** – od cefaley až po hluboké kóma

→ závažný (až smrtelný) průběh kvůli **ischemii (tromby)** CNS a ledvin či **krvácení** do CNS (s rizikem selhání dechu)
→ existují **akutní formy** s **relapsy** i **chronické formy**

Etiopatogeneze:
1. Vrozená (familiární) forma TTP = **vrozený deficit metaloproteinázy ADAMTS13**
2. Získaná forma TTP = získaná tvorba autoAb proti ADAMTS13 vedoucí k jejímu deficitu
→ ADAMTS13 je metaloproteináza, která štěpí multimery vWf na menší multimery → při nedostatku ADAMTS13 vede nadbytek multimerů vWf ke **spontánní agregaci trombocytů** → vznik **trombů**

Diagnostika:
1. mikroangiopatická hemolytická anémie (↓Hb, retikulocytóza, **nález schistocytů**, ↑LD a bilirubin, negativní přímý Coombsův test, ↓haptoglobin)
2. trombocytopenie
3. průkaz deficitu ADAMTS13 (event. autoAb proti ADAMTS13)
4. ↑urea a kreatinin, proteinurie, hematurie

Terapie: Základ = **výměnné plazmaferézy** (obměna 1 plazmatického volumu za den)
U získaných forem = **KS** → nestačí-li → **Rituximab** či **cyklofosfamid**

3. HUS = Hemolyticko-uremický syndrom

- získané onemocnění, častěji postihující **děti** (často jako **epidemický výskyt**) s příznivou prognózou

typické příznaky:
1. **mikroangiopatická hemolytická anémie (Coombs negativní)**
2. **trombocytopenie**
3. **renální insuficience** (jedna z nejčastějších příčin akutního selhání ledvin u dětí)
~~neurologické postižení~~
~~teploty~~

Etiopatogeneze: Nejčastěji způsobena **EHEC (E. coli) s produkcí shiga-like toxinu** (verotoxinu) → který je toxický pro kapiláry a to zejména pro kapiláry glomerulů

Klinický obraz: Onemocnění začíná **krvavými průjmy, zvracením** → poté **anemický sy**, **petechie**, projevy **selhávání ledvinných fcí (oligurie, otoky, AH)**

Diagnostika: **1. mikroangiopatická hemolytická anémie** (↓Hb, retikulocytóza, **nález schistocytů**, ↑LD a bilirubin, **negativní přímý Coombsův test**, ↓haptoglobin)
2. trombocytopenie
3. ↑urea a kreatinin, proteinurie

Terapie: úprava vnitřního prostředí (bilance tekutin, elektrolyty, ABR) + antihypertenziva + transfuze ery u 50 % P nutná dialýza

- existuje i sporadická forma bez gastroenteritidy, tam se uplatňuje terapie jako u TTP

4. Preeklampsie, eklampsie, HELLP sy

= !!!vysoce rizikové stavy pro **matku** i **dítě** vyskytující se ve **2. a 3. trimestru!**
HELLP sy = **H**emolysis (těžká) - **E**levated **L**iver enzymes - **L**ow **P**latelets ← může to až imitovat obraz DIC!!!
CAVE! HELLP sy je velmi vážná komplikace těhotenství s vysokou mortalitou
- HELLP sy může být součástí **preeklampsie** nebo se jedná o **samostatné onemocnění**

Etiopatogeneze není přesně známa → uplatňují se imunopatologické mechanismy reagující na inkompatibilní otcovské Ag
- u preeklampsie se uplatňuje generalizovaný vazospasmus

Klinický obraz preeklampsie (TRIAS): **1. otoky**
2. proteinurie
3. hypertenze
může být i bolest v epigastriu/pravém hypochondriu

Klinický obraz HELLP sy: **1. bolest v epigastriu/P hypochondriu + nauzea a vomitus + flu-like**
pokročilé projevy trombocytopenie a hemolýzy: **2. hematurie, krvácení do GITu + ikterus**
3. komplikací je **DIC!**

Dg.: u **preeklampsie** jsou jen lehce ↑JT
ale u **HELLP** sy jsou (podle názvu): ↑↑JT + koagulopatie + trombocytopenie + hyperbilirubinémie + schistocyty v krevním nátěru + obraz DIC

T: jediná kauzální terapie je **ukončení těhotenství** + razantní terapie **koagulopatie**

5. Polékové (př. sulfonamidy), potransfuzní, u alkoholismu, hypersplenismu, u DIC aj.

6. Heparinem indukovaná trombocytopenie

2. Trombocytopatie (více viz Češka str. 812)

= poruchy fce destiček
1. vrozené = vzácné = ***Bernard-Soulierův sy, Glanzmanova trombastenie*** (oba defekty glykoproteinových komplexů → vede k poruše adheze či agregace), ***Heřmanského-Pudlákův sy***
2. získané = urémie při CHSL, myeloproliferativní onemocnění, monoklonální gamapatie, MDS, polékové (ASA, KS, NSA, TCA…)
3. Von Wilebrandova choroba typ 2 (typ 1 = kvantitativní deficit vWf, **typ 2 = kvalitativní defekt vWf**, typ 3 = úplný deficit vWf)

3. Vaskulopatie

= poruchy cévní stěny, která bývají provázena obvykle **nezávažným krvácením** → nejčastěji jako **kožní purpura**

1. Vaskulitidy

př. Henoch-Schönleinova purpura – hl. u dětí, většinou jen petechie (purpura) na kůži nad extenzory DKK a na sliznicích, ale někdy bolesti kloubů a postižení ledvin → většinou dobrá prognóza
- příčinou poškození cévy jsou **imunokomplexy** (vznikají často po respiračním infektu)

2. Hereditární hemoragická teleangiektázie = morbus Rendu-Osler-Weber

- vzácná **AD** podmíněná vrozeně **zeslabená cévní stěna** → vede k jejímu **rozšíření** → to je patrné hlavně na **kůži obličeje** a **sliznic DÚ** a **dutiny nosní** → při ruptuře teleangiektatické cévy vzniká krvácení → dg. se opírá o typický klinický nález teleangiektázií (protože laboratorní nález je většinou normální) → neexistuje specifická terapie

3. Skorbut, Ehlers-Danlosův sy, Marfanův sy, Purpura senilis

4. AV malformace

109. Krvácivé stavy z nedostatku plazmatických faktorů (vrozené a získané koagulopatie)

Definice

Koagulopatie je označení pro krvácivý stav zapříčiněný buď **snížením hladiny plazmatických koagulačních f.** nebo **poruchou jejich fce.** Koagulační kaskáda viz obr. úplně dole.

Obecná symptomatologie koagulopatie

epistaxe, krvácení do GITu, menoragie, hematurie, sufuze, zhoršené hojení ran

Hematomy – v kůži, ve sliznicích, **ve svalech, v kloubech, v retroperitoneu**, případně i **v mozku**

Krvácení do kloubu = **hemartróza** – bolest a otok kloubu – nejčastější stesk hemofiliků

1. Vrozené koagulopatie

A) Hemofilie

= gonozomálně recesivně dědičné choroby s deficitem koagulačních f.

1. Hemofilie A (deficit f. VIII) (80 – 85 %) **a B (deficit f. IX)** (15 – 20 %)

- XR onemocnění → manifestují se **u mužů** a ženy jsou přenašečky ← důležitá je **RA!**
- cca u 30 % vzniká **de novo** mutací (bez pozitivní RA)

Klinický obraz: **závisí na hladině faktorů:**

a) lehká forma = nad 5 % normální hladiny
- projevy jen při větších úrazech/OP

b) středně těžká forma = 1 – 5 % normální hladiny
- ojediněle spontánní krvácení, spíše taky až při úrazu/OP

c) těžká forma = pod 1 % normální hladiny
- časté spontánní krvácení + velké i při minimálním úrazu/chir.výkonu

krvácivé projevy:

DĚTI: u těžkých hemofiliků již v novorozeneckém období – **krvácení z pupečníku, do CNS**
u lehčích forem až kolem 6. měsíce – při **prořezávání zubů** a po 1. roce – dítě začíná **chodit a tím i padat**

- 90 % = hemartrózy či **krvácení do svalu** → důsledkem je **synoviální hypertrofie** (synovialitida), která dále zvyšuje riziko krvácení → vzniká bludný kruh → ireverzibilní destrukce synovie, chrupavek i kosti
- často je postižen **talokrurální kloub**
  - bolest, otok, fixace kloubu ve flexi
  - krvácení do větších svalů se obvykle vstřebá bez komplikací
  - **krvácení do m. iliopsoas** může imitovat **NPB!**
  - krvácení do uzavřených interfasciálních prostor → kompartment sy = komprese cév a nervů → ischemie → vznik neuroptaie, svalové kontraktury, až gangréna
- **hematurie** ← CAVE! nedáváme antifibrinolytika, protože je riziko obstrukce ureteru koagulem
- **10 – 15 % = GIT krvácení**
- **2 – 13 % = krvácení do CNS** → nezřídka smrtelné nebo s vážným neurologickým deficitem
- nebezpečné je krvácení do **oblasti krku** – riziko dušení

Dg.: prodloužení **aPTT** → poté provedeme stanovení **hladiny koagulačních f.** a **genetické vyš.** (pro přenašečství i prenatální diagnostiku)
- provádí se korekce aPTT při inkubaci pacientské a normální plazmy, vyšetření **vWF** – v normě, **PT** – v normě

Terapie:

LV1: i. v. substituce **koagulačních f.** – profylakticky tak, aby hladina nepoklesla pod 2 %, lze i doma
antifibrinolytika (Exacyl) – při krvácení (zejména z DÚ; je však KI při krvácení do urotraktu a kloubu)
desmopresin – stimuluje vyplavení f. VIII a vWf ze zásob – lze použít u lehké a středně těžké formy
- neúčinný u hemofilie B

synovialitida se řeší buďto synoviortézou (radionuklidy či rifampicinem) nebo synovektomií (ASK či otevřeně)

2. Von Wilebrandova nemoc (vWD)

- patří k **nejčastějším dědičným krvácivým stavům** (prevalence 10/100 000 obyvatel)
- většinou **AD** dědičná (postihuje muže i ženy)

fyziologie: vWf je faktor **stabilizující f. VIII** (vWf jej chrání před degradací) + faktor **zajišťující adhezi a agregaci trombocytů**

typy von Wilebrandovy nemoci:
- **Typ 1** = **parciální deficit** (hladina vWf je nízká, a proto i aktivita f. VIII je nízká)
- **Typ 2** = **kvalitativní defekt** (má více subtypů)
  - 2a = snížená vazba na trombocyty
  - 2b = zvýšená vazba na trombocyty → konzumpční trombocytopenie
- **Typ 3** = **kompletní deficit** (vzácná nejtěžší forma)

krvácivé projevy u typu 1 a 2: od žádných přes mírné až po středně těžké – typicky **epistaxe, krvácení po extrakci zubů** nebo krvácení **po ASA, krvácení do GIT**, ale hemartróza obvykle NE

krvácivé projevy u typu 3: obdobné s hemofilií

diagnostika: **prodloužení aPTT** (většinou jen mírně (na rozdíl od hemofilie)), **↓hladiny vWF** a **f. VIII**, **↓aktivity vWf** a **porucha agregace trombocytů**
- další speciální vyšetření mohou stanovit subtypy u typu 2
- diagnostika mírných forem je **těžká**, protože laboratorní nález je kolísavý a řada stavů zvyšuje vWf

Terapie (3 strategie):
- existují 3 (4) postupy v závislosti na typu (subtypu) vW choroby a závažnosti krvácení:
  1. **indukce vyplavení zásob koagulačních f.** = **desmopressin** (i.v., s.c., intranazálně) vede k vyplavení f. VIII a vWf
     - u typu 2 je to **KI** (je to neefektivní + zvyšuje to riziko trombocytopenie)
     - opakované podání vede k poklesu efektu terapie (logicky – zásoby se tenčí)
  2. **substituce koagulačních f.** = koncentráty (krevní derivát)/rekombinantní **f. VIII** a **vWf**
     - u formy 2B dáváme **trombocyty**
     - v případě nezastavitelného krvácení rekombinantní **f. VII** (hl. u formy s Ab proti vWf)
     - metoda volby u typu 2
     - metoda volby po selhání desmopressinu a u pacientů s větším krvácením
  3. **Antifibrinolytika** (př. Exacyl) (viz výše – hl. pro menší krvácení z DÚ, ale KI při krvácení do urotraktu)
- (4.) i **estrogeny** stimulují vWf, ale jejich efekt je značně nepředvídatelný, proto se moc nepoužívají (ale po nasazení p.o. antikoncepce se může u typu 1 snížit menoragie)

3. Dysfibrinogenémie

- mohou být vrozené i získané (u jaterních chorob)
- jsou to poruchy fibrinogenu ovlivňující tvorbu fibrinu
- u některých P se rozvine krvácení, u některých naopak trombotické komplikace, u některých asymptomatické
- je prodloužen aPTT i PT, nejcitlivějším testem je prodloužení TT (trombinového času)
- u krvácivých projevů se v terapii používá substituce **fibrinogenu** a **Exacyl**

4. Deficit dalších faktorů: fibrinogenu, II, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII a kombinované deficity – vzácné a různě závažné

- deficit f. XII **není spjat s vyšším rizikem krvácení**

2. Získané koagulopatie

1. Získaný inhibitor (protilátka) proti f. VIII nebo f. IX (typicky u hemofiliků)

- teoreticky může vzniknout protilátka proti kterémukoliv faktoru, ale zdaleka nejčastěji je to proti f. VIII (ojediněle proti f. IX a raritně proti jinému f.)

etiologie: k tvorbě Ab proti f. VIII (f. IX) dochází:
1. **po substituci f. VIII** (f. IX)
2. **po porodu**
3. **AIO**
4. **paraneoplasticky**
5. **idiopaticky**

klinický obraz: dochází ke snížení (zkrácení) účinnosti substituce, ještě většímu prodloužení aPTT, zhoršení krvácivých projevů
terapie:buď **navýšíme substituci**, podáme **desmopresin**, aplikujeme **rekombinantní f. VIIa** (čímž to jakoby obejdeme), existuje i monoklonální Ab (proti TFPI) a někdy se uplatňují KS

2. Deficit vit. K (warfarin, dysmikrobie?, malabsorpční stavy?), **antikoagulační terapie, jaterní selhání, maligní onemocnění, sepse, paraproteinémie, renální insuficience**
- obkecat (antidota: protamin (heparin), andexanet α (LMWH) vit. K, mražená plazma (warfarin), andexanet α (apixaban, rivaroxaban), idarucizumab (dabigatran)

3. DIC = Diseminovaná intravaskulární koagulopatie

Definice

DIC je **získaný syndrom** (chorobný stav) charakterizovaný **vznikem mnohočetných mikrotrombů v mikrocirkulaci** s možnou **ischemií tkání** a současnou **spotřebou hemostatických činitelů**. Sekundárně vzniklá fibrinolýza sice rozpouští mikrotromby, ale současně může **prohloubit krvácivý stav.**

Etiologie

DIC představuje patologický syndrom **vzniklý na podkladě jiného patologickéhos stavu (onemocnění):**

Nejčastější příčiny: **polytraumata, komplikace těhotenství** (embolizace plodovou vodou, eklampsie, septický potrat aj.)**, G^- sepse** s endotoxémií**, pokročilé malignity, ARDS, SIRS, MODS**

Další příčiny: PML, popáleniny, vaskulitidy, anafylaktické reakce, potransfuzní reakce, virové infekce, oběhový šok, podchlazení organismu (např. při kardiochir. OP – př. u OP disekce aorty) aj.

- vždy je nutno hledat a nalézt příčinu

Patofyziologie

fyziolgie: **tkáňový faktor** je glykoprotein exprimovaný **na povrch většiny bb.**, ale v plazmě normálně NENÍ → tkáňový f. aktivuje f. VII a zahajuje **vnější koagulační kaskádu**
Na počátku je **uvolnění tkáňového f.** do oběhu (např. z bb. plodu, z bb. z jiných tkání při OP, z nádorových bb.) nebo **jeho exprese pod vlivem generalizovaného zánětu/endotoxinů** + **při zánětu se stává endotel protrombogenním** → současně se **aktivuje fibrinolýza** → vznikají mikrotromby a ischemie + současně se spotřebovávají koagulační f. a trombocyty, což vede ke krvácení → sekundárně vzniklá fibrinolýza může dále prohloubit krvácivý stav
- organismus má značné regulační (kompenzační) mechanismy, a proto je klinický obraz DIC velmi pestrý

Klinický obraz

- je velmi **pestrý, měnlivý**

1. Latentní DIC: pouze laboratorní nález
2. Manifestní DIC: klinické projevy

a) akutní DIC – často převládá v klinickém obraze krvácení (sepse, APL, AB0 inkomapatibilita)
- konzumpční koagulopatie a trombocytopenie, ↑PT a aPTT, ↓fibrinogen, ↑D-dimery, mikroangiopatická hemolýza (schistocyty)

b) chronická DIC – často převládá v klinickém obraze ischemie (malignity – hlavně pankreas, žaludek, mozek)
- žilní a arteriální tromboembolismus, mírná až žádná trombocytopenie, normální/mírně prodloužené PT a aPTT, normální/mírně zvýšený fibrinogen, ↑D-dimery

obraz lehké DIC: petechie, krvácení z vpichu
obraz těžké DIC: neztišitelné krvácení ze sliznic, operační rány, dělohy + až příznaky orgánového selhávání (akutní selhání jater, ledvin (oligurie), nadledvin (Waterhouse-Friderichsenův sy), **ARDS**) + postižení CNS (poruchy vědomí)

Diagnostika

Anamnéza
Fyzikální vyš. – nápadné jsou hlavně krvácivé projevy
Laboratoř (vyvíjí se): **1. zpočátku** - **↑D-dimery +** přítomnost **solubilních komplexů v krvi (fibrinové monomery?)**

(etanolový gelifikační a protaminový precipitační test) = TATO KOMBINACE JE STĚŽEJNÍ pro dg. DIC

2. později – prodloužení aPTT, PT, ↓fibrinogenu, ↓trombocytů, nález schistocytů

3. známky orgánového poškození – např. ↑JT, ↑urea a kreatinin

Terapie

1. ZÁKLADEM je identifikace a terapie základního onemocnění

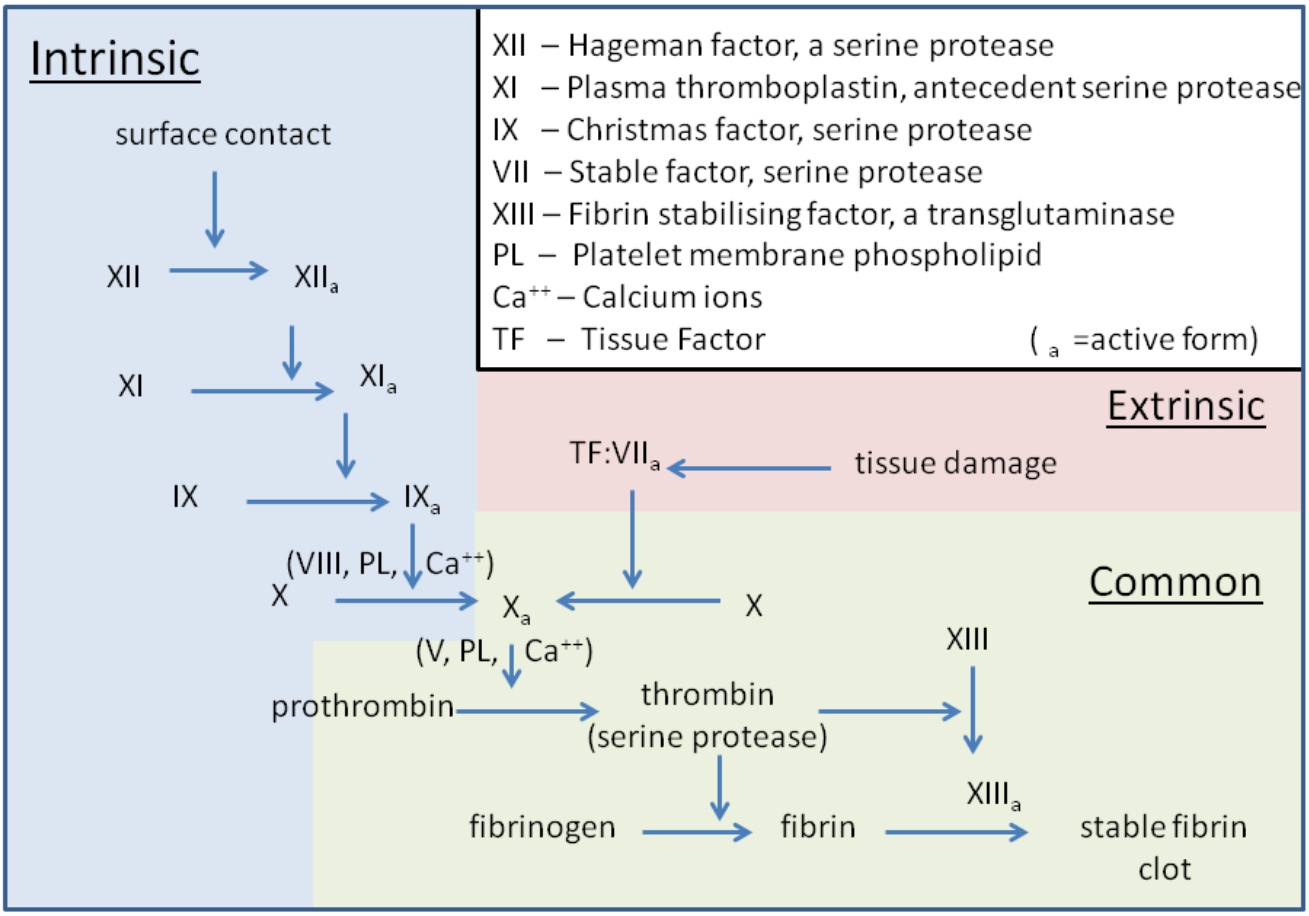
2. monitoring ZŽF, korekce hypovolémie a anémie (erymasa při závažném krvácení, agresivní hydratace u AHTR, hemodynamická a ventilační podpora)

3. dle aktuálního stavu: systémovou terapii pro-hemostatickou nebo antikoagulační nedáváme profylakticky, ale pacienta monitorujeme a komplikace časně léčíme!!!

- **substituce trombocytů** jen při poklesu **pod 10-20 x10^9** nebo při závažném krvácení/nutnosti invazivního výkonu
- **substituční léčba koagulačních f.** (základem je **krevní plazma nebo kryoprecipitáty** s fibrinogenem)
  - plazmu indikujeme při **1,5 násobku aPTT** či **PT**
  - ~~antitrombin se dle UpToDate nedoporučuje (žádný rozdíl v mortalitě pacientů oproti placebu)~~
- **antikoagulace se běžně nedává,** jen jako **profylaxe v případě kdy bychom ji dali normálně** (perioperačně, léčba a profylaxe TEN, arteriální trombózy)
- u pacientů s **purpura fulminans** dáváme koncentrát proteinu C
- ~~antifibrinolytika a koncentráty protrombinu~~ jsou **kontraindikovány**!!!

4. při bezprostředním ohrožení života vykrvácením a **při neúspěchu předchozí terapie**: rekombinantní **f. VIIa**

The three pathways that makeup the classical blood coagulation pathway



110. Febrilní neutropenie, sepse a septický šok u hemato-onkologických pacientů – doplnit z přednášky z HOK na moodlu

Definice

= urgentní stav v hematoonkologii (onkologii) kdy u P s počtem neutrofilů **pod 0,5 x 10^9/l** (nebo při předpokládaném poklesu pod 0,5 x 10^9/l během následujících 48 hod.) naměříme **jednorázově TT nad 38,5°C** nebo **dvakrát v průběhu 12 hodin TT nad 38°C.** Dle jiných definic **jednorázově TT ≥ 38,3 °C** nebo **TT ≥ 38 °C po dobu 1h**
(Už u P s neutrofily pod 1 – lehká neutropenie a teplotou – vždy hospitalizace)

Etiologie neutropenie

- nejčastěji stav vzniká jako komplikace myelotoxické ChT
1. myelotoxická léčba – **cytostatika**, imunosupresiva, RT, transplantace KD (GvHD?)
2. onemocnění – MDS, Akutní leukémie (při diagnóze, při iniciální ChT, při rezistenci na ChT), těžké ID
RF: ↑věk, DM, CŽK, PMK

Etiologie horeček

- při neutropenii je významně porušena **antibakteriální** a **antimykotická** imunita, ale původci mohou být i viroví
60 – 70 % G^+: *St.Au (MRSA) a epidermidis, Str. pneumoniae a pyogenes, Enterococcus faecalis a faecium, Clostridium diff.*
15 – 30 % G^-: *Klebsiella, Pseudomonas, Haemophillus, Legionella, Enterobacter, Stenotrophomonas, Acinetobacter*
zbytek: Candidy (systémová candidóza má velmi špatnou prognózu), ***Aspergillus*, CMV, *Toxoplasma*…**

Klinický obraz

horečky + známky infekce (pneumonie, v DÚ, v nosohltanu, na perineu, v místě CŽK a jiných katetrů, místa vpichu)
- problémem je, že při neutropenii je omezená odpověď IS → proto mohou mít P mírné příznaky (a TT i pod 38 °C), přestože mají závažnou infekci. Proto také vyšší subfebrilii je možno chápat jako „horečku“

Diagnostika

1. Anamnéza
2. Fyzikální vyš. – cíleně pátráme po **ložisku infekce**, známky infekce často s **atypickým průběhem** (např. místo kožního abscesu vznikne flegmóna, pneumonie má poslechový nález a vysoké CRP, ale nemá RTG nález)
3. Hemokultura – při vzestupu teplot; odebíráme na **bakteriální kultivaci** i **mykologickou kultivaci**, odebíráme jak z **periferní žíly** tak i z **CŽK**
4. Vzorky na kultivaci – cíleně podle známek infekce: **moč, stěr z kožního defektu, stěr z krku či DÚ, sputum, stolice nebo stěr?** (při průjmu), někdy i **BAL**
5. RTG hrudníku VŽDY! → nález na plicích = horší prognóza = intenzivnější ATB terapie

+ hospitalizace a kompletně monitorujeme P → TK, TF, D, SpO2, diuréza → za pár hodin může přejít do šoku → proto, zhoršuje-li se, neváhám se zajištěním **CŽK (nebo aspoň 2 žilní vstupy)** protože zajišťovat P v šoku, už je blbé

Pro posouzení toho v jak velké je riziko komplikací a smrti můžeme P zařadit dle **MASCC skóre** (věk, symtpomy, hypotenze, anamnéza CHOPN aj.) na **high risk** (vždy hospitalizace a i.v. ATB) a **low risk** (možno zvážit ambulantní terapii a ATB p.o.)

Terapie

- cílem je co nejdřív **do 1 hod.!** podat ATB, podáváme pouze baktericidní ATB, podáváme je až po odběru hemokultury!, volíme dle klinického obrazu i aktuální epidemiologické situace na oddělení, spolupracujeme s ATB centrem, po 3-4 dnech (respektive s každým novým nálezem) posuzujeme účinnost případně upravujeme dle kultivace a ATBgramu
- terapie může probíhat ambulantně nebo za hospitalizace
neexistují na to guidelines, řídíme se dle popisu výše, níže uvádím jednu z možností:
LV1: **piperacilin/tazobactam** event. **(cefepim)** (cef. IV. gen)
při sepsi (šoku): **piperacilin/tazobactam + gentamicin**
u P s CŽK: **vankomycin + karbapenemy + výměna katetru?**

antimykotika: **LV1**: **kaspofungin** (echinokandiny)**!!!** amfotericin B, (vorikonazol, itrakonazol)

\+ podáme mu **G-CSF (pegfilgrastim)**

Prevence febrilní neutropenie

- u řady P (s vysokým rizikem febrilní neutropeni) profylakticky podáváme **G-CSF (pegfilgrastim)**
- rutinně nepodáváme ~~ATB a antimykotickou~~ profylaxi
- snížení rizika infekce

- hygienická a epi. opatření, izolace nemocných, manipulace s inf. materiálem, profylaktická ATB terapie, vakcinace
- HEPA filtrace vzduchu, ošetření vodních zdrojů (legionela)
- po transplantaci pozor na prach, rekonstrukce, stavby a malování, práci s kompostem
- mytí rukou!

111. Zásady účelné hemoterapie, rizika transfuzní terapi

Účelná hemoterapie

- = účelná transfúzní terapie
- cílená substituce těch krevních komponent, kterých je nedostatek v cirkulaci P
- **transfuze =** podání krve nebo její složky do krevního oběhu příjemce
- **hemoterapie =** terapie transfuzními přípravky nebo krevními deriváty
- plná krev se dává vzácně, používá se k výrobě:
  - **transfúzní přípravky** – výroba na transfúzních oddělení, nejsou protivirově ošetřené
  - **krevní deriváty** – složky plazmy, vznikají zpracováním plazmy ve frakcionačních zařízeních, protivirově ošetřené (→ bezpečnější)
  - **plazmatické proteiny připravované rekombinantními technikami** – zejména KF
- cíl: max léčebný efekt a zároveň min riziko krevního převodu
- !! každá transfuze, která není indikovaná, je kontraindikovaná !!
- **dárce**
  - vyšetřen L a vyplňuje anamnestický dotazník
  - vyšetřuje se AB0, Rh a screening nepravidelných protilátek proti ery
  - krev se povinně vyšetřuje na HIV (1 i 2), HBV, HCV a syfilis – nezbytné negativní výsledky
  - odběrem se ztratí víc než 200mg Fe, doplnění trvá 40-50dní → interval mezi 2 odběry plné krve min 8týdnů (♀ 4x ročně, ♂ 5xročně)
  - dočasné vyloučení dárce: infekce, vystavení se riziku infekčního onemocnění přenosného transfúzí (endoskopie, poranění vpichem jehly, velký chirurgický výkon, akupunktura), očkování, těhotenství, …
- **odběry:**
  - odběrové systémy vždy uzavřené, materiál je sterilní a jednorázový
  - konečné napojení vaku na transfúzní soupravu znamená otevření systému → aplikovat do 4 h
  - ~~odběr plné k~~rve (standardní odběr)
    - 400 až 500ml krve
    - krev se smíchá s ochrannými roztoky a následně centrifugací se získají transfúzní přípravky (koncentráty ery, trombocytů, granulocytů a plazma)
  - ~~odběr technikou hemafe~~rézy
    - separátor od dárce odebírá jen předem zvolené komponenty
    - možný i kombinovaný sběr (nejčastěji trombocyty + plazma)
    - + lze připravit i speciální přípravky (kmenové krvetvorné bky a lymfocyty)
    - + lze připravit přípravky se ↑ obsahem komponent nebo se ↑ objemem → ↓ počet podaných transfuzí P
- transfuzní přípravky podávány pomocí transfuzní soupravy opatřené filtrem
- za správnou indikaci, volbu transfuzního přípravku a dodržení postupů při transfuzi – **zodpovědný L!**
- nutno dodržovat kontrolní postupy: kontrola dokumentace, orientační ověření krevní skupiny u lůžka (Sangvitest – dělám u lůžka P!!), biologický pokus, kontrola klinického stavu P a uchování vzorků
- před a po transfúzi vyšetříme: TK, pulz, TT a orientačně moč
- P hlídáme hlavně prvních 10min! po zahájení transfuze
- typy přípravků: plná krev, erytrocyty, trombocyty, granulocyty a plazma

Plná krev

- získána standardním odběrem, uchovává při teplotě 2-6°C, exspirace do 21-35dní
- podává se jen výjimečně – např. u aktivně krvácejících P se ztrátou > 25% celkového objemu krve
- rychlost podání dle klinického stavu P, při rychlostech > 50 ml/kg/hod nutné používat ohřev
- dnes jako meziprodukt – používá se pro přípravu koncentrátu ery, trombocytů, granulocytů a plazmy

Erytrocyty = koncentráty ery

- přípravky s převažujícím obsahem ery
- získány z plné krve nebo hemaferézou
- obsahují malou příměs leukocytů, trombocytů a plazmy
- indikace: při klinických projevech anémie – při Hb < 70g/l podám vždy transfuzi, při Hb 70-100g/l dle stavu P, při Hb > 100g/l nedám transfuzi
- TU (transfuzní jednotka) – objem ery, který se připraví z 1 odběru plné krve, asi 300ml
- 1 TU ↑ Hb o 10g/l (hematokrit o 3-4%)
- z vitální indikace možno podat 0- (univerzální dárce ery), univerzální příjemce je AB (tzn. můžu podat ery i jiné krevní skupiny – A, B nebo 0, je ale univerzální dárce plazmy), sk. 0 může dostat pouze ery krevní skupiny 0
- Rh+ může dostat Rh-
- dle přípravy a složení typy přípravků:
  - **ery resuspendované** – dříve erymasa, většina obsahu plazmy se nahradí ochranným roztokem

- **ery resuspendované, zbavené buffy coatu** – ↓ obsah leukocytů, vhodné hl. u opakovaně transfundovaných P
- **ery deleukotizované** – skoro žádné leukocyty, vhodné při prevenci aloimunizace, febrilních reakcí a přenosu CMV
- **promyté ery** – určené pro P s alergickými reakcemi na příměs plazmatických proteinů nebo pro P s IgA deficitem a anti-IgA
- **zamražené ery** – pro dlouhodobé uchování
- **ozářené ery** – k prevenci GvHD (u transfúzí velmi vzácná, ale fatální komplikace, lymfocyty dárce proliferují v cirkulaci příjemce a napadají jeho tkáně), u imunokompromitovaných P

- komplikace (platí i pro plnou krev):
  - časné
    - **z neimunních příčin**
      - oběhové přetížení – při rychlém podání, až L-stranné SS
      - citrátová toxicita – ↓ Ca → arytmie
      - další: fyzikální hemolýza, hyperkalémie, infekce, horečka, šokový stav
    - **z imunních příčin**
      - akutní hemolytická potransfuzní reakce
        - intravaskulární hemolýza přijatých ery ihned po transfuzi
        - při AB0 inkompatibilitě
        - projevy: horečka, tachykardie, bolest v bedrech, dušnost, neklid, zvracení, průjem, ↓ TK, šok, renální selhání a krvácení při DIC
        - terapie: léčba hypotenze, udržení diurézy
        - prevence: opakované kontroly (aby nedošlo k záměně), ověření krevních skupin bed-side testem
      - TRALI (transfusion related acute lung injury) – vyvoláno protilátkami proti leukocytům → nekardiální plicní edém)
  - pozdní
    - **z neimunních příčin**
      - přetížení Fe – riziko při opakovaných transfuzích (> 100) → kumulace FE ve tkáních – projevy: pigmentace, jaterní selhání, DM, hyperparathyreoidismus, SS – prevence: chelatace
      - potransfúzní infekce – HBV, HCV, HIV, HTLV, CMV, syfilis, …
    - **z imunních příčin**
      - pozdní hemolytická potransfuzní reakce
        - zrychlená destrukce přijatých ery v odstupu dnů až měsíců
        - většinou extravaskulární hemolýza (destrukce ery v retikuloendoteliálním systému)
        - v důsledku sekundární imunitní odpovědi (P si vytvořil protilátky proti ery po předchozí expozici cizorodým ery)
        - projevy: ↓ Hb a ikterus
        - většinou léčba není nutná
      - aloimunizace proti leukocytům – vznik u P po opakovaných transfuzích nebo u opakovaně gravidních ♀, projevy: febrilní nehemolytická reakce, TRALI
      - GvHD u imunosuprimovaných

Trombocyty = koncentráty trombocytů

- přípravky s převažujícím obsahem trombocytů
- skladují se 5 dnů při laboratorní teplotě na třepačkách (zajišťují kontinuální míchání)
- získány z plné krve nebo hemaferézou
  - trombocyty z plné krve – podáváme 1 TU/10 kg P (nejčastěji 5-7TU od 5-7dárců), 1 TU ↑ o 5.10^9/l trombocytů,
  - trombocyty z hemaferézy – 1 TU ↑ o 30-60.10^9/l trombocytů.
- možno deleukotizovat
- indikace: ↓ počtu trombocytů, známky krvácení
  - cílová hodnota: 50.10^9/l trombocytů (u traumat mozku 100.10^9/l trombocytů)
  - profylakticky – při ↓ počtu trombocytů < 5-10.10^9/l nebo před operací už při < 50.10^9/l
  - k zástavě krvácení u P s <50.10^9/l trombocytů
  - u P s fnčně abnormálními trombocyty nebo se ↑ spotřebou trombocytů (horečka, septický stav, splenomegalie)
- obvykle nejsou účinné u P s rychlou destrukcí trombocytů (např. ITP, TTP, DIC)
- doporučuje se shoda AB0 a Rh
- účinek po dobu asi 4dnů, 30 – 50% přijatých destiček sekvestruje ve slezině
- pokud nedojde ke ↑ počtu trombocytů ani po opakovaných transfuzích – tzn. **refrakterní stav** – příčiny: imunitní (vytvoření aloprotilátek příjemce proti HLA antigenům), neimunitní (splenomegalie, DIC)

- komplikace:
  - z neimunních příčin
    - **časné**
      - oběhové přetížení – při rychlém podání
      - anafylaktoidně-hypotenzní reakce – u P na ACEi (bradykinin prochází deleukotizačním filtrem při bedside technice deleukotizace)
      - infekce
    - **pozdní** – potransfúzní infekce – HBV, HCV, HIV, HTLV, CMV, syfilis, …
  - z imunitních příčin (časné a pozdní)
    - refrakterní stav
    - febrilní nehemolytická potransfuzní reakce – příčina: protilátky příjemce proti leukocytům nebotrombocytům dárce
    - alergická reakce – při opakovaných transfuzích, příjemce si vytvoří protilátky proti antigenům plazmatických proteinů
    - GvHD
    - TRALI

Granulocyty = koncentráty granulocytů

- přípravky s převažujícím obsahem granulocytů
- významná příměs ery a trombocytů
- získány z plné krve nebo hemaferézou (za využití hydroxyethylškrobu - ↑ účinnost separace)
- před odběrem – mobilizační příprava – **rhG-CSF** (lidský rekombinantní faktor stimulující kolonie granulocytů) nebo **glukokortikoidy**
- indikace: neutropenie < $0{,}5.10^9$/l s projevy infekce trvající > 24h a bez odpovědi na ATB
- nutné testování na AB0 a Rh (kvůli příměsi ery)
- 1 TU ↑ počet granulocytů o 1.10^9/l na 1-2 dny
- před podáním se ozařují, možné skladovat max 24h
- komplikace: třesavka, horečka, alergická reakce (vhodné podat profylakticky kortikoidy, antihistaminika, popř. antipyretika u rizikových – ne ASA), HLA imunizace

Plazma

- tekutá složka krve
- získána z plné krve nebo aferézou (plazmaferézou)
- obsahuje vodu, KF, protilátky, proteiny a ionty
- při přípravě se zmrazí – **čerstvě mražená plazma** (uchování při -25°až po dobu 2let)
- využití: transfúze, příprava kryosupernatantu nebo kryoprecipitátu, tvorba derivátů plazmy (= krevní deriváty – albumin, f. VIII, IX, antitrombin, IVIG, …)
- po odběru se nechává 6 měsíců v karanténě → poté se znova vyšetří markery infekcí (HBV, HCV, …)
- indikace:
  - terapie a prevence krvácení při poruše hemostázy (pokud nelze podat protivirově ošetřený koncentrát KF)
  - výměnná plazmaferéza u TTP a HUS
- není vhodná pro objemovou substituci (syntetické koloidy jsou výhodnější)
- před použitím se rozmrazí, poté nejlépe do 6h nutno transfundovat
- dávka: 10-20ml/kg
- testy kompatibility se neprovádí, ale podává se plazma shodná v AB0 systému
- AB plazma je univerzální k darování (neobsahuje ani aglutininy anti-A ani anti-B)
- komplikace:
  - závažné alergické reakce
  - ↓ Ca (kvůli citronanu sodnému) → na každých 500–1000ml plazmy podat 10 ml 10% calcium gluconicum

112. ORGANIZACE NEMOCNIČNÍ TRANSFUZNÍ SLUŽBY, AFERÉZY, LÉČBA KREVNÍMI DERIVÁTY

(táto otázka má nový názov!!! radšej pozrieť Češku a iné zdroje)

1) *žádanka*

- anamnéza transfúzí + u žen gynekologická anamnéza
- jméno, příjmení, RČ, pojišťovna …
- hl. a vedlejší dg, specifikace požadovaného přípravku a množství, datum a hodina požadované transfuze
- uvedení aplikovaných léků, které by mohly mít vliv na průběh testů slučitelnosti (infuze, ATB …)
- jméno lékaře a podpis

2) *čas*

- plánovaný požadavek – na následující den
- *statim* – do hodiny
- *u vitální indikace* – okamžitě, v daných předepsaných situacích, vydán bez testů slučitelnosti (univerzální dárce, stejnoskupinová krev, pokud je k dispozici dřívější vyšetření)

3) *kontrola údajů a zejména iniciály pacienta*

4) *po obdržení erymasy*

- kontrola expirace
- souhlas čísla na štítku vaku a žádance
- Makroskopická kontrola kvality přípravku (známky hemolýzy, koagula, zkalení neerytrocytárních přípravků, atd.)
- jak zacházet s transfuzním přípravkem:
    - Trombocytární přípravky nesmí být uchovávány v lednici
    - Mražená plazma musí být rozmražena validovaným rozmražovačem při 37 °C bezprostředně před aplikací
    - Erytrocytární přípravky nesmí být před podáním uloženy při pokojové teplotě na oddělení více než 2
    - hodiny
    - Granulocytární přípravky se neskladují,aplikovat ihned po dopravení na oddělení
    - CAVE: nikdy neponechávat různé druhy transfuzních přípravků položené na sobě a na místě vysoké teploty (např. sluneční záření atd.)

5) *před podáním*

- klinické **předtransfúzní vyšetření**
- **krevní tlak + pulz**
- **teplota**
- **vyšetření moči**

6) *orientačně zajišťovací zkouška* – **<u>bedside test</u>** (jen ABO systém)

- kapka krve bezprostředně odebraná pacientovi pomocí protilátek anti-A, anti-B

7) *biologický pokus*

- už se nepoužívá, nahrazuje ji pomalá aplikace v úvodu transfuze

8) *doba podání* – max. 2 hodiny

Aplikace transfuzních přípravků

- Erytrocyty - prvních 15 min, 1-2 ml/min,dále lze 2-6 ml/min, při masivních transfuzích 1TU/5-10 min
- Trombocyty – aplikovat ihned po doručení na oddělení, doba aplikace 15 – 30 min
- Plazma – aplikace ihned po rozmrazení,nejpozději do 30 min. po rozmrazení
- Granulocyty – aplikace 2 hodiny (riziko leukostázy v plicích)
- CAVE! Informovaný souhlas pacienta (zákonného zástupce) – poučení provádí lékař

9) *nenechá se vykapat celý vak*, aby bylo z čeho provést kontrolní potransfúzní pokus v případě nutnosti

10) dokumentace

- záznam o podané transfuzi do denního záznamu pacienta, hodnoty TK, TF, TT před a po transfuzi
- přesná specifikace NÚ

11) *za transfúzi je odpovědný lékař!!!*

<u>POVINNÉ PŘEDTRANSFÚZNÍ VYŠETŘENÍ</u>

- vždy **krevní produkt** vyšetřit na přítomnost protilátek proti → **anti-HCV, anti HIV_1 a anti HIV_2, Treponema pallium, HBsAg**
- shoda **vzorku a žádanky** – bez žádanky se nesmí přijmout!!
- určení krevní skupiny **ABO a Rh**
- screening **nepravidelných protilátek**
    - jiné systémy než **ABO** → v případě pozitivity nutná identifikace protilátek
    - existuje speciální **registr dárců, kteří mají tyto antigeny negativní**
- zkusit slučitelnost – **křížový pokus**
    - **dělá se jen velký křížový pokus... erytrocyty dárce X sérum příjemce**
    - malý křížový pokus se neprovádí... erytrocyty příjemce X sérum dárce
- **uchování zbytku vzorku po dobu 7 dní !!**

PODEZŘENÍ NA POTRANSFÚZNÍ REAKCI

1) **zastavit transfúzi → zavolat lékaře!!**
2) **ponechat i.v. vstup**
3) **znovu zkontrolovat dokumentaci** a transfúzní přípravek + vyloučit záměnu pacientů
4) **makroskopická kontrola přípravku**
   ... hemolýza, změna barvy, konzistence, shluky, zákal, plyn, zápach
5) **statim vyšetření** → krev, moč, odběry na bakteriologii, koagulace, biochemie,...
6) **nahlásit na FTO**
7) **odebrat ihned 2 vzorky a odeslat** (10 ml srážlivé a nesrážlivé krve)
8) **zaslat FTO zbytek transfúzního roztoku** + infúzní roztoky podávané v době transfúze
9) **úmrtí → pitva!! soudní!!**

- z krve se připravují transfúzní přípravky a krevní deriváty
  - **transfúzní přípravky - léčiva, která jsou kompletně připravována na transfúzním oddělení z plné krve odebrané dárci (1 dárce), nejsou protivirově ošetřeny**
  - **Krevní deriváty – složky plazmy, které se získávají zpracováním plazmy ve frakcionačních zařízeních, jsou protivirově ošetřené**
- dárce je před každým odběrem vyšetřen lékařem, podepisuje souhlas s provedením odběru a prohlášení, jehož obsahem je poučení o průběhu a rizicích odběru
- krev se vyšetřuje na známky infekce HIV, hepatitidy B, C a syfilis
- stanovuje se skupina v AB0 a RhD systému
- standardní odběr – 400 – 500 ml, která se centrifugačními postupy zpracovává na transfúzní přípravky aj.
- technika hemaferézy (aferézy) – pomocí separátorů se sbírají zvolené komponenty, které se použijí pro transfuzi
- transfuze se podávají pod dohledem lékaře

Transfuzní přípravky

→ *plná krev*
erytrocytární přípravky
trombocytární přípravky
čerstvě zmražená plazma
granulocyty (těžké infekce u pacientů s neutropenií)
leukocyty – monocyty, lymfocyty

Výroba transfúzních přípravků

z plné krve
- Odběr 470 ml krve od dárce do systému vaků
- Stáčení vaků ve vysokoobjemové centrifúze → oddělení vrstvy erytrocytů, buffy-coatu a plazmy
- Odběrová souprava se vloží do speciálních lisů a postupně se přetlačují jednotlivé vrstvy do určených vaků
- Při aferéze se pouze dělí odebrané krevní částice a plazma do vaků (bez centrifugace)

Další zpracování TP

- DELEUKOTIZACE – proces snižování počtu leukocytů v TP pod $1x10^6$ v TU
- PROMÝVÁNÍ – 3x promytí fyziologickým roztokem → redukce plazmatických bílkovin v erytrocytárních TU
- OZÁŘENÍ – 25-30 Gy u erytrocytárních přípravků jako prevence GvHD

Deleukotizace
- **In line filtrace**: odběrová souprava se zabudovaným deleukotizačním filtrem - při zpracování vaků se erytrocyty přefiltrují
- **Post storage filtrace**: erytrocyty se přefitrují do navařeného vaku s filtrem těsně před vydáním na oddělení
- **Bedside fitrace**: transfúzní set se zabudovaným deleukotizačním filtrem přes nějž se aplikuje TP pacientovi – **obsolentní**, bez kontrolovatelného výsledku

K**revní deriváty**
- Frakcionace – dělení plazmy speciální metodou na jednotlivé složky
- Vstupní surovina – čerstvě zmrazená plazma
- Výstupní produkt – jednotlivé přípravky
- Testování plazmy – HBsAg, anti HCV, HIV
- Testování výsledného produktu – PCR test na HCV
- Antivirové ošetření – solvent detergent a tepelné ošetření

= hromadně vyráběné léčebné přípravky z plazmy odebrané dárcům (více dárců) na transfúzním oddělení → tato plazma se zpracována frakcionací v tzv. **frakcionačních centrech mimo ČR**

- !! menší riziko přenosu insektů proti plazmě
- !! lepší účelná hemoterapie než plazma
- !! dražší než plazma

→ ***antitrombin III***
albumin
koncentráty koagulačních faktorů
fibrinogen
imunoglobuliny

» **transfúzní jednotka** (1 TU)
= množství krevního přípravku od 1 dárce během 1 odběru
- není definována objemově

1) TRANSFÚZNÍ PŘÍPRAVKY (NÚ a komplikace další otázka)

PLNÁ KREV

- produkt pro další zpracování → **do 24 hodin při teplotě do 10ºC**
- získává se odběrem **450 ml krve od dárce** do odběrového setu
- expirace **35 dní, při teplotě 2- 6°**
- obvykle se dále zpracovává na koncentrát erytrocytů, plazmu a koncentrát trombocytů

- *indikace plné krve:* ***hypovolémie při šoku nebo velkém krvácení***
(se současným nedostatkem erytrocytů),
při rychlém podání doporučeno použít ohřev krve

ERYTROCYTÁRNÍ PŘÍPRAVKY

- *výroba:* **centrifugací plné krve** ve velkoobjemové centrifuze → erytrocyty + plazma, nebo technikou hemaferézy
- expirace 42 dní
- skladování 2-6 ºC
- formou aferentického odběru na separátoru krevních elementů = tzv. **erytrocytaferéza** → získáme **2 TU od 1 dárce**
- ***„buffy coat"*** = zbytková vrstva **leukocytů a trombocytů** odpovědná za většinu negativních účinků krevního převodu → v zájmu pacienta je tuto vrstvu minimalizovat

» EB = erytrocyty bez buffy coatu
- centrifugací odstranění plazmy + odsátí buffy coatu
- expirace 21 dní
- leukocyty < 1,2 x 10^9/1 TU

» EBR = erytrocyty bez buffy coatu resuspendované
- centrifugancí odstranění plazmy a odsátí buffy coatu + v závěru se přidá resuspenzní roztok, který prodlouží expiraci na 42 dní
- leukocyty < 1,2 x 10^9/1 TU

» ERD = erytrocyty deleukotizované
- vznik z EBR odstraněním většiny leukocytů pomocí **leukofiltrů**
- používá se při ↓ výskytu nehemolytických febrilních postransfúzních rekací, ↓ rizika aloimunizace, ...

» EP = erytrocyty promyté
- vznik z EBR následným promytím izotonickým roztokem

= suspenze erytrocytů, z níž byl odstraněna většina plazmy, leukocytů, trombocytů
- expirace **24 hodin**
- indikace: ***anémie u hyperviskózního syndromu, PNH, AIHA***

» *ozařování erytrocytárních přípravků* ... 25-30 Gy → **prevence potransfúzní reakce štěpu proti hostiteli**
zmrazené erytrocyty – dlouhodobé uchování autologních nebo allogenních erytrocytů pro nemocné s protilátkami proti erytrocytům, přítomnost kryoprotektivní látky

» indikace erytrocytárních přípravků
- anémie provázená **hypoxií, idikace u Hb méně než 70 g/l**
- nutnost **zlepšit rychle krevní obraz před akutní operací**
- těžká **refrakterní** anémie nereagující na jinou terapii
- **akutní ztráta** – známky hypoxie již při Hb 70-90 g/l
- **chronická ztráta** – pacienti se pomalu adaptují → nutno hodnotit individuálně
- **thalasémie, AI hemolytická anémie**

!! 1 TU erymasy zvedne Hb asi o 11 g/l !!

» není indikována
- ke ↑ intravaskulárního objemu, pokud je O_2-přenos dostatečný
- ke zlepšení celkového stavu
- pro zlepšení hojení ran (na to bílkoviny !!)

112. Organizace nemocniční transfuzní služby, aferézy, léčba krevními deriváty

Organizace nemocniční transfúzní služby

- zahrnuje přípravu transfúzních přípravků, jejich skladování a expedici + součásti: laboratoř testů slučitelnost, imunohematologické laboratoře a laboratoř infekčních markerů
- výroba transfúzních přípravků – řízena zákony, vyhláškami a metodickými pokyny
- **transfúzní oddělení** (TO) – výrobci transfúzních přípravků – zajišťují nábor a evidenci dárců, posouzení způsobilost dárců k odběru, odběr krve, zpracování plné krve a povinná vyšetření přípravku
- **odběrová střediska –** zajišťují nábor až odběr, poté v den odběru odesílají krev k výrobci přípravků (TO), následně se zpět dovážejí přípravky v množství dle potřeby přidružené nemocnice
- transfúzní oddělení FNOL:
  - dárcovská část
    - klinická – péče o dárce před, při a po odběru
    - laboratorní – povinná vyšetření vzorků po odběru (imunohematologie, infekční markery)
  - pacientská část
    - klinická – léčebné aferézy
    - laboratorní – testy slučitelnosti, potransfúzní reakce, prenatální poradny
- transfúzní lékař kliniky/oddělení dbá na:
  - dodržování zásad účelné hemoterapie
  - zacházení s transfuzními přípravky na oddělení dle zákonných norem
  - sleduje a předává ostatním lékařům doporučení TO
- **hemovigilance** – shromažďování a analýza informací o nežádoucích reakcích a událostech
- **předtransfúzní vyšetření**
  - účel: zajistit kompatibilní krevní substituci – dárce a příjemce musí být kompatibilní v AB0 a Rh systému
  - odběr krve P a zaslání do laboratoře se žádankou (jméno, příjmení, RČ, hlavní a vedlejší diagnóza, datum a čas odběru, specifikace požadavku, odd. kam se krev bude zasílat)
  - v laboratoři – AB0 a Rh systém dárce i příjemce, screening séra příjemce na přítomnost nepravidelných protilátek, velká křížová zkouška (krvinky dárce + plazma příjemce = nesmí aglutinovat!) a screening na infekční onemocnění krve dárce (HIV, HBV a HCV, syfilis)
  - u P vyšetření (TK, P, TT, moč chemicky)
  - u lůžka P – aktivní kontrola P a dokumentace, kontrola celistvosti konzervy, číslo konzervy (zda souhlasí se žádankou) a kontrola krevních skupin konzervy i příjemce u lůžka pomocí SANGVI testu s anti A a anti B séry (biologická zkouška se už dnes nedoporučuje)
- typy požadavků:
  - **plánovaný** – obvykle následující den
  - **statim** – do 2h
  - **vitální indikace** – přípravek vydán bez testu slučitelnosti
- **účelná hemoterapie =** účelná transfúzní terapie – cílená substituce těch krevních komponent, kterých je nedostatek v cirkulaci P
- plná krev se dává vzácně, používá se k výrobě:
  - **transfúzní přípravky** – výroba na transfúzních oddělení, nejsou protivirově ošetřené
  - **krevní deriváty** – složky plazmy, vznikají zpracováním plazmy ve frakcionačních zařízeních, protivirově ošetřené (→ bezpečnější)
  - **plazmatické proteiny připravované rekombinantními technikami** – zejména KF
- **dárce**
  - vyšetřen L a vyplňuje anamnestický dotazník
  - vyšetřuje se AB0, Rh a screening nepravidelných protilátek proti ery
  - krev se povinně vyšetřuje na HIV (1 i 2), HBV, HCV a syfilis – nezbytné negativní výsledky
  - odběrem se ztratí víc než 200mg Fe, doplnění trvá 40-50dní → interval mezi 2 odběry plné krve min 8týdnů (♀ 4x ročně, ♂ 5xročně)
  - dočasné vyloučení dárce: infekce, vystavení se riziku infekčního onemocnění přenosného transfúzí (endoskopie, poranění vpichem jehly, velký chirurgický výkon, akupunktura), očkování, těhotenství, …
- **odběry:**
  - odběrové systémy vždy uzavřené, materiál je sterilní a jednorázový
  - konečné napojení vaku na transfúzní soupravu znamená otevření systému → aplikovat do 4 h
  - odběr plné krve (standardní odběr)
    - 400 až 500ml krve
    - krev se smíchá s ochrannými roztoky a následně centrifugací se získají transfúzní přípravky (koncentráty ery, trombocytů, granulocytů a plazma)

- odběr technikou hemaferézy
  - separátor od dárce odebírá jen předem zvolené komponenty
  - možný i kombinovaný sběr (nejčastěji trombocyty + plazma)
  - + lze připravit i speciální přípravky (kmenové krvetvorné bky a lymfocyty)
  - + lze připravit přípravky se ↑ obsahem komponent nebo se ↑ objemem → ↓ počet podaných transfuzí P

Aferéza

- speciální odběr předem zvolených krevních komponent pomocí separátoru
- princip: odběr určité složky krve (např. trombocyty, leukocyty), zbývající složky se vrací zpět dárci
- separátor funguje na principu centrifugace a membránové filtrace
- možný i kombinovaný sběr (nejčastěji trombocyty + plazma)
- + lze připravit i speciální přípravky (kmenové krvetvorné bky a lymfocyty)
- + lze připravit přípravky se ↑ obsahem komponent nebo se ↑ objemem → ↓ počet podaných transfuzí P
- terapeutické hemaferézy:
  - eliminační výkony s cílem ↓ množství patogenních komponent nebo krevních složek v cirkulaci
  - dělení:
    - depleční
      - **leukocytaferéza** – např. u ALL, CLL, AML a CML – při projevech leukostázy a hyperviskozity krve (leukocyty > 100.10^9/l)
      - **erytrocytaferéza** – např. u primární polycytémie (pro redukci zmnožených ery), hemochromatóza a hemosideróza (při přetížení Fe) – účinnější než venepunkce
      - **trombocytaferéza** – např. u CML, esenciální trombocytemie – trombocyty > 1500.10^9/l
    - výměnné
      - **výměnná plazmaferéza**
        - odstranění většího množství plazmy s jejími složkami (protilátky, aloprotilátky, inhibitory KF, paraprotein)
        - odebrané množství se nahrazuje krystaloidy, koloidy, plazmou, …
        - indikace: Guillan-Barré syndrom, myastenie gravis, HUS, mnohočetný myelom, …
      - **výměnná erytrocytaferéza –** např. u srpkovité anémie, malárie – pat. ery nahrazovány ery od zdravých dárců

Krevními deriváty

- hromadně vyráběné léčivé přípravky z krevní plazmy
- vznikají zpracováním plazmy ve frakcionačních zařízeních (**frakcionace** – dělení plazmy speciální metodou na jednotlivé složky)
- protivirově ošetřené (→ bezpečnější)
- typy krevních derivátů:
  - **albumin**
    - sterilní roztok, 6% nebo 20%
    - indikace: úprava objemu cirkulující krve, ztráta nebo nedostatečná tvorba albuminu
    - 100ml 20% albuminu ↑ objem cirkulující krve o 400ml
  - **imunoglobuliny**
    - **IVIG**
    - indikace: primární a sekundární deficit protilátek (IVIG substitučně), prevence a podpůrná léčba infekcí, léčebná odpověď u AI onemocnění (např. ITP, Kawasakiho nemoc – IVIG imunomodulace)
  - **koncentráty KF**
    - protrombinový komplex – obsahuje KF II, VII, IX a X + antitrombin III, protein C a S – indikace: profylaxe a léčba onemocnění provázených nedostatkem KF (hepatopatie, DIC, warfarin)
    - fibrinogen – indikace: profylaxe a léčba vrozených a získaných deficitů (dysfibrinogenémie a afibrinogenémie)
    - f. VII – indikace: profylaxe a léčba krvácení u deficitu f. VII
    - f. VIII – indikace: profylaxe a léčba krvácení u hemofilie A
    - f. IX – indikace: profylaxe a léčba krvácení u hemofilie B
    - f. VIII + vWf- profylaxe a léčba krvácení u P s von Willebrandovou chorobou
  - **koncentráty inhibitorů**
    - antitrombin III
      - hl. inhibitor trombinu a jiných aktivovaných KF
      - indikace: vrozený nedostatek (prevence a léčba TEN – při úrazech, operacích a imobilizaci) a získaný nedostatek (hepatopatie, sepse, DIC)
    - protein C

113. Vyšetřovací metody v nefrologii

1. Anamnéza
2. Fyzikální vyš.
3. Laboratorní vyš.
4. Neinvazivní zobrazovací metody
5. Invazivní zobrazovací metody

1. Anamnéza

NO: pro onemocnění ledvin a vývodných močových cest svědčí:
1. změna barvi moči (př. tmavá coca-cola urine u akutní GN)
2. změna množství (př. oligurie u selhávajících ledvin, polyurie – př. DI renalis), žízeň, sklon k dehydrataci,
3. otoky (bilat. na DKK, na očních víčkách a tvářích) → dušnost v důsledku hypervolémie
4. MAc (př. RTA proximálního i distálního typu)
5. AH (př. renovaskulární hypertenze při fibromuskulární dysplazii či při AS postižení renálních tepen)
6. Anémie
7. Únava, nespavost, neklid

Pálení, řezání při močení = IMC
Kolikovitá bolest lumbální krajiny s iradiací do třísla, šourku, perinea a vegetativní symptomatologií = renální kolika

Nefrotický sy: velká proteinurie, otoky, hypoproteinémie a hypoalbuminémie, hyperCH až hyperTAG
- komplikace: TEN, infekce, akcelerace AS, anémie, progrese do CHSL, katabolismus bílk.

Nefritický sy: hematurie, mírná až střední proteinurie, oligurie, AH, otoky víček a tváří

Uremický sy: GIT – anorexie, nauzea, vomitus
NS – encefalopatie, neuropatie
srdce – KMP, uremická perikarditis
plíce – pulmo-renální sy? pleuritida
kůže – pruritus
kosti – renální osteopatie při sekund. hyperPTH a nedostatku vit. D + kalcifikace tkání
metabolismus – hyperCH, hyperTAG, hyperGly
krev – anémie, trombocytopatie, koagulopatie
imunita – ID
pohlavní orgány – sexuální dysfunkce

RA: ADPKD, ARPKD, Alportův sy, Benigní familiární hematurie; DM, AH v rodině, urolitiáza v rodině = ↑riziko

OA: AIO (SLE, RA, Goodpasteurův sy, Granulomatóza s polyangitidou), chron. záněty PND, mandlí, kůže

FA: nefrotoxická léčiva = aminoglykosidy, amfotericin B, NSA

abusus

Fyzikální vyš.

Pohled: otoky až anasarka, vyklenutí břišní stěny u pokročilých tu (je-li navíc zarudnutí = paranefrický absces), vyklenutý MM = retence moči

Pohmat: Guyonův hmat = bimanuální palpace = normálně je ledvina nehmatná
- hmatná u ADPKD, hydronefróza, tu, cysty, abscesy

Poklep: Tapotement

Laboratoř:

barva, zkalení, pH (4,5 – 7,0 → alkalizace = infekce, RTA), **specifická hm.** (1,003 – 1,030 kg/m^3)**, osmolalita** (závisí na příjmu tekutin a na koncentrační schopnosti ledvin) (30 – 1200 mOsm/l)

proteinurie: **fyziol. < 150mg** **malá < 1,5g** **střední < 3,5g** **velká = nefrotická > 3,5g** **/24h**
albuminurie – KDIGO klasifikace: **A1 do 30** **A2 30 – 300** **A3 nad 300** **mg/24h**
→ v současné době je pro detekci a monitorování proteinurie doporučováno stanovovat:
poměr: **albumin/kreatinin** v moči nebo poměr: **protein/kreatinin** v moči
→ velikost proteinurie, resp. albuminurie má **těsný vztah k riziku vývoje CHSL** a **KV komplikací!**

poměr IgG : albuminu → vyjde **index selektivity proteinurie** → je-li hoodně albuminu = selektivní proteinurie ≤ 0,03 (např. u nemoci minimálních změn glomerulů? ověřit z knihy!) → je-li tam i nějaký ten IgG = neselektivní ≥ 0,04

hematurie: **a) mikroskopická**
b) makroskopická – př. IMC, IgA nefropatie (často makroskopická po infektu DC či GIT)
1.) glomerulární = **dysmorfní** (nad 80 %) až **akantocyty** = puchýřnaté ery (nad 5 %) + **ery válce**
2.) z vývodných cest = **eumorfní** (bikonkávní disk)

leukocyturie + bakteriurie = pyurie → př. IMC
sterilní pyurie = leukocyturie → nefrolitiáza, PCKD,

GF:
G1 **> 1,5 ml/s**
G2 **1,49 – 1,0 ml/s**
G3a **0,99 – 0,75 ml/s**
G3b **0,74 – 0,50 ml/s**
G4 **0,49 – 0,25 ml/s**
G5 **< 0,25 ml/s** **= selhání ledvin**

USG
RTG = nativní nefrogram
CT nativ = metoda volby u urolitiázy
Vylučovací urografie
Uroflowmetrie
Dynamická scinti ledvin = hodnotí: **1. perfuzi ledvin – 2. fci ledvin – 3. odtok moči z ledvin**
indikace: odlišení obstrukční vs. neobstrukční uropatie (nejčastěji u hydronefrózy)
posouzenní fce P a L ledviny
detekce úniku moče z dutého systému
renovaskulární hypertenze

Statická scinti ledvin = zobrazí polohu a ložiskové změny – např. při chron. pyelonefritidě

angiografie ledvin
CT angio
MR, MR urografie, MR angiio

VÍCE VIZ PROPKA **OD STR. 309**

114. Dědičná onemocnění ledvin (polycystická choroba autozomálně dominantního typu, nemoci kolagenu IV typu, renální tubulární acidóza)

1. Autozomálně dominantní polycystická choroba ledvin (ADPCHL)

- jedná se o **nejčastější dědičné onemocnění ledvin** (prevalence 1:1000 – 1500 narozených dětí), zodpovědné za 5 – 10 % CHSL
- je charakterizována **přítomností cyst v obou ledvinách** s jejich postupnou progresí → vede k **zániku renálního parenchymu** a **vývoji CHSL až do terminálního stádia**

Etiopatogeneze

- v 85 % je příčinou AD mutace pro gen **PKD1** (u zbývajících PKD2) → jsou to geny pro **polycystin** → ten je nezbytný pro **správnou funkci cilií tubulárních bb.** → porucha fce cilií vede k **cystické dilataci tubulů**

Klinický obraz

- příznaky se obvykle objevují až v **adolescentním** či **dospělém věku (po 30. r.)** (na rozdíl od AR formy, tam už je terminální stádium CHSL často v adolescenci + respirační insuficience), do té doby je **asymptomatická** (a může se jednat o náhodný nález)
- obvykle jsou přítomny asymptomatické cysty i v **játrech** a **pankreatu**;

1. Akutní nebo **chronické lumbalgie**
2. Sekundární AH
3. Recidivující močové infekce (obvykle G^-)
4. Makrohematurie
5. Nefrolitiáza (u 20 % P, nejčastěji urátové konkrementy)
6. Oproti zdravé populaci je častější výskyt **aneuryzmat mozkových tepen** → riziko subarachnoidálního krvácení

- obvykle dochází k **postupnému narůstání objemu cyst** → později dochází k **poklesu GF** a tím k vývoji **CHSL** (terminální stádium je u P s mutací v PKD1 genu v průměru v 54 letech (u PKD2 o 20 let později))

Diagnostika

USG = základ (cysty často v ledvinách, játrech, pankreatu)
CT/MRI = přesnější vyšetření
genetické vyšetření

Terapie

- jedinou možnou kauzální terapií je **transplantace ledvin** (mívá dobré výsledky)

1. terapie AH – **iACE**
2. terapie močových infekcí, urolitiázy, krvácení do cyst
3. recentně jsou i studie pro **vaptany** (inhibitory V_2 R pro ADH) a **sirolimus/everolimus** (inhibitory mTOR), které by mohly **zpomalovat růst cyst**

2. Nemoci kolagenu IV typu

Kolagen IV typu je součástí **glomerulární BM**
Jedná se o skupinu **vrozených onemocnění glomerulů**

2a) Syndrom tenkých membrán (benigní onemocnění)

- příčinou je mutace pro **α3** nebo **α4 řetězce** kolagenu IV
- histologicky nacházíme **ztenčení BM**
- klinicky nacházíme **glomerulární hematurii** (benigní familiární hematurii), která sice může bývá trvalá, ale **nález se dlouhodobě nemění** a **prognóza je dobrá** ← vyžaduje to pouze **dispenzarizaci**

2b) Alportův syndrom (závažné onemocnění)

- příčinou je obvykle mutace pro **α5 řetězec** kolagenu IV (lokalizován na **X-chromozomu** → postiženi **muži**) (méně často je příčinou mutace v α3 nebo α4 řetězci – to je AR dědičně → postiženi muži i ženy)
- histologicky (při biopsii) **v časných stádiích** nalezneme pouze **ztenčení BM** glomerulů, ovšem později nastává **ztluštění** a **rozvláknění BM** glomerulů

Klinický obraz

1. nejdříve okolo 5. roku u chlapce – **hematurie** (mikroskopická nebo při infekci makroskopická)

2. později **AH, proteinurie** (až nefrotický syndrom), **renální insuficience** (CHSL kolem 25. roku)

3 EXTRARENÁLNÍ PROJEVY: **percepční nedoslýchavost** (až hluchota) a **postižení očí** (přední lenticonus = kuželovité vyklenutí předního pólu čočky)

Diagnostika

RA (mikroskopická hematurie v rodině)

Biopsie (potvrdí dg.)

Genetické vyš.

Terapie

- pouze symptomatická → **terapie AH** a **proteinurie**
- jediná kauzální terapie je **transplantace ledvin** (ne vždy úspěšná, protože u části P se mohou tvořit Ab proti Goodpasteurovu Ag α3 řetězce kolagenu IV, což vede k rychlé progresi glomerulonefritidy a ztrátě štěpu)

2c) Hereditární osteo-onychodysplazie (syndrom nehet-čéška) (vzácné)

= vzácné onemocnění charakterizované **hypoplastickými nehty**, **chyběním čéšky, nefrotickým sy** a **CHSL**

2d) Kongenitální nefrotický syndrom (závažné)

= závažné onemocnění s vrozeným nefrotickým sy, často nutná transplantace v dětském věku

3. Renální tubulární acidóza

Jedná se o skupinu vrozených či získaných VZÁCNÝCH onemocnění ledvin charakterizovaných **neschopnosti acidifikace moči** → což vede k **hyperchloremické MAc** (překyselení organismu). Patofyziologický mechanismus je u jednotlivých typů **odlišný**.

a) proximální typ (typ 2)

podstatou je vrozená **porucha absorpce HCO_3^-** v **proximálním** tubulu

- typ 2 dělíme na: a) izolovanou poruchu absorpce HCO_3^-
  b) *Fanconiho sy* = globální porucha prox. tubulu = glykosurie + aminoacidurie + hyperfosfaturie + hyperkarbonaturie

b) distální typ (typ 1)

podstatou je vrozená **porucha exkrece H^+** v **distálním** tubulu

Klinický obraz

- většina RTA je ASYMPTOMATICKÁ

1. hyperchloremická MAc s **normální AG** a obvykle s **hypoK^+** (sval. slabost, zácpa, oploštění T + přítomnost U + ST deprese + ↑QTc)

2. porucha růstu, rachitida a **osteomalacie** kvůli hyperkalciurii

Diagnostika

vyšetření moči + ledvinných fcí

nález hyperchloremické MAc s normální AG a hypoK^+

genetické vyš.

Terapie

1. Alkalizace
2. Substituce K^+ ve formě kalium citrátu

115. Nefrotický syndrom

Definice

Nefortický sy (NS) soubor **klinických** a **laboratorních** nálezů vznikajících kvůli **postižení kapilární stěny glomerulů** a s tím spjaté **zvýšené permeabilitě proteinů.**

- proteinurie může být buď: a) **selektivní** (zejména **albuminurie**)
  b) **neselektivní** (ztráty i bílk. s vyšší molekulární hmotností – např. **IgG**)

Diagnostická kritéria

1. Velká proteinurie (nad 3,5g/24 hod., někdy až 35g/24 hod.)
2. Hypoproteinémie a hypoalbuminémi (albumin obvykle <20 g/l, extrémně až <10 g/l (normálně je nad 35 g/l))
3. Otoky
4. hl. hypercholesterolémie (běžně nad 8mmol/l) a u těžšího NF i hypertriacylglycerolémie

Etiologie

- příčinou narušené fce glomerulů jsou **primární** a **sekundární glomerulopatie (glomerulonefritidy)**

nejčastější příčina: **nemoc minimálních změn glomerulů** – nefrotický syndrom je mnohem častější u dětí

nejčastější primární glomerulopatie s NS:
1. **membranózní nefropatie** (nejčastější u dospělých)
2. **nemoc minimálních změn glomerulů** (nejčastější u dětí)
3. **primární fokálně segmentální glomeruloskleróza**

nejčastější sekundární glomerulopatie s NS:
1. **diabetická glomeruskleróza**
2. **lupusová nefritida**
3. **amyloidóza ledvin**

Patofyziologie jednotlivých příznaků

Proteinurie je důsledkem postižení kapilární stěny glomerulů

Hypoproteinémie je důsledkem proteinurie, kterou nejsou schopny játra kompenzovat zvýšenou syntézou proteinů

Hyperlipidémie (hyperlipoproteinémie) vzniká kvůli tomu, že při zvýšené syntéze proteinů se zvyšuje i syntéza lipoproteinů

Otoky – dříve se myslelo, že vznikají kvůli sníženému onkotickému tlaku intravaskulárně, jenže on je snížen i v intersticiu a celkový gradient onkotických tlaků se významně nemění. Rozhodující pro vznik otoků je zvýšená zpětná resorpce Na+ (a potažmo H2O) v distálním tubulu ← to si vysvětluju zjednodušeně tak, že otoky znamenají přestup intravaskulární tekutiny do intersticia, tím poklesne cirkulující objem, tím poklesne GF, proto se aktivuje RAAs.

Důsledky a komplikace

1. Trombózy (žilní, vzácně arteriální**)** – dochází ke ztrátě **koagulačních** i **antikoagulačních f.**, ale játra rychleji doplňují **koagulační f.** → vzniká trombofilní stav (hyperkoagulační stav) + **léčba otoků diuretiky** vede k **hemokoncentraci** + **imobilizace P**

- typická je trombóza *v. renalis*!

2. Infekce – kvůli ztrátě **Ig** do moči, je to **NEJČASTĚJŠÍ příčina úmrtí** u dětí s NS!!!

3. Akcelerace aterosklerózy – kvůli hyperlipidémii

4. Progrese do CHSL – u déletrvajícího nefrotického sy

5. Těžký katabolismus (proteinová malnutricie) – je to maskováno otoky

6. Anémie – kvůli ztrátě transferinu a ↓produkci EPO

Terapie nefrotického sy

a) Terapie příčiny – u primárních glomerulonefritid **KS**, u diabetické nefropatie je klíčové ↓TK pomocí **iACE** (sartanů)

b) Terapie otoků:
1. **restrikce Na+ v dietě** (optimálně na 50mmol/24 hod. – dlouhodobě je však nízká complience)
2. **diuretika** – **furosemid**, ale jeho účinnosti může být kvůli ↑V_D (při hypoalbuminémii) **snížena**, proto někdy kombinujeme s **mannitolem** a někdy navíc ještě s **hydrochlorothiazidem** či

chlortalidonem a **amiloridem**

(**furosemid** = kličkové; **mannitol** = osmotické; **hydrochlorothiazid/chlortalidon/indapamid** = thiazidové (působí na distální tub. a je Ca2+ šetřící); **amilorid** = kalium šetřící (taky působí na distální tub.)

3. u refrakterních otoků lze zmírnit proteinurii pomocí iACE/sartanů – nechápu proč se zmírňuje proteinurie (možná protože poklesne filtrační tlak na glomerulární memb.?)

4. proteinurii snižují nespecificky též **NSA** a **cyklosporin**, ale v podstatě až v nefrotoxických dávkách, což přispívá ke vzniku akutního selhání ledvin

~~albumin~~ ← nedoporučuje se podávání albuminu (riziko plicního edému) ani ~~vysokoproetinová dieta~~ (proteosyntéza v játrech je už tak vystupňována na max.)

c) terapeuticky neovlivnitelné onemocnění ledvin (př. amyloidóza ledvin) **s těžkým NS:** **bilat. nefrektomie**

Terapie a prevence komplikací

a) Infekce - co nejrychlejší ATB při vzniku infekce, hlavní prevencí je samotná léčba NS (i když KS vlastně zvyšují riziko infekce)

b) TEN (žilní, vzácněji i arteriální**)** - hl. prevencí je **časná mobilizace**, **časná terapie infekce** (zánět je protrombogenní), **prevence dehydratace**, profylakticky LMWH (kvůli ztrátě antitrombinu III – nutno vyšší dávky) nebo warfarin (kvůli hypoalbuminémii – nutno nižší dávky), u hypoalbuminémie pod 20 g/l místo warfarinu se dává ASA

c) dyslipidémie - **statiny** u P s déletrvajícím NS a ↑rizikem KVS komplikací

116. Akutní glomerulonefritida a rychle progredující glomerulonefritidy

1. Akutní glomerulonefritida

= jedná se o **postinfekční imunokomplexovou glomerulonefritidu**, která vzniká nejčastěji po prodělané ***Streptokokové*** infekci, ale může se vyskytnou i po *stafylokokové, pneumokokové, treponemové* či i virové infekci (EBV, HBV, *Coxsackie*) nebo i u malárie
- existují specifické **„nefritogenní" kmeny *Streptokoků***
- typicky postihuje spíše **děti**
- od zavedení ATB výskyt těchto onemocnění značně klesá

Etiopatogeneze

Ab proti Ag *Streptokoka* → vznikají IK → ukládají se do glomerulů → aktivace komplementu → destrukce glomerulů

Klinický obraz

1 – 2 týdny po tonzilitidě (méně často po spále) se vyvíjí **akutní NEFRITICKÝ sy:**
1. **hematurie** (mikro- nebo makro-)
2. **oligurie** (vede k retenci H_2O)
3. **malá až střední proteinurie**
4. **otoky víček a tváří** (← retencí H_2O)
5. **AH** (← rovněž kvůli hypervolémii)

- hematurie někdy charakteru ***„coca-cola urine"***
- **nespecifické potíže:** **flu-like:** slabost, únava, ↑TT, nauzea, vomitus
- **specifičtější potíže:** bolest v bedrech (kvůli napínání pouzdra ledviny)

komplikace:
- **městnání v plicních žilách** a hypertenzní encefalopatie s křečemi (ta dnes jen vzácně)
- průběh jako RPGN s akutním selháním ledvin

→ vše se obvykle spontánně upraví během 1 až několika týdnů = dobrá prognóza (mortalita pod 1 %)

Diagnostika

1. typický klinický obraz (prodělaná angína/(spála) a za 1-2 týdny nefritický sy)
2. nález v moči (oligurie, hematurie, proteinurie)
3. sérový pokles konc. C3 složky komplementu (to nacházíme i u: membranoproliferativní GN a lupusové GN)
(4. biopsie ledvin) jen při diagnostických rozpacích (třeba kdyby byla nefortická proteinurie (nad 3,5g/24hod.) nebo kdyby nebyl ↓C3 složka komplementu) → našli bychom v imunofluorescenčním vyšetření pozitivitu IgG a C3 složky komplementu – obvykle difuzně, eventuálně fokálně-segmentálně

Terapie

terapie otoků a oligurie:	konzervativně **restrikce Na^+** a **tekutin** → u P s výraznou retencí tekutin, AH a plicní venostázou → **diuretika** → nezaberou-li → opakovaná akutní hemodialýza
terapie AH:	BCC/iACE/sartany
ATB u aktivní infekce:	fenoxymethylpenicilin

2. Rychle progredující glomerulonefritidy (RPGN)

Obecná charakteristika

= heterogenní skupina chorob charakterizovaná postižením **většiny glomerulů (nad 70 %)** srpky a **rychlou progresí (během týdnů) do terminálního selhání ledvin.**

- **srpky** = vznikají při **postižení glomerulární kapilární stěny** → kdy do Bowmanova prostoru proniká **fibrinogen** a **zánětlivé bb.** (makrofágy, T-ly) → postupně dochází k produkci vaziva a zprvu **epitelový srpek** (reverzibilní = při včasné terapii se kompletně zhojí) se mění na **vazivový srpek** → to může vyústit až v **zánik celého glomerulu** = glomerulosklerózа

- pro diagnostiku je **stěžejní biopsie** (srpky se ale mohou vyskytovat i u většiny chronických glomerulopatií)
- **diagnostika** musí být **rychlá**, aby se **ihned zahájila T** → uplatňují se **vysokodávkované KS** + **cyklofosfamid** a někdy **plazmaferéza**

Klasifikace rychle progredujících GN

dle přítomnosti autoAb a **imunofluorescenčního nálezu:**

1. ANCA asociovaná renální vaskulitida (ANCA = Anti-Neutrofil-Cytoplasma-Antibodies)
- je zde **negativní** nebo jen slabý imunofluorescenční nález (tzv. **pauciimunitní GN, ANCA-asociované**)

2. anti-GBM nefritida = Goodpasteurův sy
anti-GBM = protilátky proti BM glomerulů a plicních kapilár
- je zde příznačná **lineární imunofluorescence** (způsobeno vazbou autoAb na BM glomerulu)

3. imunokomplexová rychle progredující GN = představuje závažný průběh některé **chronické GN** (př. IgA-nefropatie, Membranoproliferativní GN, lupusová GN, akutní poststreptokoková GN, IgA vaskulitida)
- je zde typická **granulární imunofluorescence** (způsobeno uloženými IK mezi endotelem kapilár a BM)

Obecný KO

Nefritický sy s během dní až týdnů vzniklým obrazem renálního selhání = **oligurie až anurie, AH**
Extrarenální příznaky: často **plicní**
Únava

Obecná diagnostika

vyšetření moči – hematurie, oligurie, (mírná až střední proteinurie?)
sérologie – ANCA? Anti-GBM?
laboratoř-biochemie – **↑urea a kreatinin** (s rapidním vzestupem!) = **↓GF** → vždy, když rapidně stoupají renálky → vyšetři moč → je-li nefritický nález = hematurie a popř. mírná až střední proteinurie → urgentně renální biopsie!!!
biopsie – srpky + neg./slabě pozitivní imunufluorescence **/** lineární imunoflurescence **/** granulární imunofluorescence

1. ANCA asociovaná renální vaskulitida (pauciimunní = žádné/minimální imunodepozita)

vyskytuje se u těchto 3 chorob: **1. Granulomatóza s polyangitidou** (Wegenerova granulomatóza) (u 70 % P)
2. Mikroskopická polyangitida (u 70 % P)
3. Sy Churga-Strausové = eozinofilní granulomatóza s polyangitidou (u 30 % P)

Klinický obraz

- **nefritický sy** s různý stupněm **selhání ledvin** + extrarenální projevy typicky **plicní – hemoptýza,** rhinosinusitis, AB...

Diagnostika

vyšetření moči – hematurie, oligurie, (mírná až střední proteinurie?)
sérologie – ANCA: **c-ANCA**: Granulomatóza s polyangitidou a **p-ANCA**: mikroskopická polyangitis, Sy-Churg Strausové
laboratoř-biochemie – **↑urea a kreatinin** (s rapidním vzestupem!) = průkaz **↓GF**
biopsie – srpky + negativní/slabě pozitivní imunofluorescenční vyšetření (pauciimunní GN)

Terapie

indukční (vysokodávkované KS + cyklofosfamid nebo Rituximab + někdy plazmaferéza/dialýza)
dlouhodobá (nízké dávky KS + azathioprin)

2. Anti-GBM nefritida (Goodpasterův syndrom)

= vzácné AIO, jestliže se současně vyskytne postižení **plic** a **ledvin** s průkazem anti-GBM označujeme to jako **Goodpasteurův sy**

Etiopatogeneze

kombinace **kouření** (event. infekce či inhalace toxických l) a **HLA-DR4** haplotyp jedince → vznikají IgG1 anti-GBM Ab, které přímo poškozují glomeruly

Klinický obraz

- různě rychlé **selhání ledvin** (běh dní až měsíců) + mikrocytární hypochromní **anémie** + mikroskopická **hematurie** + ve více jak ½ případů **krvácení do plic** (od drobného po masivní hemoptýzu + dušnost)
- někdy je průběh plíživý jindy perakutní, při rozvoji renální insuficience to má horší prognózu než ANCA vaskulitidy

Diagnostika

u P s hematurií a krvácením z plic bychom vždy měli vyšetřit sérologii na anti-GBM a **ANCA**
biopsie – lineární imunofluorescence

Terapie

opakované plazmaferéza + 3 měs. **KS** a **cyklofosfamid** + **přestat kouřit!** + profylaxe cotrimoxazolem (*Pneumocystis*)
- při selhání terapie → dialýza a později transplantace ledvin (po 6 měs. od negativních autoAb)

117. Chronické glomerulonefritidy

Obecně ke glomerulopatiím

- Glomerulopatie = nemoci glomerulů
- „Glomerulonefritida" není úplně dokonalý název, protože zánětlivý charakter mají jen některé glomerulopatie – tzv. **proliferativní GN** (naopak u neproliferativních GN není zánět vždy spolehlivě prokázán)
- všechny glomerulopatie mohou vést k **akutnímu** a **chronickému renálnímu selhání**

Obecná klasifikace glomerulopatií – tohle hlavně budou chtít slyšet, nejdůležitější je je rozdělit na **prolif. vs. neprolif.**

A) KLINICKÉ: **primární** (izolované postižení ledvin)
sekundární (postižení ledvin je manifestací systémové choroby) **(ot. 29C)**

B) ČASOVÉ: **akutní GN** (nefritický sy a během dnů renální insuficience až oligurické selhání ledvin – většinou spontánní úprava do 1 či několika týdnů) **(ot. 11C)**
RPGN (nefritický sy a během týdnů progrese choroby až do terminálního selhání ledvin – důležitá je rychlá diagnostika (biopsie) a terapie, která může stabilizovat či zlepšit fci ledvin) **(ot. 11C)**
chronické GN (pomalá – roky až desetiletí progrese zhoršování fce ledvin, často obtížně terapeuticky ovlivnitelné → směřuje to k CHSL a potažmo k nutnosti dialýzy a transplantace)

C) DLE MOČOVÉHO NÁLEZU: **Nefritický sy: hematurie, oligurie, AH,** malá až střední proteinurie, otoky víček a tváří
- podkladem je poškození BM
př. akutní poststreptokoková GN, RPGN, IgA nefropatie (Bergerova choroba)

Nefrotický sy: **velká proteinurie** (nad 3,5g/24hod), **hypoproteinemie a hypoalbuminemie, otoky, hyperCH** a u těžšího i HyperTAG
- podkladem je poškození podocytů
př. **primární** = nemoc minimálních změn glomerulů, fokálně-segmentální glomeruloskleróza, membranozní nefropatie
sekundární = diabetická glomeruloskleróza, lupusová nefritida, amyloidóza ledvin

Nefriticko-Nefrotický sy: některé glomerulopatie manifestující se nefritickým sy mohou navodit nefrotickou = velkou proteinurii

D) HISTOLOGICKÉ!!!:

Obecná histologická stavba glomerulů

Glomerulární filtrační bariéru tvoří 3 části:

1. **Fenestrovaný endotel kapilár** ← brání průniku **velkých** proteinů
2. **Glomerulární BM** s **negativním nábojem** (díky heparan sulfátu) ← brání průniku **záporně** nabitých pr.
3. **Vrstva s podocyty** ← brání **dosud prošlým** proteinům

- mezi jednotlivými kapilárami se nachází mezangium (s mezangiálními fagocytujícími bb. a extracelulární matrix)

→ poškození filtrační bariéry může vést k **nefritickému** či **nefrotickému sy**

1. Proliferativní = zmnožení bb. v glomerulu - ať už **mezangiálních**, **endotelových** či **zánětlivých** (infiltrovaných) bb.
př. **IgA nefropatie (mezangioproliferativní), membranoproliferativní GN, RPGN** (← průnik bb. a tvorba srpků v Bowmanově prostoru), **akutní poststreptokoková GN, Henoch-Schönleinova purpura** (mezangioprolif. GN)

2. Neproliferativní = není zmnožení bb., ale je funkční či morfologické postižení podocytů → vede k nefrotickému sy
př. **Nefrotický sy s minimálními změnami glomerulů, primární fokálně-segmentální glomeruloskleróza, membranózní nefropatie**

← TOTO JE NEJDŮLEŽITĚJŠÍ ROZDĚLENÍ!!!

pojmy: **1. Fokální** = postiženy jen některé glomeruly (do 50 %) (př. fokálně-segmentální glomeruloskleróza; WG, mikroskop, polyangitis)
2. Segmentální = postižena je jen část glomerulů (jen část těch kapilárních kliček)
3. Difuzní = postiženy mohou být všechny glomeruly (nad 50 %) (př. difuzní proliferativní GN)
4. Globální = postiženy jsou celé glomeruly (kapilární kličky v celém rozsahu)
5. Skleróza = zjizvení glomerulů

F) DLE IMUNOFLUORESCENČNÍHO NÁLEZU

1. IgA nefropatie = Bergerova choroba (NEJČASTĚJŠÍ GN)

- v ČR i na světě **NEJČASTĚJŠÍ** GN!
- dg. je možná jen **biopticky** → prokazujeme **mesangio-proliferativní** GN s **depozicí IgA v mezangiu**

Etiopatogeneze

(Nejasná) uplatňuje se geneticky podmíněná **porucha tvorby IgA1** (porucha glykozylace) → dochází k **depozici** abnormálních IgA1 v mezangiu → způsobuje to **zánět mezangia** (proto je to proliferativní GN = proliferace je podmíněna zánětem) → poškození mezangia → vede k hematurii

Klinický obraz

variabilní: od pouze laboratorních změn přes makrohematurii, bolest v boku a horečku až po CHSL

Nefritický sy: **hematurie** (**perzistující mikrohematurie** nebo **makrohematurie ve vazbě na respirační/GIT infekt** = logicky slizniční infekt vede ke stimulaci tvorby IgA Ab, takže se to více poškozuje)
někdy **mírná** až **střední proteinurie** (do 3,5 g/24 hod) (pokud je přítomna, je to horší prognostický znak)
AH
oligurie
otoky (tváří a víček?)
(azotémie)

→ u části P je jen **dlouhodobá mikrohematurie**
→ ale u **značné části P (až v 50 %)** se vyvine **ESKD = End-Stage Kidney Disease = Terminální selhání ledvin!**

Komplikace

Progrese do RPGN či do nefriticko-nefrotického sy (max. 10 %)
ESKD (až 50 % do 20 let od dg.)

Diagnostika

1. Klinický obraz = makrohematurie po respiračním/GIT infektu
2. Laboratoř: **a) moč** – **nefritický** nález v **sedimentu** = hematurie s dysmorfními ery, někdy mírná až střední proteinurie, sterilní pyurie = leu v moči, ale ne bakterie
b) sérum - ↑IgA (u 50 % P), N hladina komplementu

→ takto **stanovíme dg**. → je-li známka **progrese** nebo **závažného postižení renálních fcí** (proteinurie 1g/24h, ↑kreatinin, AH) → biopsie

3. Biopsie: **a) světelný mikroskop = mezangiální proliferace**
b) imunofluorescence = IgA depozita v mezangiu

Terapie – nic specifického, spíše symptomatická terapie

a) pouze hematurie:	pravidelná kontrola renálek
b) AH:	iACE/sartany
c) proteinurie nad 1g/24h nebo **známky RPGN**	KS na 6 měs + někdy imunosupresiva
d) ESKD:	dialýza, transplantace (riziko rekurence ve štěpu)

2. Membranózní nefropatie (Nejčastější příčina nefrotického sy dospělých)

je definována histologicky **ztluštěním BM** + **depozicí IK** mezi BM a podocyty (kvůli tvorbě **autoAb proti podocytům**)

Etiologie

primární (častější) x **sekundární** (např. u SLE, tu, chron. hepatitidy B)
tvoří se **autoAb** proti **podocytům** (proti R pro fosfolipázu A2 = PLA2R) → vzniklé IK → poškozují podocyty → nefro. sy

Klinický obraz

Nefrotický sy: **velká proteinurie** (nad 3,5g/24hod), **hypoproteinemie a hypoalbuminemie, otoky, hyperCH** a u těžšího i HyperTAG
- často i známky **nefritického sy** (mikrohematurie, AH)

Diagnostika

Otoky → vyšetřím moč a sérum → nefrotický nález → **histologie** (světelný mikroskop = **ztluštění BM**, imunofluorescence = **IK** mezi BM a podocyty, **elektronmikroskopický nález**)

Terapie

a) primární = idiopatická: u lehčího nálezu → vyčkáme (někdy spontánní remise) → jinak **KS + imunosupresiva**
b) sekundární: terapie základního onemocnění

Prognóza

asi u 1/3 P je do 10 let ESKD

3. Nemoc minimálních změn glomerulů (nejčastější příčina nefrotického sy u dětí)

- 90 nefrotického sy u dětí, 50 % nefrotického sy u adolescentů, 20 % nefrotického sy u dospělých nad 40 let
- charakterizována:
  1. náhlým **těžkým nefrotickým sy**
  2. **minimálním histologickým nálezem**
  3. **reverzibilním** poškozením podocytů
  4. **většinou dobrou odpovědí na KS** → většinou dobrou prognózou

E: **nejasná**

KO: **náhlý těžký nefortický sy** (proteinurie i nad 20g/24h, masivní otoky až do anasarky, ascitu, hydrothoraxu, těžká hypoproteinémie a hypoalbuminémie i pod 10 g/l, těžká hyperCH)

Dg.: **nefrotický sy** → u většiny dětí neprovádíme biopsii (automaticky předpokládáme NMZG), u dospělých as biopsie → normální nález ve světelném mikroskopu i při imunofluorescenci (pauciimunní?), jediný nález je fúze pediklů podocytů v elektronovém mikroskopu

T: **LV1: Prednison:** a) kortiko**senzitivní** NMZG = kompletní remise
b) kortiko**dependentní** NMZG = relaps při snižování dávky KS/do 2 týdnů od vysazení
c) kortiko**rezistentní** NMZG = proteinurie se nelepší → cyklofosfamid/cyklosporin/Rituximab

- po vysazení možné relapsy

4. Primární fokálně segmentální glomeruloskleróza (nejčastější příčina nefrotického sy v Africe a Americe)

- histologicky definována **fokálně** (některé glomeruly), **segmentální** (jen část těch postižených glomerulů) **sklerózou**
- charakterizováno:
  1. **asymptomatickou proteinurií** až **nefrotickým sy**
  2. **fokálně-segmentálním histologickým nálezem**
  3. **ireverzibilním** poškozením (apoptózou) podocytů
     → tím že umírají → obnaží se BM → dojde k adhezi obnažené BM a bb. Bowmanova pouzdra = v těchto místech vzniká skleróza glomerulů
  4. často **špatnou odpovědí na KS** → závažnou prognózou

E: **primární (idiopatická, nejasná)** **x** **sekundární** = genetická, postvirová, morbidní obezita, heroin
→ dg. primární možno stanovit až po vyloučení sekundárních příčin

KO: od **asymptomatické proteinurie** po **nefrotický sy** + někdy i nefritické příznaky (AH, mikrohematurie)

Dg.: **nefrotický sy** → biopsie → ve světelném mikroskopu je **fokálně-segmentální skleróza**, v imunofluorescenci není nic (pauciimunní?) + fúze pediklů podocytů v elektronovém mikroskopu (jako u NMZG)

T: **a) asymptomatická malá proteinurie** → pouze sledujeme
b) nefrotický sy → **LV1: Prednison** → kortikorezistence → cyklosporin/Rituximab

- po vysazení časté relapsy

Prognóza: **50 % do 10 let ESKD** → ve 25 % relaps ve štěpu

fokálně-segmentální (nekrotizující) GN = WG, mikroskopická polyangitida, možná i Sy Churg-Straussové? <= 3x RPGN
mezangioproliferativní GN s depozity IK = Henoch-Schönleinova purpura

118. Sekundární glomerulopatie (diabetická nefropatie, amyloidóza ledvin, postižení ledvin u systémových chorob pojiva)

Obecný úvod

Glomerulopatie = nemoci glomerulů

- můžeme klasifikovat podle několika hledisek:
  - **Časové**: - akutní x RPGN x chronické
  - **Dle močového nálezu**: - nefritický sy x nefrotický sy
  - **Dle histologie**: - proliferativní x neproliferativní
    - fokální x difuzní
    - segmentální x globální
  - **Dle imunofluorescence**: - pauciimunní, lineární i., granulární i. aj.
  - **Dle klinického hlediska:** - primární (izolovaně ledvina) x **sekundární**

Sekundární glomerulopatie představují heterogenní skupinu zpravidla chronicky probíhajících glomerulopatií, které vznikají jako důsledek jiného základního onemocnění.
Diabetická nefropatie, lupusová nefritida a **amyloidóza ledvin** představují 3 nejčastější **sekundární** příčiny **nefrotického sy**.

1. Diabetická nefropatie

Definice

Diabetická nefropatie představuje **chronickou mikroangiopatickou** komplikaci DM, která se vyvíjí při dlouhodobě dekompenzovaném DM s **chronickou hyperglykemií**.

DN je **významný KV RF**

Epidemiologie

- ve vyspělých zemích světa je **HLAVNÍ PŘÍČINA CHSL! vyžadující dialýzu** či **transplantaci** (až 50 % dialyzovaných)
- **prevalence** v posledních 20 letech **významně roste:**
  1. **kvůli zvyšující se prevalenci DM2**
  2. **kvůli zlepšující se léčbě →** P se dožívají vyššího věku = častěji se dožijí makro- i mikro vaskulárních komplikací

RF a Patofyziologie – platí obecné RF a obecná patofyziologie mikroangiopatických komplikací

RF

1. hl. **non-complience** → chron. glykemie, glykemická variabilita
2. mladší věk při počátku DM → delší doba trvání
3. AH, kouření, dyslipidémie, obezita, INZ rezistence, ↓fyzická aktivita
4. **genetické predispozice (významný RF)** – P s +RA DN má ↑riziko rozvoje DN
5. **DM2** je mnohem rizikovější než **DM1**

Obecné patofyziologické mechanismy

1. neenzymová glykace proteinů (vazba Glc na AMK proteinů, př. kolagenu, enzymů atd...) → výsledkem jsou pokročilé produkty glykace, které se obtížně degradují a aktivují zánětlivou odpověď a ovlivňují fce proteinů
2. oxidační stres
3. ICT hyperglykémie
4. polyolová metabolická cesta glukózy (polyoly = **sorbitol**, manitol) – podílí se významně na retinopatii a kataraktě
5. Hyperglykémie → aktivuje RAAs

Patofyziologie DN

1. Glykace proteinů BM → **ztluštění BM** a **↑permeability glomerulů**
2. Chronická hyperglykémie → **zmnožení mesangiální matrix**
3. Dilatace aferentní arterioly (a AH) → **↑glomerulárního tlaku (filtračního tlaku)**

↑filtračního tlaku + ↑permeability → zprvu vzniká hyperfiltrace (↑GF) s **ALBUMINURIÍ a poté i NESELEKTIVNÍ PROTEINURIÍ** → únik proteinů do moči a jejich depozice v glomerulech → vede k **progresivní HYPERTROFII glomerulů** a **tubulů** a později ke **sklerotizaci glomerulů** → postupně **↓GF = renální insuficience až CHSL**

Patologicky nacházíme: **1) ztluštění BM, 2) zmnožení mesangiální matrix,** později **3) sklerotizace glomerulů**
= **patognomonická** ***nodulární interkapilární sklerotizace = Kimmelstiel-Wilsonovy noduly***!!!
→ jsou patognomonické, ale jsou max. v 50 % biopsií přítomny

Funkčně nacházíme: zprvu **hyperfiltrace** → zprvu opakovaná **albuminurie** → později s trvalou **proteinurií** → později obraz **renální insuficience** = ↑urea a kreatinin = ↓eGF → později až ESKD (End-Stage Kidney Disease)

Klinický obraz

- důležité je, že to může být **DLOUHO ASYMPTOMATICKÉ!** (Pouze mají **zpěněnou moč**)

stádia DN:

1. Incipientní nefropatie (ještě reverzibilní) = **opakovaná mikroalbuminurie (30 – 300 mg/24h)** + **nárůst TK**
2. Manifestní nefropatie (po několika letech) = **trvalá proteinurie (0,5 g/24h)** + **AH** (většina P už v této fázi má AH)
(3. Chronická renální insuficience = je to v podstatě manifestace té nefropatie = **↓GF** (cca o 0,17ml/s za rok) + **↑AH**
4. CHSL = nutnost dialýzy a transplantace ledvin

P **odesíláme k nefrologovi** nejpozději při s-kreatinin **200 µmol/l** (normálně je u mužů cca do 100, u žen cca do 90)

Komplikace

1. Rozvinul-li se náhle **nefrotický sy** → musíme provést vyšetření (biopsii) na **membranózní nefropatii** (= nejčastější příčina nefrotického sy u dospělých), která bývá současně přítomna!
2. **AS renální tepny**

Terapie

1. Terapie DM:
metformin (ale při s-krea 200µmol/l, při eGF < 0,5 ml/s je **KI**!),
glifloziny **zpomalují progresi renální insuficience** = upřednostňujeme je u P s DN
thiazolidindiony
gliptiny
GLP-1 agonisté (exenatid) hubne se po nich → výhodné u P s **vysokým KV rizikem**, ale zase u P s renální insuf. mají časté GIT NÚ
INZ
~~deriváty sulfonurey~~
+ dieta, pohyb

2. Terapie AH: **iACE/sartany** → cílový TK je **130/85 mmHg;** méně významná je **restrikce bílkovin** ve stravě

3. Terapie akcelerované AS (zvýšeného KV rizika): **statiny + ASA + nekouřit**

- Obecně si musíme dát pozor, abychom P nepředávkovali, protože jim **klesá exkrece renálně vylučovaných léčiv**!!!

2. Amyloidóza ledvin

Ve zkratce

- závažné onemocnění, hl. u starších, nejčastěji AL? amyloidóza, ledviny jsou nejčastěji postižený org., nefrotický sy, biopsie: **amyloidová depozita barvící se KONŽSKOU ČERVENÍ v MEZANGIU a podél BM**

Definice

Amyloidóza je vzácná závažná metabolická porucha charakterizovaná **systémovým** či **lokalizovaným extracelulárním ukládáním abnormálního proteinu amyloidu.**

Obecná charakteristika

Ledvin jsou **NEJČASTĚJI postižený orgán** u amyloidózy (> 70 %) → **srdce (> 60%) → játra (> 25%) → PNS** a **ANS (20%)** → GIT, KD aj.

- s amyloidózou se setkáváme hl. u **starších osob**
- častější je **získaná** (viz níže), ale existuje i **hereditární amyloidóza**
- prognóza je **závažná**, onemocnění **pomalu progreduje** a vede k **selhání** daného orgánu, **průměrné přežití** je **2-5 let**
- základem terapie získaných amyloidóz je terapie základního onemocnění, které je zdrojem amyloidu

Klasifikace

a) Lokalizovaná amyloidóza – př. Alzheimerova choroba, Prinonová choroba = ukládání amyloidu do CNS
b) Systémová amyloidóza – př. AL a AA amyloidóza

1. Hereditární (vzácná)
2. Získaná (taky vzácná, ale častější)
2a) Primární (AL) amyloidóza: způsobená nadměrnou produkcí a nedostatečným odbouráváním **lehkých řetězců Ig**
2b) Sekundární (AA) amyloidóza: způsobena nedostatečným odbouráváním **zánětlivých proteinů** u chron. nemocí

Etiologie

Primární (AL) amyloidóza (70 %): **MM,** Waldenströmova makroglobulinémie, Mnohočetné Gamapatie Nejasného Významu
Sekundární (AA) amyloidóza (3 %): TBC, osteomyelitida, RA, SLE, IBD, Běchtěrev, malignity aj.

Klinický obraz

Obvykle Nefrotický sy: **1. Nefrotická proteinurie** > 3,5g/24h
2. Hypoproteinémie a **hypoalbuminémie** (albumin normálně > 35g/l, zde obvykle < 20 g/l, extrémně až < 10 g/l)
3. Otoky
4. HyperCH, někdy i HyperTAG → vede to k lipidurii

Komplikace nefrotického sy: TEN, infekce, akcelerace AS, progrese do CHSL, anémie, proteokatabolismus

Diagnostika

- pomýšlet na to u P s MM (event. jiným zákl. onemocněním a s nefrotickým sy) → **biopsie: amyloidová depozita** barvící se **KONŽSKOU ČERVENÍ v MEZANGIU** a **podél BM**

Terapie

Terapie zákl. onemocnění (KS, ChT, někdy transplantace KD)

3. Myelomová ledvina

= **tubulointersticiální** choroba ledvin
- vzniká při **precipitaci (srážení) lehkých řetězců Ig v tubulech** → vede k **obstrukci tubulů** a **toxickému působení na renální parenchym**

KO: Akutní renální selhání → ESKD
Dg.: **ELFO moči** → nález Bence-Jonesovoy bílk. = typ paraproteinu = volné lehké řetězce
T: **rehydratace, alkalizace, normalizace Ca^{2+} + ChT + High-cut-off membrane dialýza** nebo **plazmaferéza**

4. Postižení ledvin u systémových chorob pojiva

SLE (lupusová nefritida)

- až u 50 % P s SLE

Patofyziologie: **ukládání IK** (anti-dsDNA Ab, anti-Sm Ab) → vedou k proliferaci mezangia či BM či sklerotizaci
Klasifikace: **má 6 typů:** typ I = normální
typ II = mezangiální GN
typ III = fokální proliferativní GN
typ IV = difuzní proliferativní GN
typ V = membranozní GN
typ VI = difuzní sklerotizující
indikací k léčbě je **proliferativní lupusová nefritida: typ III, typ IV, typ V**

KO: **malá proteinurie** nebo **nefrotický sy** nebo **nefritický sy** nebo **nefriticko-nefrotický sy,** vzácně forma **RPGN**

Dg.: **↑urea a kreatinin → vyš. moči (nefrotický sy)** → **biopsie**: ve světelném mikroskopu nález mezangiální/fokální/difuzní/membranozní (ztluštění BM)/sklerotizující + v imunofluorescenci depozita IK
T: **KS + imunosupresiva**

Sklerodermie

LEDVINY (10 %) = PROGNOSTICKY NEPŘÍZNIVÉ: **- rychle progredující renální selhání s normotenzí**

- HYPERTENZNÍ RENÁLNÍ KRIZE = NEJZÁVAŽNĚJŠÍ, VZÁCNÉ díky iACE

- nejčastější příčina smrti u sklerodermie je **postižení plic**

119. Infekce močových cest a akutní intersticiální nefritida (akutní pyelonefritida)

IMC

Definice

IMC jsou infekce urethry, MM, ureteru či ledviny.
IMC se řadí k nejčastějším onemocněním, infekcím, nozokomiálním infekcím.

Klasifikace akutních IMC a Etiologie

1. Infekce dolních cest močových = uretritida, cystitida, (prostatitida)
2. Infekce horních cest močových = pyelonefritida

A) Nekomplikovaná: IMC u premenopauzální, imunokompetentní, negravidní ženy s normální anatomií a fcí ledvin a močových cest

původci: **80 % *E.coli (1.)*, *St.Au* (2.), *Klebsiella pn*. (3.),** *Proteus mirabilis,, enterokoky*

B) Komplikovaná:
1. starší věk
2. komorbidity
3. gravidita
4. anatomické nebo funkční abnormality močových cest
5. ID a **DM**
6. Renální selhání
7. postinstrumentální (např. po cystoskopii, u zavedeného DJ stentu)
8. mužské pohlaví

původci (méně virulentní): *Gardnerella vaginalis, Haemophillus infl., Acinetobacter, Candida*

C) Nozokomiální (u PMK) – dá se zařadit mezi komplikované!
původci (často multirezistentní): ***Pseudomonas, Klebsiella, Serratia, St. Au***

→ zatímco u nekomplikované IMC jsou patogeny i jejich citlivost na ATB dobře odhadnutelné, u komplikovaných tomu tak není → proto u komplikovaných IMC je nutné provádět **kultivační vyš.**

Dále se mohou uplatnit původci STDs: *Gonokok, Chlamydie, Ureaplasma urealyticum, Trichomonas vaginalis, HSV*

Rizikové faktory

Pohlavní styk, ženské pohlaví, ↑věk, DM, urolitiáza, ID, anamnéza IMC, ↓příjem tekutin, mokré plavky
Stavy vedoucí k retenci moče: BHP, těhotenství, VUR, neurogenní MM

Patofyziologie

V naprosté většině průnik mikroorganismů **ascendentně,** mnohem méně **hematogenně**.
Ženské pohlaví je RF, kvůli kratší močové trubici a kvůli anatomické blízkosti vaginy a análního otvoru.
Nejvýznamnějším RF u zdravé ženy je pak **pohlavní styk** a **promiskuita**

Klinický obraz infekce DMC

Iritační příznaky DMC (polakisurie, urgence, dysurie (pálení, řezání při močení) + **hematurie** + **suprapubická bolest**
- NEBÝVÁ ~~↑TT~~

Klinický obraz infekce HMC (pyelonefritida)

KO infekce DMC + lumbalgie (nefralgie) + HOREČKA! + nauzea a vomitus + únava a alterace celkového stavu

Diagnostika

A) Nekomplikovaná infekce DMC = stačí klinická dg.
B) Komplikovaná infekce DMC = klinika + laboratoř

Laboratoř: **1. Moč:** **Leukocyturie**
Signifikantní bakteriurie: **střední proud** > 10^5 bakt./1ml

z PMK > 10^2 bakt./1ml

Hematurie, alkalické pH

Kultivace

2. Krev – KO i CRP v normě

Terapie

A) Nekomplikovaná (první) infekce DMC: **LV1: nitrofurantoin** 5 dní**, cotrimoxazol** 3 dny, **fosfomycin** 1 dávka
LV2: amoxiklav
LV3: fluorochinolony

B) Komplikovaná (rekurentní) infekce DMC: **LV1: ciprofloxacin** (fluorochinolon) nebo **cotrimoxazol**
→ tyto ATB pronikají i do prostaty

- rekurentní infekce = min. 3x za rok či 2x/0,5 roku

profylaktická terapie u P s rekurentními infekcemi: **ciprofloxacin** nebo **cotrimoxazol**

Akutní intersticiální nefritida (akutní pyelonefritida)

Definice

Tubulointersticiální nefritida = zánětlivé onemocnění postihující tubuly a intersticium
další: alergická intersticiální nefritida, analgetická nefropatie (chronická intersticiální nefritida)

Akutní pyelonefritida = infekční TIN s postižením ledvinné pánvičky a ledvinného parenchymu vznikající nejčastěji jako **ascendentní infekce MM**.

Klasifikace

1. Nekomplikovaná

2. Komplikovaná: těhotenství, ↑věk, mužské pohlaví, selhání terapie, anatomické obstrukce, anamnéza chorob ledvin/OP ledvin/urolitiázy, hospitalizace, ID a DM, PMK, jiné nástroje, VUR

Etiologie

viz výše

Klinický obraz

Lumbalgie, HOREČKA a zimnice/třesavka, nauzea a vomitus, únava a **slabost** a **alterace celkového stavu, příznaky akutní cystitis** = dysurie, strangurie, polakisurie, urgence, suprabupické bolesti, hematurie?; + **pozitivní tapottement**

CAVE! Absence ↑TT prakticky vylučuje dg. akutní pyelonefritidy

Diagnostika

Klinika + vyš. moči (biochemie, sediment, kultivace) + KO a diff. + CRP + ledvinné fce + hemokultura + (USG/CT?)

Moč: **Vždy leukocyturie** → není-li → nutí nás to myslet na **OBSTRUKČNÍ PYELONEFRITIDU!**
Bakteriurie
Hematurie
Kultivace!

KO + diff.: **leukocytóza**
Biochemie: **↑CRP**
Ledvinné fce: normální či zhoršené (↑urea a kreatinin)
hemokultura: **2x** (VŽDY U KOMPLIKOVANÉ ODEBRAT)

USG, CT nativ ← pouze při podezření na **obstrukci** či **absces** + **přetrvávají-li potíže 3 dny od ATB**

Terapie

A) Nekomplikovaná – lze ambulantně: **LV1: cotrimoxazol** nebo **ciprofloxacin** (roste rezistence)
LV2: aztreonam? amoxiklav? cefalosporin?
lze krátká hospitalizace: př. **ceftriaxon i.v. + hydratace**

B) Komplikovaná: ← záleží na klinickém obraze → je-li P v sepsi: karbapenem či piptacin či cef. III. až IV. gen. + **gentamicin**

120. Chronické tubulointersticiální nefritidy a nemoci tubulů

Definice

TIN jsou záněty tubulů a intersticia ledvin, které mohou vést k renálnímu selhání.

Akutní TIN je akutní zánět tubulů a intersticia (např. infekční pyelonefritida), který vede k AKI **během dní až týdnů**.

- akutní TIN je 3. nejčastější příčinou AKI, 2. je ATN a 1. jsou prerenální příčiny

Chronické TIN jsou chronické záněty tubulů a intersticia, které vedou k CHSL během **měsíců až let.**

- nejsou to časté příčiny CHSL (DN 1., AH 2., ischemická nefropatie 3., chron. GN 4., ADPKD 5., **chron. TIN 6.**)

Etiologie

1. Infekce:	**Chronická pyelonefritida, TBC**
2. Léky:	**Analgetická nefropatie (kombinovaná analgetika, NSAID** a paracetamol**)**
	cyklosporin a **takrolimus, ChT, cidofovir, tenofovir**
3. Těžké kovy:	**olovo,** kadmium
4. Systémové choroby:	**SLE, Sjögrenův sy, srpkovitá anémie**, vaskulitidy, sarkoidóza,
5. HOK malignity:	**MM,** lymfomy
6. Metabolické	**Hyperurikémie, HyperCa2+,** hyperoxalurie, hypoK+
7. Další:	**Refluxní nefropatie** Rejekce štěpu, postradiační nefritida, hypertenze, ischemie

Patofyziologie

a) **Infekce**, **systémové choroby** vedou k **zánětlivé infiltraci** → to je spjato s **fibroprodukcí** a **atrofií** → **CHSL**

b) **Analgetická nefropatie** – NSAID vedou k inhibici syntézy prostacyklinů → nedostatečná vazodilatace ledvinných tepen → ischemie papil → **papilární nekróza** → **CHSL** + NSAID jsou spjaty se ↑rizikem **uroteliálního ca**

c) **Expozice těžkým kovům** → vzniká ATN → přechází do Chron. TIN

d) **Myelomová ledvina** → precipitace lehkých řetězců v tubulech → obstrukce tubulů

e) **Refluxní nefropatie** → hydronefróza → tlaková atrofie ledviny a intesrticiálná fibróza

Obecný klinický obraz

1. Příznaky příčiny (např. CRAB symptomatologie u MM)
2. Nebolestivá hematurie, pyurie, oligurie či polyurie
3. Bolest v boku, koliky
4. Známky CHSL = uremický sy

Chronická pyelonefritida

- vzniká jako důsledek **rekurentní** nebo perzistující **akutní pyelonefritidy** → dochází ke **zjizvení intersticia** a **atrofii tubulů**
- P mají obvykle predisponujíc faktory: **VUR,** obstrukci močových cest = urolitiázu, neurogenní MM, chlopeň zadní uretry, BHP, cervikální ca

KO: **nespecifický:** **subfebrilie, anorexie, únava**
specifičtější: **bolest v boku**

Dg.: **Moč:** vždy? intermitentní? zjistit! leukocyturie, přítomnost leukocytárních válců
obvykle bakteriurie (nelze-li vykultivovat patogena → nutno pomýšlet na TBC)
obvykle malá proteinurie
obvykle neglomerulární hematurie
USG: pozánětlivé změny → hl. na pólech ledvin
CT urografie: patologické zobrazení pánvičky
Mikční cystografie (detekce VUR)
statická scintigrafie = DMSA scan (zhodnocení jizvení ledvinného parenchymu, fčního stavu ledvin)

T: **1. řešení VUR** (40 % se upraví spontánně u dětí, chirurgicky)**, řešení obstrukce**
2. ATB u akutních exacerbací (jako u akutní pyelonefritidy) → u častých exacerbací i **profylakticky ATB**

Analgetická nefropatie

- vzniká jako důsledek **dlouhodobého abúzu analgetik** – vyskytovala se hl. v době, kdy se používal **fenacetin**

KO: **analgetický sy:** peptické vředy, chron. pankreatitida, anémie, AH, akcelerovaná AS, osteoporóza

T: vysadit → dostatečný příjem tekutin má za cíl zabránit **nekróze papily** → dojde-li k nekróze → **OP** či **punkční nefrostomie**

Obecná diagnostika

- de facto obecná diagnostika CHSL → **krev** (↑urea, ↑kreatinin, ionty, ABR (MAc), KO (anémie))
  → **v moči** nacházíme u TIN: **leukocyturii + leu válce, proteinurii, hematurii**
  → **USG:** typicky **změnšené hyperechogenní** ledviny
  → **biopsie:** nález **intersticiální fibrózy** a **tubulární atrofie**

Terapie

T příčiny + T CHSL

Nemoci tubulů

Definice

Nemoci tubulů jsou heterogenní skupinou chorob charakterizovanou **dysfunkcí transportérů** a **kanálů** v tubulech. Tato dysfunkce může vést k **abnormalitám ve vodní, iontové** a **acidobazické rovnováze.**

Etiologie

1. Primární (vrozené) tubulopatie: **RTA, Bartterův sy, Nefrogenní DI**, **Fanconiho sy, Fabryho ch.**, Cystinurie, Gitelmanův sy, Liddleův sy

2. Sekundární (získané) tubulopatie: drogy, toxické l., léky, choroby ledvin vedoucí k tubulopatii

RTA

= skupina vrozených či získaných VZÁCNÝCH onemocnění ledvin charakterizovaných **neschopnosti acidifikace moči** → což vede k **hyperchloremické MAc** (překyselení organismu). Patofyziologický mechanismus je u jednotlivých typů **odlišný**.

a) proximální typ (typ 2)

podstatou je vrozená **porucha absorpce HCO_3^-** v **proximálním** tubulu

- typ 2 dělíme na: a) izolovanou poruchu absorpce HCO_3^-
  b) **Fanconiho sy** = globální porucha prox. tubulu = glykosurie + aminoacidurie + hyperfosfaturie + hyperkarbonaturie

b) distální typ (typ 1)

podstatou je vrozená **porucha exkrece H^+** v **distálním** tubulu

c) kombinovaný typ (typ 3) = kombinace proximální a distální RTA

d) hyperkalemická RTA (typ 4) = buď **hypoaldosteronismus** nebo **rezistence vůči aldosteronu**

https://next.amboss.com/us/article/2l0TwT?q=bartter+syndrome#Zf3d900ed567d81669381c15f5be63d6e

Klinický obraz

- většina RTA je ASYMPTOMATICKÁ

1. hyperchloremická MAc s **normální AG** a obvykle s **hypoK^+** (sval. slabost, zácpa, oploštění T + přítomnost U + ST deprese + ↑QTc)

2. porucha růstu, rachitida a **osteomalacie** kvůli hyperkalciurii

Diagnostika

vyšetření moči + ledvinných fcí

nález hyperchloremické MAc s normální AG a hypoK^+

genetické vyš.

Terapie

1. Alkalizace
2. Substituce K^+ ve formě kalium citrátu

Bartterův sy = „obdoba předávkování furosemidem“

= skupinu vzácných genetických poruch, charakterizovaných **mutací Na+K+2Cl- kotransportéru (i jiných transportérů) v Henleově kličce** → ztráty těchto iontů močí → hypoNa+, hypoK+, hypochloremická MAl, polyurie = v podstatě to co dělá furosemid

- prevalence 1 : 1 000 000

Gitelmanův sy = „obdoba mírnému předávkování thiazidovými diuretiky“

= dysfunkce **Na^+Cl^- kotransportéru v dist. tubulu** → mírná natriuréza => sklon k mírným **hypovolémiím** a mírně **↑RAAs**

- prevalence 1 : 40 000

KO (jako kdybych P předávkovával hydrochlorothiazidem): únava, svalová slabost, křeče/tetanie, mírná polyurie až mírná hypotenze, chondrokalcinóza

Dg: **hypoCl^- MAl, hypoK^+, hyperCa^{2+} a hypokalciurie,**
genetické vyš.

T: **substituce K^+ (KCl)** + K^+ šetřící diuretika: hl. **spironolakton** (méně amilorid)

VÍCE viz str. 616 či https://next.amboss.com/us/article/2l0TwT?q=bartter+syndrome#Zf3d900ed567d81669381c15f5be63d6e

121. Urolithiasa

Definice
= přítomnost močových konkrementů ve vývodných cestách močových – nefro-, uretero-, cysto-, uretro-

Epidemiologie
- postihuje asi 4 % populace
- 2x – 3x častěji **muži** (na rozdíl od cholelitiázy)
- po 1. epizodě je cca **50 % riziko recidivy**

Etiologie
- je multifaktoriální s uplatněním **genetických, anatomických** a **zevních** vlivů
- konkrement obecně vzniká jako důsledek funkční **nerovnováhy** mezi **prolitogenními** a **antiliotgenními faktory**

Prolitogenní faktory
1. Dehydratace – ↑konc. litogenních l. + ↑riziko infekce
- proto je také vyšší incidence urolitiázy v létě

2. Nadměrné vylučování prolitogenních l. = metabolické odchylky = hyperNĚCOurie
a) hyper**kalciurie** (**NEJČASTĚJŠÍ** metabolická odchylka) ← hyperPTH, diuretika, kostní meta, imobilizace, sarkoidóza
b) hyper**urikosurie** ← ↑příjem živočišných bílk., léčba cytostatiky (tu-lysis-sy), myeloproliferativní choroby
c) hyper**oxalurie** ← **primární** = vrozená (vzácně) či **sekundární** – **při ↓resorpci tuku** = biliární obstrukce, insuficience pankreatu, m. Crohn, resekce ilea aj.
d) cystinurie = vrozená

3. Infekce a **změna pH moči**
- fyziologické pH moči je 4,5 – 7,0
a) chronické uroinfekce (*Proteus, Pseudomonas, Klebsiella*) či **RTA** → **alkalizace** moči (bakt. to dělají tak, že štěpí ureu za vzniku amonného iontu, který funguje jako bazický pufr) → ta podporuje **precipitaci fosforečnanů a Ca^{2+}** → vznikají typicky velké **odlitkové STRUVITOVÉ kameny** (tvořené fosforečnanem hořečnatoamonným) → přetrvává-li infekce → po odstranění rychle recidivují
b) acetazolamid, těžké průjmy se ztrátou bikarbonátů → acidifikace moči → ta podporuje precipitaci **kys. močové**

4. Stáza moči
a) mechanická překážka = striktury, BHP, útlak nádorem, anatomické odchylky
b) funkční neurogenní problém = nervově podmíněná porucha vyprazdňování MM

5. Přítomnost cizího tělesa
= slouží jako jakási základna (base) pro shlukování a srážení krystalů
př. PMK, DJ stent

6. Mužské pohlaví
2x – 3x častěji

7. Krystalotvorné léky
př. *sulfonamidy*

Anti-lithogenní faktory
CITRÁT = hypocitráturie je DŮLEŽITOU PŘÍČINOU recidivující urolitiázy: **u chron. průjmů, diuretické T, distální RTA**
Mg, Zn, pyrofosfát, některé mukopolysacharidy

Obecná patofyziologie
konkrement vzniká z **hypersaturovaného roztoku** počáteční **precipitací = srážením** (iontů a molekul) → za vzniku **krystalického jádra** → jádro pak roste procesem **apozice** a procesem **aglomerace = shlukováním** s jinými krystaly

Typy kamenů
1. kalcium-oxalátové a **kalcium-fosfátové** (46 % muži vs 36 % ženy)
2. Urátové (cca 25 %) = pozor vznikají většinou při normální konc. kys. močové v krvi, hl. vlivem dehydratace a acidifikace moči

3. Struvitové (Mg-amonium fosfát) (cca 15 %) = zánětlivé – vznik spjatý s infekcí (↑pH → precipitace fosfátů)
4. Smíšené (cca 15 %)
4. Xantinové
5. Cystinové – např. u vrozené metabolické poruchy

- **urátové** a xantinové nejsou ~~RTG kontrastní~~

Klinický obraz

Nefrolitiáza: často zcela ASYMPTOMATICKÁ

Ureterolitiáza:

malé konkrementy: často **nebolestivá mikrohematurie** či dokonce **nebolestivá makrohematurie**

větší konkrementy:
- **renální kolika** = náhle vzniklá kolikovitá bolest v bedrech s propagací do třísla, šourku, perinea či hypogastria + **vegetativní symptomatologie** (nauzea a zvracení, ↑TF, ↑D)
→ P je neklidný, neschopný sedět (na rozdíl od P s peritonitidou, který radši leží)
- **hematurie**
- po sestupu kamene to může **imitovat obraz uroinfektu** – dysurie, polakisurie, urgence

CAVE! U prosté urolitiázy je **ABSENCE febrilie** a **zimnice** ← toto je známka **obstrukční pyelonefritidy** **= akutní stav s nutností drenáže, protože hrozí SEPSE!!!**

Cystolitiáza

CAVE! Má odlišnou etiologii a symptomatologii - chronické močové reziduum - BHP, striktura uretry, neurogenní MM

symptomy DMC: retardace startu mikce, přerušovaná mikce, slabý proud, polakisurie, nykturie, urgence, postmikční dribbling aj.

Uretrolitiáza

bolest + možná uretrorhagie

Komplikace

1. Infekce – recidivující infekce
2. Obstrukce – hydronefróza → renální selhání / riziko obstrukční pyelonefritidy
3. Krvácení

Diagnostika

1. Anamnéza = kolikovitá bolest, začátek nad ránem, anamnéza urolitiázy
2. Fyzikální vyš. = bolestivá bimanuální palpace ledviny, důležité změřit TT – pro vyloučení obstrukční pyelonefritify

3. Laboratoř:
Krev: **a) ledvinné fce** – je-li ↑urea a kreatinin = známka renální insuficience
b) KO+diff. – je-li leukocytóza = známka konkomitantní infekce
Moč: **a) biochemie** – je-li ↑pH a pyurie (leukocyturie, bakteriurie) = známka infekce ← doplnit kultivaci
b) sediment → hematurie, krystalurie

4. Zobrazovací metody:
1. CT nativ → zobrazí i RTG nekontrastní kameny (urátové a xantinové), hydronefrózu - doplníme-li CT kontrast → můžeme orientačně zhodnotit fční parenchym
2. USG → metoda volby pro **těhotné, děti, recidivy** → zobrazí hydronefrózu či hydroureter, kámen se jeví jako hyperechogenní ložisko s anechogenním stínem

Terapie

AKUTNÍ terapie

< 6 mm: konzervativní terapie (projdou spontánně – 80 % kamenů)

> 6mm metodou volby je LERV (Litotrypse Extrakorporální Rázovou Vlnou) kromě:

a) konkrementů větších než 1,5cm → PEK = Perkutánní Extrakce Konkrementu
b) konkrementů ve středním močovodu → URS
c) špatně zaměřitelné lithiasy
d) těhotenství → URS
e) KI: (prodloužení koagulace) či obezita či aneuryzma

Konzervativní T:

1. **analgetika = NSAID** (diklofenak, indometacin), **tramadol**
2. **spasmoanalgetika** (Algifen, Spasmopan)
3. **antiedematika** (aescin, KS)
4. **REHYDRATACE** p.o/i.v.

CHRONICKÁ terapie

1. ↑příjem tekutin

hyperkalciurie a hyperoxalurie: **2. Thiazidy** + normální příjem Ca2+ (ne nadměrný), omezení špenátu, kávy, čaje

struvitovité: **3. ATB na 6 týdnů** dle citlivosti

urátové: **4. hl. ↑příjem tekutin,** při hyperurikosurii → **alopurinol; alkalizace moči**

122. Nádory ledvin a vývodných močových cest

Základní rozdělení skupin nádorů ledvin

1. primární nádor z **urotelu** kalichopánvičkového systému => uroteliální ca HCM
2. primární nádor z **parenchymu** ledviny => základní dělení na benigní × maligní
3. sekundární nádory ledvin = šíření do ledvin **per continuitatem** z okolí nebo **hematogenně** (nejčastěji z **ca plic**)

Obecná charakteristika nádorů ledvin

- dříve se projevovaly triádou: makrohematurie, bolest v boku (z napínání pouzdra), hmatná rezistence ← dnes je však **většina zachycena v asymptomatickém stádiu** (v rámci diff. dg. hematurie či náhodně)

- základem je USG → při nejasnostech → CT / MR (někdy scintigrafie a angiografie) → někdy je definitivní dg. až histologicky poOP
- 2/3 renálních expanzí = cysty → jsou-li asymptomatické → pravidelně sledujeme
- častým nálezem jsou **cysty** (hypoechogenní) – jejich rizikovost hodnotí ***Bosniakova klasifikace renálních cyst***

Benigní nádory ledvin – VZÁCNÉ!!!

1. Papilární adenom (nejčastější benigní) – přesné odlišení od adenoca lze určit jen histologicky (od dobře diferencovaného ani histologie nemusí pomoct a pak se rozhodujeme dle velikosti)
2. Onkocytom – také je předoperační odlišení od maligního tu obtížné; má loukoťovitou strukturu
3. Angiomyolipom – vyskytuje se u tuberózní sklerózy, je velký až 20 cm → destrukce parenchymu
- má typický **hyperechogenní** nález na USG
4. Nádor z juxtaglomerulárních bb. (**reninom**) (vzácný) – vyvolává hypertenzi a hypoK^+
5. Další nádory – fibrom, leiomyom, lipom, lymfangiom, metanefrický adenom

Maligní nádory

1. Karcinom ledvin = RCC (Renal Cell Carcinoma) = epiteliální
= vyrůstá z bb. prox. tubulu
a) světlobuněčný = adenoca (80 – 90 %) (dříve ***Grawitzův tu*****)**
b) papilární renální ca (10 %) – má 2 typy: **typ I.** = málo agresivní a **typ II.** = agresivní, metastazuje
c) chromofóbní (5 %)

2. Maligní nefroblastom = Wilmsův tu = smíšený
- nejčastější maligní tu ledvin dětského věku (obvykle do 7. roku (3.-4. rok)) (6. nejčastější u dětí)
- KO: **velmi často hmatný** (pozor křehký!), často **bolest** a **AH**

- řeší se **nefrektomií** a spádovou lymfadenektomií + ChT + event. RT (je na ChT a RT dobře citlivý)
- je velmi křehký → pozor pozor na palpaci břicha!!!
3. Mezenchymální nádory – leiomyosarkom, liposarkom, fibrosarkom, rhabdomyosarkom…

Ca ledvin

Epidemiologie karcinomu ledviny

- tvoří 2 – 3 % všech ZN
- častěji postižení muži (1,5:1)
- vrchol výskytu mezi 60. – 70. rokem
- ČR má nejvyšší incidenci ca ledvin na světě! (incidence stoupá, ale mortalita stagnuje)

Rizikové faktory

- kouření, hypertenze, obezita, **Von Hippel – Lindau choroba (AD), AD polycystická choroba ledvin, ren arcuatus**

Kam metastazuje renální ca?

hematogenní: nejčastěji: plíce a kosti, játra, nadledviny, nádorový trombus renální žíly (Doppler nebo CT kontrast)
per continuitatem: prorůstání do VCI → otoky DKK, varikokéla (= varixy skrota)
lymfogenně: hilové → paraaortální, parakavální LU (postižení LU = špatná prognóza)

Klinický obraz

- dlouho asymptomatický (často jako náhodný nález na USG či CT či v rámci diff. dg. hematurie)

typická trias: **1. makrohematurie** (někdy mikrohematurie)
2. bolest v boku (koagula mohou vytvořit až renální koliku)
3. hmatné vyklenutí – až u velkých nádorů

Časté paraneoplastické příznaky: kachexie, hypertenze, hyperCa^{2+}, ↑TT, polycytémie či anémie, nemetastatická hepatální dysfunkce (↑ALP, bilirubinu, prothrombinového času, ↓hypoalbuminémie)

projevy metastáz (až 30 % ca je diagnostikováno při projevech metastáz): **bolesti kostí**, **kašel**

Diagnostika

1. Anamnéza – NO, OA (ADPKD) RA (Von Hippel Lindau), abusus kouření
2. Fyzikální vyšetření – má význam jen u pokročilých stavů (hmatná rezistence), otoky DKK (při trombóze VCI), varikokéla
3. Laboratoř – KO, FW (sedminetace ery), JT, renální testy, ALP (meta do kostí?)
4. Zobrazovací metody: **a) USG ledvin**

- většinou se jedná o izoechogenní expanzi ledvin (cysta je hypoechogenní)

b) CT kontrast – STĚŽEJNÍ PRO dg.!!!

- srovnáme CT ledvin **před** a **po** podání KL → pokud se sytí KL = je prokrvený = známky malignity
- zhodnotíme velikost, uložení, staging (T, N a M), nádorový trombus
- posoudíme kontralaterální ledvinu (v naprosté většině je tu unilaterální)
- mám-li podezření na tu v HCM, provedu CT urografii (tj. počkám 20 min)

c) RTG S+P (event. CT)
d) Scintigrafie skeletu (cave! u PET/CT to vychytá jen 50 % meta!)
e) CT mozku
f) MRI ledvin

- má lepší výtěžnost než CT při lokálně pokročilém tu
- dobře se dá posoudit nádorový trombus
- provádíme vždy při AA na KL, těhotenství

(Biopsie se standardně neprovádí, díky vysoké senzitivitě a specificitě CT kontrast)

TNM klasifikace

T1 = nádor omezený na ledvinu **do 7cm**
T2 = nádor omezený na ledvinu **nad 7cm**
T3 = nádor se šíří na velké žíly, nadledvinu nebo perirenální tkáň, **ale nepřerostl přes Gerotovu fascii**
T4 = nádor **prorostl přes Gerotovu fascii**
- jakmile je postižena 1 LU → st. III., jakmile jsou postiženy 2 a více LU nebo 1 meta v orgánech → st. IV

Terapie

LV1: Chirurgická

1. Parciální resekce ledvin (dnes častější)
indikace: u nádorů T1 (max. T2), pokud má P jen 1 ledvinu, pokud je kontralaterální ledvina závažně postižena
- provádíme z lumbotomie/laparoskopicky/roboticky

2. Radikální nefrektomie
- je zlatý standard, pokud nelze provést parciální resekci
- otevřeně (transperitoneálně)/laparoskopicky
- u T2 provádíme rutinně i adrenalektomii, ale lymfadenektomie se standardně neprovádí (jen jsou-li zvětšené)

3. Resekce solitárních metastáz (plíce, skelet, játra)

U GENERALIZOVANÝCH NÁDORŮ: NECHIRURGICKÁ

LV1: **Inhibitory angiogeneze** – př. sunitinib (anti-VEGF), everolimus? a **Imunoterapie biologickou léčbou** – př. nivolumab**!**

LV2 Superselektivní embolizace
- ca ledviny je k většině onkologické terapie **REZISTENTNÍ**, proto **má jen omezený význam!** (ChT a RT neúčinné)

Nádory kalichopánvičkového systému a ureteru (uroteliální ca HMC)

- tvoří do 10 % všech uroteliálních ca (většina je v m.m.), ¾ z nich jsou v pánvičce (1/4 v močovodu)

RF: kouření, aromatické aminy, fenacetin

symptomatologie: nebolestivá hematurie, koliky (z koagul), nefralgie (z městnání moče), kachexie

diagnostika: močový sediment (mikroskopická hematurie), cytologie, **USG** (většinou prokážeme jen dilataci KPS, méně často zobrazíme samotný tu), **CT** (nebo CT urografie???) **– stěžejní**, **ureterorenoskopie** (při nejasném nálezu)

terapie: **LV1: Radikální nefro-ureter-ektomie** = dobrá prognóza
2. Resekce tu – **jen u vysoce vybraných případů**
3. ChT a RT – u metastáz (plíce, játra, kosti, LU)

Uroteliální ca MM

RF: aromatické aminy a další kancerogeny, kouření (až 4x zvyšuje riziko), pozitivní RA, stavy po radioterapii, chronická cystitida (schistozomiáza), cyklofosfamid (až 9x vyšší), dehydratace (zvyšuje konc. kancerogenů)

KO: Nejčastějším 1. příznakem je **ASYMPTOMATICKÁ HEMATURIE**, někdy dysurie, polakisurie, urgence

Dg.: moč (cytologie, nádorové markery), USG, **CT urografie** (špatně odhalí ploché léze), **cystoskopie = stěžejní**

T: cystoskopie → najde-li tam tu → provede **transuretrální endoresekci včetně svaloviny** → nechám to vyšetřit patologem → **v 80 % je to jen T1 = svalovinu neinfiltrující** → je-li to **svalovinu infiltrující = T2 a víc** → **radikální cystektomie** + **derivační operace = pro odchod moči**

- u generalizovaných **ChT**

Grading a TNM klasifikace

PUNLMP	**papilární uroteliální nádor nízkého maligního potenciálu**
LG	low-grade papilární uroteliální karcinom (dříve G1, některé G2)
HG	high-grade papilární uroteliální karcinom (některé G2, G3)

↓ kompletní vypracka na ca MM z urologie

123. Ledviny a hypertenze, cévní onemocnění ledvin

Cévní onemocnění ledvin

- klasifikace:
  - **vaskulární nefropatie**
    - hypertenzní nefroskleróza – změny malých tepen a arteriol v důsledku esenciální HN, jen vzácně charakteru maligní nefrosklerózy
    - ischemická choroba ledvin
      - aterosklerotická renovaskulární choroba – ateroskleróza renálních arterií nebo břišní aorty → stenóza renální tepny (další příčiny stenózy: fibromuskulární dysplazie, aneuryzma, …)
      - ateroembolická choroba ledvin – embolizace drtě nebo CH částic do periferie tepenného řečiště ledvin
  - **trombóza či okluze renálních cév** – příčina: embolizace při FiS, trombóza nasedající na preexistující AS léze → infarkt ledviny (klínovitá koagulační nekróza), ↑ LDH, dif. dg. pyelonefritida a urolitiáza

Ledviny a hypertenze ledviny

- významný dlouhodobý regulátor TK
- fce: exkreční (vylučování Na a vody), endokrinní fce (vazokonstrikční látky – systém RAA a vazodilatační látky – prostaglandiny, kalikrein-kininový systém)
- zprostředkovávají tzv. tlakovou diurézu - ↑ TK → ↑ perfuze ledvin → ↑ exkrece Na a vody → ↓ TK
- renální fční křivka – graficky znázorňuje tlakovou diurézu, i malé ↑ TK → tlaková diuréza - ↑ renální výdej (pomocí NO)
- u všech typů hypertenze je porušená fce ledvin → porušená renální funkční křivka
- podílí se na esenciální hypertenzi tím, že nejsou schopny při opakovaném působení vazokonstrikčních faktorů adekvátně snížit intravaskulární objem
- pouze malá část hypertoniků (4%) má primární renální onemocnění
- naopak při chorobách ledvin je sekundární hypertenze častá, která pak přispívá k progresi chronické renální insuficience

hypertenze

- esenciální – způsobuje postižení ledvin (HN byla první – tzn. HN → postižení ledvin) – tzv. hypertenzní nefroskleróza (benigní/maligní)
- sekundární – 50% je renálního původu: příčinou HN je chronické renální onemocnění (tzv. renoparenchymatózní HN) nebo stenóza renální tepny (renovaskulární HN)

Hypertenzní nefroskleróza

Benigní nefroskleróza

- u 15% léčených hypertoniků
- častější, dlouhý průběh bez narušení fce, postihuje spíše starší jedince
- malé riziko progrese renální insuficience, ale vzhledem k vysoké prevalenci – velký počet P s progresí do renálního selhání
- patogeneze
  - ↑ TK → konstrikce aferentních arteriol → ischemie ledviny
  - při delším trávní HN dojde k selhání renální autoregulace → přenesení ↑ TK do glomerul
- klinický obraz:
  - porucha koncentrační schopnosti ledvin s nykturií
  - hyperurikémie, mikroalbuminurie, proteinurie < 1g/den
  - MA: ledviny jsou zmenšené
  - MI: hypertenzní změny tepen, hyalinóza aferentních arteriol, fokálně segmentální glomeruloskleróza, atrofie tubulů, fibróza intersticia
- dg.: proteinurie u P s esenciální HN, vyloučení jiných nefropatií (hl. ischemickou nefropatii)
- terapie: ACE inhibitory a sartany (účinek: dilatace arteriol), ovlivnění dalších RF aterosklerózy

Maligní nefroskleróza

- u 1% léčených hypertoniků
- větší riziko progrese do renální insuficience
- může nasedat na déletrvající benigní hypertenzi nebo vzniká náhle
- pokud nasedá na déletrvající hypertenzi → změny stejné jako při benigní hypertenzi
- při náhle vzniklé maligní hypertenzi – ledvina zduřelá
- patogeneze:
  - selhání renální autoregulace → těžké hypertenzní poškození glomerulů a intersticia
  - ↑ TK → poškození endotelu → průniku plasmy do cévní stěny (vaskulární fibrinoid), zúžení cév vede k poklesu GF a aktivaci smyčky RAA → ↑ TK → vzniká circulus vitiosus

- klinický obraz:
  - příznaky maligní HN: bolesti hlavy a poruchy vědomí, poruchy vizu, dušnost až plicní edém
  - proteinurie (až nefrotická), erytrocyturie, přítomnost hyalinních a erytrocytárních válců
  - ↓ GF, ↑ renin, ↑ aldosteron (→ hypokalémie)
  - HI: ztluštění intimy renálních arterií, fibrinoidní nekrózy arteriol, nekrózy glomerulů
- terapie: hospitalizace na JIP, antihypertenziva iv, někdy dialýza
- část P může progredovat i do renálního selhání i přes kontrolu TK

Renoparenchymatózní hypertenze

- HN u nemocí ledvin
- HN je častou komplikací akutních i chronických onemocnění ledvin – hl. postihujících renální cirkulaci a glomeruly
- výskyt HN se u jednotlivých onemocnění ledvin liší
- HN často těžká, obtížně kontrolovatelná monoterapií (cílová hodnota TK: 130/85mm Hg – hl. ACEi)
- HN zrychluje progresi chronické renální insuficience
- pokud přítomná i proteinurie a albuminurie → ↑ KVS riziko
- progrese chronické renální insuficience (↓ GF) → ↑ výskytu HN nezávisle na etiologii renálního onemocnění (při zahájení dialýzy má 90% P HN)
- hl. příčiny: diabetická nefropatie, chronické tubulointersticiální nefritidy, polycystická choroba ledvin
- **hypertenze u glomerulopatií**
  - nemoci glomerulů často provázeny HN, ale výskyt u jednotlivých glomerulopatií je různý
  - nejčastěji u proliferativních glomerulonefritid (např. membranoproliferativní glomerulonefritida – až 90% P) a membranózních glomerulonefritid (až 40% P) – tj. chronické glomerulonefritidy
  - u IgA nefropatie (nejčastější) – u 20% P v době stanovení diagnózy, výskyt se ↑ s progresí choroby
  - u sekundárních glomerulonefritid – výskyt hl. u lupusové nefritidy (dosažení remise imunosupresivy → normalizace TK) a diabetické nefropatie (výskyt HN častěji u P s DM II a mikroalbuminurií)
- **hypertenze u polycystické choroby ledvin –** AD, výskyt HN až u 70% P už ve fázi normální renální fce

Renovaskulární hypertenze

- ↑ TK v důsledku hemodynamicky významné (min 70%) stenózy renální tepny
- příčiny stenózy: ateroskleróza (u starších), fibromuskulární dysplazie (u mladších, hl. žen), …
- stenóza → hypoperfuze ledviny → ischemizovaná ledvina produkuje více reninu → ↑ TK a vznik tzv. **ischemické nefropatie**
- pokud stenóza unilaterálně – HN poškodí i druhou ledvinu → + renoparenchymatózní hypertenze
- klinický obraz
  - hypertenze – mírná nebo není vůbec přítomná
  - náhlé zhoršení kompenzace HN a kolísání tlaku, plicní edém, výrazné změny očního pozadí
  - renální insuficience – mírná, postupně progreduje, při léčbě ACEi může dojít k ↑ sérového kreatininu
  - + známky aterosklerotického postižení dalších orgánů (ICHS, SS, ICHDK, stav po CMP)
- dg.: dopplerovská SONO, angioCT, angioMR
- dif. dg.: benigní nefroskleróza, renální aterotromboembolická choroba
- terapie:
  - **antihypertenziva –** ACEi nebo sartany → nutno sledovat kreatinin a kalémii!! (riziko hyperkalémie)
  - **statiny**
  - **revaskularizace –** indikována hl. u mladých žen s fibromuskulární dysplazií, pomocí PTA (perkutárnní transluminální angioplastika) – těžiště léčby je ve farmakoterapii!

Systémové vaskulitidy s postižením ledvin

ANCA asociované renální vaskulitidy

- pozitivní protilátky proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA) + extrarenální projevy vaskulitidy
- dělení na 3 klinické jednotky dle klinického obrazu – liší se extrarenálními projevy
  - ~~granulomatóza s polyangiitidou~~ (= Wegenerova granulomatóza) – vaskulitida s granulomy bez astmatu
  - ~~mikroskopická polyangiitida~~ – vaskulitida bez astmatu a granulomů
  - ~~Churge-Straussové syndrom~~ (eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou) – vaskulitida s eozinofilií, astmatem a granulomy
- terapie: imunosuprese, nejdříve indukční terapie (cíl: navození remise) pomocí cyklofosfamidu a plazmaferézy, později udržovací léčba (cíl: zabránit relapsu) pomocí kortikosteroidů

- **granulomatóza s polyangiitidou**
  - charakteristika: nekrotizující granulomy v dých. cestách s fokálně nekrotizující glomerulonefritidou a generalizovanými vaskulitidami
  - klinický obraz:
    - únava, hmotnostní úbytek
    - HCD: epistaxe, chronická rýma, sinusitida, sedlovitý nos
    - DCD: nekrotizující granulomy projevující se kašlem, hemoptýzou a dušností
    - ledviny: mikroskopická glomerulární erytrocyturie, fokálně nekrotizující glomerulonefritida

Henochova – Schönleinova purpura = IgA vaskulitida

- častá vaskulitida hl. dětského věku – postiženy cévy hl. kůže, GIT, ledvin a kloubů
- často následuje po infekci HCD nebo vyvolána léky
- HI: imunofluorescenčně typická depozita imunokomplexů s IgA (podobná IgA nefropatii)
- charakteristika: kožní exantém s kolikovitými bolestmi břicha, bolestí kloubů a glomerulonefritidou
- klinický obraz: kožní exantém, petechie, přechodná MI hematurie (u ½ nemocných)
- terapie: kombinovaná imunosuprese

- z Čéšky, je to tam dobře zpracované

Chtějí slyšet:

- aterosklerotické postižení renální tepny, fibromuskulární dysplázii, ateroembolické poškození ledvin

124. Akutní selhání ledvin

Definice

Selhání ledvin je patologický stav, kdy ledviny nejsou schopny udržet homeostázu organismu ani za bazálních podmínek a je charakterizován **hromaděním dusíkatých katabolitů** (kreatinin, urea)**, poruchou vodní, iontové** a **acidobazické rovnováhy.**

Akutní renální poškození (AKI) je charakterizováno náhle vzniklou poruchou fce ledvin
- na rozdíl od CHSL, kde pozorujeme **ireverzibilní** úbytek fčního parenchymu je ASL reverzibilní potenciálně léčitelný stav.

Epidemiologie

ASL se vyskytne u **cca 30 % P na JIP** → kde ↑mortalitu, zejména je-li součástí MODS

Klasifikace – viz Češka str. 627

- existují 2 klasifikace **RIFLE** a **AKIN** klasifikace → obě zahrnují **vzestup sérového kreatininu** a **pokles diurézy** + u RIFLE ještě **eGF** (což se ale vypočítá z krea)
    - prognóza P je závislá zejména od **sérového kreatininu** (a tedy vypočítanou eGF) a méně od diurézy
    - pokud má P náhle pokleslou GF, hladina sérového kreatininu **roste <u>postupně</u>**, během několika dní, a to i přesto, přestože se GF už nemění, rozdílem (nikoliv však výhodou) AKIN klasifikace je tedy to, že uvažuje v potaz náhlý nárůst kreatininu **o min. 26µmol/l** (přestože to nedosahuje 1,5násobku bazální hodnoty jako u RIFL klasifikace)

RIFLE klasifikace – nepoužívá se rozděluje stádia AKI na:
Risk (Riziko):
Injury (Poškození):
Failure (Selhání):**Zvýšení sérového kreatininu 3x bazální hodnoty** (nebo sérový krea > 352 µmol/l nebo akutně o > 44 µmol/l) nebo **pokles GF o > 75 %** nebo **diuréza < 0,3ml/kg/h** min. **24h** či **anurie** min. **12h**
Loss of function (Ztráta funkce)
End-stage (Terminální stádium)

AKIN klasifikace – umět tuto (netřeba znát hodnoty, ale znát co se hodnotí: krea a diuréza) rozděluje stádia AKI na:
st. 1: **↑sérového kreatininu o alespoň 26µmol/l** nebo **na 1,5 – 2x vstupní** (popř. bazální?) **hodnoty** nebo **diuréza < 0,5 ml/kg/h** min. **6h**
st. 2: **↑sérového kreatininu na 2 - 3x vstupní** (popř. bazální?) **hodnoty** nebo **diuréza < 0,5 ml/kg/h** min. **12h**
st. 3 (odpovídá „F“ stádiu u RIFLE): **↑sérového kreatininu o alespoň 354µmol/l** nebo **akutní vzestup o 44µmol/l** nebo > **3x vstupní** hodnoty nebo **diuréza < 0,3 ml/kg/h** min. **24h** nebo **anurie > 12h**

- nejčasnější marker akutního poškození ledvin **není krea** a **GF** (klidně po 2 hod. od poškození ledvin bude krea normální), mezi ty biomarkery tubulárního poškození (neexistuje biomarker glomerulárního poškození – to je prostě jen svazek cév, ten nemívá problém, problém mívají ty tubuly – ten tubulointersticiální aparát) patří: **KIDNEY INJURY MOLEKUL 1 (KIM1), NGAL – nejčastěji používané!** méně třeba **cystatin C**

Etiologie

1. Prerenální (nejčastější, cca 60 %) = hypoperfuze ledvin

- pozn. 20 % průtoku ledvin tvoří nutritivní a 80 % funkční průtok → z toho plyne, že při hypoperfuzi je nejdříve narušena funkce ledvin, což se projeví hromaděním dusíkatých katabolitů, nutritivní oběh je dostatečný a to je důvod, proč je tento stav, reverzibilní (při zlepšení perfuze se rychle obnovuje fce). Jen velmi výrazná hypoperfuze vede k ischemii ledvin, což se projeví morfologickými změnami ledvin = ATN

1) **Hypovolémie:** krvácení, zvracení, průjem, profuzní pocení, diuretika, ↓příjem tekutin, hyperCa^{2+}
→ta inhibuje akvaporin 2 a kotransportér Henleovy kličky→ porucha koncentrační fce→ztráty tekutin hypovolemie
2) **Hypotenze:** SS až kardiogenní šok, septický šok, anafylaktický šok
3) **↓efektivního cirkulujícího objemu:** hepatorenální sy, únik do 3. prostor u akutní pankreatitidy, nefrotický sy, SS (kvůli otokům)
4) **Stenóza renální arterie (akutní embolizace do *a. renalis*?)**
5) **NSAID** (kontrakce aferentní arterioly → ↓filtračního tlaku), **iACE** (↓AGII → ↓kontrakce eferentní arterioly → ↓filtračního tl.)

→ prolongovaná hypoperfuze → ATN → vede ke kombinaci prerenálního + renálního selhání

2. Renální (cca 35 %) = přímé poškození ledvin

1) v 85 % ATN: **ischemie** (čili vlastně důsledek hypoperfuze)
nefrotoxické léky a l.: **KL, aminoglykosidy, amfotericin B, MTX, ethylenglykol**
endogenní toxiny: **rhabdomyolýza** (myoglobin)**, intravaskulární hemolýza** (Hb), **tu-lysis-sy** (kys. močová) **MM** (Bence-Jonesova bílk.)

2) Akutní intersticiální nefritida: **akutní pyelonefritida**, **léky** (ATB, PPI, NSA), infiltrativní ch. (amyloidóza)?

3) Vaskulární příčiny **HUS** (nejčastější příčina u dětí), **TTP, hypertenzní krize, vaskulitis, trombóza renální žíly**

4) akutní GN, RPGN

3. Postrenální (cca 5 %) = !**bilaterální!** obstrukce
BHP, tumor MM/prostaty, bilat. konkrementy/koagula, neurogenní MM, iatrogenně ucpaným katetrem, VVV

Patofyziologie – aneb jak se liší prerenální a renální selhání

Prerenální selhání → pokles GF → ↑ **resorbce H_2O** a **Na^+** → **osmolalita moči > 600mosmol/kg + EF Na^+ < 1 %**
Renální selhání → je spjato s **porušenou fcí tubulů** → **osmolalita moči < 300mosmol/kg + EF Na^+ > 1 %**

Fáze AKI

1. Iniciální fáze (hodiny až dny) – v klinickém obraze dominují příznaky příčiny (šok, otrava, infekce), fce ledvin jsou ještě zachovány, v moči je někdy bílkovina a krev.
2. Oligourická/anurická fáze (1 – 3 týdny) – pokles diurézy = oligurie až anurie → AH, ↑urey, kreatininu, kys. močové (hromadí se dusíkaté katabolity), hyperK^+
komplikace: plicní edém, **hyperK^+**, MAc, urémie, poruchy CNS
- CAVE! Část P má neoligurické selhání ledvin!
3. Polyurická fáze (cca 2 týdny) (nastává, protože poškozené ledviny (tubuly) nejsou schopny koncentrovat moč) – diuréza stoupá až na 10 l/den! a osmolalita moči je nízká → nutno pečlivě monitorovat hydrataci a ionty
komplikace: dehydratace, iontová dysbalance (hypoNa^+ a hypoK^+)
- hodnoty s-urea a s-kreatinin se snižují
4. Fáze rekonvalescence (měsíce až roky) – fce ledvin se vrací do normálu

„oligurie" = ≤ 500 ml/24 h (500 – 50 ml)
„anurie" = < 50 ml/24 h (49 – 0 ml)

Klinický obraz

- je dán: **a) základním onemocněním**
b) důsledky oligurie (retence tekutin)
c) uremickým sy

a) Základní onemocnění: prerenální: hypotenze, tachykardie, ↓turgor kůže/suché sliznice/halonované oči
renální: infekce (horečka), vaskulární příčiny (krvácivé projevy), otravy aj.
postrenální: distendovaný bolestivý MM

b) důsledky oligurie: **nemočí, otoky, dušnost** (kvůli plicnímu edému)**, AH, SS**

c) uremický sy: **anorexie, nauzea, encefalopatie, asterixis** (tremor rukou), **perikarditis, krvácivé projevy při trombocytopatii, letargie, záchvaty, kóma**

Diagnostika

oligurie, ↑kreatininu a ↓eGF → viz RIFLE či AKIN klasifikace
- marker akutního poškození ledvin patří: **KIDNEY INJURY MOLEKUL 1 (KIM1), NGAL – nejčastěji používané!** méně třeba **cystatin C**
  - čili pro časnou bezprostřednou diagnostiku jsou stěžejní ty biomarkery, až během hodin se zvyšují hodnoty krea a GF
  - ty biomarkery nám teda řeknou bezprostředně zda došlo nebo nedošlo k poškození ledvin a co můžeme u toho P očekávat
  - navíc nevýhodou krea je i fakt, že někdy nevíme, jaké měl hodnoty P předtím

Diferenciální diagnostika

a) odlišení ASL od **CHSL**: u ASL bývají ledviny normálně veliké, u CHSL v terminálním stádiu svraštělé
u CHSL bývá častější anémie

b) zjištění příčiny: 1. vyloučíme **postrenální** příčinu → USG vyloučíme obstrukci močových cest (hydronefrózu?)
2. odlišíme **prerenální** a **renální** příčinu → viz **patofyziologie (osmolalita a EF Na^+)**
CAVE! Toto nelze použít při léčbě diuretiky :(
+ anamnéza, fyzikální vyš., USG, RTG hrudníku, CT ledvin, biopsie ledvin

Terapie

A) KONZERVATIVNÍ terapie

1. Terapie příčiny: **prerenální** (FR/krystaloidy/balancované krystaloidy/albumin - dle kliniky a laboratoře)
intrarenální (odstranění nefrotoxických léků, dialýza dialyzovatelných toxinů, KS a cyklofosfamid u RPGN, ATB terapie infekce)
postrenální (vyřešení obstrukce)

(2. oligurie a pozitivní tekutinová bilance a tedy T otoků a AH**:** **mannitol, furosemid)**
- dnes je k tomu rezervovaný postoj, nezlepšuje to mortalitu, dnes je to doporučeno pouze u **hyperhydratace**

3. AH: furosemid? + BCC (amlodipin?)

4. Dietoterapie: parenterální výživa s přesně definovaným množstvím sacharidů, tuků a bílk.

5. hyperK^+!!!: Calcium gluconicum, INZ (Actrapid) + Glc, furosemid, salbutamol inh. či i.v., $NaHCO_3^-$
ale při těžší hyperK^+ **hemodialýza**

6. HypoK^+ (v polyurické fázi): 7,5% KCl (opatrně substituujeme)

7. MAc – až při výrazné acidémii (pH pod 7,1): **bikarbonáty**

B) INDIKACE K HEMODIALÝZE

- musí být zahájena včas

1. HyperK^+ (od 6,5mmol/l) nezvladatelná konzervativně
2. Hyperhydratace (hl. při **plicním edému**) = **výrazná pozitivní bilance tekutin** nezvladatelná konzervativně
3. MAc (pH pod 7,2) nezvladatelná konzervativně
4. Intoxikace toxinem, který je možno dialyzovat
5. Hyperamonemie, hyperazotémie (kreatinin > 600µmol/l, urea > 30 mmol/l) **hyperCa^{2+} > 4,5 mmol/l, hyperNa^+ > 180 mmol/l**
6. Závažná hypotermie

U ATN je nejdřív oligurie až anurie (to trvá různě dlouho, u mladších kratší dobu (týden) u starších delší dobu (až měsíce) → poté se rozvíjí polyurická fáze selhání ledvin (nelze tam podávat desmopresin (ADH), ten tubulární aparát by na to nereagoval),

U BHP -urologové to spraví během hodin, ale ten P má už poškozenou fci ledvin

125. Chronické selhání ledvin a uremický syndrom

Definice

Renální selhání je patologický stav, kdy ledviny nejsou schopny udržet homeostázu organismu ani za bazálních podmínek a je charakterizován hromaděním dusíkatých metabolitů a poruchou vodní, iontové a acidobazické rovnováhy. Pro život nemocného je tak nutné použít metodu nahrazující fci ledvin = dialýza nebo transplantace.
Chronické renální selhání představuje konečný stav chronického onemocnění ledvin (chronické renální insuficience) a je charakterizován **výraznou redukcí fčního parenchymu** a tím **zmenšení celkové filtrační plochy**. Tímto se odlišuje CHSL od AKI, protože u AKI lze většinou GF rychle obnovit, kdežto u CHSL je stav ireverzibilní.
Chronické onemocnění ledvin (CKD = Chronic Kidney Disease) je definováno jako **déle než 3 měsíce trvající stav, který vede k nezvratnému poškození ledvin** a/nebo **poklesu renální fce = pokles GF pod 1,0 ml/s/1,73m^2 = od G3a.**
Chronické onemocnění ledvin dnes nahradilo pojem CHRI, neboť zahrnuje i stavy s normální GF (byť poškozenými ledvinami).
- např. 3 měsíce trvající patologická albuminurie, patologický nález v močovém sedimentu, histologický nález, iontová či ABR dysbalance, nález na zobrazovacích metodách v důsledku CKD aj. – a to vše bez nutnosti poklesu GF

- CKD může být **velmi dlouho** (až do pokročilých stádií CHSL) **asymptomatické**, nezřídka se jedná o náhodný nález.
- **uremický sy** se dnes rozvine jen **výjimečně**, typicky u P, kteří nejsou ani v pokročilých stádiích dialyzováni.

Stádia CHSL

- stádia CKD hodnotíme dle poklesu GF a albuminurie
- výpočet eGF se provádí na základě znalosti s-kreatininu, u dospělých př. dle rovnice **CKD-EPI** či ***Cockrofta* a *Gaulta***
- dále lze stanovit GF na základě **24 hodinového sběru moči a séra** či vyšetřením **cystatinu C** (drahé), event. **dynamickou scinti**

Prognóza CKD podle kategorií GF a albuminurie: KDIGO 2012				Kategorie setrvalé albuminurie Popis a rozmezí		
				A1	A2	A3
				Normální až lehce zvýšená	Středně zvýšená	Těžce zvýšená
				<3 mg/mmol **< 30 mg/g**	3-30 mg/mmol **30 – 300 mg/g**	>30 mg/mmol **> 300 mg/g**
Kategorie GF (ml/s/1,73m^2) Popis a rozmezí	G1	Normální nebo vysoká	≥1,5			
	G2	Mírně snížená	1-1,49			
	G3a	Mírně až středně snížená	0,75-0,99			
	G3b	Středně až těžce snížená	0,5-0,74			
	G4	Těžce snížená	0,25-0,49			
	G5	Selhání ledvin	<0,25			

Percentage of US Population by eGFR and Albuminuria Category: KDIGO 2012 and NHANES 1999-2006				Persistent albuminuria categories Description and range			
				A1	A2	A3	
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased	
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30mg/mmol	
GFR categories (ml/min/ 1.73m^2) Description and range	G1	Normal or high	≥90	55.6	1.9	0.4	57.9
	G2	Mildly decreased	60-89	32.9	2.2	0.3	35.4
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	3.6	0.8	0.2	4.6
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	1.0	0.4	0.2	1.6
	G4	Severely decreased	15-29	0.2	0.1	0.1	0.4
	G5	Kidney failure	<15	0.0	0.0	0.1	0.1
				93.2	5.4	1.3	100.0

- lepší (správnější) než stanovení samotné **albuminurie** je **stanovení poměru: albumin/kreatinin** či **protein/kreatinin**
- ty **barvičky vyjadřují relativní riziko mortality** (resp. riziko progrese do CHSL a KV riziko) – tzn. G3bA1 je lepší než G3aA3
Zápis: „P má chronické onemocnění ledvin G4A2 na podkladě polycystické choroby ledvin.“
- P by měli být nejpozději předáni **nefrologovi** při **kreatinin > 200µmol/l** = přechod z **G3b do G4** (GF < 0,50 ml/s/1,73)
- nejvýznamnějšími faktory progrese CKD do CHSL jsou výše **TK** a **proteinurie** ← na to se nejvíc bude zaměřovat T

Epidemiologie

- se zlepšující se kvalitou péče, narůstající prevalencí DM a AH a se stárnoucí populací **roste počet dialyzovaných**
- CHSL významně (10x) i CHRI zvyšuje KV riziko a tím i mortalitu → 20 % P s CHSL v daném roce zemře, 50 % z nich na KVO

Etiologie

1. Diabetická nefropatie (30 - 50 %)
2. Hypertenzní nefropatie (20 %)
3. Ischemická nefropatie (20 %) = **fibromuskulární dyspalzie** renální tepny (tepen) u mladých žen, **AS** renální tepny u starších
4. Chronické GN (20 %) (Primární a sekundární)
5. ADPKD (5 – 10 %)
6. Chronické intersticiální nefritidy = chronická pyelonefritida, analgetická nefropatie aj.

7. Kardio-renální sy = poškození ledvin, kdy SS → ↓SV → hypoperfuze ledvin; Nemoci kolagenu IV. typu, ARPKD aj.

Klinický obraz a komplikace CHSL

- jestliže **vyvolávající příčina** nemá výraznou symptomatologii, vyvíjí se CHSL **plíživě a nepozorovaně**

KO pak vlastně vychází z komplikací CHSL:

Nejčastější komplikace

1. Renální osteodystrofie = bolesti kostí a patologické fraktury
- vzniká na podkladě ↓tvorby vit. D a tím poruchu kalcium-fosfátového metabolismu → sekundární hyperparathyreóza (↑PTH) → kostní resorpce → porucha mikroarchitektoniky kostí

2. Renální anémie = normocytární normochromní anémie
- vzniká na podkladě deficitu EPO (ale roli hraje i nutriční deficit, medikace či krevní ztráty)
- je RF pro vznik hypertrofie LK i pro progresi CHSL

3. Metabolické komplikace = inzulinorezistence, hyperTAG, dyslipidémie
→ zhoršuje KV riziko

4. MAc se ↑AG
- příčina: vyšší produkce kys., nižší produkce HCO_3^-, vyšší ztráty HCO_3^-
→ zhoršuje renální osteodystrofii a růst

5. KVS komplikace: AH, ICHS, kardiomyopatie, uremická perikarditida, arytmie
- jsou hlavní příčinou úmrtí u CHSL
→ AH a jiné KV komplikace dále zhoršují CHSL

6. Psychosociální komplikace: deprese, úzkostné poruchy, poruchy spánku

Uremický sy (↑dusíkatých katabolitů = urea, kreatinin, β2-mikroglobulin)
anorexie, nauzea, vomitus, pruritus, perikarditida, pleuritida, neuropatie, CNS poruchy (letargie, zmatenost, záchvaty (křeče), somnolence-sopor-kóma), ↑riziko infekcí, krvácivé projevy, slabost a únava

Iontové dysbalance
hyperK+ (pozor! pouze v **terminálním stádiu**, jinak je ↓GF kompenzováno ↑exkrece K^+ v dist. tubulu a ve střevě)
hyperfosfatémie (povede logicky v plazmě k hypokalcémii), **hypoCa2+**
hyperMg2+
hypoNa+ (také až v **terminálním stádiu**)
snížení koncentrace **bikarbonátu**
zvýšení konc. urey, kys. močové, kreatininu, AMK

diuréza: **snížená** (často až ve stádiu dialýzy) – **normální** – **zvýšená** (v důsledku ztráty koncentrační schopnosti ledvin)

Komplikace dle orgánů

GIT: krvácení, stresový vřed, erozivní gastritida, nutriční poruchy, nauzea, zvracení, anorexie,
KVS: uremická perikarditida (perikardiální třecí šelest, ale EKG změny typické pro perikarditis (difuzní elevace ST) nebývají, AH, myokardiální dysfunkce (kardiomyopatie), arytmie, akcelerace AS → ICHS
Dýchací systém: plicní edém a pleuritida → dušnost (v důsledku hypervolemie, acidózy, pleur. výpotku)
Krev: normochromní normocytární anemie, poruchy hemokoagulace, dysfunkce leukocytů
NS: únava, insomnie, somnolence, kóma, zmatenost nebo naopak podrážděnost, křeče, neuropatie
Kosterní a svalový systém: ↓ vit D → renální osteodystrofie
Kůže: svědění, žlutá pigmentace, „uremic frost" = urea vylučována v potu a vytváří to krystalky na kůži, krvácivé projevy, **edém**
ABR: MAc se ↑AG – většinou vzniká postupně, chronicky a je tedy dobře kompenzována
Endokrinní systém: sekundární hyperparathyreóza (↑PTH), nedostatek EPO, zhoršení INZ rezistence

Diagnostika

1. Dg. CKD: **3 měsíce trvající:** **G3a = GF 0,99 – 0,75 ml/s/1,73 m^2**
nebo
3 měsíce trvající: **a) albuminurie A2 = 30 – 300 mg/g**
b) patologický močový sediment – př. hematurie (př. IgA nefropatie?)
c) tubulo-intersticiální dysfce – př. iontová a ABR dysbalance, ↑dusíkatých katabolitů, ↓EPO, ↓vit. D3
d) histologické abnormality z biopsie
e) zobrazovací abnormality – př. PCKD
f) každý P s transplantovanou ledvinou

2. Dg. CHSL = ESKD: **G5 = GF < 0,25 ml/s/1,73 m^2** + klin. obraz vyžadující dialýzu či transplantaci

Dif. dg. = Diagnostika příčiny

- anamnéza: DM? SLE? MM – Amyloidóza?
- laboratoř: urea, kreatinin
- analýza moči: hematurie (např. IgA nefropatie), proteinurie? (např. membranózní nefropatie, diabetická nefropatie)
- USG: CHSL = obvykle svraštělá ledvina zatímco ASL = obvykle normální velikost
nález mnohočetných cyst (PCKD), nález hydronefrózy (obstrukční nefropatie)

Další vyš. DM → gly na lačno, oGTT, HA1c
GN → sérologie autoAb (př. SLE, anti-GBM u Goodpasteura), konc. C3 komplementu, **biopsie**
MM → CRAB kritéria, ELFO moči s nálezem Bence-Jonesovy bílk.
Amyloidóza → biopsie s depozity amyloidu
Stenóza renální arterie → Doppler renálních tepen

Terapie

A) Terapie příčiny

B) Terapie komplikací – konzervativní terapie

1. Renální osteodystrofie: **restrikce fosforu ve stravě, sevalamer hydrochlorid** či **Lantan karbonát** (váží fosfor v GITu)
u hyperparathyreózy LV1: **vit.D + Ca** či jeho **analoga** → LV2: kalcimimetika (**cinakalcet**) → LV3: subtotální parathyreoidektomie

2. Renální anémie: **EPO** a jeho analoga + **suplementace Fe** (někdy nutno i.v.)
CAVE! chceme se **vyhnout transfuzi**, protože to může vést k tvorbě Ab (alosenzitizaci), což zhoršuje následnou transplantaci ledvin

3. MAc: **$NaHCO_3^-$ p.o., kalium citrát**

4. AH: **iACE/sartany + BCC + diur.** + (BB) → cílový tlak je 130/85 mmHg a u P s proteinurií > 1g/24h až 125/75mmHg
- CAVE! iACE/sartany dělají hyperK+

5. KV riziko: **statiny**

Nízkoproteinová dieta

Tekutiny: u oligoanurických omezujeme tekutiny: tekutiny za den = objem moči/24h + 500ml

HyperK+: **furosemid**, INZ + Glc, (salbutamol), kalcium-glukonát, HCO3-, dialýza, pryskyřice

C) Hemodialýza

Indikace k zahájení dialýzy je **G5 = GF < 0,25 ml/s/1,73 m^2 = cca kreatinin > 600µmol/l**, ale jsou-li P dobře kompenzováni, lze i později (časnější zahájení dialýzy je z ne zcela jasných důvodů spjato s vyšší letalitou).

1. HyperK$^+$ (od 6,5mmol/l) nezvladatelná konzervativně
2. Hyperhydratace (hl. při **plicním edému**) = **výrazná pozitivní bilance tekutin** nezvladatelná konzervativně
3. MAc (pH pod 7,2) nezvladatelná konzervativně
4. Intoxikace toxinem, který je možno dialyzovat

5. Hyperamonemie, hyperazotémie (kreatinin > 600µmol/l, urea > 35 mmol/l) **hyperCa^{2+} > 4,5 mmol/l, hyperNa^{+} > 180 mmol/l**
6. Závažná hypotermie

D) Transplantace ledvin

- provádí se ve stádiu G5. Indikován je každý, kdo není kontraindikován (nwm zda nejsou P zařazeni na čekací listinu už od stadia G4 – chtělo by to zjsitit).

pozn. P je opravdu nutné včas odeslat k nefrologovi (nejpozději při kreatinin nad 200 µmol/l, což odpovídá přechodu z G3b do G4), dle studií je to spjato s lepší kontrolou AH, se včasnější terapií komplikací, navíc si nefrolog pohlídá, aby mu byl s dostatečným předstihem **zajištěn přístup pro dialýzu** a byl **včas očkován proti HBV** → stále 30 % P musí podstupovat akutní hemodialýz s využitím dočasného přístupu = kanylace velkých žil ← tzn. stále se ten P odesílá k nefrologovi pozdě

126. Metody očisťování krve (extrakorporání hemodialýza, peritoneální dialýza, kontinuální metody, hemoperfuze a plazmaferéza)

Definice

Metody očišťování krve spolu s **transplantací ledvin** představují mechanismy umožňující **podporu** nebo **náhradu** (byť nedokonalou) funkce ledvin – odstraňování toxinů, metabolitů, udržování vodní, iontové a acidobazické rovnováhy ← z toho si taky odvodíš většinu indikací – obecně indikací je hromadění dané sloučeniny, které nelze zvládnout konzervativně.

Obecná charakteristika

Tyto metody jsou používány jak v **akutních** (AKI, otrava, akutní hyperhydratace (nezvladatelná diuretiky), akutní iontové dysbalance) tak i v **chronických** (CHSL) situacích.

Klasifikace

1. (Extrakorporální) hemodialýza („Umělá ledvina") = mimotělní očišťování krve pomocí **difúze** a **ultrafiltrace** přes **semipermeabilní membránu**

2. Peritoneální dialýza = dialýza přes **pobřišnici** jako membránu, přes kterou dochází k výměně tekutin a l.

← TYTO 2 metody se využívají pro náhradu fce ledvin při **CHSL**

3. Kontinuální metody = dialýza s kontinuální pomalou **ultrafiltrací** využívaná u P na JIP. Užívaná tam, kde nelze provést intermitentní metody

← Metoda používaná u P s **AKI**

4. Hemoperfuze = vychytávání toxických l. či léků přes **absorpční materiál** (př. aktivní uhlí, pryskyřice) uložený v hemoperfuzní kapsli.

← Metoda používaná u P s akutní **otravou**

5. Plazmaferéza = extrakorporální metoda, kdy je krev odebrána z těla → **odseparuje** se **plazma** a **krevní bb**. → krevní bb. se vrátí z5 do těla → plasma se buď:

a) očistí imunoadsorpcí či filtrací (např. očistí od **autoAb**) = selektivní plazmaferéza

b) nahradí dárcovskou plazmou či **roztokem albuminu** = neselektivní plazmaferéza

← Metoda používaná u **dárců plazmy, u AIO,** u **hematologických, metabolických** či **nádorových** onemocnění

Cévní přístupy k dialýze

a) Dočasný = dvojcestný katetr zavedený do ***v. jugularis,*** méně ***v. subclavia, v. femoralis*.**

- je jen pro **omezený počet výkonů!**

Indikace: **AKI**, **před založením trvalého přístupu**

b) Trvalý = **MV1:** uměle vytvořený **AV shunt mezi *a. radialis*** a ***v. cephalica*** (popř. *a. ulnaris* a *v. basilica*, radio bazilická, femoro-saphenická) – k **arterializaci žíly (= žíla dilatuje a stěna zmohutní)** dochází za **4 – 6 týdnů od vytvoření A-V shuntu** → nelze-li → **MV2: žilní štěp** či **umělá protéza** v paži či na předloktí

Komplikace: hematom, trombóza, aneuryzma, infekce, ruptura, stenóza, SS kvůli hyperkinetické cirkulaci

- důležité je, aby P s CKD byl odeslán k nefrologovi včas (tj. nejpozději kreatinin > 200µmol/l = přechod z G3b do G4), a tedy, aby se **včas** indikovalo zajištění **trvalého cévního** přístupu! Asi 1/3 P je stále posílána ve fázi CHSL, kdy mají uremické příznaky a musíme použít dočasný p.

Extrakorporální hemodialýza

Definice

= mimotělní očišťování krve pomocí **difuze** a **ultrafiltrace** přes **semipermeabilní membránu**

Obecná charakteristika

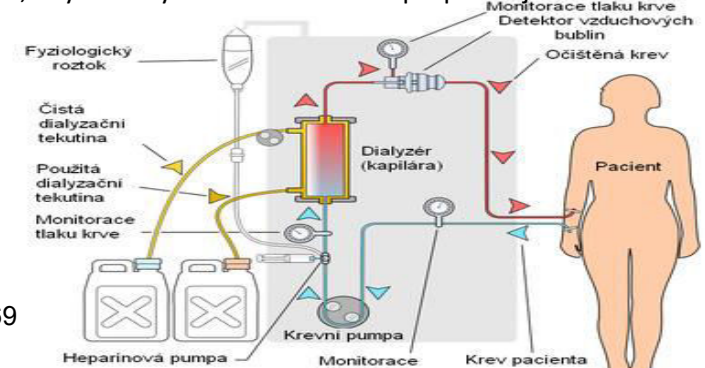
- krev přichází do styku s cizorodým materiálem → srážení → krev v obvodu musí být **antikoagulována heparinem**
- u P s krvácivými projevy používáme *bezheparinovou dialýzu*, kdy se dialyzátor co 15-30 min proplachuje FR
- P dochází na hemodialýzu cca **3x – 4x týdně** na 4 – 6 hod.

Princip

3 části: 1. Mimotělní oběh krve (oběh pro krev)

2. Dialyzátor = **kapilára** (hl. fční jednotka)

3. Dialyzátový obvod (oběh pro dialyzát)

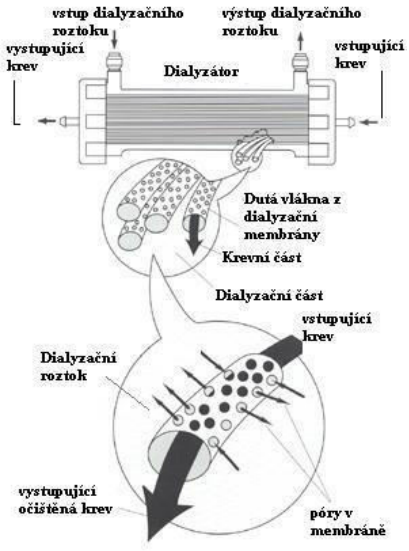


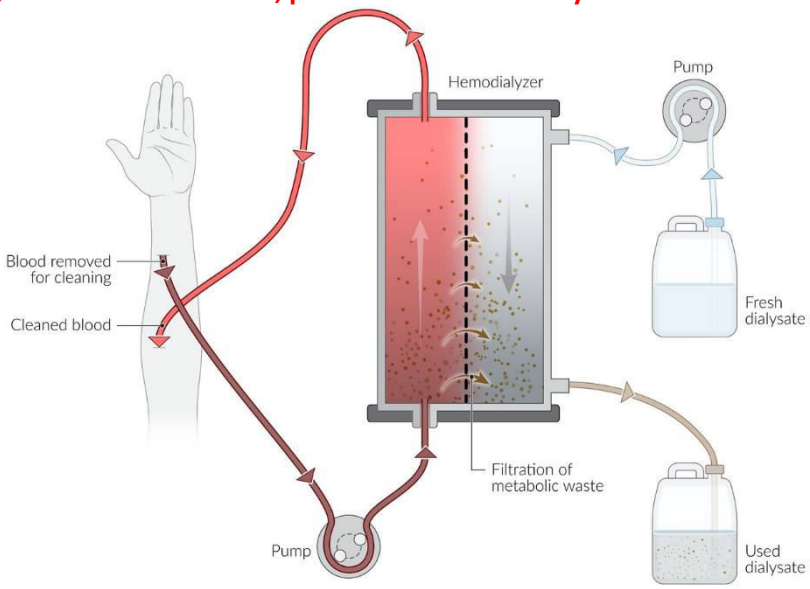
Stroj (okruh) přečerpává žilní krev P pomocí rotačních pump → v mimotělním okruhu se udržují víceméně stejné podmínky jako v těle → do hadičky je přiváděn heparin → krev vteče do **dialyzátoru** – po jedné (vnitřní) straně membrány **protéká krev LAMINÁRNÍM prouděním** (tzn. ery se hromadí v ose toku a membrána je tak více omývána plazmou) + po druhé (vnější) straně membrány **protéká dialyzační roztok V PROTISMĚRU TURBULENTNÍM prouděním** → očištěná krev se vrací do pacienta

průtok krve: **200 – 300 ml/min**

průtok dialyzátu: **500 ml/min** → spotřeba dialyzačního roztoku po 4 – 6 hodinové dialýze je cca **150 l**

rychlost difuze závisí na: **konc. gradientu, molekulové hm. látek, permeabilitě membrány**





- dialyzační roztok je připravován smíšením firemně nebo lékárně připraveného roztoku HCO3- s upravenou H2O
- dialyzační roztok obsahuje **ionty** a **pH přibližně ve stejné konc. jaká se fyziologicky nachází v plazmě** + můžeme tam přidat **K+** či **Ca2+** a korigovat tak **iontové dysbalance** + u P s DM1 hrozí hypoglykémie, takže přidáváme **Glc**

Peritoneální dialýza

výhody: P nemusí docházet na dialýzu, absence krevních ztrát, tím, že je kontinuální tak, je hladina metabolitů a iontů vyrovnaná (kdežto u P, který dochází na dialýzu, tak před tou dialýzou má třeba hyperK+), absence komplikací AV shutnů

nevýhody: omezená možnost koupání, trvalá přítomnost katetru a dialyzačního roztoku v břiše, riziko peritonitis

- je srovnatelná s předchozí metodou

Indikována u: **dětí, oběhově nestabilních P, problémy s cévním přístupem, mladých** (pracovně) **aktivních lidí**

Princip

Pacientovi vede do a z peritoneální dutiny katetr → tím se napouští a vypouští dialyzační roztok

a) kontinuální dialýza = v dutině peritoneální je dialyzační roztok **nepřetržitě**

a1) ambulantní = P si sám, co 6 hod. vyměňuje roztok (tzn. 4x za den)

a2) automatizovaná = P si přes den nic nevyměňuje a na noc se napojí na přístroj, který mu to 3 – 5 x vymění

b) intermitentní (dnes vzácně) = dialyzační roztok je ponechán v dutině břišní jen určitou dobu několik dní v týdnu

Indikace k dialýze

Chronická (pravidelná) hemodialýza

Kreatinin: **nad 600 µmol/l** **Urea: nad 30 mmol/l** **eGF < 25ml/s/1,73m^2** = stádium G5

- před zahájením je zapotřebí **včas** **založit trvalý cévní přístup + očkovat proti HBV**
- nejčastějším důvodem je CHSL u diabetické nefropatie

Akutní hemodialýza

1. **HyperK$^+$** (od 6,5mmol/l) nezvladatelná konzervativně
2. **Hyperhydratace** (hl. při **plicním edému**) = **výrazná pozitivní bilance tekutin** nezvladatelná konzervativně
3. **MAc** (pH pod 7,2) nezvladatelná konzervativně
4. **Intoxikace** toxinem, který je možno dialyzovat
5. **Hyperamonemie, hyperazotémie** (kreatinin > 600µmol/l, urea > 30 mmol/l) **hyperCa^{2+} > 4,5 mmol/l, hyperNa$^+$ >**

180 mmol/l
6. Závažná hypotermie

Komplikace dialýzy

NEJČASTĚJI: **1. HYPOTENZE** (příliš rychlá ultrafiltrace vody → pokles cirkulujícího volumu → ↓TK) ← **infuze FR**
2. KŘEČE DKK méně HKK (příliš rychlá ultrafiltrace vody nebo nevhodné složení iontů v roztoku →
3. iontová dysbalance (hypoNa+, hypoK+, hypoCa2+)) ← **infuze FR / aplikace Ca2+ / změna roztoku**
4. Arytmie (kvůli iontovým dysbalancím **– hypoK+)** ← **KCl**
5. Krvácení (kvůli heparinizaci) ← u P s ↑rizikem **bezheparinová hemodialýza**
6. Dysekvilibrační sy (u P s vysokou predialyzační konc. **urey** → rychlý pokles urey v krvi po dialýze je provázen **pomalým poklesem urey v likvoru** → zvýšená osmolalita likvoru → nasávání vody po osmotickém gradientu → **edém mozku** a **sy nitrolební hypertenze**
7. Horečka (nejčastěji při infekci cévního vstupu)

8. PERITONITIDA (nejčastější komplikace u peritoneální dialýzy)

Dále P se vlastně díky dialýze dožijí těch komplikací CHSL, kterých by se bez dialýzy ani nedožili:

KV komplikace (zodpovědné za 50 % úmrtí dialyzovaných P)**:**	**ICHS, CMP, hypertrofie LK**
Renální osteodystrofie, anémie	
Speciální dialyzační komplikací je:	**amyloidóza dilyzovaných** synovií, kostí, šlach = sy karpálního tunelu
	intoxikace hliníkem

Kontinuální metody

- používá se na JIP (až 30 % P na JIP rozvine AKI), tam kde nestačí intermitentní dialýza (př. hyperhydratovaní P se SS, sepse)
- trvá dny až týdny
- vyžaduje zavedení dočasného dialyzačního dvojcestného katetru (veno-venózní?)
- hl. riziko: **krvácení** kvůli heparinizaci
- buď v podobě **hemoperfuze = hemofiltrace** nebo v podobě **hemodialýzy** nebo v podobě **hemodiafiltrace** = kombo

Hemoperfuze = hemofiltrace

= krev protéká přes adsorpční materiál (aktivní uhlí, pryskyřice), který na sebe naváže l., které chceme z krve očistit.
- do přístroje protéká **substituční tekutina** (bez toxinu a s příslušnou koncentrací iontů) a z přístroje odtéká **dialyzát** odvádějící **toxiny z filtru**

Indikace

Otrava léky, houbami, herbicidy, rozpouštědly, tyreotoxická krize

Plazmaferéza

Indikace

DÁRCOVSTVÍ PLAZMY!!!!!!

AIO:	**Goodpasteurův sy, antifosfolipidový sy, Myasthenia Gravis, Sy Guillain-Barré, kryoglobuliny, IK, aloimunizace P** aj.
Hematologické:	**TTP, Waldenströmova makroglobulinémie**
Metabolické:	fulminatní **Wilsonova ch.**

u **hemodialýzy** se nemusí substituovat tekutina
- u starších, málo perspektivních - stačí

u **hemodiafiltrace** se musí substituovat ta ztracená tekutina – je účinnější, tím, že se obmění ten objem v organismu, takže se více odplaví těch metabolitů v dialyzátu → tzn. používáme to u P (mladých, perspektivních), kde dbáme na to mít lepší hodnoty těch metabolitů v organismu

127. Transplantace ledvin

Obecná charakteristika

Transplantace ledvin představuje **nejvýhodnější** a v současné době již **rutinní** možnost terapie CHSL.
ČR se řadí dlouhodobě na přední místo v Evropě v počtu provedených transplantací ledvin.
Přibližně 50 % P s transplantovanou ledvinou přežije 10 let

Indikace

K transplantaci je zařazen **každý P s CHSL** (bez ohledu na věk), který **nemá žádnou KI**
Pacientovi se provádí transplantace ledvin v posledním stádiu CHSL dle KDIGO: **stádium G5 = GF < 0,25 ml/s/1,73m²**

Kontraindikace

1. Nevyřešené maligní onemocnění
2. Pokročilé onemocnění plic nebo jater
3. Akutní nebo chronická infekce
4. SS
5. Koagulopatie
6. Morbidní obezita
7. Těžká ateroskleróza periferních tepen
8. Non-complience
9. AIDS
10. Vysoké riziko rekurence onemocnění ve štěpu

Vyšetření před transplantací

- hodnotíme stav P a jeho KI
- nezbytnou součástí je **imunologické vyšetření:**
  1. Velmi důležitá (ale ne nezbytně nutná) je **shoda v AB0 systému** ← protilátky se dají odstranit např. **plazmaferézou**
  2. Nezbytná je **přijatelná shoda v HLA systému**
- před transplantací se provádí též „**Křížová zkouška**" = spojíme sérum příjemce + lymfocyty dárce + komplement
  → při shodě v co možná nejvíce HLA znacích a při nízkém titru lymfocytotoxických protilátek bude **negativní**
  → vyjde-li **pozitivní**, je nezbytné **odstranit protilátky v krvi příjemce**

Výběr dárce

a) živý dárce
- nejčastěji se jedná o rodinného příslušníka
- má větší úspěšnost díky, **větší shodě v HLA** a **minimální době ischemie** štěpu
- preferuje se L ledvina, ale u žen, které plánují být těhotné P ledvina (protože těhotenská hydronefróza je častěji vpravo)
- ledvinu lze odebrat **laparoskopicky** (delší OP, kratší hospitalizace) nebo **otevřeně** – lumbotomicky, laparotomicky

b) zemřelý dárce
- osoby u kterých došlo k **mozkové smrti**
- nesmí mít **infekční onemocnění** (syfilis, hepatitida, HIV…) ani klinické či laboratorní známky **poškození ledvin**
- uplatňujeme princip předpokládaného souhlasu

čas teplé ischemie: čas od přerušení oběhu v ledvině do okamžiku perfúze konzervačním roztokem <45min
čas studené ischemie: do 10 hod.

Technika OP

Štěp se ukládá obvykle **heterotopicky do pravé jámy kyčelní.**
Cévy štěpu se anastomozují end-to-side s **ilickými tepnami** + rekonstruují se močové cesty
pooperační komplikace: **cévní** – žilní tromby, arteriální stenózy, poOP krvácení
urologické – obstrukce ureteru, pyelonefritida štěpu, únik moči z rekonstruovaných močových cest, močová píštěl

Po OP významně sledujeme **diurézu** a **vývoj kreatininu v séru**

Imunosupresivní terapie

- vzhledem k imunologickým rozdílům mezi příjemcem a dárcem je nezbytná **trvalá imunosupresivní terapie**

1. je **profylaktická indukční imunosuprese**, u níž se používají různé polyklonální a monoklonální protilátky – např. basiliximab (anti-IL-2 R)
→ v časném období po OP je nejvyšší riziko rejekce

2. je **udržovací profylaktická imunosuprese**, u níž se používá typicky **trojkombinace: KS, mykofenolátu** (či azathioprinu) a **tacrolimus** (či cyklosporinu)
→ cílem je rovněž předejít **rejekci**

(3. je **antirejekční imunosuprese,** u níž se používají typicky **vysokodávkované KS** → nepomůže-li → různé polyklonální a monoklonální protilátky
(→ cílem je **zvrátit již probíhající rejekci**)

NÚ imunosupresivní terapie:
1. **cyklosporin je NEFROTOXICKÝ** – je nezbytné monitorovat jeho hladiny
2. **tacrolismus je také nefrotoxický**
3. **azathioprin** dělá **útlum KD, hepatotoxicitu**
4. **KS** – zhoršují hojení ran, vedou k osteoporóze, Cushingově sy, DM, zhoršují AH…
5. častější maligní tu
6. oportunní infekce

Komplikace transplantace

1. Akutní tubulární nekróza – manifestuje se **přetrvávající anurií** (nebo pomalým rozvojem fce štěpu)
2. Hyperakutní rejekce (cca u 1 % P) – vzácná, ale závažná hemoragická nekróza štěpu. Vzniká u transplantací s inkompatibilitou v AB0 systému nebo u pozitivní křížové zkoušky. Vzniká do 24 hod. (většinou již na OP stole).
3. Akutní rejekce – projevuje se náhle vzniklou **oligurií, hypertenzí, subfebrilií, zvětšením štěpu, bolestí.** Vzniká do **3 měsíců**. Postihuje 30 – 60 % P.
- pro dg. rejekcí je stěžejná **perkutánní biopsie** s histopatologickým vyšetřením
4. Chronikcá rejekce – postihuje prakticky každý štěp, jedná se o **zhoršení fce štěpu**, progredující **proteinurii** a **AH**
- nastává z imunitních i neimunitních (hemodynamických) mechanismů
5. Infekce (nejčastěji do 0,5 roku) – CMV, pneumocystová pneumonie, *Listeria monocytogenes*, *Aspergillus fumigatus*
6. KVS komplikace (nejčastější pozdní komplikace a nejčastější příčina smrti) – AH, dyslipidémie, obezita
7. DM, chronické jaterní selhání, maligní tu (častěji – kvůli imunosupresi)

128. Vyšetřovací metody v revmatologii

1. Anamnéza
2. Fyzikální vyš. = GALS, distance
3. Laboratorní vyš.
- **a) KO+diff. + FW + biochemie**
- **b) sérologie -** autoAb
- **c) mikrobiologie –** infekční **vs.** neinfekční artritidy
- **d) genetické vyš.** – HLA B27

4. Zobrazovací vyš.
- **a) RTG** – ruky, páteře, SI kl., hrudníku, polykacího aktu
- **b) CT, MR**
- **c) USG** – kloubů
- **d) angiografie** – u vaskulitid
- **e) PET/CT**
- **f) kostní denzitometrie**

5. Invazivní vyš.
- **a) biopsie** – kůže a podkoží, synovie, svalů, ledvin
- **b) punkce kl. výpotku**

1. Anamnéza

- revmatické choroby jsou nezřídka choroby **systémové,** proto musí být anamnéza komplexní se širokým záběrem na prakticky všechny orgánové systémy a s důrazem na **klouby, skelet, kůži, ledviny, plíce, srdce, GIT, CNS**

NO: **1.** **detailní info o** vzniku **potížích**, lokalizaci, intenzitě, vyvolávajících či úlevových f. → **dnavý záchvat** se rozvine často **přes noc**, lokalizován na **MTP kl**. **palce nohy**, nezřídka v návaznosti na **dietní** (**alkoholovou**) **chybu** a bolest **ustupuje po NSAID**
2. pátráme po **nespecifických celkových projevech** (slabost, únava, anorexie, subfebrilie aj.)
3. při **postižení kloubů** zjišťujeme: **mono-** vs. **oligo-** vs. **poly-?**, **akutní** vs. **chronický?**, **ranní ztuhlost nad 30 min se zlepšením po rozcvičení** vs. **krátká ranní ztuhlost a bolesti zhoršující se při aktivitě?, lokalizace?, otok?, další příznaky?**

OA: **chronická onemocnění** a **AIO?** (řada z nich je asociována s revmatologickými (často AI) onemocněními): **CHRS** (SLE a naopak CHRS vede k renální ostodystrofii), **endokrinopatie** (př. **Hashimotova thyreoiditida** – AIO se sdružují, **Cushingova choroba** – možná příčina osteoporózy, **hyperPTH** – kostní defekty), **IBD** (enteropatické artritidy)**, psoriáza** (psoriatrická artritida)

RA: typicky **ankylozující spondylartritida** je silně asociována s **HLA B27** (tento haplotyp může P zdědit), RA?, psoriáza?, ostoporóza? kolagenózy? dna?

FA: **diuretika** → hyperurikémie, hypoCa^{2+} (kromě Ca šetřících = hydrochlorothiazid, indapamid, chlortalidon)
KS → Cushingů sy (měsícovitý obličej, strie, trunkální obezita, tenké končetiny, akné, býčí šíje), osteoporóza, DM, atrofie kůže a svalů, ID, adrenální insuficience (proto vysazovat pomalu), katarakta, mineralokortikoidní NÚ = AH, ↑Na^+, ↓K^+;
statiny → myopatie
NSAID → vředy
amiodaron, propafenon aj. → léky indukovaný lupus

GA: **opakované potraty** → antifosfolipidový sy
opožděné menarché/předčasná menopauza → ↑riziko osteoporózy

2. Fyzikální vyš.

- celkové vyš., vyš. kůže, vyšetření pohybového aparátu (GALS) a orientační neurologické vyš.

GALS = Gait (chůze), **A**rms (HKK), **L**egs (DKK), **S**pine (páteř)

a) Pohledem

- celkový habitus
- fyz. klouby mají ušlechtilý tvar → patologicky deformity, zduření, otoky, abnormální postavení
  - **revmatické uzly** – RA
  - **dnavé tofy** – dna
  - **kalcifikace** – sklerodermie
  - **mikrostomie, radiální sbíhání řas, maskovitý obličej** – sklerodermie
  - **motýlovitý exantém** – SLE
  - **ulnární deviace** – RA
  - **zarudnutí nad kloubem** – pomýšlím více nad infekční etiologií či krystaly indukovanou artropatii

b) Pohmatem

- **deformace** – př. kvůli osteofytům
- **fluktuace** – otok
- **Celsovy znaky** – infekce
- **krepitace** = jemné – hypertrofie synoviální membrány (RA)
- **drásoty** = hrubé – osteoartróza

- vyšetření rozsahu pohybu **aktivně** vs. **pasivně** → zapíšeme jako ROM (Range of motion – př. kyčelní kl. 20-0-140 = extenze – startovací (anatomická) pozice – flexe)

c) Vyšetření páteře

- pohledem zezadu i ze strany → hodnotíme fyziologická zakřivení + zda není skolióza → hyperlordóza/hyperkyfóza/aplanace = vyrovnání → **gibbus** = výrazné zakřivení páteře způsobené deformací těl
- palpací a poklepem hodnotíme bolestivost trnů obratlů
- vyšetřujeme pohyblivost páteře:
  - **1. Schoberova a 2. Stiborova distance** = slouží pro posouzení rozvinutí/nerozvinutí páteře
    = **Schoberův test** = vyhmátnu si trn L5 (cca na úrovní spojnic spinae iliacae posteriores superiores) udělám si 1. tečku na P → udělám si 2. tečku 10 cm nad 1. tečkou → vyzvu P k maximálnímu předklonu → nezvětší-li se vzdálenost mezi 1. a 2. tečkou o min. 4cm (tj. 14cm mezi body) = patologické
    = **Stiborův test** = to samé, ale bod č. 2 je na úrovni trnu C7 (vertebra prominens) a min. rozvinutí je o 6 cm
  - **3. Thomayerova distance** = P udělá předklon, normálně by se měl dotknout prsty země, ale tolerujeme 10cm (nad 30cm je to jasná patologie)
  - **4. Forestierova distance** = vzdálenost mezi zátylkem a zdí (fyz. 0, při hrudní hyperkyfóze > 0)
  - **5. Menelův manévr** = slouží pro odlišení toho zda bolest pochází z postižení SI kl. nebo L páteře
    = P leží na břichu → provádíme extenzi a vnitřní rotaci v kyčli (nadzdvihneme nohu) a přitom fixujeme (přitlačíme k podložce) sakrum →
    a) vyvolá-li to bolest, kterou P běžně pociťuje => sakroilitida
    b) nevyvolá-li to bolest, ale vyvoláme-li bolest, když fixujeme L páteř => vertrebrogenní původ

Diff. dg. odlišení nezánětlivého a zánětlivého postižení kloubů

	Nezánětlivé (př. atróza)	Zánětlivé (př. RA, SLE)
Kdy bolí:	po námaze/večer	ráno
Noční bolesti:	nejsou	jsou (jsou ale i u nádorů a infekcí)
Ranní ztuhlost:	max. 30 min	nad 30 min
Celkové příznaky:	nejsou	jsou

3. Laboratorní vyš.

- biochemické vyšetření krve
  - nespecifické ukazatele zánětu: FW a CRP
  - kys. močová – hyperurikémie typická pro dnavou artritidu
  - kreatinkináza a myogloin – pro určení svalového postižení
  - Ca, P, PTH, 25-hydroxyvit D3, markery kostní remodelace (ostekalcin, ALP, prokolagen)
- mikrobiologické vyšetření
  - pro dg. infekční a reaktivních artritid
  - kultivace kloubního výpotku, výtěru z tonzil a stanovení titru ASLO (antistreptolysin O)
  - sérologické testy – např. na borelie, chlamydie, yersinie a salmonely

imunologické vyš.

RA: dg. hl. klinická, **+RF** (v 1/3 negativní), **Ab proti cyklickým citrulovaným peptidům = anti-CCP**

SLE: **ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, antifosfolipidové**

Antifosfolipidový sy: **LA (Lupus Antikoagulans), antikardiolipinové, proti β2-glykoproteinu**

difuzní forma SSc: **anti-Scl-70**

limitovaná forma SSc: **anti-centromerové**

Sjögrenův sy: **anti-Ro, anti-La**

Idiopatické myozitidy: **anti-Jo1, anti-Mi2**

ANCA+ vaskulitidy: **Granulomatóza s polyangitidou** (Wegenerova granulomatóza)
mikroskopická polyangitida
Eozinofilní granilomatóza s polyangitidou (Sy Churga-Straussové)

IK+ vaskulitidy: **Henoch-Schönleinova purpura**
Kryoglobulinemická vaskulitida (postvirová)

Kdy se vyskytuje pozitivita +RF „ChRONIC“:
Ch – Chronické nemoci (plic, jater aj.)
R – RA
O – Other rheumatic diseases (SLE, Sjögrenův sy)
N – Neoplázie
I – Infekce (chronické)
C – Cryoglobulinémie

gentické vyš.

HLA B27 – ankylozující spondylitida

4. Zobrazovací vyš.

- **RTG**
  - nejčastěji RTG snímek kloubů – pro hodnocení: šířky kloubní štěrbiny, periartikulární řídnutí kostí, přítomnost kalcifikací
  - RTG páteře – k hodnocení zakřivení páteře, degenerativních nebo zánětlivých změn, kompresivních zlomenin obratlů
  - snímek SI skloubení
  - RTG lebky – např. u Pagetovy choroby, mnohočetném myelomu
  - RTTG hrudníku – sledování plicních manifestací revmatických chorob (vaskulitidy, SLE)
  - RTG oblasti paranazálních dutin
  - RTG polykacího aktu (k posouzení postižení jícnu při systémové sklerodermii)
- **CT** – viditelné hl. drobné změny (eroze, fraktury, výhřezy plotének)
- **MR** – zachytí současně kost i měkkotkáňové struktury (kloubní výstelka, chrupavka, šlachy a vazy)
- **angiografie** – k posouzení změn na cévním systému u vaskulitid
- **UZ** – hl. kloubů
- **PET/CT**

Kostní denzitometrie:

T-skóre = 1 směrodatná odchylka od průměrné hodnoty BMD v [g/cm^2] u mladých zdravých dospělých osob téhož pohlaví.

„Normální nález“: **BMD = ≥ -1 T-skóre** (tj. nejhůř -1 T-skóre)

„Osteopenie“: **BMD =** mezi **-1** až **-2,5 T-skóre**
„OSTEOPORÓZA“ **BMD = ≤ -2,5 T-skóre** (tj. -2,5 a horší (třeba -2,8))
CAVE! U dětí, **mladších osob** do 50 let a **premenopauzálních žen** hodnotíme Z-skóre = 1 SD od průměrné BMD pro téhož **věku** → je-li Z-skóre ≤ -2 SD = „významně snížená BMD vzhledem k věku“; Je-li Z-skóre lepší tzn. nad -2 = „přiměřený nález“

Invazivní vyšetření

- hl. **bioptické vyšetření**
- **punkce kloubního výpotku** – vyšetření makroskopické (množství, barva, zákal, viskozita), mikrobiologické, cytologické a biochemické
- **biopsie synovie** – při ASK
- **biopsie kůže a podkoží** – dg. metoda u chorob postihujících současně pohybový aparát a kůži
- **biopsie ledvin**

129. Systémový lupus erytematodes a antifosfolipidový syndrom

SLE

Definice

SLE je systémové AIO, při kterém dochází k tvorbě **orgánově nespecifických autoAb**, **ukládání imunokomplexů** a **dalším imunopatologickým reakcím** navozujícím postižení **RŮZNÝCH orgánů**.

„Systémový = postiženo více orgánů“ „Lupus = nemoci kůže“ „Erytematodes = začervenání kůže“

Obecná charakteristika

SLE je onemocnění, které může postihnout **téměř jakoukoliv tkáň v těle** (CNS, PNS, srdce, plíce, ledviny, GIT, kůži, sliznice, krev a KD, klouby aj.) → proto může mít velmi variabilní **KO** i **laboratorní** nález → proto je **diagnostika** složitá a značně individuální, přičemž neexistuje žádné 100% specifické dg. kritérium. Vedle diagnostiky pro SLE existuje **„diagnostická klasifikace“** (zatímco cílem **diagnostiky** je stanovení prognózy a terapie, tak cílem **diagnostické klasifikace** je vytvoření homogenní skupiny pro výzkum! NEPLÉST!) → s ohledem na to, že KO je variabilní, je i léčba variabilní podle: **aktivity, rozsahu** a **závažnosti** orgánového postižení → základem je hydroxychlorochin, někdy doplněný o KS a imunosupresiva, u refrakterního SLE sáhneme po biologické léčbě.

- pro chorobu je charakteristické střídání **remisí** a **relapsů** (tzv. „flare“ „flaring“ choroby) (tak jako třeba u RA)
- pro prognózu P má rozhodující význam postižení životně důležitých orgánů: **NS** (60 – 80 %), **ledvin (50 %), srdce**, **plic**
- problémem je také častá **akcelerovaná ateroskleróza**, proto mají tito P častější **ICHS** a často na to **umírají**

Rozdělení

- kromě SLE rozeznáváme i další nosologické jednotky, které se s SLE více či méně překrývají (sdružují):
Léky indukovaný lupus, Latentní lupus, Late-Stage lupus, Sjögrenův sy [Šegrenův sy], antifosfolipidový sy

Epidemiologie

- prevalence 20 – 30/100 000 obyvatel (relativně vzácné)
- častěji 5 – 10x jsou postiženy **ženy** (tak jako u většiny AIO př. u PBC, RA (ale ne třeba u PSC)) mladého věku (2. – 3. dekáda)

Etiologie

multifaktoriální onemocnění: **1. genetická predispozice**
2. faktory zevního prostředí – infekce viry, UV záření, léky, superantigeny= exoAg (typicky bakt. toxin), který způsobuje aktivaci velkého množství T-ly nezávisle na jejich Ag specifitě a bez nutnosti vystavení na povrch APC) aj.

Patofyziologie

- pravděpodobně na začátku je **porucha apoptózy**

postup: UV záření (nebo jiný faktor) = „trigger“ spouštějící AIO → poškodí DNA → apoptóza bb. → P s gen. predispozicemi k SLE není schopen efektivně eliminovat apoptotický materiál včetně složek buněčného jádra (DNA, histony) → APC absorbuje jaderné antigeny → vystaví je na svém povrchu → to vede k:

a) polyklonální aktivaci B-ly = diferenciace různých B-ly v různé plazmatické bb. => výsledkem jsou **polyklonální autoAb proti jaderným Ag** **= směs autoAb namířených proti různým epitopům daného/daných Ag** (monoklonální = Ab proti 1 epitopu daného Ag)

- př. **1. ANA**
2. anti-dsDNA
3. anti-Sm („anti-Smith) = vysoce specifické pro SLE
4. Antifosfolipidové Ab
- nevím co jsou ENA, jestli to není nějaká nadtřída těch anti-Sm – nutno zjistit???

→ nepřímá imunofluorescence

b) nespecifickému zvýšení tvorby Ig

c) pokles počtu i aktivity T-ly

→ důsledkem je dysbalance (dysregulace) imunitního systému vedoucí k poškození různých orgánů (ať už autoAb nebo IK nebo aktivací komplementu nebo jinými mechanismy → v orgánech vzniká zánět (př. vaskulitida)?

SLICC Klasifikační kritéria (Systemic Lupus International Collaborating Clinics = Mezinárodní skupina zabývající se výzkumem SLE)

Tab. 14.19B – SLICC klasifikační kritéria SLE (2012)

Klinická	Laboratorní
1. Akutní kožní lupus	1. ANA
2. Chronický kožní lupus	2. Anti-dsDNA
3. Ulcerace v dutině ústní nebo nosní	3. Anti-Sm
4. Nejizvící alopecie	4. Antifosfolipidové protilátky
5. Artritida	5. Snížení komplementu C3, C4, CH 50
6. Serozitida	6. Pozitivní přímý Coombsův test bez hemolytické anémie
7. Renální manifestace (proteinurie, hematurie)	
8. Neurologické postižení (křeče, psychóza, mononeuritis multiplex, myelitida, periferní či kraniální neuropatie, akutní stavy zmatenosti)	
9. Hemolytická anémie	
10. Leukopenie (≤ 4 000/mm³)	
11. Trombocytopenie (< 100 000/mm³)	

Kritéria jsou splněna při přítomnosti 4 kritérií, z nichž musí být alespoň jedno klinické a jedno imunologické.

- **nejnovější jsou ACR/EULAR** kritéria, které různě bodově hodnotí jednotlivé klinické a laboratorní parametry podle toho, jak moc jsou pro dg. SLE specifické – např. Anti-dsDNA a Anti-Sm jsou za 6b, zatímco nejizvící se alopecie nebo přetrvávající horečka nebo antifosfolipidové autoAb jsou každé jen za 2b.

Daného P klasifikujeme jako P s SLE při zisku min. 10b. (biopticky potvrzená lupusová GN je dle stupně za 8 – 10b = velmi velmi specifické kritérium)

Vstupním kritériem (abychom vůbec mohli pomýšlet na SLE) je pozitivita ANA (ty jsou u SLE vždy pozitivní, resp. musí být pozitivní)

CAVE! Klasifikační kritéria neslouží pro diagnózu, tu děláme individuálně, slouží pro vytvoření homogenního vzorku P ke studiím!

Klinický obraz

- velmi variabilní
- před ale i během manifestace lupusu někdy **nespecifické (flu-like)** příznaky (únava, subfebrilie, myalgie, artralgie, cefalea apod.)
- **počátek onemocnění může být:** perakutní / akutní / pozvolný

KŮŽE (nejčastěji; v 80 %):
1. motýlovitý exantém na tváři – typicky v úvodu onemocnění = *Akutní kožní lupus*
2. akutní papulózní exantém na obličeji, šíji či **v horní části trupu** = *Akutní kožní lupus*
3. méně často **chronický diskoidní solární exantém** (obličej, výstřih) = *Chronický kožní lupus*
→ vede k hypopigmentaci, atrofii, jizvení kůže
4. Nejizevnatá alopecie
5. Další kožní nálezy: fotosenzitivita, Raynaudův fenomén, livedo reticularis, teleangiektázie, urticaria, vaskulitida aj.

SLIZNICE (časté):
1. Nebolestivé ulcerace DÚ a **dutiny nosní**

NS (velmi časté, 60 – 80 %):
a) Psychiatrické poruchy: **kognitivní poruchy, afektivní poruchy** („p. nálady"), **organická psychóza** (bludy a hlucinace), **zmatenost**
b) Neurologické poruchy:

b1) poruchy CNS: **cefalea** až těžká migréna **„Lupus headache“, CMP, epilepsie, chorea, aseptická meningit.**

b2) poruchy PNS: motorická/senzitivní **polyneuropatie, mononeuritida**

- u části nemocných je dokonce postižení NS 1. projevem SLE

KLOUBY (velmi časté): 1. akutní či chronická **monoartritida** či **oligoartritida** či **polyartritida**
→ výsledkem chron. artritidy mohou být kloubní **deformity** (př. ***Jaccoudova artropatie*** ruky) a **nestability** (př. kolene) ← ale na rozdíl od RA to nevzniká
v důsledku destrukce kloubních tkání ← např. u té Jacoudovy a. dochází k zánětu kloubního pouzdra → fibrotické zatažení způsobí ulnární deviaci a subluxaci v MCP

LEDVINY (téměř 50 %): **1. Lupusová GN:** proteinurie>0,5g/24hod., hematurie event. válce v moči, ↓GF
- má různé histopatologické typy → podle daného typu se odvíjí prognóza
- závažnost od **asymptomatické mikrohematurie - nefrotický sy - renální insuficienci**

PLÍCE (poměrně často)
1. hl. pleuritida (cca 50 % P) ← dobře odpovídá na KS a imunosupresiva
2. méně často, ale závažnější **pneumonitida = kašel, dušnost, horečky,** vzácně se smrtící alveolární hemoragií
3. někdy diagnostikujeme **primární PH** = negativní prognostický faktor

SRDCE (časté):
1. hl perikarditida (cca 50 % P)
2. méně často **myokarditida**
3. často **chlopenní vady**
3. vzácně ***Liebmann-Sacksova*** *nebakteriální* ***endokarditida***

GIT (málo): - bolesti břicha, nauzea a vomitus, anorexie, mezenteriální vaskulitida, pankreatitida, AI hepatitida, lupusová enteritida

KREV A KRVETVORBA:
1. Hemolytická anémie = anemický sy
2. Leukopenie 4 x 10^{12}/l leu a méně = časté infekce
3. Trombocytopenie 100 x 10^{9}/l trombocytů a méně = krvácivé projevy (pod 50)

SEKUNDÁRNÍ ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDROM

ANTIFOSFOLIPIDOVÝ SYNDROM

= **hyperkoagulační** porucha způsobená tvorbou autoAb proti **fosfolipidům** (některé koagulační f. je obsahují)
Definice: APS je definován jako kombinace klinického projevu (TEN či potrat/předčasný porod) + perzistující pozitivita antifosfolipidových Ab. Samostatná pozitivita protilátek nerovná se antifosfolipidový syndrom!!!
- jedná se o jednu z **nejčastějších získaných trombofilií**

Dělení dle příčiny: **a) primární** = neznámá příčina
b) sekundární = důsledek jiného onemocnění – nejčastěji **SLE** a jiné kolagenózy, ale i paraneoplastický

KO:
1. TEN (60 %)
2. iCMP (30 %)
3. arteriální trombóza (10 %)
4. POTRATY nebo **PŘEDČASNÉ PORODY**
5. vzácně katastrofický antifosfolipidový sy = mnohočetné tromby s MODS = asi de facto příčina DIC

Dg.: Např. u ženy s opakovanými potraty nebo s dg. SLE vyšetříme: **LA „Lupus Antikoagulans“ protilátky**
antikardiolipinové protilátky
(protilátky proti β2-glykoproteinu)
→ takovou těhotnou ženu profylakticky zajišťujeme LMWH s.c. + 100mg ASA p.o.

Diagnostika SLE

- je velmi individuální, neexistují dg. kritéria (pouze klasifikační kritéria) → proto dg. může být i časem přehodnocena
- anamnéza, fyzikální vyš., laboratoř, USG, biopsie (ledvin)

Laboratoř: ↑FW, ale normální CRP (naopak vzestup CRP = možná infekce), KO – anemie, leukopenie,

trombopenie ← např. kvůli tomu, že se proti všem těm složkám tvoří autoAb + vyšetříme moč. biochemicky a na sediment + hypergamaglobulinémie + C3 a C4 složka komplementu + Coombsův t.
ANA – nejsou specifické, ale jsou přítomny prakticky vždy! Negativita prakticky vylučuje dg. SLE?
anti-dsDNA a **Anti-Sm** jsou specifické pro SLE
někdy **antifosfolipidové Ab** (antikardiolipinové, lupus antiokagulans, proti β2-glykoproteinu)
celá řada dalších autoAb

- pro dg. lupusové GN → biopsie s histopatologickým rozdělením

Terapie

- multidisciplinární (revmatolog, dermatolog, nefrolog, pneumolog aj.)
- liší se dle aktivity choroby a dle postižených orgánů
- cílem je dosažení dlouhodobé remise, ideálně s co nejnižší dávkou KS (KS jsou „dvojsečná zbraň" = na jedné straně nejúčinější protizánětlivé léky jaké máme a na druhé straně léky s pestrou škálou NÚ) → při vzplanutí (flare) choroby → zvyšujeme dávku KS/imunosupresiv nebo měníme/přidáváme terapii
- pro neurolupus a pro lupusovou GF existují léčebné protokoly

1. Nefarmakologická opatření

- vyhýbat se slunci, nadměrné fyzické aktivitě, strava, očkování

2. Lehčí forma = kůže, klouby, lehčí hematologické patologie

LV: antimalarika (hydroxychlorochin – NÚ: retinopatie**)** (antimalarika jsou dnes základem!) + event. **KS**
u artritid, kožních projevů a serositid se osvědčil: **metotrexát**
bolest kloubů: NSA, analgetika

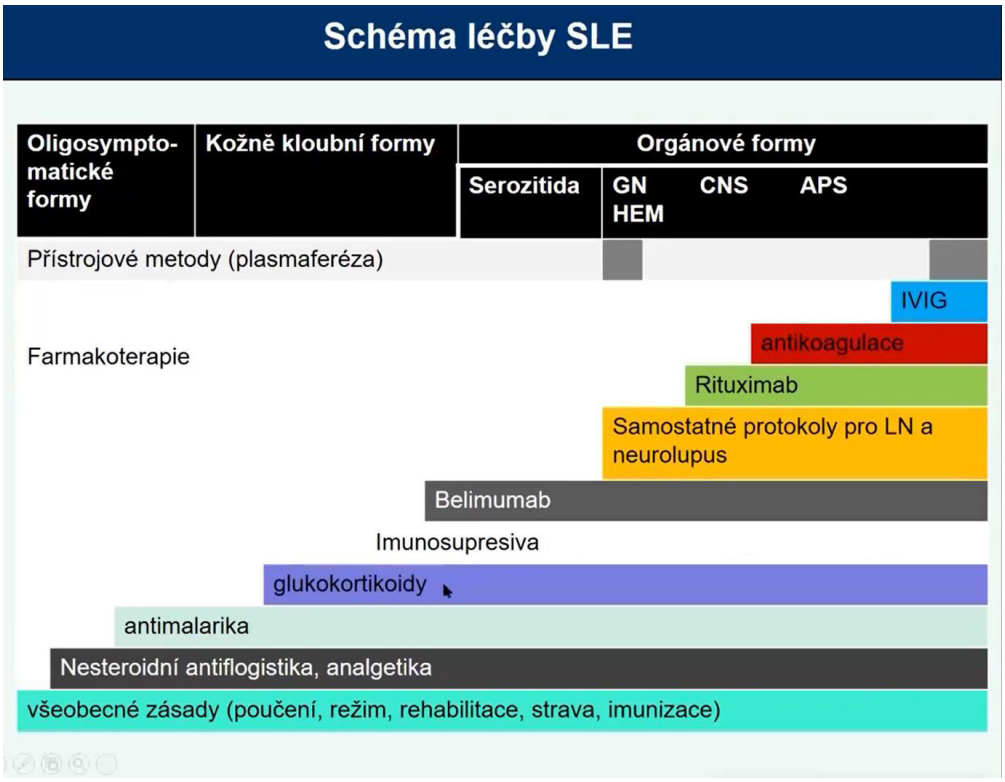
3. Těžší forma = postižení ledvin, plic, srdce atd…

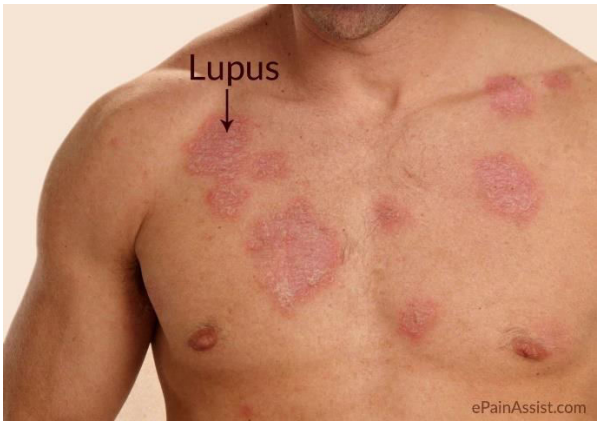
LV: hydroxychlorochin + střední až vysoké dávky **KS + imunosupresiva** (azathioprin, cyklofosfamid, cyklosporin A, mykofenolát mofetil) → u refrakterních případů → **biologická terapie (belimumab** = Ab proti B-ly; **rituximab (off-label)** = anti-CD20)

NÚ KS: ↑infekce, steroidní diabetes, osteoporóza, hypertenze, vřed, Cushingův sy, psychické změny
NÚ imunosupresiv: hepatotoxicita, hematotoxicita, nefrotoxicita, onkogenita, **oportunní infekce**

Antifosfolipidový sy

LV: antikoagulancia





diskoidní lupus

130. Systémová sklerodermie, Sjögrenův syndrom

Systémová sklerodermie

Definice

Systémová sklerodermie je **systémové AIO**, které řadíme do skupiny **kolagenóz**, což jsou choroby projevující se **generalizovaným postižením pojiva** ale také **vnitřních orgánů**.
Mezi další kolagenózy řadíme: (Sjögrenův sy), SLE, Polymyositidu a Dermatomyositidu, Sharpův sy.

SSc se projevuje generalizovanou fibrotizací zprvu **kůže** a **pohybového systému**, později též **vnitřních orgánů.**

Epidemiologie

- prevalence až 25/100 tis. (cca jako u SLE), ale incidence jen do 20/10 mil. za rok
- 3x častěji postiženy mladé **ženy** (většina revmatologických chorob (ne m. Bechtěrev) je častější u žen; u SLE dokonce 5 – 10x častěji)

Etiologie

Etiologie je neznámá. Tak jako u jiných AIO se i zde uplatňují genetické predispozice a faktory zevního prostředí.

Patofyziologie

- v patofyziologii tohoto onemocnění se uplatňují 3 složky:
    1. **AI protilátkové** i **buněčné** imunopatologické mechanismy (autoAb a zánět) (tady hrajou roli **T-ly** a **B-ly**)
    2. **Fibrotizace = nadměrná tvorba a ukládání kolagenu** (tady hrajou roli **fibroblasty** a **fibrocyty**)
    3. **Vasospasticita a vaskulopatie** (tady hrajou roli **endotelové** bb. cév)

Rozdělení – DŮLEŽITÉ!

Systémová sklerodermie = JE AIO
ta se dělí podle rozsahu postižení (kůže):
A) Difúzní kožní SSc (dcSSc) (MÉNĚ častá) = časné postižení vnitřních orgánů, kůže postižena na trupu, končetinách i obličeji, progresivní průběh :(
B) Limitovaná kožní SSc (lcSSc) = menší a pozdější (např. až po 10 – 20 letech od projevů na kůži) postižení vnitřních orgánů, kůže postižena zprvu jen na **prstech**, **rukou** a **obličeji** a až později střed těla, méně progresivní průběh (KO charakterizován hl. dlouhotrvajícím Raynaudovým fenoménem a mírnější kožní postižení)

U lcSSc se pro popis symptomů historicky používá termín **CREST sy:**
- **C – Calcification** = kalcifikace podkoží
- **R – Raynadův fenomén** = vazoneuróza nějčastěji prstů rukou
- **E – Esophageal dysmotility** = porucha motility jícnu
- **S – Sclerodaktylie** = ztuhnutí kůže prstů na rukou „drápovitá ruka“
- **T – Teleangiektázie** = rozšíření kapilár patrné jako „červené nitky“
- CREST sy však může provázet i dcSSc

Lokalizovaná sklerodermie = NENÍ AIO, je to kožní choroba!
A) Morfea
B) Lineární forma

Překryvné syndromy
- tato choroba se někdy překrývá s **SLE** či **dermatomyozitidou**

Klinický obraz

Někdy jsme schopni poznat sklerodermii na první pohled – lidé mají „maskovitý obličej + periorální radiální rýhování + mikrostomie + zobákovitý nos“ = tzv. „**facies sclerodermica**“

Na počátku onemocnění bývá nejčastěji: **Raynaudův fenomén** (chladné, bílé-modrofialové-červené konečky prstů, uší, nosu) + **krepitace šlach při pohybu** + **myalgie, artralgie, únava**

Další projevy – seřazeno dle četnosti
1. RAYNAUDŮ FENOMÉN (96 %) → ischemizace vede ke vzniku ulcerací na prstech až gangrén

2. KŮŽE (téměř vždy): - zprvu prosáklá poté **tuhá**, sklerotická, atrofická → sklerodaktylie → obraz „**drápovité ruky**“
- **„facies sklerodermica“ =** maskovitý obličej + periorální radiální rýhování + mikrostomie)
- nehojící se **ulcerace** na bříškách prstů a dorsu ruky

3. GIT (90 %)**:** - **dysmotilita jícnu** (dyfagie, reflux, pyróza, striktury)
- méně střevo (ileus, křeče, průjmy), sfinkter (inkontinence) a vzácně žaludek (malabsorbce)

3. MUSKULOSKELETÁL (75 %): **- akroosteolýza** → resorpce kosti dist. phalangů (takové kratší jsou ty prsty)
- **krepitace šlach** (hrubý šelest)
- **artralgie, ranní ztuhlost, svalová slabost** (kvůli atrofii a fibróze – možný překryv s myozitis)

4. PLÍCE (50 %) = NEJČASTĚJŠÍ PŘÍČINA SMRTI: - **intersticiální plicní proces** (spějící do fibrózy plic) = dušnost, suchý kašel, krepitus nad plicními bazemi
(15 %) PAH = dušnost, únava, bolest na hrudi → PSS
(vzácně) spontánní PNO, pleuritida

5. SRDCE (30 %): - většinou se to nemanifestuje, i když fibróza myokardu, myokarditida, perikarditida bývá často, někdy arytmie

6. LEDVINY (10 %) = PROGNOSTICKY NEPŘÍZNIVÉ: **- rychle progredující renální selhání s normotenzí**
- HYPERTENZNÍ RENÁLNÍ KRIZE = NEJZÁVAŽNĚJŠÍ, VZÁCNÉ díky iACE
- postižení ledviny je na podkladě vaskulopatie (↳ nitrobrana ↑ GK)

7. NS (vzácně)

- pro limitovanou formu je typický CREST sy

Klasifikační kritéria

Tak jako u SLE, tak i u sklerodermie máme klasifikační kritéria, kdy jsou různě obodovány různé klinické projevy (např. Raynaudův fenomén za 3b) a laboratorní parametry (autoAb typické pro sklerodermii max. za 3b). Klasifikační kritéria, ale neslouží pro diagnostiku, slouží spíše pro vytvoření homogenního vzorku pacientů pro studie → výsledkem těchto studií pak může být např. to, že P s x počtem bodů má takovou prognózu, P s y počtem bodů léčíme tímto atd…

Diagnostika

Mezi 3 red flags, kdy na SSc musíme pomýšlet patří: Raynaudův fenomén, oteklé prsty a +ANA → takového P vyšetříme kapilaroskopicky a stanovíme specifické protilátky pro SSc →

- Raynaudův fenomén je sice přítomen prakticky vždy, ale může mít i jiné příčiny (kuřáci, vaskulitidy, nemoc z povolání, kryoglobulinémie, hypothyreóza, léky, jiné kolagenózy) u těch kolagenóz se ale vyskytuje náhle

Laboratoř: většinou +ANA (ale ty jsou pozitivní i u jiných kolagenóz – např. u SLE)
pro difuzní SSc jsou SPECIFICKÉ: **anti-Scl-70** autoAb
pro limitovanou SSc jsou SPECIFICKÉ: **anti-centromerové** autoAb

RTG a HRCT plic → prokážou intersticiální plicní proces (fibrózu plic)
RTG polykacího aktu → prokáže dysmotilitu jícnu
ECHO → provádíme pravidelně pro zachycení PAH
Kapilaroskopie nehtového lůžka → pokud si nejsme ještě jistí dg., protože se jedná o začátek choroby provedeme kapilaroskopii → abnormální nález svědčí pro to, že se SSc u daného P rozvine

Terapie

- neexistuje kauzální léčba → léčíme jednotlivé symptomy/komplikace:

Prednison, event. **imunosupresiva**

Raynaudův fenomén: ruce v teple, nekouřit, BCC či sartany
Dysmotilita jícnu a **GITu:** prokinetika + PPI + často ATB, protože při obleněné peristaltice přerůstá bakt. flora

Plicní intersticiální proces: cyklofosfamid → slibně se jeví nintedanib (inhibitory tyrosin-kináz)
PAH: NYHA II: bosentan/ambrisentan = antagonista endotelinového R, sildenafil/tadalafil = iPDE5
NYHA III: předchozí + inhalačně iloprost
NYHA IV: epoprostenol kontinuálně inf. + transplantace plic
Renální hypertenzní krize: iACE

Sjögrenův sy [Šegrenův sy]

Definice

Sjögrenův sy je chronické zánětlivé AIO charakterizované **lymfocytární infiltrací exokrinních žláz** → především slinných a slzných → proto se typicky manifestuje **suchostí sliznic** (xerostomií, sucho v nose, v DC, ve vagině) a **xeroftalmií**

2 Formy: **1. Primární** (časté)
2. Sekundární = doprovází jiné AIO – typicky **RA** a **SLE**, dále SSc a polymyozitidu, PBC + **virové infekce** (HIV, HCV, EBV)

Epidemiologie

- nejčastěji u **žen** středního věku

Etiologie

- genetické predispozice (v HLA systému) + faktory zevního prostředí (virové infekce)

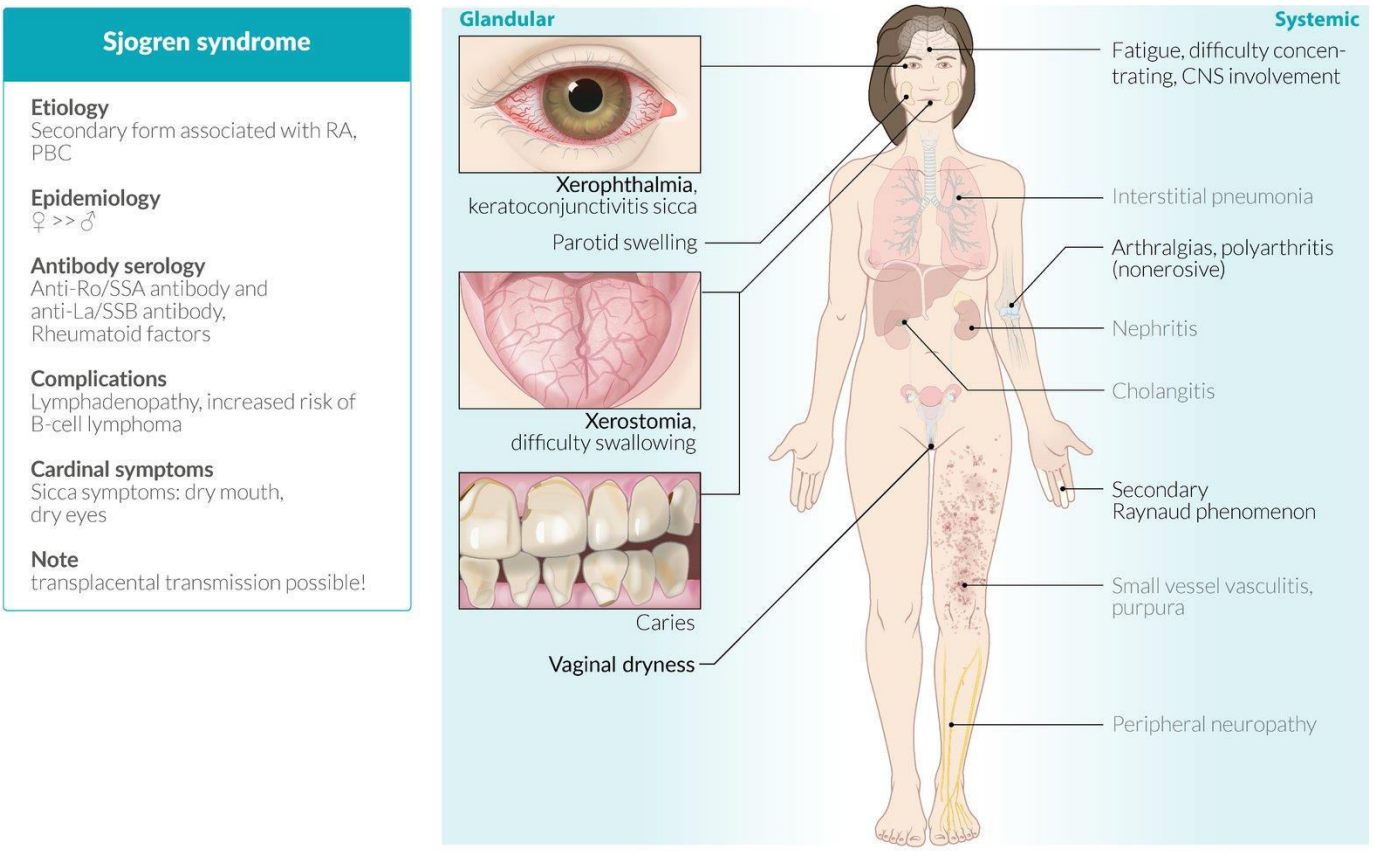
Patofyziologie

1. T-ly infiltrují exokrinní žl. a destruují jejich bb.
2. B-ly produkují autoAb (anti-Ro, anti-La, RF)

Klinický obraz

hl. suchostí sliznic (xerostomií, sucho v nose, v DC, ve vagině) a **xeroftalmií** → P si musí zvlhčovat ústa i v noci, ↑kazivost zubů

často: **zvětšené příušní žl., artralgie kvůli polyartritidě, výrazná únavnost**
někdy extraglandulární projevy: myalgie, lymfadenopatie, ↑TT, periferní neuropatie, intersticiální plicní onemocnění, intersticiální nefritida, Raynaudův fenomén



Komplikace

↑ riziko B-buněčných non-Hodgkinských lymfomů
intersticiální plicní proces u 30 % P

Diagnostická kritéria – zjednodušeně (podrobně viz str. 689)

1. **Xeroftalmie** s nutností umělých slz 3x denně; patol. nález u Schrimerova testu (do dolního spojivkového vaku dáme filtrační papírky na 5 min a hodnotíme délku zvlhlého papírku)
2. **Xerostomie**; tvorba slin ≤ 1,5ml/15min, pocit otoku slinných žl., patol. scintigrafie nebo sialografie slinných žl.
3. **Lymfocytární infiltrát v biopsii slinné žl.**
4. **anti-Ro** a **anti-La** autoAb

Sicca syndrom = kombinace **xerostomie** a **xeroftalmie**

Diff. dg.

Vyloučit stavy s radioterapií hlavy a krku, GvHD, parasympatolytika, sarkoidóza aj.

Terapie

Xerostomie: péče o chrup, parasympatomimetika – pilokarpin, lokální imunosupresiva, celková terapie v těžkých stavech
Xeroftalmie: umělé slzy
- někdy hydroxychlorochin, KS, imunosupresiva, rituximab

131. Vaskulitidy malých cév

Definice systémových vaskulitid

Systémové vaskulitidy jsou zánětlivá onemocnění cévní stěny vedoucí k poruše perfuze tkání a k poruše integrity cév.

Systémové vaskulitidy jsou heterogenní, neinfekční, vesměs imunopatologicky podmíněná zánětlivá onemocnění cévní stěny spjaté s: a) **poruchou integrity**
b) **proliferací** podmiňující **zúžení** až **uzávěr** cév vedoucí k poruše **perfuze** tkání a orgánů.

Obecná charakteristika systémových vaskulitid

- vaskulitidy mohou být jako **samostatná onemocnění** nebo mohou **komplikovat systémová onemocnění pojiva** – př. RA, SLE či Sjögrenův sy
- jedná se o relativně vzácná onemocnění, diagnostika je často nelehká a pozdní (i kvůli tomu, že se na ně nemyslí)

Klasifikace vaskulitid podle kalibru cév

A) VASKULITIDY VELKÝCH TEPEN = postihují **aortu a její větve**
1. Takayasuova arteritida
2. Obrovskobuněčná arteritida

B) VASKULITIDY STŘEDNÍCH TEPEN = postihují i malé tepny, ale nepostihují arterioly-kapiláry-venuly
1. Polyarteritis nodosa
2. Kawasakiho ch. (děti do 5 let.; 1. horečka 5 dní 2. bilat. konjunktivits, 3. exantém 4. změny rtů a jazyka 5. ↑LU 6. erytém dlaní a plosek | riziko KVS komp.; IVIG a ASA)

C) VASKULITIDY MALÝCH TEPEN = mohou postihnout i střední tepny, ale char. je postižení **arteriol-kapilár-venul**
1. Mikroskopická polyangitida }
2. Granulomatóza s polyangitidou = Wegenerova granulomatóza } **ANCA + TYTO HL. UMĚT!!!**
3. Eosinofilní granulomatóza s polyangitidou = Sy Churga-Strausové }
4. Henoch-Schönleinova purpura }
5. Kryoglobulinemická vaskultida } **Imunokomplexové** (většinou **ANCA -)**
6. Lupusová nebo revmatoidní vaskulitida }
7. Jiná imunokomplexová vaskulitida
aj. (kožní leukocytoklastická vaskulitida)

Klasifikace podle etiologie a patogeneze

1. Primární = nejasná etiopatogeneze; céva musí být primárně postižena
a) většinou protilátkové – př. ANCA + → ANCA stimulují neutrofily k produkci ROS a sekreci lysozomálních enzymů → poškození tkání
2. Sekundární = provází jiné onemocnění
b) většinou imunokomplexová = ukládání IK do cévy = hypersenzitivní reakce 3. typu (Henoch-Schönleinova je IK, ale je primární)
př. paraneoplázie, polékové, postradiační, posttransplantační, drogy, infekční vaskulitidy, SLE/RA a jiná systémová AIO?

Obecný klinický obraz

celkové příznaky (horečka, anorexie, ↓hm., únava, artralgie, myalgie, pocení, anémie) **+ příznaky z ischemie daných tkání** (kůže, CNS, KVS, plíce, ledviny, sítnice, klouby…)

Obecná diagnostika

1. Klinický obraz
2. Laboratoř (↑FW, ↑CRP, +ANCA nebo -ANCA, ↑gamaglobulinů a ↓C3 a C4 složky komplementu, průkaz různých autoAb, postižení ledvin = ↑urea a kreatinin a ↓GF, event. hematurie)
3. Biopsie cévy/orgánu s histologickým a imunohistochemickým vyš. = DEFINITIVNÍ DG.
4. CT/MR angiografie (někdy SPECT, PET/CT)

Obecná terapie

často takto: **1. indukční terapie: vysokodávkované KS** nebo **KS + imunosupresiva** → poté **2. udržovací dávky KS** tzn. třeba 5 – 10 mg Prednisonu
KS, imunosupresiva, biologická terapie (rituximab), jiná léčba = plazmaferéza, IVIG, Cotrimoxazol (u Good-Pasteurova sy, WG), dialýza, PTA, bypassy atd…

ANCA asociované vaskulitidy (ANCA +)

ANCA = Anti Neutrophill Cytoplasma Antibodies

- nejvýznamnější jsou ANCA proti MPO = Myeloperoxidáze a PR3 = Proteináze 3, ale ANCA jsou namířené proti celé řadě dalších Ag (př. laktoferin, elastáza, karepsin, lysotym…)
- provedením **přímé imunofluorescence** (**bioptický vzorek** se inkubuje s laboratorní Ab konjugovanou s fluoresceinem) rozdělíme ANCA na: p-ANCA = perinukleární
  c-ANCA = cytoplazmatické
  a-ANCA = atypické
- **nepřímá imunofluorescence** (= protilátky ze **séra** necháme navázat na antigenní substrát a na ně ve druhém kroku navážeme laboratorní protiláky (Ig) konjugované s fluoresceinem)

1. Granulomatóza s polyangitidou = Wegenerova granulomatóza

Obecná charakteristika

WG je systémová nekrotizující granulomatózní vaskulitida malých a středních cév neznámé etiologie charakterizovaná:

1. **vaskulitidou HCD a DCD**
2. **nekrotizující glomerulonefritidou**
3. dále **celkovými příznaky** a příznaky z **postižení dalších orgánů (oči, GIT, PNS, muskuloskeletál, srdce aj.)**

Epidemiologie

- o něco málo častěji muži, pouze u bílé rasy
- středního věku (45 – 55 let)

Etiopatogeneze

Nejasná, ale můžeš říct např. to, že ANCA stimulují neutrofily k produkci ROS a sekreci lysozomálních enzymů

Klinický obraz

HCD (v 90 % postiženy): - chronická **rýma**, chronická **sinusitida**, **epistaxe**, ulcerace a krusty až **destrukce nosních chrupavek** → perforace nosního septa či vznik **sedlovitého nosu**
- často recidivující laryngitidy, otitidy

DCD (plíce) (v 90 % postiženy): - **kašel**, **dušnost**, **bolest** na hrudi, **hemoptýza** až život ohrožující (kvůli intraalveolárnímu krvácení)

LEDVINY (často, ale ne na počátku): - zprvu **mikrohematurií** a **malá proteinurie** → někdy během týdnů až **ledvinné selhání s nutností dialýzy** (na podkladě **nekrotizující GN**; je to jedna z ANCA+ paucimunních **RPGN** = Rychle Progredujících GN)

CELKOVÉ PŘÍZNAKY: - myalgie, artralgie, únava, ↓hm., teploty
DALŠÍ ORGÁNOVÉ PROJEVY: - často **periferní neuropatie**, konjunktivitda, episkleritida, **granulom orbity** → unilat. exoftalmus; méně GIT potíže

Diagnostika

- tak jako u většiny vaskulitid, tak i u WG vypracovala *American College of Rheumatology* klasifikační kritéria (což sice není to samé jako dg. kritéria, ale v Českovi se to stejně zaměňuje) 2 ze 4 kritérií:

1. Zánět dutiny nosní či DÚ
2. Nález na RTG (uzly, infiltráty, dutiny)
3. Močový sediment (mikrohematurie nebo ery válce)
4. Biopsie (granulomatózní zánět perivaskulárně)

Diagnostika DAH:
typický klinický obraz
průkaz ANCA (nejčastěji cANCA, méně pANCA), **↑FW a ↑CRP**
RTG/HRCT (u difuzní alveolární hemoragie – difuzní infiltráty)
BAL (hemoragický BALT a **siderofágy!**)
plicní biopsie (granulomy s nekrózou a vaskulární změny)
+ u této choroby mě budou zajímat **renální fce +** event. **biopsie ledvin**

Anamnéza (nástup plíživý, někdy ale i fulminantní), **fyzikální vyš**.
Laboratoř (↑FW, ↑CRP, ↑leu, anémie normocytární normochromní nebo mikrocytární hypochromní (při opakovaném krvácení), **+ANCA (v 90 %)** zejména **c-ANCA!)**
RTG plic – uzly, **infiltráty** nebo **dutiny**
Biopsie DC a **Ledvin!** → granulomy a nekrózy v DC a **fokálně-segmentální nekrotizující GN** se **srpky**

Terapie

KS + imunosupresiva + rituximab (anti-CD20) + profylaxe **cotrimoxazolem** → u refrakterní formy až **plazmaferéza**;

Prognóza

- i když se přežívání od zavedení imunosupresivní terapie značně zlepšilo, 5leté přežití je cca 60 %

2. Mikroskopická polyangitida

= také nekrotizující vaskulitida s **fokálně-segmentální nekrotizující GN,** ALE BEZ GRANULOMŮ V DC!!!
→ v popředí KO je **postižení ledvin** zprvu s mikrohematurií a drobnou proteinurií, později s renální insuficiencí s různě rychlou progresí (týdny až měsíce) do renálního selhání = také jedna z ANCA+ pauciimunních RPGN
Dále purpura, myalgie, artralgie, periferní neuropatie, krvácení do GIT
- odlišení od WG je často nejisté, ale u mikroskopické polyangitidy bývají častěji **+ p-ANCA**
- T je shodná tzn. **indukční T: KS + cyklofosfamid → udržovací T: KS + azathioprin**

3. Eozinofilní granulomatóza s polyangitidou = Syndrom Churga-Straussové

Definice

= také systémová chronická granulomatózní ANCA+ **nekrotizující vaskulitida** malých a středních cév s **eozinofilií**
- také nejasná etiologie
- také častěji postiženi **muži**
- **charakterizována:** **1. alergickými projevy** včetně **AB**
2. eozinofilií v krvi i ve tkáních
3. později **systémovou vaskulitidou** s postižením **HCD, DCD, kůže, PNS, srdce, ledvin**

Klinický obraz

- **má 3 stádia:** **1. alergické projevy** – alergická rhinitis s nosními polypy, AB ← toto stádium i 10 let
2. eozinofilie v krvi i tkáni – hl. s postižením plic (eozinofilní plicní infiltráty, výpotek s eozinofilií)
3. systémová vaskulitida – s postižením **plic** (masivní plicní infiltráty), **ledvin** (zase mikrohematurie a malá proteinurie → ledvinné selhání málokdy), **PNS** (periferní neuropatie), **srdce**, **celkové** (↓hm.)

Diagnostika

- opět existují klasifikační kritéria viz str. 701
Laboratoř: **průkaz ANCA** (většinou pANCA, méně cANCA), **eozinofilie**, ↑IgE, ↑FW, **biopsie** (tkáňová eozinofilie, nekrotizující vaskulitida a nekrotizující granulomy)

Terapie

LV1: KS → nestačí-li → přidáme cyklofosfamid

Imunokomplexové vaskulitidy

4. Henoch-Schönleinova purpura

Základní charakteristika

= Primární vaskulitida, většinou **ANCA negativní** (u malé části P byly nalezeny ANCA Ab), **imunokomplexová** (imunofluorescenčně nacházíme ve stěně cév a v glomerulech depozita IgA imunokomplexů), postihující **malý a střední** kalibr cév, **bez granulomů**
- typicky postihuje **předškolní a mladší školní děti** a **mladé osoby,** 2x častěji chlapce
- typicky vzniká po **předchozí infekci HCD**, u některých P **polékově** (jinak je však etiologie neznámá)

Klinický obraz

(TYPICKY) **1. Hmatná nesvědivá purpura** nad **kotníky, extenzorovými plochami DKK** a na **hýždích**
- může být i na HKK

→ během 14 dnů dochází ke **zploštění, změně barvy** (z rudé na hnědou až žlutavou) a později **úplnému vymizení** (ale současně se mohou objevit i nové léze)

(VĚTŠINOU) **2. Kožní angioedém**

(V AKUTNÍM STÁDIU): **3. Prudké kolikovité bolesti břicha** až do obrazu NPB + **artralgie** hl. hlezenních a kolenních kl.
- přestože jsou artralgie dramatické, nejsou způsobeny artritidou, nýbrž periartikulárním otokem měkkých tkání
- častý je nález OK (okultního krvácení)

(NĚKDY) **4. urtikarie, petechie, ekchymózy**

Dle wikiskript nastane u 1/3 P **postižení ledvin**, které se projeví: **5. Hematurií, proteinurií**, někdy **postižením renálních fcí** (akutní/chronická GN), vzácně až do nefrotického sy

Prognóza

- je obecně **příznivá** (většinou ani nevyžaduje terapii) a odvíjí se zejména od **postižení ledvin**
- onemocnění většinou vymizí bez následků, ale až u 50 % dětí dojde k **relapsu purpury**

Diagnostika

1. Anamnéza (předchozí infekt HCD!)

2. Fyzikální vyšetření (hmatná nesvědivá purpura nad extenzory DKK a na hýždích + bolest břicha + artralgie)

3. Laboratoř (pouze podpůrný význam)**:** **↑FW, ↑CRP, přetrvávající zvýšení hladiny IgA**, urea a kreatinin? nutno vyloučit **trombocytopenii** a **koagulační poruchy** (PT, aPTT)

4. Biopsie ledvin (nezbytná pro jasnou dg. u závažnějších průběhů) a **biopsie kůže**
- nacházíme **mezangioproliferativní GN** s **depozity IgA1** a **komplementu** (depozita i v kůži, kde není purpura)

Terapie

- vyloženě **symptomatická** (analgetická), klidový režim
- u **vážného průběhu** s **břišními příznaky** podáváme **KS** (kvůli antiedematóznímu efektu), abychom zabránili **invaginaci střev (intususcepci)** edémem

5. Kryoglobulinemická

- cirkulující kryoglobuliny mohou vznikat např. po infekci viry HAV, HBV, HCV, CMV, E-B či po bakt. infekci, ale mohou provázet i lymfomy, MM, SLE a RA a jiná AIO

kryoglobuliny jsou bílk., které jsou při normální teplotě (37°C a víc) rozpustné, ale při nízké teplotě se začnou shlukovat → působí uzávěry cév v akrálních partiích zejména v zimě

- projevuje se to Raynaudovým fenoménem, purpurou, akrální ulcerací prstů, KG nefropatií, artritidou

Dg.: průkaz kryoglobulinů v krvi, biopsie

T: KS, rituximab, T základního onemocnění!

132. Vaskulitidy velkých cév

Definice systémových vaskulitid

Systémové vaskulitidy jsou zánětlivá onemocnění cévní stěny vedoucí k poruše perfuze tkání a k poruše integrity cév.

Systémové vaskulitidy jsou heterogenní, neinfekční, vesměs imunopatologicky podmíněná zánětlivá onemocnění cévní stěny spjaté s: a) **poruchou integrity**
b) **proliferací** podmiňující **zúžení** až **uzávěr** cév vedoucí k poruše **perfuze** tkání a orgánů.

Obecná charakteristika systémových vaskulitid

- vaskulitidy mohou být jako **samostatná onemocnění** nebo mohou **komplikovat systémová onemocnění pojiva** – př. SLE, RA či Sjögrenův sy
- jedná se o relativně vzácná onemocnění, diagnostika je často nelehká a pozdní (i kvůli tomu, že se na ně nemyslí)

Klasifikace vaskulitid podle kalibru cév

A) VASKULITIDY VELKÝCH TEPEN = postihují **aortu a její větve** **(TYTO 2 BUDOU CHTÍT URČITĚ SLYŠET dle semináře)**

1. Takayasuova arteritida

2. Obrovskobuněčná arteritida

B) VASKULITIDY STŘEDNÍCH TEPEN = postihují i malé tepny, ale nepostihují arterioly-kapiláry-venuly

1. Polyarteritis nodosa

2. Kawasakiho ch. (děti do 5 let.; 1. horečka 5 dní 2. bilat. konjunktivits, 3. exantém 4. změny rtů a jazyka 5. ↑LU 6. erytém dlaní a plosek | riziko KVS komp.; IVIG a ASA)

C) VASKULITIDY MALÝCH TEPEN = mohou postihnout i střední tepny, ale char. je postižení **arteriol-kapilár-venul**

1. Mikroskopická polyangitida }
2. Granulomatóza s polyangitidou = Wegenerova granulomatóza } ANCA +
3. Eosinofilní granulomatóza s polyangitidou = Sy Churga-Strausové }
4. Henoch-Schönleinova purpura }
5. Kryoglobulinemická vaskultida } imunokomplexové (většinou ANCA -)
6. Lupusová nebo revmatoidní vaskulitida }
7. Jiná imunokomplexová vaskulitida

aj. (kožní leukocytoklastická vaskulitida)

Klasifikace podle etiologie

1. Primární (nejasná etiopatogeneze) = většinou AIO:
př. ANCA + → ANCA stimulují neutrofily k produkci ROS a sekreci lysozomálních enzymů → poškození tkání

2. Sekundární = důsledek/provází jiného onemocnění
př. paraneoplázie, polékové, postradiační, posttransplantační, drogy, infekční vaskulitidy, SLE/RA a jiná systémová AIO?

Obecný klinický obraz

celkové příznaky (horečka, nechutenství, ↓hm., únava, artralgie, myalgie, pocení, anémie) **+ příznaky z ischemie daných tkání** (kůže, CNS, KVS, plíce, ledviny, sítnice, klouby…)

Obecná diagnostika

1. KO

2. Laboratoř (↑FW, ↑CRP, +ANCA nebo -ANCA, ↑gamaglobulinů a ↓C3 a C4 složky komplementu, průkaz různých autoAb, postižení ledvin = ↑urea a kreatinin a ↓GF, event. hematurie)

3. CT/MR angiografie – DŮLEŽITÉ PRO DG. VASKULITID VELKÝCH TEPEN!!! (někdy SPECT, PET/CT)

4. Biopsie cévy/orgánu s histologickým a imunohistochemickým vyš. = DEFINITIVNÍ DG.

Obecná terapie

KS zprvu ve vyšších dávkách → poté snižujeme → udržujeme ideálně na nízké dávce = 5 – 10 mg Prednisonu/den, imunosupresiva, biologická terapie, jiná léčba = plazmaferéza, IVIG, Cotrimoxazol (u Good-Pasteurova sy, WG)

Takayasuova arteritida

Definice

Takayasuova arteritida je chronické zánětlivé onemocnění **aorty** a **jejich hlavních větví** (větve **hrudní** i **břišní** aorty!) z neznámé etiologie.

Epidemiologie

- vzácné onemocnění s incidencí 1 : 1 000 000/rok
- **9x častěji ŽENY,** hl. **mladé ženy do 40 let** (klinické příznaky typicky mezi 15 – 25 lety)

Klinický obraz

1. První (systémová) fáze:	horečka, únava, noční pocení, myalgie, artralgie, ↓hm. + **bolest v místě postižené a.**
2. Druhá (okluzivní) fáze:	**HKK:** **klaudikace HKK** = bolest (křeče) při námaze z ischem. příčin
	CNS: **cefalea, vertigo, synkopy,**
	OČI: **diplopie, rozmazané vidění** v závislosti na poloze, **amaurosis fugax**
3. Pokročila fáze:	**SS** kvůli **AH** → vede k dušnosti, palpitacím + P zaujímá **polohu s flexí v krku**, aby zlepšil zrakovou ostrost

Diagnostika

- myslet na to hl. u **mladých** žen s nálezem: **klaudikací na HKK** + **přechodné poruchy zraku** + **synkopy + absence pulzu na HKK** + **šelesty na karotidách**
- existují na to dg. kritéria (nutno splnit 3 ze 6: věk < 40 let; klaudikace HKK, ↓pulzace na a. brachialis, rozdíl v TK nad 10mmHg na PHK vs. LHK, šelest nad a. subclavia nebo aortou, abnormální angiografie)

1. Anamnéza, 2. Fyzikální vyš.: šelest nad karotidami, a. subclavia, břišními tepnami + **absence pulzu** nad aa. HKK + **↑TK** (často renovaskulární AH, při měření TK na končetinách je však někdy falešně neg. TK)
3. Laboratoř: ↑FW, ↑CRP?, mírná leukocytóza, anémie chron. chorob, ↑izotypy některých Ig, **ale autoAb jsou zpravidla NEGATIVNÍ**
4. CT/MR angiografie (rozhodující pro dg.) = nález **segmentárních stenóz** + někdy **aneuryzmata** na **aorta ascendens, aorta descendens včetně aorta abdominalis, aa. carotes, aa. subclaviae, aa. renales**

Terapie

LV1: KS → u 50 % nedostačující → LV2: KS + azathioprin či cyklofosfamid
stenózy a uzávěry: PTA (Perkutánní Transluminální Angioplastika) či Bypass ← není-li potlačen zánět ← restenóza

Prognóza

Neléčená = špatná = smrt na SS, AIM, CMP, selhání ledvin
Léčená = 5leté přežití 83 %, 10leté 58 %

Hortonova obrovskobuněčná arteritida = temporální arteritida

Definice

OA = panarteritida (= postihuje všechny vrstvy arterií) středních a velkých cév charakterizovaná:

1. **Dominantním postižením *a. carotis externa*** (naopak ACI zřídka) a jejích větví, proto též „**temporální arteritida**“
2. **Postižením osob staršího věku**
3. **Výraznými celkovými příznaky**

- často se vyskytuje současně s onemocněním **polymyalgia rheumatica**

Epidemiologie

- 2x častěji ženy
- nejvíce **po 70. roce**

Klinický obraz

- začíná plíživě s postupným zhoršováním příznaků

1. CELKOVÉ PŘÍZNAKY:	horečka, schvácenost, únavnost, ↓hm., nauzea, cefalea
2. ISCHEMICKÉ PŘÍZNAKY:	**poruchy vizu, diplopie**, **amaurosis fugax**, později až **BEZBOLESTNÁ ZTRÁTA ZRAKU** **klaudikace při žvýkání, hypestezie jazyka, vystouplá zarudlá *a. temporalis*!**, někdy

projevy jako u Takayasovy arteritidy (klaudikace HKK, nehmatatelný pulz, rozdíl TK na HKK), Raynaudův fenomén, později až gangrény prstů

Diagnostika

Anamnéza, fyzikální vyš. (zvětšená, zarudlá, palpovatelná *a. temporalis*; někdy nehmatný pulz, rozdíl TK na HKK)
Laboratoř: ↑FW, ↑CRP, ↑IL6
MR angiografie, levnější a rychlejší alternativou je **DSA (Digitální subtrakční angiografie)**
FDG PET/CT – značená Glc se vychytává v zánětem postižené cévní stěně
BIOPSIE (STĚŽEJNÍ PRO DEFINITIVNÍ DG.!)
- také existují dg. kritéria (viz str. 696)

Terapie

LV1: KS

Prognóza

Od zavedení KS léčby se zlepšila a případy oslepnutí jsou velmi vzácné. Horší prognózu má postižení i jiných velkých arterií (třeba aorty).

Polymyalgia rheumatica

= klinický sy u osob **nad 50 let** s nejasnou etiologií charakterizovaný **bolestí** a **ranní ztuhlostí** svalů **ramenního i pánevního pletence** a **krku** a **šíje + burzitidy** kloubů ramene a pánve **+** bývají **výrazné celkové příznaky** (charakteru B symptomů)
- **↑↑FW** (nad 50 mm/h), ↑CRP, leukocytóza, ale negativita autoAb, až ve 20 % současný výskyt **obrovskobuněčné arteritidy**
- burzitida na **USG**
- v dg. nutno vyloučit jiné revmatické choroby = dg. per exclusionem?
- v T jsou základem KS

Polyarteritis nodosa

Definice

PN je nekrotizující vaskulitida středních a malých tepen hl. **kůže, ledvin, PNS, svalů** a **střeva**

Epidemiologie

- **vzácné**, častěji u **mužů** (45 – 65 let), častěji v endemických oblastech s vysokým výskytem virové hepatitidy B

Etiopatogeneze

- nejasná, předpokládá se IK mechanismus (ale IK prokážeme v cévní stěně jen vzácně?) ← tvorba IK může být iniciována infekcí HBV, HIV, CMV

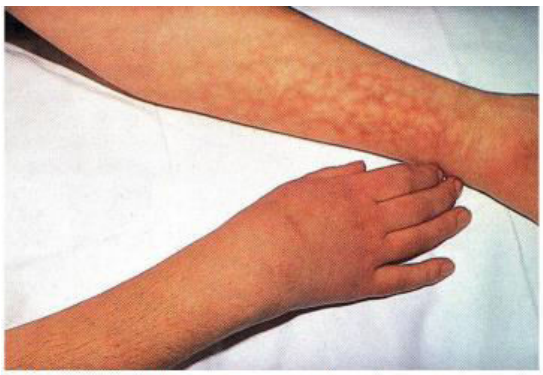
Klinický obraz

- od mírného po selhání životně důležitých orgánů

Celkové příznaky:	únava, artralgie, myalgie, teploty
KŮŽE:	exantém, purpura, infarkty, ulcerace, livedo reticularis,
PNS:	periferní neuropatie = náhlé bolesti či parestezie až paréza periferních nervů (mononeuritis multiplex)
LEDVINY:	hypertenze, renální insuficience, glomerulární hematurie, malá proteinurie
GIT:	bolesti břicha až cévní ileus

Diagnostika

nespecifické potíže = obtížná → existují diagnostická kritéria → stěžejní je biopsie s histologickým vyš.
T: KS



PN- typické livedo reticularis předloktí

PN -livedo reticularis

Pokročilá akrální gangréna prstů u PN

PN - Svalová atrofie v důsledku

Kožní infarkty prstů DKK

↑projevy polyarteritis nodosa na kůži

133. Revmatoidní artritida a juvenilní idiopatická artritida

Revmatoidní artritida

Definice

RA je chronické AIO charakterizované **symetrickým destruktivním zánětem kloubů** (nejčastěji polyartritidou, méně oligoartritidou) preferenčně drobných kloubů, později i velkých kloubů**.**
40 % P má i **mimokloubními projevy** – př. **kůži** a **plíce** ← to odráží fakt, že se jedná o systémové AIO.

Souhrn

- RA je charakterizováno **symetrickou polyartridou** a vznikem **kostních erozí** – preferenčně jsou postiženy klouby **ruky**, **zápěstí**, **nohy** a **kotníků** → až později **velké klouby** → výsledkem mohou být až trvalé kloubní deformity a invalidita
- KO: typicky se to projevuje **otokem**, **bolestí** a **ranní ztuhlostí**
- KO: mívá to typicky **pozvolný progresivní průběh,** střídání **relapsů** a **remisí**
- v Dg.: se uplatňuje hl. **KO**, dále **laboratoř** (↑FW, ↑CRP, autoAb: **RF**, **Ab proti citrulovaným peptidům**), **USG** a **RTG** kloubů
- v Dg.: pro posouzení aktivity choroby se používá: **DAS28 skórovací systém**
- T: základem jsou **DMARD** (Disease Modifing Anti-Rheumatic Drugs) → LV1: **metotrexát** → pro překlenutí aktivní fáze (ale někdy i v malých dávkách dlouhodobě) též **KS** intraart. či syst. → u refrakterního průběhu → **biologická** či **cílená syntetická léčba** | **NSAID**

Epidemiologie

- postihuje cca 1 % populace
- 3x častěji postihuje **ženy** (jako většina revmatologických onemocnění)
- může se vyskytnout v kterémkoliv věku, nejčastěji mezi 35. – 50. rokem

Etiologie

multifaktoriální:
1. genetické predispozice – př. **HLA-DR1** a **HLA-DR4**
2. faktory zevního prostředí – př. kouření a infekce

Patofyziologie

Part 1 (jak to celé začne): f. zevního prostředí mohou způsobit **modifikaci vlastních Ag** a to procesem **citrulinace** = AMK arginin je konvertována na citrulin → takto dojde k citrulinaci např. kolagenu II. typu nebo vimentinu → to fagocytuje APC, která ty citrulinované Ag (u geneticky predisponovaného jedince) vystaví pomocí svých **HLA-DR1** a **HLA-DR4** → to vede v LU k aktivaci pomocných CD4+ T-ly → CD4+ T-ly stimulují B-ly v diferenciaci v plazmatické bb. produkující autoAb – př. **RF** či **autoAb proti citrulovaným peptidům** → T-ly a autoAb se dostávají do kloubu

Part 2 (buňky v kloubu): CD4+ T-ly vycestují do kloubu, kde produkují **prozánětlivé cytokiny (př. IFN-γ, IL-17),** což stimuluje **makrofágy**, které produkují další **prozánětlivé cytokiny** (**TNF-α, IL-1, IL-6)** → to vede k **proliferaci bb. synoviální membrány => výsledkem je až PANNUS** = zbytnělá granulomatózní fibrotická synoviální membrána → pannus postupně pokrývá i kloubní chrupavku, omezuje tím její výživu → chondrocyty zanikají a dochází k **erozi subchondrální hmoty** → pokud se spojí pannus s obou stran, může to osifikovat výsledkem čehož je **ANKYLÓZA** kloubu
- kromě toho je kloubní chrupavka poškozována i **aktivovanými bb**. **synoviální membrány** produkující **proteázy**

Part 3 (co dělají autoAb): autoAb vytváří **IK** → ty se dostávají do synoviální tekutiny → **aktivují komplementový systém** → dále poškozuje kloubní chrupavku

Part 4 (chronický zánět):
a) Chronický zánět způsobuje **angiogenezi v kloubu** (cévy jsou i součástí pannu) → to umožňuje přísun více a více prozánětlivých bb.
b) IL-1 a IL-6 = endogenní pyrogeny = **horečka**
c) V cévách → chron. zánět potencuje vznik a rozvoj **aterosklerózy**
d) V játrech → zvýšená syntéza proteinů akutní fáze včetně **hepcidinu** (degraduje ferroportin), čímž zadržuje Fe v enterocytech → **anémie chronických chorob**
e) V plicích → zánětem aktivované fibroblasty produkují vazivo → **fibróza plic**
f) V kůži → **revmatické uzlíky** = tvořené makrofágy a lymfocyty s centrální nekrózou
g) Ve svalech → proteolýza → **atrofie svalstva**

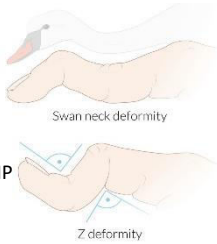
Klinický obraz

- většinou pozvolný začátek → během týdnů až měsíců **artralgie, únava** a **celková slabost**
- méně často akutní polyartritida → během několika dnů
- zpočátku mohou být klouby postiženy asymetricky, ale postupně jsou postiženy **symetricky**
- další průběh je obvykle **cyklický** (různě dlouhé remise a relapsy) a **pozvolna progredující** | méně: trvale progresivní

typické projevy RA:

1. **ranní ztuhlost** kloubů **nad 1h**
2. **bolest** kloubů
3. **otok** kloubů
4. neschopnost ohnout klouby ruky v pěst

později: 5. kostní a kloubní deformity: „Labutí šíje" = flexe v MCP a hyperextenze v PIP
„Knoflíkové dírky" = flexe v PIP a hyperextenze v DIP
„Ulnární deviace" v MCP kloubech



→ trvalá invalidita

Kloubní postižení

- postižen může být jakýkoliv **synoviální kl.** (synoviální kl. = většina kl., další jsou chrupavčité (př. stydká spona, obratle) a vazivové (lebeční švy))

nejčastěji postižené kl. jsou:
1. ruka: **MCP** a **PIP, RC** (Radiokarpální) | naopak nebývá ~~DIP~~
2. noha: **MTP** a **talokrurální**
3. později velké kl. (loket, rameno, koleno, méně kyčle)
4. z páteře jen krční páteř (na rozdíl od osteoartrózy) ← CAVE při intubaci!
5. temporomandibulární kl. = bolestivé žvýkání

Mimokloubní postižení

1. Nespecifické: únava, myalgie, subfebrilie, ↓hm.
2. KŮŽE: **revmatoidní uzly** = pevné nebolestivé noduly, typicky na předloktí, nad klouby ruky
3. PLÍCE: **IPP, pleurální výpotek**, **revmatoidní uzly** ← nutno odlišit od nádoru | (obvykle je postižení plic nezávažné)
„Caplanův sy" = kombinace RA a **pneumokoniózy** s mnohočetnou nodulózou plic
4. SRDCE: **perikarditida** (většinou asymptomatická), **ICHS** (P s RA jsou stran ICHS stejně rizikoví jako P s DM)
5. OČI: **keratokonjunktivitis sicca** = pálení, pocit písku v očích
6. KOSTI: **osteoporóza** ← uplatňuje se jak zánět tak KS!
7. NS: **parestezie**, **hypestezie**, **sy karpálního tunelu** (synovitida zápěstí → útlak *n. medianus*)
8. CÉVY: **vaskulitida** malých cév = závažná komplikace! → purpura, infarkty nehtového lůžka, senzorická neuropatie, kožní vředy, polyarteritis nodosa, mononeuritis multiplex, livedo reticularis
9. METABOLICKÉ: **AA amyloidóza**
10. HEMATOLOGICKÉ: **anémie chron. chorob, trombocytóza**
***„Feltyho syndrom (trias)"* = RA, splenomegalie, neutropenie (infekce)**
11. IMUNOLOGICKÉ: **ID** (i vlivem terapie), jiná **AIO**

Komplikace

Tenosynovitidy, **burzitidy**, **Bakerova cysta** (výpotek v popliteální krajině) **syndrom karpálního tunelu** (synovitida v zápěstí utlačí n. medianus), **subluxace**, ruptura šlach, **hallux valgus**,

Diff. dg. odlišení nezánětlivého a zánětlivého postižení kloubů

	Nezánětlivé (př. atróza)	Zánětlivé (př. RA, SLE)
Kdy bolí:	po námaze/večer	ráno
Noční bolesti:	nejsou	jsou (jsou ale i u nádorů a infekcí)
Ranní ztuhlost:	max. 30 min	nad 30 min
Celkové příznaky:	nejsou	jsou

Diagnostika

1. Je hl. **klinická!**
2. **Laboratoř**: ↑FW, ↑CRP (koreluje s aktivitou choroby), anémie chronických chorob, trombocytóza, (u Feltyho sy i leukopenie) **+RF (v 1/3 je negativní!** navíc se vyskytuje i u jiných chorob či někdy i u zdravých osob**)** (proto

absolutně nevhodné pro screening, RF není ani vysoce senzitivní ani vysoce specifický a nekoreluje s aktivitou choroby) → dělíme na: séropozitivní vs. séronegativní, **+protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům = anti-CCP** ← mnohem specifičtější → dělíme na ACCPa pozitivní vs. ACCPa negativní (je-li tedy RA RF neg. a ACCPa +: zapíšeme jako „RA ACCPa pozitivní"

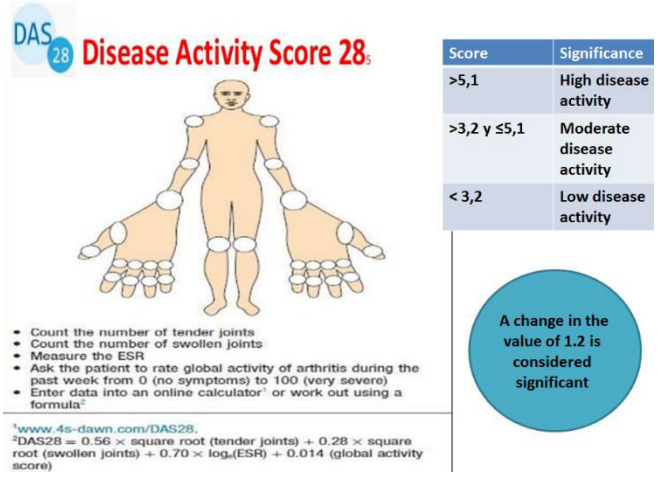
Kdy se vyskytuje pozitivita +RF „ChRONIC":
- Ch – Chronické nemoci (plic, jater aj.)
- R – RA
- O – Other rheumatic diseases (SLE, Sjögrenův sy)
- N – Neoplázie
- I – Infekce (chronické) – typicky u IE
- C - Cryoglobulinémie

3. Punkce kloubu s analýzou synoviální tekutiny

4. USG kloubů

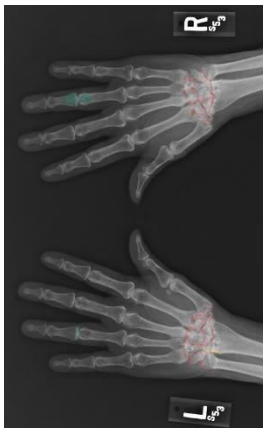
5. RTG zápěstí, ruky a nohy (zlatý standard) – v časné fázi negativní, ale později umožňuje hodnotit progresi
- kostní eroze, subchondrální osteoporóza, kostní deformity
- RTG klasifikace dle Steibrockera (Stadium I až Stadium IV)

6. Skórovací systém – DAS28 (množství oteklých a bolestivých kloubů)



Score	Significance
>5,1	High disease activity
>3,2 y ≤5,1	Moderate disease activity
< 3,2	Low disease activity

A change in the value of 1.2 is considered significant



Tab. 14.6 – Klasifikační kritéria pro diagnózu revmatoidní artritidy z roku 2010

KLOUBY (0–5)	
1 střední – velký	0
2–10 středních – velkých	1
1–3 malé klouby rukou/nohou nebo zápěstí	2
4–10 malé klouby rukou/nohou nebo zápěstí	3
> 10 (alespoň 1 z rukou/nohou nebo zápěstí)	5
SÉROLOGIE (0–3)	
RF a anti-CCP obojí negativní	0
RF a anti-CCP nízce pozitivní	2
RF a anti-CCP vysoce pozitivní	3
TRVÁNÍ SYMPTOMŮ (0–1)	
< 6 týdnů	0
≥ 6 týdnů	1
REAKTANTY AKUTNÍ FÁZE (0–1)	
Normální CRP a FW	0
Abnormální CRP a FW	1

Pro stanovení diagnózy je nezbytné skóre ≥ 6.
anti-CCP: protilátky proti citrulinovaným peptitidům/proteinům; RF: revmatoidní faktory; CRP: C-reaktivní protein; FW: sedimentace erytrocytů

Terapie

- cílem je zpomalit progresi, navodit dlouhodobou remisi a ulevit od symptomů

Nefarmakologická

Fyzioterapie, Balneoterapie, klidový režim v akutní fázi, pravidelná aktivita

Farmakologická

0) Do stanovení dg.: **NSAID**

1) Základem jsou: DMARD = Chorobu modifikující léky = Léky, které zpomalují progresi:

a) imunosupresiva, sulfonamidy, antimalarika LV1: METOTREXÁT! → alternativně imunosupresivum **leflunomid** či **sulfasalazin** → méně účinný je **hydroxychlorochin** (je to základ terapie SLE)

b) inhibitory tyrozinkináz (konkrétně Janusovy kinázy): tofacitinib

c) biologická léčba a solubilní receptory:

etanercept = solubilní R pro TNF (vychytává cirkulující TNF)

infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol = anti-TNFα

→ nestačí-li tyto léky nebo při nesnášenlivosti → **tocilizumab** = anti-IL6, **rituximab** = anti-CD20;

… a další (anti-IL1)

- dále se používají **inhibitory JAK** (tofacitinib)

2) **KS:** nízké dávky = 5 – 10mg Prednisonu/den → postupně snižujeme do vysazení
- KS podáváme hl. při aktivitě choroby
- je-li postiženo málo kloubů, lze využít i intraartikulární aplikaci KS

3) Radiozotopové metody = radiační synovektomie radioizotopem ytria

4) Chirurgická terapie = **synovektormie**

4) **NSA** = symptomatická terapie: **meloxikam, nimesulid, diklofenak, ibuprofen**

Juvenilní idiopatická artritida (JIA)

Definice

JIA je chronické zánětlivé AIO neznámé etiologie charakterizované **chronickou artritidou vzniklou před 16. rokem a trvající min. 6 týdnů.**

- časté jsou také **mimokloubní projevy: uveitida!!!**, ↑LU, sleziny, jater, febrilie aj.
- onemocnění je charakterizováno **variabilními** klinickými i laboratorními projevy

Epidemiologie

- jedná se o **NEJČASTĚJŠÍ REVAMTICKÉ ONEMOCNĚNÍ U DĚTÍ**
- častěji postihuje **DÍVKY** (2 – 3x)

Klasifikace - UMĚT

1. systémová artritida (→ je nejpodobnější Stillově chorobě dospělých) **nejhorší** prognóza
= definováno jako: artritida (hl. kyčle) + 2 týdny horečka + rush nebo generalizované ↑LU nebo hepatomegalie či splenomegalie nebo perikarditida)
2. polyartritida: revmatoidní faktor negativní (5 a více kloubů) = séronegativní
3 polyartritida revmatoidní faktor pozitivní (5 a více kloubů) = séropozitivní NEEJČASTĚJŠÍ forma
4. oligoartritida (1 – 4 klouby) nejlepší prognóza
5. artritida s entezitidou – má podobný fenotyp jako Bechtěrev (bývá tam HLA B27+,
6. psoriatická artritida
7. nespecifické artritidy

Obecný klinický obraz

1. Začíná **otokem kloubu** a **kloubním výpotkem** (často rychle, někdy po pádu) + **Celsovy znaky** kromě zarudnutí! (bolestivý, zduřelý, teplý, omezená hybnost)
    - často je postižen **temporomandibulární kloub** a **krční páteř**
2. Extraartikulární projevy: **UVEITIDA** – oko je bolestivé, zarudlé, slzí, fotofobie → hrozí **slepota!**
    - může být **asymptomatická** a projeví se až **ztrátou zraku!**
    někdy horečka 14 dní nereagující na ATB – systémová JIA
    někdy ↑LU, jater, sleziny

Diagnostika

- obdobně, +ANA

Terapie

- obdobně

134. Spondyloartritidy (axiální spondyloartritidy, psoriatrická artritida, reaktivní artritida, enteropatické spondyloartritidy)

Obecná charakteristika spondyloartritid

Spondylo-artritidy představují skupinu **chronických zánětlivých revmatických onemocnění** postihující jak **páteř** ve formě spondylitidy a sakroiliitidy, tak i **periferní klouby** ve formě artritida.

- hlavním místem zánětu však (na rozdíl třeba od RA) není synovie (synovialitida), nýbrž **šlachový úpon** (**entezitida**)
- často nacházíme i **extraartikulární příznaky:** na **kůži**, **sliznicích**, **střevě** a **očích**
- jednotlivé nozologické jednotky spondyloartritid jsou více či méně asociovány s haplotypem **HLA B27** (HLA = Human Leukocyte Antigen = daný HLA je gen, který kóduje histokompatibilní komplex, pomocí něhož jsou na APC bb. vystavovány fagocytované Ag, přičemž HLA je zodpovědný za rozeznání vlastního Ag od cizorodého.)

Charakteristika v bodech:
- chronické zánětlivé revmatické choroby
- typicky spondylitida a sakroiliitida ale kvůli entezitidě, ne ~~synovitidě~~ + oligoartritida - často daktylitida
- typicky extraartikulární projevy (kůže, sliznice, střevo, oči)
- typicky asociace s HLA B27 a familiární výskyt
- na rozdíl od RA → nebývá pozitivní RF a nebývají revmatické uzly (na kůži, v plicích)

Klasifikace

spondyloartritidy lze rozdělit podle toho, zda převažuje postižení páteře či periferních kl. na:

1. převážně **Axiální spondyloartritidy**

2. převážně **Periferní artritidy**

Axiální spondyloartritidy

1. Ankylozující spondylitida (spondyloartritida) = m. Bechtěrev

Definice

M. Bechtěrev je chronické zánětlivé revmatické onemocnění významně asociované s HLAB27 s predilekčním postižením axiálního skeletu ve formě **sakroiliitidy** a **spondylitidy**, což se klinicky manifestuje hl. **chronickou bolestí** a **ranní ztuhlostí zad**.

Epidemiologie

- muži 2-3x častěji
- prevalence v ČR 0,1 %
- manifestace ve mladém věku: medián 28. rok, vždy před 50. rokem!

Etiopatogeneze

multifaktoriální:

1. genetické f. – asociováno s **HLA B27** (**u 95 % P s m. Bechtěrev najdeme HLA B27**, naopak to neplatí = ne každý s HLA B27 má m. Bechtěrev!)

2. f. zevního prostředí – diskutuje se vliv střevních bakterií a kouření jako triggeru imunopatologické reakce

Rozdělení ankylozující spondyloartritidy

dle lokalizace:
a) Axiální forma = postižena pouze páteř
b) Rhizomelická forma = páteř a kořenové kl.
c) Periferní forma = páteř + asymetrická oligoartritida periferních kl.

dle RTG změn: **a) radiografická** **b) non-radiografická**

Klinický obraz

1. projev: **Sakroiliitida = chronická bolest a ranní ztuhlost dolní části zad** → později postižení i **Th** a **C** páteře

- **ASAS kritéria zánětlivé bolesti zad** – naplněny když **4 z 5 a bolest min. 3 měsíce**:
  1) noční bolest (typicky ve 2. pol. noci → P to vzbudí)
  2) zlepšuje se po rozcvičení
  3) naopak nezlepšuje se v klidu
  4) plíživý začátek
  5) vzniká u P mladšího 40 let
- navíc typicky i **ranní ztuhlost > 30 min**, ale to v kritériích není

A) Axiální příznaky – vždy

1. **sakroiliitida (stěžejní pro dg.!)** = bolest a ztuhlost lumbosakrální krajiny
2. **artritida kostoklavikulárního kl. = bolest na hrudi**
3. artritida kyčlí a ramen = bolesti kyčlí a ramen → až destrukce na vrub koxitidy

B) Periferní příznaky – méně často

1. **daktylitida** = typicky postiženy **interfalangeální kl. a šlacha na stejném prstu = *„Párkovitý (sausage) prst“***
2. asymetrická oligoartritida preferenčně postihující klouby DKK
3. entezopatie = bolestivé úpony (radiální epikondylitis = tenisový l.; ulnární epikondylitis = golfový, oštěpařský l.)

C) Extraartikulární příznaky – méně často

1. **přední uveitida** (u 40 % P) = bolest, zarudnutí oka, zhoršený vizus, fotofobie, ↑slzení – většinou odezní
2. **UC, Crohnova ch.** (až 50 % P) – od makroskopicky (kolonoskopicky) patrných po pouhé mikroskopické změny
3. **Osteoporóza obratlů** – charakteristické je, že postihuje mladé muže a to hlavně C a L páteř, časté fraktury
4. Aortitida
5. AA amyloidóza → někdy vede k postižení ledvin

- méně plicní fibróza, IgA nefropatie či postižení ledvin používáním NSA

Diagnostika

Anamnéza (+RA, plíživý nástup, ale chronická (tzn. nad 3 měsíce) trvající bolest zad, mladý věk)

Fyzikální vyš.:
1. Menelův manévr = slouží pro odlišení toho zda bolest pochází z postižení SI kl. nebo L páteře
= P leží na břichu → provádíme extenzi a vnitřní rotaci v kyčli (nadzdvihneme nohu) a přitom fixujeme (přitlačíme k podložce) sakrum →
a) vyvolá-li to bolest, kterou P běžně pociťuje => sakroilitida
b) nevyvolá-li to bolest, ale vyvoláme-li bolest, když fixujeme L páteř => vertrebrogenní původ
2. Schoberova a Stiborova distance = slouží pro posouzení rozvinutí/nerozvinutí páteře
= **Schoberův test** = vyhmátnu si trn L5 (cca na úrovní spojnic spinae iliacae posteriores superiores) udělám si 1. tečku na P → udělám si 2. tečku 10 cm nad 1. tečkou → vyzvu P k maximálnímu předklonu → nezvětší-li se vzdálenost mezi 1. a 2. tečkou o min. 4cm (tj. 14cm mezi body) = patologické
= **Stiborův test** = to samé, ale bod č. 2 je na úrovni trnu C7 (vertebra prominens) a min. rozvinutí je o 6 cm
3. Thomayerova distance = P udělá předklon, normálně by se měl dotknout prsty země, ale tolerujeme 10cm (nad 30cm je to jasná patologie)
4. Později **velká hrudní kyfóza, protrakce hlavy až P neschopný se narovnat**

RTG páteře:
1. nález **sakroiliitidy** (**zpočátku průkazné pouze na MRI!**) = kostní eroze, nepravidelné zúžení a rozšíření → finálním stádiem je **ankylóza** (= vazivové či kostěné spojení kl., se ztuhlostí až nehybností)
2. nález **osifikací ligament** → vznik **syndezmofytů** = kostěný výrůstek na obratlovém těle vzniklý osifikací dlouhých vazů páteře; zprvu LS páteř → později Th → později C
3. Později obraz **„BAMBUSOVÉ TYČE“** = ankylóza celé p., syndezmofyty přemosťují obratlová těla
- nález atlantookcipitální subluxace, osteoporotických změn, spondylodiscitidy

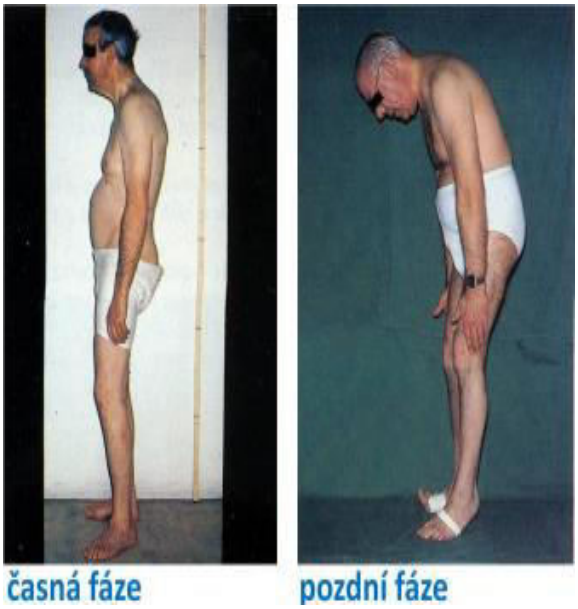
dle **RTG** určujeme **stádium** (nejedná se o závažnost, nýbrž o lokalizaci): st. 1 unilat. sakroiliitida
st. 2 bilat. sakroiliitida
st. 3 postižení LS páteře
st. 4 postižení Th páteře
st. 5 postižení C páteře

- pro dg. existují New Yorská dg. kritéria – pro dg. svědčí: **RTG nález sakroiliitidy** + **splnění všech 3 klinických kritérií:**
1. chron. zánětlivá bolest v dolních zádech (co je zánětlivá bolest viz kritéria výše)
2. omezená hybnost L páteře ve 3 rovinách
3. omezené dechové exkurze

→ nález sakroiliitidy je však pozdní oproti bolestem zad, což zpožďovalo dg., a proto se navrhla nová dg. kritéria:
RTG průkaz sakroiliitidy + 1 specifický klinický příznak
nebo
HLA B27 pozitivita + 2 specifické klinické příznaky
→ rozděluje na: **radiografickou** vs. **non-radiografickou**

Laboratoř: ↑**CRP**, +HLA B27,
punkce kl. výpotky => zánětlivý výpotek
periodicky vyšetřujeme moč, abychom vyloučili poškození ledvin = proteinurie při amyloidóze ledvin

M. Bechtěrev – **omezení hybnosti páteře**
(Thomayerův příznak)



sausage finger

"bambusová tyč", **syndesmofyty** šipky

Terapie

Základ = pravidelné celoživotní cvičení!!! = brání ztuhnutí páteře

LV1: buď pravidelně nebo jen při potížích **NSAID** – meloxikam, celekoxib, indometacin aj. → většinou dostačující

pro **periferní artritidu** se využívá: **sulfasalazin** (je to jediný prokazatelně účinný DMARD) a **i. a. KS** (nikoliv systémově)

→ selže-li dosavadní terapie NSAID, sulfasalazin, KS nebo je-li CRP nad 10mg/l nebo popř. další indikace → **anti-TNF: infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, etanercept**
- novým lékem je secukinumab = anti-IL-17A (dobrý na psoriatrickou artritidu)

chirurgicky: TEP kyčle, korekční osteotomie páteře, stabilizační operace páteře u kompresivních fr. obratlů

2. Psoriatrická artritida

Definice

Psoriatrická artritida je chronické zánětlivé revmatické onemocnění charakterizované kombinací **psoriázy + artritidy** často s postižením **DIP kl. +** zpravidla **negativním RF**.

- je to velmi heterogenní onemocnění – existuje 5 subtypů a pouze 1 z nich má charakter spondylartritidy
- postihuje max. 15 % P s psoriázou

Klinický obraz = 5 subtypů – které mezi sebou vzájemně přechází:

psoriáza +

1. artritida s dominujícím postižením DIP kl. – To je pro PSORIATRICKOU ARTRITIDU TYPICKÉ
2. nesymetrická oligoartritida – NEJČASTĚJŠÍ, typicky na DKK
3. mutilující artritida – NEJMÉNĚ ČASTÁ, vede k subluxacím a deformitám
4. pseudorevmatoidní artritida – projevila by se symetrickou artritidou, což připomíná RA
5. spondyloartritida – asociována s HLA B27

- také nacházíme **„sausage fingers"** = daktylitida s postižením PIP, DIP a šlachy
- tak jako u všech spondyloartritid se i u psoriatrické artritidy vyskytují **entezitidy** a **entezopatie**
- tak jako u všech spondyloartritid se i u psoriatrické artritidy vyskytují i **extraartikulární projevy: oči, střevo, KVS**
- typické je **postižení nehtů**

Diagnostika

- existují dg. kritéria → pro psoriatrickou artritidu svědčí:

artritida a psoriáza, postižení nehtů, neg. RF (+RF by svědčil pro psoriázu při RA)**, daktylitida, RTG nález** daktylitidy

Základem je RTG: nález daktylitidy, někdy i změny na páteři jako u m. Bechtěrev = sakroiliitida, syndesmofyty…
Laboratoř: **↑CRP, ↑FW, neg. RF**

Terapie

- liší se dle subtypu!

Základ: **DMARDs:** methotrexát, leflunomid, sulfasalazin, cyklosporin → nověji **biologická terapie: anti-TNFα** a **anti-IL-17A** (secukinumab), novým lékem je také **apremilast** = iPDE4

Bolest: **NSAID**
Postižení kl.: **i. a. KS** (ne systémově, dermatologové se bojí vzplanutí psoriázy po vysazení KS)

3. Reaktivní artritida

Definice

Reaktivní artritida je **akutní NEINFEKČNÍ (aseptická) artritida,** která vzniká typicky za **2 – 6 týdnů** po prodělané **infekci** nejčastěji **GIT a urogenitálu**.

„Reiterův sy" = „can't pee, can't see, can't climb a tree" = uretritida, konjunktivitida, artritida

Epidemiologie

- typicky mladí lidé (20 – 40 let)
- reaktivní artritida po GIT infekci stejně u mužů i žen, ale po urogenitální infekci častěji u mužů (Reiterův sy častěji u mužů)

Etiopatogeneze

nejčastějšími vyvolavateli jsou: ***Chlamydia trachomatis, Shigella flexneri, Salmonely, Yersinie,*** *Campylobacter*
- vzniká u P s HLA B27

Klinický obraz

Prvně má P projevy **enterokolitidy** (průjmy, někdy s krví někdy bez) či projevy **urogenitální infekce** (sexuálně přenosné) → poté projevy **spondyloartritidy:**

1. **monoartritida – NEJČASTĚJI kolenní kl.!** nebo **asymetrická oligoartritida** převážně postihující DKK
2. **daktylitida**
3. **entezitida a entezopatie** – nejčastěji Achillovy šlachy = bolesti na patě
4. při postižení páteře i **sakroiliitida a spondylitida**
5. **extraartikulární projevy:** **„Keratoderma blennorrhagicum“ = palmární a plantární pustulóza**
   erythema nodosum
   konjunktivitida

keratoderma blennorhagicum

erythema nodosum

- enteritida a uretritida mohou reaktivním artritidám předcházet, ale mohou je i provázet

Diagnostika

- pro dg. svědčí průkaz artritidy v časové návaznosti na infekci

Laboratoř: ↑CRP, ↑FW, sérologie či PCR na chlamydie (z krve), většinou negativní kultivace ze stolice, ale někdy pozitivní sérologie ze stolice na *Yersinie*, **HLA B27**

Terapie

LV1: NSAID → u výraznější artritidy → **LV2: KS** (20 – 40 mg Prednisonu p.o., při monoartritidě i i. a.)
- někdy sulfasalazin

4. Enteropatické artritidy

Definice

Artritidy asociované se zánětlivými onemocněními střeva: **Crohnova nemoc, UC, celiakie,** Whippleova choroba
- častější výskyt u P s HLA B27

- typicky **asymetrická oligoartritida,** postižení páteře je nerozlišitelné od **ankylozující spondylitidy**
- základem **T** je remise základního onemocnění, z farmakoterapie: **sulfasalazin, NSAID, anti-TNF**

135. Infekční artritidy

Infekční artritidy jsou ve srovnání s reaktivními artritidami (po prodělané infekci) méně časté, ale o to závažnější až smrtelné.

Definice

Jedná se o zánětlivá onemocnění **jednoho** event. i více kloubů jejichž původcem je mikroorganismus (bakterie, viry, mykotická agens)

1. Bakteriální artritidy

Definice

Těžké, život ohrožující zánětlivé onemocnění téměř vždy 1 kloubu (monoartritida), které má navzdory ATB terapii vysokou letalitu.

Rozdělení

důležité je rozdělit infekční artritidy na **a) negonokokovou** a **b) gonokokovou** a **c)TBC** protože mají odlišné **RF, Klin. obraz** a **terapii.**

a) negonokoková artritida

Etiologie

St. Au, Streptokokus

Patogeneze

průnik do kloubu: hematogenně, per continuitatem z infekce z okolí, trauma, punkce kl., poOP

RF: ↑věk, imunosupresivní terapie, systémové revmatické nemoci, renální insuficience, DM, TEP

u TEP: **a) časná = do 3 měsíců** = akutní průběh a horší prognóza, velmi obávaná komplikace ortoped. výkonů
b) pozdní = méně akutní průběh

Klinický obraz

- náhle se rozvíjející!
- téměř vždy monoartritida, nejčastěji **kolenního kl.**
1. Celsovy znaky = tumor, rubor, calor, dolor, functio laese
2. Horečka kolem 39°C
3. Celkové projevy = únava, anorexie, alterace stavu, myalgie, cefalea…

Diagnóza

Anamnéza + fyzikální vyš.
Laboratoř: ↑CRP, ↑FW, leukocytóza
punkce výpotku: **a) zkalený**
b) leukocytóza (nad 100 000 v 1µl)
c) kultivace
zobrazovací metody jsou v počátku nepřínosné, ale časně se mohou objevit eroze

Diff. dg.

Dna a **Calcium-pyrofosfát-dyhrátová artropatie, reaktivní artritida, lymeská borelióza, paraneoplastický sy**

Terapie

ATB empiricky i.v.! cefalosporiny II. nebo **III. gen** → poté úprava dle kultivace
NSAID

b) gonokoková artritida

- velmi vzácná, častější u žen
odlišnosti: 1. hl. u **mladších** – sexuálně aktivních
2. **migrující polyartritida** a tenosynovitida
3. **kožní projevy** – makulózní exantém, hemoragické papuly

Dg.: kultivace *N. gonorrhoeae* z urogenitálu a PCR průkaz DNA z punktátu
T: penicilin nebo cefalosporin

c) tuberkulózní artritida

= **spondylitida (50 % TBC artritid)**, periferní artritida, tenosynovitida, osteomyelitida
- představuje 10 % mimoplicních projevů TBC
- nejvíce ohrožení jsou imunokompromitovaní P (včetně revmatických P s anti-TNF terapií)
- může být důsledek **diseminované primární TBC** či **komplikace postprimární TBC**

KO spondylitidy: nejčastěji postihuje Th a L páteř → bolest zhoršující se s pohybem → destrukce obratlů může vést až ke kyfotizaci páteře

KO periferní artritidy: chronická coxartritida či gonartritida = otok a bolest vyvíjející se několik měsíců až let
Dg.: stěžejní je průkaz *M. tuberculosis* z punktátu
T: antituberkulotika

2. Virové artritidy

Etiologie

Parvovirus B19, HCV, rubeola, HIV

KO Parvovirózy: symetrická artritida drobných kloubů ruky a zápěstí, která do několika týdnů zmizí
Dg. se opírá o sérologický průkaz Ab
T je symptomatická
Prognóza je dobrá

3. Lymeská borelióza

viz vypracky pediatrie 32B a učebnice str. 683

4. Akutní revmatická horečka

viz ot. č. 31C

136. Revmatická horečka

Definice

Revmatická horečka (revmatická endokarditida) je **akutní zánětlivé multiorgánové onemocnění** vznikající typicky za **2 – 4 týdny po** (nepřeléčené) **streptokokové tonzilofaryngitidě.**

Etiopatogeneze

Příčinou je infekce β-hemolytickým streptokokem sk. A - proti jehož Ag imunitní systém vytváří buněčnou i humorální imunitu → vysoce antigenní je **M-protein** → problém je v tom, že **vzniklé protilátky zkříženě reagují** (kromě Ag streptokoka) i s **kardiomyocyty, bb. endokardu, neurony v CNS, bb. kloubů** a **bb. kůže** → vzniklé Ab stimulují prozánětlivé bb. k zánětu → výsledkem je tak poškození vlastních orgánů

= jedná se o **hypersenzitivní reakci II. typu** = Ab se váží na Ag na povrchu buněk → to vede k cytotoxické reakci proti těmto bb.

- častěji k tomu dochází u dětí

pozn. Další možnou komplikací je akutní posstreptokoková glomerulonefritida. Ta může vznikat i po jiných onemocněních jako např. po erysipelu, impetigu, celulitidě ← což pro akutní revmatickou horečku není typické. V tomto případě se uplatňuje hypersenzitivní reakce III. typu = tvorba IK.

Klinický obraz

J♡NES:

Joints = Migrující polyartritida = Celsovy znaky: oteklé, zarudlé, bolestivé, teplé klouby

♡ = hl. **endokarditida** postihující **Mi chlopeň → Mi stenóza/**Mi regurgitace**,** méně **Ao chlopeň** → Ao stenóza/Ao regurgitace
- někdy **myokarditida** (v srdci se tvoří ***Aschoffova tělíska*** = okrsky fibrinoidní nekrózy s imunitními bb.)
→ myokarditida vedoucí k systolickému SS je nejčastější příčina úmrtí na **akutní revmatickou horečku**
- někdy **perikarditida** = bolest, perikardiální třecí šelest
= může tedy vznikat až **PANKARDITIDA**
- typický je vznik **AV bloků** I., II. až III. st.

- poškození chlopní se někdy manifestuje až v těhotenství, kdy je zvýšený intravaskulární objem

Noduly podkožní + někdy **erythema marginatum** → → →

Sydenhamova chorea = chorea minor (= AI postižení BG) = rychlé pohyby mimických svalů a HKK
- vzniká to později (nejdřív za 3 měsíce)

Komplikace

- přechod do **chronické revmatické karditidy** → srůsty komisur Mi chl. (kvůli jizevnatým procesům) => **Mi stenóza**
→ fibrotizace chordae tendinae => Mi regurgitace (méně)
→ riziko infekční endokarditidy

Diagnostika

J♡NESovy kritéria = hlavní kritéria:
polyartritida, karditida, podkožní noduly, erythema marginatum, Sydenhamova chorea
+ anamnéza streptokokové infekce před cca 2 – 4 týdny

minoritní kritéria: horečka, leukocytóza, artralgie, ↑CRP, ↑FW, změny na EKG

anamnéza, fyzikální vyš., laboratoř (pozitivní **antistreptolysin-O, anti-deoxyribonukleáza B**), streptest, EKG, ECHO, RTG S+P

Terapie

LV1: fenoxymethylpenicilin (abychom pozabíjeli všechny Streptokoky, co tam ještě zůstali)
terapie arthritidy: **NSAID** → u těžších forem → KS

Pacienti s prodělanou akutní revmatickou horečkou jsou více náchylní k tomu, že se u nich projeví znovu, proto vyžadují dlouhodobou ATB profylaxi př. **penicilin G i.m.** co 4 týdny (u pravděpodobné 1 rok, u revmatické horečky bez karditidy 5 let a u revmatické horečky s karditidou 10 let!)

Revised Jones criteria for the diagnosis of ARF	
	Low-risk populations
Major criteria	• Migratory polyarthritis (primarily involving the large joints) • Carditis (pancarditis, including valvulitis) • Sydenham chorea (CNS involvement) • Subcutaneous nodules • Erythema marginatum
Minor criteria	• Polyarthralgia • High fever (≥ 38.5°C) • ↑ Acute phase reactants (ESR ≥ 60 mm/hour and/or CRP ≥ 30 mg/L) • ECG showing prolonged PR interval

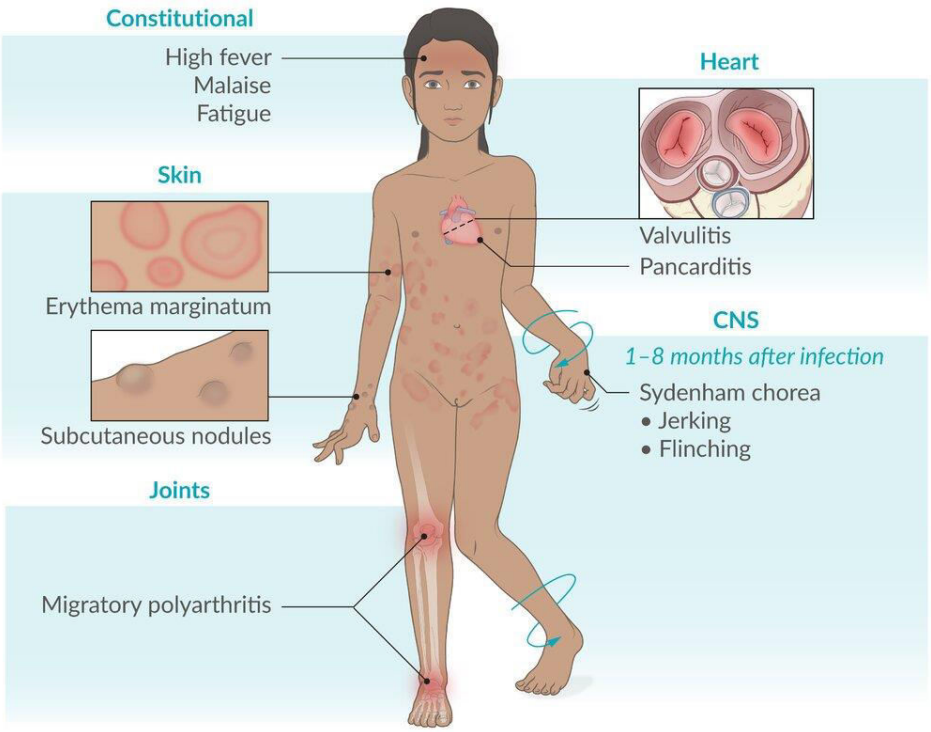
Acute rheumatic fever

Etiology
Previous GAS pharyngitis/tonsillitis without antibiotic treatment

Peak incidence
5–15 years of age

Diagnosis
Evidence of a previous GAS infection (e.g., throat culture, rapid antigen detection test, antistreptolysin O, antistreptococcal DNase B test)
Revised Jones criteria

Treatment
Antibiotic treatment of underlying GAS infection
Symptomatic treatment of arthritis and fever



Pathophysiology and disease course

Untreated GAS pharyngitis/tonsillitis	Development of antibodies	Molecular mimicry	Type II hypersensitivity reaction	Inflammation and cell damage
Acute infection		Latent period (2–4 weeks)		Rheumatic fever onset

137. Mimokloubní revmatismus

(viz též vypracky z ortopedie ot. č. 14)

Definice

Mimokloubní revmatismus (revmatismus měkkých tkání) je soubor **muskuloskeletálních onemocnění**, u něhož dominuje **bolest extraartikulárního původu.**

Zahrnuje postižení **periartikulárních struktur**:
1. šlach = **tendinopatie**
2. šlachových pochev = **tenosynovitidy**
3. úponů a vazů = **entezopatie**
4. burz = **burzitidy**
5. kloubních pouzder = **kapsulitidy**
6. svalů = **myózy**
7. nervů = **úžinové syndromy**
8. podkožního a tukového vaziva = **fibrozitidy** a **panikulózy**

Dále se zde řadí taky:
9. ***Fibromyalgie***
10. ***Suddeckův algoneurodystrofický syndrom*** **= Komplexní regionální bolestivý syndrom**
11. ***Polymyalgia rheumatica***

Praktické rozdělení mimokloubního revmatismu

a) Celkový	**1. Akutní (do 4T)**
b) Regionální	**2. Subakutní (4 – 6T)**
c) Lokální	**3. Chronický (nad 6T)**

Epidemiologie a obecná charakteristika

Epidemiologie: Jedná se o **velmi častá onemocnění**
Dg.: Často na základě **typických příznaků** a **fyzikálního vyš.!** Jen někdy využíváme další vyš.: USG či MR
T: Většinou symptomatická = **1. klidový režim** + **NSAID** (někdy i **lokálně KS**) → **2. rehabilitace** a **fyzikální léčebné metody** (teplo, chlad, laser, tejpy) → refrakterní případy → **3. OP**

Tendinitidy

D: nejčastěji jako záněty šlach i šlachových pouzder = tendosynovitidy
E: nejčastěji vznikají u chornického přetížení, ale mohou provázet systémové záněty či amyloidózu, vzácně infekční
KO: bolest + ztuhlost v kloubu + někdy otok a krepitace/drásoty
KO: u infekčních též horečky, bolestivé a ↑LU
Dg.: anamnéza, fyzikální vyš., ↑zánětlivé parametry, event. zobraz. metody USG a MRI
T: RICE = Rest, Ice, Compresion, Elevation + ortéza + RHB + NSAID + někdy lokálně KS + někdy chir. discize pochvy

Burzitidy

Burzy = tíhové váčky, které se nachází v okolí **kloubů** a **úponů** – slouží k přenosu zátěže
- fyziologicky jsou nepatrné, ale patologicky se **rychle plní tekutinou** a jsou **silně bolestivé**
- nejvýznamnější jsou burzitidy v oblasti **ramenního kl., loketního kl., kyčelního kl., kolenního kl.** **= Bakerova pseudoycsta** a **Achillovy šlachy**
- opět vznikají vlivem mechanického přetížení (tak jako entezopatie či tendinitidy)
- infekční zánět burzy (nejčastěji u **imunokompromitovaných** P) způsobuje nejčastěji **St. Au**
→ základem je odlišit: **aseptickou** x **infekční** burzitis pomocí: HOREČKA + ↑CRP A LEUKOCYTÓZA + **VYŠ. PUNKTÁTU**

KO a Dg.
bolest, blestivý pohyb, u povrchových = zarudntí, fluktuace tekutiny ← povrchové jsou snadné pro dg. na rozdíl od hlubokých
- u infekčních navíc **horečky, ↑zánětlivé markery**
punkce výpotku: čirý = aspetické, **hnisavý** = septický
→ kultivace a cytologie
USG, MRI, CT → pro **hluboké burzitidy**

T
a) aseptické → punkce + aplikace KS + NSAID (lokálně i celkově)
- u úporných/velkých → OP
b) septické → ATB (p.o. či dokonce i.v.) NE ~~KS~~! → nestačí-li → OP

Mimokloubní revmatismus ramene

1. Tendinitida rotátorové manžety = bolest při **aktivní abdukci** (hl. proti odporu), naopak pasivní hybnost zachována
2. Subakromiální burzitida = bolest při **aktivní abdukci** + (na rozdíl od tendinitidy) **palpační citlivost**
3. Tendinitida dlouhé šlachy bicepsu = bolest v **přední části ramene** při zapojení bicepsu – tj. při **flexi** a **supinaci** (hl. proti odporu) + **palpačně citlivý průběh šlachy bicepsu**

Následkem tendinitidy, burzitidy a jiných patologií, ale i spontánně může vzniknout
4. „Syndrom zmrzlého ramene" (Adhezivní kapsulitida) = **výrazná** difuzní **bolest ramene** (i v noci) + až **úplná ztráta hybnosti všemi směry**
→ „self limited disease" = bolest spontánně odezní během měsíců, i když omezená hybnost může přetrvávat
- dochází k nezánětlivé fibrotizaci kl. pouzdra
- častěji u **starších,** častěji u **DM**

Mimokloubní revmatismus lokte

1. Tenisový loket (radiální epikondylitida) = **entezopatie** (název itis není dokonalý, o zánět se primárně nejedná) hl. ***m. extenzor carpi radialis brevis***
KO: bolestivá **supinace předloktí,** bolest při **stisku ruky, odporové extenzi zápěstí, odporové extenzi 3. prstu**
Test s židlí = vyzveme P, aby uchopil židli za opěradlo a zvedl ji do vzduchu → bolí ho to = je to pozitivní
- častá nemoc z povolání a u sportovců

2. Oštěpařský/golfový loket (ulnární epikondylitida)
- méně často
- hl. ***m. pronator teres*** a ***m. flexor carpi radialis*** → bolestivá pronace a odporová flexe

3. Burzitida olekranonu = otok a palpační citlivost burzy (nad olekranonem)
- základem je odlišit aseptickou burzitidu od septické → pomocí vyšetření punktátu → u septické podáváme ATB

Mimokloubní revmatismus ruky

1. De Quervaionva tendosynovitida palce = postižen ***m. extensor policis brevis*** a ***m. abduktor pollicis longus***
- dělá se u něj ***Fiknkelsteinův test,*** ale to je jedno, protože si to stejně nemůžu zapamatovat _____

2. Lupavý a skákavý prst = digitus sltans
- ty šlachy na prstě mají taková poutka. Dochází zde ke zúžení kanálku v průběhu šlachy
tím 1. osteofibrózním poutkem = A1 poutko
- lupavý fenomén = přeskočení

3. Syndrom karpálního tunelu
- nejčastější úžinový syndrom
- nejčastěji mezi 45 – 55 rokem, častěji u žen, častá nemoc z povolání

příčina: komprese *n. medianus* v karpálním tunelu (kde prochází spolu s **9 šlachami flexorů prstů**) kvůli **tendosynovitidě** těch flexorů

KO:
1. ranní tupost v prstech
2. parestezie a **dysestezie** 3,5 prstu z palmární strany a nehtových lůžek **zprvu v noci** (probudí ho tonad ránem – po protřepání ruky úleva) **+ pocit oteklé ruky** (bez otoku)
3. později příznaky i ve dne hl. při práci
4. porucha jemné motoriky = paréza abdukce a opozice palce = neschopnost zapnout knoflík
5. v těžkém stádiu vymizí senzitivní příznaky + atrofie svalů thenaru

Dg.: USG a **EMG**
T: ↓zátěž ruky + na noc imobilizace v extenzi → lokální aplikace KS přináší úlevu, ale recidivuje to → **přetětí ligamentum carpi transversum v celé délce, ambulantně v LA** (má to docela dost komplikací)

4. Dupuytrenova kontraktura = fibróza palmární aponeurózy (častěji u alkoholiků)

Mimokloubní revmatismus DK

př. **Bakerova pseudocysta**, **tendinitida Achillovy šlachy** či **plantární fascitida**

Fibromyalgie

Definice

Klinický syndrom neznámé příčiny charakterizovaný **chronickou systémovou (plošnou) bolestí** a **hyperalgezií = zvýšená náchylnost k bolestivým podnětům** a dalšími **nespecifickými obtížemi**.

Obecná charakteristika

Je to onemocnění na podkladě **neuropatie**, avšak bez prokazatelné organické příčiny = bez lab. a zobraz. nálezu. Přestože toto onemocnění nezkracuje život P ani nevede k trvalým deformitám, tak **výrazně snižuje kvalitu života**.
- vyskytuje se buď **samostatně (primární)** nebo jako **součást jiných revmatických chorob (sekundární)** (SLE, RA, spondyloartritidy)
- častější u **žen**

Klinický obraz – dg. kritérium

1. Plošná bolest v P a L polovině těla, nad i pod pasem a **axiální bolest** min. 3 měsíce
2. DNES SE TOTO DLE ČÉŠKY JIŽ PRO DG. NEVYUŽÍVÁ: **Hyperalgezie = neadekvátní algická reakce na taktilní podnět** = tlak palce na 18 přesně definovaných bodů → musí být min. 11 pozitivních

+ **chronická únava, poruchy spánku, poruchy afektivity** (deprese, úzkosti), **poruchy kognitivních fcí, cefalea, migréna, neurogenní MM, dráždivý tračník** aj. fční orgánové poruchy

Diagnostika

Je **ČISTĚ KLINICKÁ = splnění dg. kritérií (viz výše)**, hodnotíme také kognitivní stav a psychický stav P

Terapie

Je **multidisciplinární**, velmi **svízelná** neboť neznáme příčinu
Farmakoterapie (**tramadol** (**CAVE!** u ~~NSAID~~ ani u jiných ~~opioidů~~ není důkaz o účinnosti!), **TCA**, **pregabalin**) + **RHB** + **Psychoterapie (KBT!!!)**

Suddeckův algoneurodystrofický sy = komplexní regionální bolestivý sy

Definice

Klinický syndrom charakterizivaný **chronickou bolestí končetiny** a **vazomotorickými kožními změnami** bez známé příčiny.

- často je spouštěčem **trauma**, ale přestože trauma odezní neuropatická bolest přetrvává.
- častěji postiženy **ženy**

Má 2 typy: **90 % typ I** = bez primárního postižení nervu = bez objektivních patologickych změn
10 % typ II = s primárním postižením nervu = např. otok po traumatu = to je už na pomezí kompartment sy

KO: trvalá **pálivá bolest** a **hyperalgezie**, **omezená hybnost, hyperemie kůže** a **edém** (1. stádium 2 – 12M je reverzibilní při včasné T!) → přetrvávající **bolest**, **↓prokrvení kůže** a **dystrofické změny na kůži** (↓ochlupení), **edém, výrazněji omezení hybnosti** (2. = dystrofické stádium = trvá až 2R) → **atrofie kůže, výrazně omezená hybnost, deformity, nekrózy aker** (3. = ireverzibilní)

Dg.: Základem je v 1. fázi dif. dg. odlišit **KOMPARTMENT SY** = akutní situace vyžadující urgentní dekompresi
Klinická dg. s dg. kritérii + **třífázová kostní scintigrafie** prokazuje kostní hypermetabolizmus

T: Komplexní, multidisciplinární → farmakoterapie (analgetika, na počátku KS, antikonvulziva, antidepresiva, aj.) + RHB + v pozdních fázích **neuromodulační T a korekční chirurgie** popř. **sympatektomie**

Polymyalgia rheumatica

= klinický sy u osob **nad 50 let** s nejasnou etiologií charakterizovaný **bolestí** a **ranní ztuhlostí** svalů **ramenního i pánevního pletence** a **krku** a **šíje + burzitidy** kloubů ramene a pánve **+** bývají **výrazné celkové příznaky** (charakteru B symptomů)

- **↑↑FW** (nad 50 mm/h), ↑CRP, leukocytóza, ale negativita autoAb, až ve 20 % současný výskyt **obrovskobuněčné arteritidy**
- burzitida na **USG**
- v dg. nutno vyloučit jiné revmatické choroby = dg. per exclusionem?
- v T jsou základem KS

4. Doplňkově se ptají na Marfanův sy, Ehlers-Danlosův sy

- tyto P kardiologicky screeningovat pomocí CTA – pro dg. aneuryzmatu aorty

138. Idiopatické myozitidy (dermatomyozitida, polymyozitida)

Definice
Idiopatické myozitidy jsou vzácná (pravděpodobně AI) nehnisavá zánětlivá onemocnění příčně pruhované svaloviny z neznámé příčiny.

Klasifikace idiopatických myozitid
- mohou to být samostatná onemocnění, nebo mohou být součástí systémových chorob pojiva/provází malignity

1. Dermatomyozitida
2. Polymyozitida
- a jejich juvenilní formy (= myozitida před 18. rokem)

3. Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie
4. Myozitida s inkluzními tělísky
5. Myozitida asociovaná s kolagenózami (se systémovými chorobami pojiva) = OVERLAP syndrome
6. Myozitida asociovaná s onkologickými onemocněními – častější u dermatomyozitidy

Epidemiologie
- 3x častěji postiženy **ženy**
- incidence do 10/1 mil. za rok, incidence hl. ve **vyším věku**; často se vyskytují **paraneoplasticky**
- **dermatomyozitida** je **častější** než polymyozitida

Etiologie
- neznámá, ale předpokládá se multifaktoriální etiopatogeneze:
    1. genetické predispozice (predispozice k autoimunitnímu onemocnění)
    2. faktory zevního prostředí (které jsou triggrem autoimunitního procesu)

Patofyziologie
u polymyozitidy a myozitidy s inkluzními tělísky: lymfocytární infiltrát přímo poškozuje **svalové bb**.
u dermatomyozitidy: imunitní bb. poškozují **intramuskulární cévy**
u imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie: vzniká nekrotizující myopatie kvůli autoAb (bez výrazného infiltrátu)

Klinický obraz
myozitida: **1.** nejcharakterističtější je **NEBOLESTIVÁ SYMETRICKÁ SVALOVÁ SLABOST postihující:**
proximální svalové skupiny končetiny (polymyozitida = postižení více svalových sk.)
svaly krku
svaly trupu
→ je různě závažná: od **zvednutí se ze židle, ztížené chůze do schodů**, **problém se učesat, problém věšet prádlo** → až po těžkou **imobilizaci na lůžku** → po několika měsících nastává **svalová atrofie**

2. dále systémové projevy: **artritida**
dysfagie (myozitis svalů pharyngu) => riziko aspirační pneumonie!
intersticiální plicní fibróza + myozitida dých. svalů až do obrazu RI
méně **kardiální příznaky** (myokarditida, AV bloky, SS)
Raynaudův fenomén

dermatomyozitida: **3.** navíc kožní projevy:
1. Periorbitální edém červeno-fialové barvy
2. Gottronovy papuly: červené papuly nad drobnými kl. ruky
3. Šálový exantém = exantém krku, dekoltu, zad, ramen
- též heliotropní rush čela, tváří, krku, hrudníku ← ve tvaru „V“
4. Teleangiektázie kolem nehtových lůžek
5. Podkožní kalcifikace **6. Prsty mechanika**

Komplikace

NEJČASTĚJŠÍ a NEJZÁVAŽNĚJŠÍ: **ASPIRAČNÍ PNEUMONIE** ← vzniká protože:

1. Pacient leží
2. Má dysfagii
3. Je imunosuprimovaný

Diagnostika

existují **dg. kritéria:**

1. **Symetrická svalová slabost** (pletence ramenního a pánevního)
2. **EMG** – myogenní nález
3. **Elevace svalových enzymů** = ↑**myoglobin**, ↑**kreatikináza**, také ALT, AST, LD, troponinu
4. **Histologický nález** z **biopsie svalu**
5. **Kožní změny** – u dermatomyozitis**:** periorbitální edém, Gottronov papuly, heliotropní rash

anamnéza
fyzikální vyš.
laboratoř: - elevace svalových enzymů – myoglobinu, CK, ale i ALT, AST, LD a troponinu
- pozitivní orgánově nespecifické autoAb – **ANA, ANCA**
  - **anti-Jo-1** → jsou-li + nacházíme nález zvaný **„Prsty mechanika“, anti-Mi-2** aj. (je jich spousta)

EMG: - myogenní nález (= krátké, úzké, polyfázické potenciály)
MRI: - svaly budou na MR svítit (hypersignální) jako projev zánětu, to ale není specifické, může to být např. i u virové myozitidy
biopsie svalu průkaz nekrotizující myozitidy?
RTG/HRCT plic

← **„Prsty mechanika“** asociováno s pozitivitou anti-Jo-1

Diff. dg. – PTAJÍ SE NA TO

- není snadná, rozhodně ne každá elevace svalových enzymů znamená idiopatickou myozitidu :D

1. polékové myozitidy (**statiny**, **KS,** antivirotika), potoxická (**kokain**, **alkohol**)
2. mechanická zátěž = **fyzická zátěž**, **rhabdomyolýza** (př. po alkoholu, u seniora, který spadnul + bývá renální selhání!)
3. endokrinopatie = **hypothyreóza!**
4. virové myozitidy = **Coxsackie**, Influenza, Adenoviry; **bakteriální** myozitidy
5. neuromuskulární poruchy = **Myasthenia Gravis**, **Svalové dystrofie**, ALS

(((6. **Fibromyalgie**, **polymyalgia rheumatica** (více vyjádřena bolest svalů **+ nebývá elevace svalových enzymů +** svalová biopsie bez nálezu))))

Terapie (obdobně jako např. u vaskulitid)

Farmakologická

Iniciálně: Prednison až 0,5 – 1 mg/kg + někdy **imunosupresiva** (MTX) → po měsíci snižujeme na **udržovací dávky**
- někdy se používají i **IVIG** a **rituximab**

Nefarmakologická

- **fyzioterapie** → cílem je zabránit vzniku svalových kontraktur
- po úpravě stavu i aktivní cvičení, aby P nabral sílu a nabral svalovou hmotu

Poznámka

Myozitida může nastat i **po léčbě statiny**, nejedná se o toxicitu statinu, **jedná se skutečně o AIO**, kdy tím triggrem AI procesu

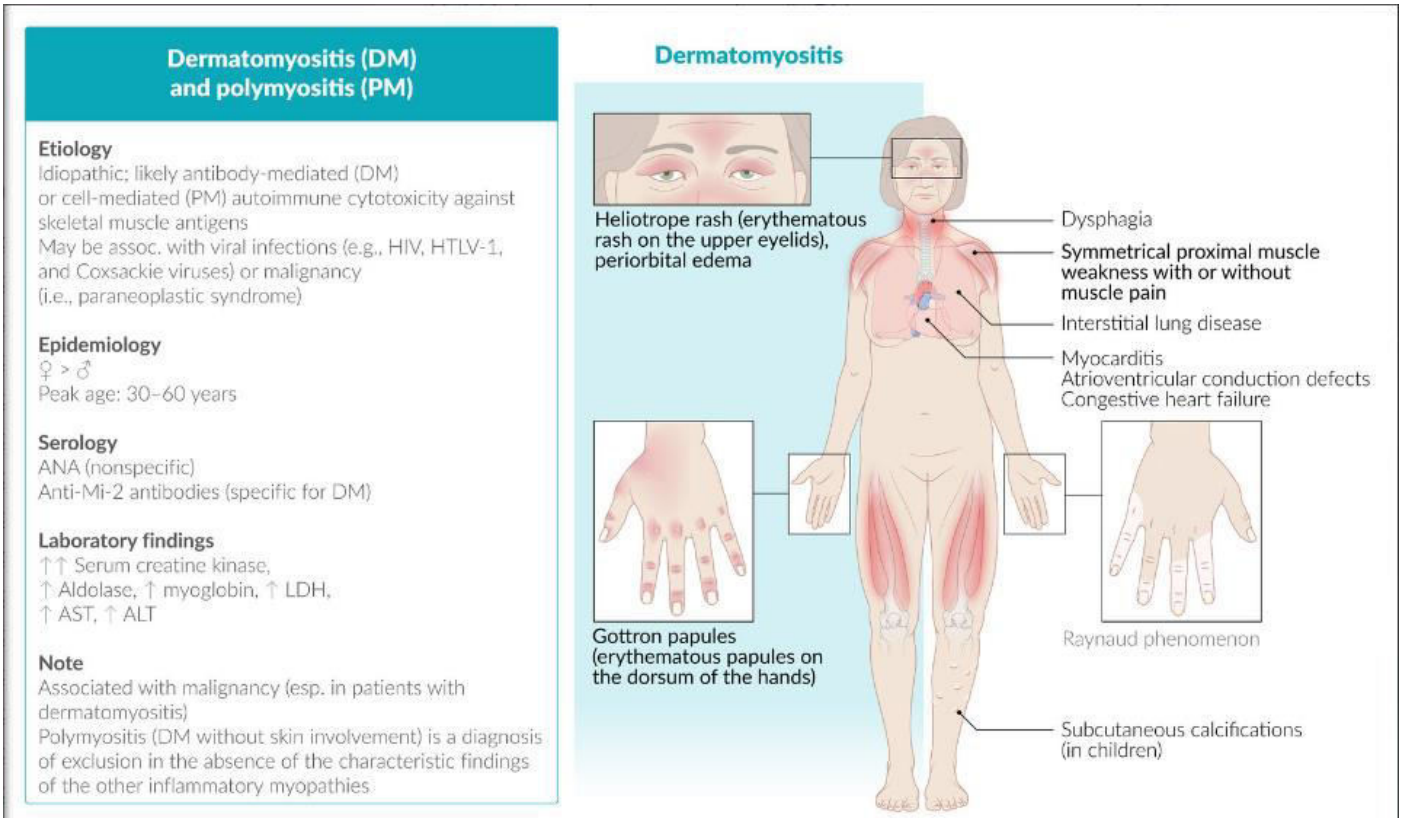
jsou právě ty statiny. Vznikají tam **autoAb** proti té **hydroxy-methyl-glutaryl-CoA-reduktáze**, kterou statiny inhibují.
Její incidence se zvyšuje, tím jak se zvyšuje užívání statinů. Bývá tu zánět, ale nebývá nekrotizující myozitida (ale většinou to prokážeme průkazem autoAb, a proto není biopsie nutná)

myozitidy = ↑myoglobin a CK

- více vyjádřena svalová slabost
- průkaz zánětu na MRI – edém + EMG – prokazující patologii + biopsie – průkaz nekrotizující myozitidy
- u dermatomyozitidy „V neck exantém“, „Gottronovy papuly“,

polymyalgia rheumatica = **nemívá ↑myoglobin a CK**

- více vyjádřena **bolestivá** složka



139. Primární a sekundární imunodeficience

Obecná charakteristika

ID jsou stavy spjaté se **sníženou reaktivitou IS na antigenní podněty**, které by za normálních okolností vyvolali nespecifickou a/nebo specifickou imunitní odpověď.

ID jsou stavy charakterizované především **zvýšenou náchylností organismu k infekcím**, ale mohou se u nich vyskytovat ve zvýšené míře též **nádorová, AI** a **alergická** onemocnění.

Základní fce leukocytů

a) GRANULOCYTY

Neutrofily: fagocytóza, ničení ECT bakterií, odumřelé vytváří hnis
Eozinofily: likvidace parazitů, účast na alergické reakci
Bazofily: uvolňují histamin – účast na alergické reakci

b) AGRANULOCYTY

Lymfocyty: specifická odpověď proti konkrétnímu Ag, tvorba Ab → důležité v boji proti **virovým patogenům** a pro **opsonizaci opouzdřených patogenů**
Monocyty: = prekurzory makrofágů → fagocytóza bakterií a odumřelých bb.

ROZDĚLENÍ

a) dle příčiny:

1. Vrozené (primární) – způsobené vrozenými defekty genů nezbytných pro správnou fci IS
- vzácnější, ale obecně závažnější až život ohrožující
- pomáhají pochopit fungování imunity; často projevy v dětství ale někdy (př. u CVID) až v dospělosti

2. Získané (sekundární) – získané v průběhu života; jsou sekundárním důsledkem působení vnitřních a vnějších faktorů a patologických stavů (onemocnění s dopadem na IS)
- mnohem častější

b) podle postižené složky IS:

1. poruchy **specifické imunity**
a) protilátkové = poruchy B-ly
Brutonova agamaglobulinémie, **Selektivní IgA deficit**, **CVID** (běžná variabilní ID)
b) poruchy **T-ly** a **kombinované ID**
SCID, **Wiskott-Aldrichův sy**, Ommenův sy, Syndrom nahých ly

2. poruchy **nespecifické imunity**
Chronická granulomatóza, Chédiakův-Higashiho sy, LAD sy (Leukocyte Adhesion Def.)
a) poruchy **fagocytózy**
b) poruchy **komplementu**
c) poruchy **NK.bb**

3. ID sdružené s **jinými vrozenými syndromy**
Di-Georgův sy, Wiskott-Aldrichův sy, Ataxia teleangiectasia

ZNÁMKY PRIMÁRNÍHO ID

1. ≥ 2 mediotitid v průběhu 1 roku
2. ≥ 2 sinusitid v průběhu 1 roku
3. ≥ 1 pneumonie ročně v průběhu několika let
4. Chronický průjem nebo váhový úbytek
5. Rekurentní virové infekce (herpes, bradavice, kondylomata)
6. Rekurentní nutnost podání i.v. ATB
7. Rekurentní hluboké abscesy kůže nebo vnitřních orgánů
8. Perzistující mykotické infekce kůže nebo sliznic
9. Atypické mykobakteriózy (non-TBC) a jiné oportunní infekce.
10. Rodinná anamnéza primárního ID

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

- diferenciálně diagnostikcky je nutno odlišit, zda-li jsou **opakované infekce** zapříčiněny skutečně poruchou **IS** anebo jinými patologickými procesy v těle (př. defekty kůže (u P co se třeba sebepoškozuje), CF aj.)
- dále je v rámci dg. nutno odlišit **primární deficit** od **sekundárního,** neboť základem terapie u sekundárního ID je terapie dané choroby způsobující ID (např. PAD či INZ u P s DM, antiretrovirotika u P s HIV…)

A) Vrozené ID

1. PROTILÁTKOVÉ ID

= poruchy B-ly a tím tvorby Ab → ↑ výskyt infekcí **opouzdřenými patogeny!** (Str. pneumoniae, Pseudomonas, H. influenzae, entero**viry**, Giardia lamblialis) → otitidy, sinusitidy, infekce dých. cest…

- při narození je novorozenec ještě chráněn **mateřskými IgG** Ab, a tak se defekty často projeví **kolem 3. – 6. měsíce**, protože v tomto období dochází k fyziologické hypogamaglobulinémii

1. Selektivní IgA deficit (NEJČASTĚJŠÍ primární ID)

- existují i selektivní deficity jiných typů Ig

E: není přesně známa

KO: často zcela **asymptomatický**

jindy: **↑slizničních infekcí (respiračních** (př. *pneumokoková* či *Haemophillová* pneumonie), (**GIT** (př. chronický průjem u Giardiózy)**),**
↑AIO (typicky asociováno s **CELIAKIÍ!, IBD, ITP)**,
↑Atopie (= geneticky podmíněná zvýšená náchylnost k tvorbě abnormálního množství alergen specifických IgE protilátek manifestující se jako **alergická rhinitida, atopický ekzém, AB**)
anafylaktická reakce

Dg.: **↓IgA,** normální **IgM** a **IgG**, falešně pozitivní těhotenský test (kvůli heterofilním protilátkám interferujícím s β-hCG)

T: **Terapie infekcí, ATB profylaxe**

Poznámky: **1. P mohou mít v krvi** anti-IgA Ab, proto jim v terapii nepodáváme ~~infuze s IgA~~ a hlavně pokud u těchto P podáváme **transfuze** – **musí být očištěny od dárcovských IgA** ← jinak může dojít k **anafylaktické reakci!**
2. U P s celiakií se provádí stanovení konc. IgA, protože oni mají častěji selektivní IgA deficit, což by mohlo vést k falešně negativnímu vyšetření na autoAb IgA proti TTG a EMA

2. Brutonova agamaglobulinémie = X-vázaná agamaglobulinémie

E: **mutace BTK** = Brutonovy Tyrosin Kinázy (účastní se přenosu signálu z receptorů B-ly) → výsledkem je porucha vyzrávání B-ly → výrazné **snížení** až **abscence B-ly** + **absence všech izotypů Ab**

KO: kolem 3. – 6. měsíce **rekurentní závažné pyogenní infekce** zejména s účastí **OPOUZDŘENÝCH patogenů** (*pneumokok – MOPS* infekce, *Haemophillus, N. meningitidis* – meningitidy, epiglotitida) + hypoplázie LU

Dg.: **imunofenotypizace krve průtokovou cytometrií** – nález abscence B-ly znaků (CD19, CD20, CD21)

T: IVIG, profylakticky ATB

> Bruton agammaglobulinemia: Brutal defects in a B cell make little Boys feel unwell.

3. CVID

E: není přesně známa – B-ly jsou sice přítomny, ale nejsou schopny tvořit **všechny izotypy Ab**

KO: - typicky se projevuje **mezi 20. – 40. rokem**
- (jako u Brutonovy agamaglobulinémie, ale ne tak závažné)**: infekce opouzdřenými patogeny** (M)**OPS**
- **↑lymfomů, ca žaludku, AIO** (RA, ITP, AI hemol. anémie), **bronchiektázií**

Dg.: **↓IgA, IgG, IgM** + **↓plazmatických bb.** + přítomnost B-ly i T-ly

T: **IVIG, profylakticky ATB, T infekcí**

2. BUNĚČNÉ A KOMBINOVANÉ ID

1. SCID

= skupina **nejzávažnějších primárních ID** s různými mutacemi, většinou s úplnou **absencí T-ly** + **defektní fcí B-ly**

KO: **opakované infekce, oportunní infekce, neprospívání** → smrt do 1 roku

T: **transplantace hematopoetické tkáně**

Ommenův sy = SCID s eozinofilií

2. Wiskott-Aldrichův sy (XR)

E: - defektní tvorba proteinu zajišťujícího **spojení povrchového R s cytoskeletem b.**

KO: postižení **T-ly** a **trombocytů** → **TRIAS** od narození**:** **trombocytopenie** s malými trombocyty → **purpura**
↑ **náchylnost k infekcím** (opouzdřenými patogeny)
ekzémy
+ ↑riziko AIO, lymfomů a leukémií
→ smrt často kvůli **vykrvácení** a **chronickým infekcím**

Dg.: **trombocytopenie s malými trombocyty**, N či ↓IgG a IgM, ↑IgE a IgA, **genetické vyš.**

T: **IVIG, profylakticky ATB, transfuze trombocytů, KURATIVNÍ je transplantace KD**

3. Poruchy nespecifické imunity

FAGOCYTÁRNÍ ID: **Hnisavé infekce, mykotické infekce, oportunní patogeny**
př. Chronická granulomatóza, Chédiakův-Higashiho sy, LAD sy

DEFEKTY KOMPLEMENTU: **hl. *Neisseriové* infekce**

př. hereditární angioedém příčina: deficit C1 inhibitoru → ten inhibuje přeměnu prekalikreinu na kalikrein → výsledkem je ↑bradykininu → vazodilatace + zvýšená permeabilitia → **edémy podkoží a sliznic**

4. ID JAKO SOUČÁST JINÝCH SY

1. DiGeorgův sy

E: porucha vývoje 3. a 4. žaberní výchlipky → **hypoplazie** až **aplázie thymu** a **příštítných tělísek** → ↓tvorba T-ly = ↑ riziko **virových** a **mykotických infekcí**; ↓ tvorba PTH → **hypokalcémie + VSV** (Fallotova tetralogie) + **VVV**

Dg.: **↓T-ly, ↓PTH a Ca^{2+}, genetické vyš.**

T: **ATB profylaxe, transplantace KD** a **thymu** (jen na pár místech na světě se to provádí)

2. Ataxia teleangiectasia

E: mutace **DNA-dependentní proteinkinasy** zodpovědné za **reparační mechanismy DNA**

KO: mozečková ataxie, teleangiektázie malých cév, **↓↓↓ IgA** a **IgE** + hypoplazie thymu a mízních uzlin

B) Sekundární ID

OBECNÁ CHARAKTERISTIKA

- jsou (na rozdíl od primárních ID) **velmi časté**
- příčiny: 1. poškození přirozených bariér tělních = popáleniny, polytraumata
  2. postižení jednotlivých složek IS
- ve světě je nejčastější příčinou **podvýživa** a **AIDS**

ROZDĚLENÍ + PŘÍČINY (u nás nejčastější)

A) PORUCHY VÝŽIVY

1. Vitaminové karence – hl. u alkoholiků
2. Nedostatečná výživa

B) FARMAKOLOGICKY a TERAPEUTICKY NAVOZENÉ ID

1. Imunosupresiva
2. Cytostatika
3. Kortikosteroidy
4. Ionizační záření

C) METABOLICKÁ ONEMOCNĚNÍ

1. DM
2. Urémie

D) NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ

1. Plazmocytom
2. Hhodgkinův lymfom
3. Leukémie

E) INFEKČNÍ ONEMOCNĚNÍ

1. HIV resp. AIDS
2. virové – **Chřipka, Spalničky**
3. Infekční mnononukleóza
4. TBC

F) ZTRÁTY IMUNOGLOBULINŮ

1. Popáleniny
2. Nefrotický syndrom
3. Enteropatie se ztrátami bílkovin

G) PO INVAZIVNÍCH VÝKONECH

1. Splenektomie
2. Tonsilektomie

H) ALKOHOLISMUS

ROZDĚLENÍ PODLE POSTIŽENÉ SLOŽKY IS

- u řady sekundárních ID jsou postiženy různé složky IS

1. PROTILÁTKOVÉ

a) ztráty Ig – nefrotický sy, popáleniny, dlouhotrvající průjmy, ztráty krve
b) poruchy tvorby Ig – plazmocytom, lymfatická leukemie, imunosupresivní a cytostatická léčba
c) splenektomie – slezinné B-ly jsou zodpovědné za tvorbu Ab proti polysacharidovým Ag → ↑ riziko infekce, a proto doporučené očkování proti **Str. pneumoniae, H. influenzae, Neisseria meningitidis**

2. BUNĚČNÉ

a) po virových infekcích je přechodně ↓ fce buněčné imunity – po spalničkách, EBV…
b) AIDS
c) dřeňová dysfunkce – léky, chemikálie, záření, viry, nádory → neutropenie až agranulocytóza

3. KOMBINOVANÉ ID

a) metabolické choroby – DM, urémie
b) chronické renální selhání kvůli ↓EPO, ↓D_3…
c) poruchy výživy – hl. u alkoholiků, kachektických P (např. onkologických P), P se závažnými chorobami GITu, P s mentální anorexií,

KLINICKÉ PROJEVY

Poruchy neutrofilů:	nekrotizující záněty, stafylokokové pyodermie, flegmóny, infekce opouzdřenými mikroby
Poruchy T-ly:	hlavně infekce **ICT patogeny = viry, bakterie** + **parazitární infekce**
Poruchy B-ly:	hlavně infekce **ECT patogeny**

AIDS

- onemocnění způsobené nejčastěji **HIV-1**, méně často **HIV-2** (hlavně v západní Africe)
- je to RNA virus, který po vstupu do b. aktivuje reverzní transkriptázu, čímž umožní zabudování své gen. info do genomu b.
- virus se replikuje zejména v **aktivovaných T-ly**, proto každá antigenní stimulace může vést k **progresi choroby**
- přenos: krví, sexuálním stykem, vertikálně z matky na plod
- pro infekci b. se HIV potřebuje navázat na **CD4+ R** (ten mají Th-ly, dendritické bb., tkáňové makrofágy), ale také na ko-R pro chemokiny **CXCR4** nebo **CCR5 R** (lidé s genetickou mutací pro CCR5 ko-receptor jsou imunní)

průnik: HIV prvně infikuje dendritickou b. → ta putuje do mízních uzlin → zde pak infikuje hlavně CD4+ T-ly

projevy:

1. Akutní fáze
- flu-like syndrom nebo asymptomatické
- přechodný pokles CD4+ a mnoho virionů, po několika týdnech návrat CD4+ na normální hladinu a pokles virionů
- během **několika týdnů** vznikají **anti-HIV** Ab a specifické klony T-ly

→ nastává **asymptomatické období trvající několik let** charakteristické postupným **ubýváním hladiny CD4+ T-ly** (jsou poškozeny virem nebo Tc-ly) a **vyčerpáváním kapacity KD**, **ubýváním makrofágů a dalších APC** a naopak **přibýváním virionů**

2. Symptomatická fáze
- častější infekce

3. AIDS
- oportunní infekce = **candidózy, aspergilózy, pneumocystové pneumonie, atypické mykobakteriózy, mykotické infekce, toxoplazmóza**
- nádory = **Kaposiho sarkom, Burkittův lymfom, ca děložního hrdla**
- demence u AIDS
- virové encefalitidy, meningitidy, abscesy mozku
- váhový úbytek, únava, celková schvácenost...

140. Vyšetřovací metody v endokrinologii

Anamnéza

- projevy souvisí s nadměrnou nebo nedostatečnou produkcí hormonů nebo s lokálními změnami žlázy
- příznaky:
  - onemocnění ŠŽ
    - **struma**
    - **hypotyreóza –** celkové příznaky (zimomřivost a hypotermie, slabost a únava), neuropsychické příznaky (zpomalené PM tempo, porucha koncentrace a paměti, svalová slabost a křeče), kožní příznaky (suchá kůže a vlasy), metabolické příznaky (↓ bazální metabolismus → ↑ hmotnosti), …
    - **hypertyreóza –** metabolické příznaky (hubnutí, subfebrilie, intolerance tepla, hyperglykémie), KVS příznaky (tachykardie, palpitace, arytmie), oční příznaky, změny na kůži (kůže jemná, hladká, vlhká a teplá), psychické a nervové příznaky (střídání nálad, nervozita, zrychlené PM tempo, …)
  - onemocnění příštítných tělísek
    - **hyperparatyreóza -** ↑ hladina Ca v krvi – kosti (bolesti, osteoporóza s pat. zlomeninami, demineralizace), ledviny (nefrolitiáza, nefrokalcinóza), neuromuskulární příznaky (únava a slabost), GIT příznaky (nauzea, úbytek hmotnosti, průjmy, zvracení), KVS příznaky (HN, arytmie),
    - **hypoparatyreóza -** ↓ hladina Ca v krvi – příznaky dle vzniku: při akutním vzniku hypoCa (křeče, tetanie, ↑ nervosvalová dráždivost, parestezie v obličeji a končetin), při chronickém vzniku hypoCa (duševní změny, apatie, slabost a únavnost, arytmie, katarakta)
  - onemocnění hypofýzy
    - **hypopituitarismus**
      - deficit STH → v dětství zpomalení až zástava růstu (nanismus), v dospělosti ↓ aktivní hmoty a ↑ tukové tělesné hmoty, ↓ fyzická výkonnost, zhoršení kognitivních fcí,
      - deficit gonadotropinů FSH a LH → hypogonadotropní hypogonadismus
      - deficit TSH → centrální hypotyreóza
      - deficit ACTH → centrální hypokortikalismus
      - deficit prolaktinu → nevýznamný, jinak u ♀ po porodu zástava laktace
      - deficit ADH → diabetes insipidus
    - **hyperfce hypofýzy**
      - nadprodukce prolaktinu → hypogonadismus, ztráta libida, impotence
      - nadprodukce STH → v dětství gigantismus, v dospělosti akromegalie
      - nadprodukce ACTH → centrální hyperkortikalismus
      - nadprodukce TSH → centrální hypertyreóza
      - nadprodukce gonadotropinů → předčasná puberta
      - nadprodukce ADH → retence vody, ↓ osmolarita
  - onemocnění nadledvinv
    - **hyperfční syndromy**
      - Cushingův syndrom – centrální obezita, tenká kůže, osteopenie až osteoporóza, arteriální HN, …
      - primární hyperaldosteronismus – arteriální HN, neuromuskulární příznaky
    - **hypofční syndrom**
      - adrenokortikální insuficience – akutní nebo chronická
      - hypoaldosteronismus
      - kongenitální adrenální hyperplazie
    - **feochromocytom –** endokrinně podmíněná HT a hypertenzní ataky
  - onemocnění endokrinní části pankreatu
    - **DM –** 4 skupiny příznaků: klasické příznaky, akutní stavy, náchylnost k infekcím, makrovaskulární a mikrovaskulární komplikace
    - **hypoglykemie –** neurogenní a neuroglykopenické příznaky
  - onemocnění endokrinní části pohl. žláz
    - **hypogonadismus** – postpubertální projevy: ↓ libida, neplodnost, amenorea, emoční labilita
    - **nadměrná sekrece androgenů**
      - u ♂: nadměrná muskulatura, ochlupení, agresivita a neplodnost
      - u ♀: virilizace zevního genitálu, hirsutismus, atrofie prsů
    - **nadměrná sekrece estrogenů**
      - u ♂: zvětšení prsních žláz (gynekomastie), atrofie zevního genitálu, infertilita
      - u ♀: poruchy menstruačního cyklu, infertilita

Fyzikální vyšetření

- pouze některé endokrinní orgány (ŠŽ, varlata) dobře přístupné fyzikálnímu vyšetření, u ostatních využíváme zobrazovacích metod
- sledujeme proto hl. změny různých částí těla
- vyšetření hlavy: facies myxedematosa (obličej „oteklého Eskymáka“), endokrinní orbitopatie, facies acromegalica, Cushingoidní facies („měsíčkovitý obličej“), facies diabetica
- vyšetření krku: struma
- vyšetření hrudníku: hl. prsů (galaktorea, gynekomastie)
- vyšetření břicha: kůže (červenofialové strie u Cushingova syndromu, hyperpigmentace u Addisonovy choroby), peristaltika (ticho – např. u diabetické ketoacidózy, hypotyreózy a hyperparatyreózy)
- vyšetření genitálu: změny pubického ochlupení, hirsutismus (nadměrné ochlupení ♀ mužského typu), kryptorchismus
- vyšetření končetin: myopatie (např. hypotyreóza – svalová slabost, únavnost, ztuhlost), artropatie (např. akromegalie – zduření, deformace), kožní změny (např. u DM)

Laboratorní vyšetření

- ŠŽ – TSH, T3 a T4, kalcitonin
- příštítná tělíska – PTH, Ca a P
- hypofýza – STH, prolaktin, FSH a LH, ACTH, TSH
- nadledviny – kortizol a ACTH, aldosteron, androstendion
- testes – testosteron, FSH a LH
- ovaria – estrogen, progesteron, FSH a LH
- u hormonů kolísajících během dne (např. STH) – využíváme druhé posly s delším biologickým poločasem (např. IGF-1) nebo metabolity hormonů
- **dynamické testy**
  - stimulační – cíl: ↑ sekrece daného hormonu, většinou k dg. nedostatečné činnosti – např. synacthenový test (krátký ACTH, měří se kortizol)
  - supresní – cíl: ↓ sekrece daného hormonu, většinou k dg. nadměrná činnosti – např. LDDST (podáváme dexametazon, měříme kortizol), oGTT (měříme STH)
- **+** stanovení autoprotilátek a nádorových marker

Zobrazovací metody

- ŠŽ: **UZ** (stanovení objemu, posouzení struktury, vaskularizace a přítomnosti uzlů a cyst), **CT**
- příštítná tělíska: **UZ**
- hypofýza: **MR** (citlivější než CT při detekci drobných změn), **CT** (v případě KI MR)
- nadledviny: **UZ, CT** nebo **MR**
- pohl. žlázy: **UZ** nebo **MR** (zárodečná tkáň citlivá vůči radioaktivnímu záření)

Invazivní vyšetřovací metody

- **punkční biopsie** – pod UZ kontrolou
- **selektivní katetrizace orgánových žil** – pro získání vzorku krve pro stanovení lokální koncentrace produkovaného hormonů, hl. pro zjištění původu nadprodukce

141. Diabetes mellitus (patofyziologie, diagnostika a klasifikace)

Definice

DM je metabolické onemocnění různé etiologie charakterizované **CHRONICKOU HYPERGLYKÉMIÍ** v důsledku **poruchy tvorby** a **sekrece** nebo **poruchy účinku INZ** nebo **kombinací.** (též lze říct: v důsledku absolutního či relativního nedostatku INZ)

Obecná charakteristika

- DM je chronické onemocnění s důsledky pro řadu orgánů + s rizikem akutních až život ohrožujících komplikací
- u DM je porucha metabolismu sacharidů, lipidů i proteinů

Klasifikace DM

1. DM 1. typu – autoimunitní (95 %) nebo idiopatický
- charakterizovaný absolutním nedostatkem INZ

2. DM 2. typu
- **a)** s převažující poruchou **působení INZ**
- **b)** s převažující poruchou **sekrece INZ**

- charakterizovaný relativním nedostatkem INZ, typicky spjat s obezitou a metabolickým sy

3. Gestační diabetes
- charakterizovaný poruchou metabolismu glukózy **vzniklou** v těhotenství

4. Jiné specifické typy DM

např.: a) **onemocnění pankreatu** – CF, chronická pankreatitida, hemochromatóza, úrazy pankreatu
b) **MODY** (Maturity-Onset Diabetes of Young) = monogenně AD podmíněný DM = různé monogenní mutace vedoucí k poruše sekrece INZ → většinou lehké hyperglykémie zvladatelné na dietě (nebývá ketoacidóza)
c) **endokrinopatie** – Cushingův syndrom, feochromocytom, glukagonom, akromegalie aj.
d) **chromozomální aberace a genetické sy** – Downův sy, Turnerův sy, Prader-Williho sy
e) **léky a chemikáliemi indukovaný** – KS
f) **infekcemi indukovaný DM** – kongenitální rubeola, CMV

Prediabetes

1. ↑Glykémie na lačno
2. Porucha glukózové tolerance

Epidemiologie

- v ČR je cca **1 mil. P s DM** + značná část P je **nediagnostikována** (cca **500 tis.**) + značná část má **prediabetes** (**800 tis.**)
- výskyt má v posledních desetiletích setrvalý a prudký nárůst
- **93 % DM2, 5 % DM1,** 2 % zbylé DM

Patofyziologie

DM1: Vzniká nejčastěji na podkladě **AI zánětu primárně namířenému proti β-bb. pankreatu** → to vede k jejich destrukci s následnou poruchou syntézy a sekrece INZ → výsledkem je **absolutní nedostatek INZ**

- je **nejčastějším typem DM u dětí**

DM1 představuje **multifaktoriální onemocnění** na jehož vzniku se podílí jak **genetické faktory**, tak **faktory zevního prostředí**

A) genetické faktory:
- je prokázána asociace s HLA antigeny II. třídy: některé subtypy **HLA DR3, DR4, DQ**
- je prokázáno ↑riziko u prvostupňových příbuzných s DM1 (15x vyšší)
- mohou se uplatňovat i mutace inzulinového genu nebo genu CTLA4

B) faktory zevního prostředí:
- zahájení AI reakce se dává do souvislosti s:
  - **a) virovou infekcí** – enteroviry, Coxsackie viry sk. B, rubeola
  - **b) bílkovina kravského mléka** (dle Skandinávské studie je korelace mezi kojením a sníženým výskytem DM)
  - **c) chemické l., toxiny, nedostatek vit. D, lepek aj.**

→ uplatňuje se primárně **buněčná (lymfocytární)** a sekundárně **protilátková AI reakce**
→ k rozvoji manifestního DM1 pak dochází až po destrukci **80 – 90 % β-bb.**

u DM1 nacházíme následující 3 typy specifických autoAb:
1. proti **dekarboxyláze kys. glutamové** (anti GAD-65)
2. proti **INZ** (IAA)
3. proti **proteinu tyrosin fosfatázy** (anti IA-2)

- existují i další autoAb, které je možné stanovovat
- autoAb mohou být přítomné i několik let **před manifestací** DM1 a jejich přítomnost **zvyšuje riziko manifestace DM**
- v případě, že **neprokážeme autoAb** → označíme to za **idiopatický DM1**

- důležité je, že AIO mají tendenci se **sdružovat**, proto u DM1 nacházíme častěji:
  1. AI thyreoiditidu (20 – 30%)
  2. Celiakii (10 %)
  3. Addisonovu chorobu
  4. chron. gastritidu typu A

DM2: **2 zákl. mechanismy:** **1. INZ rezistence** = ↓citlivost cílových tkání na INZ (jater, svalů, tukové tkáně) → vede ke ↑nároků na produkci INZ pankreatem → alespoň zpočátku hyperinzulinémie
2. porucha fce β-bb. = pankreas dlouhodobě není schopen zajišťovat (kompenzovat) zvýšené nároky na produkci INZ → β-bb. se vyčerpávají = rozvíjí se **relativní nedostatek INZ** (= tzn. u normálního člověka by byla inzulinémie dostatečná, ale u P se zvýšenými nároky je nedostatečná)

multifaktoriální etiopatogeneze: **1. genetické f.** – přítomnost DM2 u obou rodičů významně zvyšuje riziko
2. zevní f. – **obezita, vysokoenergetická strava, ↓fyzické aktivity**
RF: Metabolický sy = viscerální obezita (↑obvod pasu), AH, dyslipidémie, hyperTAG, často též hyperurikémie

Klinický obraz

zahrnuje: **1. Klasické příznaky DM: žízeň, polyurie, polydipsie, nykturie** + únava, hubnutí, kolísání zrak. ostrosti
2. Akutní komplikace:
3. Chronické komplikace:
4. Sekundární imunodeficit – časté **vaginální kandidózy**, **balanitidy**, **uroinfekty, kožní mykózy/inf.**

- DM1 má často **náhlý začátek** (kvůli rychlejšímu rozvoji hyperglykémie) s **polyurií, polydipsií** a **ketoacidózou**
příznaky **diabetické ketoacidózy**: těžká dehydratace, zvracení, acetonový zápach, Kussmaulovo dýchání, porucha vědomí

- DM2 s mírnou hyperglykémií se projevuje jen nespecificky **chronickou únavou** (často náhodná dg. z laboratoře)
- DM2 se často projeví až svou **chronickou komplikací** (př. AIM, diabetickou nefropatií či retinopatií)

Vysvětlení příznaků:
hyperglykémie → **polyurie** a **glykosurie** – při překročení renálního prahu pro Glc (do 10 mmol/l) → osmotická diuréza → dehydratace → **polydipsie**, hubnutí (kvůli ztrátě tekutin + nekonstantní anorexii + negat. energetické bilancí při ztrátách Glc močí)
hyperglykémie → změna konc. Glc a tím i osmolarity v optickém aparátu → kolísání zrakové ostrosti

- tak jako asymptomatická AH, tak i asymptomatický DM VEDE K ROZVOJI CHRON. KOMPLIKACÍ! ← nutno léčit!

Diagnostika

1. Anamnéza – polyurie, polydipsie, ztráta hm., únava aj.
2. Fyzikální vyš. – dehydratace, kožní mykózy, hubnutí, acetonový zápach

Definitivní dg.
je založena na **lab. vyš. glykémie z žilní krve** (tzn. ne z glukometru a ne z glykosurie) → **pro dg. DM svědčí:**
a) glykémie na lačno ≥ 7 mmol/l
→ u osob s prediabetickými hodnotami glykémie = tj. na **lačno 5,6 – 6,9** se dále provádí oGTT:
b) po 120 min od podání **Glc p.o. ≥ 11,1 mmol/l** (hodnota 7,8 – 11,0 mmol/l = porucha tolerance glc)
c) glykémie během dne ≥ 11,1 mmol/l + klasické příznaky DM (polyurie, žízeň, polydipsie)
→ u asymptomatických osob je nutné hodnotu **potvrdit bodem a)**, popř. při prediabetických hodnotách bodem **b)**

Doplňující diagnostika

dg. DM1:	**3. Stanovení autoAb** (proti dekarboxyláze kys. glutamové, tyrozinfosfatáze IA-2, INZ)
dg. MODY:	**4. genetické vyš.**
dg. diabetické ketoacidózy:	**5. ketonurie, glykosurie, ketonemie**
určení stupně INZ deficitu/sekrece INZ:	**6. Stanovení C-peptidu**
posouzení kompenzace DM:	**7. Stanovení glykovaného Hb HbA1c** (odráží glykémie za poslední 2-3M)
	8. Self monitoring gly a **kontinuální monitoring** senzory v podkoží
	9. Sledování glykemické variability = výkyvů hyper a hypoglykémie
	→ zřejmě to zvyšuje riziko komplikací NEZÁVISLE na hodnotě HbA1c

Diagnostika komplikací

retinopatie a katarakta:	**oční vyš.**
diabetická nefropatie:	**renální fce, ionty, albuminurie** (= detekce inciálních stádií diabetické nefropatie)
diabetická neuropatie:	**vyšetření DKK**
KV komplikace:	**TK, EKG, 1x ročně lipidy**, (ECHO)
infekce:	**KO, CRP,** JT, ionty, **moč. na biochemii, sediment, kultivaci**

142. Léčba diabetes mellitus

Cíle terapie

Společným cílem DM1 a DM2 je v optimálním případě **dosažení normoglykémie**, což vede ke **snížení rizika akutních** a **chronických komplikací**. Současně musí být léčba nastavena tak, aby bylo minimalizováno riziko **hypoglykémie**.

U **DM1** je **hyperglykémie obvykle jediná odchylka** na počátku léčby (při stanovení dg.). Zde je proto terapie často zaměřená jen na terapii hyperglykemie s minimalizací rizika hypoglykémie.

U **DM2** je často již v době diagnózy přítomna:

- **porucha metabolismu lipidů** (↓HDL, ↑LDL, ↑TAG)**, obezita, AH** - potažmo **metabolický sy**
- často jsou již **přítomny DIABETICKÉ KOMPLIKACE** (**mikrovaskulární** – diabetická nefropatie, retinopatie, neuropatie a **makrovaskulární** – projevy akcelerované AS) → z toho plyne, že terapie DM2 musí být již od počátku **komplexní** a musí zahrnovat **terapii všech přidružených onemocnění** → cílem je **SNÍŽIT celkové KV RIZIKO!!!**

- pro DM existují cílové hodnoty HbA1c, glykémie na lačno, před jídlem a postprandiálně, hodnoty TK, lipidů, BMI a obvodu pasu (viz str. 251):
  1. HbA1c < 4,5 % = < 45 mmol HbA1c/mol Hb (*< 6 % = < 60 mmol/mol)
  2. gly na lačno 4,0 – 6,0 mmol/l
  3. TK < 130/80
  ...

pozn. u osob s vysokým KV rizikem nám stačí vyšší hodnoty, kromě TK.

Podmínky úspěšné terapie

- účinnost terapie významně závisí na **compliance pacientů,** potažmo **edukaci P** a naopak L by měl volit takovou T, aby ji byl schopen P dodržovat.
- pro úspěšnou terapii je důležitým kamenem **self-monitoring / kontinuální monitoring glykemií** (hl. u P léčených INZ) a **pravidelné kontroly** (jak ke zhodnocení léčby, tak ke kontrole komplikací)

Indikace terapie

Bezprostředně po stanovení diagnózy.

Terapie DM1

Nefarmakologická

- **dieta** + **pravidelná fyzická aktivita**

cíl fyzické aktivity: -ideálně **alespoň 3 – 4 x týdně 30 min. aerobní zátěže** (běh, kolo, plavání aj.)

cíl diety: - **racionální** (**pravidelná** a **rovnoměrná**) strava s omezením jednoduchých cukrů, resp. se sladěním jejich příjmu s aplikací INZ => spíše než o *dietě* hovoříme o ***regulované stravě***
- edukace P → základem je **prevence hypoglykémie!!!**

Farmakologická

- prakticky výhradně **INZ** v podobě ***intenzifikovaného INZ režimu*** s cílem **přiblížit se fyziologické sekreci INZ.**

Léky

humánní INZ nebo **INZ analoga** (mají lépe předvídatelný účinek a proto vytlačují používání humánních INZ, ale jsou furt LV2)

- různé typy INZ a INZ analog mají různý **nástup účinku, maximum účinku** a **trvání účinku**

typy INZ a INZ analogů:
a) Ultra rychle působící (pícháme před jídlem) - Humalog
a) Krátkodobě působící (pícháme před 30min / 15 min jídlem) – Humulin R, **Actrapid**
- **Actrapid je lepší**, protože **má kratší trvání** = P si nemusí dát 2. svačinu / 2. večeři, a tedy nehrozí P postprandiální hypoglykémie, když by si tu 2. sváču či véču nedal
b) Středně dlouho působící – Humulin N
d) Protrahovaně působící (pícháme na večer/ráno pro bazální s.) – **Lantus, Levemir**
e) Premixované = kombinace krátkodobě a dlouhodobě působícího

NÚ INZ: hypoglykémie, ↑hm.

Fakta

Kolik je denní potřeba INZ u zdravého 70 kg člověka? cca **40 IU/den**

Kolik z toho tvoří bazální sekrece a kolik stimulovaná sekrece? cca **50 %** a **50 %**

Kolik IU je v klasickém INZ? **100 j./ml** (ale existují i koncentrovanější)

Logicky u P s **DM1** bude potřeba **cca 40 j./den**, protože netvoří INZ. U P s **DM2**, **kteří ještě tvoří INZ** bude potřeba př. **jen 10j./den**, ale u těch, kteří jsou již **INZ-deficientní**, bude ta potřeba, kvůli současné INZ rezistenci, klidně **80j./den**

Režimy INZ terapie

~~**1. Konvenční režim** = INZ podáváme max. 2x denně~~ - konvenční režim u DM1 nepoužíváme!

~~**a) 1x/den dlouhodobý**~~

~~**b) 2x/den premixovaný**~~

2. Intenzifikovaná inzulinová terapie = INZ podáváme min. 3x denně – u DM1 používáme výhradně intenzifikovaný!

a) režim bazál-bolus - spočívá např. v tom, že si P aplikuje cca 30 min. před velkým jídlem (3x za den) **rychle působící** humulin R či cca 15 min před velkým jídlem Actrapid a **večer** nebo **ráno Lantus/Levemir**

b) pomocí INZ pumpy NEJFYZIOLOGIČTĚJŠÍ

c) 3x denně premixovaný INZ – to se moc nepoužívá

Pomůcky

INZ pera

INZ pumpy (CSII = Continuous Subcutaneus INZ Infusion) = do podkoží se kontinuálně podává INZ + bolusy před jídly

- indikováno u neuspokojivě kompenzovaných P a u P s orgánovými komplikacemi

i.v. aplikace INZ = pouze v urgentních situacích v nemocnici pomocí infuzní pumpy

Dávkování

https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2020/02/10.pdf

příklady dávkování viz **str. 260** (obecně dávkování dlouhodobého INZ zvyšujeme při hypergly na lačno a dávkování krátkodobých při hypergly za 2h po jídle + bolusové dávky zvyšujeme zpravidla o 1 – 2 IU a bazální zpravidla o 2 – 4 IU)

- ideální je **flexibilní dávkování**, kdy P volí dávku jak podle aktuální glykémie, tak podle předpokládaného příjmu sacharidů a fyzické aktivity

Rozpis dávek inzulinu pro následující den

Rozpis dávek inzulinu by měl být optimálně proveden v rámci ranní vizity. Ordinované dávky pak mohou být upraveny podle aktuálních glykemií, s výjimkou nestabilních pacientů by však potřebné úpravy neměly být velké. Ordinace typu „inzulin dle glykemií" by se tudíž měly používat co nejméně.

Dávky krátkodobého inzulinu se určují především podle toho, jaká byla celková potřeba krátkodobého inzulinu během předcházejícího dne (ev. v posledních několika dnech). Dávky je vhodné upravovat postupně, většinou o 1–3 j na každou jednotlivou aplikaci.

Dávka bazálního inzulinu se určuje téměř výhradně podle ranní glykemie nalačno, která vypovídá o přiměřenosti předchozí dávky. Dávku lze upravovat opět v opakovaných menších krocích, obvykle o 2–4 j/den.

Korekce ordinovaných dávek inzulinu podle aktuálních glykemií

Dávku krátkodobého inzulinu je třeba upravit tzv. korekčním inzulinem, pokud glykemie před příslušným jídlem **vybočuje z cílového rozmezí**. Pro určení korekčního inzulinu existují tabulky, např. tabulka 1. Místo tabulky lze použít i jednoduché pravidlo, že korekční dávka inzulinu je 1–2 j (podle citlivosti pacienta) na každé 3 mmol/l, o které glykemie přesahuje hraniční koncentraci 10 mmol/l.

Úpravu dávky bazálního inzulinu podle glykemie večer **provádíme jen výjimečně**, neboť dávku bazálního inzulinu určujeme téměř výhradně podle ranní glykemie nalačno.

V případě nízké glykemie před spaním (< 4,0 mmol/l) je vhodné podat malý pokrm a ponechat původně ordinovanou dávku bazálního inzulinu. Naopak glykemii přesahující 12 mmol/l je vhodnější korigovat menší dávkou (2 j) krátkodobého inzulinu, namísto zvyšování dávky bazálního inzulinu.

Tab. 1. *Korekční dávka krátkodobého inzulinu dle glykemie před jídlem (1)*

Glykemie [mmol/l]	Citlivost k inzulinu	
	vyšší	nižší
< 5	zvláštní postup	
5–6	-1 j	-2 j
6–10	bez úpravy dávky	
10–13	+1 j	+2 j
13–16	+2 j	+4 j
16–20	+3 j	+6 j
> 20	zvláštní postup	

Citlivost k inzulinu odhadujeme podle celkové denní dávky inzulinu: do 40 j/den – vyšší citlivost, nad 40 j/den – nižší citlivost.

Terapie DM2

Nefarmakologická

- **dieta** + **pravidelná fyzická aktivita**

cíl fyzické aktivity: -ideálně **alespoň 3 – 4 x týdně 30 min. aerobní zátěže** (běh, kolo, plavání aj.)

cíl diety: - u většiny **mírná kalorická restrikce** až vysloveně **redukční dieta** s redukcí **vysokoenergetických potravin**
- obecně platné: **50 % sacharidy, 35 % tuky, 15 % bílkoviny**

Farmakologická

- začínáme obvykle **PAD** s **LV1: metforminem** v max. tolerované dávce → při nedostatečné účinnosti **přidáváme další PAD** → při nedostatečné účinnosti přistupujeme k léčbě **INZ**

Léky

LV1: metformin (Glucophage, Siofor)

MÚ: **- zpomalení vstřebávání Glc** ze střeva → NÚ: nejčastěji nauzea, meteorismus, průjem
- útlum jaterní glukoneogeneze
- stimulace transportu Glc do tukové a svalové tkáně
- nezvyšuje inzulinémii = nedělá hypoglykémie!

NÚ: - vzácně, metformin je dobře snášený, ale může se vyskytnout **laktátová acidóza**
- nejčastěji nauzea, meteorismus, průjem

KI: - **renální insuficience** GF < 0,5 ml/s (30 ml/min), **SS** NYHA III. až IV. → zvyšují riziko laktátové acidózy

- je to (v současné době možná jediný) lék s **prokázaným vlivem na KV morbiditu** a **mortalitu!**
- měl by být vysazen min. 24 hod. před OP či aplikací KL

→ nestačí-li **max. tolerovaná dávka metforminu** → přistupujeme ke **kombinační terapii** (2kombo, 3kombo PAD (obsahující vždy metformin) nebo kombo metformin + INZ) → pro **kombinační terapii neexistují jednoznačná doporučení**, avšak mezinárodní doporučení preferují nová PAD před kombo s deriváty sulfonurey či INZ:

a) 2kombo u P s převládajícími **postprandiálními hyperglykémiemi:**	**metformin + gliptiny** (sitagliptin, vidagliptin)
b) 2kombo u P s převládající **hyperglykemií na lačno = INZ rezistence:**	**metformin + thiazolidindion** (pioglitazon)
c) 2kombo u P s **KVO**:	**metformin + gliflozíny** (dapagliflozin)
d) výhodné 2kombo u **obézních** (protože se po tom LV2 hubne)	**metformin + přímý agonisté GLP-1 R** (exenatid)
e) **selže-li dosavadní terapie** (HbA1c > 60 mmol/mol)	**metformin + INZ** (nejdřív mu dáme glukometr a dávkování INZ pak nastavíme dle jeho glykemických profilů) - u mladších preferujeme intezifikovaný režim - u starších preferujeme konvenční režim ← abychom hl. minimalizovali riziko hypogly

2. Deriváty sulfonurey (glimepirid, gliklazid)

MÚ: **- zvyšují sekreci INZ** = tzn. neovlivňují INZ rezistenci, spíše bojují proti postprandiální hyperglykémii → **NÚ: hypoglykémie**

NÚ: **- hypoglykemie, ↑hm.**

KI: - renální insuficience (vedlo by to k hypogly)

Meglitinidy (repaglinid)

MÚ: **podobný**

3. Thiazolidindiony (pioglitazon)

MÚ: **- zvyšují senzitivitu k INZ** (tím, že aktivují jaderný receptor) = tzn. překonávají tu INZ rezistenci

NÚ: **↑riziko SS, fraktur, ↑hm.**

KI: - SS

4. Agonisté inkretinových R = Gliptiny a Přímý agonisté GLP-1 R

inkretiny = hormony tenkého střeva, produkované při příjmu a zpracování potravy → patří zde **GLP-1 a GIP** (Glukagon Like Peptide-1 a Gastric Inhibitor Polypeptid) → **↑produkci INZ** a **↓produkci glukagonu**

NÚ: vzácně **akutní pankreatitida**

4a Gliptiny (sitagliptin, vidagliptin)

MÚ: inhibitory DPP-4 (Dipeptitydl Peptidázy 4), která **hydrolyzuje inkretiny** = zvyšují jejich účinnost = prostřednictvím inkretinu se zvyšuje sekrece INZ jen při hypergly, tzn. že **NEVEDOU k hypogly!**

4b Přímý agonisté GLP-1 R (exenatid s.c.)

CAVE! Jsou pouze s.c.!

MÚ: Navážou se na GLP-1 R → ↑produkci INZ a ↓produkci glukagonu → tzn. je u nich malé riziko hypogly

- na rozdíl od většiny PAD a od INZ **vedou k hubnutí!**

5. Inhibitory SGLT-2 = gliflozíny (dapagliflozin)

MÚ: Inhibují SGLT-2 transportéry, které zajišťují zpětnou reabsorpci Glc v prox. tubulu → způsobují glykosurii

NÚ: mírně ↑riziko uroinfektů, dehydratace, ketoacidóza, amputace DKK

- výhodou je, že mírně snižují hm. a snižují TK (byly zaregistrovány i pro terapii SS) a že nevedou k hypogly

Režimy INZ terapie

1. Konvenční režim = INZ podáváme max. 2x denně

- **a) 1x/den dlouhodobý** = pro snížení hypergly na lačno
- **b) 2x/den premixovaný** = ovlivňuje gly na lačno i postprandiální

2. Intenzifikovaná inzulinová terapie = INZ podáváme min. 3x denně

- **a) režim bazál-bolus** - spočívá např. v tom, že si P aplikuje cca 30 min. před velkým jídlem (3x za den) **rychle působící** humulin R či cca 15 min před velkým jídlem Actrapid a **večer** nebo **ráno Lantus/Levemir**
- **b) pomocí INZ pumpy** = **NEJFYZIOLOGIČTĚJŠÍ**
- c) 3x denně premixovaný INZ

Chirurgická terapie DM

1. transplantace pankreatu = teoreticky optimální, ale v praxi výjimečně používáná terapie DM1 jen u nezvladatelných těžkých HYPOgly

2. bariatrické operace

143. Akutní komplikace diabetes mellitus (diagnostika a léčba)

1. Hypoglykémie
2. Hyperosmolární hyperglykemické kóma
3. Diabetická ketoacidóza a ketoacidotické kóma
4. Laktátová acidóza a laktacidotické kóma

1. Hypoglykémie

Definice

Normoglykémie je přibližně 3,4 – 5,6 mmol/l

Práh glykémie pro manifestaci symptomů je indivudálně ODLIŠNÝ, a proto nelze stanovit přesnou hranici glykémie, kterou bychom mohli označit jako tu, která povede k manifestaci hypoglykémie. Nicméně Americká Diabetologická Asociace stanovila pro všechny diabetiky hranici **3,9 mmol/l** jako **nejnižší cílovou glykémii** a **hodnoty nižší jako hypoglykémii**.

Etiologie

Příčinou hypoglykémie je **nepoměr mezi dávkou INZ/PAD, přijatými sacharidy a fyzickou aktivitou** → tzn. že si diabetik podal příliš mnoho INZ ve vztahu k jídlu či fyzické aktivitě (hypoglykémie může nastat i s odstupem několika hod.)

- základní prevencí je **edukace P a selfmonitoring** – kontinuální měřiče glykémie dnes mají výstrahu při hypoglykémii (rodičovi se to zobrazí na telefonu)
- také se může podílet ↑množství alkoholu (potlačuje glukoneogenezi) a renální insuficience => ↓vylučování PAD

Patofyziologie

INZ nejen, že snižuje glykémii, ale také brání vyplavení kontraregulačního hormonu **glukagonu**. Sekreční odpověď **adrenalinu** je navíc u diabetika snížená a objevuje se až při těžší hypoglykémii.

Klinický obraz

aktivace SY: palpitace, tachykardie, třes, úzkost, chladná bledá kůže, pocení, hlad, parestezie

neurologické: nesoustředěnost, podrážděnost, únava, cefalea, křeče, poruchy vědomí až kóma, poruchy vizu (rozmazané či dvojité vidění) a sluchu

Klinická klasifikace

LEHKÁ: P se je vědom svého stavu, spolupracuje, je schopen si sám pomoct

STŘEDNÍ: P má výrazné příznaky, ale p.o. léčba bývá ještě úspěšná

TĚŽKÁ: Porucha vědomí. P vyžaduje pomoc jiné osoby. Nutná parenterální léčba **glukóza** nebo **glukagon**

Terapie

Cílem je vrátit glykémii k normě (5,6 mmol/l)

LEHKÁ a STŘEDNÍ: p.o. jednoduché cukry nejlépe **tekuté** v dávce cca 10 – 15 g → vyčkáme 15 min zda příznaky odezní → nepomůže-li → zopakujeme a po 20 – 30 min změříme glykémii
- po podání jednoduchých cukrů je žádoucí podat i **složené sacharidy**, **abychom předešli opakování hypoglykémie!**

TĚŽKÁ: porucha vědomí (bezvědomí) je KI k podání Glc p.o. kvůli riziku aspirace

a) v terénu: - každý diabetik je vybaven **glukagonem** pro **i.m./s.c.** v předplněné stříkačce 0,5mg či 1mg

b) v nemocnici: - optimálně 40 % Glc, ale postačí i 10 % či 20 % které nedráždí perif. žíly → cílem je navrátit vědomí a dostat se na cílovou glykémii 5,6 – 7 mmol/l
- u křečí podáme glukagon i.v.
- s podáváním 10 % či 5 % Glc ještě pokračujeme po odeznění hypoglykémie a jakmile je P schopen polykat, dostává sladký nápoj a později stravu

2. Hyperosmolární hyperglykemické kóma

= poměrně vzácný stav vznikající hl. u **starších** P s DM2
- obvykle se rozvine při **interkurentní infekci** (nebo jiném stavu zhoršujícím kompenzaci DM)
Hyperglykémie (často nad 40mmol/l) → překročení renálního prahu pro Glc (10 mmol/l) → glykosurie a osmotická diuréza → polyurie a žízeň → těžká dehydratace → ↓TK, ↑TF, známky dehydratace (↓turgor, suché sliznice, halonované oči, nehmatný pulz), křeče, poruchy kvalitativního vědomí → porucha kvantitativního vědomí až kóma

dg: **Laboratoř**: hypergly (často nad 40mmol/l), hyperosmolarita plazmy (nad 320mmol/kg H_2O), glykosurie, negativita ketolátek v moči a séru, normální BE
známky dehydratace = ↑hematokrit, může být diluční hypoNa+, ale i normoNa+ či hyperNa+ ↑urea a kreatitnin)

T: - na JIP!
- **rehydratace** + **INZ**
rehydratace: **0,9% FR 1000ml inf. za 1 hod.** → poté **dále** třeba **10ml/kg hm./hod.** (4 – 14ml/kg hm-)
INZ: **i.v. 0,1IU/kg/hod.** perfuzorem → pokles glykemie pozvolný o **2 – 4 mmol/l za 1 hodinu**
→ je-li $hyperNa^+$ nad 155 mmol/l → podáme ½ FR tj. 0,45% FR!
→ při glykemii 15mmol/l začneme k FR přidávat 5% Glc
+ LMWH + ATB při zánětu + UPV někdy

Prognóza: Nepříznivá, dáno vyšším věkem, naopak u diabetické ketoacidózy je příznivá, ale je to zase dáno mladším věkem, ve kterém se vyskytuje častěji, naopak u laktátové acidózy je zase nepříznivá, dáno vyšším věkem + komorbiditami

3. Diabetická ketoacidóza

Definice

DKA je život ohrožující akutní komplikace, která je častější u DM1, ale může se vyskytnout i u DM2
- také se často manifestuje při interkurentním oneocnění
Pro definici musí být naplněna tato **laboratorní kritéria:**
1. **Hyperglykémie > 11 mmol/l** (nemusí být moc vysoká)
2. **Venózní pH < 7,3** nebo **bikarbonát < 15 mmol/l**
3. **Ketonémie** nebo **ketonurie**

Klasifikace tíže DKA

MÍRNÁ: pH venózní krve 7,2 – 7,3
STŘEDNÍ: pH venózní krve 7,1 – 7,2
TĚŽKÁ: pH venózní krve < 7,1

Patofyziologie

Nedostatek INZ + nadbytek kontraregulačních hormonů glukagonu, adrenalinu, kortizolu, růstového hormonu → vede k **nadměrné lipolýze (beta-oxidaci)** → to vede k přehlcení Krebsova cyklu → hromadění acetyl-CoA → ketogeneze → hromadění silných organických kyselin = ketokyselin → **MAc se zvýšeným AG**

Hyperglykémie → osmotická diuréza s diluční $hypoNa^+$ → dehydratace → hypovolémie, **hypotenze** až stav cirkulačního selhání

CAVE! Anionty silných organických kyselin jsou metabolizovány za spotřeby H^+, označujeme je proto jako **„potenciální hydrogenuhličitany“** ← rychlá terapie ketokyselin představuje riziko **zvratu z MAc do smrtící MAl** !!!

Klinický obraz

Polyurie, polydipsie, dehydratace (oschlé sliznice, ↓turgor, halonované oči, špatně hmatný pulz až šokový stav), může zvracet, bolesti břicha (= tzv. *pseudoperitonitis diabetica*) acetonový zápach z úst, Kussmaulovo dýchání, příznaky z aktivace SY, neurologické projevy (viz výše) až **acidotické kóma**

Diagnostika

1. Anamnéza

2. Fyzikální vyš.
3. Rychle změřit glykémii glukometrem + monitoring ZŽF (TF, TK, D, SpO_2) + EKG!
4. Laboratoř: **a) biochemie krve:** glykémie, mineralogram, urea, ASTRUP - ketonémie? HbA_{1C}, osmolalita séra
b) moč bioch./sed./kult. ketolátky, glykosurie
c) KO
5. EEG? Oční pozadí, RTG plic

Terapie

- musí být minimálně konzultována se specialistou znalým problematiku DKA a musí být vypracovaný protokol k léčbě v daném zařízení
- léčba na JIP
- dehydratace je vždy **hyperosmolární, kvůli hyperglykémii** → tzn. korekce osmolality nesmí být rychlá jinak hrozí **EDÉM MOZKU!** = snižovat gly max. o 2 – 3 mmol/l za 1 hod.!

Cíle: korekce dehydratace, korekce minerálů, korekce ABR, normalizace glykémie

1. **Rehydratace** 0,9 % NaCl tak třeba 1000ml za 1 hod., poté dále třeba 15ml/kg hm/hod. , ale při známkách šoku volumexpandér – Deficit tekutin může být klidně **12 litrů!!!**

2. **Hyperglykémie: INZ i.v. 0,1IU/kg/hod.** perfuzorem **+ KCl!** (při DKA je vždy deplece kalia!)
→ taky glykemii snižujeme postupně o 2 – 3 mmol/l za 1 hod. jinak hrozí edém mozku!
→ při glykemii na hodnotu 15mmol/l začneme k FR přidávat 5% Glc

3. MAc se upravuje **rehydratací** a **podáním INZ** (ten inhibuje ketogenezi a umožňuje metabolizaci ketokyselin na bikarbonát) → proto bikarbonáty nebývají indikovány (jen u těžké MAc pH < 6,9)

4. Laktátová acidóza a laktacidotické kóma

Etiologie

1) Typ A = při hypoxii
šok, hypoxemie, intoxikace CO, těžká anémie

2) Typ B = normální oxygenace, ↑tvorba a ↓odstraňování laktátu
metformin (obvykle jen u P s renální insuficiencí, u P v sepsi, u P s těžkým SS)**, onemocnění jater, sepse, toxiny**

vzniká MAc se ↑AG

Klinický obraz

dušnost, Kussmaulovo dýchání, bolest břicha, nauzea, vomitus, porucha vědomí až kóma

Diagnostika

acidémie (mnohdy i s pH < 6,9), ↑laktát nad 5 mmol/l (norma je do 1,2mmol/l)**,** ↑AG nad -18mmol/l, nemusí být výrazná hyperGly!

Terapie

1. Léčba zákl. onemocnění, monitoring ZŽF
- **zlepšení tkáňové perfuze REHYDRATACÍ**
- **zlepšení oxygenace OXYGENOTERAPIÍ/UPV**
- **zlepšení iontové dysbalance KOREKCÍ IONTŮ**

2. $NaHCO_3^-$

144. Chronické komplikace diabetes mellitus

Co podmiňuje vznik chronických komplikací

- **DM** je termín zahrnující metabolické choroby různé etiologie charakterizovanou **chronickou hyperglykemií**, a právě chronická hyperglykémie je **nejvýznamnější faktor** uplatňující se při vzniku a rozvoji **pozdních komplikací DM.**
- zejména v případě **DM2**, který je často asociovaný s metabolickým sy, se uplatňují i další faktory jako **diabetická dyslipidémie, AH, obezita** a **INZ rezistence**.
- kromě chron. hyperglykémie se zřejmě na vzniku komplikací podílí i **glykemická variabilita** = kolísání gly z hypergly do hypogly. Pacienti s vysokou glykemickou variabilitou mohou mít **paradoxně normální hodnotu HbA_{1c}**, avšak riziko rozvoje zejména mikrovaskulárních komplikací je u nich **zvýšené**.

RF

1. hl. **non-complience** → chron. glykemie, glykemická variabilita
2. mladší věk při počátku DM → delší doba trvání
3. AH, kouření, dyslipidémie, obezita, INZ rezistence, ↓fyzická aktivita
4. genetické predispozice

Klasifikace chronických komplikací

a) (orgánově) **specifické**

1. Diabetická nefropatie = AH, proteinurie, pokles renálních fcí až do CHSL
2. Diabetická retinopatie = poruchy vizu až slepota
3. Diabetická neuropatie = parestezie, svalové slabosti, **poruchy ANS**
4. Syndrom diabetické nohy

→ **mikroangiopatické**

- u DM2 jsou často mikroangiopatické komplikace přítomny již při stanovení dg., protože má dlouho latentní průběh

5. Makroangiopatické komplikace = akcelerovaná ateroskleróza

b) nespecifické

1. ID – častější infekce
2. kožní infekce a afekce, defekty kůže a adnex
3. katarakta
4. Porucha růstu a pubertálního vývoje

Obecné patofyziologické mechanismy

1. neenzymová glykace proteinů (vazba Glc na AMK proteinů, př. kolagenu, enzymů atd...) → výsledkem jsou pokročilé produkty glykace, které se obtížně degradují a aktivují zánětlivou odpověď a ovlivňují fce proteinů
2. oxidační stres
3. ICT hyperglykémie
4. polyolová metabolická cesta glukózy (polyoly = sorbitol, manitol) – podílí se významně na retinopatii a kataraktě

1. Diabetická nefropatie

- vzniká na podkladě **ztlušťování BM glomerulů** a **zvětšování objemu mezangia** → to vede k dysfunkci glomerulárních kapilár se zvýšeným filtračním tlakem → únik proteinů do moči a depozici v glomerulech → výsledkem je až sklerotizace glomerulů → postupné zhoršení renálních fcí

ve zkratce: nejdříve **hyperfiltrace** zprvu s albuminurií poté i s proteinurií → později **postupné ↓GF** → až **CHSL**

Má tato stádia: **1. incipientní nefropatie** (ještě reverzibilní) = opakovaná mikroalbuminurie
2. manifestní nefropatie (po několika letech) = trvalá proteinurie (> 0,5g/24 hod.), hypertenze,
(**3. chronická renální insuficience** = ↓GF => s klesající GF se zhoršuje AH) – Češka to neodlišuje od bodu 2.
4. CHSL = nutnost dialyzace a transplantace ledvin

charakterizována: **1. AH**
2. Proteinurií – zprvu mikroalbuminurie (lépe se stanovuje poměr albumin/kreatinin), později makroalbuminurie (> 300 mg/24 hod) a proteinurie (> 0,5 g/24 hod)
3. Pokles renálních fcí – P **odesíláme k nefrologovi** nejpozději při s-kreatinin **200 µmol/l**

mikroalbuminurie = 30 – 300 mg/24 hod. nebo 20 – 200 µg/min v moči sbírané během 6 hod. nočního klidu

terapie: DM = PAD **př. gliflozin**/INZ (CAVE! při poklesu GF < 0,5 ml/s jsou **metformin i deriváty sulfonurey KI**)
AH = **iACE/sartany** → cílový TK u diabetiků je **130/85 mmHg** ↑KV riziko: **statiny, ASA, nekouřit**

2. Diabetická retinopatie

- vzniká na podkladě cévních změn na sítnici (obliterace a ↑permeabilita) → důsledkem je hypoxie sítnice → ta vede k **novotvorbě avšak abnormálních cév** (praskají, krvácí)
- patří k nejčastějším neúrazovým příčinám slepoty v rozvinutých zemích!

Má tato stádia: **1. Neproliferativní** DR = nález mikroaneuryzmat, hemoragií, flebopatií, vatovitých ložisek
- ještě bez poruch vizu

2. Proliferativní DR = nález angiogeneze, někdy odchlípení sítnice

3. Diabetická makulopatie = edém sítnice a makuly

klinický obraz: **pokles zrakové ostrosti** až **slepota**

dg.: oftalmologické vyš.

T: již rozvinutí retinopatie se nedá ovlivnit, používá se **laserová fotokoagulace sítnice**

3. Diabetická neuropatie

= nezánětlivé poškození motorických, senzitivních i autonomních periferních nervů

klinický obraz: nejčastěji **symetrická polyneuropatie**, méně **asymetrická** forma s postižením 1 či několika málo n.

senzitivní polyneuropatie se projevuje:
1. Parestezií prstů
2. Hypestezií nohou → predisponuje ke vzniku diabetické nohy (riziko dekubitů, flegmóny, gangrény, amputace)
3. Řezavými/palčivými bolestmi nohou
4. Neklid nohou
5. Sy karpálního tunelu a jiné úžinové sy

motorická polyneuropatie se projevuje:
1. svalovou slabostí – hl. pánevní, quadriceps, psoas
2. zhoršenou mobilitou kloubů

autonomní neuropatie se projevuje:
1. ortostatickou hypotenzí
2. klidová tachykardie, palpitace, arytmie
3. inkontinencí moče, neurogenním MM
4. impotence, poruchy ejakulace
5. GIT příznaky, porucha evakuace žaludku

dg.: klinický obraz + orientační vyš. senzitivity + **EMG** + scintigrafie (vařené brambory s radionuklidem)

T: řeší neurolog

4. Syndrom diabetické nohy

= označení pro postižení povrchových i hlubokých tkání od kotníku (včetně kotníku) dolů vznikající kvůli **ischemii** a **neuropatii** + často **nasedající infekcí**

zahrnuje:
1. povrchové i hluboké defekty
2. ischemickou flegmonu nebo gangrénu
3. deformity skeletu (např. vlivem poruchy inervace interoseálních svalů → narušení obou kleneb)
4. osteomyelitidu
5. Charcotovu osteoartropatii = 1. zánět = Celsovy znaky + osteoresorpce → 2. Celsovy znaky zmizí, ale vznikají tvarové deformity → 3. zhroucení klenby → výrazně přispívá ke vzniku defektů

prevence: kontrolovat nohy, nemít srolovanou ponožku v botě, chránit před poraněním, vhodná obuv...

T: ošetřovat každou oděrku a defekt, při známkách infekce okamžitě ATB, řešit ischemii na cévním, u Charcotovy osteoartropatie (někdy i 0,5 roku imobilizace), amputace

5. Kožní komplikace

a) Lipodystrofie – častá komplikace, pokud se aplikuje INZ do stejného místa; resorbce z těchto míst je **zhoršena**

b) Lipoatrofie – dnes vzácná díky používání rekombinantních INZ

c) Diabetická nekrobióza – purpurová ložiska s centrálním výbledem nebo ulcerací převážně na bércích a kotnících

- příčina neznámá, hojení je problematické

d) Mykotické infekce – balanitidy, vulvovaginitidy, mezi prsty, v intertriginózních lokalizacích?

145. Struma a záněty ŠŽ

1. Struma

Definice

Struma je **zvětšená ŠŽ** u dospělé ženy **nad 18 ml** a u dospělého muže **nad 22 ml**.

Rozdělení

a) Difúzní = rovnoměrně zvětšená, bez uzlů - př. Gravesova-Basedowova ch.
b) Nodózní = uzlová
- b1) Uninodulární - př. adenom či karcinom ŠŽ
- b2) Polynodulární - př. hyperfunkční polynodózní strumy s autonomními uzly a cystami

1. Hypofunkční
2. Eufunkční = normální T3 a T4 nebo zatím normální T3 a T4 (subklinická hypo/hyperthyreóza)
3. Hyperfunkční (= Toxická)

Endemická = struma v endemických oblastech s nedostatkem jódu v potravě; bývá velká až obrovská a polynodózní, často hypofunkční, ale po čase vlivem chron ↑TSH může vzniknout autonomie uzlů + někdy snížený intelekt

Epidemiologie

- postihuje 5 % světové populace

Etiopatogeneze

1. Hypofunkční – např. u **Hashimotovy thyreoidity**

2. Eufunkční – **fokální thyreoiditida, benigní afunkční adenom ŠŽ, karcinom ŠŽ**, sarkomy/lymfomy/teratomy a jiné maligní nádory ŠŽ, meta (prsu, plic, ledvin aj.) do ŠŽ, dyshormonogenetická, endemická
   → u dyshormonogenetické, endemické, nodózní a u adenomů ŠŽ → může dojít vlivem ↑TSH → k fokální hyperplázii → hyperplastické uzly či adenomy se pak mohou změnit → na **autonomní uzly** či **autonomní adenomy** → **hyperfunkční struma**
   - **horké uzly** = ty co akumulují jód = produkují hormony ŠŽ (př. hyperfunkční uzly či adenom)
   - **studené uzly** = ty co neakumulují jód = neprodukují hormony ŠŽ (př. afunkční adenom či karcinom)

3. Hyperfunkční (Toxická) – **1. Gravesova-Basedowova choroba, 2. Polynodózní struma s autonomními uzly, 3. Hyperfunkční adenom**

Klinický obraz

Různě velká (od nepatrného až po na první pohled patrné) → velké mohou **komprimovat jugulární žíly** = **Pembertonovo znamení = zarudnutí obličeje + dilatace krčních žil při předpažení**), **dysfagie, dušnost, chrapot** (útlak *n. laryngeus recurrens*, **kosmetický problém**)
Různě konzistentní (difuzní je většinou měkká, ale může být i elastická struma či tuhá (suspektně maligní))
Různý povrch (hladký či nerovný)
Různě lokalizovaná (např. retrosternálně = nepalpovatelná a nezobrazitelná na USG = zobrazitelná na CT/MR → když by byla velká, mohla by vést k **sy HDŽ**),

+ hypofunkce / (eufunkce) / hyperfunkce

Diagnostika

Palpace → pro lepší palpaci záklon + polknutí
USG = posoudí objem, strukturu, perfuzi a okolní LU
USG s FNAB – pro cytologické vyš. → výsledkem je benigní vs. suspektně maligní
Scintigrafie – indikována u hyperfunkční uzlovité – autonomní uzly budou horké uzly
CT / MR – pro retrosternální strumy
Laboratoř = **TSH** (norma 0,35 – 4,8 mIU/l), **fT4** (popř. doplníme fT3 při podezření na Sy ↑T3), **autoAb** (Gravesova-Basedowova = proti TSH (stimulující) = TRAb, TRAK, Hashimotova = proti thyreoidální-peroxidáze ŠŽ (TPOAb) a thyreoglobulinu (TgAb), méně proti TSH (inhibující))

Diff. dg. uzlovité strumy

Příčiny uzlů: koloidní uzel, adenom, cysta, karcinom, metastáza do ŠŽ, tyreoiditida

- v 95 % jsou benigní
- najdeme-li uzel/uzly → vždy uděláme laboratoř (TSH, fT4, popř. i fT3) →
  a) vyjde-li hyperfunkce → scintigrafie
  b) vyjde-li hypofunkce → je-li **nad 1 cm**, resp. dle **stratifikace rizika malignity** → USG s **FNAB s cytol. vyš.**
  → benigní → USG kontrola za rok
  → maligní → řešení (thyreoidektomie – arteficiální hypothyreóza – ablace radiojódem – levothyroxin do mírní hyperthyreosy)

Co svědčí pro malignitu? – často velmi obtížné odlišit benigní a maligní

ANAMNÉZA:	+RA karcinomu, rychlý růst, stp. RT v oblasti krku, dítě/mladý věk/muž
FYZIKÁLNÍ VYŠ.:	tuhý uzel, nerovný povrch, fixace k okolí, ↑LU, chrapot, solitární uzel
USG:	hypoechogenita (u benigního izo) + neohraničený + mikrokalcifikace + ↑LU + Doppler signál uvnitř uzlu = angiogeneze (u benigního je na obvodu)
Scintigrafie:	studený = neakumulující uzel, ale může to být i afunkční adenom (jen vzácně folikulární ca (2. nejčastější ca) je horký uzel = akumulující; hyperfunkční)
FNAB s cytologií:	susp. maligní → po provedení thyreoidektomie se provede histologické vyš. = definitivní dg. - při nejasném nálezu → lobektomie s histologickým vyš.

Terapie

eufunkční – sledujeme USG, klinicky, laboratorně
velká, rostoucí, utlačující okolí – thyreoidektomie / ablace radiojódem
z kosmetických důvodů – thyreoidektomie
hyperfunkční – u Gravese thyreoidektomie / ablace radiojódem, u adenomu lobektomie či thyroidektomie / ablace radiojódem, u susp. karcinomu thyreoidektomie s histopatologickým vyš. + ablace radiojódem
u **pseudocysty** – evakuace či sklerotizace?

2. Záněty ŠŽ

1. Akutní tyreoiditida = infekční hnisavý zánět
2. Subakutní tyreoiditida = De Quervainova = obrovkskobuněčná
3. Chronická lymfocytární tyreoiditida = Hashimotova
4. Gravesova-Basdeowova
5. Riedlerova tyreoiditida

1. Akutní thyreoiditida

= **vzácný** akutní hnisavý zánět ŠŽ
E: nejčastěji bakt., vzácně mykotická či virová
KO: Celsovy znaky (zarudnutí krku kvůli abscesu ŠŽ) + někdy i **↑TT** a **celkové příznaky**
Dg.: ↑CRP, ↑proklacitonin, ↑FW, ↑leu, **USG = ložiskové postižení** → FNAB s cytologickým a mikrobiologickým vyš.
T: ATB → popř. chir. drenáž → neúspěch → resekce postižené ŠŽ

2. Subakutní (De Quervainova) tyreoiditida

= relativně častá, častěji u žen, v naprosté většině případů se to **vyléčí** (v 10 % to vede k trvalé hypothyreose)

Etiologie:	**pravděpodobně virová – *Adenoviry, Coxsackie viry, vir příušnic***
KO:	většinou nasedá na **virovou infekci HCD** → **nebolestivé** či **bolestivé ZDUŘENÍ ŠŽ** + **subfebrilie** + **únava** → je-li postižena významná část parenchymu ŠŽ → **tranzitorní hyperthyreóza** → po čase **hypothyreosa**
Dg.:	**hlavně klinika!** + ↑↑↑FW, ale CRP nízké nebo slabě zvýšené + u tranzitorní hyperthyreosy (↑fT4,↓TSH) + **USG** (při nejistotě i FNAB)
T:	**LV1: NSAID → LV2: KS** hyperthyreóza: **BB** hypothyreosa: **levothyroxin**

3. Chronická lymfocytární (Hashimotova) tyreoiditida

= **AIO** s buněčnou i protilátkovou AI (autoAb proti peroxidáze a proti tyreoglobulinu)**, nejčastější příčina hypothyreózy**

KO: dlouho asymptomatické = náhodná dg. (subklinická hypothyreosa = ↑TSH, ale normální fT4 a fT3 a klinika)
někdy na počátku hyperthyreóza, ale pak HYPOTHYREOSA!
myxedém!
někdy **struma**, ale později většinou **atrofizace**

- často vzniká po porodu

Dg.: **↑TSH, ↓fT4** a ↓fT3, **průkaz TPOAb** a **TgAb**, USG

T: **levothyroxin**

- někdy může GB tyreoiditda přejít do Hashimotovy (méně naopak)

4. Gravesova-Basedowova

= autoAb proti TSH, které jej stimulují, nejčastější příčina hypethyreosy – více viz hyperthyreóza

5. Riedlerova tyreoiditida

= idiopatická invazivní fibrotizující tyreoiditida

- asymetrické zvětšení, kamenně tuhá, komprese okolních struktur, hypothyreosa

T: tamoxifen + KS

Vědět léky způsobující tyreotoxikózu: **amiodaron! Li** (používá se na léčbu tyreotoxikozy, ale může ji i způsobit), **KL**

146. Hypothyreosa

Definice

Hypothyreosa je soubor příznaků vznikající při nedostatečné **sekreci** a/nebo nedostatečným **působením** hormonů ŠŽ.

Myxedém je označení pro stav, kdy při těžké hypothyreóze dochází k **ukládání glykosaminoglykanů** do kůže, podkoží a svalů.

Fyziologie ŠŽ

ŠŽ se skládá ze 2 zákl. typů bb.:
- **1. Folikulární bb.** = vychytávají jód → syntetizují tyreoglobulin → a uvolňují hormony T3 a T4 z tyreoglobulinu
- **2. Parafolikulární bb. (C-bb.)** = syntetizují kalcitonin (snižuje plazmatickou konc Ca^{2+})

Tyreoglobulin = prekurzor T3 a T4

TRH → TSH → ↑produkce tyreoglobulinu → ↑uvolňování T3 a T4 → v plazmě jsou vázány hl. na TBG (Thyroxin Binding Globulin), méně než 1% (0,04 % u T4 a 0,30 % u T3 představuje volnou frakci – tj. fT4 a fT3) → po vstupu do bb. je T4 dejodován na T3 → váže se na intranukleární R bb. → ovlivňuje expresi genů:

1. Zvyšují aktivitu Na^+/K^+-ATPázy
2. Zvyšují spotřebu O_2 (protože zvyšují bazální metabolismus bb.) → proto:
   a) zvyšují minutovou ventilaci plic
   b) zvyšují produkci EPO
3. Zvyšují produkci tepla
4. Zvyšují expresi β-adrenergních R v srdci → působí +ino, chrono, dromo a lusitropně → ↑SV
5. Stimulují lipolýzu, proteolýzu ve svalech a vstřebávání sacharidů z GITu
6. Stimulují tvorbu LDL R
7. Jsou nezbytné pro vývoj CNS a růst

- sekrece hormonů ŠŽ je ovlivněna osou H-H-ŠŽ a hladinou jódu v organismu

Epidemiologie

- prevalence 5 – 8 %
- častěji postiženy ženy

Etiologie

A) Primární hypothyreóza = periferní

1. AI Hashimotova thyreoiditida (chronická lymfocytární thyreoiditida) – NEJČASTĚJŠÍ!
- = uplatňuje se jak **buněčné** tak **protilátkové** poškození bb. ŠŽ
- **autoAb** proti: **1. peroxidáze ŠŽ (TPOAb), 2. thyreoglobulinu (TgAb)**, 3. proti TSH R (které jej inhibují) aj.
- zprvu zvětšená ŠŽ (difuzní struma) a taky zprvu někdy hyperthyreóza, později žl. atrofuje a fibrotizuje

2. stp. Totální thyreoidektomii / ablaci ŠŽ radiojódem / ozáření ŠŽ – 2. NEJČASTĚJŠÍ

3. Poléková: amiodaron, tyreostatika, Li, IFN-α

4. Defekt vývoje ŠŽ – NEJČASTĚJŠÍ KONGENITÁLNÍ příčina

5. Dědičný defekt syntézy hormonů ŠŽ = dyshormonogeneze = enzymopatie – 2. NEJČASTĚJŠÍ kongenitální příčina

6. Transplacentární přenos autoAb proti ŠŽ - 3. NEJČASTĚJŠÍ kongenitální příčina

7. Deficit jódu v potravě
8. Nadměrný přísun jódu (např. z KL i.v.)

B) Sekundární hypothyreóza = na úrovni adenohypofýzy

9. Hypopithuitarismus (vzácné)

C) Terciární hypothyreóza = na úrovni hypothalamu

10. Dysfunkce hypothalamu (extrémně vzácné)

Klinický obraz

- **subklinická hypothyreóza** = **↑TSH, ale fT4 je normální!** Asymptomatická nebo jen oligosymptomatická
- nerozpoznaná a neléčená kongenitální hypothyreóza → mentální retardace, retardace růstu
- obecně zpomalený metabolismus ← zkus si u každého orgánu dosadit snížení jeho fcí a vyjdou ti příznaky hypothyr.

1. únavnost
2. zimumřivost
3. mírný **↑hm.** (např. 2 – 3 kg vlivem prosáknutí tkání)
4. mírná **hyperCH** → riziko předčasné aterosklerózy
5. suchá kůže, suché vlasy, vypadávání vlasů
6. sklon k zácpě až ileu, anorexie
7. hypermenorea a metroragie
8. bradykardie, ↓SV (synkopy?, ↓fyzické výkonnosti)
9. svalová slabost, křeče, parestezie
10. porucha kognitivních fcí: paměti, koncentrace, bradypsychie
11. deprese
12. zhrubělý chraplavý hlas

Komplikace

Myxedém: - otoky a ↑hm. („oteklý eskymák), zimumřivost, bradykardie, zhrubělý hlas, mělké pomalé dýchání, slabost, somnolence, hypotermie, → nejtěžší formy **SS, perikardiální výpotek** až **myxedémové koma** → 50 % smrtnost!!!
1. hydrokortizon (bolus 100mg i.v.) → **2. levothyroxin do NGS**
- zajímavost: levothyroxin je zde indikován k i.v. podání, ale protože v parenterální formě nebývá, podáváme jej **nasogastrickou sondou +** podáváme hydrokortizon

- u těžké hypothyreózy též: anémie, trombocytopatie, ↓GF

Diagnostika

Vyšetříme: **TSH** a **fT_4** → pro primární hypothyreózu svědčí ↑TSH a ↓T4 → **vyšetříme autoAb:**
1. proti thyreoidální peroxidáze: TPOAb + 2. proti thyreoglobulinu: TgAb → pro Hashimotovu thyreoiditu svědčí **zvýšení hladiny** těchto protilátek (normální hladiny = musíme dále pátrat)

USG ŠŽ á 0,5 roku

EKG – nízká voltáž může být známkou perikardiálního výpotku → provedeme ECHO

Terapie

LV1: levothyroxin (Euthyrox, Letrox) na lačno! → dávku upravujeme dle kliniky a dle TSH a fT4 (aby byla normální hladina)
- CAVE! U P s těžkou hypothyreózou či u P s komorbiditami je nutno začít malou dávkou 25µg/den a postupně pomalu (během 4 – 8 týdnů) jej titrovat
- u těhotných se zvyšuje dávka o cca 25 % + suplementují jód

U chronicky těžce nemocných se rozvíjí sy ↓T3
- hypothyreóza je **NEJČASTĚJŠÍ SEKUNDÁRNÍ PŘÍČINA HYPERCHOLESTEROLEMIE!!!**

147. Hyperthyreosa

Definice

Hyperthyreosa (tyreotoxikóza) je soubor příznaků vznikající při expozici organismu zvýšeným konc. hormonů ŠŽ.

Fyziologie ŠŽ

ŠŽ se skládá ze 2 zákl. typů bb.: **1. Folikulární bb.** = vychytávají jód → syntetizují tyreoglobulin → a uvolňují hormony T3 a T4 z tyreoglobulinu
2. Parafolikulární bb. (C-bb.) = syntetizují kalcitonin (snižuje plazmatickou konc Ca^{2+})

Tyreoglobulin = prekurzor T3 a T4

TRH → TSH → ↑produkce tyreoglobulinu → ↑uvolňování T3 a T4 → v plazmě jsou vázány hl. na TBG (Thyroxin Binding Globulin), méně než 1 % (0,04 % u T4 a 0,30 % u T3 představuje volnou frakci) → po vstupu do bb. je T4 dejodován na T3 → váže se na intranukleární R bb. → ovlivňuje expresi genů:

1. Zvyšují aktivitu Na^+/K^+-ATPázy
2. Zvyšují spotřebu O_2 (protože zvyšují bazální metabolismus bb.) → proto: a) zvyšují minutovou ventilaci plic
   b) zvyšují produkci EPO
3. Zvyšují produkci tepla
4. Zvyšují expresi β-adrenergních R v srdci → působí +ino, chrono, dromo a bathmotropně → ↑SV
5. Stimulují lipolýzu, proteolýzu ve svalech a vstřebávání sacharidů z GITu
6. Stimulují tvorbu LDL R
7. Jsou nezbytné pro vývoj CNS a růst

- sekrece hormonů ŠŽ je ovlivněna osou H-H-ŠŽ a hladinou jódu v organismu

Epidemiologie

- odhaduje se že hyperthyreóza jakékoliv etiologie postihne alespoň jednou za život min. **1 % populace**
- častěji jsou postiženy ženy (s maximem mezi 30. a 60. rokem)

Etiologie

Primární (periferní) hypertyreóza = ↓TSH, ↑fT4 a ↑fT3

3 nejčastější příčiny:

1. Gravesova-Basedowova choroba (NEJČASTĚJŠÍ – asi 75%) = autoAb proti TSH R, které stimulují tyreocyty

2. Toxická polynodózní struma = v terénu polynodózní (uzlíkovité) strumy se vyskytl 1 či více autonomních uzlů (de facto adenomů?)

3. Toxický adenom ŠŽ = autonomní nadprodukce T3 a T4; u starších (70 – 80 let) – u P s FiS vyššího věku vyšetřit TSH

4. Thyreoiditidy (subakutní či chronická (Hashimotova) = zejména v počátcích choroby, v důsledku destrukce tkáně, může dojít k přechodnému uvolnění hormonů ŠŽ do oběhu = krátkodobá hyperthyreóza)

vzácné příčiny:

5. Folikulární karcinom ŠŽ s autonomní nadprodukcí (vzácně, většinou se jedná o afunkční uzly = „studené“ uzly)

6 Choriokarcinom a **hydatiformní mola** s nadprodukcí hCG = hCG stimuluje TSH R

7. Struma ovarií = v teratomu či dermoidním tu se vytvořila autonomní tkáň ŠŽ

8. McCuneův-Albrigtův sy = mutace G-proteinu vedoucí k aktivaci TSH R

Exogenní přívod hormonů ŠŽ či jódu

1. Předávkování levothyroxinem

2. NÚ amiodaronu (obsahuje jód)

3. Nadměrný příjem jódu = „JódBasedow“

Sekundární a terciární hypertyreóza = ↑TSH, ↑fT4 a ↑fT3

1. Adenom hypofýzy s nadprodukcí TSH (velmi vzácné)

2. Rezistence hypofýzy k T3 a T4

Patofyziologie Gravesovy-Basedowovy choroby

AIO s tvorbou autoAb proti TSH R, které stimulují tyreocyty → trvalá stimulace vede ke vzniku **strumy** a **↑sekrece a syntéze hormonů ŠŽ**

Klinický obraz

klasická trias: struma + orbitopatie + pretibiální myxedém

1. Struma (v 75 %)
2. tachykardie, palpitace a **AH** (obraz hyperkinetické cirkulace) + častější **Supraventrikulární ES, Flutter a FiS**
3. ↓hm. (i přes zvýšenou chuť k jídlu)
4. průjmy
5. návaly horka a **pocení**
6. zhoršený spánek
7. podrážděnost a **neklid**
8. jemný třes rukou
9. vlhká a teplá kůže (ti P mají teplou až horkou ruku)
10. vypadávání vlasů, třepení nehtů
11. poruchy menstruačního cyklu
12. subfebrilie
13. slabost pletencového svalstva, snížená fyzická výkonost
14. těžká a dlouhodobá hyperthyreóza: **osteoporóza, anémie a agranulocytóza,**
15. ENDOKRNNÍ ORBITOPATIE (u 60 % P – asi jen u P s Gravesem, popř. s Hashimotem) – většinou jen **otok víčka, chemóza spojivek a lagoftalmus** (= trvale otevřená oční štěrbina), méně často **exoftalmus,** vzácně **porucha motility bulbů** a **diplopie** (P nejvíce ohrožuje neuropatie n. II a postižení rohovky – toto mu může způsobit ztrátu zraku)

Graefeho příznak = při pohledu dolů zaostává souhyb horního víčka – TENTO PŘÍZNAK UMĚT!
Darlymplův příznak = retrakce horního víčka
Kocherův příznak = vzhled zírání

CAVE! U kardiaků či P s preexistujícím onemocněním plic → SS či výrazná dušnost

Komplikace

Thyreotoxická krize = tachykardie (až 150/min), arytmie, neklid, třes, ↑TT až hyperpyrexie, bolesti břicha, nauzea, vomitus, průjem, delirium → hrozí úmrtí na SS, arytmie nebo šok
- raritní situace (max. 1 % P), ale vysoká letalita (30 % P)
- CAVE! T3 a T4 můžou být zvýšeny jako při běžné hypertyreóze
- většinou si některý lékař všimne, že má P strumu

T: 1. methimazol i.v. (nyní v ČR nedostupný v i.v. proto přes NGS) = tyreostatikum (brání syntéze hormonů)→ 2. BB i.v. → 3. hydrokortizon i.v. → nedaří-li se to zklidnit → 4. Lugolův roztok = jodový preparát (brání uvolnění hormonů) + **rehydratace, oxygenoterapie** + BZD? ATB? + někdy nutná až plazmaferéza

Diagnostika

vyšetřuje se jen TSH a fT4 → pokud nám vyjde obojí nízké a trváme na podezření tyreotoxikózy → doplníme vyš. fT3, abychom potvrdili/vyloučili **T3 tyreotoxikózu** (vzácné, nejčastěji u toxického adenomu, ŠŽ produkuje víc T3 než T4)
- primární příčina = ↓TSH, ↑fT4, ↑fT3
- sekundární příčina = ↑ TSH, ↑fT4, ↑fT3
- pro dg. Gravesovy-Basedowovy choroby svědčí **autoAb proti TSH R (TRAb, TRAK)**

- dále doplňujeme **USG ŠŽ** → při nálezu uzlů a podezření na **toxický adenom** nebo **toxickou polynodózní strumu** → doplňujeme **scintigrafii ŠŽ** = ta prokáže tzv. „horký uzel" ← toto vyš. nejlépe před nasazením tyreostatik!
- **oftalmologické vyš.** – provádí se USG orbitálních svalů, popř. MRI

Terapie

- **LV1:** tyreostatika: **thiamazol** či **propylthiouracil** = potlačují syntézu hormonů ŠŽ (tím, že potlačují oxidaci jódu a jeho zabudování do thyreoglobulinu) a propylthioruacil navíc ve tkáních zpomaluje konverzi T4 na T3) → cílem je **normalizovat fci ŠŽ** a **poté se rozhodne o definitivní T** → u části P lze thyreostatika vysadit bez relapsu, ale u většiny nutné definitivní řešení → **nejčastěji tyreoidektomie** (u solitárního adenomu lze lobektomie, u Gravesovy-Basedowovy ch. totální) CAVE! Riziko poškození *n. laryngeus recurrens* (na zkušených pracovištích do 1 %) *, n. laryngeus sup.,* odstranění příštítných tělísek (nejčastější příčina primární hypoPTH), krvácení → celoživotní suplementace **levothyroxinu** → při KI chir. výkonu → ablace ŠŽ **Radioaktivním jódem ^{131}I** → alternativou předchozích je doživotní užívání tyreostatika

- na potlačení symptomů (u většiny P): **BB** (metoprolol, bisoprolol)

- u závažné orbitopatie: **KS** (prednison)

148. Nádory štítné žlázy

Fyziologie ŠŽ

- ŠŽ je endokrinní žláza uložená na přední straně krku těsně pod prstencovou chrupavkou a nad jugulární jamkou
- normální objem u žen do 18ml, u mužů do 22ml

ŠŽ se skládá ze 2 zákl. typů bb.:
1. Folikulární bb. = vychytávají jód → syntetizují tyreoglobulin → a uvolňují hormony T3 a T4 z tyreoglobulinu
2. Parafolikulární bb. (C-bb.) = syntetizují kalcitonin (snižuje plazmatickou konc Ca^{2+})

Rozdělení nádorů

Primární:
1. Benigní = adenom
2. Maligní:
a) epiteliální: PAPILÁRNÍ ca (80 %), folikulární ca (10 %), medulární ca (5 %), anaplastický = nediferencovaný ca (3 %)
b) neepiteliální (mezenchymové) (max. 1 %): sarkomy, lymfomy, teratom aj.

Sekundární = meta **ca prsu, ca plic, ca ledvin**

RF pro vznik nádorů

RT krku, **+RA**, genetické f., sy MEN2A (Medulární ca, Primární hyperPTH, feochromocytom), vysoké hladiny TSH, neléčená AI thyreoiditis

1. Adenom ŠŽ

= folikulární adenom je NEJČASTĚJŠÍ tu ŠŽ
- může být **solitární** nebo **mnohočetný =>** pak je součástí **polynodózní strumy** (vícečetné adenomy a cysty)
- častěji postiženy ženy po **50. roce**
- některé jsou **afunkční**, jiné mají autonomní produkci T3 a T4 – tzv. ***„Toxický adenom“*** → 3. nejčastější příčina **hyperthyreosy** (2. nejčastější je polynodózní struma s mnohočetnými adenomy, 1. Gravesova-Basedowova ch.)

KO: viditelný či **palpovatelný uzel** + **(hyperthyreóza)**

Dg.: Anamnéza + fyzikální vyš. + vždy musíme vyloučit maligní tu! proto: **USG s FNAB** = Fine Needle Aspiration Biopsy = Tenkojehlová aspirační biopsie s následným cytopatologickým vyš.

T: LV1: tyreostatika: **thiamazol** či **propylthiouracil** → cílem je **normalizovat fci ŠŽ** a **poté se rozhodne o definitivní T** → u části P lze thyreostatika vysadit bez relapsu, ale u většiny nutné definitivní řešení → **nejčastěji tyreoidektomie** (u adenomu buď jen lobektomie (ale 2. lalok nemusí na normální tvorbu hormonů ŠŽ stačit) nebo totální thyroidektomie) → celoživotní suplementace **levothyroxinu** → při KI chir. výkonu → ablace ŠŽ **Radioaktivním jódem ^{131}I** → alternativou předchozích je **doživotní užívání tyreostatika**

Obecná charakteristika karcinomů ŠŽ

- relativně časté
- většinou asymptomatické = pouze nebolestivá tuhá rezistence
- definitivní dg. USG s FNAB
- T: thyroidektomie následovaná ablací radiojódem
- Prognóza: diferencované = dobrá, medulární a nediferencované = špatná

2. Karcinomy ŠŽ

PAPILÁRNÍ ca (80 %)
folikulární ca (10 %)
medulární ca (5 %)
anaplastický = nediferencovaný ca (3 %)

} řadíme jako DIFERENCOVNÉ – **stimulovatelné vlivem TSH + vychytávají jód** (toho využijeme v terapii, kdy substituce levothyroxinem vede k ↓TSH + využijeme terapii radiojodem)

Epidemiologie

- incidence 10 / 100 tis. za rok
- 3x častěji ženy

Etiopatogeneze

- je různá u různých typů, není vždy do detailu známá, u medulárního je aktivující mutrace RET protoonkogenu u anaplastického je naopak inaktivující mutace p53 tumor supresorového

Klinický obraz

- nejčastěji jen jako **hmatný tuhý uzel** (někdy jen náhodný nález na USG)
- příznaky z útlaku okolních struktur: **paréza hlasivek (chraplavý hrubý hlas), dušnost, dysfagie,** vzácně Hornerova 3
- ve 3 % se manifestuje **meta** – nejčastěji do LU, méně do plic a kostí → **palpovatelné ↑LU**
- folikulární ca vzácně jako **hyperthyreóza**
- **medulární** jako **flush** a **průjmy** a někdy je součástí **MEN2A** (Medulární ca, Primární hyperPTH, feochromocytom) či **MEN2B** (Medulární ca ŠŽ, Sližniční neuromy, Feochromocytom)

Diagnostika

Základem je diff. dg. uzlu ŠŽ (viz tabulka str. 364 nebo ot. č. 24C) → pro malignitu svědčí:

Anamnéza: rychle rostoucí, +RA ca ŠŽ, uzel u muže

Fyzikální vyš.: tuhý uzel s fixací k okolí a s nerovným povrchem, zvětšené LU

Laboratoř: Medulární ca – **kalcitonin** (před OP to spolu s FNAB podporuje dg. medulárního ca) **a CEA** (spolu s kalcitoninem poOP, abychom zhodnotili efekt terapie) **= onkomarkery**
Diferencované ca – **thyreoglobulin** (poOP, pro hodnocení efektu terapie a dg. recidivy)

USG: **hypoechogenita** (u benigního izoechogenita) + **nepravidelné okraje** + mikro**kalcifikace** + na **Dopplerovi** nález signálu **uvnitř** = **angiogeneze** (u benigního jen na obvodu)

Scintigrafie: **pro dif. dg., předOP přípravu, sledování úspěšnosti T** – dle kumulace radiofarmaka**:**
- indikujeme u P s **uzlem/uzly** a **↓TSH** / u P s polynodózní strunou, abychom věděli, který uzel máme bioptovat
  a) homogenní snížení = hypothyreóza (př. Hashimotova tyreoiditida, stp. RT)
  b) homogenní zvýšení = hyperthyreóza (Graves-Basedowova ch.)
  c) **studený uzel** = **afunkční adenom** / **ca** / cysta / jizva
  d) **horký uzel** = **hyperfunkční adenom** / vzácně ca → většinou adenom

USG s FNAB a cytologickým vyš. → z cytologického vyš. nám vyjde **SUSPEKTNĚ MALIGNÍ** → **definitivní dg.** bude až po chirurgické **totální thyreoidektomii** s **histologickým vyš**.!

- obdobně prokazujeme **meta do LU** (palpačně, USG, cytologicky, **scintigraficky u diferencovaných,** histologicky po chr. extirpaci)

- meta plic (RTG, CT, scintigraficky), meta kostí (RTG, CT, MR (obratle), scintigrafie)

Terapie

Diferencované (PAPILÁRNÍ a FOLIKULÁRNÍ) – dobrá prognóza

zkráceně: thyreoidektomie – hypothyreóza – ablace ŠŽ – hyperthyreosa

1. Totální thyreoidektomie + v případě metastáz do **LU** – **odstranění LU** → **2.** P 6 týdnů **nebudeme substituovat levothyroxin** a **nebudeme podávat l. obsahující jód** (amiodaron, KL) a omezíme příjem jódu v potravě → tím navodíme **arteficiální HYPOTHYREOSU** = **↑TSH** → nastimulovaná ŠŽ nám bude krásně akumulovat radiojód → **3. ablace zbytků tkáně** a **metastáz radiojódem** → **4.** poté budeme substituovat **levothyroxin** a to dokonce tak, abychom navodili **hraniční HYPERTHYREÓZU = ↓TSH**

- u takového P sledujeme hladinu **thyreoglobulinu** (vyléčený ji bude mít 0, P s recidivou nebo nevylečenými metastázami bude mít ↑thyreoglobulin)

Medulární ca – nepříznivá prognóza

LV1: Totální thyreoidektomie + odstranění případných **meta LU** → substituce **levothyroxinem**
+ dovyšetřit MEN2A a familiární výskyt medulárního ca

Nediferencovaný – špatná prognóza

dle TNM LV: Totální thyreoidektomie → substituce levothyroxinem
- je rezistentní k ChT a RT

Prognóza

Nejlepší papilární → horší, ale pořád dobrá folikulární → u medulárního ca lokalizovaného na ŠŽ dobrá → u medulárního ca s meta špatná → anaplastický velmi špatná

mikroca = pod 1 cm

149. Choroby příštítných tělísek

Příštítná tělíska

- příštítná tělíska jsou endokrinní orgány lokalizované na zadní straně laloků ŠŽ - 2 nahoře a 2 dole
  → toto je jejich obvyklý počet a lokalizace, ale je to velmi variabilní, může jich být i více a mohou být lokalizovány od úhlu mandibuly až po perikard
- produkují **PTH = zvyšuje konc. Ca^{2+}**:

KOSTI:	**1. stimuluje osteoklasty** (resorpci kostí), ale je důležitý i pro správnou fci osteoblastů
LEDVINY:	**2. ↑zpětnou reabsorpci Ca^{2+} z ledvin + ↓reabsorpci fosfátů** a **HCO_3**
GIT – zprostředkovaně	**3.** ↑hydoxylaci vit. D v ledvinách → ↑ vznik 1-hydroxycholekalciferolu → 1,25-dihydroxycholekalciferol pak mimo jiné **↑vstřebávání Ca^{2+} ze střeva**
	4. je důležitý i pro správnou fci osteoblastů

1. Hyperparathyreóza

pomůcka: všechny formy hyperparathyreózy mají ↑PTH

Definice

Primární hyperPTH je **syndrom** vznikající v důsledku **autonomní nadprodukce PTH** → což vede k **hyperCa^{2+}** a **důsledkům** v **periferních tkáních.**

Sekundární hyperPTH je stav, kdy nadprodukce PTH je vyvolána reaktivně dlouhodobou hypoCa^{2+}

Terciární hyperPTH je stav, kdy dlouhodobá hypoCa^{2+} vede k hyperplazii příštítných tělísek, až jsou nakonec autonomní a produkují PTH nezávisle na kalcémii ← setkáváme se s tím nejčastěji u P s **pokročilou CHRI**

Epidemiologie

- incidence 40 / 100 000 za rok, **3x častěji ženy,** nejvyšší výskyt **po 50. roce**

1. nejčastější endokrinopatie je hypothyreóza, 2. hyperthyreóza, 3. primární hyperparathyreóza

Etiologie

1. 80 % solitární ADENOM!!!

- může být buď **samostatně** nebo v rámci **MEN sy**
  - **MEN1:** Primární hyperPTH, Endokrinní tu pankreatu (v 60 % gastrinom, ve 20 % INZomú), adenom adenohypofýzy
  - **MEN2A:** Medulární ca ŠŽ, Primární hyperPTH, Feochromocytom
  - **MEN2B:** Medulární ca ŠŽ, Slizniční neuromy, Feochromocytom

2. 15 % PRIMÁRNÍ HYPERPLAZIE

3. 2 – 4 % vícečetný adenom

4. 1-2 % (vzácně) KARCINOM

4. Vzácný **„Sy hyperPTH a tmorů čelisti“** s mnohočetnými adenomy příštítných tělísek

Sekundární hyperPTH: **CKD (Chronic kidney disease)**, deficit vit. D, cholestáza, malnutrice

Terciární hyperPTH: **Chronická sekundární hyperPTH**

Klinický obraz

- často diagnostikováno náhodně (laboratorně se zjistí hyperCa2+ a tak se dovyšetří PTH) – často **ASYMPTOMATICKÉ**

KOST: **1. sekundární osteoporóza** (bolest a patologické fr.) = typické je, že převažuje úbytek **kortikální kosti** = ***substancia compacta*** (povrchovější část)
2. *osteititis fibrosa cystica* (u 10 % P) = **subperiostální resorpce** (nejlépe vidno na **kostech prstů**, na lebce to vytváří obraz **„pepř a sůl“**), u **těžšího postižení** i **kostní cysty**
3. laboratorně ↑kostní izoenzym ALP + ↑markery osteoresorpce (ACP či CTX-1)

LEDVIN: **1. recidivující nefrolitiáza**, vzácněji nefrokalcinóza → může to vést až k **CHSL**
2. Polyurie a **polydypsie (Renální DI)** ← hyperCa zhoršuje koncentrační schopnost ledvin

GIT: **1. ↑Vředy**
2. Akutní pankreatitida
3. Zácpa
4. Nauzea, anorexie

KVS: **1. AH**
2. Arytmie (zkrácení QTc intervalu až zástava srdce v systole)

NS: **svalová slabost, EMG změny**
PSYCHICKÉ: hl. u akutního hyperCa2+ stavu → někdy se ti P dostanou na psychiatrii

Diagnostika
Primární: hyperCa, hyperPTH, hyperkalciurie, hypofosfatemie, ↑ALP
Sekundární: hypoCa, hyperPTH, N fosfatemie či hypofosfatemie, ↑ALP
Terciární: hyperCa, ↑↑↑hyperPTH, hyperkalciurie, hyperfosfatemie (kvůli CHSL), ↑ALP

+ **denzitometrie kostí** + **RTG lebky a ruky** + **renální fce, moč biochemie a sediment** + **USG ledvin**
+ **USG krku** a **scintrigrafie** nebo **PET/CT**

Diferenciální diagnostika hyperCa2+
1. META do kostí (ca prostaty)
2. sarkoidóza
3. plazmocytom
4. předávkování vit. D a milk-alkali sy
5. tyreotoxikóza
6. insuficience nadlevin?

Terapie
LV1 u primární hyperPTH: **PARATHYREOIDEKTOMIE** (dle výsledku zobrazovacích metod buď 1 příštítné tělísko nebo bilat. explorace krku) → při KI OP →
LV2: cinacalcet (↓sekreci PTH)**, bisfosfonáty,** substituce estrogeny u postmenopauzálních žen

Terapie těžší hyperCa2+: **hydratace**, **forsírovaná diuréza**, **bisfosfonáty** i.v., **hemodialýza**

- věk pod 50 let poslat vždy na OP→ jinak by se ten P dopracoval k osteoporóze

2. Hypoparathyreóza
Definice
HypoPTH je sy vznikající v důsledku nedostatečné sekrece PTH → **hypoCa2+**

Epidemiologie
- vzácné

Etiologie
NEJČASTĚJI: **postOP** → komplikace thyroidektomie, parathyreoidektomie, radikální krční disekce
- tranzitorní hypoPTH i po odstranění adenomu příštítných tělísek
2. NEJČASTĚJI: **AI zánět**
INFILTRACE: **Wilsonova ch., Hemochromatóza, Metastázy, granulomy**
postRT, kongenitálně DiGeorgův sy, sepse, infekce, idiopaticky, geneticky

Klinický obraz
Závisí na rychlosti vzniku hypoCa:
a) rychle vzniklá: **tetanické křeče, ↑nervosvalová dráždivost, karpopedální spazmy, parestezie obličeje a končetin**
b) pomalu vzniklá: **kalcifikace BG** (extrapyramidální symptomatologie) + **katarakta** a **keratokonjunktivitda** + **defekty zubů, kostí** + **psychické poruchy** + **Chvostkův a Trosseaův příznak**

Diagnostika
hypoCa, hyperfosfatemie, N vit. D, ↓PTH
+ kalcifikace BG na RTG lebky + oční vyš. + prodloužení QT na EKG

Terapie
vit D + Ca + Mg (je-li hypomagnezemie)
- u akutní hypoCa: Calcium gluconicum i.v.

PSEUDOHYPOPTH: DĚDIČNÉ ONEMOCNĚNÍ S REZISTENCÍ TKÁNÍ NA PTH

150.Choroby dřeně nadledvin

Dřeň nadledvin

- nadledviny – párový endokrinní orgán uložený v retroperitoneu při horním pólu ledvin na úrovni Th11 (vpravo níže)
- řízeno SY
- secernuje katecholaminy (adrenalin a noradrenalin)
- postihují ji 2 druhy nádorů: z chromafinních buněk (feochromocytom a feochromoblastom) a nádory neuroblastického charakteru (~~neuroblastom, ganglio~~neuroblastom a ganglioneurom)

Feochromocytom

- relativně vzácný nádor
- manifestuje se nejčastěji ve věku 25-40 let
- výskyt sporadický, ale existuje i familiární výskyt (součástí MEN = mnohočetná endokrinní neoplázie)
- neuroektodermového původu
- nádor chromafinní tkáně (z chromafinních bek) → autonomní nadprodukce katecholaminů (hl. NA nebo adrenalin)
- dle lokalizace: v 80% v nadledvinách, extraadrenálně se mu říká paragangliom (nejčastěji ze SY ganglií v oblasti krku a paraaortální oblasti dutiny břišní)
- benigní
- **feochromoblastom** – maligní varianta feochromocytomu, velice vzácný a velice maligní
- klinický obraz:
  - endokrinně podmíněná HT (viz ot. 12A) – poměrně rychle progreduje, může být stálá anebo častěji paroxyzmální (záchvatovitá HT)
  - hypertenzní ataka provázena palpitacemi, bolestmi hlavy, nauzeou, zvracením, křečovitými bolestmi břicha dušností, úzkostí a končí profúzním pocením a vyčerpání
  - adrenalin (stimulace β-receptorů) dělá spíš systolickou HN, tachykardii, pocení, flush a třes, NA (stimulace α-receptorů) dělá spíš diastolickou HN
  - P mívají příznaky hypermetabolismu (podváha, polyurie…)
  - brzy se vyvíjí změny na očním pozadí a EKG (kvůli hypertenzi)
  - výskyt HT sebou nese riziko cerebrovaskulárních a jiných příhod, retinopatie, KMP…
- dif. dg. tyreotoxikóza, preeklampsie, karcinoid, menopauzální syndrom, kokain, …
- dg.:
  - laboratorní vyšetření
    - průkaz ↑ hladin katecholaminů v krvi a moči
    - přítomný metanefrin a normetanefrin v krvi a moči
    - supresní test pomocí klonidinu (inhibuje vyplavování katecholaminů ze SY, ale ne z feochromocytomu)
  - selektivní katetrizace: ke stanovení koncentrace katecholaminů
  - UZ, ~~CT~~ nebo ~~MR~~
- terapie:
  - **chirurgické odstranění – adrenalektomie** (resp. exstirpace paragangliomu)
    - kvůli stabilitě oběhu při riziku vyplavení katecholaminů musí být před operací podány α-adrenergní blokátory (prazosin), často se podávají i β-adrenergní blokátory (propranolol)
    - před jakoukoliv manipulací s nádorem je nejprve nutné přerušit veškeré jeho cévní spojky (tím více žíly – tzn. nejdříve podvázat žílu a pak tepnu – opak u ledvin)

Hypofunkce dřeně nadledvin

- patří zde:
  - **adrenomedulární nedostatečnost**
    - příčiny: stp. bilaterální adrenalektomii, metastázy, RT, hemoragie
    - ↓ adrenalin, normální NAobvykle nevyžaduje substituci
  - **primární ortostatická hypotenze**
    - idiopatická degenerace
    - typy: ~~periferní~~ (pouze periferní SY vlákna, typicky ortostatická hypotenze, zácpa a retence moči) a multisystémová atrofie (~~postihuje i CNS~~ – BG a mozeček, přítomné i extrapyramidové příznaky)

Incidentalomy nadledvin

- náhodně zjištěné tumory nadledvin (kůry i dřeně) při zobrazovacím vyšetření z jiné indikace
- většinou benigní afční adenomy
- příčiny:
  - **kůra** – afční adenom, endokrinně aktivní adenom, ca
  - **dřeň** – feochromocytom a feochromoblastom
  - **pseudoadrenální tumory –** pocházejí z jiných struktur, ale promítají se do oblasti nadledvin (např. tumor žaludku, pankreatu, ledvin, …)
  - **další:** cysty, schwannomy, neurofibromy, metastázy, …
- klinický obraz:
  - asymptomatické
  - příznaky z lokální expanze: bolest v P/L podžebří (tlakové nebo připomívající biliární nebo renální koliku), dyspeptické potíže
  - endokrinologické příznaky (z hormonální nadprodukce, většinou ale afční): dle typu produkovaných hormonů (Cushingův syndrom, Connův syndrom, sekrece katecholaminů nebo androgenů)
- dg. a dif.dg.:
  - laboratorní vyšetření
    - posouzení sekrece kortizolu: vyšetření cirkadiánního rytmu sekrece kortizolu, vylučování volného moč. kortizolu za 24h, LDDST a vyšetření koncentrace kortizolu ve slinách v noci
    - posouzení sekrece aldosteronu: stanovení koncentrace aldosteronu, reninu a poměru aldosteron/renin
    - posouzení sekrece katecholaminů: průkaz ↑ hladin katecholaminů v krvi a moči, přítomný metanefrin a normetanefrin v krvi a moči
    - posouzení sekrece nadledvinových androgenů: stanovení koncentrace DHEA a DHEA-S v krvi
  - zobrazovací metody: UZ, CT a MR
- nutno vždy posoudit endokrinní aktivitu a určit biologickou povahu
- terapie:
  - **endokrinně aktivní tumory** → chirurgické odstranění
  - **endokrinně neaktivní tumory**
    - < 2cm → sledování, chirurgické odstranění při progresi velikosti
    - 2-4cm → individuální přístup
    - >4cm → chirurgické odstranění

- feochromocytom viz str. 166 + incidentaliomy viz str. 378 – zde pouze shrnuto (avšak docela dostatečně):

Incidentaliomy

= náhodně zjištěné tumory nadledvin, je to častý nález

*- v naprosté většině se jedná o **AFUNKČNÍ ADENOM (90 %)***

→ zjistíme-li tu nadledvin např. na (USG) či CT nadledvin prováděné z jiných indikací → musíme:

*a) **zjistit biologickou povahu** – dle CT / MR znaků*

- benigní x maligní x pseudotumor (cysta)

*b) **zjistit endokrinní aktivitu** – endokrino vyš. (renin/aldosteron, kortizol a Dexamed Supresibilní test, metanefrin, DHEA = dehydroepiandrosteron atd..)*

→ asymptomatický benigní = afunkční adenom = ani nesledujeme

→ suspektně maligní (byť afunkční) = adrenalektomie

→ endokrinně aktivní = adrenalektomie

151. Hypofunkční syndromy kůry nadledvin

1. Adrenokortikální insuficience
a) Primární (Addisonova choroba)
b) Sekundární
c) Terciární
2. CAH = Kongenitální Adrenální Hyperplazie

Fyziologie

Kůra nadledvin zajišťuje syntézu **steroidních** hormonů z cholesterolu (prekurzor steroidních hormonů)

a) *zona glomerulosa*	**mineralokortikoidy - aldosteron** (stimulace pomocí AGII)
b) *zona fasciculata*	**glukokortikoidy - kortizol** (stimulace pomocí ACTH) + trochu androgeny
c) *zona reticularis*	**androgeny – dehydroepiandrosteron** (stimulace pomocí ACTH)

1. Adrenokortikální insuficience (hypokortikalismus)

Definice

Adrenokortikální insuficience je hypofunkční syndrom kůry nadledvin vznikající v při **nepoměru mezi potřebou** a **sekrecí steroidních hormonů** kůry nadledvin.

Epidemiologie

- incidence 5/100 000 za rok

Etiologie

a) Primární (periferní) adrenokortikální insuficience = Addisonova choroba

= ↑ACTH, ale ↓aldosteron, ↓kortizol, ↓androgeny

- musí být postiženy **obě nadledviny**

1. (80 %) AI postižení nadledvin!!!

- buďto **samostatně** nebo jako součást **AI polyglanduárních sy** (př. **APS typ 2** = Addison + AI thyroiditida + DM1)

2. Infekce nadledvin (**TBC,** CMV, Histoplazmóza)

- TBC nadledvin je světově nejčastější příčina (ne u nás)

3. Krvácení do nadledvin (*Waterhouse-Friderichsenův sy* u meningokok. sepse, DIC, Antikoagulace, po traumatu, u tu)

4. Infiltrace nadledvin (tu/meta/lymfom, amyloidóza, hemochromatóza)

5. Adrenalektomie

6. Polékově = léky tlumící syntézu kortizolu (rifampicin, flukonazol, ketokonazol, fenytoin), **drogy**

7. Bilat. trauma nadledvin

8. Deficit vit. B5, familiární deficit glukokortikoidů, CAH

b) Sekundární adrenokortikální insuficience (vzácná)

= ↓ACTH, N aldosteron, ↓kortizol, ↓androgeny

Hypopituitarismus

Tu, trauma, zánět, ischemie, hemoragie, infiltrace, poOP, VVV CNS

Náhlé ukončení terapie KS! Náhlé ukončení prolongovaného stresu (infekce, trauma, OP) = ↓ACTH přetrvávají

c) Terciární adrenokortikální insuficience (raritní)

= ↓CRH, ↓ACTH, N aldosteron, ↓kortizol, ↓androgeny

Tu, trauma, zánět, ischemie, hemoragie, infiltrace, poOP, VVV CNS

Klinický obraz Addisonovy choroby

- většina forem Addisonovy ch. je **subklinických** a projeví se jen u stavů **zvýšeného stresu**

nespecifické příznaky: **únava, slabost, anorexie, hubnutí**, artralgie, myalgie, někdy i průjmy, zvracení, bolesti břicha

hypoaldosteronismus: sklon k **hypotenzím** (ortostatické hypotenze), hypoNa$^+$, HyperK$^+$ a MAc s normální AG

hypokortizolismus: sklon k **hypoglykémiím** (příznaky z **aktivace SY** (palpitace, tachykardie, třes, úzkost, chladná bledá kůže, pocení, hlad, parestezie) + příznaky **neurologické** (nesoustředěnost, podrážděnost, únava, cefalea, křeče, poruchy vědomí, poruchy vizu (diplopie, rozmazané) a sluchu)
sklon k **hypoNa$^+$** (protože KS fyziologicky tlumí sekreci ADH → tahle osa je odbrzděná → diluční hypoNa$^+$)

hypoandrogenismus (hl. u žen (u mužů je dostatek z varlat): ↓libida, ↓pubického a axilárního ochlupení, někdy amenorea

↑ACTH: **hyperpigmentace** dlaňových rýh, linea alba, jizev, bukální sliznice (společným prekurzorem ACTH a MSH je proopiomelanokortin)

Klinický obraz Centrální (sekundární a terciární) adrenokortikální insuficience

- nejsou **hyperpigmentace (*„Bílý Addison“*), ↓sklon k hypotenzi, ↓sklon k hyperK$^+$** (zachovalá produkce aldosteronu)

Klinický obraz akutní Addisonské krize = ŽIVOT OHROŽUJÍCÍ STAV!

- vzniká buď: a) u zdravého P, u něhož dojde k **akutní destrukci nadledvin** – př. Waterhouse-Fridrichsenův sy
  b) u **preexistující** diagnostikované či nediagnostikovaní adrenální insuficience, u níž dojde k **akutnímu stresu** (např. i pokud nedostatečně navýšíme dávky KS u takového P)
  c) u P na dlouhodobé terapii KS s utlumenou osou H-H-Nadledviny, u nichž dojde k **akutnímu stresu**
- ZÁVAŽNÝ a RYCHLE PROGREDUJÍCÍ STAV!

bolesti břicha, zvracení, průjem = může to imitovat NPB! + **výrazná slabost, únava, zchvácenost, horečka** → **hypogly, hypotenze, hyperK$^+$** → šok, kóma, smrt

Diagnostika

Anamnéza, fyzikální vyš. (hyperpigmentace)

Laboratoř:

1. Měření plazmatické koncentrace **ranního kortizolu**

- konc. pod 150 nmol/l = potvrzují dg., konc. nad 500 nmol/l = vylučují dg. → mezi těmito hodnotami (parciální insuficience) = indikace k provedení dynamického stimulačního testu

2. Dynamické stimulační testy = **INZ toleranční test** (zlatý standard) či **Synacthenový (ACTH stimulační test)**

INZ toleranční test = navodíme hypogly 2,2 mmol/l a sledujeme, zda dojde k vzestupu kortizolemie

Synacthenový (ACTH stimul. test): změříme kortizolemii → podáme ACTH → sledujeme zda ↑kortizolemie

3. Měření plazmatické koncentrace **ranního ACTH**

Endocrine testing for adrenal insufficiency [17]

	Morning cortisol	Morning ACTH	ACTH stimulation test
Primary adrenal insufficiency	↓	↑	No increase in serum cortisol after stimulation
Secondary/tertiary adrenal insufficiency		↓	Increase in serum cortisol after stimulation
Longstanding secondary/tertiary adrenal insufficiency [18]		↓	No (or very little) increase in serum cortisol after stimulation

The **5 S**'s of adrenal crisis treatment are **Salt** (0.9% saline), **Sugar** (50% dextrose), **Steroids** (100 mg hydrocortisone IV once, then 200 mg over 24 hours), **Support** (normal saline to correct hypotension and electrolyte abnormalities), and **Search** (for the underlying disorder).

+ Na, K, Cl, Ca, Astrup, gly, kreatinin, urea, KO+diff. (může být anemie, lymfocytóza, eozinofilie), **TSH, T3, T4** – polygland. sy

Zobrazovací metody: **USG nadledvin, CT/MR nadledvin,** MR hypothalamo-hypofyzární oblasti

Terapie chronické primární adrenokortikální insuficience

LV1: Hydrokortison tbl. v dávce 15 – 25 mg/den ← snažíme se napodobit cirkadiánní rytmus – př. 10mg – 5mg – 5mg + **Fludrocortison** tbl. 1/den

- CAVE! Při stresových situacích (výrazná fyzická a psychická zátěž) stoupá potřeba až na **200 mg / den!!!**
- u každé zátěže (interkurentní onemocnění, horečky, chir. zákroky, fyzická a psychická) se **navyšují dávky** (na každý stupeň o násobek bazální dávky) → mám-li pochybnosti → radši podám **VYŠŠÍ DÁVKU**

Terapie chronické sekundární adrenokortikální insuficience

LV1: Hydrokortison tbl.

Terapie Addisonské krize

LV1: Hydrokorticon amp. v dávce 200 – 300 mg/den nejlépe kontinuální pumpou po celý den + **tekutinová resucitace** + korekce hypogly, ABR, iontové dysbalance + udržení TK + léčba základní příčiny

Prognóza adrenokortikální insuficience

Neléčená – smrt. Léčená – P mají mírně zvýšenou morbiditu a mortalitu, ale jinak dobrá prognóza

CAH = Kongenitální adrenální hyperplazie

Definice

CAH je skupina **AR enzymopatií** vedoucí k poruše steroidogeneze → což má za následek:

1. **↓kortizolu** (někdy i mineralokortikoidů) → **↑ACTH** → **hyperplazie nadledvin** ← tyto 3 znaky vždy u CAH
2. **hromadění metabolitů před enzymatickým blokem → ↑androgenů** →

Etiologie

1. Deficit 21-hydroxylázy (NEJČASTĚJŠÍ – 90 % všech)
2. Deficit 11-hydroxylázy
3. Deficit 3β-hydroxysteroiddehydrogenázy
aj. (celkem 6 příčin)

1. Deficit 21-hydroxylázy (NEJČASTĚJŠÍ – 90 % všech)

↓kortizolu, ↓aldosteronu, ↑androgenů

a) klasická forma (vzácná) – prenatální virilizace, možný je i mineralový rozvrat (hypoNa, hyperK)

b) neklasická forma (nejčastější) – projevuje se **pouze PŘÍZNAKY NADBYTKU ANDROGENŮ** a to obvykle až později v dětství, v adolescenci či v dospělosti

- **často asymptomatický či oligosymptomatický průběh** → poddiagnostikována
- normální genitál dívek po narození, ale **předčasné axilární a pubické ochlupení, mírné ↑klitorisu, urychlený kostní věk, nepravidelný menstruační cyklus, hirzutismus**, častější výskyt sy PCO
- u chlapců **urychlený kostní věk, urychlený sexuální vývoj, ↑muskulatura**

→ sice mají v dětství vyšší věk, ale kvůli rychlejšímu uzávěru růstových plotének je výsledná výška nižší

Diagnostika

Screening novorozenců ze suché kapky krve → stanovení konc. **17-hydroxyprogesteronu**

Terapie

LV1: Substituce glukokortikoidů → ↓ACTH + u vzácné klasické formy též Fludrocortison

152. Hyperfunkční syndromy kůry nadledvin

1. Cushingova choroba a Cushingův syndrom
2. Primární hyperaldosteronismus

Fyziologie

Kůra nadledvin zajišťuje syntézu **steroidních** hormonů z cholesterolu (prekurzor steroidních hormonů)

- **a) *zona glomerulosa*** — **mineralokortikoidy - aldosteron** (stimulace pomocí AGII)
- **b) *zona fasciculata*** — **glukokortikoidy - kortizol** (stimulace pomocí ACTH) + trochu androgeny
- **c) *zona reticularis*** — **androgeny – dehydroepiandrosteron** (stimulace pomocí ACTH)

1. Cushingova choroba a Cushingův syndrom

Definice

Cushingův sy = **soubor příznaků** a **laboratorních abnormalit** zapříčiněný dlouhodobou expozicí organismu nadměrným koncentracím kortizolu.

Cushingova choroba = 1 z možných příčin *Cushingova sy* jejíž podstatou je **nadprodukce ACTH adenomem hypofýzy.**

Klasifikace a příčiny Cushingova syndromu

Exogenní (iatrogenní) = NEJČASTĚJŠÍ

příčina: **chronická léčba KS**

Endogenní

A) PRIMÁRNÍ = primární nadprodukce kortizolu = ACTH-independentní (cca 25 %)

1. **Adenom** kůry nadledvin (60 - 70 %)
2. **Karcinom** kůry nadledvin (30 - 40 %)

- nádory se vyskytují buď **sporadicky** nebo v rámci **nádorových sy** (př. *Li-Fraumeniho sy*)

3. **Bilaterální hyperplazie** kůry nadledvin (2 %)

B) SEKUNDÁRNÍ = primární nadprodukce ACTH = ACTH-independentní (cca 75 %)

1. **Kortikotropinom = Adenom adenohypofyzy** s nadprodukcí ACTH **(75 %)** – NEJČASTĚJŠÍ endogenní příčina

- většinou se jedná o **mikroadenom** (do 10mm), proto se neprojevuje útlakovými projevy (tj. NE ~~hypopituitarismem~~ ani ~~poruchami vizu~~ ~~charakteru~~ ~~bitemporální~~ ~~hemianopsie~~)

2. **Ektopická Paraneoplastická nadprodukce ACTH** (př. malobuněčný ca plic, karcinoid plic aj.) **(25 %)**

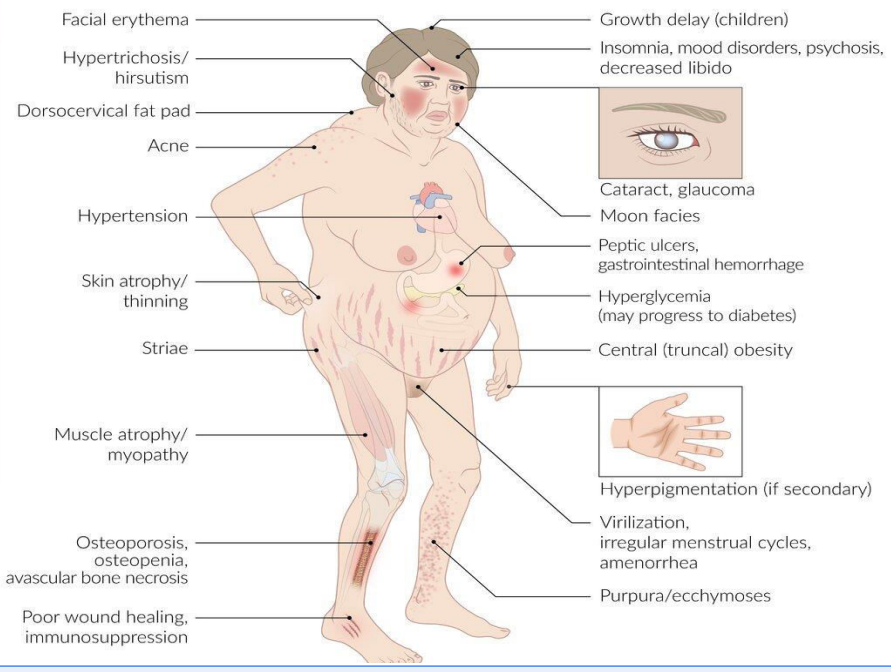
Klinický obraz

Cushing syndrome (hypercortisolism)

Etiology
- Exogenous (iatrogenic, most common cause of hypercortisolism): prolonged glucocorticoid therapy
- Endogenous
Primary: ACTH-independent (e.g., adrenal adenomas)
Secondary: pituitary ACTH production (e.g., pituitary adenomas) or ectopic ACTH production (e.g., small cell lung cancer)

Diagnosis
Screening test (e.g., 24h urine cortisol)
Determine underlying cause: hormone analysis (e.g., serum ACTH levels), imaging to localize tumor

Treatment
Exogenous Cushing syndrome: reduce glucocorticoid dosage, consider alternatives
Endogenous causes: tumor resection, if inoperable drugs to suppress cortisol synthesis



"CUSHINGOID" is the acronym for side effects of corticosteroids: Cataracts, Ulcers, Striae/Skin thinning, Hypertension/Hirsutism/Hyperglycemia, Infections, Necrosis (of the femoral head), Glucose elevation, Osteoporosis/Obesity, Immunosuppression, Depression/Diabetes.

1. Cushingoidní habitus (5): obezita centrálního typu, tenké končetiny, býčí šíje, měsícovitý obličej, nafialovělé strie (břicho, hýždě, axily)
2. Kůže (5): atrofická, vulnerabilní, špatné hojení ran, časté kožní infekce, hematomy až sufuze
- u nadprodukce ACTH → ↑androgenů → **hirzutismus**, **akné** a **vypadávání vlasů** ← to může a nemusí u nádorů nadledvin dominovat v klinickém obraze

3. AH (kvůli mineralokortikoidnímu účinku kortizolu + kortizol ↑citlivost cévní stěny na vazopresorické l.)
4. Porucha Glc tolerance až DM
5. Osteopenie až osteoporóza (kvůli převažujícímu **útlumu novotvorby** (na rozdíl od postmenopauzální, kde převažuje resorpce))
6. Svalová slabost a svalová atrofie = steroidní myopatie (kvůli ↑proteokatabolismu)
- hl. pletencové svalstvo = obtížné vstávání ze dřepu, chůze do schodů, věšení prádla aj.

7. Deprese, poruchy kognitivních fcí, poruchy spánku
8. Útlum gonadální osy nadbytkem kortizolu → **porucha menstruačního cyklu až amenorea** u žen, **↓libida** u mužů
9. ↑vředů
10. katarakta, glaukom
11. leukocytóza v KO

Diagnostika Cushingova sy

NEJČASTĚJŠÍ příčina je dlouhodobá terapie KS → tzn. postačí nám **FA** a další testování není třeba!

a) Anamnéza (včetně FA!)**,**
b) Fyzikální vyš.
c) Rutinní laboratoř (hyperNa, hypoK, MAl, hypergly, hyperCH, hyperTAG, leukocytóza)
d) Specifické laboratorní testy
1. Vyšetření cirkadiánní sekrece kortizolu → ve spánku P z předem zavedené kanyly odebereme ve 24:00 krev → nedojde-li k nočnímu poklesu = svědčí to pro dg.
2. Vyšetření volného kortizolu v moči za 24 hod → P sbírá 24 hod moč → vyšetříme konc. kortizolu → je-li vysoká = svědčí pro dg.
3. LDDST = Low Dose Dexamethazon Suppresion Test → P podáme večer dexamethazon a ráno změříme kortizolémii → je-li vysoká = svědčí pro dg. (je-li nízká vylučuje to dg.)
4. Slinný kortizol → odebíráme ve 23:00 → výhodu má takovou, že jeho konc. je méně ovlivněna stresem → je-li vysoká = svědčí pro dg.

Diferenciální diagnostika příčiny Cushingova sy

1. Plazmatická konc. ACTH:
a) NÍZKÉ konc. = primární *Cushingův sy* **(ACTH-independentní)** → USG, **CT či MRI nadledvin:**
a) obě nadledviny jsou malé = exogenní Cushingův sy či PPNAD typ bilat. hyperplazie
b) obě nadledviny jsou velké = bilaterální adenom či AIMAH typ bilat. hyperplazie
c) 1 nadledvina je velká a kontralat. je atrofická = nádor!
→ při nejistotě lze dále provést selektivní katetrizaci nadledvinných žil s odběrem kortizolemie

b) NORMÁLNÍ nebo VYSOKÉ konc. = sekundární *Cushingův sy* → následuje dif. dg. odlišení ***Cushingovy choroby*** **vs. Ektopické nadprodukce ACTH →**
a) LABORATORNĚ: **HDDST** → poklesne-li konc. kortizolu po podání vysoké dávky dexametazonu → svědčí to pro ***Cushingovu chorobu***
CRH test = Kortikoliberinový test → 1. změříme konc. ACTH → 2. podáme CRH → výrazný nárůst ACTH svědčí pro ***Cushingovu chorobu***
Desmopresinový test = to samé jako předchozí, akorát místo CRH podáváme ADH

b) ZOBRAZOVACÉMI METODAMI: MR hypofýzy vs. CT hrudníku → nezjistí-li se lokalizace → **octreoscan (scinti somatostatinových R)** ← protože řada tu produkujících ACTH je exprimuje

c) katetrizace sinus petrosi + odběr na ACTH před a po stimulaci CRH = nejspolehlivější dif. dg. test

Terapie

a) Exogenní Cushingův sy → LV1: vysadit KS

b) Cushingova choroba → **LV1: neurochirurgické odstranění adenomu** (transsphenoidálně)
→ **LV2: stereotaktická RT Leksellovým γ-nožem**
→ **LV3: farmakologicky** tlumíme sekreci ACTH **cabergolinem** (dopaminergní agonista)/**pasireotidem**(analog somatostatinu) či inhibice steroidogeneze v nadledvinách **metyraponem**
→ **LV4: bilat. adrenalektomie** (dnes vzácně)

c) Ektopický Cushingův sy → **LV1: Terapie nádoru**
→ **LV2: farmakologicky** tlumíme sekreci ACTH či inhibujeme steroidogenezi

d) Primární Cushingův sy - nádor nadledvin → **LV1: Adrenalektomie** → při KI → u karcinomu **LV2: mitotan** (inhibitor steroidogenze + selektivně cytotoxický pro bb. nadledvin)
→ **LV3: ChT**

e) Primární Cushingův sy – bilat. hyperplazie → bilat. adrenalektomie nebo farmakologicky dle typu hyperplazie

- KAŽDÝ P, PO LÉČBĚ CUSHINGOVA SY MUSÍ BÝT ZAJIŠTĚN PROTI HYPOKORTIKALISMU AŽ HYPOKORTIKÁLNÍ KRIZI, PROTOŽE JEHO H-H-A OSA JE UTLUMENÁ!!!!!!

Prognóza

Cushingův sy je těžké onemocnění, které významně ovlivňuje P
Je-li zachycen Cushing včas → dobrá
Je-li zachycen Cushing pozdě → špatná, kvůli zvýšené KV morbiditě a mortalitě

2. Primární hyperaldosteronismus

Čéška str. 164, 165, 166 – je to tam dobře zpracováno

153. Hypopituitarismus

Definice

Hypopituitarismus je označení pro **snížení** či **ztrátu** sekrece **jednoho**, **několika** nebo **všech** hormonů adenohypofýzy vznikající jako důsledek **poškození adenohypofýzy** nebo **hypothalamu**.
„Panhypopituitarismus“ = nedostatečná sekrece všech hormonů adenohypofýzy.
Je-li postižena neurohypofýza vzniká **centrální DI**

Preview

1. ↓STH = ↓GH = nanismus, slabost a ↓fyzická výkonnost, ↑poměr tukové tkáně vůči svalové, **↑KV morbidita a mortalita v dospělosti**
2. ↓LH a FSH = hypogonadismus, popř. infertilita
3. ↓TSH = sekundární/terciární hypothyreóza
4. ↓ACTH = Centrální hypokortikalismus (centrální = bílý Addison) – liší se od periferního tím, že **produkce mineralokortikoidů je zachována** (↓ACTH způsobí jen ↓glukokortikoidů a androgenů) a že **nenacházíme pigmentace** (protože není zvýšená produkce ACTH a tedy ani jeho prekurzoru Proopiomelanokortinu, z něhož vzniká i MSH)
5. ↓prolaktinu = porucha laktace po porodu

Epidemiologie

- je málo častý, ale pravděpodobně je i poddiagnostikovaný

Etiopatogeneze

NEJČASTĚJI: **1. Útlak adenohypofýzy expanzivními procesy z okolí** = adenom adenohypofýzy, kraniofaryngeom, Ratkeho cysty, aneuryzma cévy, meningiom, gliom, germinom, chondrom, chondrosarkom aj.
Dále všechny příčiny vedoucí k poškození mozku
2. Genetické
3. Trauma
4. Zánět
5. AIO
6. ischemie / subarachnoidální krvácení → vzniká pituitární apoplexie = infarkt hypofýzy (hl. adenohypofýzy)
7. poOP, po RT
8. Hemochromatóza, sarkoidóza, histiocytóza
9. Idiopatický
10. Sheehanův sy = poporodní nekróza hypofýzy (během těhotenství hypertrofuje – při porodu ztráta krve – ischemie – nekróza)

Klinický obraz

Závisí na skladbě hormonů, u nichž je snížena sekrece + **příznaky z expanze** (je-li příčinou expanzivní proces)
Pokud dochází k postupnému zániku sekrece, děje se nejčastěji v pořadí: STH – LH a FSH – TSH – ACTH – prolaktin

1. ↓STH: **a) v dětství** = nanismus = zpomalený až zastavený růst
b) v dospělosti = poměrně nespecifické i asymptomatické: únava, ↓fyzická aktivita, ↑poměrů tukové tkáně : svalové, ↓kognitivních fcí, ↓kardiálních fcí, inzulinorezistence, dyslipidémie, osteoporóza

2. ↓LH a FSH = Hypogonadotropní (= hypofyzární/hypothalamický = centrální) **hypogonadismus:**
muž: **- opožděná puberta** (je-li porucha prebubertálně), **↓libida, erektilní dysfunkce, infertilita, atrofie varlat, ztráta ochlupení, gynekomastie**
- ↓svalové tkáně, ↑tukové tkáně, ↓kostní hmoty, INZ rezistence, poruchy kognitivních fcí, ↑KV riziko
- pocení, poruchy soustředění, poruchy spánku, deprese
žena: **- opožděná puberta a primární amenorea** (je-li porucha prebubertálně), **nepravidelný mens. cyklus** a **poruchy ovulace** až **sekund. amenorea, infertilita**

- **↓svalové tkáně, ↑tukové tkáně, ↓kostní hmoty, INZ rezistence, poruchy kognitivních fcí, ↑KV riziko**
- poruchy soustředění, poruchy spánku, deprese

3. ↓TSH: slabost, únavnost, zimumřivost, suchá kůže, bradykardie, hypotenze, příbytek na váze, myxedém...

4. ↓ACTH: slabost, únavnost, sklon k hypoglykemiím, úbytek na váze, riziko Addisonské krize

5. ↓prolaktinu: <-- NEVÝZNAMNÉ, PROTOŽE PACIENTKY S TÍMTO DEFICITEM VĚTŠINOU JIŽ MAJÍ PORUCHU REPRODUKCE **KVŮLI DEFICITU GONADOTROPINŮ.**

+ příznaky z expanze (**bitemporální hemianopsie**, útlak hypothalamu (centrum sytosti, ANS, termoregulace), útlak lobus frontalis (poruchy chování, anosmie), útlak lobus temporalis (čichové halucinace)**! + cefalea! + hydrocefalus?** --> při **pituitární apoplexii** --> se může rozvinout **akutní hypokortikalismus** (**Addisonská krize**) a **myxedémové koma**

Diagnostika

- zahrnuje: a) vyšetření hormonálních fcí = odhalí poruchy
  b) vyšetření zobrazovacími metodami = odhalí příčinu

a) vyšetření hormonálních fcí

Deficit STH: ***stimulační testy*** = sledujeme zda se změní konc. STH a IGF-1 (INZ-like-Growth-Factor) např. po podání **GHRH / INZ** (při deficitu GH asi není vzestup GH?) **/ glukagonu / argininu / L-dopy** aj.

Hypogonadismus: anamnéza (porucha mens. cyklu) + fyzik. vyš. (↓varlat) + USG varlat + **laboratoř:** ↓testosteronu/estradiol a ↓gonadotropinů → **MR mozku + vždy kostní denzitometrie (DXA)**

Deficit TSH: **↓** či **N TSH, ↓fT4,** ↓fT3

Deficit ACTH: **↓kortizolu, ↓ACTH** a **Synacthenový test = test s podáním ACTH → povede ke ↑kortizolu**

Deficit prolaktinu: ↓prolaktinu

b) vyšetření zobrazovacími metodami

MR / CT při KI MR + **vyšetření perimetru** (pro průkaz / vyloučení útlaku opticu)

Terapie

Deficit STH: lidský rekombinantní **růstový hormon** (u dětí chceme dosáhnout středních hodnot růstu pro daný věk; u dospělých to monitorujeme dle hladiny IGF-1)

Hypogonadismus: **testosteronundekanoát /** u žen před 40. r **estrogen + gestageny**, po 40. r substituujeme jen při obtížích --> **chceme-li navodit** fertilitu **superaktivní analoga gonadoliberinu** (**goserelin**)

Deficit TSH: **levothyroxin**

Deficit ACTH: **hydrokortizon** + androgeny (je-li to nutné), ale na rozdíl od primárního hypokortikalizmu nemusíme podávat ~~fludrocortison~~

+ terapie příčiny!

154. Hyperfunkce hypofýzy

Definice

Hyperfunkce hypofýzy je klinický syndrom vznikající při **nadprodukci některého** z **hormonů** adenohypofýzy (či neurohypofýzy), přičemž zdaleka nejčastější příčinou jsou **tumory hypofýzy –** v naprosté většině **benigní adenomy**.

Adenom hypofýzy také představují **nejčastější** (**80 %**) nádor selární oblasti (cca ½ jsou afunkční a ½ hyperfunkční), dalšími tu selární oblasti jsou **kraniofaryngeom**, meningeomy, germinální tu.
→ s výjimkou prolaktinomu, je u většiny nádorů primární LV **OP**! U prolaktinomu podáváme **dopaminergní agonisty.**

Rozdělení adenomů

Dle velikosti: **1. mikroadenomy ≤ 1 cm**
2. makroadenomy > 1 cm

Dle endokrinní aktivity: 1. afunkční – i ty produkují obvykle hormony, ale jedná se většinou o **inkompletní** (**nevýznamné**) **molekuly**
2. hyperfunkční

Dle původu: **1. prolaktinom** (prolaktin) (dopamin z hypothalamu funguje jako prolaktostatin!)
2. somatotropinom (STH = GH)
3. kortikotropinom (ACTH)
4. gonadotropinom (LH a/nebo FSH) – většinou afunkční adenom
5. tyreotropinom (TSH)

Obecný klinický obraz

A) Endokrinologické příznaky: 1. Příznaky z nadprodukce příslušného hormonu
2. Příznaky z útlaku zdravé tkáně adenohypofýzy = hypopituitarismus 1/více/všech h. (obvykle u makroadenomů)

B) Příznaky z lokální expanze (obvykle u makroadenomů):

HYPOFÝZA: (pan)hypopituitarismus
CHIASMA: **bitemporální hemianopsie**, skotomy, slepota, porucha vnímání červené barvy
HYPOTHALAMUS: poruchy chuti k jídlu (hubnutí či centrální obezita), žízně, ANS, termoregulace, spánku, DI
L. FRONTALIS: **poruchy osobnosti, anosmie**
L. TEMPORALIS: **čichové halucinace**
SINUS CAVERNOSUS: diplopie, oftalmoplegie, pokles víčka, hypestezie v obličeji

\+ **cefalea, hydrocefalus,** demence/psychózy

Obecná diagnostika

anamnéza + fyzikální vyš. + laboratorní vyš. hormonů + MRI + oční vyš.

Obecná terapie

prolaktinom s nadprodukcí prolaktinu → LV1: **dopaminergní agonisté**
afunkční mikroadenom → obvykle pouze sledujeme
afunkční makroadenom → OP indikujeme přísně individuálně (dle potíží, věku, komorbidit atd...)
hyperunkční adenom → LV1: odstranění adenomu **transsfenoidálním přístupem** (méně jiným NCH přístupem) → LV2: stereotaktická léčba **Leksellovým gama nožem**
+ substituce deficitních hormonů

1. Prolaktinom a hyperprolaktinemie (NEJČASTĚJŠÍ adenom adenohypofýzy)

Etiologie hyperprolaktinémie

fyziologická: **těhotenství-šestinedělí-kojení**, **koitus**, stres, fyzická námaha
poléková: **psychofarmaka (př. TCA tlumí sekreci dopaminu),** anestetika, estrogeny, gestageny aj.
patologická: **prolaktinom, poškození stopky hypofýzy** (nedostatečný přísun dopaminu) ← **pseudoprolaktinom** (adenom utlačující stopku hypofýzy), **paraneoplastická produkce, akromegalie, závažná primární hypothyreóza**, RS, SLE

Klinický obraz

ženy: **galaktorea,** porucha **menstruačního** a **ovulačního** cyklu **až infertilita**

muži: **↓libida, erektilní dysfunkce, gynekomastie,** vzácně galaktorea <-- méně výrazné příznaky = pozdější dg. než u žen → někdy až při příznacích z lokální expanze (cefalea, porucha vizu, hypopituitarismus)

+ příznaky z lokální expanze

Diagnostika

Průkaz **hypoprolaktinémie** + vždy vyšetřujeme i hladiny zbylých hormonů resp. funkčnost zbylých hypofyzárních os
- je důležité odlišit **pseudoprolaktinom!** (protože jiné nádory řešíme operačně!)
→ **MRI** a oční vyš.

Terapie

LV1: Dopaminergní agonisté (cabergolin) → u farmakorezistentních → LV2: OP a/nebo RT
CAVE! Při zahájení terapie může dojít ke krvácení do tumoru → apoplexie hypofýzy = akutní stav vyžadující NCH řešení

2. Somatotropinom a gigantismus nebo akromegalie (2. nejčastější)

- kromě adenomů s izolovanou produkcí STH se vyskytují i ty s kombinovanou produkcí STH a prolaktinu či STH a TSH
- teoreticky by příčinou mohla být i paraneoplastická produkce STH nebo užívání STH (v rámci dopingu?), ale to je raritní!

Klinický obraz

před uzávěrem růstových štěrbin → **GIGANTISMUS** → nadměrný vzrůst
po uzávěru růstových štěrbin → **AKROMEGALIE** → **zvětšení aker** (uši, nos, rty, mandibula, prsty...) + **organomegalie** + **makroglosie** + **otoky** prstů rukou a nohou (STH má přímý účinek na retenci tekutin) + **pocení** (hypertrofie potních žláz) + **akromegalická artropatie** + **AH, akcelerovaná AS, akromegalická KMP (hypertrofie, fibróza) = ↑morbiditu i mortalitu + INZ rezistence**
+ cefalea + někdy **hyperprolaktinemie** + **hypopituitarismus**

Diagnostika

Průkaz ↑STH a IGF-1 ze 3 ranních vzorků → je-li výsledek nejasný → **oGTT** => u nemocného **nedojde k supresi** STH
→ **MRI** a oční vyš.

Terapie

LV1: NCH OP transsphenoidálně → LV2: superaktivní analoga somatostatinu → LV3: antagonista STH

3. Kortikotropinom = ACTH adenom = Cushingova choroba (3. nejčastější adenom)

viz. ot. č. 43C, která se mi ale smazala, když mi kleknul PC a shořel mi kompletně hard disk :') Takže nutno vypracovat ze str. 350

4. Gonadotropinom (taky 3. nejčastější adenom)

- většina adenomů produkuje gonadotropiny, ale jejich hodnoty jsou nízké
- gonadotropinom je často afunkční, ale někdy se projevuje **↑FSH**, méně ↑LH

KO: většinou příznaky z lokální expanze
hyperfunkční příznaky – pubertas preacox, ↑varlat, ovariální hyperstimulace
Dg.: ↑FSH a/nebo LH + (hypopituitarismus) + MRI + oční vyš.
T: NCH OP + často RT ← kvůli tomu, že to je makroadenom, který nelze celý odstranit

5. Tyreotropinom (sekundární hyperthyreóza)

155. Diabetes insipidus

Diabetes insipidus centralis = nedostatek ADH
Diabetes insipidus renalis = necitlivost ledvinných tubulů na ADH (konc. ADH v krvi je normální)

1. Diabetes insipidus centralis

Definice

Vzácné onemocnění způsobené nedostatečnou sekrecí **ADH** – ze 3 možných příčin:

a) porucha hypothalamických neuronů produkujících ADH
b) porucha stopky hypofýzy – tj. spoje mezi hypothalamem a neurohypofýzou
c) porucha neurohypofýzy

Etiologie

Primární = 1/3 = bez průkazu morfologické léze
1. AIO
2. Genetická příčina – existuje familiární forma s AD dědičností
3. Wolframův sy (DM + DI + hluchota + atrofie optiku)
Sekundární = 2/3 = důsledek poškození
1. tumor (Kraniofaryngeom, meningeom, adenom)
2. trauma
3. poOP
4. Zánět
5. krvácení / ischemie
6. infiltrativní procesy

7. idiopatický

Patofyziologie

nedostatek ADH vede k polyurii → polyurie vede ke ↑osmolarity plazmy → vyústí v polydipsii

Klinický obraz

1. Polyurie i přes 10l/den
2. Polydipsie ← pokud má P poškozené osmoreceptory v CNS = poškozené centrum žízně (organum vasculosum laminae terminalis) = tzn. že mu nereaguje na vzestup osmolarity (hypertonicity) plazmy → život ohrožující hypertonická dehydratace

Diagnostika

Na možnost **DI** by měl být vyšetřen každý P s polyurií **přes 2,5l/den** → provedeme diff. dg. polyurie a polydipsie (viz níže)

2. Diabetes insipidus renalis

= necitlivost ledvinných tubulů na ADH (v krvi je ADH dostatek)

Etiologie

1. Primární = vzácné X-vázané onemocnění s mutací pro **V_2 R** či pro **akvaporin 2**
2. Sekundární = důsledek poškození/onemocnění ledvin = většinou mírnější porucha = **většinou chronická TIN** (chronická pyelonefritida, analgetická nefropatie), dále terapie Li**,** PKD**,** nefropatie postihující dřeň ledvin

KO (u X-vázaného i mentální retardace)**, diff. dg. to samé**

Diff. dg. polyurie a polydipsie

Příčiny polyurie

ENDOKRINOPATIE:	DM, DI centralis, HyperPTH
RENÁLNÍ PŘÍČINY:	vrozené tubulopatie (DI renalis, Barrterův sy = ↑ztráty solí), VVV ledvin (PKD = Polycystická choroba ledvin)
	polyurická fáze AKI a reparační fáze ATN
IATROGENNĚ:	Diuretika

Příčiny polydypsie

1. Psychogenní polydipsie
2. Sjögrenův sy
3. Nadměrný výdej tekutin (sport, horečka)
4. Nadměrný příjem soli

a) vyšetření první linie

1. Podrobná anamnéza a RA
2. Laboratoř: př. glykosurie, ketonurie, hyperglykémie = DM
   př. Ca^{2+} = chronická hyperCa^{2+} vede k poškození koncentrační fce ledvin = Primární hyperPTH
   př. urea a kreatinin = mohou odrážet zhoršenou fci ledvin
   př. **osmolalita moči** a **séra**: **a) o. moči nižší** než o. séra = vodní diuréza = **DI**, (psychogenní?)
   b) o. moči vyšší než o. séra = osmotická diuréza = **DM,** alkohol, urea
   c) o. moči nízká a **o. séra taky nízká** = **psychogenní polydipsie**
   - fyziologicky **o. séra 285 ± 10 mmol/kg**

b) vyšetření druhé linie = konc. test s odnětím tekutin → cílem je odlišit **DI** od **psychogenní polydipsie**

- začíná od 18:00 (trvá 14 hod.)
- P nesmí nic pít ani jíst

monitoruje se: **diuréza, osmolalita moči, osmolalita séra, hm. P, hydratace P**

ukončení testu: **↓hm. o 3 %** či **hypotenze a tachykardie** či **poruchy vědomí**, **neurologické poruchy**, **jiný závažný stav**

zdravá osoba, **psychogenní polydipsie**: **klesá diuréza**, **stoupá osmolalita moči**, osmolalita séra se příliš nemění

DI centralis nebo renalis: **neklesá diuréza, nestoupá osmolalita moči,** osmolalita séra roste

c) vyšetření třetí linie = konc. test s ADH → cílem je odlišit **centrální DI** a **renální DI**

- podáváme **desmopresin** → u **renálního DI** ledviny nezareagují → o. moči se vůči o. séra **NEZVÝŠÍ**
- nwm jestli se to nedělá rovnou v rámci toho koncentračního testu s odnětím tekutin?

d) vyšetření čtvrté linie = cílem je určit etiologii DI

DI centralis: MRI mozku, posoudíme endokrinní fci osy H-H

Terapie

DI centralis: substituce **desmopresinu**

DI renalis: u parciálních forem substituce **desmopresinu**, u X-vázané formy není kauzální T, nutná přísná bilance tekutin + hydrochlorothiazid

POZN. ještě existuje vazopresinázou-indukovaný DI = DI, kdy se enzymaticky zvýšeně odbouravá ADH, často vzniká VE 3. TRIMESTRU TĚHOTENSTVÍ

156. Metabolické kostní nemoci

Definice

Heterogenní skupina chorob charakterizovaná poruchou metabolismu kostní tkáně vedoucí k **úbytku** kostní hmoty**,** **změně složení** kostní tkáně a **narušení architektoniky** kostí, to vede ke snížení pevnosti a biomechanické odolnosti.

1. Osteoporóza
2. Osteomalacie
3. Pagetova ch.
4. Osteogenesis imperfekta

1. Osteoporóza

Definice

Osteoporóza je systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované **progresivním úbytkem mineralizované kostní tkáně** a **poruchou její mikroarchitektoniky**, což má za následek **snížení mechanické odolnosti** a **zvýšené riziko nízkotraumatických zlomenin**.

V běžné praxi je posuzování mikroarchtektoniky složité, a proto zjednodušeně můžeme definovat osteoporózu jako: **Snížení BMD (Bone Mineral Density = Kostní denzity)** v **bederní páteři** nebo **v proximálním femuru o více než 2,5 směrodatné odchylky pod průměr BMD u mladých zdravých osob**, při současném vyloučení jiného kostního onemocnění, které by tento pokles způsobovalo.

T-skóre = 1 směrodatná odchylka od průměrné hodnoty BMD v [g/cm^2] u mladých zdravých dospělých osob téhož pohlaví.
„Normální nález“: **BMD = ≥ -1 T-skóre** (tj. nejhůř -1 T-skóre)
„Osteopenie“: **BMD =** mezi **-1** až **-2,5 T-skóre**
„OSTEOPORÓZA“ **BMD = ≤ -2,5 T-skóre** (tj. -2,5 a horší (třeba -2,8))
CAVE! U dětí, **mladších osob** do 50 let a **premenopauzálních žen** hodnotíme Z-skóre = 1 SD od průměrné BMD pro osoby téhož **věku** → je-li Z-skóre ≤ -2 SD = „významně snížená BMD vzhledem k věku“; Je-li Z-skóre lepší tzn. nad -2 = „přiměřený nález“
- **BMD** je zodpovědná za pevnost kostí asi ze **75 %**, **mikroarchitektonika** a **kvalita** (daná mikropoškozeními, geneticky podmíněným složením matrix) asi **z 25 %.**

Epidemiologie

- velmi časté onemocnění → odhaduje se, že tím trpí více cca 900 000 osob starších 50 let
- 2x častěji ženy
- incidence narůstá s věkem
- naprostá většina zlomenin po 55. roce u žen a po 65. roce u mužů je podmíněna osteoporózou
    - 50 % kompresivní fr. obratlů
    - 20 % fr. proximálního femuru (krčku) a distálního předloktí
    → **50 % postižených** osteoporotickou frakturou zůstává **trvale invalidizována** nebo **odkázána na cizí pomoc!**
    → **10 – 20 % P umírá na komplikace zlomeniny do 1 roku!** (P neumírá na fr. jako takovou, ale třeba na to, že se dostane do nemocnice, tam jenom leží, dostane pneumonku nebo uroinfekt → urosepsi a na to zemře)

Etiologie

1. PRIMÁRNÍ osteoporóza
    a) involuční (senilní) (po 65. roce, ženy : muži = 2 : 1) - typické jsou neobratlové fr. (80 % všech)
    b) idiopatická (např. u mladé osoby bez známé příčiny)
2. SEKUNDÁRNÍ osteoporóza
    a) postmenopauzální - typické jsou obratlové fr.
    b) FARMAKOLOGICKY navozená: KS indukovaná (3. nejčastější), warfarin, PPI, cytostatika, thyreostatika aj.
    c) ENDOKRINNÍ
        c1) primární hyperparathyreóza
        c2) hyperthyreóza
        c3) primární a sekundární hypogonadismus

c4) Cushingova ch.
c5) DM

d) GIT
d1) malabsorpční sy
d2) chronická jaterní insuficience
d3) IBD

e) MM, myeloproliferativní sy
f) Renální osteopatie
g) CHOPN
h) chronická zánětlivá onemocnění (SLE, RA aj.)
i) imobilizace a nízká fyzická aktivita (např. i u neuromuskulárních a neurologických chorob)

RF: předčasná menopauza, kouření, abusus alkoholu, +RA, věk, ženské pohlaví + **RF pádů:** svalová slabost, hypotenze

Patofyziologie

Osteoporóza je výsledkem dlouhodobé nerovnováhy mezi **osteoresorpcí** a **novotvorbou kosti**.

- tedy základní mechanismy jsou:
  a) ↑resorpce = typické pro **postmenopauzální** (estrogeny brání resorpci)
  b) ↓novotvorba = typické pro **KS indukovanou** (KS inhibují osteoblasty)
  c) kombinace = typické pro **involuční**

- určitý pokles BMD je fyziologický, avšak s narůstajícím věkem se pokles zrychluje
  - běžný fyziologický pokles BMD k osteoporóze většinou nevede
  - osteoporóza nastává při **akcentaci fyziologického poklesu BMD** či **vlivem různých onemocnění**, která pokles zrychlují
  - riziko osteoporózy ovlivňuje také **maximum BMD mezi 25. a 30. rokem** (protože ženy dosahují nižšího maxima, nastává u nich, zejména po menopauze, osteoporóza dřív), tedy i **nízké maximum je rizikové**

Klinický obraz

- dlouho asymptomatická, často náhodný nález na RTG

1. příznakem je **osteoporotická nízkotraumatická fraktura** – nejčastěji:
   kompresivní fr. obratle (převažující lokalizace u **postmenopauzální**)
   zlomeniny **distálního radia**
   zlomeniny **proximálního femuru**
   zlomeniny **proximálního humeru**
   zlomeniny **žeber**
   zlomeniny **pánve** a **tibie**

KO zlomeniny obratle: často **asymptomatické**
většinou dlouhodobou kumulací mikropoškození → **chronické intermitentní bolesti** zad
méně často po prudkém pohybu či při zvedání břemene → **silná prudká bolest** zad

Diagnostika osteoporózy

- na osteoporózu musíme myslet:
  1. u každé fr., která vznikla po nepřiměřeně malém úrazu
  2. u každé kompresivní fr. obratle
  3. u fr. u níž byly na RTG zjištěny známky osteoporózy
- většina P je asymptomatická, u většiny P se na osteoporózu přijde v rámci **SCREENINGOVÉHO vyš. rizikových sk.!**

Anamnéza (prodělané fr., bolesti zad, RF)
Fyzikální vyš. (hm. a **výška** (došlo-li k poklesu o 3cm → v. s. kompresivní fr. obratle! → RTG páteře))
Kostní denzitometrie (metodou **DXA** = Dual-energy X-ray Aborptiometry) → **BMD [g/cm^2] = ≤ -2,5 T-skóre** → vyloučíme-li jiné příčiny nízké BMD př. **osteomalacii**, **primární hyperPTH**, **Pagetova ch.** → můžeme říci, že P má **osteoporózu** → určíme **etiologii**
- standardně se měří z **prox. femuru** a **lumbální páteře**
- indikace k denzitometrii: nízkotraumatická fr., věk nad 65 let, postmenopauza + min. 1 RF, P s rizikem sekundární osteoporózy, monitoring terapie osteoporózy
- myelom může způsobovat jednak osteolytická ložiska, jednak paraneoplasticky osteoporózu

Diagnostika etiologie

Anamnéza (OA, FA, věk)
Fyzikální vyš. (např. Cushingoidní habitus, známky tyreotoxikózy aj.)
RTG Th a L páteře (mám-li podezření na malignitu (metastázy, MM) → RTG/CT/scinti skeletu)
Laboratoř: - Ca^{2+} a P – měly by být v normě → není-li → pátráme po sekundární příčině (př. ↓ u osteomalacie a ↑ u primární hyperPTH)
- **kostní markery:** základem je **PINP (N-terminální propeptid prokolagenu typu I),** kostní izoenzym ALP = odráží novotvorbu, základem je **CTX-1 (C-terminální telopeptid kolagenu typu I),** kostní izoenzym ACP = odráží resorpci
- urea, kreatinin, ALP, GMT, TSH, glykemie, KO, FW, konc. 25(OH)D a PTH, ELFO bílk. (asi na HOK malignity?)

Kostní biopsie (mám-li podezření na nějakou jinou patologii)

Odhad rizika zlomeniny

Je důležitý proto, abychom racionálně **indikovali farmakoterapii** (největší prospěch z léčby budou mít P s největším rizikem zlomeniny).
- vyjadřujeme jako **riziko nízkoprahové fr. v následujících 10 letech** – př. 20 %/10 let (něco jako riziko fatální KV příhody do 10 let)
- závisí na 6: **BMD, věku, anamnéze fraktur, +RA na osteoporotickou fr. u rodičů, kouření, pohybové aktivitě**
→ riziko se vypočítá podle **algoritmu FRAX**

Terapie

cílem je **snížit riziko fraktur** a **mortalitu**

Nefarmakologická terapie

Pravidelná pohybová aktivita, redukce „pádotovrných" léků :D – antihypertenziva při hypotenzi, BZD aj., vyloučení nadměrné zátěže, nekouřit, prevence pádů

Suplementace vit. a Ca^{2+}

Vždy suplementace **vit. D** cca 800 IU a **Ca^{2+}** cca 1000 – 1200 mg

Farmakoterapie

indikována u **každé diagnostikované osteoporózy** (**BMD = ≤ -2,5 T-skóre**) a u osteopenie, pokud měl P nízkotraumatickou fr.

LV1: Bisfosfonáty (alendronát p.o. 1x/den**, ibandronát** p.o. 1x/měs nebo i. v. 1x/3měs**, zolendronát** i.v. 1x/rok**)**
MÚ: Chelatuje Ca2+ v kostech a komuluje se v kostech → když osteoklast odboural kost → uvolní se bisfosfonáty → utlumí metabolismus osteoklastu → apoptóza → **antiresorpční efekt**
NÚ: osteonekróza čelisti!, hypoCa^{2+}
LV2: Denosumab = Ab proti RANKL (RANK ligandu) → osteoklasty mají RANK R a po navázání RANKL se aktivují a diferencují → **antiresorpční efekt**
LV3: teriparatid = rekombinantní lidský PTH → při intermitentním podávání PTH má PTH osteoanabolický účinek
- je velmi **drahý**, určený pouze u **závažných případů** nebo u **KS indukované osteoporózy!**

Specifické případy osteoporózy

substituce estrogeny → u předčasné menopauzy nebo u hypogonadismu u dívek (léčbu řídí gynekolog), NÚ: ↑riziko ca prsu
substituce androgeny → u mužského hypogonadismu, NÚ: ↑ca prostaty

2. Osteomalacie

Definice

Osteomalacie je metabolické onemocnění skeletu charakterizované **poruchou mineralizace** kostí z různých příčin (nejčastěji při deficitu vit.D) vedoucí ke **změkčení kostí**, což má za následek **deformity** a **zvýšenou fragilitu kostí.**

- obdobná porucha v dětství vede k **rachitidě**

Rozdíl oproti osteoporóze

u osteoporózy je hustota kosti nižší, ale mineralizace je zachovaná | u osteomalacie je snížená mineralizace, bývá nižší BMD než u osteoporózy

Epidemiologie

- u jinak zdravých osob je vzácná, častější hl. mezi seniory v pečovatelských službách (tam i 5 %)

Etiologie

1. Nedostatek účinku vit. D: **malabsorpční sy, nedostatek v dietě + nedostatek slunečního záření**
vitamin D-dependentní rachitida I. typu = AR deficit 1α-hydroxylázy
chronická renální insuficience = nedostatečná hydroxylace 1α-hydroxylázou
deficit 25-hydroxlázy
vitamin D-dependentní rachitida II. typu = AR rezistence cílových tkání na vit. D3

2. Farmakologicky navozený deficit vit. D: **bisfosfonáty** bez suplementace vit. D a Ca^{2+}, barbituráty, fenytoin, rifampicin

3. Systémová acidóza: renální tubulární acidóza

4. Hypofosfatemie: geneticky podmíněné ztráty fosfátů ledvinami, Fanconiho sy, paraneoplasticky, ↓vstřebávání (antacidy)

Klinický obraz

- mírné formy jsou asymptomatické, náhodný nález
1. Svalová slabost – kvůli hypoCa^{2+}
2. Difuzní bolesti kostí (citlivé na poklep)
3. Deformace skeletu a „kachní chůze“ – šavlovité tibie, ↑hrudní kyfóza
4. Patologické fr. – obratlů

Diagnostika

Nález u nedostatku účinku vit. D: **hypoCa^{2+},** hypoP, ↑ALP, **↑PTH**, ↓25-OH-vit-D (toto nebude u rezistence na vit. D3)
= nález sekundární hyperparathyreózy
Nález u hypofosfatemické osteomalacie: hyperfosfaturie
RTG: ***Looserovy zóny*** = pseudofraktury = zóny projasnění kortikální kosti kolmo k dlouhé kosti
Kostní denzitometrie: většinou pod -4 T-skóre

Terapie

Dle příčiny
substituce vit. D + Ca^{2+} **vždy společně!** ← u těžších forem nebo u malabsorpce podáváme **parenterálně**
u hypofosfatemické: substituce **fosfátů**

3. Pagetova ch. – JE TO ČASTĚJŠÍ NEŽ OSTEOMALACIE! – UMĚT!!!

Definice

Pagetova ch. (osteodystrophia deformans) je **lokalizované benigní multifokální progredující** metabolické onemocnění skeletu charakterizované **poruchou remodelace** navozující **hypertrofii a abnormální kostní strukturu** → přesto je zvýšené riziko fraktur**.**

Tak jako osteoporóza je to **progresivní metabolické** onemocnění skeletu, avšak na rozdíl od ní je **lokalizované multifokální**. Dochází u ní k **poruše remodelace** navozující sice **hypertrofickou**, avšak **ABNORMÁLNÍ kostí strukturu** – tzn. že nemá normální lamelární strukturu, nybrž **chaotickou „plsťovitou“** strukturu = ↑objem, za cenu ↓pevnosti → to se projevuje **zduřením na kostech** + **↑rizikem fraktur.**

Epidemiologie

2. NEJČASTĚJŠÍ metabolické onemocnění skeletu!
- typicky v 5. – 6. dekádě, muži o něco častěji (3:2)

Etiopatogeneze

nejasná, multifaktoriální (genetické f., f. perzistující infekce)
Patofyziologie: V kostech je multifokálně vystupňovaná resorpce (až 10x), kvůli poruše regulace osteoklastů → (to by až tak nevadilo, ale) novotvořená kost nemá lamelární strukturu, nýbrž má **chaotickou „plsťovitou" strukturu** = **větší objem, menší pevnost** → proto nacházíme **zduření na kostech**

Klinický obraz

počet kostí: **monoostotická** x **polyostotická** forma

lokalizace: **lebka** (mohou být i neuro projevy)**, páteř, sternum, pánev, femur**

- potíže má jen 10 % P

bolest, deformace, lokální ↑teploty (vyšší průtok krve plsťovitou kostí)

Komplikace: útlak nervů → např. až hluchota; fraktury; osteosarkom

Diagnostika

RTG, Scinti skeletu, ↑↑↑ALP (normální GGT)

Terapie

LV1: Zolendronát

4. Osteogenesis imperfekta

- dědičná porucha kolagenu typu I → fragilita skeletu, zubů, modré skléry, porucha růstu
T: Ca2+, vit. D, bisfosfonáty

5. Osteitis fibrosa xystica, osteopetróza – str. 340, 341

157. Endokrinně aktivní tumory GIT

Obecná charakteristika

Jedná se o skupinu tumorů vycházející z **DNES = Difuzního NeuroEndokrinního Systému** (dříve **APUD systém** = **Amine Precursor Uptake and Decarboxlation**) ← dříve se myslelo, že tyto bb. mají neuroektodermový původ, ale dnes je prokázáno, že pochází i ze zbylých zárodečných listů – tj. z mezodermu a entodermu

- bb. DNES jsou roztroušeny v řadě orgánů (GIT, epitel bronchů, epitel urogenitálu, epidermis atd..)

1. Karcinoid – GIT potíže + (karcinoidový sy)
2. Inzulinom - hypoglykémie
3. Gastrinom – Zollinger-Elisonův sy
4. Glukagonom (vzácný) – zákl. příznak je **nekrotlytický migrující erytém** hl. v tříslech, později až **buly**
5. Somatostatinom (extrémně vzácný)
6. VIPom (extrémně vzácný)

1. Karcinoid

Definice

Karcinoid je **pomalu rostoucí různě diferenciovaný** nádor z tzv. **chromafinních** či **enterochromafinních bb.** – protože tyto bb. se vyskytují v různých orgánech, tak i karcinoid se může vyskytnout mimo GIT (př. karcinoid plic), ale nejčastěji je lokalizován v GIT (tenké střevo, tlusté střevo).

Charakteristickým rysem je schopnost produkce aminů (př. **serotoninu**) a polypeptidů (př. **substance P, neurokinin A**) → má-li metastázy v játrech, může se projevit **karcinoidovým syndromem**.

- všechny karcinoidy produkují **CHROMOGRANIN A**
- někdy ektopicky produkují i jiné hormony jako CRH či ACTH → což může vést ke Cushingově sy

Substance P = zvyšuje motilitu tenkého střeva, zvyšuje kontrakce hl. svaloviny, neurotransmiter pro bolest

Epidemiologie

incidence asi 7 / 1mil. za rok, je to poddiagnostikováno, protože může být **asymptomatický**

Klinický obraz

závisí na: lokalizaci, rozsahu, spektru produkovaných l.

- plicní karcinoid je často náhodně diagnostikovaný

Karcinoid střeva:
1. Dyspepsie
2. Bolesti břicha
3. Krvácení z GIT
4. Zácpa až **Ileus**

Karcinoidový syndrom = uvolnění serotoninu do systémového řečiště(pouze jsou-li meta v játrech, protože jinak jsou působky degradovány v rámci first-pass efektu):

1. Flush = kvůli vazodilataci = záchvatovité zrudnutí obličeje, krku, horní poloviny hrudníku
2. Průjem = kvůli ↑motilitě střeva
3. Astmatický záchvat = kvůli bronchospazmům
4. Ztluštění (Fibróza) PRAVOSTRANNÝCH chlopní = jediný případ, kdy jsou primárně postiženy pravostranné chl. (nejčastěji **TriR** a **PuS**), ale u karcinoidu plic jsou postiženy levostranné chl.
5. Tachykardie?

„Karcinoidová krize“ = ↑TF, ↓TK, hypertermie, profuzní průjem, generalizovaný flush → šokový stav

Diagnostika

1. Klinika
2. Lab. průkaz ↑konc. „5-hydroxyindoloctové kys.“ v moči za 24 hod = metabolit serotoninu **a „chromograninu A“ ze séra**
3. CT/MR/endoskopie/scintigrafie/PET

Terapie

- liší se dle lokalizace a rozsahu
- má-li P - karcinoidový sy, je to obvykle známka pokročilého tu a prognóza je obecně nepříznivá
    - v takovém případě má **chirurgická terapie** za cíl pouze zmenšení = „debulking“ nádoru

T nádoru: **Chirurgická** (kurativní jen u lokalizovaných), **selektivní embolizace/chemoembolizace, RT, ChT**

T karcinoidového sy: průjem = **antidiaroika** (**loperamid**) + **korekce vnitřního prostředí**
„záchvat“ AB = **bronchodilatancia** (salbutamol (**Ventolin**))
nadprodukce histaminu = **antihistaminika**
základ = **superaktivní analoga somatostatinu** (**octreotid**, lanreotid) nebo/anebo navíc **IFN-α**

2. Inzulinom (INZom)

Obecná charakteristika

= tu vycházející z β-bb. pankreatu

- v **90 % benigní**, v 10 % maligní
- vyskytuje se **sporadicky** nebo jako součást **MEN-I sy**= **Primární hyperPTH** (adenom příštítných tělísek) + **INZom** / **Gastrinom** / vzácně **Glukagonom** + **adenom adenohypofýzy** (afunkční či prolaktinom)
- incidence 4 / 1 mil. za rok, 1. nejčastější endokrinní tu pankreatu (2. je Gastrinom)

Klinický obraz

KO: Whippleova trias = spontánní hypoglykémie, dobrá odpověď po podání Glc, poruchy CNS při hypoglykémii

HYPOGLYKÉMIE nejčastěji **na lačno** či **při námaze:**

a) ↑SY: ↑TF, palpitace bledý, studený pot, nervozita, třes, nauzea a vomitus

b) CNS: podrážděnost, cefalea, zmatenost, diplopie, somnolence, neschopnost se soustředit, porucha řeči, křeče, hlad, upřený pohled, kóma

- u P co tím trpí často, je pak pro vyvolání hypoglykemických příznaků zapotřebí **až mnohem nižší hypoglykemie** než u běžné populace

Diagnostika

Test s hladověním: P pije jen neslazené nápoje – pravidelně odebíráme **glykemii, konc. INZ, konc. C-peptidu** → pro INZom svědčí, že glykemie klesá, ale INZ roste

USG, HRCT, endoskopie (EUS)

Terapie

LV1: Chir. resekce → nelze-li → diazoxid (není u nás dostupný) + **diabetická dieta = malé množství častěji, omezení jednoduchých cukrů**

Gastrinom

Gastrin = stimuluje sekreci **žaludeční** (HCl) a **pankreatické šťávy** + motilitu **žaludku a střev** + sekreci INZ a glukagonu
    - je produkován hl. z G-bb. žaludku, které se nachází v **antru žaludku**

= 2. nejčastější endokrinní tu pankreatu (ale jinak vzácný), ale ve 20 % je lokalizován **extrapankreaticky** (hl. v duodenu) s **autonomní nadprodukcí gastrinu**, který se projevuje jako **Zollinger-Ellisonův sy =** kombinace **VCHGD + gastrinomu pankreatu**

- buď **sporadický** (častěji maligní) nebo součást **MEN-I** (častěji benigní, ale vícečetné)

Klinický obraz

1. Recidivující vředy hl. duodena + komplikace (stenózy, krvácení, penetrace, perforace)

2. Bolesti břicha, průjem, steatorea – je to dáno tím, že v příliš kyselém chymu se nedostatečně aktivují trávicí enzymy (př. lipáza)

Diagnostika

Hypergastrinémie (při nejednoznačnosti po stimulaci sekretinem), **Hyperchlorhydrie**, **USG/CT/MR/endosono**

Terapie

LV1 (u resekabilních): **Chirurgická resekce** → u neresekabilních → **LV2:** vysokodávkované **PPI**

MEN1: Primární hyperPTH, Endokrinní tu pankreatu (v 60 % gastrinom, ve 20 % INZomú), adenom adenohypofýzy
MEN2A: Medulární ca ŠŽ, Primární hyperPTH, Feochromocytom
MEN2B: Medulární ca ŠŽ, Sližniční neuromy, Feochromocytom

158. Dif. dg. hepatomegálie

Definice

Hepatomegalie je označení pro **zvětšení jater** nad fyziologickou mez.

- zjistitelná **fyzikální vyš.** (pohmatem, poklepem, vyškrabkáváním jater) → fyziologicky by neměly přesahovat P oblouk žeberní **o více jak 2 cm**, u většiny P jsou však játra zcela **nehmatná**
- ověřitelná **zobrazovacími metodami:** **USG** = hepatomegalie → **16 cm** sagitálně v P medioklavikulární čáře
  CT

Od hepatomegalie je nutno odlišit tyto stavy:
1. vrozeně větší P lalok
2. nízko uložená játra
3. hmatná u hubených či kachektických P s vpadlým břichem

Klinický obraz

- asymptomatický
- tlak v P podžebří a bolestivost při palpaci (kvůli napětí jaterního pouzdra)

2a. manifestace jaterní insuficience:

hepatomegalie,
krvácivé projevy (petechie či krvácení do GIT) a **ikterus**
gynekomastie ↓degradace estrogenů**, palmární erytém a pavoučkové névy** (↓degradace estrogenů působí dilatačně na cévky)**,**
Dupuytrenova kontraktura a **svalová atrofie**
otoky DKK, ascites,
jaterní encefalopatie,

2b. manifestace portální hypertenze:

jícnové varixy, hemeroidy, *Caput Medusae*
městnání splanchnických žil → dyspepsie, malabsorpce, ↑vředy, ↑permeabilita střevní stěny (↑riziko sepse/jaterní encefalopatie)
ascites
splenomegalie → hypersplenismus

Příčiny a jejich diagnostika

1. Jaterní cirhóza a její příčiny ← elastografie, biopsie

a) alkoholická → anamnéza abusus, laboratorní známky abusu (AST : ALT nad 2, ↑GGT, megaloblastová anémie, koagulopatie, ↑CDT)
b) virová hepatitida → anti-HAV IgM; HbsAg a anti-HBc IgM! a HBV DNA; anti-HCV a HCV RNA; anti-HEV IgM
c) jiné virové hepatitidy = HSV, CMV, VZV, HIV, adenoviry, enteroviry
d) nealkoholická steatóza
e) PBC → pruritus, ↑ALP a GGT, ↑ŽK a hyperCH, **nález AMA + biopsie**
f) PSC → **MRCP**, OA: UC
g) hemochromatóza → ↑konc. feritinu, ↑saturace transferinu, **biopsie, genetické vyš.**
h) Wilsonova choroba → **↑volná Cu** v séru a moči**, ↓ceruloplazmin, biopsie, gen. vyš.**
i) porfyrie → ↑odpad porfyrinů v moči a stolici
j) amyloidóza → biopsie?
k) toxické a **polékové postižení jater** → FA, anamnéza požití hub, toxikologie (amantin)
l) glykogenózy
m) bakteriální (TBC, sepse, syfilis, břišní tyfus, leptospiróza)
n) parazitární (schistosomiáza, malárie, echinokokóza)

2. Biliární obstrukce

a) kamenem - ↑ALP, ↑GGT, USG, EUS
b) tumorem pankreatu – **USG**, CT, **EUS + biopsie**
c) AI hepatitidy, PSC, PBC
d) striktury, stenóza papily
e) ↑LU v lig. hepatoduodenale

2. Nádory a pseudotumory

- **a) HCC, adenom**
- **b) hemangiom**
- **c) jaterní cysty** (např. u PCKD)
- **d) lymfomy, ALL, CLL**
- **e) metastázy**

3. pravostranné SS

4. Příčiny portální hypertenze:

- **a) PREHEPATÁLNÍ:** trombóza v. portae, trombóza v. lienalis, kongenitální stenóza v. portae
- **b) INTRAHEPATÁLNÍ:** všechny příčiny **jaterní cirhózy** + **nodulární regenerativní hyperplázie** (po cytostaticích, imunosupresivech), u AIO (IBD, kolagenóz), u infekcí (TBC, HCV), hematologických chorob
- **c) POSTHEPATÁLNÍ:** **Budd-Chiariho sy** (trombóza, nádor, VVV) jaterních žil – např. u Ph-neg. chron. myeloproliferativních chorob

5. Infekční mononukleóza

KO: triáda (tetráda):

pseudomembranózní tonzilitida (zduřelé tonzily pokryté bělavými povlaky)
lymfadenopatie (symetricky, výrazně zvětšené, měkké, **nebolestivé**, volně pohyblivé, nehnisavé)
hepatosplenomegalie (hepatomegalie u 1/3 P, splenomegalie u ½ P)
horečka
= toto je vlastně označení pro jakýkoliv **sy infekční mononukleózy**

Dg.:

- **a) Krevní obraz + diff.:** - leukocytóza s **lymfocytózou** a **monocytózou** a naopak neutropenií
  - nález **atypických lymfocytů s velkým jádrem** (= T-ly ničící infikované B-ly)
  - někdy trombocytopenie
- **b) biochemie krve:** - **↑JT, ↑LD**
- **c) sérologie:**
  - **průkaz heterofilních protilátek** (2. – 3. týden)
  - **ant-VCA, anti-EBNA, anti-EA** (časný antigen)

Diagnostika portální hypertenze

- není **žádná laboratorní známka** portální hypertenze (můžeme nalézt **trombocytopenii pod 100** při hypersplenismu)

1. USG - ↑ průměr v. portae, detekce kolaterál, splenomegalie, posouzení průtoku ***Dopplerem***

2. Horní endoskopie – nález **jícnových varixů, žaludečních varixů,** gastropatii (portální hypertenzní gastropatie)

↑ tyto 2 metody provedeme **VŽDY!**

3. CT angiografie

4. katetrizace jaterních žil s měřením tlakového gradientu (jakoby v zaklínění???) = **jediná OBJEKTIVNÍ** metoda!

- měříme HVPG (Hepatic Venous Pressure Gradient)

159. Dif. dg. proteinurie

Definice

Proteinurie je označení pro přítomnost bílkovin v moči.
V užším slova smyslu se jedná o ↑konc. bílkovin v moči nad fyziologickou normu = **nad 150 mg/24 hod**

Fyziologie

Glomerulární filtrační bariéru tvoří 3 části:

1. **Fenestrovaný endotel kapilár** ← brání průniku **velkých** proteinů
2. **Glomerulární BM** s **negativním nábojem** (díky heparan sulfátu) ← brání průniku **záporně** nabitých proteinům
3. **Vrstva s podocyty** ← brání dosud **prošlým (nejmenším)** proteinům

→ poškozením této bariéry vzniká **proteinurie** až do **nefrotického sy** či **hematurie** s dysmorfními ery resp. **nefritický sy**

Rozdělení proteinurie

fyziologická: < 150 mg/24 h **mírná:** < 1,5 g/24 h **střední:** <3,5 g/24 h **velká (nefrotická): > 3,5 g/24 h**

Rozdělení albuminurie

A1 fyziologická: < 30 mg/24 h **A2** (mikro)**albuminurie: 30 – 300 g/24 h** **A3 významná albuminurie:** > 300 mg/24 h
- mikroalbuminurie je časnou známkou **diabetické nefropatie** a **hypertenzní nefropatie** = 2 nejčastější příčiny CHSL!!!
- pro hodnocení je dnes lepší používat poměr albuminurie/kreatinin nebo proteinurie/kreatinin

Etiologie = Klasifikace proteinurie dle patofyziologického mechanismu průniku proteinů do moči

A) FUNKČNÍ (přechodná, benigní) proteinurie = GM je neporušena, pouze se změnily hemodynamické poměry v glomerulu
př. fyzická námaha, horečka, ortostatická (hl. u vysokých hubených mužů a u dětí), pochodová, prochladnutí

B) PRERENÁLNÍ = Nadprodukce proteinů s nízkou molekulovou hm. = overflow (fyziol. prochází přes GM + překročí se resorpční kapacita tubulů)

1. **Intravaskulární hemolýza => Hb**
2. **Crush sy a rhabdomyolýza** (např. i vlivem statinů) **=> myoglobin**
3. **MM s nadprodukcí volných lehkých řetězců => *Bence-Jonesova* bílk.**

C) RENÁLNÍ = poškození glomerulů nebo **tubulů** nebo **kombinace**

C1) Glomerulární

i) selektivní = zaniká negativní náboj = průnik bílk. s max. **střední molekulové hm. = albumin, transferin**

1. Mikroalbuminurie je časnou známkou **Diabetické nefropatie** a **Hypertenzní nefropatie**
2. **Nemoc minimálních změn glomerulů** (pouze změny na podocytech → proto logicky pouze průnik maličkých proteinů)
3. **IgA nefropatie**

← tyto 2 choroby jsou charakterizovány mírným poškozením glomerulů

i) neselektivní = poškození BM = průnik bílk. i s **velkou molekulovou hm.** = **IgG, IgA,** albumin, transferin

1. **RPGN**
2. **Primární GN:** **Membranozní nefropatie? Fokálně-segmentální glomeruloskleróza?**
3. **Sekundární GN:** **Lupusová nefritida, Amyloidová nefropatie**

C2) Tubulární = přítomnost nízkomolekulárních bílk. (mikroproteinů), které jsou fyziol. resorbovány tubuly = **β_2-mikroglobulin, α_1-mikroglobulin, volné lehké řetězce Ig**
- nález β2-mikroglobulinu bez velkých proteinů je typický pro tubulární proteinurii

1. **Poškození tubulů nefrotoxickými LÉKY = gentamicin, NSAID, amfotericin B, cytostatika**
2. **Poškození tubulů TĚŽKÝMI KOVY = Pb, Hg, Cd**
3. AKI, tubulointersticiální nefritidy (analgetická nefropatie, pyelonefritida)

C2) Kombinovaná = neselektivní glomerulární + tubulární proteinurie ← projev zániku většiny nefronů

1. **CHSL**

D) POSTRENÁLNÍ = spolehlivě detekujeme nálezem plazmatických **makromolekulárních bílk. s velmi vysokou molekul. hm.** **α_2-makroglobulin, IgM** ← tyto bílkoviny ani při neselektivní proteinurii neprochází přes GM

1. **Krvácení** vývodných cest močových
2. **Nádor** vývodných cest močových
3. **Zánět** vývodných cest močových

Pro dg. **Preeklampsie** musí být proteinurie nad 300 mg/24 h ← je to **glomerulární neselektivní** proteinurie

Diferenciálně diagnostický postup

1. Anamnéza: **PRERENÁLNÍ:** hemolytické anémie (ikterus, anemický sy), crush sy (otoky sv.), MM (bolesti a fr. kostí)
RENÁLNÍ: DM? AH? SLE? Nefrotický sy? (Membranózní nefropatie, Nemoc minimálních změn glomerulů, Primární fokálně segmentální glomeruloskleróza) Nefritický sy? (IgA nefropatie), Uremický sy? (CHSL), FA? (tubulopatie způsobená léky), PA? (tubulopatie způsobená těžkými kovy)
POSTRENÁLNÍ: Kolikovité bolesti? (urolitiáza), Nebolestivá hematurie? (Nádor, urolitiáza), Bolesti při močení? (Cystitida)

2. Fyzikální vyš: Nefrotický sy = otoky + (TEN komplikace, infekční komplikace, anemická komplikace)
Nefritický sy = AH, (otoky víček a tváří)
Preeklampsie = AH, otoky, (proteinurie)

3. Vyšetření moči: 1. Kvalitativní stanovení bílk. v moči = řekne nám jestli tam jsou/nejsou = **pomocí dg. proužků** popř. zkouška se **sulfosalycilovou kys.** → denaturuje bílk. → v přítomnosti bílk. = zákal
2. Vyšetření moči biochemicky a na močový sediment
př. **ery** válce u GN, **leu** válce u TIN či GN, **tubulární epiteliální** válce u ATN, TIN a prolifer. GN **tukové** válce u nefrotického sy
3. ELFO bílkovin v moči = řekne nám**, jaké (jak velké) proteiny** jsou v moči přítomny
4. Kvantitativní stanovení bílk. za 24hod = řekne nám, **kolik g** proteinů je v moči
5. Stanovení poměru protein/kreatin z jednorázového vzorku před a po **postavení se** = pro odlišení ortostatické (posturální proteinurie)

→ je-li nález nefrotického sy → diff. dg. nefrotického sy → asi **biopsie?**

4. Laboratorní vyš.: **urea, kreatinin** + další vyš. směřující k dg. (např. pro SLE svědčí anti-dsDNA, anti-Sm)

5. USG, CT, CT urografie, cystoskopie, ureterorenoskopie

6. Biopsie

160. Dif. dg. kašle a hemoptýzy

Fyziologie

Kašel je fyziologický obranný reflex umožňující vyloučení sekretu, hlenu, cizích těles a jiných škodlivin z DC.
Kašel vzniká podrážděním **tusigenních zón** (R se podráždí mechanicky, chemicky, termicky):

pharyngu, laryngu, trachea a hlavní bronchy + zevní zvukovod, bránice, perikard, pleura

Klasifikace kašle a etiologie

A) Akutní = do 3 týdnů

Infekce = NEJČASTĚJŠÍ akutní

1. **Nachlazení = Common cold (virové infekce HCD)** – rýma, ucpaný nos, kýchání, kašel
2. **Bronchitida, bronchiolitida**
3. **Pneumonie**
4. **Subglotická laryngitida** (u dětí, v noci se probudí, štěkavý kašel)
5. **Chřipka, Covid-19**

Neinfekční

1 **Akutní exacerbace AB, CHOPN, bronchiektázie, CF**
2. **Akutní SS** ((narůžovělé) zpěněné sputum)
3. **PE**
4. **PNO**
5. **Akutní inhalace toxických l.** či **aspirace cizího tělesa**

B) Subakutní = 3 – 8 týdnů

1. **Postinfekční kašel (NEJČASTĚJŠÍ** subakutní) = prolongovaná iritiace DC, postinfekční hypersenzitivita DC
2. **Pneumonie**
3. **„Upper airway cough sy" = nadměrná sekrece hlenu HCD (hl. v dutině nosní) ← alergická rhinitis, chron. sinusitis, suchý vzduch, ↓teplota** aj.
4. **Začátek** či **exacerbace AB, CHOPN, bronchiektázie, neastmatická eozinofilní bronchitida**
5. **GERD**
6. **TBC**
7. Pertusse

↓ skoro všechny příčiny subakutního kašle, mohou probíhat i jako chronický kašel

C) Chronický = nad 8 týdnů

0. **Postinfekční kašel**
1. **Kouření** a **CHOPN**
2. **AB**
3. **GERD**
4. **„Upper airway cough sy"** = **↑sekrece hlenu HCD ← alergická rhinitis, chron. sinusitis, suchý vzduch, ↓teplota** aj
5. **Bronchiektázie**
6. **Neastmatická eozinofilní bronchitida**
7. **TBC**
8. **Pneumokoniózy**
9. **Intersticiální plicní procesy (př. idiopatická plicní fibróza)**
10. **Bronchogenní ca**
11. **CHSS**
12. **CF**
13. Obstrukční spánkové apnoe

95 % Chronického kašle

+ dále: drážděním zvukovodu, distenze žaludku či střeva, pleuritida/nádor pleury, zlozvyk, nervová labilita

A Produktivní (vlhký) s expektorací **hlenu/hnisu/krve** (Pneumonie, CHOPN a exacerbace CHOPN, CF, bronchiektázie)
B Neproduktivní (suchý, dráždivý) (perzistující u AB, tu, IPP) (záchvatovitý u **iACE**)

1. Celoroční vs. sezónní
2. Trvalý vs. **Paroxysmální** (v noci – asthma kardiale, po triggeru (námaha,stres,alergen) - AB, po požití stravy - GERD)

Dif. dg. postup

1. Anamnéza → rozklasifikuje kašel viz výše
→ teploty, bolesti na hrudi, dušnost, úbytek hm., pyróza
→ OA: (GERD? Ca? – může dělat meta), EA (Covid? TBC?), PA (Pneumokoniózy?), Abusus (Kouření?)

2. Fyzikální vyš. → soudkovitý hrudník (CHOPN), cyanóza (CHOPN, PE), paličkovité prsty (SS, bronchogenní ca)
→ vlhké chrůpky (SS), vlhké chropy (pneumonie), krepitus (IPP), spastické fenomény (AB, CHOPN), oslabené až neslyšné dýchání (výpotek či pneumothorax)

3. Laboratorní vyš. → ↑FW, leukocytóza, ↑CRP → zánět (CRP > 50 g/l = spíše bakt. etiologie; sérologie (*Mycoplasma, Legionella, Aspergillus*) | Alergie: IgE, EKP, eozinofilie | TBC: mikrobiol. vyš. (sputum, aspirace z DC při bronchoskopii)

4. Zobrazovací metody → MV1: RTG → nestačí-li k dg. → MV2: CT/HRCT → nestačí-li k dg. → MV3: Bronchoskopie

5. Funkční vyš. → spirometrie (odliší obstrukční vs. restrikční)
→ bronchomotorické testy (odliší AB od CHOPN)

https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2011/01/05.pdf <-- terapie

Hemoptýza – viz ot. č. 35A, Amboss

1. Infekce (NEJČASTĚJŠÍ) – akutní virové/bakteriální pneumonie, TBC, Aspergilóza
2. Bronchogenní ca, který invaduje cévu
3. SS
4. PE
5. Vaskulitidy
- **a) Granulomatóza s polyangitidou** (Wegenerova granulomatóza)
- **b) Goopasteurův syndrom** – AIO s tvorbou autoAb proti BM glomerulů a alveolárních kapilár
- **c) Mikroskopická polyangitida** (mikroskopická forma polyarteritis nodosa, dominuje postižení ledvin s mikrohematurie a malou proteinurií)
- **d) Systémové choroby pojiva**

6. Trauma, cizí těleso
7. Koagulopatie
8. Iatrogenně (biopsie, bronchoskopie)
9. CF

161. Dif. dg. hematurie

Definice

Hematurie je přítomnost **erytrocytů** v moči (od 3 ery/zorné pole).
Uretroragie je krvácení z močové trubice vyskytující se i mimo mikci.
Hemoglobinurie je přítomnost (volného) **Hb** v moči ← typicky u intravaskulárních hemolytických anémií
Pseudohematurie je červené zbarvení moči, ovšem s absencí Hb a ery např. u porfyrie, rifampicin, po červené řepě
Při zjištění hematurie je dále nutné vyloučit kontaminaci moči **menstruační krví** či **krví ze zevního poranění.**

CAVE! Anamnéza **nebolestivé (makro)hematurie** by měla být vždy prošetřena stran možného **uroteliálního ca** (**DCM** a HCM) **(vyš. moči, CT urografie, cystoskopie**, (ureterorenoskopie)**)**

Klasifikace

Podle intenzity:
1. **Mikrohematurie** = viditelná pouze mikroskopicky při vyš. močového sedimentu
2. **Makrohematurie** = viditelná pouhým okem

Podle fáze močení:
1. **Iniciální** (př. poranění **přední/zadní urethry**) = krev na začátku močení, při konci moč čistá
2. **Terminální** (př. **prostatitis, BHP**) = při konci močení je přítomnost krve či koagul
3. **Totální** (př. nemoci **ledvin, ureterů, MM**) = krev během celého močení
4. Nebolestivá = asymptomatická (př. ca MM, ca prostaty, Grawitzův tu)

Podle původu:
1. **Prerenální**
2. **Renální**
   - a) **Glomerulární**
   - b) **Tubulární**
3. **Postrenální**

- jiné dělení: **glomerulární = dysmorfní ery** vs. **neglomerulární** (prerenální, tubulární, postrenální)

Prerenální

1. **Trombocytopenie**
2. **Koagulopatie (hemofilie)**, ale obvykle NE ~~antiagregancia~~ a ~~antikoagulancia~~

Renální

a) Glomerulární = dysmorfní ery (př. charakteru **akantocytů**) (+ někdy ery válce)

a1) Je-li **hematurie (nefritický sy)** + **renální proteinurie** → budeme pomýšlet na:
1. **akutní, RPGN, chronické (primární i sekundární) GN**
(někdy IgA nefropatie, membranózní nefropatie, primární fokálně segmentální glomeruloskleróza, lupusová nefritida)

a2) Je-li **izolovaná hematurie** = hematurie bez AH, proteinurie, elevace kreatininu → rozdělíme na:

Přechodná izolovaná hematurie:
1. Nadměrná fyzická zátěž
2. infekce

Trvalá izolovaná hematurie:
1. **IgA nefropatie! (NEJČASTĚJI)** ← lze **nefritický sy**
2. **Benigní familiární hematurie = Sy tenkých memb.**
3. **Alportův sy** ← u něj později **nefritický** i **nefrotický sy**

b) Neglomerulární = postižení tubulů či intersticia
1. **TIN = akutní pyelonefritida, analgetická nefropatie**
2. **ATN = poléková, otrava těžkými kovy,** endogenními l.?
3. **PCKD**
4. **Renální ca (Grawitzův tumor), nefroblastom (Wilmsův tu)**

Postrenální = postižení vývodných cest močových

1. **Akutní cystitida,** uretritida, prostatitida,
2. **Urolitiáza**

3. Uroteliální ca (KPS, uretheru či **MM)** = nebolestivá hematurie
4. Trauma
5. BHP a **VVV**

Diferenciálně diagnostický postup

1. Anamnéza: NO: př. jiné krvácivé projevy – trombocytopenie, koagulopatie
př. AH – nefritický sy?, otoky – nefrotický sy?
př. dysurie + strangurie = akutní cystitida? | bolest v boku/kolika = pyelonefritida/urolitiáza
RA: PCKD, Benigní familiární proteinurie (Sy tenkých membrán), Alportův sy

2. Fyzikální vyš: TK, otoky? purpura? hmatám ledvinu (ca)?

3. Vyšetření moči: biochemie, sediment, (kultivace): stěžejní rozlišit **glomerulární** x **neglomerulární** hematurii!
nález dysmorfních ery (např. akantocytů) **(+ ery válců)** → pomýšlím na **glomerulopatie**
nález proteinurie → **pomýšlím ještě víc na GN**
→ rozdělím na selektivní/neselektivní proteinurii (malou/střední/velkou)
bez proteinurie, bez elevace kreatininu, bez AH → **pomýšlím na** IgA nefropatii, Sy tenkých membrán, Alportův sy
bez ery válců → pomýšlím na **prerenální** a **postrenální příčiny**
nález leukocyturie (event. bakteriurie) **→ pomýšlím na zánět**y (cystitis, pyelonefritis)

4. Vyšetření krve: KO (trombocytopenie), koagulace (koagulopatie), renální fce, biochemie

5. USG, CT: PCKD, renální ca, Wilmsův tu
6. cystoskopie: Uroteliální ca
7. Biopsie ledvin: GN

CAVE! Je-li u dítěte nefrotický sy → automaticky předpokládám nemoc minimálních změn glomerulů a biopsii neprovádím, nasazuji KS a čekám na odezvu

• izolovaná hematurie – nejčastější dif. dg. problém v dětské nefrologii – glomerulární (po H-S purpuře, GN) nebo neglomerulární (hyperkalciurie, koagulopatie)
• hematurie s proteinurií → GN

162. Dif. dg. bolestí a otoku kloubů

Klasifikace

otok kloubu dělíme na: **Extraartikulární**
Intraartikulární

podle počtu postižených kloubů: **Monoartikulární**
Oligoartikulární = max. 4
Polyartritida = 5 a více

Etiologie

1. Trauma – zlomeniny, pohmoždění, ruptura vazů
2. Reakce z přetížení – např. po běžeckém závodě, zvedání těžkých břemen
3. Infekční artritidy – hnisavé bakteriální (St.Au, Streptokok), virové (parvovirus B19, HIV, HCV), TBC, mykotické, (parazitární)
4. Reaktivní artritidy = artritidy vznikající v návaznosti (obvykle do 4 týdnů) na prodělanou infekci (hl. GITu a urogen.)
př. Chlamydie, Salmonella, Shigella, Yersinie, Campylobacter, Rubeola, parvovirus B19, EBV, HBV
a) Revmatická horečka
b) Reiterův sy
c) Artritidy po infekcích výše zmíněnými patogeny
d) Artritidy po očkování (typicky proti rubeole)
5. Lymeská borrelióza
6. Autoimunitní artritidy u systémových revmatických onemocnění: **a) RA**
b) SLE
c) Systémová sklerodermie
d) JIA
7. Spondyloartritidy: **a) m. Bechtěrev**
b) psoriatrická artritida
c) reaktivní artritidy
d) enteropatické spondylartritidy
8. Dnavá artritida / Ca-pyro-fosfát-dihydrát
9. Hemartróza u hemofilika
10. OSTEOARTRÓZA
11. Nádory kloubů a paraneoplastické artritidy

Specifické nálezy pro danou etiologii

1. Trauma – **anamnéza úrazu**, hematom, známky traumatu, zobrazovacími metodami prokážeme frakturu/rupturu
2. Reakce z přetížení – **anamnéza přetížení**, **serózní** (**čirý**) **výpotek**, dg. spíš per exclusionem

3. Infekční artritidy: **a) hnisavá** – akutní nástup, všechny Celsovy znaky, horečka 39°C, nejčastěji monoartritida kolene, **hnisavý výpotek** (↑leu) + **pozitivní kultivace**, laboratoř (↑CRP, leukocytóza), závažné (má vysokou mortalitu)
b) virové – není to tak závažné (většinou do několika týdnů zmizí), **sérologický průkaz Ab**
c) TBC – nejčastěji jako spondylitida Th a L páteře, méně jako **chronická** coxartritida či gonartritida, kdy se bolest a otok vyvíjí několik měsíců až let, **kultivace *M. TBC* z punktátu**

4. Reaktivní artritidy – **návaznost na GIT** nebo **urogenitální infekci**, **+ sérologie na chlamydie / + sérologie na Yersinie ze stolice / méně často + kultivace ze stolice**
Reiterův sy: uretritida, konjunktivita, artritida
Revmatická horečka: J♡NES
Artritida po očkování: anamnéza očkování, dg. per exclusionem

5. Lymeská borelióza – další projevy časného diseminovaného stádia: erythema migrans multiplex, karditida, neuroborelióza, flu-like, **intermitentní artralgie velkých kl.** (koleno, talokrurální, loket) **+ anamnéza klíštěte + sérologie!**

6. Autoimunitní artritidy u systémových revmatických onemocnění:

a) RA – symetrická polyartritida s preferenčním postižením rukou – MCP, PIP, RC
nohou – MTP, talokrurální
později velkých kl.
+ **+RF** (v 1/3 negativní), **anti-CCP** (protilátky proti cyklickým citrulovaným peptidům)

b) SLE – ostatní projevy SLE **(motýlovitý exantém, diskoidní lupus, nejizevnatá alopecie, ulcerace v DÚ, serozitida, lupusová GN, neurosymptomy) + KO (hemolytická anémie, leukopenie, trombocytopenie) + (anti-ds-DNA, ANA, anti-Sm, antifosfolipidové)**
- co se kl. týče tak probíhá jako akutní/chronická, mono-/oligo-/polyartritida

c) Systémová sklerodermie – ostatní projevy SS **sklerodermie, Raynaůdův fenomén, dysmotilita jícnu + anti-Sc-70** (u difuzní formy) či **anti-centromerové** (u limitované formy)

d) JIA – artritida do 16. roku trvající min. 6. týdnů (nejzávažnější systémová JIA, nejčastější polyartritida RF+)

7. Spondyloartritidy: **a)m. Bechtěrev** – **bolesti dolní části zad, RTG sakroiliitida, HLA B27** (v 95 %)
b) psoriatrická artritida – **psoriáza + artritida**
c) enteropatické artritidy – **UC, m. Crohn, celiakie + artritida** + +HLA B27

8. Dnavá artritida – vznikne často přes noc**, predilekčně postižený MTP kl. palce, hyperurikemie v laboratoři, průkaz krystalků z punktátu!**

9. Hemartróza u hemofilika – krvácení po min. úrazu nebo i spontánně, jiné krvácivé projevy, **průkaz deficitu f. VIII** / f. IX

10. Osteoartróza – ne u mladých, nosné kl. + DIP (to nebývá u RA) + celá páteř? + RTG nálezy

11. Nádory kl. a paraneoplázie – noční bolesti, **asi cytologické vyš. z punktátu**?

Diff. dg. odlišení nezánětlivého a zánětlivého postižení kloubů

	Nezánětlivé (př. atróza)	Zánětlivé (př. RA, SLE)
Kdy bolí:	po námaze/večer	ráno
Noční bolesti:	nejsou	jsou (jsou ale i u nádorů a infekcí)
Ranní ztuhlost:	max. 30 min	nad 30 min
Celkové příznaky:	nejsou	jsou

Diferenciální diagnostika

1. Anamnéza:
a) Jaký kloub je postižený? Jsou postiženy klouby symetricky?
b) Celsovy znaky na postiženém kloubu? → u artrózy bývá bolest, nebývá zarudnutí a otok.
c) Horečka? → bude u infekčních artritid, bude u revmatické horečky, nebude u reakce z přetížení a traumat
d) Začátek obtíží? → akutní = infekční, traumatické, dna, | chronické = borelióza, osteoartróza, RA, Bechtěrev…
e) Ztráta hybnosti? → Ranní ztuhlost u revmatických příčin
g) Prodělané infekce v posledních týdnech?
f) Kolik kl. je postiženo?

2. Fyzikální vyš.: **Aspekce:** **Symetrické =** RA
Asymetrické = Reaktivní artritidy
Zarudnutí = záněty

Palpace: **Pružný odpor = intraartikulární výpotek**

3. Zobrazovací vyš: **RTG, USG, MRI**

4. Laboratoř:

a) KO + diff. – leukocytóza u infekcí

b) CRP

c) FW

d) sérologie: **ASLO, anti-DeoxyRiboNukleáza B** = revmatická horečka
Antiboreliové (IgM a IgG) = Lymeská borrelióza
+/- RF, anti-CCP = JIA, RA
ANA, anti-ds-DNA, Ant-Sm = SLE
PAN = pANCA
Granulomatosa s polyangitidou = cANCA

e) moč: proteinurie, hematurie → lupusová GN?

f) punkce (u intraartikulárních): zelenožlutý s leukocyty pod 70 000/ml → JIA
zkalený (pyartros) → hnisavá infekční artritida
serózní (čirý) → ponámahový
krvavý (hemartros) → trauma, hemofilie

163. Dif. dg. Splenomegalie

Definice

Splenomegalie je zvětšení sleziny nad fyziologické rozměry:

fyzikální vyš.: slezina je normálně nehmatná, hmatná je až při **2x až 3x zvětšení**

USG: pravidlo „4711“ = normální velikost **4x7x11** → splenomegalie **při šířce > 7cm** a **délce > 11cm** + pomocí USG lze vypočítat i objem sleziny

„Bloudivá slezina“ = „Nepravá splenomegalie“ – např. při výrazné ztrátě hm.

Fce sleziny

1. Odstraňování krevních elementů (hl. ery) z krve
2. Tvorba Ab
3. Recyklace Hb
4. Extramedulární hematopoéza (za patologických situací)
5. Rezervoár krve?

Klinické projevy splenomegalie

- většinou je **asymptomatická**
- někdy se projeví **tlakem v L podžebří** a **hypersplenismem** (slezina fyziologicky zadržuje 30 % trombocytů a také určité množství granulocytů)**:**

trombocytopenií, granulocytopenií, event. i **mírnou anémií** (kvůli ↑vychytávání ery)

- závažným projevem je **ruptura sleziny**

→ řešením hypersplenismu je splenektomie ← předtím naočkovat proti ***Pneumokoku, Meningokoku, H. infl. typ B***

Etiologie

Existují 3 základní mechanismy proč dochází ke splenomegalii:

1. Expanze některé složky sleziny (lymfatické složky**, makrofágů, hematopoetické** složky**)**
2. Kongesce = ↓drenáž žilní krve (hl. portální hypertenze)
3. Infiltrace sleziny (nádorovými bb., metabolity u metabolických chorob)

1. Expanze některé složky sleziny

A) Expanze slezinných makrofágů = stavy, kdy musí makrofágy zvýšeně vychytávat ery či Hb → dochází k jejich hyperplazii = „pracovní hyperplazie“

1. Hemolytické anémie (př. AI hemolytická anémie, hereditární sférocytóza, srpkovitá anémie, thalasémie)
2. Polycythemia Vera
3. Střádavé nemoci s hromaděním l. v makrofázích (př. Gaucherova nemoc, Wilsonova nemoc)
4. Amyloidóza

B) Expanze lymfatické složky při infekcích = ↑tvorba Ab

1. Virové infekce (infekční mononukleóza, virová hepatitida, CMV infekce)
2. Mykotické infekce (histoplazmóza)
3. Parazitární infekce (malárie, leishmanióza, trypanosomiáza)
4. Bakteriální infekce (**sepse, IE, salmonelóza,** TBC, brucelóza, leptospiróza)

C) Expanze lymfatické složky při AIO = ↑tvorba autoAb

1. SLE a jiné kolagenózy
2. RA
3. Vaskulitidy
4. ITP
5. Sarkoidóza

„Feltyho syndrom (trias)“ = RA, splenomegalie, neutropenie (infekce)

D) Expanze hematopoetické složky = stavy, kdy musí slezina kompenzovat ↓hematopoézu KD

1. Primární myelofibróza
2. Leukémie, lymfomy
3. Aplastická anémie (poléková (chloramfenikol), potoxická, postradiační, postinfekční)

2. Kongesce

1. **Pravostranné SS**
2. **Portální hypertenze** (**Jaterní cirhóza, Budd-Chiariho sy, Wilsonova ch., Hemochromatóza,** Schistozomóza)
3. Trombóza v. lienalis

3. Infiltrace

1. **Myeloproliferativní choroby: CML,** méně CLL, vlasatobuněčná leukémie
2. Lymfomy
3. Metastázy (př. melanom) a Benigní tu (př. hamartom)
4. Metabolické choroby (Gaucherova choroba, amyloidóza, Niemann-Pickova choroba)

Masivní splenomegalie – typicky u MYELOPROLIFERATIVNÍCH chorob, ale též u LYMFOPROLIFERATIVNÍCH
= nad 1000g či nad 20 cm na USG či pod 8 cm pod pravým obloukem žeberním
1. CML a CLL
2. Myelofibróza
3. PV
(4. vzácně: vlasatobuněčná leukémie, lymfomy)

Diferenciálně diagnostický postup

1. Anamnéza a fyzikální vyš.:

NO: **B-sy** (lymfomy), **Nespecifické příznaky charakteru B-sy** (CML! PMF!)
Hepatomegalie (jaterní cirhóza, Budd-Chiariho sy typicky u ET a PV)
Artralgie (RA, SLE)
OA: **Hepatopatie, SS, AIO**, prodělaná **infekční mononukleóza, virová hepatitida**
RA: **Hemolytické anémie**
EA: **TBC**

↑LU (HOK malignity – lymfomy, CLL)
zarudlý obličej, dlaně, krvácení z kůže (PV)
↑TT (infekce)
Motýlovitý exantém (SLE)

2. Laboratoř: **KO + dif.:**

1. CML = leukocytóza (150 x 10na9) s posunem k nezralým formám (myelocyty, metamyelocyty) → vyš. KD (průkaz Ph. Ch. a BCR-ABL)

2. CLL = **1. absolutní lymfocytóza ≥ 5 x 10^9/l** po dobu **alespoň 3 měsíců**
2. imunofenotypizace krve: **CD5+, CD19+, CD23+** (typicky bývá ještě CD20+)

3. PMF = a **erytro-leukemoidní KO!** (= v diff. najdu: erytroblasty + posun doleva i v bílé řadě (tyče – metamyelocyty – myelocyty – promyelocyty – až blasty) → vyšetřím KD, ale tam *suchá punkce* při aspiraci → vyš. mutace JAK2 (pozitivní v 50 %) → aspirace KD = suchá punkce + trepanobiopsie → nález fibrózy KD

4. PV = **↑hematokrit (**nad 50 % u mužů, nad 48 % u žen**), ↑Hb (**nad 185g/l u mužů a 165g/l u žen**), erytrocytóza → toto pro nás znamená vyšetřit JAK2** = **průkaz mutace JAK2 genu!!!**

5. Infekční mononukleóza = **Lymfocytóza** s **monocytózou** a **velkými atypickými lymfocyty** + ↑JT

3. Biochemie (CRP, bilirubin, JT, ELFO bílk. séra) + autoAb při podezření na AIO + hemokultura (při podezření na sepsi)

4. USG, CT
5. Biopsie jater, KD
kompletní dif. dg. zde: https://docplayer.cz/105358397-6-4-diferencialni-diagnostika-splenomegalie.html

164. Dif. dg. poruch vědomí

Definice

Vědomí je stav **bdělosti = vigility** (fyziologicky jej zajišťuje normální fce ARAS = Ascendentního Retikulárního Aktivačního Systému)
Lucidita = označení pro **jasné vědomí** (plné vědomí a současně orientaci časem a místem a osobou, lucidní P je schopen normálně komunikovat a přiléhavě odpovídat)

Klasifikace poruch vědomí

1. Poruchy kvantitativního vědomí = vigilita je narušena

A) KRÁTKODOBÉ

a1) Netraumatické

1. Synkopa: krátkodobá porucha kvantitativního vědomí na podkladě globální mozkové hypoperfuze
- má rychlý nástup a rychlou spontánní úpravu

2. Epileptický záchvat: náhlá a přechodná porucha mozkové činnosti kvůli **zvýšené synchronní el. aktivitě neuronů**
- je charakterizována **poruchou vědomí, křečemi, mimovolními pohyby, vegetativními projevy, poruchou paměti** a **změnami na EEG.**

3. Psychogenní (př. psychogenní neepileptické záchvaty)

4. Vzácnější příčiny (TIA, hyperventilace, zadržení dechu vedoucí k hypoxii aj.)

a2) Traumatické

Kraniocerebrální traumata

B) DLOUHODOBÉ

1. Somnolence: **zvýšená spavost** + reakce na **oslovení** + **sfinktery ovládá** + P má i spontánní aktivitu

2. Sopor: **hluboký spánek** + reakce až na **bolestivý podnět** + **sfinktery neovládá** + zákl. reflexy+

3. Koma: **nejtěžší porucha kvant. vědomí** + **nereaguje** + **sfinktery neovládá** + **vyhasínají základní reflexy** (př. zornice neraguje na osvit (mírné kóma mydriáza s mírnou obleněnou reakcí – hlubší mióza – nejhlubší paralytická mydriáza bez reakce) **+ poruchy dechu** a **oběhu**

2. Poruchy kvalitativního vědomí = lucidita je narušena = poruchy chování, vnímání, myšlení, nálady
- jsou velmi časté u hospitalizovaných P

1. Delirium = stav **zmatenosti, dezorientace, halucinací, poruch paměti**

T: nefarmakologická: časté kontrolování, ↓hluky, individuální osvětlení, jednolůžkový pokoj atd..
farmakologická: b1) terapie příčiny deliria
b2) **LV1 u agitovaných** kromě **abstinenčního alk. a BZD deliria**: **haloperidol**
LV1 u *delirium tremens* (nejtěžší forma odvykacího alk. stavu): **klomethiazol/BZD**
LV1 u „běžného delirka“ (prostě starší P v noci delirující): **Tiapridal/Olanzapin**

2. Obnubilace = **mrákotný stav** = P je orientovaný, ale neschopný jednat
př. u hypoglykémie

3. Halucinace = porucha vnímání

4. Amence = zmatenost

5. Bludy = porucha myšlení

Kvantifikace poruch kvantitativního vědomí

Glasgowská stupnice hloubky bezvědomí[3][4]

Otevření očí	dospělí a větší děti
1	neotvírá
2	na bolest
3	na oslovení
4	spontánně
Nejlepší hlasový projev	
1	žádný
2	nesrozumitelné zvuky
3	jednotlivá slova
4	neadekvátní slovní projev
5	adekvátní slovní projev
Nejlepší motorická odpověď	
1	žádná
2	na algický podnět nespecifická extenze
3	na algický podnět nespecifická flexe
4	na algický podnět úniková reakce
5	na algický podnět cílená obranná reakce
6	na výzvu adekvátní motorická reakce
Vyhodnocení	
15–13	žádná nebo lehká porucha
9–12	středně závažná porucha
do 8	závažná porucha

← při GCS 8 a méně intubace

Příčiny poruch vědomí

1)POSTIŽENÍ CNS *(HINT)*

H **HYPOXIE**: hypoxická- (↓PaO_2), anemická- (otrava CO, methemoglobinémie, anemie), stagnační- (SS, šok, trombóza = **iCMP**), histotoxická- (kyanidy) hypoxie + **hCMP**

I **INFEKCE**: meningitidy, encefalitidy

N **NÁDORY**

T **TRAUMA** : komoce (otřes mozku)

2)TOXICKÉ, METABOLICKÉ poruchy a ENDOKRINOPATIE („PIL JÄGGERA“ – na začátku ho požiješ, pak to v tobě něco udělá a na konci uděláš aaaahhhh)

P **POŽIL:** **alkohol, drogy, BZD, psychofarmaka, digoxin, BB, jiné léky, chemikálie, jedy**

I **IONTOVÉ**: **hypoNa+** (a příliš rychlá korekce = osmotický demyelinizační sy), **hyperNa^{+}** (a příliš rychlá korekce = edém mozku), **hypoCa^{2+}, hyperCa^{2+}, hypoMg^{2+}, hyperMg^{2+}**

L **LEDVINNÉ**: **uremické kóma**

J **JATERNÍ**: **jaterní encefalopatie**, dědičné poruchy metabolismu

Ä **ABR**: **acidotické kóma,** alkalóza (tetanické křeče)

G **hyperGly:** hyperglykemické hyperosmolární kóma bez ketoacidózy, diabetická ketoacidóza

G **hypoGly:** hypoglykemické kóma

E **Endokrinopatie:** **myxedémové koma, tyreotoxická krize, Addisonská krize**

R **RI:** **SS** či **Primárně respirační onemocnění** (př. ARDS)

A **AAAhhh – to je ten pocit, jak dopiješ Jäggera a zahřeje tě to po celém těle – HYPERTERMIE/HYPOTERMIE**

3) KRITICKÉ STAVY

ŠOK: **hypovolemický i distribuční** (anafylaktický, kardiogenní, septický atd...)

POLYTRAUMA

SEPSE, MODS

4) PSYCHIATRICKÉ ONEMOCNĚNÍ
posttraumatická stresová porucha, panická ataka, psychotické stavy, bipolárně afektivní porucha

Dif. dg. postup

1. ABCDE protokol OPAKOVANĚ! ↓toto je trochu modifikovaná verze ABCDE protokolu dle článku na solenu
Bod A a B děláme současně

Airway
= 1. pohledem, poslechem, pocitem zkontrolujeme zda P dýchá → 2. záklonem hlavy, předsunutím čelisti, odstraněním či odsátím obsahu DÚ zprůchodním DC

- v tomto kroku mohu detekovat zápach: **zvratky**, **alkohol** (intoxikace), **aceton** (ketolátky), **krev** (hemoptýza, hemateméza)

2 situace: **1. P spontánně dýchá =>** stabilizovaná poloha + neustálá kontrola stavu
2. P spontánně nedýchá => KPR (ústa/Ambu vak nebo laryngeální maska/intubace)

Breathig
= fyzikálně vyšetřím dýchání (pohled, pohmat, poslech)

- v tomto kroku mohu detekovat: **stridor** (obstrukce HCD), **chrůpky** (plicní edém, pneumonie), **defekty stěny hrudní** (trauma), **cyanózu** (RI), **neslyšené dýchání** (PNO, výpotek)
- **monitoruji:** **SpO_2** nebo i **$ETCO_2$** (u P na UPV)

Circulation
= palpuji tep (max. 10s) → zajistím **žilní** linku/**intraoseální** vstup

- **monitoruji:** **TF, TK, kapilární návrat, EKG, diurézu** (= odráží perfuzi ledvin, dále perfuzi odráží laktát)
+ **odběry: Astrup, KO+diff., ionty, renální fce, JT, gly, (toxikologie)**

Disability
= zhodnocení neurologického stavu
GCS
zornice (anizokorie = asymetrická mozková expanze? reakce na osvit)
neurologické vyš.
CT mozku/MR mozku či **CT trauma protokol** → je-li to indikováno **Monitoring ICP** (Intra Cranial Pressure) = **intrakraniálním čidlem** (drobným návrtem se zavede čidlo do parenchymu)

Exposure
= celkové vyšetření = P je zajištěný, stabilizovaný → máme čas pátrat po poraněních, otocích, známkách infektu (př. petechie u meningokokové sepse), vpichy po užívání drog → doplňujeme anamnézu o podrobnosti často parere → díváme se na laboratorní výsledky → na základě všech znalostí se rozhodujeme o **specifické terapii**

165. Dif. dg. dušnosti

Definice

Dušnost je subjektivní vjem **nedostatku vzduchu** nebo **obtížného dýchání** provázený **↑dechovým úsilím.**

Pacienti popisují dušnost jako: „nedostatek vzduchu“, „obtížné dýchání“, „zadýchávání“, „těžký dech“, „nemožnost popadnout dech“

Patofyziologie

Obecně dušnost vzniká, když ani maximální dechové úsilí nezajistí dostatečné okysličení krve
Patofyziologicky dušnost vzniká podrážděním **chemoreceptorů** v oblongatě (↑CO_2 a H^+), glomus caroticum a aortě (↓PaO2), **mechanoreceptorů** v plicní tkáni a DC (↑napětí)

Red flags – známky závažné dušnosti

1. Symptomy: klidová dušnost, bolest na hrudi, změna vědomí, stridor, nový šelest
2. Fyzikální nálezy: cyanóza, ↓TK, pulsus paradoxus, pulsus alternans, fokální neurologický deficit
3. Laboratorní nálezy: ↓SpO_2, ↓PaO_2, ↑$PaCO_2$ (= RAc) a ↓pH

8 častých příčin dušnosti + poslechové nálezy + další charakteristický fyzikální nález

Plicní

1. Pneumonie	**+ vlhké chropy** většinou **unilat.** **+ febrilie**
2. PNO	**+ neslyšné dýchání** většinou **unilat**. **+ bubínkový poklep**
3. Plicní výpotek (např. i maligní)	**+ oslabené až neslyšné dýchání** většinou **unilat.** **+ zkrácený poklep**
4. Aspirace cizího tělesa	**+ inspirační stridor**
5. (exacerbace) **AB a CHOPN**	**+ expirační spastické fenomény (pískoty** a **vrzoty)** a **↑exp.**

Mimoplicní

6. LSS → plicní edém	**+ vlhké chrůpky bazálně** většinou **bilat.**
7. PE	**nic + bolest na hrudi, oteklé, teplé, zarudlé lýtko**
8. Psychogenní hyperventilace	**nic**

Klasifikace

Dle rychlosti nástupu:
1. Perakutní (náhle, během minut): **PNO, PE,** plicní edém
2. Akutní (během hodin): **Pneumonie, Exacerbace AB, Dekompenzace LSS**
3. Subaktuní (během dní): **Pleurální výpotek, Bronchogenní ca, Sarkoidóza**
4. Chronická (během měsíců): **CHOPN, Plicní fibróza**
5. Intermitentní: **AB**

Dle fáze dýchání:
Inspirační (př. zúžení DC tumorem, edémem, cizím tělesem) – často s inspiračním stridorem
Expirační (př. AB, CHOPN, emfyzém) – často s prodlouženým expiriem a spastickými f.
Smíšená (↓fčního parenchymu = pneumonie, hyperémie plic)

Dle závislosti na čase:
Denní/Noční (noční: Asthma cardiale, subglotická laryngitida, AB)
Celoroční/Sezónní (Projev alergií)

Dle tíže – NYHA klasifikace:
NYHA I – P nezvládá jen **rychlejší běh**
NYHA II – P nezvládá **vůbec běh**
NYHA III – P nezvládá **rychlejší chůzi**, zvládá jen běžné činnosti a i ty ho vyčerpávají
NYHA IV – klidová, při minimální námaze

Etiologie

Thorakální příčiny

1. Kardiální:	AIM, SS, chlopenní vady, arytmie, myokarditida, perikarditida
2. DC:	AB, CHOPN, aspirace cizího tělesa, bronchogenní ca
3. Plicní parenchym:	Pneumonie, fibróza, silikóza, stp. resekci, emfyzém plic, atelektáza, Wegenerova gr.
4. Pleura:	PNO, hydro-, hemo-, chylothorax, mezoteliom
5. Plicní cévy:	PE, infarkt plic

Extrathorakální

1. Psychické:	Psychogenní hyperventilace
2. Metabolické:	Diabetická ketoacidóza a urémie – Kussmaulovo dýchání
3. CNS:	Encefalitida, tu mozku, iCMP, barbituráty
4. Neuromuskulární příčiny:	MG, Sy Guillain-Barré, Tetanus a Botulinismus, ALS, Poliomyelitida, otravy (kurare)

Diff. dg. postup – to dáš z patra

166. Dif. dg. krvácení do horní části trávicího traktu

Rozdělení a obecná charakteristika

1. Krácení z horní části GIT (70 – 80 %)

= zdroj krvácení je **proximálně od Treitzova ligamenta (duodeno-jejunálního ohbí** = jícen, žaludek, duodenum)

- manifestuje se: **hematemézou** (s čerstvou krví, či krví charakteru kávové sedliny)
  melénou (= černá dehtovitá mazlavá nasládle páchnoucí stolice)
  vzácně při masivním krvácení **enteroragii (hematochezii)** (červená nenatrávená krev)
  ← u některých P může být i akutní krvácení bez těchto příznaků → vždy vyšetřit **per rectum!**
  ← současně nebo ještě před těmito projevy mohou nastat projevy **hemodynamické nestability = hemoragický šok (↑TF, ↓TK, bledá studená opocená kůže, prodloužený kapilární návrat)**
  při chronickém krvácení **sideropenickou anémií**

Obecná charakteristika

Akutní krvácení do horního GITu představuje **dramatický život ohrožující stav** → letalita je cca do 10 %.
Riziko recidivy **krvácení** a **mortality** lze přibližně odhadnout pomoc ***Rockallova* skóre** (věk, komorbidity, ↑TF či ↓TK, endoskopický nález) – u řady P je riziko recidivy přes 20 %

- od krvácení z GIT je nutno odlišit zpolykanou krev z orofaryngu a nosu – např. u epistaxe (př. v noci)

Příčiny

1. VCHGD (50 %) - VCHGD se dále projevuje hl. **epigastrickou bolestí** (postprandiálně x na lačno)
2. Jícnové či méně **žaludeční varixy** - důsledek portální hypertenze (nejčastěji u jaterní cirhózy ← hl. alkoholická)
3. Hemoragická gastropatie => masivní krvácení | - **poléková** či z oběhových příčin **(šok, sepse, pravostranné SS), portální hypertenze, koagulopatie**
4. Mallory-Weiss sy - zdrojem je podélná trhlina sliznice v GE junkci vzniklá po excesivním zvracení
5. Refluxní ezofagitida a **vřed jícnu** - důsledek chronického GE refluxu
6. Poleptání jícnu a **korozivní gastridia** - důsledek požití kys. či louhů
7. Cizí těleso v jícnu a **žaludku**
8. Nádory jícnu a **žaludku**
9. Angiodysplazie
10. Akutní hemoragicko-erozivní gastritis - po alimentární intoxikaci, ↑alkoholu, kořeněného jídla, NSA; šokové stavy
11. Hiátová hernie
12. Zollinger-Ellisonův sy - gastrinom → ↑produkci gastrinu → ↑sekrece HCl
13. Koagulopatie
14. Crohnova ch.
15. GAVE sy = Gastrická Antrální Vaskulární Ektázie = „Watermelon Stomach“
15. m. Rendu-Osler-Weber

Diagnosticko terapeutický postup

Při masivním krvácení:

1. Hemodynamická stabilizace P = krystaloidy, volumexpandéry, plazma, erymasa, noradrenalin a jiná vazopresorická podpora
2. **Při podezření na krvácení z vředu** → PPI i.v.
Při podezření na krvácení → LV1: somatostatin - má lepší bezpečnostní profil než LV2: terlipresin
3. NIC p.o.
4. KO, biochemie (mineralogram, zhodnotíme ledvinné fce, JT), **koagulace**
→ podání erymasy, úprava vnitřního prostředíl, úprava koagulačních parametrů
5. Endoskopie + ligace, klipy, koagulace (elektro-, foto-, termo-), opich adrenalinem
- P musí být **KP kompenzovaný** a **min. 6 hod. lačný**
- u akutního krvácení se do 24 hod. provádí ***second look***
→ nelze-li provést (hemodynamicky nestabilní P) nebo selže-li endoskopie:
6. Angiografie + **endovaskulární hemostáza embolizací**

7. u endoskopicky neřešitelného krvácení z jícnových varixů lze jako záchranou terapii uplatnit **TAMPONÁDU JÍCNU**

(jen přechodně – vzniká dekubitus) **+ TIPS (Transjugulární Intrahepatální Portosystémový Shunt)**
8. při selhání endoskopie a konzervativní terapie v rámci **akutního nevarikózního krvácení** → **OP**

9. Sekundární prevence: VCHGD = PPI + eradikace *Helicobactera pylori* byl-li prokázán
jícnové varixy = propranolol

167. Dif. dg. ikteru

Definice

Ikterus je příznak charakterizovaný žlutým zbarvením kůže, sklér a sliznic.

Jedná se o klinickou manifestaci **hyperbilirubinémie**: **fyziologicky** do 17,0µmol/l
subikterus (patrný na sklerách) **od 20,0 µmol/l**
ikterus kůže od **50 µmol/l**

- ikterus představuje častý příznak jaterních onemocnění, ale může mít i svou příčinu prehepatální a posthepatální

„Pseudoikterus“ = termín označující žluté zbarvení kůže, ale nikoliv sklér, při nadměrném příjmu β-karotenoidů. Není zde hyperbilirubinémie.

Patogeneza ikteru

Fyziologie

Hb z ery se ve slezině (kde ho fagocytoval makrofág) rozpadá na **hem** a **globin** → hem se metabolizuje na **biliverdin** → ten se metabolizuje biliverdin-reduktázou → na **nekonjug. bilirubin** → ten se v plazmě váže na albumin → nekonjug. bilirubin vstupuje do hepatocytů → tam se konjuguje sloučením s kys. glukuronovou pomocí **UDP-glukuronyltransferázy** na → **konjug. bilirubin** (ten je rozpustný ve vodě, a proto se při hromadění může vylučovat i **močí!**) → konjug. bilirubin se z hepatocytu dostává do žlučových kanálků → se žlučí se dostane do střeva → tam se dekonjuguje a ve střevě se **vlivem střevních bakterií přeměňuje** na:

a) **sterkobilinogen,** který dává hnědé zbarvení stolice
a
b) **urobilinogen,** který se znovu dostává do oběhu (enterohepatálním oběhem) a do **moči** a v ní po oxygenaci na **urobilin** dává žluté zbarvení moči

→ z toho plyne, že zjistím-li ikterus/hyperbilirubinémii → zákl. vyš. je stanovit přítomnost **bilirubinu v moči** = nepřítomnost svědčí pro **nekonjug. hyperbilirubinémii** (prehepatální příčinu)!!!

„nepřímý bilirubin“ = „nekonjugovaný“ „přímý bilirubin = konjugovaný“

Klinické typy ikteru

Dle toho, který bilirubin je zvýšený

1. Nekonjugovaný ikterus
2. Smíšený ikterus
3. Konjugovaný ikterus

Dle příčiny (ale de facto je to spíše dle lokalizace toho, kde je příčina)

1. Prehepatální (hemolytický)
2. Hepatocelulární
3. Posthepatální (obstrukční)

Čéška to dělí dle příčiny (možná i trochu logičtěji – je tam de facto jen jeden moment = konjugace bilirubinu**)**

1. Premikrozomální:

hemolýza (dyserytropoetické, extravaskulární i intravaskulární) a novorozenecká žloutenka
polékové poškození jaterního transportu bilirubinu
snížená konjugace: a) vrozená = Gilbertův sy, Crigler-Najjarův sy
b) získaná = hepatitidy, cirhóza, selektivní inhibice konjugace léky/xenobiotiky

2. Postmikrozomální

a) vrozené poruchy sekrece konjug. bilirubinu = Dubin-Johnsonův a Rotorův sy
b) získané poruchy sekrece konjug. bilirubinu = Cholestatická forma virové hepatitidy, alkoholová hepatitida, sepse, poléková (viz ot. č. 44B – chlorpromazin, kys. klavulanová, anabolika, estrogeny)
c) obstrukce a nemoci žlučových cest = cholelitiáza, cholangitida, PSC, PBC, tu, striktury, traumata, malformace

(d) zvýšený enterohepatální oběh (CAVE! Tady je to nekonjug. hyperbilirubinémie, protože ve střevě se už konjug. bilirubin dekonjugoval) = např. porucha mikrobiomu po léčbě širokospektrými ATB

CHARAKTERISTIKA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ IKTERU A JEJICH PŘÍČINY Rozděleno tak, jak jsem se to učil dřív. :D

1. Prehepatální ikterus (hemolytický)

Patogeneze: Vzniká, když je **nadprodukce bilirubinu**, při zvýšeném rozpadu ery, kterou nejsou schopny ani zdravá játra zpracovat

Barva: flavinový typ

Bilirubin v séru: nekonjug. hyperbilirubinémie (hladina konjug. je normální)

Bilirubin v moči: - bilirubin = moč má normální barvu, + urobilinogen,

Stolice: hypercholická = tmavá

Další laboratorní nálezy: **↓Hb, ↑Fe, hemoglobinurie** (pozor! nikoliv hematurie) ← překročí-li se vazebná kapacita haptoglobinu (komplex Hb-Hp nepřechází přes gloemruly), ↓haptoglobin
(protože má haptoglobin-Hb komplex má krátký poločas a zároveň syntéza haptoglobinu v játrech je pomalá)
normální ALT, AST, ALP, GGT
krevní nátěr – různě viz ot. 13C – př. schistocyty, sférocyty, Heinzova tělíska atd…

Příčiny:
1. hemolytické anémie (13C) (hereditární sférocytóza, srpkovitá anémie, deficit pyruvát-kinázy, G6PD, AI hemolytické anémie)
2. dyserytropoetické anémie
3. získaná hemolýza (při transfuzi)
4. rozsáhlé hematomy
5. novorozenecká žloutenka fyziologická a novorozenecká při inkompatibilitě Rh matky a plodu

porucha transportu bilirubinu k játrům:
6. hypoalbuminémie
7. soutěž o albumin s léky – př. cotrimoxazol

Další příčiny nekonjug. hyperbilirubinémie:
8. Gilbertův sy
9. Crigler-Najjarův sy
10. Selektivní inhibice konjugace léky
11. ↑enterohepatální oběh – př. při dysmikrobii po širokospektr. ATB

2. Hepatocelulární

Patogeneze: Vzniká při poškození jater z různých příčin, přičemž může dojít jak k poruše konjugace tak k poruše vylučování bilirubino do žluč. kanálků.

Barva: rubínový typ

Bilirubin v séru: ↑konjug. i ↑nekonjug

Bilirubin v moči: + bilirubin = moč má tmavší barvu, + urobilinogen

Stolice: hypocholická = světlejší

Další laboratorní nálezy: ↑ALT a AST, ale normální ALP a GGT

Příčiny:
hl. sepse, léky a difuzní poškození parenchymu
1. Virové hepatitidy (hl. HAV)
2. Toxické (př. tetrachlormetan, muchomůrka zelená) **a polékové poškození jater**
3. AI hepatitidy
4. Wilsonova choroba (porucha vylučování mědi)
5. HCC
6. Alkoholická cirhóza – je to spíše pozdní a velmi závažný příznak postižení jater

Genetické poruchy: Gilbertův sy a Crigler-Najjarův sy = nekonjug. hyperbilirubinémie
Dubin-Johnsonův sy a Rotorův sy = konjug. hyperbilirubinémie

3. Posthepatální = obstrukční

Patogeneze: Vzniká poruchou odtoku žluči (ať už z intrahepatálních nebo z extrahepatálních žlučovodů)

Barva: verdinový typ

Bilirubin v séru: ↑ konjug., (může být mírně zvýšený nekonjug.)

Bilirubin v moči: + bilirubin = moč má tmavou barvu, - urobilinogen

Stolice: acholická = stříbrošedá + mastná

klinický projev: **PRURITUS!** Hypovitaminóza A, D, E, K; riziko hnisavé cholangitidy (Charcotova trias: horečka + bolest + ikterus), riziko sekundární biliární cirhózy

Další laboratorní nálezy: ↑ALP a GGT, ale ALT a AST může být v normě, ↑konc. ŽK v séru

Příčiny:

1. **Cholelitiáza** – asymptomatické nebo obraz biliární koliky, Dg. USG/MRCP, T: ERCP
2. **Cholestatická forma infekční hepatitidy**
3. **PBC (32B)** – AIO granulomatózní s destrukcí pouze intrahepatálních žl., **ženy 9x víc**, KO: „dvojičky": hl. **pruritus**, později ikterus → Dg. + **AMA** → biopsie, T: kys. ursodeoxycholová
4. **PSC (15B)** – AIO progresivní onemocnění intra i extrahepatálních žl, muži častěji, **v 80 % UC**, KO: **pruritus**, bolest, dyspepsie, **UC**, komplikace (cholangitis, sekund. bil. cirhóza) → Dg. klíčové MRCP → T: kys. ursodeoxycholová, ERCP stenty, transplantace jater
5. **Tu pankreatu** – nebolestivý obstrukční ikterus!
6. **Adenoca žlučových cest** či **žlučníku** – nebolestivý obstrukční ikterus
7. **Striktury, traumata, post. OP poranění žluč. cest, malformace**
8. Intrahepatální cholestáza těhotných – ikterus vzácně

Nekonjugované hyperbilirubinémie - Familiárně podmíněné

a) Gilbertův sy = benigní relativně častá AR dědičná **↓aktivita UDP-glukuronyltransferázy** → vede k mírné hyperbilirubinémie 30 – 50 µmol/l, obvykle zhoršená při stresu, hladovění, fyzické námaze, alkoholu

- dg.: opakované a kolísavá nekojugovaná hyperbilirubinémie, normální JT, vyloučíme hemolytickou anémii (normální KO a retikulocyty), vyloučíme infekční hepatitidu
- T: **není nutná**, event. fenobarbital

b) Crigler-Najjarův sy II. typu – v ČR 1 diagnostikovaný :D

- AD, **snížená aktivita** enzymu UDP-glukuronyltransferázy
- dobrá prognóza
- podáním **fenobarbitalu** se **INDUKUJE EXPRESE UDP-glukuronyltransferázy**

c) Criglerova-Najjarova syndrom I. typu – v ČR dosud nebyl diagnostikovaný :D

- AR, **nulová aktivita** UDP-glukuronyltransferázy
- špatná prognóza

Konjugované hyperbilirubinémie - Familiárně podmíněné

a) a b) Dubin-Johnsnův a Rotorův sy

= vzácné AR mutace transportéru pro transport bilirubinu z hepatocytu do žluč. kanálku

- **benigní průběh** (u Dubin-Johnsova sy vzniká pigmentace jater u Rotorova sy ne), závažné změny jater nevznikají
- je tam i nekonjugovaný bilirubin zvýšený, protože jsou hepatocyty přetíženy konjugovaným a vázne vychytávání

168. Dif. dg. bolestí zad, páteře a bederní krajiny

Obecná charakteristika

- Bolest zad je **častá** obtíž postihující až **80 %** lidí ve vyspělých zemích a jedna z nejčastějších příčin vyhledání lékaře
- nejčastěji je postižena L krajina : C krajině : Th krajině (4 : 2 : 1)
- příčinou může být postižení: **1. Kterékoliv složky páteře** (kosti, klouby, meziobratlové ploténky, vazy)
  2. Přilehlých tkání (svaly, vazy)
  3. Přenesená bolest vnitřních orgánů (akutní pankreatitida, akutní pyelonefritida)

Cíle dif. dg.

- odlišit **funkční** a **psychogenní** („prosté bolesti“) od **strukturálních, neurogenních** a **zánětlivých** („organické příčiny“)

Red flags = varovné příznaky ← přispívají k dg. závažné etiologie

1. Věk nad 60 let (resp. žena po menopauze) či **KS** a **anamnéza traumatu** – osteoporotická kompresivní fr. obratle
2. Anamnéza závažnějšího traumatu zad – fraktura obratle
3. Déletrvající bolesti a **vysoký věk (nad 70 let)** a „**CRAB**“ nález – MM
4. Nevysvětlitelný ↓hm., ↑TT, noční poty, tu v anamnéze, anorexie, ↑FW, únava – malignita (meta do páteře)
5. Abusus drog, ID, OP páteře, penetrující poranění, horečka, ↑CRP – osteomyelitida
6. Neurologický deficit (př. sedlovitá anestezie, dysfunkce svěrače, močového měchýře, paréza DKK) – léze míchy
…

Tab. 1. *Diferenciálně diagnostické rozdíly mezi mechanickou a zánětlivou bolestí zad (Barnett R 2020)*

	Mechanická bolest zad	Zánětlivá bolest zad
Věk nástupu obtíží	Není věkově omezený vznik	< 45 let věku
Charakter nástupu	Akutní	Plíživý
Trvání symptomů bolesti zad	< 4 týdny	> 3 měsíce
Ranní ztuhlost	< 30 minut	> 60 minut
Noční bolesti	Nebývá přítomna, nebo jen zřídka	Častá
Efekt pohybové aktivity	Zhoršení obtíží. Vyvolávající mechanismus	Zlepšení obtíží
Neurologický deficit	Možný	Není přítomen

Tab. 3. *Zánětlivá bolest zad – ASAS kritéria a tzv. Berlínská kritéria. Upraveno dle Sieper et al a Rudwaleit et al.*

Zánětlivá bolest zad – ASAS kritéria a tzv. Berlínská kritéria	
ASAS kritéria	**Berlínská kritéria**
Zlepšení po rozcvičení	Střídavé bolesti s propagací do hýždí
Plíživý nástup	Probouzení pro bolesti ve 2. polovině noci
Noční bolesti	Ranní ztuhlost > 30 min
Věk nástupu obtíží < 40 let	Zlepšení po rozcvičení, žádné zlepšení v klidu
Žádné zlepšení v klidu	
Zánětlivá BZ, pokud jsou přítomna alespoň 4 z 5 kritérií	Zánětlivá BZ, pokud jsou přítomna alespoň 2 ze 4 kritérií

- nauč se třeba ty ASAS kritéria = musí být bolesti **nad 3 měsíce** + **4 z 5 splněno** + zmiň, že to sice do ASAS kritérií nepatří, ale pro zánětlivé bolesti je ještě typické **ranní ztuhlost nad 30 min** a **nebývá neurologický deficit**

Klasifikace podle časového hlediska

1. Akutní (do 6 T) (NEJČASTĚJŠÍ) – většinou si P poradí sám s **analgetiky** a **nefarmakol. prostředky**
2. Subakutní (6 – 12 T)
3. Chronické (nad 12 T) – stran prognózy jsou horší než akutní bolesti

Klasifikace podle etiologie

Mechanické příčiny

1. Prostá (funkční) (80 %)

- nemá jasný organický původ → dává se do souvislosti s: **sedavým zaměstnáním, nepřiměřenou fyzickou aktivitou** (nedostatečná či nadměrná), **jednostranná zátěž, nošení těžkých břemen, obezita, špatným pohybovým stereotypem**
- vzniká v kterémkoliv věku
- základem terapie je rehabilitace, většinou bolest ustupuje spontánně, v akutní fázi mohou pomoct NSAID
- **dg. per exclusionem**

2. Degenerativní změny páteře

př 1: **spondylartróza** = degenerace intervertebrálních kl., tvorba osteofytů, synoviální cysty | nejvíce **C** a **L** páteř
- **pro dg. svědčí: ↑věk, ↑při zátěži a ↓v klidu, nález artrotických změn na RTG, CT, MRI?**

př 2: **protruze/herniace meziobratlové ploténky** = může a nemusí být anamnéza úrazu / zvedání břemene
- **pro dg. svědčí: kořenová symptomatologie** (př. iradiace bolesti do 1 DK s parestezií a hypestezí odpovídající postiženému segmentu – např. **kořenový sy L5** = po boční straně stehna a lýtka na nárt) + **MRI**

4. Osteoporotické a osteomalatické fr.

pro dg. svědčí: ↑věk, postmenopauza, KS, deficit vit. D + ↓BMD + úraz + zobrazovací metody

5. Fraktura obratle

pro dg. svědčí: úraz po kterém bolest dlouhodobě neustupuje **+ zobrazovací metody**

6. Osteomyelitida, septická spondylodiscitida

pro dg. svědčí: Abusus drog, ID, OP páteře, penetrující poranění, horečka, ↑CRP

7. Primární tu (MM, tu kostí) a meta

pro dg. svědčí: déletrvající bolesti, vysoký věk (nad 70 let), „CRAB“ nález – MM, **nevysvětlitelný ↓hm., ↑TT, noční poty, tu v anamnéze, anorexie, ↑FW, únava**

→ v dif. dg. těchto bolestí se uplatňuje **anamnéza, fyzikální vyš., laboratoř** (↑CRP, ↑kostního izoenzymu ALP, hyperCa^{2+}, pokles renálních fcí), **zobrazovací metody (RTG, CT, MRI, Scinti skeletu)** ← ovšem nálezy často nekorelují s tíží symptomů

Přenesená bolest

- vzniká při postižení vnitřních orgánů, kdy se bolest přenáší do páteře (do dermatomů?)
- fyzikální vyš. páteře bolest nezhoršuje (poklep, pohmat, manévry) + nejsou spazmy a ztuhlost okolního svalstva

C: **Tonzilitda, afekce DÚ, onemocnění ŠŽ, cefalea** různé etiologie
Th: **AIM, disekce aorty, PE, VCHGD, akutní pankreatitida, biliární kolika** (pod P lopatku), hiátová hernie, ileus, tu
L: **PYELONEFRITIDA, prostatitida, urogentiální onemocnění**

pro dg. svědčí: **anamnéza dalších příznaků** (bolest posprandiálně / na lačno, akutní po dietní chybě)**, odpovídající fyzikální nález** (rozdíl TK > 20mmHg mezi HKK) **odpovídající laboratorní nálezy** (↑troponin, D-dimery, leukocyturie, bakteriurie, ↑CRP), **odpovídající zobrazovací nález** (USG břicha, RTG břicha, CT břicha)

Psychogenní bolesti

- svědčí pro ně tzv. **yellow flags** (deprese, nadměrné nároky (např. od rodičů u dítěte, od partnera), finanční problémy, pocity neužitečnosti a mnoooho dalších → pro zájemce si zvětšete obrázek:)

Zánětlivé bolesti = SpondyloArtritidy

Ankylozující spondyloartritida

- pro dg. svědčí **RTG nález sakroiliitidy** + **1 specifický klinický příznak** (zánětlivá bolest v zádech, daktylitida, uveitida, entezitida, psoriáza, m. Crohn, +RA, +HLA-B27, ↑CRP aj.) nebo **+HLA B27** + **2 specifické příznaky**

- pro definitivní dg. svědčí **New Yorská dg. kritéria:** : **RTG nález sakroiliitidy** + **splnění všech 3 klinických kritérií:**
    1. **chron. zánětlivá bolest v dolních zádech** (co je zánětlivá bolest viz kritéria výše)
    2. **omezená hybnost L páteře ve 3 rovinách**
    3. **omezené dechové exkurze**

Psoriatrická artritida

- existují dg. kritéria → pro psoriatrickou artritidu svědčí:

artritida a psoriáza, postižení nehtů, neg. RF (+RF by svědčil pro psoriázu při RA)**, daktylitida, RTG nález** daktylitida

Enteropatická artritida

KOMPLETNÍ DIF. DG. ZDE:

https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2022/05/12.pdf

169. Dif. dg. horečnatých stavů

Definice

Horečka je definována je vzestup **TT ≥ 38°C** (normální TT 36,0 – 36,9 °C)

FUO (Fever of Unknown Origin) Horečka neznámého původu je definována těmito 3 kritérii:

1. **Trvání:** Horečky by měly trvat **déle než 3 týdny**
2. **Výše TT:** Opakovaně naměřená **TT > 38,3°C**
3. **Dg. potíže:** Ani **po 1 týdnu v nemocnici** či ani **po 3 kontrolách v ambulanci** se nepodařilo objasnit příčinu

Obecná charakteristika

Horečka je projevem celé řady infekčních i neinfekčních chorob. Každá horečka by měla být dále vyšetřena s cílem stanovit příčinu a zacílit terapii.

Diagnostickým problémem jsou horečky nejasného původu.
Nejčastějšími příčinami FUO jsou **infekce, AIO** a **malignity** ← ovšem zastoupení daných příčin se **liší v různých věkových** či jinak **specifických skupinách** → např. u **imunokompromitovaných, neutropenických** (< 0,5 neu /l), **HIV+** jsou nejčastější **infekce**, proto na rozdíl od ostatních P, kde není vždy nutné před stanovením dgiagnózy nasazovat ATB, je u těchto P nezbytné **akutní nasazení kombinované širokospektré ATB terapie.**

Dif. dg. postup u P s horečkou

1. Podrobná anamnéza a **Fyzikální vyš.** → pátráme po možných fokusech infekcí (prohlédneme kůži, DÚ, dotážeme se na problémy s močením, dýcháním, na kašel, bolesti v břiše, průjem, GIT potíže, charakter teplot, jiné obtíže) → cílem je stanovení **předtestové pravděpodobnosti** = tzn. s ohledem na věk, pohlaví, rasu a charakter potíží budeme zaměřovat další **paraklinická vyšetření**, čímž zvýšíme pozitivní prediktivní hodnotu a negativní prediktivní hodnotu, tj. něco jako senzitivita a specificita, ale i s ohledem na prevlenci.

2. Rutinní laboratoř:

a) KO+diff. → leukocytóza může být u infekce, malignity, stresových stavů, KS, kolagenóz, vaskulitid, GN aj.
→ neutrofilie spíše u bakt. infekcí zatím lymfocytóza spíše u virových infekcí, monocytóza u infekční mononukleózy

b) Biochemie: CRP, Na^+, K^+, Cl^-, urea a kreatinin, glykémie + někdy JT, albumin, Ca^{2+}
→ elevace CRP nad 50 = typické pro bakt. infekce, naopak pod 50 = spíše nebývá u bakt. infekcí
→ info o fci ledvin je mimo jiné důležité stran ATB (nefrotoxicita, dávkování)
→ hypergly nebo hypogly u non-DM P = známka sepse; u DM P hypergly někdy 1. známka infekce

c) Koagulace: aPTT, INR
→ abnormality mohou značit např. sepsi, DIC, virovou hemoragickou horečku, u P bez antikoagulans

d) Vyš. moči: biochemie, sediment, kultivace, Ag | u P s PMK bereme moč z PMK nikoliv ze sběrného sáčku
→ leukocyturie, bakteriurie = známka IMC (u pyelonefritida horečka ano u cystitidy NE); mikrohematurie viz ot. č. 5D
→ dá se stanovit Ag v moči na *Legionellu* a na *pneumokoka* ← tzn. moč se dá vyš. i u respir. infekcí

3. Při podezření na sepsi: **Astrup, laktát, prokalcitonin** = vysoce senzitivní marker bakt. infekce, **hemokultury, mikrobiologické vyš. dalších vzorků** (sputum, stěr z vředu atd.)

4. RTG hrudníku, popř. USG břicha, CT, PET-CT

Typy horeček

1. ***f. continua* = TT neklesá pod 38°C** a **denní fluktuace do 1°C** – př. pneumonie
2. ***f. remittens* = TT neklesá pod 38°C** a **denní fluktuace nad 1°C** – př. virové infekce, IE
3. ***f. intermittens* = střídavá = ráno není horečka, večer > 39°C** – př. sepse, pyelonefritida
4. *f. recurrens* = např. terciána, kvartána – př. malárie
5. *f. undulans* = postupné ↑ a opětovné ↓ TT během několika dnů – př. Hodgkinův lymfom (= *Pel-Ebsteinova*), brucelóza

Etiologie + specifická vyš.

1. ORL + podívat se do krku, ORL vyš., rapid strep test, kultivace ze stěru z DÚ, CT nativ hlavy a krku
2. Plíce + sputum, Ag *Legionelly, pneumokoka* v moči, sérologie na respirační viry, TBC vyš., RTG, CT, Bronchoskopie
3. KVS + troponin, EKG, TTE, CTA hrudníku
4. Břicho + stolice na kultivaci, parazity, fekální kalprotektin?, viry (PCR?), Clostridiový toxin (ELISA), USG, RTG, CT, endoskopie
5. Urologie a gynekologie + moč na všechno, gyn. vyš., USG (abdominální, transvaginální, testes)
6. Neurologie + neuro vyš., toxikologie, LP, CT/MR mozku
7. Kůže a měkké tkáně, kosti, LU + mikrobiologické vyš. exsudátu, kožní (např. pro vaskulitis), kostní biopsie, CT, scinti skeletu
8. Revamtologie + ANCA, ASCA, RF, dsDNA, kys. močová, autoAb a **aspirace kl. výpotku**
9. Hematologie: + periferní krev (KO, diff., krevní nátěr, imunofenotypizace), sérologie (Borelióza, EBV, Parvovirus B19) + punkce/trepanobiopsie KD
10. Endokrinologie: fT4, fT3, TSH, ranní kortizol v moči, USG ŠŽ, CT kontrast. břicha

Horečka neznámého původu (FUO)

FUO (Fever of Unknown Origin) Horečka neznámého původu je definována těmito 3 kritérii:

1. Trvání: Horečky by měly trvat **déle než 3 týdny**
2. Výše TT: Opakovaně naměřená **TT > 38,3°C**
3. Dg. potíže: Ani **po 1 týdnu v nemocnici** či ani **po 3 kontrolách v ambulanci** se nepodařilo objasnit příčinu

Etiologie – velká a malá trojka

A) Velká trojka

1. Infekce (40 %)
2. Tumory (30 %)
3. Kolagenózy a vaskulitidy (20 %)

B) Malá trojka

1. Poléková horečka – nejčastěji ATB
2. Předstíraná horečka
3. Habituální hypertermie

C) Další

1. TEN
2. IBD
3. Dalších 200 chorob :'D + idiopatická

→ obecně se dá říci, že počet infekcí a tumorů jako příčin FUO ubývá, protože často bývají dg. včas a naopak počet revmatologických příčin v rámci FUO roste.

1. Infekce

- pomýšlet na: **IE** (TTE)
  abscesy (zobrazovací metody)
  infekce kl. protéz
  infekce cévních protéz
  TBC, CMV, osteomyelitidy
  méně časté infekce (brucelóza, tularémie, parazitární infekce, HIV!)

2. Tumory

- pomýšlet na: **lymfomy**
  leukémie
  generalizované malignity

3. Revmatologické příčiny

- pomýšlet na: **kolagenózy, vaskulitidy**
  revmatickou horečku
  JIA – Stillovu chorobu

170. Dif. dg. zvýšených zánětlivých ukazatelů (CRP, FW, prokalcitonin, IL-6)

Obecná charakteristika zánětu

Zánět představuje fyziologickou odpověď organismu na poškození tkání z infekční i neinfekční etiologie.
Zánět představuje komplexní reakci, která může být více či méně provázena **leukocytózou, ↑sedimentací, ↑syntézou pozitivních reaktantů akutní fáze, ↓syntézou negativních reaktantů akutní fáze**, změnami v koagulačním systému, IS či hormonálními změnami.

Pozitivní reaktanty akutní fáze

= reakce akutní fáze = systémové uvolnění **mediátorů zánětu** → tyto mediátory stimulují syntézu pozitivních proteinů akutní fáze proteiny

CRP
prokalcitonin
IL-6
sérový amyloid A

} časné reaktanty akutní fáze = jejich konc. stoupá během **několika hodin**

fibrinogen
feritin
haptoglobin

Negativní reaktanty akutní fáze

= bílkoviny, jejichž syntéza a tedy i konc. se během akutní fáze (systémové vyplavení mediátorů zánět) **snižuje**.
albumin
prealbumin = marker výživy
transferin → ↓konc. transferinu a ↑saturace transferinu provází anémii chronických chorob

1. CRP

Funkce: opsonizace bakt., aktivace komplementu, stimulace fagocytů
Fyziologická hodnota: **do 8 mg/l**
Nárůst: **za 6 h** od začátku reakce akutní fáze
Maximum: **za 24 – 48 h** (poločas je 24 h)

Charakteristika:
- vysoká **senzitivita** (dobrý marker zánětu), ale **nízká specificita** (neřekne původ zánětu)
- hodnota **nad 50 mg/l** **provází PŘEDEVŠÍM AKUTNÍ BAKTERIÁLNÍ** či **mykotické infekce**
- hodnota **do 25 mg/l** bude přispívat k **NEBAKTERIÁLNÍ příčině zánětu (virová, neinfekční)**
  → to nám pomáhá v tom se rozhodnout zda **nasadit ATB** či **nenasadit ATB**
- důležité je kromě absolutní hodnoty hlavně sledování **DYNAMIKY**
  → např. **klesá-li rychle CRP po zahájení ATB léčby**, lze předpokládat, že je úspěšná
  → např. **po ERCP** může být v prvních dnech vysoké CRP, ale postupně by mělo klesat, neklesá-li musíme pomýšlet na možnou infekci žlučových cest
  → např. **3. den po OP má CRP klesat** → neklesá-li → známka infekce/jiné komplikaci
- důležité je nehodnotit CRP samostatně, nýbrž vždy **v kombinaci s KO, LABORATOŘÍ, ZOBRAZ. metodami** = to platí obecně u čehokoliv :D
  → např. u **atypické pneumonie** může být KO i KO+diff. chudý (nwm zda i ↓CRP), ale je bohatý RTG nález
- **chronicky zvýšené** konc. CRP (> 10 mg/l) = **vysoké KVS riziko** (chron. zánět je hlavní etiopatogenetický f. AS)
- **monitoring AIO**

Příčiny ↑CRP

1. HLAVNĚ BAKT. INFEKCE (ale může být i u virových, nezřídka P s těžkým Covidem měli CRP nad 100 mg/l)
2. poOP – cca do 3. dne
3. Nádory
4. Systémová onemocnění – SLE, RA, vaskulitida

5. Traumata
6. Rejekce štěpu
7. Neinfekční záněty – př. akutní pankreatitida (je-li zvýšen i po 3. dnu, musím pomýšlet na nekrotizující pankr. a možnou infekci nekróz)

high-sensitivity CRP test (test s ↑rozlišení)
= nezávislý indikátor **↑KVS a cerebrovaskulárního rizika** (pro tuto indikaci je vyšetřován)

Příčiny falešně nezvýšeného CRP
- malnutrice, jaterní insuficience, KS a jiná imunosupresiva

Tab. 2. *Indikácie na stanovenie sérovej hladiny CRP*

dif. dg. vírusovej verzus bakteriálnej infekcie horných dýchacích ciest
dif. dg. tracheobronchitídy versus bronchopneumónie
dif. dg. bronchitídy/pneumónie verzus CHOCHP/kardiálnej dekompenzácie
dif. dg. akútnej cystitídy verzus akútnej pyelonefritídy
dif. dg. febrilít neznámej etiológie
monitorovanie efektivity antimikrobiálnej liečby

2. PCT (tyhle články si v hodnotách protiřečí _____vs. _____ vs. _____)

Funkce: v rámci akutní fáze nejasná
Fyziologická hodnota: **< 0,05 µg/l** → do **0,25 µg/l** se ATB nedoporučují → **0,25 – 0,5 µg/l** ATB podporována → **> 0,5 µg/l** ATB silně doporučena → **2 µg/l sepse** → **> 2,0 µg/l závažná sepse**→ **> 10 – 1000 µg/l septický šok**
Nárůst: **za 2 – 4 h**
Maximum: **za 12 - 24 h** (vysoké hodnoty za 6 – 8 h)

Výhody oproti CRP:
1. senzitivnější a **specifičtější** → je výrazně zvýšen jen **u generalizovaných BAKTERIÁLNÍCH, event.** MYKOTICKÝCH či PARAZITÁRNÍCH infekcí, ale **NE ~~U VIROVÝCH~~** a výrazně zvýšen **NEBÝVÁ ANI** u **~~AIO~~, ~~poOP~~, ~~nádorových~~ ~~onemocnění~~, ~~traumatech~~ ~~bez~~ ~~infekce~~** či u pouze ~~**lokalizovaných**~~ **a** ~~**povrchových infekcí**~~
2. Rychlejší vzestup a časnější dynamika → v době, kdy CRP teprve začíná stoupat (od 6. h) má PCT již **vysoké hodnoty** a naopak v době, kdy CRP začíná klesat (úspěšná ATB terapie) má PCT již **nízké hodnoty**
3. Vhodnější u stavů, kde CRP může být falešně nízké malnutrice, jaterní insuficience, KS a jiná imunosupresiva
- také nehodnotíme jen absolutní hodnotu, ale důležitá je i dynamika

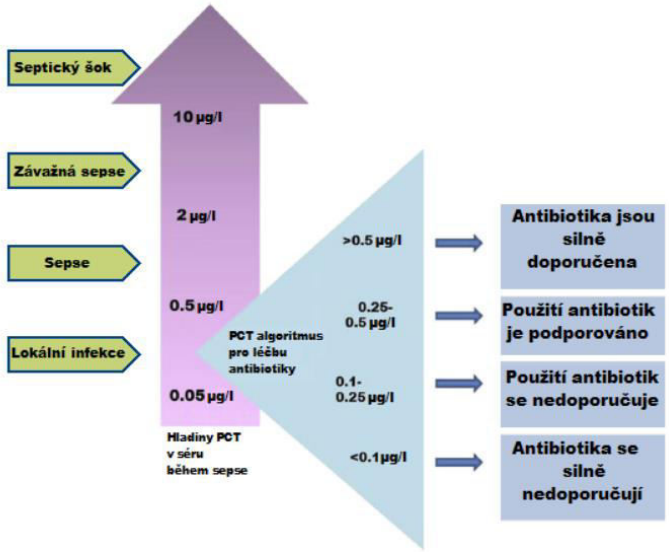
Tab. 3. *Typické hodnoty PCT pri vybraných ochoreniach*

sérová hladina PCT (µg/l)	možná interpretácia
pod 0,1	neprítomnosť bakteriálnej infekcie
0,1 – 0,25	nepravdepodobnosť bakteriálnej infekcie
0,25 – 0,5	možnosť prítomnosti bakteriálnej infekcie
0,5 – 1	chronické zápalové procesy, autoimunitné ochorenia, vírusové infekcie, mierne až stredne závažné lokálne bakteriálne infekcie
1 – 2	vírusové infekcie, mierne až stredne závažné lokálne bakteriálne infekcie
2 – 5	veľké hrudné a brušné operácie, bakteriálne infekcie
5 – 10	veľké hrudné a brušné operácie, polytrauma, popáleniny, bakteriálne infekcie
10 – 100	závažné bakteriálne infekcie, sepsy, MODS

Příčiny ↑PCT
Indikace: **dg. bakt. infekce = PCT > 0,5 µg/l**
dg. sepse = PCT > 1,0 µg/l

odlišení ARDS bakt. vs. **toxického** původu **= PCT u bakt. > 3,0 µg/l**
odlišení bakt. MENINGITIS vs. **virové**
odlišení infekce nekróz u nekrotické pankreatitidy od **aseptických nekróz**
monitoring P poOP či **po zahájení ATB terapie**
...

Mírně zvýšeno (max. 2,0 µg/l): poOP, polytrauma, popáleniny, kardiogenní šok, maloburněčný ca plic



3. ↑FW

příčina: ↑fibrinogenu → ↑agregace ery → shluky ery jsou těžší než samostatné ery = rychleji sedimentují
Fyziol. hodnota: **muži 2 – 5 mm/hod** **ženy 3 – 8 mm/hod**
Nárůst: **až za 48 h!**

Nevýhody oproti CRP:
1. **Vysoce nespecifické**
2. **Pomalý nárůst** (až za 48 h od začátku nemoci)

Výhody oproti CRP:
1. **Zvýšeno FW i tam, kde je CRP nízké** = tzn. lze využít vyšetření obou parametrů a interpretovat to – př. ↑FW a ↓CRP: **virové infekce, intoxikace, chronické artritidy**

Příčiny EXTRÉMNĚ vysoké hodnoty FW (↑100 mm/h)
1. **HOK malignity (MM, leukémie, lymfomy)**
2. **Kolagenózy a chron. artritid**
3. **Nefrotický sy** a **renální insuf.**

Příčiny ↑FW
1. **Infekce**
2. **Neinfekční záněty**
3. **Malignity**
4. **Anémie**
5. **↑věk a těhotenství**
6. **Idiopaticky** (6 %)

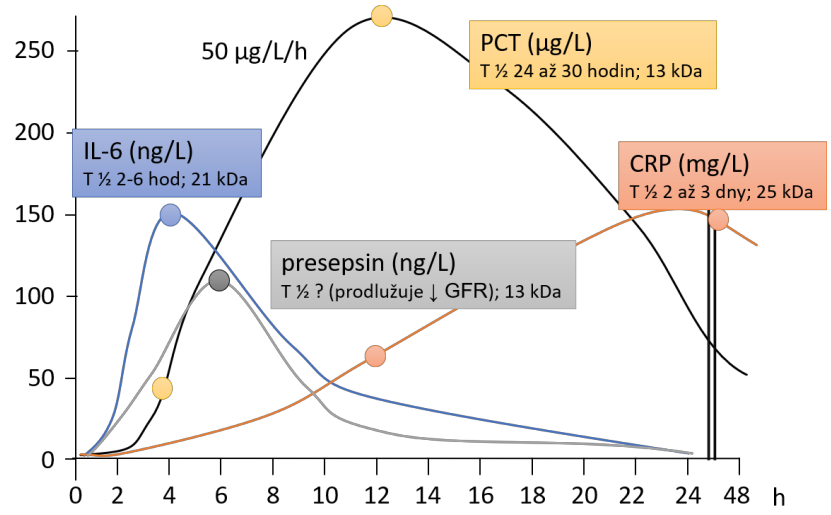
Příčiny ↓FW
PV a **sekundární polyglobulie**
cholestatický ikterus

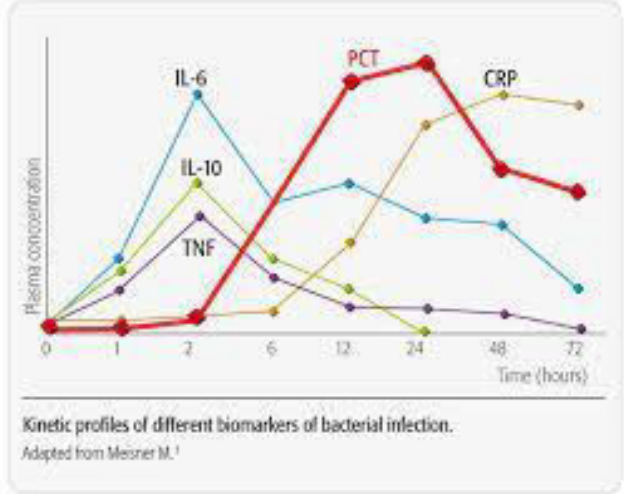
IL-6

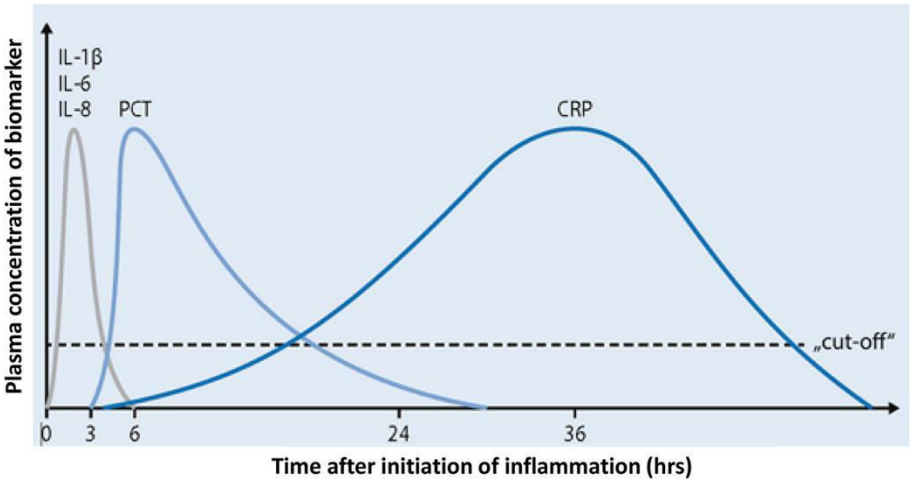
- hlavní výhoda je, že **narůstá nejrychleji = vrchol už za 2 hodiny!** Předchází klinické příznaky o 1 den.
- hlavní nevýhodou je **vysoká cena**
- uplatňuje se v **časné dg. sepse a monitoringu kritických stavů**

Jak nastupují po sobě

1. IL-6 (za 2 hod vrchol) → **presepsin** (za 6 hod vrchol) → **PCT** (za 12 hod vrchol) → **CRP** (za 24 h vrchol) → **FW** (až za 2 dny se začíná zvyšovat – FW je prostě něco jako internet explorer (dřív to byla jediná možnost, ale teď už je to dost obsolentní – ale ne vždy viz http://prakt.upol.cz/prispevky_jagerova.php))







171. Dif. dg. průjmu

Definice

WHO definuje průjem jako **3 a více řídkých** až **vodnatých stolic/den** nebo jako **řídká** až **vodnatá stolice, která je častější než je u daného pacienta běžné.**
Jiné definice uvádí jako podmínku ještě **hmotnost nejméně 200g/den.**

V každém případě by měla být splněna jak podmínka **častých stolic**, tak podmínka **řídké neformované konzistence**. Tento příznak je do značné míry subjektivní a je tedy vhodné se pacienta zeptat, co on sám považuje za normu.

„Paradoxní (nepravý) průjem“ = v ampule rekta je tuhá stolice, která dráždí sliznici a stimuluje produkci hlenu

Na co se doptat

1. Počet
2. Konzistence
3. Objem
4. Barva, zápach, příměsi (krve, hlenu, nestrávených zbytků)
5. Okolnosti vzniku (po jídle, při psychické zátěži)
6. Doprovodné příznaky (křeče v břiše, tenezmy)
7. Délka trvání

Klasifikace a etiologie

A) Akutní < 2 týdny **Perzistující (15 – 30 dní)**

1. Infekční
2. Alimentární intoxikace
3. Polékový (po Mg, po ATB)
4. Užití/abusus laxativ
5. Nervozita a psychická zátěž
6. Při alergické reakci
7. Excesivní příjem tekutin (pijáci piva)
8. Nemoc z ozáření

B) Chronický > 4 týdny (často **měsíce** až **roky**)

1. IBD
2. Celiakie
3. Chronická pankreatitida, chronická cholestáza
4. Intolerance laktózy a deficit jiných střevních disacharidáz
5. Hyperthyreóza
6. Sy dráždivého tračníku = funkční průjem
7. Dlouhodobý abusus laxativ (př. poruchy příjmu potravy)
8. Chronická onemocnění žaludku a jiné příčiny malabsorpce

- obojí: nádorová onemocnění – **ca kolorekta!**, systémová onemocnění

C) Dle mechanismu vzniku

1. Osmotický = ↑osmotického intraluminálního tlaku → ↑prostup H_2O do lumen → normo/hyperNa^+ dehyd.
př. deficit laktázy, malabsorpční sy, projímadla, Mg
2. Sekreční = toxiny či endogenní l. (nadprodukce VIP, serotoninu, MK, ŽK) → ↑sekreci Cl^- do lumen → hypoNa^+ dehyd. s Mac
př. Cholerový toxin, Stafylokokový enterotoxin, enterotoxin *Bacillus cereus*, ETEC, VIPom, karcinoidový sy,
3. Zánětlivý = exudativní = zánět vede k: ↓vstřebávání H2O, ↑sekreci H_2O, poruše motility, zánětlivé exsudaci
př. infekce, IBD, primární a sekundární malabsorpční sy, postradiční a ischemická

1. Infekční

Bakteriální: **1. Kampylobakterióza, 2. Salmonelóza, 3. Yersinióza, 4. Shigellóza, 5. EPEC** (novorozenci)**, ETEC** (cestovatelský), **EIEC** (podobný shigellóze), **EHEC** (Hemoragický; HUS), **6. Listerióza,** 7. Břišní tyfus, 8. Cholera
Virové: **1. Rotaviry, 2. Kalciviry** (noroviry a sapoviry), **3. HAV, HEV,** (4. Poliomyelitida)
Parazitární: **1. Amébóza, 2. Giardióza, 3. Teniózy (tasemnice)**

KO: většinou akutní průjem někdy s krví, ↑TT, křeče v břiše, borborygmy, flatulence, schvácenost, artralgie
→ většinou ustávají během několika dní

2. Alimentární intoxikace

a) Stafylokokový enterotoxin → zdrojem je (kuchař) s furunklem, karbunklem, impetigem → za 1 – 6 hod náhle z plného zdraví: **křeče, nauzea, zvracení**, ale ~~průjem~~ jen někdy a ~~↑TT~~ nebývá
b) Bacillus cereus: b1) Typ A = TS = za 1 – 6 hod = nauzea a vomitus
b2) Typ B = TL = za 6 – 16 hod = bolesti břicha a průjmy

c) Clostridiový enterotoxin (*Clostridium perfringens*) → 8 – 16 h = bolest břicha, nauzea, průjem
d) Botulotoxin

3. Polékový

PostATB = dysmikrobiální → hl. pozor na Clostridiovou pseudomembranózní enterokolitidu po širokospektrých ATB (př. po klindamycinu, aminopenicilinech, cefalosporinech) → řídké páchnoucí vodnaté stolice většinou bez krve, CAVE! někdy zácpa?

Dg.: **1. Průkaz clostridiového toxinu ELISA** ze vzorku stolice
2. Endoskopie = nález ulcerací

Komplikace: **toxické megakolon, ileus, perforace ulcerací** → při vzniku ulcerací smrtnost až 45 %!!!

4. Dráždivý tračník

Red flags

Horečka, ↓TK, těžká dehydratace (↓turgor, suché sliznice, halonované oči, letargie)**, krev ve stolici, silná bolest břicha**

Rizikový P: imunokompromitovaný, věk > 65 let, děti, nedávná ATB terapie, ani po 48 h nedošlo ke zlepšení stavu

Komplikace

DEHYDRATACE → riziko AKI, MAc bez zvýšení AG (kvůli ztrátám bikarbonátů)

Dif. dg. postup

1. Základem je rozdělit na **akutní** vs. **chronický**

2. Pečlivý odběr anamnézy (včetně NO: rotavirovým průjmům často předchází faryngitis; je krvavý nebo není? FA (laxativa, Mg, ATB), EA (cestování))

A) Akutní

3. Primárně pomýšlím na infekční (ty jsou nejčastější) → **většinou netřeba diagnostikovat původce** → vždy provádíme při **red flags: vzorek stolice na mikrobiologické vyš.** (kultivace, Ag?) + KO+diff. + biochemie (CRP, JT, Renálky) + (hemokultura)
→ vyloučím závažnou Clostridiovou pseudomembranózní enterokolitidu
→ CT/MRI či endoskopie má u akutních jen omezený význam

B) Chronický

4. Základem je vyloučit organické příčiny → dg. Sy dráždivého tračníku = dg. per exclusionem

Dif dg. u jednotlivých chorob

1. Infekce = mikrobiologický vzorek stolice (kultivace, Ag?), u parazitárních (análního otisk, perianální stěr)

2. IBD: **a) m. Crohn** = **ASCA** a **ANCA** (vysoká neg. prediktivní hodnota), **fekální kalprotektin**, **USG** + **endoskopie a biopsie** = zlatý standard dg.
b) UC = leukocytóza, ↑CRP, ↑FW, **fekální kalprotektin, kolonoskopie** (rekto/sigmoideoskopie)

3. celiakie
autoAb **IgA** proti **TTG** → jsou-li pozitivní → autoAb **IgA** proti **endomyziu** event. autoAb IgG proti **deaminovanému glutaminu + GASTRODUODENOSKOPIE** (nezbytná pro dg.)

4. Laktózová intolerance: stanovení glykemické křivky po glukóze vs. po laktóze, histochemické vyšetření laktázové aktivity sliznice, dechový test se značeným C (nevím jak to pomůže?)

5. Chronická pankreatitida: **Laboratoř** – má pouze ORIENTAČNÍ VÝZNAM → ani amylasa ani lipáza není dostatečná pro dg., lepší je vyšetření chymotripsinu a hl. **fekální elastáza-1 (ve stolici) = odráží exokrinní fci pankreatu** <= čím méně, tím větší insuficience ← avšak abnormální hladiny jsou až u pokročilých stádií (s rozvinutou pankr. insuficiencí), lze stanovovat i pro posouzení progrese pankr. insuf.

4. CT a **EUS** (Endoskopická ultrasonografie) **(jsou STĚŽEJNÍ pro dg.)** → pro dg. svědčí nález **kalcifikací, pseudocysta, nehomogenita žlázy**

6. Hyperthyreóza: **Graves-Basedowova: ↑fT4, ↓TSH, autoAb proti TSH R (TRAb, TRAK)**

7. Ca tlustého střeva: **laboratoř (KO → ↑FW, mikrocytární hypochromní anémie, ↑JT = známka meta!), test na OK**
- k monitoringu relapsu se používají nádorové markery – **karcinoembryonální antigen**
kolonoskopie + biopsie (ZÁKLAD)
USG/CT/MR/transrektální USG/RTG hrudníku – pro staging

172. Dif. dg. obstipace

Definice

Zácpu chápeme jako: **obtížné** vyprazdňování
méně než **3x za týden** (v Čéškovi méně než **2x za týden**)
s **malým množstvím tuhé formované stolice** a pocitem **nedokonalého vyprazdnění**

- zácpu je, stejně jako průjem, nutno chápat jako **subjektivní příznak** ← tedy přestože P nemusí splňovat všechna výše uvedená kritéria, může zácpou trpět (pokud si na ni stěžuje)

Paradoxní průjem = mimovolní únik hlenu či kašovité stolice při chronické zácpě (skybala v rektu dráždí sliznici)
Pseudoobstipace = malý příjem potravy vede k málo častému vyprazdňování

- základem dif. dg. je: **1.** Oddělit **akutní** vs. **chronickou** zácpu
2. Rozlišit **Primární (Habituální, konstituční)** vs**. Sekundární (organickou) zácpu**
3. v případě **organicity** především vyloučit **závažné** (tu) **až život ohrožující** (ileus) **stavy**, jejichž pozdní dg. a T ovlivňuje prognózu P.

Epidemiologie

Chronickou zácpou trpí asi **15 %** populace

Klasifikace

A) Akutní zácpa

1. Akutní funkční zácpa (NEJČASTĚJŠÍ) – př. **cestování**, **změna prostředí**, **hospitalizace**, **imobilita, dovolená**
→ nedojde-li k rychlé úpravě stavu nebo jsou-li známky sekundární zácpy je nutno pomýšlet na:
2. Akutní sekundární zácpa – př. ileus (např. paralytický ileus po OP) (bolest břicha, nauzea a vomitus, hladinky na RTG), **cizí těleso, bolestivé análnífekce** (př. **análnífisura, análnífabsces**)

B) Chronická zácpa ↓

Etiologie

A) Primární zácpa (funkční)

1. Habituální zácpa (ČASTÁ)
= časté civilizační onemocnění
- způsobeno **nevhodnou dietou** (např. moc lepku), **↓vlákniny**, **↓tekutin**, **↓pohybu**, **častým potlačováním defekace** (kvůli nedostatku času, soukromí, špinavé záchody atd... ____ ← odkaz čas 3:03)

2. Konstituční zácpa
= trpí tím více členů rodiny (otázkou je do jaké míry je to způsobeno společným nevhodným životním stylem)

pro dg. musí být **1. vyloučena organicita** a **2.** splněna tyto 4 „**Římská IV kritéria“:**

1. 6 a více měsíců
2. Min. 2 z těchto příznaků u **min. 25 % = v ¼ stolic** za těch 6 měsíců**:**
a) spontánní stolice < 3/T
b) tuhá nebo hrudkovitá stolice (Bristolská škála typ 1 nebo typ 2)
c) pocit anorektální obstrukce
d) pocit neúplného vyprazdění
e) namáhavá defekace
f) nutnost manuálního vybavení stolice
3. Stolice bez užití laxativ není měkká (nebo jen zřídkakdy)
4. Nejsou splněna dg. kritéria dráždivého tračníku (existují Římská IV kritéria sy dráždivého tr. (taky Římská IV kritéria fčního nadýmání, fčního průjmu či nespecifikované fční střevní poruchy)

B) Sekundární zácpa (organická) příčinou zácpy je organické onemocnění či farmakoterapie

Syndrom dráždivého tračníku s predominancí zácpy (do 25 % sy dráždivého tračníku) – NECHÁPU proč se to zařazuje k sekundárním zácpám

Římská IV kritéria:

- opakující se bolest břicha nejméně **1 den v týdnu** a to v průběhu **3 posledních měsíců**

\+ min. **2 ze 3 kritérií:**
1. **bolesti břicha související s defekací**
2. **bolesti břicha se změnou konzistence stolice**
3. **bolesti břicha se změnou frekvence defekace**

\+ pro stanovení dg. musely nastoupit příznaky **nejméně před 6 měsíci**

GIT:
1. **Kolorektální ca a análni ca**
2. **Divertikulóza**
3. **Celiakie**
4. **Cizí těleso**
5. **Striktury, stenózy, nitrobřišní adheze**
6. **Volvulus, intususcepce a ileus**
7. **Rektokéla, rektální prolaps, dyssynergie pánevního dna**
8. **Hirschprungova nemoc**
9. **Trombotizované hemeroidy**

METABOLICKÉ
1. **HypoK^{+}**
2. **HyperCa^{2+}**
3. **Dehydratace a horečka**
4. **CF**
5. **RTA = Renální Tubulární Acidóza**
6. **Urémie**
7. **Otrava těžkými kovy** (olovem)
8. **Amyloidóza**

FARMAKOLOGICKÉ:
1. **OPIÁTY!**
2. **BCC**
3. **Fe**
4. **PARASYMPATOLYTIKA** (aklidinium, tiotropium, Algifen, antiparkinsonika)
5. **Antidepresiva** (př. TCA)
6. **Antihistaminika**

ENDOKRINNÍ:
1. **Hypothyreóza**
2. **DM**
3. **Primární HyperPTH** → vede k hyperCa^{2+}

NEUROLOGICKÉ:
1. **Diabetická neuropatie**
2. **CMP**
3. **Parkinsonova choroba**
4. **RS**
5. **Neuromuskulární poruchy**
6. **Míšní léze**
7. **Chagasova choroba**
8. **Botulinismus**

REVMATOLOGICKÉ:
1. **SLE** (jako vždy u všeho :DDD)
2. **Sklerodermie**
3. **Dermatomyozitida**

PSYCHIATRICKÉ:
1. **Poruchy příjmu potravy** (mentální anorexie, bulimie)
2. **Sexuální zneužívání**
3. **Deprese**

Red flags = varovné známky = přispívající k diagnóze závažné etiologie

1. **Krev ve stolici, krvácení z rekta** - tu
2. **Rektální tenesmy** – tu
3. **Nechtěný pokles hm.** (o min 5 % za 0,5r – 1r) – tu
4. **Sideropenická anémie** - tu
5. **Žloutenka** – meta do jater?
6. **Známky ileu** = bolesti břicha, vzedmuté břicho, nauzea, vomitus
7. **+RA** na závažná onemocnění (kolorektální ca, IBD)
8. **Náhlá změna frekvence** či **charakteru stolice**
9. **Hmatná rezistence**
10. **P od 50 let** (dle recentních guidelines od 45 let)**, který neměl screening**

Dif. dg. postup

1. **Podrobná anamnéza s vyloučením všech red flags**
2. **Fyzikální vyš. 5P**
3. **Laboratoř** (KO+diff. + biochemie + glykémie + TSH, fT4 + Ca2+ a Mg2+, test na OK?)
4. RTG břicha
5. **Kolonoskopie** – u každého P s Red flags svědčící pro tu

Terapie primární zácpy

LV1: Vláknina, hydratace, fyzická aktivita, nepotlačovat defekaci, návyk na stolici
LV2: makrogol (Forlax, Fortrans), **lactulosa, glycerinový čípek**
LV3: bisacodyl, picosulfát

173. Dif. dg. edémových stavů

Definice

Edém je označení pro abnormální **zmnožení tekutiny v intersticiu.**

Patofyziologie

Obecně vzniká při převaze kapilární filtrace nad kapilární reabsorpcí (90 %) a kapacitou lymfatické drenáže (10 %)

Zákl. mechanismy vzniku edému jsou:

1. ↑hydrostatického kapilárního tlaku

a) ↑objemu plazmy: **SS** (venostáza + snížená perfuze ledvin → aktivace RAAs → retence tekutin)
Renální insuficience, nefrotický sy = primární retence Na^+ a H_2O ledvinami
Těhotenství a **období před menstruací** = těhotenství je fyziol. provázeno ↑CTV
Nadměrný přísun tekutin – př. infuzemi

b) ↓Žilního odtoku: **HŽT** a posttrombotický sy
Chronická žilní insuficience
SS a akutní plicní edém
Portální hypertenze
(Obstrukce jaterních žil = Budd-Chiariho sy (př. u ET, PV))

c) dilatace arteriol: **BCC**

2. ↓Intravaskulárního onkotického tlaku:

a) ztráty bílkovin: **(Nefrotický sy)** (př. Membranózní nefropatie, nemoc minimálních změn glomerulů, fokálně-segmentální glomeruloskleróza, diabetická nefropatie, lupusová nefritida, amyloidóza ledvin, preeklampsie)
Protein-losing enteropatie (př. m. Crohn, celiakie, bakt. dysmikrobie, *Clostridiová* enterokolitida)

b) ↓syntéza bílk.: **Jaterní insuficience**
Malabsorpce a **malnutrice** (Kwashiorkor)

3. ↑permeabilita kapilár: **Infekční a neinfekční záněty**
Alergická reakce a **angioedém**
Popáleniny
Malignity, trauma, toxiny

4. Porucha odtoku lymfy = obstrukce či **útlak lymfatických cév, postižení** či **odstranění LU:**

a) Primární (vzácné): VVV, VVV u **Turnerova sy**
b) Sekundární: **poOP** (mastektomie)**, po RT, po traumatu**
tu = meta v LU
Infekce (rekurentní erysipely)
elefantiáza

- dif. dg. odlišení: nevytvoříme důlek + otok přítomen i na palci u nohy + nevytvoříme kožní řasu na 2. prstu končetiny

T: T základní příčiny
Konzervativní: Lymfodrenáže, kompresní punčochy, elevace, fyzická aktivita
Invazivní: resekce lymfatických cév, lymfatiko-veno anastomóza

5. Myxedém (typicky prvně pretibiálně)**:** **Hypothyreóza**
Hyperthyreóza (vzácně) (typicky pretibiálně)

- nejedná se o hromadění samotné tekutiny, nýbrž o kumulaci **mukopolysacharidů vázajících vodu** = nepravý otok
- je na rozdíl od pravých otoků **TVRDÝ**
- známky vystupňované hypothyreózy: studená suchá kůže, bradykardie, ↓TK, zimomřivost, apatie, bradypsychie, zácpa

T: levothyroxin

Klasifikace edémů

A) Podle tvorby důlku: **Vytváří se** (↑hydrostatický tlak, ↓onkotický tlak, ↑kapilární permeabilita)
Nevytváří se (lymfedém, myxedém)

B) Podle rychlosti vzniku a **generalizace/lokalizace**

Generalized vs. localized edema

	Generalized	Localized
Acute	• Nephrotic syndrome • Acute cardiac failure • Acute renal failure	• Inflammation • Burns • Allergic reaction • Trauma • Thrombosis
Chronic	• Chronic cardiac insufficiency • Chronic renal insufficiency • Liver cirrhosis • Malnutrition	• Lymphedema • Chronic venous insufficiency • Post-thrombotic syndrome

Otok DK

Unilat.: **HŽT** a **posttrombotický sy, zánět** (např. erysipel), **trauma, jednostranná žilní insuficience**
Bilat.: **PSS, renální etiologie, gravidita, PMS, BCC, KS, vysazení diuretik, hypoproteinémie**

Otok HK

Unilat.: **flegmóna** (např. po poštipání hmyzem), **lymfedém, trombóza *v. axillaris*** (př. iatrogenně po kanylaci *v. subclavia*),
Bilat.: **Sy HDŽ, + všechny ostatní příčiny generalizovaných (bilaterálních) otoků**

Obličej

Trauma**,** anafylaktická reakce, poštípání hmyzem, **erysipel**, **Cushingův sy,** myxedém, **tu slinné žl.**, **parotitida**, **odontogenní,** nefrotický sy

Otok víček

Nefrotický sy, PSS, myxedém
- brýlovitý hematom (fr. baze lební),

174. Dif. dg. bolestí břicha

Obecná charakteristika

- dif. dg. bolestí břicha je velmi široká
- může se jednat o stavy zcela benigní (př. akutní fční zácpa při změně prostředí) až bezprostředně ohrožující život (AAA, AIM, perforace střeva)
- může se jednat o onemocnění: žaludku, tenkého střeva, tlustého střeva, žlučníku, pankreatu, jater,
  AIM spodní stěny, AAA = Aneuryzma Abdominální Aorty
  urogenitální, gynekologická, metabolická onemocnění
  břišní stěny (trauma, namožení sv., herpes zoster, kýla), vertebrogenní bolest
- základem dif. dg. je odlišit **chronickou** a **akutní bolest** → u akutní je stěžejní **vyloučit NPB**
- rozlišujeme bolest:

a) somatickou (ostrá, intenzivní, dobře lokalizovatlná) ← vzniká drážděním **peritonea**
b) viscerální (tupá, mírnější, nepřesně lokalizovatelná, často intermitentní) ← drážděním **vnitřních orgánů**

Dif. dg. postup

Základem je rozlišit **akutní** (hodiny až dny) a **chronickou bolest** → v případě závažného stavu P (P v bezvědomí, P hemodynamicky nestabilní, P s těžkým traumatem) zahájíme **ABCDE protokol** → jinak začínáme **Anamnézou**

1. Anamnéza

Věk (např. u malých dětí **invaginace střeva** (kolika, zvracení, krev char. malinového želé), u starších osob **divertikulární choroba**)
Bolest: délka trvání, lokalizace, iradiace, intenzita, charakter, vyvolávající faktor, úlevová poloha, vegetativní projevy
NO: průjem/zácpa? teploty/třesavky? zvracení? dietní chyba? alkohol? váhové úbytky?
OA, RA, FA, GA!, EA, PA, abusus

2. Fyzikální vyš. (5P) a ZŽF (TK, P, D, TT, SpO_2)

Pleniés = poklep v místě peritoneálního dráždění je bolestivý
Blumberg = náhlé uvolnění hluboké palpace je v místě peritoneálního dráždění bolestivé
Rowsing = náhlé uvolnění hluboké palpace je bolestivé i mimo místo peritoneálního dráždění
Murphyho = při hluboké palpaci pod pravým obloukem žeberním vyzvu P k nádechu → je-li to bolestivé = známka akutní cholecystitidy
+ vždy **per rectum!**

3. Laboratorní vyš.

Astrup (protrahované zvracení → hyperCl^- MAl; ischemický ileus → laktátová MAc s hyperK^+)
Laktát (↑ např. u hypovolemického šoku u akutní pankreatitidy či u ileu (mechanického či ischemického)
KO+diff. (↑leu – předpokládáme infekční či zánětlivé příčiny; ↓Hb – předpokládáme krvácení; ↑Hct – dehydratace)
Biochemie: **ionty**
gly (hypo či hyper = akutní komplikace DM),
renálky (i pro posouzení možnosti KL na CT)
JT (↑ALP a GGT – př. choledocholitiáza, cholangitis, obstrukční pankreatitis)
amyláza a **lipáza** (akutní pankreatitida = dg. 2ze3: klinika, 3násobně zvýšená amyl či lip, zobraz. met.)
Troponin (AIM)
CRP (↑zánětlivé NPB, m. Crohn, peritonitis)
Moč: **β-hCG** (↑intrauterinní či ektopické těhotenství)
biochemie a **sediment** (leukocyturie a (bakteriurie) – pyelonefritida; hematurie – IMC či urolitiáza)
kultivace (u septického P, u leukocyturie)

4. RTG břicha, USG břicha, RTG S+P, CT/MR, endoskopie po přípravě P (např. u hematemézy, melény, enteroragie), **EKG a ECHO**

Bezprostředně život ohrožující příčiny

1. Ruptura AAA
2. Disekce aorty
3. AIM
4. Perforace střeva
5. Inkarcerace hernie
6. Akutní mezenterická ischemie
7. Akutní pankreatitida
8. Akutní cholangitida
9. Ruptura ektopického těhotenství

Příčiny dle lokalizace bolesti (podle mě užitečnější v rámci dif. dg. než to rozdělit dle orgánových systémů)

A) Pravé hypochondrium

1. Biliární kolika
2. Akutní cholecystitida
3. Akutní cholangitida **+ PE/pneumonie** P dolního laloku plic, **pyelonefritida**
4. Duodenální vřed (perforace, penetrace, krvácení)
5. Akutní hepatitida, jaterní absces, trombóza v. portae

B) Epigastrium

1. Akutní gastritida
2. Akutní pankreatitida
3. Vřed žaludku **+ AIM spodní stěny, perikarditis, AAA, disekce aorty**
4. Akutní ezofagitida
5. Mezenteriální ischemie
6. GERD, Mallory Weiss sy, funkční dyspepsie

C) Levé hypochondrium

1. Vřed žaludku **+ PE/pneumonie** L dolního laloku plic, **pyelonefritida**
2. Absces, lacerace, infarkt sleziny

D) Periumbilikálně – střední mezogastrium

1. POČÁTEK akutní appendicitidy! **+ AAA, disekce aorty**
2. Mezenteriální ischemie

E) Pravá jáma kyčelní – pravé hypogastrium

1. Akutní appendicitda!
2. Kolitida, m. Crohn **+ urolitiáza, ektopické těhot., torze ovaria/testes, pánevní zánět**
3. (Pravostranná) divertikulitida

F) Suprapubicky – střední hypogastrium

1. Divertikulitida **+ akutní cystitida, retence MM, prostatitida, ektopické těh., endometrioza, pánevní zánět**

G) Levá jáma kyčelní – levé hypogastrium

1. Divertikulitida! **+ urolitiáza, ektopické těhot., torze ovaria/testes, pánevní zánět**

H) Difuzní bolest

1. Ileus
2. Perforace střeva
3. Mezenterická ischemie
4. Sy dráždivého tračníku **+ diabetická ketoacidóza, Addisonská krize, intoxikace, porfyrie, kokain**
5. Zácpa
6. Gastroenteritida
7. Spontánní bakteriální peritonitida (komplikace jaterní cirhózy)

175. Dif. dg. příčin obezity

Obecná charakteristika

Obezita je zjednodušeně **zmnožení tukové tkáně nad normu** (nad 30 % u žen a nad 20 % u mužů), ovšem jedná se o **komplexní metabolickou poruchu s důsledky pro řadu orgánových systémů**. Obecně vzniká na základě nepoměru mezi energetickým příjmem a výdejem.
- obezita je civilizační onemocnění

Epidemiologie

- v současné době se hovoří o epidemii obezity – v ČR se vyskytuje cca **20 %** obézních osob a cca **40 %** s nadváhou
- od 70. let 20. století se několikanásobně zvýšila prevalence obezity ← a protože genetické faktory se v populaci nijak významně nemění, připisuje se to **změnám životního stylu**: **↓fyzická aktivita, vysokoenergetická strava, chronický stres, spánková deprivace, ↑spotřeba alkoholu** atd…
- aktuálním problémem je také zvyšující se prevalence dětské obezity (u obézních dětí je ↑pravděpodobnost obezity v dospělosti)
- obezita 2. a 3. stupně zvyšuje **mortalitu min. 2x**

- mezi nejzávažnější komplikace patří:
  1. **porucha glukózové tolerance a rozvoj INZ rezistence → DM2**
  2. **KV onemocnění a AH**
  3. **Porucha lipidového metabolismu → dyslipidémie → ateroskleróza**
  4. **Hyperurikémie a dna**
  5. **Zvýšená zátěž pro pohybový aparát → skoliózy, kyfózy, ploché nohy, artrózy, genua et coxa vara**
  6. **Sy obstrukční spánkové apnoe**
  7. **↑riziko nádorových onemocnění**
  8. **Nealkoholická steatóza jater**
  9. **psychosociální deprivace: deprese, šikana, úzkostné poruchy**

Definice obezity

- s ohledem na to, že přesné stanovení % tuku v těle je v praxi obtížné, definujeme obezitu nejčastěji jako

A) BMI [kg/m^2]

Podváha	pod 18,5
Normální hm.	18,5 – 24,9
Nadváha	25,0 – 29,9
Obezita 1. st.	**30,0 – 34,9**
Obezita 2. st.	35,0 – 39,9
Obezita 3. st.	40 a více

→ Muži mají při stejném BMI vyšší metabolické riziko

B) Obvod pasu → slouží pro rozdělení obezity na **androidní** vs. **gynoidní typ** → určuje **METABOLICKÉ RIZIKO**

Ženy	**≥ 80 cm** (zvýšené metabolické riziko)	**≥ 88 cm** (vysoké metabolické riziko)
Muži	**≥ 94 cm** (zvýšené metabolické riziko)	**≥ 102 cm** (vysoké metabolické riziko)

Etiologie

A) PRIMÁRNÍ obezita
- má multifaktoriální etiopatogenezi (genetické predispozice a faktory životního stylu – hl. ↓fyzická aktivita a nevhodná strava)
- genetické faktory mají polygenní dědičnost (cca 50 % se na tom podílejí)
- kecy o ultrazpracovaných produktech (↑Glc a tuků), o tom že člověk je neurohumorálně vybaven víc na hladovění

B) SEKUNDÁRNÍ obezita = důsledek jiného onemocnění (často endokrinopatií)
1. **Cushingova choroba a cushingův sy**
2. **Deficit RH** – vede k úbytku svalové hm. a nadbytku tukové tkáně
3. **Trauma, tumory, záněty** v oblasti **hypothalamu**
4. **Hypothalamické sy: Prader-Williho sy, Fröhlichův sy, Lawrence-Moon-Biedlův sy, Kallmanův sy**

(5. Hypothyreóza)
6. Psychofarmaka a jiné léky (hormonální antikoncepce, KS, antiepileptika, antihistaminika)
7. Monogenně podmíněný defekt hypothalamické signální dráhy: mutace R pro melanokortiny, R pro leptin, mutace leptinu
8. Pseudohypoparathyreóza = necitlivost tkání na PTH (mutace R pro PTH)

Klinický obraz

Obezita centrálního typu, acantosis nigricans (tmavá zesílená kůže v intertriginózních místech – podpaží, zátylek), gynekomastie, strie

Diagnostika

- obdobně jako u dg. AH je nutno vyloučit hl. sekundární příčiny

Hypothyreóza: TSH, T3, T4, Ab proti thyreoidální peroxidáze a thyreoglobulinu

Cushing: odpad kortizolu v moči, sérová hladina kortizolu (u primárně obézních je někdy ↑kortizol, což může komplikovat interpretaci, ale většinou je dobře potlačitelný dexamethazon-supresibilním testem)

Pseudohypoparathyreóza: ↑PTH

Deficit RH: IGF-1

Prader-Williho sy: Cytogenetické a molekulárně genetické vyš. (mikrodelece paternálního 15. ch.)

Podezření na organickou lézi v mozku: MRI

!vyšetření komplikací obezity: TK, JT, lipidy, glykémie/oGTT/C-peptid/glykovaný Hb, atd.

Terapie

0. Prevence
1. Dieta
2. Fyzická aktivita
3. Psychoterapie
4. Antiobezitika
5. Bariatrické OP žaludku

176. Diff. dg. polyglobulie

Definice

Polyglobulie (Polycythemie – ale tento termín bych raději používal jen pro PV nikoliv pro sekund.) je označení pro **patologický stav** charakterizovaný **nadměrným množstvím erytrocytů** a tím pádem **↑hematokritem** a **↑konc. Hb.**

- nenašel jsem přesné koncentrace hematokritu a Hb, které by definovali polyglobulii, nicméně:

fyziologický počet ery:	**u muže 4,3 – 5,9 x 10^{12}/l**	**u ženy 3,5 – 5,5 x 10^{12}/l**
fyziologicky hematokrit:	**u muže 44±5 %**	**u ženy 39±4 %**
fyziologicky Hb:	**u muže 135 – 180 g/l**	**u ženy 120 – 160 g/l**

→ hodnoty nad tuto mez můžeme považovat za patologické

v ppt se udává patologický: **Ht > 49 %** u muže**, Ht > 48 %** u ženy**; Hb > 165 g/l** u muže**, Hb > 160 g/l** u ženy **a**

Klasifikace = Etiologie

A) Primární polycthemia = PV (vzácná příčina polycytémie)

Definice

= chronické **Ph-negativní myeloproliferativní** onemocnění s abnormalitou (mutací) **v mateřské hematopoetické b.**, která vede k **nadprodukci ery, ale často i jiných elementů (mírná trombocytóza** (s trombotickými i krvácivými projevy) a **leukocytóza**).

- TÉMĚŘ **VŽDY nacházíme mutaci JAK2 genu (v oblasti V617F)** – je to příčina PV, protože vede ke kontinuální stimulaci erytropoezy

Klinický obraz

- často asymptomatický nebo nespecifický
- má 3 fáze: 1. pre-polycytemický (mírná erytrocytóza)
  2. polycytemická (signifikantní erytrocytóza)
  3. post-polycytemická (pancytopenie kvůli myelofibróze)

nespecifické: cefalea, vertigo, slabost, ↓hm, noční pocení, **svědění kůže po koupeli**

časté:
- **trombózy (často Budd-Chiariho sy!, ICHS, iCMP, trombóza mozkových splavů,** okluze periferních tepen → **ischemie prstů a erytromelalgie** (záchvatovitá bolest s otokem a zarudnutím nejčastěji nohou)**)**
- **krvácení** (často z **GIT, na kůži**)
- **zarudnutí v obličeji, červené dlaně** a **chemóza spojivek** (zduření/otok spojivek)
- **hepatomegalie** a **splenomegalie**
- **AH**
- **dermatitidy**

komplikace: myelofibróza, zvrat do leukemie

B) Sekundární polycytémie

= polycytémie vzniklé při **↑konc. EPO** (ať už jako fyziologická reakce na hypoxii, jako autonomní nadprodukce EPO, jako dopingem/léčbou navozená)

i) Sekundární polycytémie u **chronické hypoxie**

1. **Pobyt ve vysoké nadmořské výšce**
2. **Chronická onemocnění plic** a **Plicní A-V zkraty**
3. **Chronické SS**
4. **Srdeční P-L zkrat**

→ **↓SpO_2**

5. **Sy obstrukční spánkové apnoe** (↓SpO_2 jen v noci, ne během vyš. přes den)
6. **Kuřáci** (↑CO)
7. **Methemoglobinémie**

→ **N SpO_2**

ii) Sekundární polycytémie u **autonomní nadprodukce**

1. Nádory ledvin (Renální ca)

2. PCKD

3. HCC

4. Vzácně jiné tu

iii) doping či **iatrogenně navozená**

1. exogenní ↑EPO

2. ↑androgeny = testosteron, anabolické steroidy

C) Relativní (falešná) polycytémie

= snížení objemu plazmy → relativně vyšší Hb a Ht

1. Těžká dehydratace se ztrátou plazmatického objemu (průjmy, pocení, diuretika, polyurie)

Klinický obraz sekundární polycytémie

- většinou projev **základního onemocnění**, vzácněji **projevy vyšší viskozity** (bolesti hlavy, závratě, poruchy zraku, cyanóza)

Diff. dg. odlišení PRIMÁRNÍ vs. SEKUNDÁRNÍ polycytémie

Primární	Sekundární	Relativní
↑Ht, ↑Hb, ↑ery, (N objem plazmy)	↑Ht, ↑Hb, ↑ery, (N objem plazmy)	↑Ht, ↑Hb, **N ery**, **(↑ objem plazmy)**
↓EPO	**↑EPO**	**N EPO**
N SpO_2	**↓SpO_2** (pod 92 %) nebo **N SpO_2**	**N SpO_2**
Splenomegalie		

→ toto ale pro dg. PV nestačí (↓EPO je pouze nepřímý ukazatel) → pro dg. je nutné **prokázat mutaci JAK2 genu z periferní krve** (netřeba brát KD, pokud nepředpokládáme blastický zvrat)**!!!**

→ pro dg. relativní polycytémie svědčí také to, že po doplnění objemu plazmy (infuzemi) se KO upraví.

Terapie PV

LV1: opakované venepunkce (tuto léčebnou metodu děláme např. i u **hemochromatózy** či **porfyria cutanea tarda**)

LV2: erytrocytoferéza či **hydroxyurea** či **IFN-α**

- perfektně funguje **busulfan, ALE** je to alkylační cytostatikum → způsobuje sekundární malignity (za cca 7 – 15 let), proto je možné to podat pouze starším

prevence trombóz a krvácení viz ET

- ruxolitinib = inhibitor JAK2 **u symptomatické splenomegalie**

177. Dif. dg. váhového úbytku

Obecná charakteristika

- nezamýšlený či nechtěný váhový úbytek je **velmi nespecifický symptom**
- lze definovat jako **↓hm. o min. 5 %** (obvyklé hm. P) **za 0,5 – 1 rok.**
- základem dif. dg. je vyloučení **malignity** a jiných **příčin** (**HIV, CF,**), jejichž časná dg. a T je důležitá pro prognózu P
- dle metaanalýz je spjat **↑mortalitou**

Patofyziologie

U řady stavů **nádory, chron. záněty, chron. infekce** je spjat váhový ↓ s → **uvolňováním prozánětlivých cytokinů** (př. IL1, IL6, **TNF-α**) → ty: **a) navozují anorexii**
b) stimulují katabolismus
c) mohou ovlivňovat hormonální homeostázu (př. leptinu, ghrelinu)
+ d) jsou tyto stavy spjaty se ↑spotřebo E

Příčiny a jejich charakteristické nálezy

1. Malignity (př. kolorektální ca, bronchogenní ca, leukémie, lymfomy aj.) (pokles hm. je součástí **B-sy** (↓hm. o min 10 % za 0,5r, jinak nevysvětlitelné horečky nad 38°C, profuzní noční pocení)

- často spjaty s **horečkou, únavou, anorexií, nočními poty**

pro dg. **pravostranného kolorektálního ca** svědčí:	OK, meléna, sideropenická anémie, abdominální dyskomfort
pro dg. **levostranného kolorektálního ca** svědčí:	změna frekvence či charakteru stolice, enteroragie, ileus, tenesmy, abdominální dyskomfort a dyspepsie
zlatým standardem diagnostiky **kolorektálního ca** je:	kolonoskopie + biopsie
pro dg. **bronchogenního ca** svědčí:	nový dlouhotrvající (nad 3T) kašel, změna charakteru chronického kašle, hemoptýza, opakované pneumonie → později bolest na hrudi, chrapot, dušnost, sy HDŽ
zlatým standardem diagnostiky **bronchogenního ca** je:	zobrazovací vyš. (MV1: RTG, MV2: CT, pro N a M staging: PET/CT, pro typing a grading: bronchoskopie)

2. IBD (m. Crohn, UC)

a) m. Crohn: KO (anémie chron. chorob, leukocytóza), ↑CRP, ↑FW, **ASCA** a **ANCA** (vysoká neg. prediktivní hodnota), **fekální kalprotektin**, **USG** + **endoskopie a biopsie** = zlatý standard dg.
b) UC = leukocytóza, ↑CRP, ↑FW, **fekální kalprotektin, rektoskopie/rektosigmoidoskopie** + **biopsie**

3. Celiakie

autoAb **IgA** proti **TTG** → jsou-li pozitivní → autoAb **IgA** proti **endomyziu** event. autoAb IgG proti **deaminovanému glutaminu + GASTRODUODENOSKOPIE** (nezbytná pro dg.)

4. Malabsorpční sy

př. chronická pankreatitida (pro dg. příčiny? stěžejní **CT** a **EUS**, fci pankreatu odráží hodnoty **fekální elastázy** (čím míň tím víc insuf.), cholestáza, resekce žaludku, resekce střev, sy bakteriální přerůstání, sy krátkého střeva, poléková enteropatie, amyloidóza, chron. infekce GITu

5. Chronické onemocnění orgánů – spjaté s jejich selháváním

CHOPN
CHRS
ChSS
Jaterní selhání

- nicméně tyto choroby mohou být spjaty s otoky, které maskují pokles hm.

6. Chronické infekce

TBC
HIV
chron. pneumonie u CF

7. Endokrinopatie
Hyperthyreóza ↓TSH, ↑fT4, ↑fT3, **autoAb proti TSH R (TRAb, TRAK), USG ŠŽ** → při nálezu uzlů a podezření na toxický adenom nebo toxickou polynodózní strumu → doplňujeme **scintigrafii ŠŽ** = nález „horkého uzlu“
Addisonova choroba
DM – **polyurie, polydipsie, glykosurie, hyperglykémie, (oGTT)**

8. Exogenní abusus
alkoholismus
drogy (amfetamin, kokain)
kouření

9. Abusus laxativ

10. Psychické a psychiatrické poruchy
Mentální anorexie
Deprese!
Schizofrenie, bipolární porucha

11. CMP, demence, Parkinson

12. VCHGD
Vředy v žaludku = spjaty s bolestí postprandiálně

Základem je anamnéza, kdy se snažíme zjistit, zda je váhový úbytek skutečně nechtěný a jak jeho příčinu vidí sám pacient (Málo jí? Proč málo jí? Nechutná mu? Proč myslí, že mu nechutná? Má potíže s kousáním? Atd.). Kromě toho se zaměřujeme na jakékoliv další varovné příznaky (bolesti břicha, krev ve stolici, noční pocení, lymfadenomegalii apod.). Fyzikální vyšetření by mělo být komplexní a mělo by zahrnovat vyšetření **per rectum**.

Při dalším pátrání po úbytku na váze nejasné etiologie bychom měli provést ***krevní náběry*** (glykemie, bili + JT, renální parametry, minerály včetně Ca, albumin, FW, CRP, TSH, KO), ***vyšetření moči***, ***stolice, RTG plic*** a zvážit vyšetření GIT (***UZ břicha***, ***gastro***, ***kolono***). Další vyšetření pak lze cílit podle výsledků těchto vyšetření. Po dobu vyšetřování by měl být pacient pravidelně sledován s kontrolami váhy.

178. Dif. dg. zvýšené krvácivosti

Definice

Zvýšená krvácivost, též ***hemoragická diatéza*****,** je projevem heterogenní skupiny chorob a patologických stavů charakterizovaných **poruchou hemostázy**, což se manifestuje **vznikem spontanního krvácení** a/nebo alespoň **neadekvátně velkým** a **prodlouženým krvácením.**.

Klasifikace a etiologie

1. Poruchy primární hemostázy (ot. č. 28C)

- zahrnuje nejdříve **vazokonstrikci cév** a **aktivaci vWf** → poté **adhesi, aktivaci a agregaci trombocytů** s cílem vytvoření **primární hemostatické zátky** (bílý trombus)

a) trombocytopenie

a1) ze snížené tvorby = amegakaryocytární, megakaryocytární

a2) ze zvýšeného zániku = **ITP, TTP, HUS, HELLP, hypersplenismus, poléková** (př. heparinem indukovaná), potransfuzní, u alkoholismu, u DIC

b) trombocytopatie

b1) vrozené = *Bernard-Solierův sy, Glanzmanova trombastenie* (oba defekty glykoproteinových komplexů → vede k poruše adheze či agregace), *Heřmanského-Pudlakův sy*

b2) získané = urémie při CHSL, myeloproliferativní onemocnění, monoklonální gamapatie, MDS, poléková

b3) Von Wilebrandova nemoc typ 2

c) vaskulopatie

př. vaskulitidy, AV malformace, skorbut, Ehler-Danlosův sy, Marfanův sy, Purpura senilis, Hereditární hemoragická teleangiektázie (m. Rendu-Osler-Weber) = vzácná AD zeslabená cévní stěna

2. Poruchy sekundární hemostázy (ot. č. 46B)

- zahrnuje proces **koagulace**, kdy při správném průběhu koagulační kaskády je výsledkem vytvoření **fibrinové sítě**, která zachytává ery, leu a trombocyty s cílem vytvoření **definitivního trombu.**

- vnější i vnitřní cesta směřuje k aktivaci f. X na f. Xa = aktivátor protrombinu → aktivuje II na IIa → IIa zajišťuje přeměnu fibrinogenu na fibrin

a) koagulopatie

a1) vrozené = **Von Wilebrandova nemoc, hemofilie** (VIII. – A, IX. – B), dysfibrinogenemie, deficity ostatních f.

a2) získané = **Protilátky proti f. VIII** či **f. IX** (typicky u hemofiliků), **Deficit vit. K**, **jaterní** a **renální selhání DIC, sepse**

a3) koagulopatie při předávkování antikoagulancii (je to vlastně a2) získaná)– řadí se k NEJČASTĚJŠÍM!

3. Hyperfibrinolýza

= nadměrné rozpouštění trombů vedoucí ke zvýšenému krvácení

a) DIC a peripartální komplikace

b) terapie fibrinolytiky = altepláza (rekombinantní tPA)

Klinický obraz

Klinické projevy trombocytopenií a trombocytopatií

typicky krvácení do kůže: **petechie**, **purpura**, (ekchymózy), sufuze až hematomy, krvácení ze vpichu

- vzniká buďto spontánně nebo nadměrně s ohledem na vyvolávající inzult

krvácení ze sliznic: **epistaxe, krvácení z dásní, menoragie a metroragie**, hematurie, enteroragie

nejzávažnější: krvácení do sítnice **a CNS**

- ty mají vždy vážné následky

Klinické projevy koagulopatií

(epistaxe)**, krvácení do GITu, menoragie, hematurie, sufuze, zhoršené hojení ran**

Hematomy – v kůži, ve sliznicích, **ve svalech, v kloubech, v retroperitoneu**, případně i **v mozku**

Krvácení do kloubu = **hemartróza** – bolest a otok kloubu – nejčastější stesk hemofiliků

Dif. dg. postup

1. Anamnéza a fyzikální vyš.

NO: **kde krvácí?** – pouze petechie či purpura = porucha prim. hemostázy; z orgánů, do kloubu = sekund. hemostázy
kdy/po čem to nastalo? – po prodělané infekci = akutní sekundární ITP, po prodělané střevní infekci s krvácivými průjmy u dítěte = HUS, potransfuzi = př. tvorba Ab proti koagulačním f., tvorba Ab proti trombocytům
jiné potíže? – př. známky CHSL, selhání jater, CRAB symptomatologie - MM, anemický sy a ↑infekce – MDS? Myeloproliferativní onemocnění?

OA: **CHSL? Hepatopatie? malabsorpční sy/stp. resekci střeva?** = deficit vit. K; **malignity? Těhotenství** = př. HELLP,

RA: **výskyt krvácení v rodině?** – vWf, hemofilie (pouze u mužů), vrozené trombocytopatie

FA: **antikoagulancia? antiagreagancia? ATB?** = dysmikrobie → deficit vit. K, NASID? Ibrutinib? (lék u CLL)

abusus: **alkohol?**

2. Laboratoř:

aPTT	PT (Quick)	trombocyty	Doba krvácivosti	Běžné příčiny
				Vaskulopatie, nedostatek f. XIII
			↑	Trombocytopatie
		↓	↑	Trombocytopenie
↑				Léčba **heparinem**, nedostatek f. VIII, IX, XI, XII
	↑			Nedostatek f. VII
↑	↑			Léčba **Warfarinem** a jiné hypovitaminózy K
↑			↑	von Willebrandova choroba
↑	↑	↓	↑	Porušená jaterní proteosyntéza, **DIC** (sepse)

Nejčastější příčiny:
1. Von Wilebrandova nemoc - **↑aPTT** ale normální PT→ **↓hladina vWf a f.VIII** + ↓aktivita vWf a porucha agreagace trombocytů → další speciální vyš. pro určení subtypu u typu 2
2. Předávkování antikoagulancii:
   overwarfarinizace - **↑PT = ↑INR** (asi i aPTT) + **FA**
   (LMWH, xabany) – lze změřit aktivovaný f. Xa
   (dabigatran) - ?
3. Krvácení u chronických chorob (CHSL / chron. selhání jater / malabsorpční sy) - ↑urea a krea / ↑JT / OA: IBD,

1. KO + diff.: **trombocytopenie?** anémie a leukopenie?
přítomnost blastů = akutní leukémie

2. Koagulace: - je-li zhoršená, předpokládám koagulopatii
↑aPTT = Von Willebrandova nemoc, hemofilie, heparinem indukovaná, deficit. vit K, hepatopatie a overwarfarinizace**, DIC,**
↑PT = overwarfarinizace, deficit vit. K, DIC

3. Krevní nátěr: **velké trombocyty** = mladé trombocyty u ITP; **schistocyty** = mikroangiopatické sy = TTP, HUS, HELLP

4. Biochemie: ↑JT (hepatopatie), ↑urea a kreatinin (CHSL), ↑CRP, fekální kalprotektin (IBD = malabsorpce),

5. Vyš. fce krevních destiček: Známkou trombocytopenie je **prodloužená doba krvácení** + **patologická konzumpce protrombinu** a **retrakce koagula**, ale naopak **PT** a **aPTT** jsou **normální**

Známkou porušené primární hemostázy je i **test PFA 100** (Platelet Function Analyser) – u něhož se měří doba do vytvoření destičkové zátky (tzv. uzavírací čas) → odhaluje se tím **trombocytopenie, trombocytopatie** i **von Wilebrandova nemoc**

6. Sérologie: Ab proti koagulačním f.? Ab proti destičkám se rutinně nevyšetřují, je to nespecifické, dg. ITP stanovujeme de facto per exclusionem

7. Vyš. KD: amegakaryocytární trombocytopenie? megakaryocytární – defektní morfologie megakaryocytů

179. Dif. dg. bolesti na hrudi

Obecná charakteristika

- **Bolest na hrudi** představuje jeden s nejčastějších příznaků pacientů na odděleních urgentního příjmu.
    - často popisují jako **„tlak“, „sevření“, „bolest“**
- Dif. dg. je velmi široká a zahrnuje příčiny **KV, Plicní, Muskuloskletální, GIT, psychiatrické**
- základem je vyloučit závažné až život ohrožující stavy jako ACS, PE, Aortální disekce, Tenzní PNO, Perforace jícnu a následně pátrat po jiných příčinách
- v dif. dg. hraje zásadní roli anamnéza a fyzikální vyš.

Red flags = známky, u nichž lze předpokládat závažnou příčinu

1. **Náhlý začátek**
2. **Dušnost**
3. **Příznaky aktivace SY** (nauzea, vomitus, studený pot, ↑TF, úzkost)
4. **Námahová bolest**
5. **Iradiace do LHK**, do krku, do čelisti, méně do PHK, do epigastria

6. ↑TF, ↑D, **↓TK**, **↓SpO_2**
7. **Rozdíl TK > 20mmHg** mezi PHK a LHK ← známka disekce aorty
8. Pulsus paradoxus = Tep je **při nádechu slabší než při výdechu**. Známka **tamponády srdeční** či **perikarditidy**. Při tamponádě/perikarditidě je výrazně omezeno roztažení obou komor → při nádechu se zvýší žilní návrat do pravého srdce → tím, že jsou komory omezeně roztažlivé dochází při výrazném zvýšení tlaku v PK k posunutí mezikomorové přepážky vlevo → to ještě více omezí plnění LK → důsledkem je menší systolický objem LK → o více než 20mmHg slabší TK v inspiriu
9. Nový šelest na srdci
10. Krepitus

6 Život ohrožujících příčin

1. **ACS**
2. **PE**
3. **Disekce aorty**
4. **Tenzní PNO**
5. **Tamponáda srdeční**
6. **Ruptura/Perforace jícnu**

Etiologie bolestí na hrudi + charakteristická známka v KO + Charakteristická paraklinická známka

https://next.amboss.com/us/article/eo0xaS#L7f3e632b8eb095378d543fe5d62ce614 – všechny příčiny + nálezy

1. Kardiovaskulární

1. **ACS (STEMI, NSTEMI, AP nestabilní) +** retrosternální bolest s iradiací do LHK, krku, čelisti **+ ↑Troponin**
2. **PE** + **pleuritická bolest**, **dušnost, kašel,** hemoptýza, **otok DK** + **↑D-dimerů, CTA** či **V/Q scinti** či TTE
3. **Disekce aorty + krutá náhlá bolest** s propagací mezi lopatky**, asymetrický TK** na HKK **+ CTA**
4. **Perikarditida** potažmo **tamponáda srdeční + pleuritická bolest, perikardiální třecí šelest** + ↑CRP a leu, **difuzní ST elevace,** TTE výpotek
5. **AP stabilní + retrosternální bolest při námaze, která vklidu ustupuje + ↓Troponin**
6. Ao stenóza
7. Plicní hypertenze
8. Myokarditida

2. Plicní

1. **PNO + unilat. bolest, dušnost, kašel, neslyšné dýchání a bubínkový poklep** + u tenzního PNO ↓TK, ↑TF **+ RTG**
2. **Pneumonie** (či pleuropneumonie) **+ horečka, kašel, dušnost, chrůpky,** (↓SpO_2) **+ RTG, ↑CRP, leu**
3. **Pleuritida + unilat. pleurální bolest, dušnost, suchý kašel, pleurální třecí šelest + RTG**
4. **(Tracheobronchitida), Exacerbace CHOPN, Exacerbace AB + dušnost, spastické f. + ↓PEF,** obraz RI (↓O_2, pH,↑CO_2)
5. **Bronchogenní ca, (tu mediastina) +** kašel, hemoptýza, recidivující pneumonie **+ RTG/CT KL** + PET, bronchoskopie
6. **Mediastinitda** + **horečka, podkožní emfyzém** (když perforace jícnu) **+ RTG**

3. GIT

1. Perforace jícnu + trias: bolest, zvracení, podkožní emfyzém + RTG (vzduch v mediastinu), **RTG polykacího aktu?**

2. GERD a erozivní esophagitida + pyróza, kašel**, dysfagie až odynofagie + jícnová pH metrie, endoskopie**

3. Mallory-Weiss sy + hemateméza + endoskopie

4. Jícnová dysmotilita (spasmus)

5. Vřed žaludku + spíše bolest v epigastriu

6. Akutní pankretitida + spíše bolest v epigastriu/mezogastriu + ↑lipázy, ↑amylázy, CT

4. Příčiny hrudní stěny

1. Tietzův sy = bolestivé zduření sternokostálních chrupavek + palpačně hmatné (na rozdíl od kostochondritis) ← NSA

2. Kostochondritida

3. Herpes zoster

4. Vertebrogenní potíže

5. Křeče interkostálních svalů = fční bolest

6. Záněty a nádory prsu

5. Psychické příčiny

1. Neurocirkulační astenie

Dif. dg. postup – ve zkratce

https://www.wikiskripta.eu/w/Diferenci%C3%A1ln%C3%AD_diagnostika_bolest%C3%AD_na_hrudi/PGS_(VPL)#Nej.C4.8Dast.C4.9Bj.C5.A1.C3.AD_p.C5.99.C3.AD.C4.8Diny_bolest.C3.AD_na_hrudi – dlouhá verze

1. Zaměřím se na vyloučení život ohrožujících příčin – pro ně svědčí **Red flags!**

2. Podrobná anamnéza, fyzikální vyš.

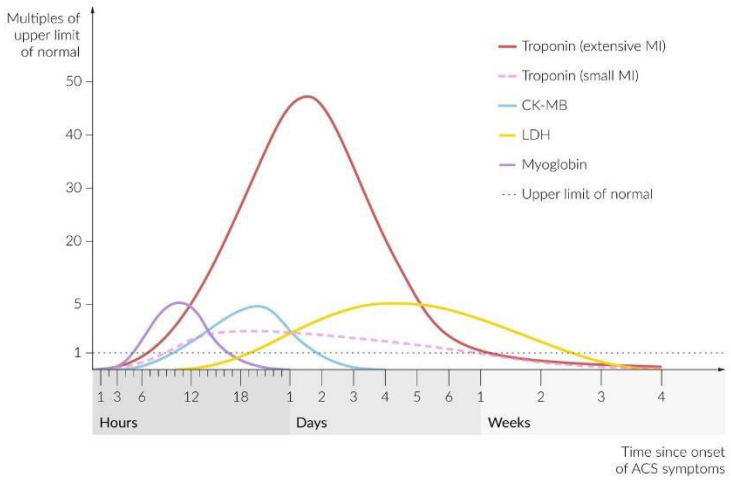
3. Laboratoř KO+diff. + biochemie (CRP, prokalcitonin) + tropnin, (D-dimery, NT-proBNP) + hemokultury + mikrob. vyš.

4. EKG vždy

5. RTG, CT, CTA, TTE, V/Q scinti, endoskopie

Důležité vědět

u AIM: ↑Myoglobin za **90 – 120 min**, ↑CK-MB za **2 – 4 h**, ↑Troponin I/T za **3 – 5 h** (normální hladiny za 7 – 10 dní)



↑Troponin I/T: **perikarditida, PE, renální insuficience** (hl. Troponin T), **rhabdomyolýza**, kritické stavy, hypothyreóza

180. Dif. dg. změn na EKG

Obecný úvod

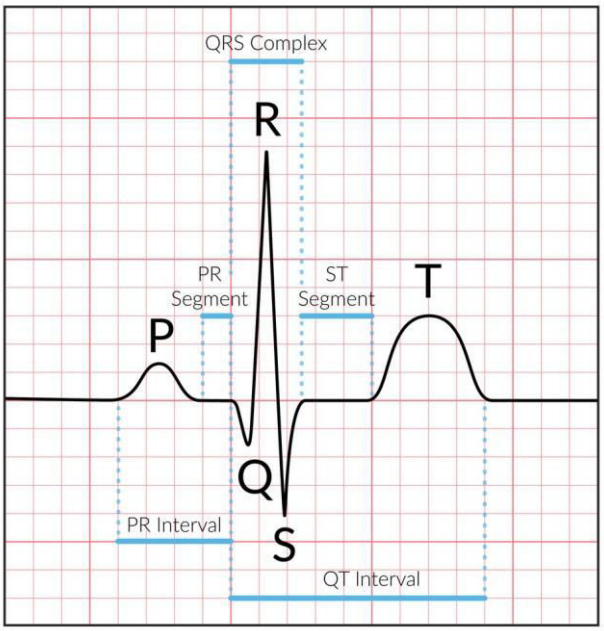
EKG je 1 ze základních neinvazivních vyš. metod v kardiologii. Principem je snímání el. srdeční aktivity, která se zapíše v podobě EKG záznamu.
Celá řada srdečních patologií se více či méně specificky projeví změnami na EKG.

Fyziologie

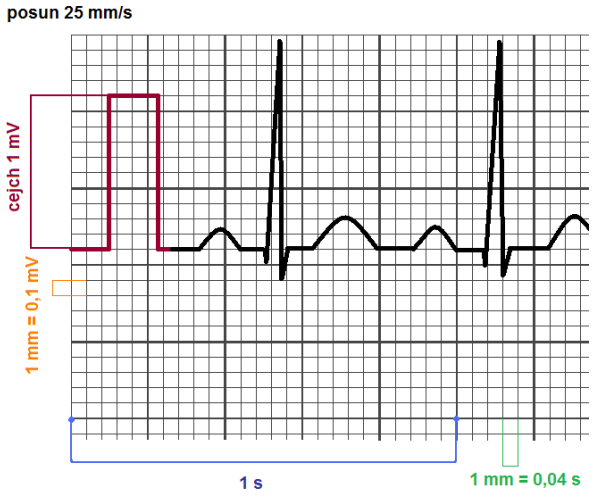
P vlna = depolarizace síní (normálně vychází z SA uzlu)
PQ (PR) interval = čas od vzniku impulzu v SA uzlu do začátku depolarizace komor = **0,12 – 0,2 s (120 – 200 ms)**
QRS komplex = depolarizace komor = **0,08 – 0,12 s (80 – 120 ms)**
ST segment = čas od konce depolarizace po začátek repolarizace komor
T vlna = repolarizace komor
QT interval = čas od začátku depolarizace po konec repolarizace → délka se odvíjí od TF → **QTc interval (po přepočtu na standardní TF) = 0,35 – 0,45 s (350 – 450 ms)**

AS = pravidelná = kmity R-R jsou od sebe **stejně vzdáleny**
Rytmus = sinusový = **je přítomna fyziologická P vlna**
El. osa srdeční = -30° až +120°

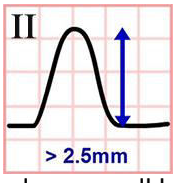
segmenty = úseky od konce do začátku (jsou kratší)
intervaly = od začátku do konce (jsou delší)



1 mm na ose ***y*** roven 0,1 mV.
Při posunu 25 mm/s je 1 mm na ose ***x*** roven 0,04 s

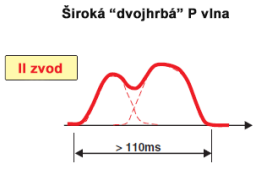


1. P vlna

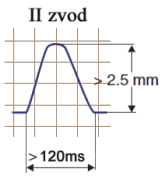


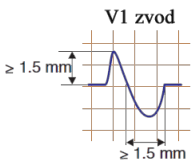
a) P-pulmonale – hypertrofie PS
= P vlna > 2,5 mm ve svodu **II** a **> 1,5 mm** ve svodu **V1**
příčiny: **Chronické cor pulmonale** (hypertrofie pravého srdce na podkladě **plicního onemocnění (CHOPN, chronická mikroembolizace)** s prekapilární plicní hypertenzí), **TriS, TriR, myxom PS**

b) P-mitrale – hypertrofie a/nebo dilatace LS
= široká dvouvrcholová vlna P
příčiny: **MiS, MiR, myxom LS**



c) P-biatriale = P-cardiale – bilaterální zvětšení síní
= P-pulmonale + P-mitrale
příčiny: **chronické LSS, myxom**





d) Negativní P-vlna

= síně se neaktivují z SA uzlu, nýbrž např. z horní části AV uzlu = horní junkční rytmus

e) Flutter síní

= chybí vlna P, jsou tam flutterové vlny (jako zuby pily) s frekvencí cca 240 – 340/min + pravidelné QRS!

f) FiS (NEJČASTĚJŠÍ ARYTMIE!!!)

= fibrilační vlnky F s frekvencí 350 – 600/min + nepravidelné QRS!

2. Hypertrofie komor

a) Hypertrofie PK

- pro dg. je hlavní **ECHO**, ale může na to upozornit např. **deviace osy srdeční doprava > +120°, vysoký kmit R ve V1 a naopak hluboký kmit S ve V5** a **V6 + RBBB**

příčina: **hypertrofie LK,** plicní hypertenze (např. PAH, CHOPN), PE

b) Hypertrofie LK

- pro dg. je hlavní **ECHO**, ale má-li P **Sokolowův-Lyonův index**: **R (v_6 či v_5) + S (v_1 či v_2) ≥ 35mm** je vysoká pravděpodobnost, že má hypertrofii LK (naopak to neplatí = spousta P s hypertrofií LK má normální EKG) **+ LBBB**

příčiny: **AH, AoS**

3. PQ interval (0,12 – 0,2 s)

a) prodloužený = AV blok I. st.

b) postupně se prodlužuje a pak vypadne = AV blok II. st. typ Weckenbach

c) PQ interval je furt stejný, ale po vlně P random nepřijde QRS komplex = AV blok II. st. typ Mobitz II

d) EKG disociace síní a komor = AV blok III. st.

e) zkrácený PQ interval

= preexcitace (δ vlna), sinusová tachykardie, junkční rytmus

4. QRS komplex (0,08 – 0,12 s)

a) úzký = do 0,08

znamená, že: vzruch se šíří **převodním systémem na komory** a že **převod na komory je normální**

b) široký QRS

= převod na komory je porušený nebo **vzruch dokonce vzniká v komoře** (př. KES)

1. kompletní RBBB = „M“ (rSR’ = tzn. to 2. zaječí ucho je větší) ve V1 a qRs ve V6

příčiny: hypertrofie PK (PE, Cor pulmonale), **ICHS, KMP**, **fyziologicky**

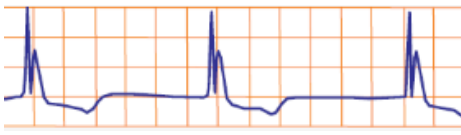
2. kompletní LBBB = „M“ ve V6 (takový fakt rozštěpený QRS) a „W“ ve V1 (taky rozštěpený) + **negativní T ve V1** a **aVL**

příčiny: hypertrofie LK, ICHS, KMP, AoS, hyperK$^+$, intoxikace digoxinem

3. KES

4. hyperK$^+$

5. Stimulovaný rytmus = Pacemaker



6. Hypotermie = **bradykardie** + **Osbornova vlna (J vlna) (= úzká hrotnatá vlna za QRS)**

7. WPW sy

8. Komorové tachyarytmie (monomorfní KT, polymorfní – typu Torsade de Pointes, FiK)

9. Brugada sy = **STE** ve **V1 a V2** + pseudo**RBBB** (tj. obraz RBBB na EKG, ale vzniklý z jiné příčiny než-li z blokády pravého Tawarova raménka)

10. TCA

c) vysoký

hypertrofie LK = S(V1/2) + R(V5/6) ≥ 35mm

d) nízký

QRS amplituda v končetinových svodech < 5mm

nebo

QRS amplituda v hrudních svodech < 10mm

1. Výpotek – periakrdiální, pleurální

2. Tuk
3. Vzduch – emfyzém, PNO
4. Myxedém
5. ↓Viabilního myokardu - po AIM, dilatační KMP (v pokročilých stádiích)

5. ST segment (fyziologicky v izoelektické linii)

fyziologicky: **v končetinových svodech** max. o 0,1mV (1 malý čtvereček) **nad**
v hrudních svodech max. o 0,2mV (2 malé čtverečky) **nad**

patologicky: 2 a více čtverečku nad v končetinových svodech
3 a více nad v hrudních svodech **+ vždy min. ve 2 sousedních svodech**
ST deprese o více jak 0,5 čtverečku (prostě ST deprese je takřka vždy patol.)

a) ST elevace = STEMI (MÉNĚ ČASTÉ)

= **subepikardiální ischemie** → **za 20 min** vznikne **subepikardiální nekróza** → **za 4 – 9 h** vznikne **transmurální nekróza** (**subepikardiální ischemie je MÉNĚ ČASTÁ**, protože myokard pod epikardem je lépe prokrvený než myokard nad endokardem)

příčiny: **1. Akutní STEMI** či **Prinzmetalova AP** → konvexní či horizontální ST elevace (nikdy konkávní)
2. Perikarditida → vždy konkávní ST elevace (bývají difuzně ve všech svodech)

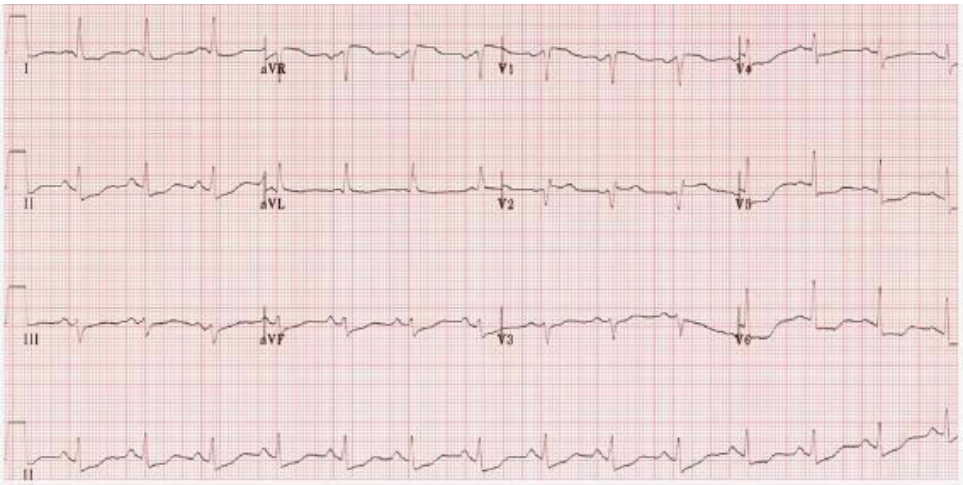
Algoritmus Perikarditída vs. STEMI
- **1. Sú prítomné ST depresie okrem (aVR a V1)?**
  - **Áno** (pacient má **STEMI**)
- **2. Sú ST elevácie horizontálne, alebo konvexné?**
  - **Áno** (pacient má **STEMI**)
- **3. Je ST elevácia III > II?**
  - **Áno** (pacient má **STEMI**)
- **4.** Neplatí nič. **Sú prítomné PQ depresie vo viacerých zvodoch okrem (aVR a V1)**
  - **Áno** (pacient má **perikarditídu**)

3. HyperK$^+$
4. Akutní myokarditida, kontuze srdce, Pankreatitida, PNO, Benigní předčasná repolarizace

b) ST deprese (ČASTĚJŠÍ)

= „pouze“ **subendokardiální ischemie (ČASTĚJŠÍ)** → za 20 min subendokardiální nekróza → **ne**vznikne ~~transmurální nekróza~~

příčiny: **1. ACS = nonSTEMI** či **Nestabilní AP** či **reciproční změny při STEMI**
2. Intoxikace Digoxinem → miskovité **ST deprese + ploché až inverzní T + bigeminické KES**
3. HypoK$^+$
4. RBBB, LBBB, Hypertrofie PK, Hypertrofie LK, Stimulovaný rytmus

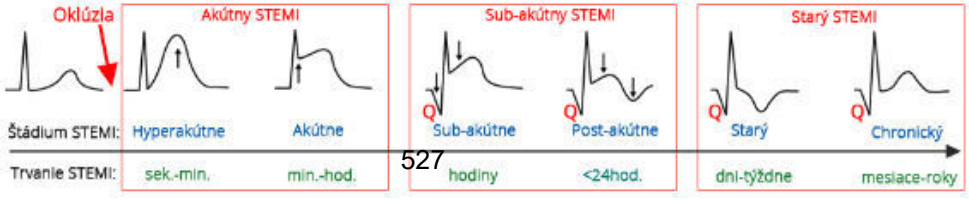


Nestabilná angina pectoris
- Sínusový rytmus
- **ST depresie** (I, II, V5-V6)
- Naznačené ST elevácie V1-V2
  - Pacientovi by sme mali naložiť pravostranné EKG zvody (V4R)
  - Pre **podozrenie** na infarkt pravej komory
- Pacient mal cca **10min. stenokardie** a troponín **mal neskôr v norme**
  - ST depresie nemal na starších EKG záznamoch
- Ide o **nestabilnú anginu pectoris**
- Keby mal pacient **neskôr zvýšený troponín bez ST elevácii**
  - Tak ide o **NSTEMI infarkt**

6. Q-kmit

patologicky: je **širší** (> 1 čtvereček) a **hlubší** (> 3 čtverečky) či **víc jak ¼ R kmitu**

příčiny: **transmurální nekróza** - tzn. **patologické Q** (u STEMI za 6 – 8 h)**:**
není (jen raritně) u ~~**nonSTEMI**~~,
STE + **není** ~~**patologické Q**~~ = obraz **akutního STEMI** (minuty až hodiny)
STE + **je patologické Q** = obraz **subakutního STEMI** (hodiny až dny; nejčastěji za 9 hod)
není ~~**STE**~~ + **je patologické Q** = obraz **starého STEMI** (> 1 týden až doživotně)



- zároveň to nechápu, protože 50 % STEMI má patologické Q v 1. hodině.
- pozor! Je-li tepna zprůchodněna včas, patologické Q nevznikne → v propouštěcí zprávě je pak uvedeno, že P prodělal STEMI Q-infarkt či STEMI non-Q infarkt
- to Q po dnech až týdnech od infarktu odráží jizvu, protože během dnů až týdnů tam cestují fibroblasty

Myokarditida
Kontuze srdce
... mnoho dalších

7. QTc interval (0,35 – 0,45 s) = QT interval korigovaný na TF 60/min

a) Prodloužený

→ může progredovat do **Torsade de Pointes** (ta často spontánně končí, ale taky může přejít do FiK!)

1. HypoK^{+}, HypoMg^{2+}, HypoCa^{2+}, HypoTermie
2. Léky: Makrolidy, sevofluran, SSRI, amiodaron, stolalol
3. Sy dlouhého QTc

b) Zkrácený

→ může progredovat do **FiK**

1. HyperCa^{2+}
2. Digoxin
3. Sy krátkého QT

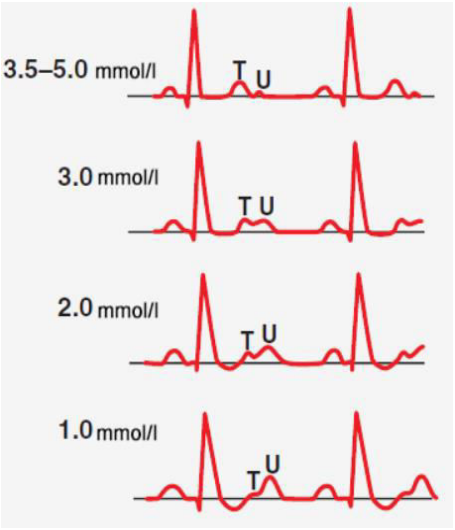
HypoK^{+}

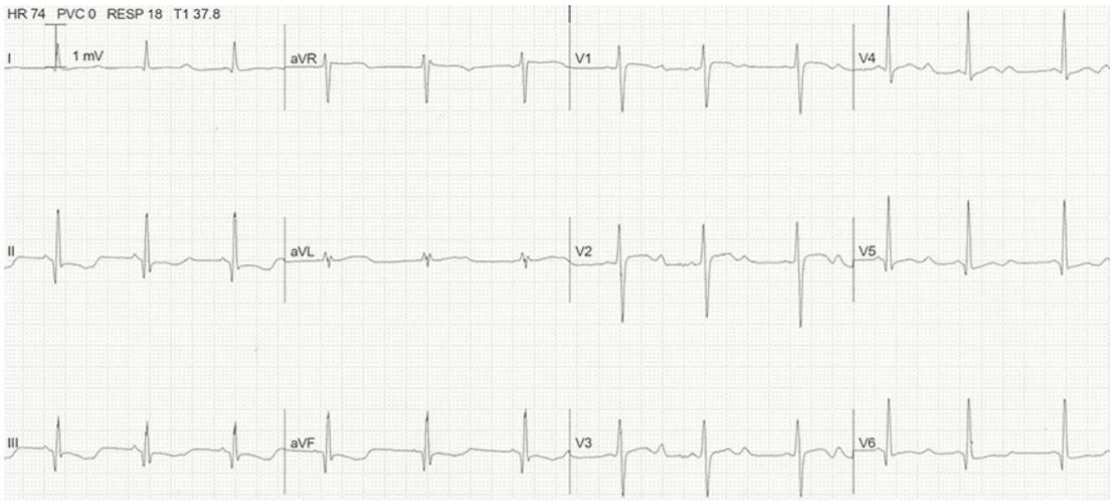
Klinický obraz

asymptomatická → **únava** a **slabost**, **zácpa**, **nauzea** a **vomitus** → **EKG změny**:

1. oploštění vlny T → až inverze
2. přítomnost vlny U (až větší než T)
3. ST deprese
4. prodloužení QTc
5. prodloužení PQ

→ **arytmie** (SVT tachyarytmie, SVT ES i KES, Komorovové arytmie) + **rhabdomyolýza** + **vzestupná paralýza až RI**





Hypokaliémia (1,9 mmol/l)

- **ST depresie** (II, III, aVF)
- **Negatívne T vlny** (II, III, aVF)
- **U vlny** (II, III, aVF, V1-6)
  - U vlny vo zvodoch V1 - V6 vyzerajú ako P vlny
- **Predĺžený QT (QU) interval** (> 0,44s)
  - Hrozí malígna komorová arytmia Torsades de Pointes

Terapie

- **lehčí hypoK^{+}** řešíme **pomaleji** → **7,5% KCl p.o.**
- **EKG abnormality** či **RI** řešíme **razantně** max. o 20mmol/l za hod. → **7,5% KCl i.v. do CŽK lineárním dávkovačem +**

monitoring EKG
+ kalium šetřící diuretika **amilorid, spironolakton, eplerenon**

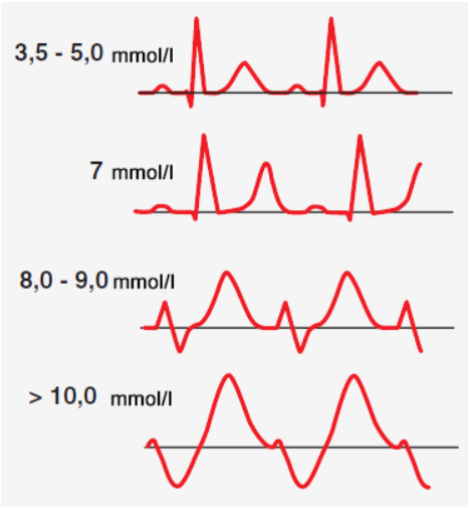
HyperK$^+$

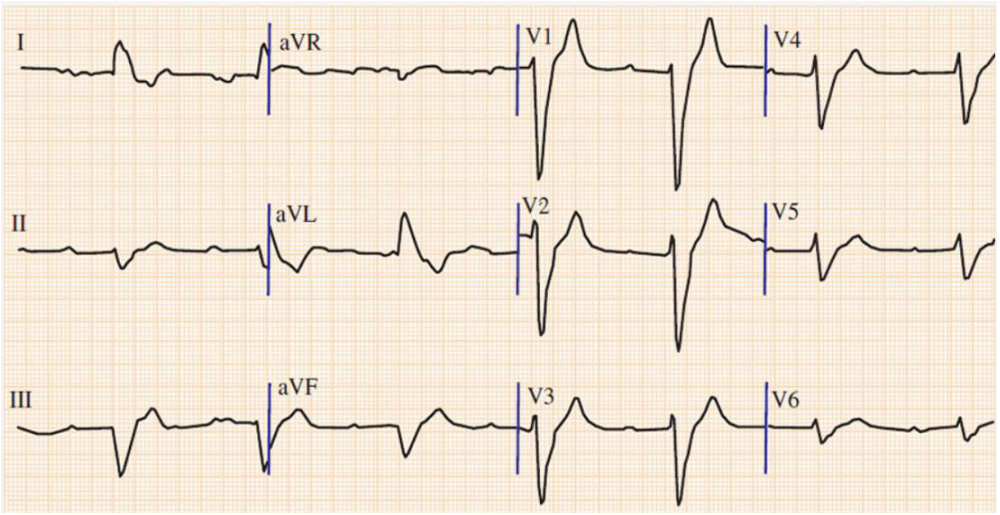
Klinický obraz

asymptomatická → **slabost a únava, parestezie, paralýza** až **kvadruplegie** →

EKG změny:
1. **hrotnaté T („Eifellovka“)**
2. **Rozšíření QRS**
3. **Prodloužení PQ (= AV blok I. st.)**
4. **oploštění až vymizení P**

arytmie (od AV blokád přes **raménkové blokády** až po **FiK** či **Asystolii**)





- na hyperK+ pomýšlet u každého EKG, kde vlny T převyšují kmit R!

Terapie – UMĚT

0. Vysadit hyperK$^+$ léky (iACE, sartany, amilorid, spironolakton, eplerenon, KCl, NSA, BB)
1. Kalcium glukonát či **Kalcium chlorid** **pro rychlou ochranu myokardu před arytmiemi** (nikoliv pro snížení K+)
Léky snižující kalémii, nikoliv celkovou hladinu K+
2. INZ + Glc **15 j. Actrapidu ve 100ml 20% Glc**
(3. salbutamol inh. / terbutalin i.v.) **Moc se to nevyužívá. Př. u oligurického P** (vyhneme se inf.) do **dostupnosti dialýzy**
(4. Alkalizace 8,4% $NaHCO_3^-$) **Jen u acidózy s hypovolémií!**
Léky snižující i celkovou hladinu K$^+$
5. Furosemid i.v.
6. Dialýza **Hl. u oligoanurických P** (P s CHRS)
7. Prsykyřice **Vážou K+ ve střevě**

181. Dif. dg. leukocytózy a leukopenie

Normální hodnoty

Leukocyty: **4 – 11** x 10^9/l posun doleva: **> 4 % tyčí**

neutrofily: **50 – 70 %** **1,5 – 7** x 10^9/l
lymfocyty: **20 – 35 %** **1 – 5** x 10^9/l
eozinofily: **1 – 3 %**
monocyty: **1 – 6 %**

Základní fce leukocytů

a) GRANULOCYTY
Neutrofily: fagocytóza, ničení ECT bakterií, odumřelé vytváří hnis
Eozinofily: likvidace parazitů, účast na alergické reakci
Bazofily: uvolňují histamin – účast na alergické reakci
b) AGRANULOCYTY
Lymfocyty: specifická imunitní odpověď proti konkrétnímu Ag, tvorba Ab (u B-ly),
Monocyty: = prekurzory makrofágů → fagocytóza bakterií a odumřelých bb.

vývoj: myeloblast -> promyelocyt -> myelocyt -> metamyelocyt -> tyč → neutrofilní segment

- posuzuj tu leukocytózu současně s počtem ery (s Hb) a trombocyty

Leukocytóza

= **leukocyty > 11** x 10^9/l
Fyziologický vzestup: namáhavá práce, psychické rozrušení a stres, při bolesti, v horku
Leukemoidní reakce = extrémní forma leukocytózy (**desítky x 10^9/l** – např. 30 x 10^9/l + **výrazný posun doleva** = metamyelocyty, myelocyty až blasty) – tzn je to stav připomínající leukémii:

1. **leukémie** → typickým nálezem u akutních leukémií ***hiatus laecemicus***
2. **infekce (sepse, endokarditidy, miliární TBC)**
3. **vysoké dávky KS**
4. **těžké intoxikace, krvácení**
5. **generalizované nádory**

→ pro dif. dg. může být užitečné **stanovení ALP v neutrofilech** – u leukémie je ↓, u jiných příčin je normální/↑ → při pochybnostech je nezbytná **aspirace KD** (u leukémie – infiltrace KD blasty, u jiných příčin – hypercelularita, ale normálně strukturovaná dřeňová tvorba)

Dělení leukocytóz dle diferenciálního rozpočtu

A) Neutrofilie: neutrofily > 7 x 10^9/l
1. Akutní bakteriální infekce – hl. pyogenní infekce
2. Lymfoproliferace (HL, NHL)
3. Myeloproliferace (AML ← zmnožení blastů v perif. krvi **+** CML ← leu dozrávají – je zde leukocytóza s posunem doleva + **Ph-negativní chronické myeloproliferace:** PMF **(erytro-leukemoidní KO)**, ET, PV) – TOTO RADĚJI PŘEKONTROLOVAT!
4. Stresové stavy = bolest, úraz, OP, krvácení (důležité je hodnotit dynamiku → progreduje-li leu po OP – asi infekt!)
5. Polékově = KS, G-CSF, GM-CSF, adrenalin, lithium
6. Vaskulitidy
7. Diabetická ketoacidóza
8. Kolagenózy
9. GN
10. Generalizované nádory (meta do KD)
11. Nekrózy (AIM, popáleniny)

B) Lymfocytóza: lymfocyty > 5 x 10^9/l
1. Virové infekce: **virové hepatitidy, virové pneumonie, HSV, HIV, infekční mononukleóza**
2. CLL **2 podmínky:** **1. absolutní lymfocytóza ≥ 5 x 10^9/l** po dobu **alespoň 3 měsíců**

2. imunofenotypizace krve: **CD5+, CD19+, CD23+** (typicky bývá ještě CD20+)

3. ALL, leukemizované NHL, Waldenströmova makroglobulinémie

3. Chronické infekce – třeba TBC

4. Hyperkortikalizmus, hypertyreóza

5. UC

C) Monocytóza: monocyty > 0,8 x 10^9/l nebo **> 10 %**

1. Infekční mononukleóza EBV (+ nález atypických lymfocytů = T-ly s velkým jádrem), ale i obecně u **infekcí (hl. virových)**

2. Parazitární a protozoární infekce

3. Lymfomy, monocytová leukémie

4. Crohnova choroba

C) Eozinofilie: eozinofily > 0,6 x 10^9/l nebo **> 10 %**

1. Alergická onemocnění a alergické reakce – AB, urtikarie, poléková alergie, alergická rhinitida aj.

2. Parazitární infekce

3. Hodgkinův lymfom

4. Eozinofilní granulomatóza s polyangitidou (Sy Churga-Straussové)

5. Kožní choroby (urtikarie, pemfigus)

D) Bazofilie: bazofily > 0,1 x 10^9/l nebo **> 1 %**

1. leukémie a myeloproliferativní choroby

Leukopenie

= **leukocyty < 4** x 10^9/l

příčiny: **vrozené a získané poruchy KD: 1. transplantace KD**
2. ChT a RT a polékově
3. ID
4. AIO
5. deficit B12 a kys. listové
6. MDS, PMF (pokročilá stádia)

- opět i leukopenii hodnotím v kontextu s tormbocyty a ery – něco jiného je izolovaná leukopenie a něco jiného je pancytopenie

Dělení leukopenií dle diferenciálního rozpočtu

A) Neutropenie: neutrofily < 1,5 x 10^9/l
Klinicky závažná neutropenie < 1,0 x 10^9/l
Agranulocytóza < 0,5 x 10^9/l → **ohrožení na životě → febrilní neutropenie**
Výrazná agranulocytóza < 0,2 x 10^9/l

Klinický obraz: časté infekce, hnisavé kožní afekce, slizniční ulcerace v DÚ, schvácenost, sepse, pneumonie

příčiny:
1. Virové infekce = parainfekčně
2. Aplastická anémie – hepatitidy, EBV, RT, ChT, chloramfenkol
3. Imunosupresiva (MTX) a jiné léky (ChT, ATB, tyreostatika, psychofarmaka)
4. Ozáření KD
5. Deficit vit. B12
5. Lymfatická a monocytová leukémie

vrozené neutropenie: retikulární dysgeneze, Kostmannův sy, cyklická neutropenie
získané neutropenie: **AI novorozenecká neutropenie, Chronická benigní neutropenie**

B) Lymfocytopenie: lymfocyty < 1 x 10^9/l

1. AIDS

2. Výše zmíněné – aplastická anémie, imunosupresiva a léky, ozáření KD
3. Hodgkinův lymfom – u pokročilých forem je **leukocytóza s lymfopenií** + anémie + někdy eozinofilie

- obecně ty hodnoty se liší v různých zdrojích, takže lze použít formulaci „nad/pod referenčními hodnotami pro daný věk“

182. Diferenciální diagnostika anémie

Definice

Anémie je definována jako **snížení konc. Hb pod 135 g/l u muže** a **pod 120 g/l u ženy** při normovolémii

Obecná charakteristika

- celosvětově nejčastější i v ČR nejčastější je **sideropenická anémie** (ot. 4C)
- 2. nejčastější anémií u nás a nejčastější anémií hospitalizovaných P je **anémie chronických chorob** (ot. 2C)

Důležité laboratorní parametry

1. Feritin = zásobní bílkovina (hl. v játrech, slezině, KD, střevní sliznici) obsahující Fe (další zásobní bílk. je **hemosiderin**)
- hladina feritinu v séru odráží **tkáňové zásoby železa**
- feritin patří mezi **pozitivní reaktanty akutní fáze** (= zánět → vzestup)
- hodnota klesá dříve, než roste hladina transferinu

2. Transferin = transportní bílkovina pro transport Fe z plazmy do tkání
- **hladina** transferinu v séru **stoupá** při **nedostatku Fe** (KD volá „přines mi železo“) (ale při hypoproteinémii, hladina transferinu nevzroste!)
- **saturace** transferinu železem v séru **klesá** při **nedostatku Fe**
- feritin patří mezi **negativní reaktanty akutní fáze** (= zánět → mírný pokles)

3. Hepcidin = degraduje feroportin na bazolaterální memb. enterocytů)
- hladina hepcidinu **stoupá při zánětech** (Fe je důležité pro růst bakterií i nádorových bb.) – proto při zánětech nemá smysl dávat Fe p.o.!
- hladina hepcidinu klesá při zvýšení erytropoézy (aby se dostávalo víc Fe do krve), klesá při anémiích (a tedy asi i při nedostatku Fe)

(**4. Haptoglobin** = vytváří s Hb komplex, který (na rozdíl od samotného Hb) neprochází do moči)
- hladina haptoglobinu u intravaskulárních hemolytických anemií klesá, protože komplex Haptoglobin-Hb má krátký poločas a současně syntéza haptoglobinu v játrech je pomalá
- pokles koncentrace haptoglobinu značí recentně proběhlou intravaskulární hemolytickou anémii

Klinický obraz anémie

- anemický sy: bledá kůže/sliznice/spojvky, chladná kůže, ↑únava a ↓fyz. výkonnost, námahová dušnost, námahová až klidová tachykardie, palpitace, hyperkinetická cirkulace (hypoxie → vazodilatace → srdce to kompenzuje ↑SV)
- sideropenická: **CNS** (hučení v uších, cefalea, podrážděnost, nesoustředěnost), **defekty sliznic** (pálení jazyka, angulární stomatitis = „koutky“), **defekty adnex** (lomivé nehty, šedivění vlasů), **↑náchylnost k infekcím**
- anémie chronických chorob: projevy zákl. choroby (chron. záněty, infekce, nádory, HOK malignity, hepatopatie)
- anémie z nedostatku B_{12} a kys. listové: (projevy gastritidy typu A) (většinou asymptomatické, mírná bolest, nauzea, vomitus + ↑riziko VCHGD a Ca), **CNS projevy** (neprospívání, zpomalený PMV, třes, chorea, parestezie, ataxie, hyporeflexie psychóza,), **pancytopenie** (u těžkého deficitu)

Klasifikace anémií

Dle morfologie

MIKROCYTÁRNÍ mnemotechnická pomůcka **„IRON LAST“**

IRON deficiency (sideropenická), **L**ead poisoning (otrava olovem), **A**nemia of chronic disease (pozdní fáze), **S**ideroblastic (dědičná či získaná porucha metabolismu hemu s kumulací Fe v mitochondriích – v KD jsou **prstenčité sideroblasty),** **T**halasemie

NORMOCYTÁRNÍ

akutní ztráta krve, aplastická anémie, **anémie u CKD,** časná fáze **anémie chron. chorob i sideropenické,** diluční (diluční v těhotenství)
Hemolytické: **membranopatie** (hereditární sferocytosa, paroxyzmální noční hemoglobinurie), **enzymopatie** (def. pyruvát-kinázy, G6PD), **hemoglobinopatie** (srpkovitá anemie)

MAKROCYTÁRNÍ

a) megaloblastové: def. vit. B12 a **kys. list., poléková** (př. MTX, azathioprin, trimetoprim), Fanconiho anemie
b) nemegaloblastové (tvorba DNA není narušena): chor. jater, MDS, MM, Diamond-Blackfan, Hypothyreosa

Dle obsahu Hb

Hypochromní vs. **Normochromní** vs. **Hyperchromní**

Dle etiologie

A) ze snížené tvorby **B) ze zvýšených ztrát**

Diferenciálně diagnostický postup

1) ANAMNÉZA:

NO – příznaky, výskyt krvácení (epistaxe, menoragie), prodělané infekce, žloutenka,
Rasa – u černé rasy s ikterem vždy pomýšlet na **srpkovitou anémii**
OA – **chronická onemocnění** (záněty, nádory, infekce, CKD), složení potravy (**vegani** – megaloblastová)
FA – myelotoxické léky – azathioprin, MTX
PA – otrava olovem
RA – výskyt anémie nebo ikteru v rodině (např. dědičné hemolytické anémie)

2) FYZIKÁLNÍ VYŠ.

- známky anémie
- známky ikteru
- známky infektu
- známky jiného celkového onemocnění (jater, ledvin, ŠŽ)
- splenomegalie = typická pro extravaskulární hemolytické anémie a pro anémie u HOK malignit

3) LABORATOŘ:

KO + diff. + retikulocyty – konc. Hb. a MCV a MCH, retikulocytóza (bývá u hemolytických anémií), vyloučení leukémií, známky infekce (leukocytóza)

krevní nátěr:
srpkovité ery – srpkovitá anémie
sférocyty a **eliptocyty** – hereditární sférocytóza a eliptocytóza
schistocyty – DIC, HUS, TTP
akantocyty – onemocnění jater a ledvin
terčovité ery – nedostatek Fe, hemoglobinopatie, stp. splenektomii, talasémie

laboratoř:
Fe, TIBC, feritin, sTRF R, saturace transferinu – pro odlišení sideropenické/chron. ch.
vit. B_{12} a **kys. listová** – pro vyloučení megaloblastové anémie
protilátky proti parietálním bb. a **proti IF** – pro vyloučení perniciózní anémie

hemolytické anémie: **↑LD** + **↑celk.** a **nekonjug. bilirubin**
a) intravaskulární: ↓Fe, ↓haptoglobinu, hemoglobinurie a hemosiderinurie
b) extravaskulární: není výše uvedené (Fe a globin se reutilizuje), často splenomeg.
a) korpuskulární: negativní Coombsův test
b) extrakorpuskulární (autoimunitní): pozitivní Coombsův test

test na OK – krvácení ve stolici
moč na sediment – hematurie a hemoglobinurie (popř. proteinurie)

Další laboratoř: CRP, JT, urea a kreatinin

molekulárně-genetická vyš.

1. Sideropenická (viz 4C) mikrocytární hypochromní + ↓Fe, ↓ferritin, ↑sTRF R, ↓saturace TRF, ↑TIBC

2. Chronických ch. (2C): zprvu normocytární normochromní později mikrocytární hypochromní + ↓Fe, ↑feritin, N sTRF R, N saturace TRF, ↑TIBC

3. Megaloblastová anémie

4. Hereditární sférocytóza → normocytární normochromní anémie + retikulocytóza + **sférocyty** + ↑LD, ↑bilirubin + **ELFO membránových bílk. ery**

5. Hemoglobinopatie

a) β-talasémie → mikrocytární hypochromní anémie + retikulocytóza + terčovité ery + ↑LD, ↑bilirubin, ↑Fe, ↑ferritin, ELFO Hb: HbA_2 a HbF, **molekulárně-genetické vyš.**

b) α-talasémie → všechno stejné + **ELFO Hb: HbH!**, **molekulárně-genetické vyš.**

Tab. 16.7 – Diferenciální diagnóza nedostatku železa

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA NEDOSTATKU Fe					
	Fe	TIBC	satTRF	feritin	TRF receptor
Nedostatek železa	↓	↑	↓	↓	↑
Anémie při chronickém onemocnění	↓	↓	N	N	N
Talasemie	N či ↑	N či ↓	N či ↑	N či	↑

TIBC – total iron binding capacity (celková vazebná kapacita železa)

c) srpkovitá an. → anémie + retikulocytóza + **srpkovité ery** v krevním nátěru + **ELFO Hb: HbS!** + **molekulárně-genetické vyš.**

6. AIHA = extrakorpuskulární → stěžejní je **pozitivní Coombsův test!**

183. Dif. dg. kožních a slizničních změn u interních chorob

Obecný úvod

- celá řada interních onemocnění a zejména ta systémová se mohou projevit na kůži
- kožní projevy u interních onemocnění nazýváme 1 slovem: **„dermadromy“**
- znalost těchto kožních změn je důležitá protože mohou:
  1. **Být první příznak interního onemocnění** (pruritus u PBC)
  2. **Být patognomonické**
  3. **Mít terapeutický** a **prognostický význam**
  4. **Odrážet stav organismu** (př. herpes-zoster či mukokutánní kandidóza ← u ID)

- kožní projevy mohou být důsledkem interního onemocnění (př. u chorob jater či ledvin) a naopak primárně kožní onemocnění může postihnout vnitřní orgány (př. metastázy maligního melanomu)

Vyšetření kůže

- kůži hodnotíme **pohledem** a **pohmatem**

1. Teplota: **lokálně↑ = záněty, venostáza** (př. absces či erysipel u P s DM, **HŽT**)
lokálně↓ = ischemie (př. **akutní tepenný uzávěr DK**)

2. Vlhkost: **↑vlhkost** (př. **hyperthyreóza**, horečka)
↓vlhkost (př. **hypothyreóza** = myxedém, dehydratace)

3. Turgor: **↓turgor** ← zpomalená či chybějící úprava kožní řasy (**dehydratace**)

4. Barva:
ikterus flavinový = př. hemolytická anémie...
rubínový = virové, tox., polékové, AI hepatitidy, Wilsonova ch., HCC...
verdinový = cholelitiáza, PBC, PSC, tu pankreatu, adenoca žlučníku...
Bledá anémie, šok
Erytém erytém u horečky, PV a sekund. polyglobulie, porfyrie
Flush = záchvatovitý červenofialový erytém v obličeji a horní poloviny těla př. karcinoid, alergie
Cyanóza = nad 50 g/l deoxyHb v kapilární krvi a) centrální = CHOPN, RI, VSV s P-L zkratem
b) periferní = stagnační = PSS, Raynaudův sy
Nafialovělé strie Cushingův sy
Bílá: Bílé konečny prstů = Raynaudův f. = př. SLE, RA, Systémová sklerodermie, Dermatomyozitida, Kryoglobulinémie

5. Pigmentace: **difuzní hyperpigmentace** př. **hemochromatóza, porfyria cutanea tarda, PBC**
ložiskové hyperpigmentace: př. **Addisonova choroba** (rýhy ve dlani), **Peutz-Jeghersenův sy**

6. Krvácivé projevy: **petechie, sufuze** př. **trombocytopenie**
purpura: př. **ITP, TTP, Henoch-Schönleinova purpura**
hematomy př. **koagulopatie** (hemofilie, antikoagulancia, jaterní selhávání)

7. Cévní projevy: **pavoučkovité névy** př. jaterní cirhóza
teleangiektázie př. alkoholismus a jaterní cirhóza, m. Rendu-Osler-Weber, CREST sy

8. Trofické defekty: **dekubity** př. imobilní P
bércové vředy př. DM a chronická žilní insuficience

9. Pruritus: př. **cholestáza** (u PBC 1. příznak), **urémie, DM** (pruritus vulvae), **PV** (po koupeli),

9. Další: **Xantelasmata palpebrarum, šlachové xantomy** a **arcus senilis cornae** př. familiární hyperCH
Kalcifikace př. hyperPTH, sklerodermie
Uremic frost př. urémie

A) Metabolická onemocnění

1. DM

- kožní mykózy, stafylokokové pyodermie
- pruritus genitofemorální krajiny
- ***Necrobiosis lipidoica*** = **typicky na PŘEDNÍ STRANĚ BÉRCŮ, červenohnědá ložiska s lesklou atrofickou kůží uprostřed**
- **diabetické vředy**
- **gangrény prstů**

2. Porfyria cutanea tarda

- **hyperpigmentace solárních oblastí**
- **hypertrichóza**
- na hřbetech rukou lehce zranitelná kůže s puchýři

B) GIT onemocnění

1. Celiakie

Dermatitis herpetiformis Duhring **= drobné herpetiformní SILNÉ SVĚDIVÉ puchýřky** na extenzorových plochách končetin, trup, sakrum, lokty

2. IBD

aftózní stomatitida, erythema nodosum

C) Jaterní a biliární onemocnění

1. Pruritus a posthepatální ikterus = známka cholestázy – PBC, cholelitiáza, striktury, stenóza Vaterovy papily, tu pankreatu aj.

2. Jaterní cirhóza = palmární erytém, pavoučkovité névy, gynekomastie, teleangiektázie, krvácivé projevy, ikterus (až pozdní příznak)

D) Endokrinní onemocnění

1. Cushingova ch. a **Cushingův sy** = Trunkální obezita a tenké končetiny, měsícovitý obličej, nafialovělé strie v pase, atrofie kůže, hyperpigmentace, steroidní akné, hirsutismus, byčí šíje

2. Myxedém – hypothyreóza = bledá, chladná, suchá, šupinatá kůže + **nateklé ruce, obličej, víčka** + prořídlé vlasy, pubické a axilární ochlupení + **únava, slabost** + **zhrubělý hlas** + **zimumřivost, bradykardie, mělké pomalé dýchání**

3. Tyreotoxikóza – hyperthyreóza – pretibiální myxedém (vzácně), palmární erytém, teplá vlhká kůže, exoftalmus, edém víček

E) Revmatologická onemocnění

1. SLE – motýlovitý erytém ve tváři, solární diskoidní erytém, alopecie, Raxnaudův fenomén, Livedo reticularis, fotosenzitivita

2. Systémová sklerodermie = v **počátku Raynaudův f., později facies Sclerodermica**, **mikrostomie, sklerodaktylie, maskovitý obličej,**

F) Hematologická onemocnění

Hodgkinův lymfom (záchvatovité svědění hl. na DKK nereagující na antihistaminika), **všechny leukémie, Mycosis fungoides** (svědivé vystouplé červenohnědé plochy, později ulcerace, později ve tvaru klobouků hub), **plazmocytom** (amyloiodóza kůže)

https://www.solen.cz/pdfs/int/2005/05/06.pdf

file:///C:/Users/U%C5%BEivatel/Downloads/kozni-projevy-u-internich-chorob.pdf

184. Dif. dg. krvácení do dolní části trávicího traktu

Obecná charakteristika

Krvácení z dolní části GIT (20 – 30 % krvácení z GIT)
= krvácení **distálně od *lig. Treitzi* (= distálně duodeno-jejunálního ohbí)** = **jejunum, ileum** (do 10 % v tenkém střevě)**, colon, rectum, anus**

- manifestuje se: **enteroragií** (červená nenatrávená krev odcházející z konečníku s/bez stolice) **= z colon/rekta**
  - v 10 % je příčinou enteroragie masivní krvácení z horního GITu → takový P bude hemodynamicky nestabilní
  meléna (= černá dehtovitá mazlavá nasládle páchnoucí stolice) = hl. z **horního GIT**, méně z **tenkého střeva** či **pravého colon**
  sideropenická anémie = projev chronického krvácení
- obecně platí, že čím více je krev jen na povrchu stolice a je čerstvější → tím distálněji je zdroj krvácení
- krvácení může být od pouze **chronického pouze okultního** či s **intermitentní krví ve stolici** až po **akutní** (= do 3 dnů) **masivní život ohrožující s hemodynamickou odezvou**, ovšem tato situace je oproti krvácení z horního GIT méně častá. Navíc akutní krvácení se ve většině případů (v 85 %) spontánně zastaví.
- **kolonoskopie** je metodou volby jak v **dg.** tak v **T**

- od krvácení z dolního GITu je nutno odlišit užívání l. či potravin zabarvující stolici: **Fe, řepa, borůvky, čokoláda**

Epidemiologie

- většina P má **nad 60 let**
- častěji (tak jako u krvácení z horního GITu) jsou postiženi **muži**
- letalita **do 2 - 4 %** (oproti akutnímu krvácení z horního GITu, kde je letalita do **10 %**), recidiva **ve 25 %**

Příčiny

1. DIVERTIKULÓZA (40 % = nejčastější, nejčastější příčina masivního krvácení**)**

a) divertikulóza:	pouze přítomnost divertiklů, bez příznaku
a) nekomplikovaná divertikulární ch.:	často jen **meteorismus, nepravidelné stolice, bolesti v L hypogastriu**
b) nekomplikovaná divertikulitida:	**náhlé bolesti L hypogastria, porucha odchodu větrů a stolice, ↑TT**, až **známky lokálního peritoneálního dráždění** (u pravostranné těžko odlišíme od akutní appendicitidy)
c) komplikovaná divertikulitida:	(**masivní**) **krvácení,** absces, flegmóna, perforace, píštěle, purul. perit.

- většina krvácení se zastaví spontánně! Často recidivuje.

2. Angiodysplázie = angiektázie (20 %)
- na rozdíl od divertikulózy je většinou v colon ascendens
- většinou chronické krvácení
- dg. je obtížná, protože když zrovna P nekrvácí, tak to je špatně kolonoskopicky odhalitelné

3. IBD (UC (častěji krvavé průjmy), **m. Crohn** (méně často)**)**
- **krev** + **průjem**
- obvykle nezpůsobují život ohrožující krvácení

4. Hemeroidy, anální fisury (nejčastější příčina U P DO 40 LET! ale i častá příčina u starších**)**

5. Krvácení po polypektomii
= nejčastější komplikace kolonoskopie
- většinou nastává časně po zákroku, ale může nastat i po týdnu (proto anamnéza zda P prodělal kolonoskopii a kdy)

6. Tumory GIT (častá příčina **hypochromní anémie), krvácení z polypů**
- tu v L polovině tračníku se častěji projeví **enteroragií,** zatímco tu v P polovině tračníku se spíše projevují **sideropenií**
- pomýšlet na to u **staršího P, hubnutí, změna frekvence a charakteru stolice**

7. Infekční kolitida
- **krev** + **průjem**
Campylobacter, Shigella, Salmonela, E. coli (EHEC, EIEC?), ***Clostridium difficile***

8. Ischemická kolitida
- nejčastěji v oblasti lienální flexury na podkladě

9. Koagulopatie

10. Meckelův divertikl
Je nejčastější kongenitální anomálie GIT, vyskytuje se cca u 2–3 % populace.
Nachází se 20–60 cm (do 2 stop) od Bauhinské chlopně na antimezenteriální straně ilea.
Jedná se o pozůstatek embryonální tkáně ductus omphaloentericus jako **střevní výchlipka**.
KO: Většinou nepůsobí žádné obtíže a po celý život je asymptomatický. Může se projevit **krvácením** do tenkého střeva různého rozsahu (40 %) – **v 50 % obsahuje ektopickou žaludeční sliznici**, **střevní neprůchodností** (30 %) nebo zánětem ve formě **divertikulitidy** (20 %).

11. NSAID

12. Trauma, Aortorenální píštěl, *m. Dieulafoy* (= patologická submukózní arteriola), AV malformace, mezenterická ischemie, po OP, **postradiační,**

Dif. dg. postup

Při masivním krvácení:

0. Hemodynamická stabilizace P = krystaloidy, volumexpandéry, plazma, erymasa, noradrenalin a jiná vazopresorická podpora
- 200ml krve se neprojeví, 800ml ↓TK o 10 mmHg a ↑TF o 10/min, 1500ml šok

1. Anamnéza
Barva, počet, množství, konzistence stolice, meléna/enteroragie
poprvé/recidiva?
kolonoskopie v nedávné době? Možné krvácení po polypektomii
OA: **IBD, koagulopatie, ca kolorekta** či **jiný ca s RT v pánvi, jaterní cirhóza**
RA: FAP?
FA: **antikoagulancia, antiagregancia, železo**

2. Fyzikální vyš. břicha, aspekce anální krajiny, per rectum

3. RTG břicha

4a CAVE! U hemodynamicky nestabilního P začínám GASTRODUODENOSKOPIÍ!!!

4b Kolonoskopie → nezjistíme-li zdroj → gastroduodenoskopie → nezjistíme-li zdroj →angiografie a enteroskopie
- před kolonoskopií Fortrans (polyetylenflykol)

5. Angiografie

6. Scintigrafie

Terapie
Exacyl → asi základem T je kolonoskopie, popř. radiologická endovaskulární intervence, popř. chirurgická intervence?

185. Dif. dg. poruch polykání

Vymezení pojmů

Dysfagie je obtížné polykání. (P popisuje jako **pocit váznutí sousta** či **zpomalená pasáž sousta**.)
Paradoxní dysfagie je obtížné polykání tekutin, ale ne (alespoň z počátku) tuhých soust.
Odynofagie je bolestivé polykání. (nejčastěji u **spazmů** jícnu, vigorózní **achalázie**, **mykotických infekcí** jícnu, **ulcerace** v jícnu)
Globus hystericus je pocit cizího tělesa v krku (často psychogenní etiologie, ale může být i organická - spasmus hlubokých šíjových svalů)
Regurgitace je návrat obsahu jícnu do DÚ. (často u **GERD, jícnové hernie, achalázie**)
Pyróza je pálivý pocit za sternem. (často u **GERD, jícnové hernie, achalázie**)
Presbyfagie je mírně ↓polykání u starších P. (většinou asymptomatické)
Eruktace je říhání.
Singultus je škytavka.

Přestože se dysfagie může zdát jako benigní příznak, je to varovná známka, která může být projevem závažných onemocnění!

Klasifikace dysfagie

Dle lokalizace dysfagie:

- **A) Orofaryngeální** (obtíže v počátku polykacího aktu)
- **B) Ezofageální** (obtížná pasáž sousta/tekutiny jícnem)

Dle příčiny:

- **1) Strukturální** (**mechanická** nebo **anatomická** obstrukce)
- **2) Neuromuskulární = Dysmotilita** (**neurologické** nebo **muskulární** defekty)

A1) Orofaryngeální strukturální dysfagie

Slizniční příčiny

1. Zenkerův divertikl = pulzní nepravý divertikl v hypofaryngu (nad HJS). Způsobený ↑tonu HJS = krční achalázie
2. Orofaryngeální tu = tu jazyka, DÚ, tonzil, hltanu, hrtanu
3. stp OP
4. stp RT a ChT = kvůli vzniklé mukozitidě
5. Lokální infekce (většinou odynofagie) = akutní tonsilopharyngitida, orokandidóza
6. Korozivní zánět = po požití kyseliny, louhu, termicky

Extramurální příčiny

1. Hluboké krční infekce
2. Krční cysta = cysta colli mediana vzniká ze zbytku ductus thyreoglossus

A1) Orofaryngeální neuromuskulární dysfagie

Neurologické příčiny = patologie CNS

1. CMP
2. Neurodegenerativní onemocnění (př. Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba)
3. Sy Guillain-Barré = postinfekční polyneuropatie charakteru ascendentní chabé paralýzy
4. Tu mozku
5. Trauma mozku

Muskulární příčiny

1. Myasthenia Gravis = AIO - autoAb proti postsynaptickým R pro ACh. Svalová slabost, zejména po námaze/večer.
2. Progredující svalové dystrofie
3. Paraneoplastický sy
4. Sarkoidóza

B) Ezofageální strukturální dysfagie

Intraluminální příčiny

1. Cizí těleso / zaseklé sousto = častá příčina **AKUTNÍ dysfagie**, často k ní dojde na podkladě jiného onemocnění jícnu

Slizniční příčiny

1. Ca jícnu!

2. Parabronchiální či **epifrenický divertikl** = většinou asymptomatické

3. Ezofagitidy (infekční, eozinofilní, korozivní, refluxní, po RT, po ChT)

Extramurální příčiny

1. Struma ŠŽ

2. Hiátová hernie!

VVV

1. Stenóza jícnu

2. Jícnové prstence = hypertrofická svalovina nebo hypertrofická sliznice

3. Dysfagia lusoria = **anomální odstup *a. subclavia dx.*** (též *a. lusoria*) z levé části oblouku aorty → kříží a komprimuje přední stěnu jícnu → na RTG polykacího aktu je **ostrá komprese**

B) Ezofageální neuromuskulární dysfagie (viz ot. č. 7C)

1. Achalázie jícnu!

E: vzácné onemocnění středního věku neznámé etiologie-dochází k fibrotizaci *plexus myentericus* → **chybí peristaltika** + **porucha relaxace DJS** → hromadění potravy nad → ↑intraluminálního tlaku → dilatace a prodloužení

KO: 20 až 40 letý P přichází s postupně progredující **dysfagií** a **regurgitací** (na počátku typicky **paradoxní dysfagie**)
- v pokročilých fázích **hubnutí, foetor ex ore, škytavka** až **stálé bolesti na hrudi** (kvůli enormní dilataci)

T: POEM = PerOrální Endoskopická Myotomie či **Laparoskopická myotomie**

2. Difuzní jícnové spazmy

E: taky neznámá ⟶ intermitentní spazmy vyvolávají intermitentní **neprogredující** dysfagie a regurgitace

T: BCC ⟶ nestačí-li ⟶ **myotomie**

3. Chagasova choroba = neurotoxin *Trypanosoma cruzi* (Stř., Již. Amerika) → poškození axonů autonomního systému → postižen je hlavně GIT a KVS – **zvětšení jícnu** + **megakolon/megaureter** – jinak neodlišitelné od achalázie

4. Pseudoachalázie = klinicky, manometricky ani rentgenologicky neodlišitelné, ale příčinou je **adenoca kardie** ← dg. endoskopie s biopsií

5. GERD!

E:
1. **Snížení tonu** (přechodné/trvalé) **DJS**
2. **Zpomalená/narušená evakuace žaludku**
3. **Anatomické změny v bráničním hiatu** – vymizení Hissova úhlu, snížení tlaku bráničních krur na jícen, objemná skluzná hernie
4. **Nadprodukce HCl** (hyperchloremie) či **obsah pankreatické šťávy** a **žluči v refluxátu** – akceleruje vznik ezofagitidy

KO: **pyróza** (hl. symptom), **regurgitace** a **eruktace** po jídle + (**kašel**) + (bolesti na hrudi) ⟶ CAVE! **dysfagie** a **odynofagie** jsou už známkou **těžké erozivní refluxní ezofagitidy** nebo **vředu** nebo **zánětlivé striktury**

6. Onemocnění pojiva (Systémová sklerodermie, Idiopatické myozitidy, Sjögrenův sy)

- ať už **difuzní kožní Ssc** nebo **Limitovaná kožní Ssc** z níž se vyčleňuje **CREST sy**

CREST sy:
- **C – Calcification** = kalcifikace podkoží
- **R – Raynadův fenomén** = vazoneuróza nějčastěji prstů rukou
- **E – Esophageal dysmotility** = porucha motility jícnu
- **S – Sclerodaktylie** = ztuhnutí kůže prstů na rukou „drápovitá ruka“
- **T – Teleangiektázie** = rozšíření kapilár patrné jako „červené nitky“

Dif. dg. postup

1. Anamnéza

Příznaky svědčící pro OROFARYNGEÁLNÍ dysfagii

potíže při **začátku polykání,** často **paradoxní dysfagie**
porucha **řeči** a **chrapot**
ataky **kašle, kuckání, dávení** při **příjmu potravy**
- příznaky příčin (známky demence, Parkinsona, MG aj.)

Příznaky svědčící pro EZOFAGEÁLNÍ dysfagii

pocit váznutí sousta **v jícnu/za sternem**, většinou **typická dysfagie** (vadí tuhá strava, nevadí tekutá)
pyróza a **retrosternální bolesti**
ataky **kašle** jen **vleže/v noci**
zvracení **nestrávené potravy** (hl. delší dobu po jídle/v noci)
- příznaky příčin (např. sklerodaktylie a facies sclerotica u Ssc)

2. Fyzikální vyš.

- podívat se do krku, nepřímá laryngoskopie, vyhmatat strumu

3. ORL vyšetření a zobrazovací vyš. a neurologické vyš.

- pro dg. strukturálních orofaryngeálních dysfagií a neurologických vyš.

4. Vyšetření polykacího aktu = RTG s KL (baryová kaše, při riziku aspirace ve vodě rozpustná KL)

- pro dg. divertiklů, hernií, **achalázie** (dilatovaný jícen, chybějící perist.), difuzních spasmů, dysfagia lusoria, ca jícnu

5. Jícnová manometrie = tenká sonda přes nos

- pro jednoznačnou dg. **achalázie**

6. Endoskopie a biopsie!!!

7. 24hodinová pH metrie jícnu

- používáme u P s GERD – konkrétně u P s: **refluxní chorobou jícnu s NORMÁLNÍM ENDOSKOPICKÝM NÁLEZEM (50 % P)** nebo **u atypických symptomů** (kašel, bolest na hrudi, dráždění v krku, AB) nebo **před OP**

8. Dynamická impedance

9. EUS

10. CT a MR

- obojí pro staging ca jícnu

186. Dif. dg. očních změn u interních chorob

Obecné kecy

- na zevní i vnitřní části oka se může manifestovat řada interních onemocnění
- hodnocení změn v oku oftalmologickým vyšetřením nám mohou podat i informaci o stádiu onemocnění a prognóze (např. stádia u hypertenzní angiopatie)
- základem diferenciální diagnostiky očních změn je **fyzikální vyš. očí**

Nálezy ve fyzikálním vyšetření

Vyšetření očního okolí

1. Prominující nadočnicové oblouky: akromegalie
2. Prořídnuté obočí: hypothyreosa
3. Husté obočí: virilizace a hirzutismus – př. u nadprodukce androgenů u sy polycystických ovarií

4. Oboustranný otok víček: renální insuf., hypoproteinemie, myxedém, nefritický/nefrotický sy
5. Hyperpigmentace víček: Addisonova choroba, Graves-Basedowova choroba
6. Xantelasma palpebrarum: Familiární hypercholesterolemie, biliární cirhóza

***Claude-Bernard-Hornerova* trias = mióza, ptóza, zdánlivý enoftalmus** + **anhidróza** poloviny obličeje = léze krčního SY
preganglionární etiologie: u pokročilého bronchogenního ca (Pancoastova tu), u zadních mediastinálních nádorů, u lymfadenopatie aj.
postganglionární etiologie: disekce vnitřní karotidy, tumory krční oblasti

Vyšetření očních bulbů

- fyziologicky jsou ve středním postavení + volně pohyblivé

7. Exoftalmus
unilat. retrobulbární tumor, **granulom orbity u Wegenerovy granulomatózy**
bilat. Gravesova-Basedowova choroba
8. Enoftalmus *Hornerova trias*
9. Nystagmus: CMP, Wernického encefalopatie, intoxikace (fenytoinem), RS labyrintitida, migréna, benigní paroxysmální posturální vertigo
10. Strabismus
11. Plavání bulbů = pomalé bloudivé pohyby na jednu stranu a z5: u P v bezvědomí

Vyšetření součástí oka

12. Zornice – hodnotíme velikost (izo/anizo – anizo např. u lézí CNS), reakci na osvit (přímá/nepřímá), konvergenci
13. Skléry – žluté (subikterus, ikterus), **modré** (osteogenesis imperfecta, Marfanův sy, Ehlers-Danlosův sy), rudé (konjunktivitida – např. i jako Reiterův sy)
14. Rohovka – ***arcus senillis cornae*** = bělavý proužek na obvodu rohovky (hyperlipidémie), ***Kayser-Fleischerův prstenec*** = zelený prstenec na obvodu rohovky (Wilsonova choroba), korneální reflex (sine = kóma až mozková smrt)
15. Spojivky – bledé (anemie), zarudlé (konjunktivitda), chemóza (PV, Gravesova-Basedowova ch.), xeroftalmie (Sjögrenův sy)

Postižení oka u interních chorob

často u: AIO, revmatologických onemocnění, cévních onemocnění (AH, vaskulitidy), DM, malignit, leukémií, infekčních, pohlavně přenosných a kožních chorob, avitaminóz

- u těchto chorob by mělo být **indikováno oční vyšetření**, protože včasná oftalmologická terapie může **předcházet závažných důsledkům až slepotě** – př. **DM** se řadí k nejčastějším neúrazovým příčinám slepoty ve vyspělých zemích

Cévní onemocnění

1. AH – hypertonická angiopatie až retinopatie

má 4 stádia:
1. hypertenzní **angiopatie:** bez potíží
2. hypertenzní **angiosklerosa:** zhoršení zrakové ostrosti
3. hypertenzní **retinopatie:** zhoršení zrakové ostrosti + poruchy zorného pole
4. **neuroretinopatie** = obraz maligní hypertenze

okluze centrální retinální žíly nebo její větve – projevy: náhlá porucha vidění

2. Temporální arteritida

- přední ischemie n. II, okluze a. centralis retinae (vede až k náhlé bezbolestné slepotě!), amaurosis fugax

T: KS co nejdříve

3. Onemocnění a. carotis interna

amaurosis fugax, okluze centrální retinální žíly a přední ischemie optiku

Endokrinopatie

4. Diabetická retinopatie, katarakta, sekundární neovaskulární glaukom, eroze rohovky (kvůli senzitivní neuropatii)

- vzniká na podkladě cévních změn na sítnici (obliterace a ↑permeabilita) → důsledkem je hypoxie sítnice → ta vede k **novotvorbě avšak abnormálních cév** (praskají, krvácí)
- patří k nejčastějším neúrazovým příčinám slepoty v rozvinutých zemích!

Má tato stádia:
1. **Neproliferativní** DR = nález mikroaneuryzmat, hemoragií, flebopatií, vatovitých ložisek
   - ještě bez poruch vizu
2. **Proliferativní** DR = nález angiogeneze, někdy odchlípení sítnice
3. **Diabetická makulopatie** = edém sítnice a makuly

klinický obraz: **pokles zrakové ostrosti** až **slepota**

dg.: oftalmologické vyš.

T: již rozvinutí retinopatie se nedá ovlivnit, používá se **laserová fotokoagulace sítnice**

5. Endokrinní orbitopatie = Gravesova-Basedowova choroba

= je to nejčastější příčina exoftalmu!

projevy:
- **a) víčkové:** retrakce víček, snížené mrkání, lagoftalmus = pálení a řezání, víčka nenásledují bulby při pohledu dolů
- **b) z edému tkání:** exoftalmus, otok svalů = ometená motilita, chemóza spojivek útlak n. II = pokles ZO

Graefeho příznak = při pohledu dolů zaostává souhyb horního víčka – TENTO PŘÍZNAK UMĚT!

Revmatologické

6. SLE keratokonjunktivitis sicca, episkleritida, myozitida okohybných svalů, retinopatie

7. RA keratokonjunktivits sicca (pocit písku a pálení očí)

8. JIA **uveitida**

9. ankylozující spondylitida **akutní přední uveitida = iridocyklitida (bolest, zarudnutí, slzení, fotofobie)**

10. Sjögrenův sy xeroftalmus

T: KS – ale ty zase dělají kataraktu :D

↓↓↓↓↓↓↓↓ více viz vyprackyyyyyyyyyyyyyyyyyyyyy ↓→#↑§:αβ^8◘41☺ 5Ś55☺ 5☺ 5

44D. Dif. dg. očních změn u interních chorob

Interní propedeutika – vyšetření očí

Vyšetření očního okolí

- zhodnotit:
  - nadočnicové oblouky – výrazně prominují např. při akromegalii
  - obočí – při prořídnutí možná hypotyreóza, bohaté u žen s virilizmem
  - víčka – jednostranné zduření (chalazion = zánět Meibomovy žlázy, hordeolum = ječné zrno), oboustranný otok (renální insuficience, myxedém), pigmentace ↑ u Addisonovy a Graves-Basedowovy choroby), xanthelasma palpebrarum (žlutavé skvrny horních víček, u biliárních cirhóz a dyslipidémií)
- **entropium** (přivrácení okraje víčka dovnitř) a **extropium** (zevně)
- **Claude-Bernaudova-Hornerova trias –** pokles (ptóza) horního víčka se zúžením oční štěrbiny, mióza (zúžení zornice) a enoftalmus (zanoření bulbu) – při poškození krčního SY

Vyšetření očních bulbů

- fyz. ve středním postavení a volně pohyblivé
- pohyblivost se vyšetřuje pozorováním špičky prstu L pohybujícího se ve vzdálenosti 1m v horizontální a vertikální rovině
- **exoftalmus** = ventrální protruze bulbu s rozšířením štěrbiny v důsledku retrakce víček, dělení: oboustranný (u Graves-Basedowovy choroby) a jednostranný (např. u retrobulbárního tumoru)
- **enoftalmus** = oko vkleslé do očnice, součást Hornerovy trias (enoftalmus + ptóza + mióza)
- **strabismus** = šilhání – asynchronní pohyb bulbů při poruše okohybných svalů, dělení: divergentní (osa očí směřuje do stran) a konvergentní (osa směřuje mediálně)
- **nystagmus –** rychlé spontánní pohyby bulbů v krajní poloze, dělení: horizontální, vertikální a rotační
- tonus bulbů – vyšetřujeme palpačním tlakem při zavřených očích
- **plavání bulbů –** pomalé bloudivé pohyby bulbů na jednu stranu a zpět – u P v bezvědomí
- dále nutno zhodnotit:
  - zornice – hodnotíme tvar, velikost a reakci na osvit (přímá a nepřímá) a konvergenci, fyz. okrouhlé a izokorické, při osvitu a pohledu do blízka → mióza (zúžení), ve tmě → rozšíření (mydriáza)
  - skléry – fyz bílé, další barvy: nažloutlé až žluté (subikterus až ikterus), modré (osteogenesis imperfekta, Marfanův syndrom nebo Ehlers-Danlos syndrom), rudé (při hyperémii – konjunktivitida)
  - rohovka – např. arcus cornae senilis (bělavý proužek na obvodu rohovky, projev hyperlipidémie), Kayser-Fleisherův prstenec (zelenavě hnědý u Wilsonovy choroby), korneální reflex (k rozpoznání smrti)
  - spojivky – bledé při anémii, hyperemické při zánětu nebo polycytémii, suchost (= xeroftalmie – u Sjögrenova syndromu nebo deficitu vit A)

Oční projevy u interních chorob

- oční symptomy – u celé řady systémových onemocnění (hl. cévní, endokrinní, revmatologická a AI, plicní, hematologická, nádorová, GIT, kožní onemocnění a STD)
- u těchto onemocnění – vždy indikováno oční vyšetření
- při pozitivním nálezu při očním vyšetření → nutné přidat lokální oftalmologickou terapii k léčbě celkové

Cévní onemocnění

- vůbec nejčastější celkové choroby u nás
- patří zde:
  - **arteriální HN**
    - hypertenzní angiopatie – projevy: bez obtíží
    - hypertenzní angioskleróza – projevy: ↓ vizu
    - hypertenzní retinopatie – projevy: poruchy zorného pole a ↓ vizu
    - okluze centrální retinální žíly nebo její větve – projevy: přechodná diplopie (úprava do 3měsíců)
    - terapie: léčba zákl. onemocnění, u okluzí retinálních žil antikoagulační terapie
  - **temporální arteritida –** CAVE! největší riziko z prodlení!! a slepoty na 2. zdravém oku
    - přední ischemie n. opticus, okluze a. centralis retinae a amaurosis fugax
    - projevy: diplopie, amaurosis fugax (přechodná ztráta zraku) až úplná ztráta zraku, obvykle bezbolestná (následek ischemie v oblasti a. ophthalmica) + cefalea a čelistní klaudikace
    - terapie: kortikosteroidy (co nejdříve!!)
  - **onemocnění a. carotis interna**
    - amaurosis fugax, okluze centrální retinální žíly a přední ischemie optiku
    - chronická ischemie předního a zadního segmentu oka s následným neovaskulárním glaukomem a neovaskularizací na terči n. opticus

Endokrinní onemocnění

- patří zde:

- **diabetická retinopatie**
  - postižení sítnice (primárně retinálních kapilár) v důsledku chronické hyperglykémie
  - postupný pokles zrakové ostrosti až úplná slepota – nejčastější příčina slepoty ve vyspělých zemích
  - patogeneze:
    - nejdříve porucha permeability → ↑ transudace tekutiny a bílkovin do sítnice → edém sítnice, tvrdé exsudáty → později obliterace → hypoxie odpovídajícího okrsku sítnicové tkáně
    - na nedostatek O_2 reaguje sítnicové tkáň produkcí VEGF → indukce vzniku nových cév (neovaskularizace) - často krvácejí do sklivce, příčina trakčního odchlípení sítnice, sekundárního glaukomu
    - při změnách v centrální části sítnice → diabetická makulopatie → ↓ zraková ostrost až slepota
    - 2 fáze:
      - **neproliferativní** – cévní změny (dilatace, mikroaneuryzmata, tečkovité hemoragie)
      - **proliferativní** – neovaskularizace (krvácení, trakční odchlípení sítnice, neovaskulární glaukom)
    - prevence: pravidelná vyšetření očního pozadí
    - terapie: anti-VEGF protilátky, panretinální fotokoagulace, terapie laserem
- **endokrinní orbitopatie**
  - specifické postižení očí u Graves-Basedowovy choroby, častěji u kuřáků
  - postižení tkání orbity – neinfekční retrobulbární zánět
  - zkřížená AI reakce proti příbuzným antigenům orbitálních svalů → myxedém
  - autoprotilátky se váží v očnici nejčastěji na orbitální tuk, svalovinu nebo orbitální septum
  - svalové změny
    1. **fáze** – otok svalů a porucha relaxace svalů → diplopie z nedotahování antagonisty, otok ohrožuje zrakový nerv (hl. útlakem v hrotu očnice)
    2. **fáze** – jizvení → ireverzibilní okohybné poruchy (predilekčně postižen dolní přímý sval) → diplopie v primárním postavení ze zkrácení svalu
  - klinický obraz: ↑ slzení, řezání a pálení (hl. po ránu v důsledku nedovírání víček), exoftalmus zvýrazněný retrakcí víček a otoky horních víček
  - dg.: oftalmologické vyšetření a UZ
  - terapie: endokrinolog + oftalmolog – aplikace lubrikancií, kortikoidy (zábrana svalových změn do fáze jizvení), akutní dekomprese (při známkách neuropatie optiku)

Revmatologická a AI onemocnění

- patří zde:
  - **RA** – nejčastěji suchá keratokonjuktivitida (projevy: pálení a pocit písku v očích), iritida
  - **juvenilní idiopatická artritida** – nejčastěji oligoartikulární forma – projevy iridocyklitidy (pocit cizího tělesa v oku, bolesti, světloplachost, riziko oslepnutí!!, další komplikace: katarakta, glaukom)
  - **ankylozující spondylitida** – oční příznaky: akutní přední uveitida (bolest a zarudnutí oka, ↑ slzení, fotofobie a mióza)
  - **Reiterův syndrom** – konjunktivitida + uretritida + artritida
  - **SLE**
- terapie: kortikosteroidy, imunosupresivy
- nutná pečlivá dispenzarizace v oftalmologických poradnách (např. při uveitidě – mydriatika)

Plicní onemocnění

- patří zde:
  - **sarkoidóza** – až u 25% P – granulomy víček, spojivek, slzných kanálků a duhovky, možné i akutní a chronické přední i zadní uveitidy
  - **TBC** – může postihovat kteroukoli oční část ve formě granulomů
  - **granulomatóza s polyangiitidou** – postižení primárně nebo šířením z paranazálních dutin, projeví se bolestí očnice, protruzí bulbu, chemózou spojivky, oftalmoplegií nebo edémem terče n. opticus

Hematologická onemocnění

- patří zde:
  - **anémie** – u závažné anémie plaménkové hemoragie, u těžké perniciózní anémie až bilaterální neuropatie optiku s následnou atrofií zrakových nervů
  - **leukémie** – hl. u akutních, nejčastěji iritida s hypopyon, spontánní krvácení do přední komory oční a pod spojivku, postižení očnice leukemickým infiltrátem spojeno s bolestí, protruzí a edémem víček
  - **mnohočetný myelom** – často projevy hyperiviskózního syndromu – dilatace cév sítnice, známky okluze retinálních cév až edém trče zrakového nervu → nutná akutní plazmaferéza

Nádorová onemocnění

- patří zde: **metastázy** – nejčastěji ca prsu a plic – metastázy často do očnice → postupný rozvoj exoftalmu, diplopie, bolesti a otoku víček

Nemoci GIT

- patří zde: **IBD –** hl. m. Crohn – častější extraintestinální projevy, které jsou spojeny ↑ zánětlivou aktivitou Crohna – episkleritida a iridocyklitida

187.Dif.dg. poruch srdečního rytmu

(odporúčam si násť poriadny zdroj na túto otázku!)

Poruchy ♥ rytmu

- arytmie – jiný než normální sinusový rytmus s normální frekvencí
- dělení:
  - **dle frekvence –** tachykardie (> 100/min, pravidelný), bradykardie (< 60/min, pravidelný)
  - **dle pravidelnosti** – tachyarytmie (zrychlený, nepravidelný), bradyarytmie (zpomalený, nepravidelný)
  - **dle lokalizace podle Hissova svazku** – supraventrikulární, ventrikulární
  - **dle závažnosti** – benigní, maligní (život ohrožující)
- příčiny:
  - **poruchy tvorby vzruchu**
    - homotropní automacie – vznik vzruchu v SA uzlu, dělení: fyziologická (sinusová tachykardie a bradykardie), patologická (sinus arrest, sick sinus syndrom)
    - heterotropní automacie – vznik vzruchu mimo SA uzel, dělení: vznik na úrovni síní (supraventrikulární), vznik na úrovni komor (ventrikulární) – extrasystoly, tachykardie, Fi, flutter
  - **poruchy vedení vzruchu**
    - patří zde: šíření vzruchu přídavným svazkem, blokády šíření vzruchu, vracející se vzruch (reentry), srdeční fibrilace, flutter a tachykardie
      - pozn. **reentry** – kroužení vzruchu v srdci po definované dráze (např. kolem jizvy po infarktu)
- nutná přítomnost strukturální nebo fční odchylky v srdci – tzv. **arytmogenní substrát** – např. reentry okruh (fční dualita AV vedení u AVNRT, …), ektopické fokusy srdeční automacie (v plicních žilách při paroxyzmální FiS, …), poruchy iontových kanálů (sy dlouhého QT intervalu, …), …
- arytmogenní substrát aktivován jen za účasti vyvolávajících faktorů – např. minerálová dysbalance (hypokalemie a hypomagnezemie → FiS), tyreotoxikóza, AIM (→ FiK)
- klinické projevy: **palpitace**, **syndrom nízkého minutového výdeje** (symptomy přechodné orgánové hypoperfuze – slabost, unava, vertigo, synkopy, bradypsychie, stenokardie), dušnost, šok, náhlá smrt
- dg. 12svodové EKG, 24h holterovské monitorování EKG, epizodický záznamník EKG (u zřídka se vyskytujících arytmií, trvá několik týdnů) , zátěžové EKG, elektrofyziologické vyšetření
- terapie:
  - ovlivnění vyvolávajících faktorů – suplementace iontů, léčba tyreotoxikózy, …
  - režimová a dietní opatření – k potlačení okolností, při kterých dojde k arytmii
  - vagové manévry – pro ukončení arytmií, které pro udržení vyžadují vedení přes AV uzel (AVNRT a AVRT), např. Valsalvův manévr, masáž karotických sinů, ponoření obličeje do studené vody
  - farmakoterapie – třídění dle Vaughana Williamse (celkem 4 třídy, viz níže)
  - elektrická kardioverze a defibrilace – ukončení běžící arytmie, resp. fibrilace komor, el. výbojem stejnosměrného proudu (depolarizuje celý myokard → obnovení fyz. center tvorby vzruchu)
  - kardiostimulace
  - implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD)
    - slouží k ukončení komorové tachyarytmie (FiK a KT)
    - využívá antitachykardický pacing (kardiostimulace) a výboj
    - indikace: primární (u P s vysokým rizikem vzniku maligní arytmie, při významné systolické dysfci L komory – po AIM a u dilatační KMP) a sekundárně prevence (po resuscitaci pro maligní arytmii bez AIM)
  - katetrová ablace tachyarytmií
    - cílená destrukce nebo modifikace arytmogenního substrátu teplem při průchodu vysokofrekvenčního proudu
    - kateter zaveden do P srdce přes v. femoralis, do L srdce přes a. femoralis
    - ablace v LS transseptálním přístupem
    - indikace: flutter síní, AVNRT a AVRT (výkony v PS), FiS (nutná transseptální punkce a mnohočetné aplikace radiofrekvenční energie za plné heparinizace jako prevence komplikací, při selhání medikace)
  - chirurgická ablace - méně používána díky katetrizaci, hl. léčba FiS

188. Dif. dg. uzlinového syndromu

Definice

Lymfadenopatie je obecné označení pro nemoc LU, ale používá se i jako termín označující **zvětšení LU**.
- ve většině lokalizací považujeme **LU nad 10mm** za **zvětšenou** (v axillách a inguinách > 15mm, v nadklíčku > 2mm)

Patofyziologie lymfadenopatie

- lymfadenopatie vzniká:
  a) **PROLIFERACÍ v LU** = vlastně jako důsledek proliferace lymfocytů nebo lymfoblastů na základě jejich **antigenní stimulace** (ale taky edémem a infiltrací leukocytů) – po eliminaci Ag z těla ustává antigenní stimulace a LU se vrací do normálu

  b) **INFILTRACÍ zvenčí** = důsledek patologického procesu **bez antigenní stimulace** = hyperthyreóza, infiltrací leukemických bb., metastázy, střádavé choroby

Dif. dg. postup

Informace o ↑LU: akutně (bývá bolestivá)/chronicky (nebývá bolestivá – i když je infekčního původu)
lokalizované/generalizované – STĚŽEJNÍ PRO DIF. DG. POSTUP
unilat./bilat.
rychlost ↑LU
velikost, lokalizace, tvar, konzistence, bolestivost, pohyblivost vůči spodině, kůže nad LU
- obecně uzliny při **infekčním zánětu** jsou **měkké, bolestivé,** spíše pohyblivé vůči spodině
- uzliny při **nádorovém procesu** jsou **elastické až tvrdé, nebolestivé**, mohou být nepohyblivé vůči spodině

Informace o P: **věk, kompletní anamnéza** (**NO**: doba trvání ↑LU, další příznaky, kontakt se zvířaty, úraz)
EA (TBC a nedávný pobyt v zahraničí),) a **fyzikální vyš.** (zkusíme hmatat vždy slezinu a játra)

Laboratorní vyš.
USG LU
Zobrazovací vyš.

Příčiny („RAIN“ = Různé, AIO, Infekce / Iatrogenně, Nádory)

1. Malignity (4)

Leukémie (př. ALL, CLL)
Lymfomy (př. Hodgkinův lymfom, DLBCL, folikulární lymfom aj.)
Meta
Kaposiho sarkom

2. Infekce (20)

a) Bakteriální

Stafylokokové a **Streptokokové** pyodermie
Akutní tonzilopharyngitida
TBC
Lymeská borelióza
Syphilis a lymfogranuloma venereum
Brucelóza, Tularémie, Nemoc kočičího škrábnutí (Bartonelóza)

b) Virové

Infekční mononukleóza – EBV
HIV
CMV
VZV
Adenovirus, rubeolla

c) Mykotické

Aspergilóza, Candidóza, Cryptokokóza

d) Parazitární

Toxoplazmóza, malárie

3. AIO (5)

SLE
RA, JIA (Stillova choroba)
Sjögrenův sy
Dermatomyositida

4. Různé (4)

Sarkoidóza
Střádavé choroby, amyloidóza
Hyperthyreosa
ID

5. Iatrogenně (3)

Allopurinol, penicilin, kaptopril

A) Lokalizované

Krční LU (submandibulární, submentální, před SCM za SCM, supraklavikulární) (NEJČASTĚJI ZVĚTŠENÉ)
- kvůli rozmanité etiol. představují největší diagnostický oříšek, kromě ↑LU se může na krku jednat i o **mediální a laterální krční cystu, cystický lymfangiom, krční teratom, cévní malformace, fibromatózu**

a) submandibulární a submentální (drénují orofarynx – rty, DÚ, jazyk, zuby, pharynx)

etiologie:
1. **streptokoková faryngitida** a jiné angíny
2. **infekční mononukleóza**
3. **virové záněty nosohltanu, pharyngu, HCD**
4. **afekce zubů**
5. **parotitida**
6. **afekce rtů, jazyka, DÚ**

b) před a za kývačem

etiologie:
1. **virové infekce DC + bakteriální infekce DÚ a na krku** (NEJČASTĚJI)
2. **infekční mononukleóza**
3. **CMV infekce**
4. **TBC** (skrofulóza) i **atypické mykobakteriózy**
5. **choroba kočičího škrábnutí** (často i preaurikulární a v atypických lokalizacích – u m. pectoralis, m. trapezius)
6. **Toxoplazmóza**
7. **Sarkoidóza** (vždy bilat.)

c) supraklavikulární – **vlevo** Virchowova uzlina, **vpravo** (drénuje oblast plic a mediastina) (**nitrohrudní záněty**), **vpravo nebo vlevo** - lymfom

+ vždy Meta, TBC, reziduální ↑LU po prodělané infekci

4. Mediastinální a hilové LU – nemoci plic, sarkoidóza (bilat.)**, TBC** (nejčastěji unilat. vpravo + kalcifikace), **lymfomy** (bilat.)
→ způsobují **kašel, dušnost, tlak na hrudi, dysfagii, sy HDŽ**

5. Axilární – nejčastěji **zánět** na **HK**, ale u rychle se zvětšujících nutno vyloučit **malignitu** (ca prsu, lymfom)

6. Inguinální LU (drénují penis, skrotum, vulvu, vaginu, kůže hypogastria, gluteální oblast, anální krajinu, DKK) – buď **infekce** nebo součást **generalizoavné lymfadenopatie**
- nutno odlišit hernii, lipom, ektopické testes

7. Břišní a pánevní LU – záněty střev, každá generalizovaná lymfadenopatie, v 50 % u lymfomů
→ důsledky mohou být: bolesti břicha, zad, zácpa až ileus, polakisurie, žloutenka, ascites při kompresi v. portae

B) Generalizovaná lymfadenopatie

= zvětšení 2 a více NESOUSEDÍCÍCH LU
- často přítomna **hepatosplenomegalie**
- všechny výše zmíněné příčiny se mohou uplatňovat – častější je generalizovaná lymfadenopatie u virových infekcí než u bakteriálních (tam je to raritní) či jiných

Infekční příčiny generalizované lymfadenopatie:	**infekční mononukleóza, HIV, CMV, hepatitidy, sepse** adenovirové infekce, endokarditida, brucelóza, TBC, leptospiróza, toxoplazmóza
Neinfekční příčiny generalizované lymfadenopatie:	**lymfomy a leukémie, metastázy, sarkoidóza, SLE, JIA hyperthyreóza**

Diferenciálně diagnostický postup u generalizované lymfadenopatie

1. Zhodnocení klinický obraz – u malignity B symptomy

2. Laboratorní vyš.: **a) KO + diff. + sedimentace** + CRP
b) další biochemie krve
c) sérologie (asi jak na viry – EBV, CMV tak na AIO?)
d) kultivace z aspiráty LU?

3. RTG plic + USG

4. Punkce KD

5. Biopsie LU (když selhaly předchozí dg. metody, když nezabraly ATB, když je nález ↑supraklavikulárních LU)

→ obecně:

→ když KO a RTG plic je abnormální → indikujeme vyšetření KD

→ když KO a RTG plic je normální → čekáme na výsledek sérologie a biochemie → když nevede k dg. → indikujeme vyšetření KD → když nevede k dg. → **biopsie LU**

Infekční mononukleóza (EBV)

Klinický obraz

triáda (tetráda):

pseudomembranózní tonzilitida (zduřelé tonzily pokryté bělavými povlaky)
lymfadenopatie (symetricky, výrazně zvětšené, měkké, **nebolestivé**, volně pohyblivé, nehnisavé)
hepatosplenomegalie (hepatomegalie u 1/3 P, splenomegalie u ½ P)
horečka
= toto je vlastně označení pro jakýkoliv **sy infekční mononukleózy**

Diagnostika

1. Anamnéza (myslet na to u angíny, která neustupuje po ATB)
2. Fyzikální vyš. (↑LU, ↑jater, ↑sleziny, někdy subikterus, Holzelovo znamení, Bassův příznak)
3. **Laboratoř:** **a) Krevní obraz + diff.:** - leukocytóza s **lymfocytózou** a **monocytózou** a naopak neutropenií
- nález **atypických lymfocytů s velkým jádrem** (= T-ly ničící infikované B-ly)
- někdy trombocytopenie

b) biochemie krve: - **↑JT, ↑LD**

c) sérologie: **- průkaz heterofilních protilátek** (2. – 3. týden)
- ant-VCA, anti-EBNA, anti-EA (časný antigen)
(u primoinfekce je ↑titr anti-VCA IgM a IgG, anti-EA, ale nejsou anti-EBNA)

d) PCR ze stěru z tonzil či z plazmy?

ZE SEMINÁŘE:

KDYŽ MÁ P generalizovanou lymfadenopatii, kterou LU vytáhneme?
- ta která se v poslední době nejvíc zvětšila → ta která je dobře přístupná → podle PET/CT – ta která nejvíc svítí= je metabolicky nejaktivnější
- cílem je vybrat tu LU, která má největší metabolický potenciál

PROČ jsou inguinálníLU největší?
- drénují anogenitální oblast, která je hodně zatížena infekty

V INGUINÁCH tolerujeme LU do **2cm**

Když mám čas a je dostupná LU na periferii – lepší je exstirpace LU, ale dnes nabývá na významu **core-cutt biopsie**
- stěžejní v rámci dif. dg. je HISTOLOGIE LU – vyloučí malignitu,

- obecně třeba, když má P infekt, tak parainfekčně může přetrvávat ↑LU → vyplatí se počkat