

Pediatrica

pre prax



Prehľadové články / Review articles

- » **Poruchy protilátkovej imunity – aktualizovaný diagnostický štandard**
Disorders of antibody immunity – update of the diagnostic standard
- » **Výživa dieťaťa s neurologickým ochorením z pohľadu gastroenterológa**
Nutrition in children with neurological disability from gastroenterologist's view
- » **Suicídálne konanie a jeho príčiny z neurobiologického hľadiska**
Suicidal behavior and its neurobiological bases
- » **Ketogénna diéta a jej miesto v epileptológii**
Ketogenic diet in epileptology

Pôvodné práce & kazuistiky / Original articles & Case reports

- » **Diagnostika poranenia tenkého čreva pri detských úrazoch následkom poranenia riadidlami od bicykla**
Diagnosing of small bowel injury in pediatric handlebar injury using CT defined findings

Štandardné postupy / Standard procedures

- » **Diagnostický a liečebný postup pri hypokaliémii**

Encyklopédia zriedkavých chorôb / Encyclopedia of rare diseases

- » **Autozómovo recesívna polycystická choroba obličiek**

Poruchy protilátkovej imunity – aktualizovaný diagnostický štandard

Doc. MUDr. Peter Čížnár, CSc., MUDr. Ivana Trochanová, MUDr. Birivan Nabová, MUDr. Jarmila Melicharová

Detská klinika LF UK a NÚDCH, Diagnostické a výskumné centrum pre primárne imunodeficiencie JMF, Bratislava

V ľudskom organizme máme päť základných tried imunoglobulínov. Každá z nich plní odlišné funkcie najmä v obrane proti extracelulárnym baktériám a pri neutralizácii vírusov. Poruchy protilátok môžu byť dôsledkom genetického defektu, čo označujeme ako primárne imunodeficiencie, alebo sú spôsobené vonkajšími, sekundárnymi príčinami. V prípade primárnych porúch protilátok sa často vyskytujú neinfekčné komplikácie, ako sú autoimunitné ochorenia, chronické zápalové choroby, alergické choroby alebo lymfoproliferatívne poruchy. Iniciálne rozpoznanie klinických príznakov a základné laboratórne vyšetrenia vrátane koncentrácie imunoglobulínov sú dostupné všetkým lekárom, ďalšia diagnostika vyžaduje spoluprácu s klinickým imunológom. Poznať etiológiu poruchy protilátkovej imunity je veľmi dôležité pre cielenú a účinnú liečebnú stratégiu. Práca podáva aktuálny prehľad v problematike.

Kľúčové slová: protilátky, imunoglobulíny, primárne a sekundárne imunodeficiencie, diagnostika

Disorders of antibody immunity – update of the diagnostic standard

There are five principal classes of immunoglobulins in the human body. Each of them performs distinct functions, particularly in defense against extracellular bacteria and in neutralization of viruses. Antibody disorders may result from a genetic defect, which we refer to as primary immunodeficiencies, or they may be due to external, secondary causes. In the case of primary antibody disorders, non-infectious complications such as autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases, allergic diseases or lymphoproliferative disorders often occur. Initial recognition of clinical signs and basic laboratory investigations, including immunoglobulin concentrations, are available to all physicians; further diagnosis requires collaboration with a clinical immunologist. Knowing the etiology of the antibody-mediated immunity disorder is essential for a targeted and effective treatment strategy. This thesis provides an up-to-date overview of the issue.

Key words: antibodies, immunoglobulins, primary and secondary immunodeficiencies, diagnosis

Pediatr. prax, 2022;23(4):135-138

Úvod

Protilátky zohrávajú významnú úlohu v imunitných obranných mechanizmoch. Rozhodujúcou mierou sa podieľajú na ochrane pred extracelulárnymi bakteriálnymi patogénmi a pri neutralizácii vírusov, ktoré sa dostávajú do krvného obehu alebo iných telesných tekutín. Pojem protilátka definuje funkčnú charakteristiku štruktúry, ktorú označujeme ako imunoglobulín, glykoproteín schopný rozpoznávať antigény. V bežnej klinickej praxi sa tieto dva pojmy často zamieňajú. V ľudskom organizme máme päť tried imunoglobulínov (IgM, IgG, IgA, IgD a IgE). V rámci IgG existujú štyri podtriedy (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) a v prípade IgA dve podtriedy (IgA1, IgA2). Každá z týchto tried a podtried plní odlišné funkcie. Poruchy protilátok môžu vzniknúť v dôsledku genetického defektu, hovoríme o primárnych, vrodených poruchách protilátok, alebo sú spôsobené vonkajšími, sekundárnymi príčinami, napríklad imunosupresiou navodená alebo stratou črevným a močovým traktom navodená porucha protilátok (1).

Poruchy vytvárania protilátok

Zdrojom protilátok sú plazmatické bunky, ktoré sa diferencujú z B lymfocytov. Nedostatočná tvorba protilátok býva zapríčinená poruchou včasného vývoja B lymfocytov v kostnej dreni alebo poruchou neskorej fázy transformácie B lymfocytov v sekundárnych lymfatických orgánoch, prípadne v dôsledku nedostatočnej signalizácie prichádzajúcej od T lymfocytov. Príkladom závažnej včasnej poruchy vývoja B lymfocytov je agamaglobulinémia viazaná na X chromozóm, tiež označovaná ako Brutonova choroba, ktorú spôsobuje genetický defekt enzýmu tyrozínkináza (Btk), kľúčového pre prechod pro-B lymfocytov do štádia pre-B lymfocytov (2). Najčastejším klinicky závažným primárnym deficitom u adolescentov a dospelých je bežný variabilný imunodeficit (common variable immunodeficiency), ktorý je príkladom neskorej poruchy vyzrievania B lymfocytov a ich transformácie na pamäťové a plazmatické bunky, prípadne poruchou T-B lymfocytovej komunikácie (3).

Vzácnejšie sú poruchy izotypového prešmyku, keď je zachovaná len tvorba IgM protilátok a chýba schopnosť vytvárať iné triedy imunoglobulínov. Táto porucha označovaná ako hyper-IgM syndróm má viac typov podľa miesta genetickej poruchy a prejavuje sa buď prevažne protilátkovou imunodeficienciou, alebo kombinovanou T a B imunodeficienciou (deficit CD40 ligandu). V ranom detskom veku (4. – 6. mesiac), po spotrebovaní materských protilátok, existuje fyziologický pokles imunoglobulínov. Oneskorenie nástupu vlastnej tvorby protilátok, veľmi časté u prematúrnych detí, označujeme ako tranzitórna hypogamaglobulinémia dojčiat a v určitej skupine detí môže byť spojená so zvýšenou vnímavosťou na infekcie. Úplne najčastejšou primárnou poruchou protilátok je selektívny deficit IgA, menej často selektívne deficity podtried IgG alebo selektívny deficit IgM. Väčšina pacientov má minimálne alebo takmer žiadne klinické prejavy. Izolovaný deficit môže ale spôsobiť faľšne negatívnu odpoveď pri sérologickej

Tabuľka 1. Vrodené poruchy protilátkovej imunity a najčastejšie infekčné a neinfekčné komplikácie

Imuno-fenotyp poruchy	Názov klinických jednotiek	Najčastejšie infekčné komplikácie a ich vyvolávatelia	Najčastejšie neinfekčné komplikácie
Agamaglobulinémia	• X-viazaná forma: deficit Bruton tyrozinkinázy (90 %) • AR forma: deficit ťažkých reťazcov, IgGGM (5 %), porucha signálnej dráhy PI3Kδ (PIK3CD, PIK3R1) (<1 %), deficit SLC39A7, deficit IGLL1, deficit CD79A/B, deficit BLNK, deficit TCF3 • AD forma: deficit TOP2B; TCF3	respiračné infekcie: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae neuroinfekcie Neisseria meningitis, ECHO vírus, coxsakievírus, poliovírus septikémie Pseudomonas GIT infekcie Giardia lamblia	zriedkavé
CVID fenotyp	• bežný variabilný imunodeficit (CVID) • syndróm aktivovanej PI3K (PIK3CD, PIK3R1) • deficiencie molekúl: PTEN (AD), TWEAK (AD), TRNT1 (AR), NFKB1 (AD), NFKB2 (AD), IKZF1, ATP6AP1, MOGS, CD19, CD81, CD20, CD21, TNFRSF13B/C (AD, AR), IRF2BP2 (AD), ARHGEF1 (AR), SH3KBP1 (XL), SEC61A1 (AD), RAC2 (AR)	otitídy, sinusitídy, bronchitídy, pneumónie, septikémie Strept. pneumoniae, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, pseudomonády, stafylokoky, Klebsiella pneumoniae GIT infekcie norovírus, Campylobacter sp., Salmonella sp., Clostridium difficile, E. coli	autoimúnne cytopénie AI endokrinopatie splenomegália bronchiektázie granulomatózna lymfocytová intersticiálna choroba pľúc chronická enteropatia lymfómy
Hyper IgM fenotyp	• deficiencie molekúl: AID (AR, AD), UNG (AR), MSH6 (AR), INO80 (AR)	septikémie bakteriálna kapsulárne patogény, herpes vírusy, vírus hepatitídy B, Giardia lamblia	autoimunity lymfómy
Poruchy izotypov, ľahkých reťazcov, funkčné poruchy s normálnymi IG	• mutácie ťažkých reťazcov (AR), deficit kappa reťazcov • izolované poruchy podtried IgG, izolovaný deficit IgA, selektívny deficit IgM, špecifický deficit protilátok • tranzitória hypogamaglobulinémia dojčiat • CARD11 – GoF (AD)	infekcie horných a dolných dýchacích ciest S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitis, respiračné vírusy (HRV, AdV, CoV, RSV) G. lamblia, mykobaktériové infekcie chronická EBV, BK vírus	zvýšené riziko autoimunity a alergie

AD – autozómovo dominantná dedičnosť, AR – autozómovo recesívna dedičnosť, AI – autoimunita, XL – na X chromozóme viazaná porucha, IG – imunoglobulíny, PI3K (fosfatidylinozitol-3-kináza), CVID – common variable immunodeficiency

Veľkými písmenami sú zaznamenané skrátené označenia proteínov molekulových dráh (podrobný názov presahuje rozsah článku).

diagnostike infekcií, celiakie, prípadne autoimunity. Viaceré primárne poruchy a väčšina sekundárnych porúch má komplexnejšie postihnutie protilátkovej aj bunkovej imunity.

Klinické príznaky poruchy protilátkovej imunity

Jedinci s poruchou protilátkovej imunity majú zvýšenú vnímavosť na respiračné infekcie, v menšej miere na gastrointestinálne infekcie či systémové infekcie a neuroinfekcie. Infekcie majú pretrvávajúci, často komplikovaný charakter, s pomalou odpoveďou na antibiotickú liečbu. Typické je zlyhanie imunity proti extracelulárnym opuzdreným baktériám, ako sú pneumokoky, hemofily, baktérie rodu Moraxella alebo stafylokoky, ktoré vyvolávajú otitídy, sinusitídy, bronchitídy a bronchopneumónie. Dôsledkom chronického priebehu postihnutia dolných dýchacích ciest

je vznik bronchiektázií. Infekcie kmeňmi mykoplazma, ureoplazma alebo chlamýdie zvyknú dlho unikáť pozornosti, keďže ich diagnostika je založená prevažne na protilátkovej, sérologickej diagnostike, ktorá v tomto prípade zlyháva (falošná negativita testu). Vyvolávateľmi gastrointestinálnych infekcií pri protilátkových deficienciách býva najmä Giardia lamblia, Campylobacter, ale tiež vírusy hepatitídy. Obávanými sú infekcie centrálneho nervového systému vyvolané enterovírusmi.

Popri infekciách sú dôsledkom primárnych porúch tvorby protilátok často neinfekčné komplikácie. Až v štvrtine prípadov môžu neinfekčné komplikácie predchádzať infekčné. Prevažne ide o autoimunitné ochorenia, ako autoimúnne cytopénie (autoimúnna hemolytická anémia, autoimúnna trombocytopenia, autoimúnna neutropénia), tyreoiditída, reumatoidná artritída, systémový lupus alebo vitiligo. Ďalšou

skupinou neinfekčných komplikácií bývajú chronické zápalové choroby (celiakii podobné zápaly a nešpecifické črevné zápalové choroby). Najmä u pacientov so selektívnymi deficitmi sa častejšie vyskytujú alergické choroby (astma, atopická dermatitída, potravinová alergia, alergická rinosinusitída). Závažnou neinfekčnou komplikáciou bývajú maligne lymfoproliferatívne poruchy (lymfómy) a v dospelom veku karcinómy žalúdka (4).

Laboratórna diagnostika

Samotnej laboratórnej diagnostike by mala predchádzať podrobná anamnéza a fyzikálne vyšetrenie vrátane posúdenia vývoja a telesného rastu, predovšetkým u detí predškolského veku. Dysmorfne znaky a poruchy rastu naznačujú komplexnejšiu poruchu. V anamnéze hodnotíme charakter infekcií – trvanie, závažnosť a etiológiu (bakteriálne, vírusové, oportúnne).

Tabuľka 2. Varovné príznaky možnej primárnej imunodeficiencie (5)

	Deti	Dospelí
1.	≥ 4 ušné infekcie v priebehu 1 roka	≥ 2 ušné infekcie v priebehu 1 roka
2.	≥ 2 závažné infekcie prínosových dutín ročne	≥ 2 nové infekcie prínosových dutín v priebehu 1 roka, bez prítomnej alergie
3.	≥ 2 mesiace na ATB liečbe s malým účinkom	1 pneumónia ročne, opakovane > 1 rok
4.	≥ 2 pneumónie v priebehu jedného roka	chronická hnačka so stratou hmotnosti
5.	neprospievanie u dojčťa	opakované vírusové infekcie (prechladnutia, herpesy, veruky, kondylómy)
6.	opakované hlboké kožné alebo orgánové abscesy	opakovaná potreba intravenózneho antibiotického liečby na zvládnutie infekcií
7.	pretrvávajúca kvasinková infekcia úst a mykotická infekcia kože	opakované hlboké abscesy kože alebo vnútorných orgánov
8.	potrebná intravenózna antibiotická liečba na zvládnutie infekcií	pretrvávajúca kvasinková infekcia dutiny ústnej a iné mykotické infekcie
9.	dve a viac systémových infekcií vrátane septikémie	infekcie vyvolané bežne nepatogénnymi mykobaktériami
10.	rodinná anamnéza vrodených porúch imunity	rodinná anamnéza primárnej imunodeficiencie

Tabuľka 3. Koncentrácie imunoglobulínov pri vybraných poruchách humorálnej imunity

Diagnóza	IgG (g/l)	IgA (g/l)	IgM (g/l)	Počet B lymfocytov	Špecifická odpoveď
Agamaglobulinémia, ťažký kombinovaný imunodeficit	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	takmer žiadne (< 2 % celkového počtu lymfocytov)	žiadna
Bežný variabilný imunodeficit a iné kombinované poruchy	↓	↓	N/↓	N/znížený	znížená
Hyper IgM syndrómy	↓↓↓	↓↓↓	N/↑	N	znížená
Selektívny deficit IgA	N	↓↓↓	N	N	N
Tranzitória hypogamaglobulinémia	↓	N/↓	N/↓	N	N

IgG↓↓↓ – < 2 g/l, ↓ – > 2 g/l – < 2SD, IgA↓↓↓ – < 0,07 g/l, ↓ – > 0,07 g/l – < 2SD, IgM↓↓↓ – < 0,05 g/l, ↓ – > 0,05 g/l, N – normálna koncentrácia alebo počet

Vertikálny familiárny výskyt naznačuje dominantný typ dedičnosti. Fyzikálne vyšetrenie sa okrem celkového stavu a infekčných komplikácií zameriava na posúdenie sekundárnych lymfatických tkanív. Hodnotí sa prítomnosť splenomegálie a lymfadenopatie (pri agamaglobulinémii býva hypotrofia tonzíl).

Iniciálne laboratórne vyšetrenie začína bežne dostupným krvným obrazom s diferenciálnym leukogramom a stanovením koncentrácie imunoglobulínov IgG, IgA, IgM a IgE. U detí je dôležité, aby laboratórium malo certifikované správne referenčné normy pre príslušný vek, čo býva v praxi častou príčinou chybného interpretácie výsledkov. V ďalšom kroku sa hodnotí špecifická protilátková odpoveď a počet B lymfocytov

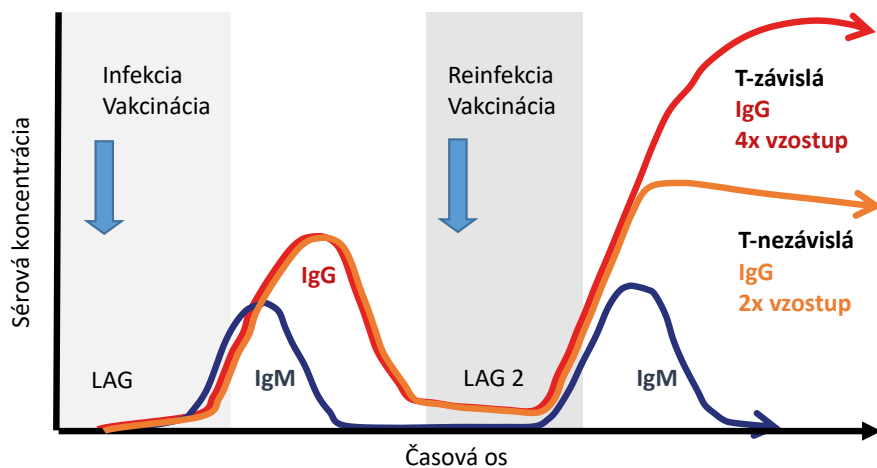
a ich subpopulácií. V prípadoch, keď nie je zrejma sekundárna, vonkajšia príčina hypogamaglobulinémie, je indikovaná molekulovo-genetická analýza. V súčasnosti existuje viac ako 50 genetických defektov spojených s vrodenou poruchou protilátkovej imunity. Tabuľka 3 uvádza zmeny v koncentráciách imunoglobulínov a zmenu protilátkovej odpovede pri vybraných poruchách špecifickej humorálnej imunity.

Hodnotenie špecifickej humorálnej odpovede

Na posúdenie funkčnosti protilátkovej odpovede používame koncentráciu špecifických protilátok na anamnestické proteínové alebo polysacharidové antigény. Rutinne nehodnotíme aviditu

protilátky, prípadne jej neutralizačnú alebo opsonizačnú kapacitu, t. j. skutočnú funkčnosť protilátkovej odpovede. Tieto vyšetrenia vykonávajú len úzko špecializované laboratória. Pod pojmom anamnestické máme na mysli postinfekčné alebo postvakcinančné protilátky. Predpokladáme, že pacient, ktorý prekoná infekciu a vytvára dostatočne silnú špecifickú odpoveď proti pôvodcovi, má vo všeobecnosti dobrú humorálnu imunitu. V bežnej praxi nie je vždy možné takúto odpoveď zdokumentovať. Hodnotenie navyše vyžaduje presnú identifikáciu patogénu vrátane sérotypu (napr. pri pneumokokoch, hemofiloch). Pre všetky jednotlivé kmene ani nemáme k dispozícii sérologickú diagnostiku. Meranie natívnej koncentrácie protilátok podáva preto len orientačný prehľad o stave protilátkovej imunity. O mnoho efektívnejším spôsobom je posúdenie protilátkovej odpovede 3 – 4 týždne po aplikácii vakcíny. U detí musíme pri tomto testovaní zohľadňovať termíny podávania základnej vakcinačnej schémy.

V imunologickej praxi využívame čisto proteínové vakcíny (tetanus, diftéria) alebo čisto polysacharidové vakcíny (pneumokokové polysacharidové vakcíny). Proteínové vakcíny slúžia na hodnotenie protilátkovej odpovede závislej od T lymfocytov. Nízka odpoveď na vakcínu obsahujúcu tetanový anatoxín poukazuje na poruchu funkcie T aj B lymfocytov, čiže komplexnejšiu poruchu imunity. Polysacharidová vakcína (23-valentná – Pneumovax 23) sa využíva na dôkaz T nezávislej odpovede. Slabá alebo chýbajúca odpoveď svedčí o poruche B lymfocytov. Deti nadobúdajú prirodzenú schopnosť odpovedať na polysacharidové antigény až po 2. roku života. Z tohto dôvodu sa vyvinuli konjugované vakcíny (polysacharid + proteínový nosič), ktoré sa používajú v praxi vo všetkých vekových kategóriách detí. Konjugované vakcíny na diagnostiku B lymfocytovej imunity nie sú vhodné. Správna diagnostika protilátkovej poruchy vyžaduje kombináciu vhodného antigénu (vakcíny) a vhodného diagnostického setu. Okrem dobre dostupných setov na meranie tetanových, difterických, hemofilových a pneumokokových odpovedí sa stanovujú aj protilátky proti Salmonella typhi

Obrázok 1. Postinfekčná a postvakcinačná odpoveď na proteín a polysacharid

Vi antigénu, ktorý obsahuje vakcína proti týfusu. Charakter protilátkovej odpovede znázorňuje obrázok 1. Štvornásobný vzostup protilátok proti tetanu a dvojnásobný vzostup koncentrácie pri polysacharovej vakcíne znamená obvykle fyziologickú protilátkovú odpoveď (6).

Molekulovo-genetické vyšetrenie

Genetická diagnostika umožňuje v súčasnosti najpresnejšiu identifikáciu vrodenej poruchy imunity. Na základe výsledku je možné lepšie určiť prognózu ochorenia. Navyše použitie nových cielených liečiv vyžaduje znalosť presnej molekulárnej etiológie. Molekulárno-genetické metódy majú najvyššiu výťažnosť pri charakteristickom klinickom fenotype a pozitívnej rodinnej anamnéze. Indikácie pre takéto vyšetrenie sa v ostatných rokoch rozšírili vďaka lepšej dostupnosti testov, nižšej cene testovania a inovatívnym metódam. Nekompletná penetrancia génov a premenlivá expresivita génov býva pomerne veľká, obzvlášť v prípade monoalelických mutácií, resp. variantov. U členov jednej rodiny môže byť preto klinický obraz odlišný. Správna interpretácia výsledkov vyžaduje skúsenosti v oblasti klinickej genetiky aj klinickej imunológie.

V ostatných rokoch vyšetrenie jednotlivých génov nahrádza panelové sekvenovanie zahŕňajúce desiatky až stovky génov, ktorých poškodenie môže viesť k podobnému klinickému fenotypu. Napríklad panel génov pre agamaglobulinémiu, CVID, hyper-IgM či panel pre prevažne protilátkové primárne

imunodeficiencie (7). Hlavnou výhodou panelového testovania je komplexná analýza známych génov spôsobujúcich určité ochorenie, pričom minimalizuje možnosť sekundárnych irelevantných nálezov. Naopak, nevýhodou je, že nemusí zachytiť atypickú klinickú prezentáciu a/alebo novšie identifikované gény. Paralelné sekvenovanie celého exómu (kódujúce exóny tvoria 1,5 % genómu), prípadne celého genómu pomocou sekvenácie novej generácie (NGS) dokáže identifikovať klinicky významné varianty aj v doteraz nepoznaných kauzálnych génoch. Nevýhodou je identifikácia veľkého počtu variantov nejasného klinického významu, ale v prípade potreby sa dáta môžu s odstupom času spätne analyzovať. Slabinou NGS je „neschopnosť“ detegovať delécie alebo inzercie. Na dôkaz zmien v počte kópií (CNV) sa preto používajú techniky chromozómových mikročipov, prípadne ďalšie techniky.

Záver

Detailné poznanie etiológie poruchy protilátkovej imunity je východiskom pre cielenú a účinnú liečebnú stratégiu. Zvýšená vnímavosť na infekcie vyžaduje antibiotickú profylaxiu, prípadne prevenciu a manažment bronchiektázií. S dysregulačnými zmenami alebo lymfoproliferatívnymi komplikáciami musíme počítať pri CVID fenotypových poruchách. Protilátkové poruchy sa môžu klasifikovať podľa indikácie substituenej liečby imunoglobulínmi na typy s jednoznačným benefitom, možným benefitom alebo nepravdepodobným benefitom, pričom dávka a dĺžka substituenej

Tabuľka 4. Algoritmus vyšetrení protilátkovej imunodeficiencie

1. Klinický fenotyp – infekčné a neinfekčné komplikácie
2. Koncentrácie imunoglobulínov G, A, M, E
3. Koncentrácie podtried IgG1 – 4
4. Špecifická protilátková odpoveď
 - a. postinfekčná
 - b. postvakcinačná
5. Celkový počet B lymfocytov
6. Subpopulácie B lymfocytov
7. Molekulovo-genetické vyšetrenie

liečby sa medzi jednotlivými skupinami líši (8). Pri monogénových poruchách možno začať cielenú liečbu biologicky aktívnymi látkami (9). Iničiálne hodnotenie klinických príznakov a základných vyšetrení, ako sú sérové koncentrácie imunoglobulínov, patrí do rúk všeobecných lekárov. Pre ďalšiu diagnostiku sa vyžaduje spolupráca s klinickým imunológom.

Konflikt záujmov: Autor nie je v konflikte záujmov.

Literatúra

1. Čiznár P. Primárne imunodeficiencie s prevahou poruchy tvorby protilátok. *Pediatr. prax.* 2010;11(5):182-187.
2. El-Sayed ZA, Abramova I, Aldave JC, Al-Herz W, Bezrodnik L, Boukari R, et al. X-linked agammaglobulinemia (XLA): Phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world. *World Allergy Organ J.* 2019;12(3):100018.
3. Westh L, Mogensen TH, Dalgaard LS, Bernth Jensen JM, Katzenstein T, Hansen AE, Larsen OD, Terpling S, Nielsen TL, Larsen CS. Identification and Characterization of a Nationwide Danish Adult Common Variable Immunodeficiency Cohort. *Scand J Immunol.* 2017 Jun;85(6):450-461.
4. Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, Schulz A, Hoenig M, Marks R, et al. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):988-97.
5. Jeffrey Modell Foundation. Primary immunodeficiency resource centre. Available from: <<http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>>. Accessed September 1, 2022.
6. Orange J, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency. *JACI.* 2012;130:S1-24.
7. Ameratunga R, Allan C, Lehnert K, Woon ST. Perspective: Application of the American College of Medical Genetics Variant Interpretation Criteria to Common Variable Immunodeficiency Disorders. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61:226.
8. Hanisch L, Baumann U, Boztug K, et al. Treatment and management of primary antibody deficiency. German interdisciplinary evidence-based consensus guideline. *Eur J Immunol.* 2020;50:1432-1446.
9. Litzmann J. Léčba humorálních imunodeficiencií. *Vnitř Lék.* 2019;65(2):126-130.

Doc. MUDr. Peter Čiznár, CSc.
Detská klinika LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
peter.ciznar@nudch.eu



Ketogénna diéta a jej miesto v epileptológii

MUDr. Katarína Tabačáková, MUDr. Katarína Okáľová, PhD., prof. MUDr. Karol Kráľinský, PhD.

II. Detská klinika SZU, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou, Banská Bystrica

Hladovanie a iné rôzne diétne obmedzenia boli v liečbe epilepsie známe už od Hippokrata. Postupne sa princíp hladovania a jeho metabolické pochody pretavili do ketogénnej diéty (KD), ako ju poznáme dnes. Efekt vysokej tukovej nálože, adekvátneho príjmu bielkovín a výraznej reštrikcie sacharidov sú hlavným princípom ketogénnej diéty, ktorej následkom sa vytvárajú ketolátky, čím sa imituje proces hladovania. Doba postupne priniesla aj množstvo iných typov diét využívaných nielen v epileptológii, aby sa zachovala pestrosť, chutnosť, redukcia nežiaducich účinkov prijímanej potravy a tým atraktivnosť a compliance, ktorá je najpotrebnejšia pri dlhodobom úspechu.

Kľúčové slová: ketogénna diéta, farmokorezistentná epilepsia

Ketogenic diet in epileptology

Starvation and other dietary restrictions have been known in the treatment of epilepsy since Hippocrates. Gradually, the principle of starvation and its metabolic processes transformed into a ketogenic diet (KD). The effect of high fat load, adequate protein intake and significant carbohydrate restriction are the main principles of the ketogenic diet, which results in the formation of ketone bodies, thus mimicking the fasting process. At this time is known a number of other types of diets, used not only in epileptology, in order to maintain the variety, palatability, reduction of side effects and thus the attractiveness and compliance that is most needed for long-term success.

Key words: ketogenic diet, drug-resistant epilepsy

Pediatr. prax, 2022;23(4):149-152

Úvod

Aj napriek pokroku v liečbe a diagnostike epilepsie ostáva približne 20 – 30 % detských pacientov nekompenzovaných (1). Na dosiahnutie stabilizácie záchvatov sa využívajú mnohé invazívne výkony, či už implantácia vágového stimulátora, hlboká mozgová stimulácia, či rôzne paliatívne epileptochirurgické výkony. Medzi neinvazívne metódy patrí ketogénna diéta (KD), ktorú skúsenosti predurčujú do úlohy nielen prídátnej, ale v mnohých situáciách aj odporúčanej druholíniovej liečby. Pri niektorých klinických syndrómoch, ako je deficit glukózového transportéra 1 (GLUT1) a deficit pyruvát dehydrogenázy (PDHD), sa ketogénna diéta odporúča ako prvolíniová liečba.

Z histórie

Hladovanie a rôzne diétne obmedzenia boli pri liečbe epilepsie využívané najmenej 500 rokov pred naším letopočtom. Napodobňovanie hladovania sa začalo používať až začiatkom 20. storočia. Ako prví boli parížski lekári Gulep a Marie v roku 1911. V roku 1920 sa Cobb a Lennox snažili vysvetliť metabolické a biochemické procesy, ktoré sa počas hladovania dejú, a ich vplyv na epileptogénu. Redukcia záchvatov sa

opisovala na druhý až tretí deň po začatí hladovania. V roku 1921 Woodyat opísal acetón a 3-hydroxybutyrát ako bežné metabolity počas hladovania a zároveň zistil, že tieto metabolity vznikajú aj pri diéte s nadmerným príjmom tukov a reštrikciou sacharidov. Tieto poznatky boli prvými krokmi k vzniku ketogénnej diéty, od ktorej sa očakávalo, že efekt hladovania udrží dlhodobjšie. Peterman z Mayo Clinic položil základy ketogénnej diéty v roku 1925 tak, ako ich poznáme v súčasnosti, obmedzil kalórie na 75 % denného priemerného príjmu, zredukoval sacharidy na 10 – 15 g denne, bielkoviny na 1 g/kg a zbytok bol pokrytý tukmi. Používanie KD však zatlačil do úzadia objav fenytoínu a postupne aj ďalších antiepileptík. V malom rozsahu sa využívala ale aj naďalej. Až v roku 1990 po úspešnom preliečení chlapca menom Charlie v John Hopkins Hospital, ktorý trpel farmakorezistentnou epilepsiou, a veľkom vplyve jeho rodičov sa ketogénna diéta dostala opäť do popredia. Bola založená „Charlieho nadácia“, ktorá financovala vzdelávanie lekárov, diétnych poradcov, medzinárodné pôsobenie a organizovanie workshopov. Príbeh bol sfilmovaný a hlavnú úlohu Charlieho matky si zahrála slávna Meryl Streep. Film s názvom First Do Not Harm sa stal

vektorom šírenia do Európy a postupne aj do celého sveta. Dnes je ketogénna diéta celosvetovo známa, má svoje terapeutické miesto a množstvo jej podtypov dáva väčšiu šancu na individuálne nastavenie a následnú úspešnosť u pacientov (2). Diéta tvorená stredne dlhými tukovými reťazcami, ktorá bola prvým podtypom ketogénnej diéty, dala priestor pestrosti a chutnosti pre nižšiu reštrikciu sacharidov a bielkovín. V roku 2003 bola v John Hopkins Hospital po prvýkrát použitá tzv. modifikovaná Atkinsonova diéta a v roku 2005 diéta s nízkym glykemickým indexom (3).

Mechанизmus účinku

Pri KD je energia získavaná z tukov počas beta oxidácie v mitochondriách za tvorby acetyl-CoA. Ketolátky ako acetoacetát a 3-hydroxybutyrát sú tvorené z acetyl-CoA hlavne v pečeni. Po príchode ketolátok do mozgu vstupujú do cyklu trikarboxylových kyselín v mozgových mitochondriách a vzniká adenosíntrifosfát (ATP). Mechanizmus účinku nie je doposiaľ úplne známy, i keď sa predpokladá ovplyvnenie funkcie mitochondrií, efekt ketolátok, stabilizácia glykémie. Tiež sa predpokladá inhibícia mTOR (mammalian target of rapamycin) (3).

Tabuľka 1. Predpokladaný mechanizmus účinku ketogénnej diéty (4, 5)

- Zvýšenie voľných mastných kyselín a poly-nenasýtených mastných kyselín (PUFAs) → efekt na PPARα
- Zvýšenie expresie väzbových proteínov → neuroprotektia
- Protizápalový účinok
- Stabilizácia neuronálnej membrány
- Efekt na neurotransmitery a koncentráciu aminokyselín
- Efekt na glutamát-glutamínový cyklus
- Ketóza vplyva na pokles glykolyzy, čo stimuluje kálium napäťové kanály → hyperpolarizácia membrány
- Ketóza vplyva na zvýšenie NADH/NAD pomer
- Ketóza ovplyvňuje stimuláciu AMP kinázy, čím inhibuje mTOR cestu
- Zvýšenie ATP/adenoínu → ? vplyv na A1 receptor → neuronálna inhibícia/ antikonvulzívny efekt
- Antikonvulzívny efekt acetónu
- Zvýšenie norepinefrínu so zvýšením inhibičného vplyvu na epileptické okruhy
- Pokles leptínu, zvýšenie neuropeptidu Y a galanínu → pokles epileptogénnej náchylnosti
- Zvýšenie arachidónovej a dokosaheksaénovej kyseliny
- Efekt na sodíkové a kalciové kanály

mTOR – mammalian target of rapamycin,
PPAR – peroxisome proliferator-activated receptor

Typy ketogénnej diéty

V súčasnosti sú dostupné štyri hlavné typy ketogénnej diéty. Klasická ketogénna diéta (classic ketogenic diet – CKD), diéta s prevahou mastných kyselín so stredne dlhými reťazcami (medium-chain triglyceride diet – MCT), modifikovaná Atkinsonova diéta (MAD) a diéta s nízkym glykemickým indexom (low glycemic index treatment – LGIT).

Klasická ketogénna diéta

Ide o najreštriktívnejšiu a najviac odporúčanú formu ketogénnej diéty. Tradične sa predpisuje v podobe 4 : 1 alebo 3 : 1. Jedálny lístok teda závisí od nastavených ketogénnych jednotiek, ktoré udávajú pomer tuk : sacharid + proteín. Ketogénna jednotka je vlastne kalorická jednotka, ktorá odráža pomer tuku v strave (napr. 4 : 1 – 4 x 9 kcal tuk = 36; 1 x 4 kcal proteín/sacharid = 4; 36 + 4 = 40 kcal). Pôvodne sa diéta nastavovala počas hospitalizácie za sprievodného hladovania, dnes tento spôsob vytlača ambulantné nastavovanie s využitím pomeru 1 : 1, 2 : 1, 3 : 1 až na 4 : 1 a kontrolou vnútorného prostredia. Pri pomere 4 : 1 je 90 % energie pokrytých tukmi, hlavne triglyceridmi s dlhými reťazcami (700 kcal/deň u 12 kg dieťaťa, 630 kcal tuk :

Tabuľka 2. Typy ketogénnych diét (3)

	Klasická ketogénna diéta	MCT diéta	LGI diéta	Modifikovaná Atkinsonova diéta
Je potrebný lekársky dozor?	áno	áno	áno	áno
Je vysoká nálož tukov?	áno	áno	áno	áno
Aký je pomer tuky : proteíny + sacharidy	4 : 1, 3 : 1, 2 : 1, 1 : 1	približne 1 : 1	približne 1 : 1	približne 1 : 1
Koľko sacharidov je dovolených na 1000 kcal?	8 g pri 4 : 1 16 g pri 3 : 1 30 g pri 2 : 1 40 – 60 g pri 1 : 1	40 – 60 g	40 – 60 g	10 g/denne počas mesiaca, potom navýšenie na 20 g/deň
Ako je jedlo pripravované?	váženie	váženie	približný odhad	približný odhad
Je potrebná tvorba jedálneho lístka?	áno	áno	áno	je to vhodné
Kde diétu začíname?	nemocnica/ doma	nemocnica/ doma	doma	doma
Sú kalórie kontrolované?	áno	áno	áno	nie
Hradenie vitamínov a suplementov?	áno	áno	áno	áno
Je potrebná reštrikcia tekutín?	nie	nie	nie	nie
Je potrebné vyšetrenie pred nastavením na diétu?	áno	áno	áno	áno
Sú prítomné možné nežiaduce účinky?	áno	áno	áno	áno

70 kcal proteín + sacharid pri ketogénnej jednotke 40 kcal, teda 90 % : 10 %). Energetická nálož je 75 – 80 % priemer-ného denného energetického príjmu, proteíny 1 – 1,5 mg/kg/deň, sacharidy 10 – 15 g/deň, zbytok pokrývajú tuky. Niektorí autori odporúčajú aj reštrikciu tekutín na 75 – 80 % denného príjmu. Každá porcia jedla by mala mať zachovaný pomer, čo je náročné na prípravu a compliance (6). Je vhodná pre dojčatá, mladší predškolský a školský vek.

Diéta so stredne dlhými reťazcami

MCT je typ diéty, pri ktorej sa časť tukovej nálože pokryje MCT tukmi (40 % kapryliková kyselina C8 a 60 % kaprylová kyselina C10). Triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom nevyžadujú karnitín na vstup do mitochondrií a predpokladá sa priame ovplyvnenie AMPA receptorov. Tieto tuky sú schopné aj vyššej ketózy pri nižšom množstve, čo podstatne redukuje príjem tukov. Tým sa stáva diéta chutnejšou a atraktívnejšou. MCT olej je ale pomerne drahý a pomerne dráždivý pre gastrointestinálny trakt. Povolená tolerancia je 45 – 50 % z celého obsahu tukov. MCT olej sa využíva aj ako booster pri prehlbovaní ketózy pri klasickej ketogénnej diéte (6).

Modifikovaná Atkinsonova diéta

Vzniku MAD v roku 2000 predchádzalo zistenie, že pri redukčnej diéte, ktorá pozostávala z obmedzenia sacharidov a navýšenia príjmu bielkovín bez reštrikcie tekutín, sa pozorovala výrazná redukcia záchvatov. Zároveň sa otvoril väčší priestor na pestrosť jedál a diéta tiež bola najdlhšie udržiavateľnou diétou zo všetkých. MAD je vhodnou alternatívou z dôvodu lepšej compliance hlavne u starších detí, adolescentov a dospelých (6).

Diéta s nízkym glykemickým indexom

Odporovalo sa, že provokácia záchvatov korelovala s výkyvmi inzulínu a glykémie pri klasickej ketogénnej diéte. Cieľom tejto diéty bolo udržať stabilnú glykémiu a vyhnúť sa postprandiálnym výkyvom. Povolené sú potraviny s glykemickým indexom pod 50, s reštrikciou sacharidov 40 – 60 g/deň. Ide o pomerne reštriktívnu diétu (6).

Začiatok diéty

Po výbere vhodného pacienta je dôležité stretnutie s diétnym poradcom. Následne sa nastaví typ diéty, kalórie

Tabuľka 3. Výber pacientov na použitie ketogénnej diéty (8)

Ochorenia, ktoré pravdepodobne profitujú z ketogénnej diéty	• deficit glukózového transportéra 1 (GLUT1) • deficit pyruvát dehydrogenázy (PDHD) • myoklonicko-astatická epilepsia (Doose syndróm) • Dravet syndróm (SCN1A) • infantilné spazmy • Lennox-Gastaut syndróm • tuberózna skleróza • FIRES (febrile induced refractory epilepsy syndrome) • KCNQ2, STXBP1, SCN2A
Absolútna kontraindikácia ketogénnej diéty	• porucha oxidácie mastných kyselín • primárny deficit karnitínu • deficit karnitín palmitoyltransferázy I, II • deficit karnitín translokázy • deficit pyruvát karboxylázy • porfýria
Relatívna kontraindikácia ketogénnej diéty	• neschopnosť udržať dostatočnú nutriciu • epileptogénny fokus na videoEEG alebo neurozobrazovacím vyšetrením • sporný efekt pri CDKL5, CDYL encefalopatii

a pomer. Vzhľadom na relatívne a absolútne kontraindikácie je potrebné vylúčiť poruchu beta oxidácie mastných kyselín odberom karnitínu a suchej kvapky krvi na profil acylkarnitínov. V úvode diéty sú odporúčané odbory minerálov v sére, sledovanie azotémie, kyseliny močovej, karnitínu, krvného obrazu, odpady minerálov v moči, pečenné enzýmy, tukový metabolizmus (cholesterol, triglyceridy) a v neposlednom rade aj hladín antiepileptík. Odstup po kortikoterapii alebo ACTH (adrenokortikotropný hormón) by mal byť aspoň 1 týždeň. Niektorí autori odporúčajú začatie diéty s úvodným 2 – 3-dňovým hladovaním (7) a následným pomalým navšňovaním kalórií cez 1/3 za deň. Nástup ketózy a efekt na záchvaty je tak rýchlejší. Začatie diéty je možné aj bez hladovania, účinok na záchvaty a ketonémia však nastupujú pozvoľna. Na začiatku diéty je potrebné pravidelné sledovanie glykémie, ketonémie, mineralogramu. V domácom prostredí sa odporúča sledovanie ketózy močovými papierikmi. Prvé tri mesiace sa kontroly realizujú v mesačných intervaloch, zároveň je toto obdobie veľmi intenzívne vo vyladovaní jedálneho lístka. Intenzívna práca lekára, pacienta, rodiny a diétného poradcu vytvára dôveru. Zohľadňujú sa faktory, ktoré fungujú, a eliminujú sa naopak tie, ktoré nefungujú. V ďalšom

priebehu je potrebné sledovanie v 3-mesačných intervaloch.

Nežiaduce účinky

Nakoľko pri KD ide o vysokotukovú diétu, sú nežiaduce účinky pomerne časté, a preto je potrebné starostlivé monitorovanie pacienta. Pomerne bežnou komplikáciou je zápcha, ktorá sa dá vyriešiť zvýšením príjmu vlákniny alebo laktulózy. Hnačka sa zaznamenáva menej často. Močovým kameňom sa môžeme vyhnúť sledovaním erytrocytúrie v moči, pomeru Ca/kreat a preventívnym užívaním Sholovho roztoku. Zvýšené riziko močových kameňov je pri vyššej reštrikcii tekutín a užívaní anti-epileptík pôsobiacich na karboanhydrázu (zonisamid, topiramát a acetazolamid). Na zlepšenie metabolizmu tukov je možné užívať karnitín. Vysokotuková diéta je insuficientná na kalcium a vitamíny, preto je potrebné pravidelne ich substituovať. Sledovanie rastu a regulácia hmotnosti je dôležitá pre správne nastavenie príjmu bielkovín.

Ukončenie ketogénnej diéty

Ukončenie klasickej ketogénnej diéty sa odporúča po 2 rokoch, ale pri dobrom efekte je možné pokračovať v inom type menej reštriktívnej diéty naďalej, aj doživotne.

Tabuľka 4. Laboratórny monitoring pri ketogénnej diéte (úvodný a počas diéty)

Krvný obraz
Elektrolyty (hlavne vápnik a fosfor)
Hepatické enzýmy, renálne funkcie (albumín, AST, ALT, urea, kreatinín, kyselina močová, karnitín)
Tukový metabolizmus
Odpad minerálov v moči (pomer Ca/kreat)

Záver

Ketogénna diéta je efektívna a pomerne dobre tolerovaná nefarmakologická liečba farmakorezistentnej epilepsie, hlavne pre deti, ktoré nie sú kandidátmi na epileptochirurgiu. Účinne funguje pri množstve epileptických syndrómov. V súvislosti s používaním KD je však potrebná väčšia osвета medzi lekármi a hlavne medzi rodičmi na zvýšenie dôveryhodnosti a tým aj lepšie udržateľnej compliance.

Konflikt záujmov: Autor nie je v konflikte záujmov.

Literatúra

1. Li B, Tong L, Jia G, Sun R. Effect of ketogenic diet on the clinical and electroencephalographic features of children with drug therapy – resistant epilepsy. *Experimental and therapeutic medicine*. 2012;5:611-615.
2. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008;49(8):3-5.
3. Pereira L. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016 Oct;74(10):842-848.
4. Sharma S, Jain P. The ketogenic diet and other dietary treatments for refractory epilepsy in children. *Ann Indian Acad Neurology*. 2014;17:253-8.
5. Boison D. New insight into mechanisms of the ketogenic diet. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(2):187-192.
6. Zarnowska IM. Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. *Nutrients*. 2020;12:2616.
7. Freeman JM, Kossoff EH, Freeman JB, Kelly MT. The Ketogenic Diet – a treatment for children and others with epilepsy. New York, NY: Demos Medical Publishing; 2007.
8. Verrotti A, Iapadre G, Di Francesco L, Zagoli L, Farelli G. Diet in the Treatment of Epilepsy: What We Know So Far. *Nutrients*. 2020;12:2645.

MUDr. Katarína Tabačáková

II. Detská klinika SZU, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou
Nám. L. Svobodu 4,
974 09 Banská Bystrica
katarinka70@gmail.com



Diagnostický a liečebný postup pri hypokaliémii

MUDr. Daniel Csomó, prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.

Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

Pediatr. prax, 2022;23(4):157-159

Hypokaliémia sa všeobecne definuje ako koncentrácia draslíka v krvi pod 3,5 mmol/l. Referenčné hodnoty kaliémie sa však líšia v závislosti od veku dieťaťa, čo súvisí so zníženou exkréciou draslíka obličkami v prvom roku života (tabuľka 1) (1). Klinická závažnosť hypokaliémie sa posudzuje podľa sérovej koncentrácie kália (tabuľka 2) (1).

Etiopatogenéza hypokaliémie

Príčiny vzniku hypokaliémie môžeme rozdeliť do 3 základných skupín:

- 1. Znížený príjem draslíka** – u zdravých detí predstavuje zriedkavú príčinu hypokaliémie. Klinický význam však nadobúda pri chronických stavoch (anorexia, malnutícia), keď môže nízky príjem draslíka pri prebiehajúcich nadmerných stratách (moč, GIT) spôsobiť závažnú hypokaliémiu.
- 2. Zvýšený presun draslíka do intracelulárneho priestoru**
 - **Alkalóza:** presun K^+ intracelulárne v záujme zachovania elektroneutrality pri presune H^+ z buniek ako odpoveď na vzostup pH.
 - **Zvýšená inzulínová aktivita:** intracelulárny presun kália v dôsledku zvýšenej aktivity Na-K-ATPázy (liečba diabetickej ketoacidózy, predávkovanie inzulínom, refeeding syndróm) (2, 3).
 - **Beta-mimetiká:** aktivujú Na-K-ATPázu (napr. pri liečbe akútnej exacerbácie astmy) (4).
 - **Iné lieky:** antipsychotiká (risperidón, kvetiapín), chlorochín, ťažké kovy (bárium).
 - **Hypokaliemická periodická paralýza:** vzácne neuromuskulárne ochorenie prejavujúce sa akútnymi atakmi svalovej slabosti pri presune kália intracelulárne (kaliémia môže rapídne klesnúť pod 2 mmol/l) v dôsledku vrodeného defektu iónových kanálov (hereditárna forma) alebo u pacientov

Tabuľka 1. Referenčné rozmedzie sérových koncentrácií kália u detí

Vek	Sérová koncentrácia kália
Prematúrne novorodenci	4 – 6,5 mmol/l
Novorodenci	3,7 – 5,9 mmol/l
Dojčatá	4,1 – 5,3 mmol/l
Deti > 1 rok	3,5 – 5 mmol/l

s hypertyreózou (získaná forma/tyreotoxická periodická paralýza).

3. Zvýšené straty draslíka

- **Gastrointestinálne straty:** predstavujú najčastejšiu príčinu hypokaliémie u detí. Najvýraznejšie straty sú pri hnačkách (vzhľadom na relatívne vysoký obsah draslíka v hnačkovitej stolici) (5). Straty kália z horného gastrointestinálneho traktu (vracanie, nazogastrická sonda) sú minimálne, avšak opakované straty žalúdočného obsahu majú za následok rozvoj metabolickej alkalózy, ktorá vedie k hypokaliémii.
- **Straty močom:** sú najčastejšie spôsobené buď zvýšenou dodávkou sodíka (a vody) do distálneho nefrónu (spojenou s jeho reabsorpciou výmenou za draslík), alebo vystupňovanou mineralokortikoidnou aktivitou, prípadne kombináciou týchto mechanizmov.
 - a) Zvýšená dodávka sodíka do distálneho nefrónu**
 - **Diuretiká:** kľúčkové a tiazidové narúšajú reabsorpciu sodíka v proximálnejších častiach nefrónu.
 - **Neresorbovateľné anióny:** sú sprevádzané sodíkovým kationom (bikarbonát pri metabolickej alkalóze alebo proximálnej renálnej tubulárnej acidóze, beta-hydroxybutyrát pri ketoacidóze).
 - **Osmotická diuréza:** glykozúria pri diabetickej ketoacidóze, manitol.

Tabuľka 2. Stupne hypokaliémie podľa závažnosti

Stupeň závažnosti hypokaliémie	Sérová koncentrácia kália
Závažná	< 2,5 mmol/l
Stredne ťažká	2,5 – 3 mmol/l
Ľahká	3 – 3,5 mmol/l

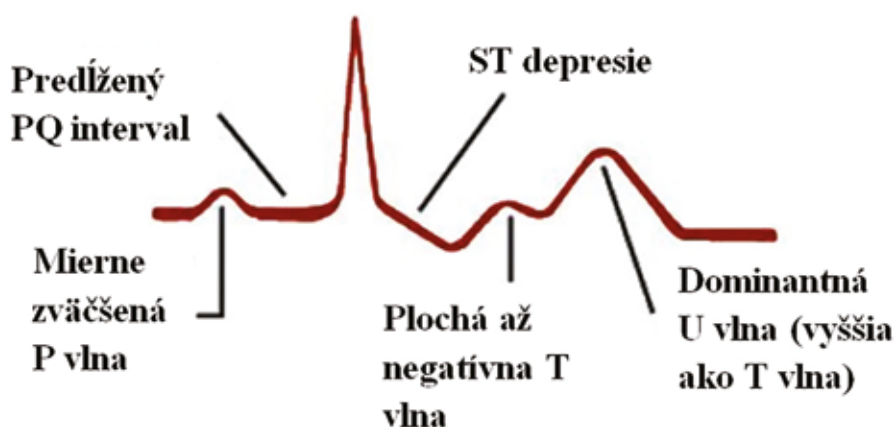
- **Tubulopatie:** geneticky podmienené poruchy transportných systémov vedúce k poruche reabsorpcie iónov v tubulárnom systéme (Bartterov a Gitelmanov syndróm).
- **Tubulárne poškodenie:** tubulointericiálne ochorenia, cisplatina.
- b) Zvýšená mineralokortikoidná aktivita**
 - **Hypovolémia**
 - **Adenóm produkujúci aldosterón**
 - **Glukokortikoidmi supresibilný hyperaldosteronizmus**
 - **Niektoré zriedkavé formy kongenitálnej adrenálnej hyperplázie (CAH)** (deficit 17-alfa-hydroxylázy alebo 11-beta-hydroxylázy)
- c) Iné príčiny**
 - **Distálna renálna tubulárna acidóza:** vystupňovaná sekrecia draslíka v záujme zachovania elektroneutrality pri poruche distálnej acidifikačnej schopnosti (porucha sekrecie H^+).
 - **Nefrotoxicita amfotericínu B**
 - **Liddleov syndróm**
 - **Hypomagneziémia**
- **Straty kožou pri cystickej fibróze:** elektrolytové abnormality ako hypokaliémia, hypochlorémia a metabolická alkalóza môžu byť prejavom cystickej fibrózy pre-

dovšetkým u detí, ktoré neboli zachytené novorodeneckým skríningom (6).

Klinický obraz

Symptómy hypokaliémie sa u väčšiny zdravých detí vyskytnú až pri poklese koncentrácie draslíka v sére pod 3 mmol/l. Pri narušení transcelulárneho draslíkového gradientu dochádza k zmenám v tvorbe akčného potenciálu. Medzi typické symptómy preto patrí svalová slabosť, ktorá postihuje spočiatku proximálne svalstvo dolných končatín a postupuje smerom k trupu a horným končatinám. Pri ťažkej hypokaliémii môže dôjsť k oslabeniu dýchacieho svalstva a respiračnej insuficiencii, ale aj k svalovým kŕčom či rabdomyolýze. Postihnutie hladkého svalstva sa môže prejaviť obštipáciou či ileóznym stavom (7). Obávanými prejavmi sú dysrytmie. Prolongovaná hypokaliémia môže viesť aj k poruche koncentračnej

Obrázok 1. EKG zmeny pri hypokaliémii



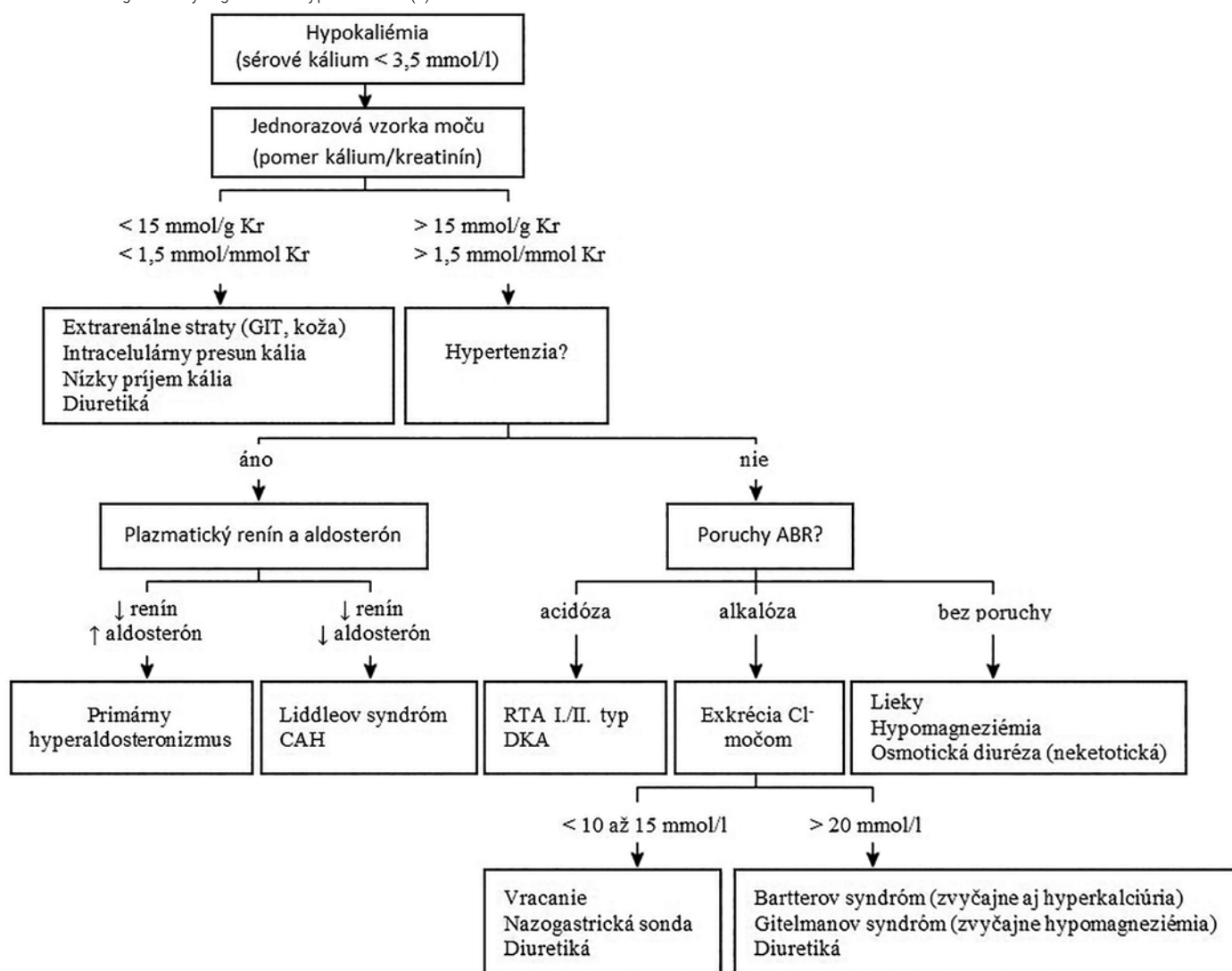
schopnosti obličiek s polyúriou (tzv. hypokaliemická nefropatia).

Diagnostika

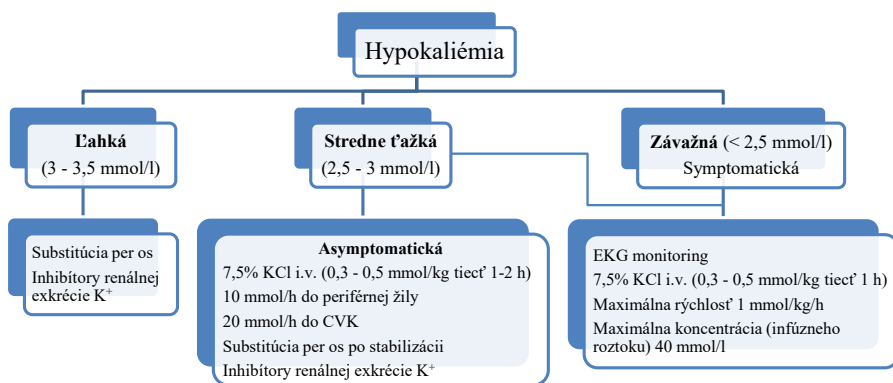
Cielenou anamnézou pátrame po vyvolávajúcej príčine (vracanie, hnačky, užívanie beta-mimetík/inzulínu/diuretík, pozitívna rodinná anamnéza perio-

dickej paralýzy, predchádzajúce symptómy tyreotoxikózy pri tyreotoxickej paralýze). Fyzikálne vyšetrenie sa zameriava na odhalenie symptómov hypokaliémie (svalová slabosť, dysrytmie, respiračná tieseň). U symptomatických pacientov sa má realizovať EKG vyšetrenie (obrázok 1). V diferenciálnej diagnostike sa odpo-

Obrázok 2. Diagnostický algoritmus hypokaliémie (1)



Obrázok 3. Liečba hypokaliémie (8)



rúča postupovať podľa algoritmu, ktorý ilustruje obrázok 2.

Poznámky k algoritmu

Základom diferenciálnej diagnostiky je vyšetrenie koncentrácie kálie v jednorazovej vzorke moču získanej v tom istom čase ako sérum na stanovenie kaliémie. Nízke koncentrácie kálie v moči pozorujeme najmä pri hypokaliémii spôsobenej extrarenálnymi stratami, nedostatočným príjmom či intracelulárnym presunom kálie.

Najčastejšou pediatrickou príčinou zvýšenej exkrécie kálie je hypovolémia (sekundárny hyperaldosteronizmus), pri ktorej sa hypokaliémia aj zvýšený odpad kálie močom upraví rehydratačnou a substitučnou liečbou. V prípade, že etiológia zvýšenej exkrécie nie je zjavná, ďalší postup sa odvíja od prítomnosti hypertenzie. U pacientov s artériovou hypertenziou stanovujeme koncentrácie renínu a aldosterónu. Podľa výsledku môže ísť o primárny hyperaldosteronizmus, Liddleov syndróm alebo účinok iného mineralokortikoidu ako aldosterón (niektoré formy CAH). U normotenzných pacientov pokračuje diagnostika zhodnotením acidobázickej rovnováhy a sé-

rových elektrolytov. Pri acidóze môže byť príčinou renálna tubulárna acidóza I. alebo II. typu či diabetická ketoacidóza. V prípade alkalózy je potrebné zvážiť nadužívanie diuretík, opakované vracanie alebo geneticky podmienené tubulopatie. Stanovenie koncentrácie chloridov v moči môže byť nápomocné pri rozlíšení týchto stavov. Ak nie je prítomná porucha acidobázickej rovnováhy, do úvahy pripadá hypomagneziémia či osmotická diuréza (1).

Liečba

Cieľom liečby je korekcia kaliémie, zabránenie vzniku život ohrožujúcich komplikácií a riešenie vyvolávajúcej príčiny. Dôležité je vynechanie liekov, ktoré prispievajú k hypokaliémii. Suplementácia draslíka závisí od závažnosti hypokaliémie a prítomnosti jej symptómov (obrázok 3). Symptomatickí pacienti vyžadujú rýchlu substitúciu kálie formou intravenózneho infúzie s obsahom chloridu draselného (s maximálnou koncentráciou kálie 40 mmol/l). Nutný je kontinuálny EKG monitoring, a to nie len na posudzovanie hypokaliémie, ale aj prípadnej iatrogénnej hyperkaliémie, ktorá vznikne pri nadmernej substitúcii.

Suplementáciu vyžadujú aj asymptomatickí pacienti so stredne ťažkou hypokaliémiou. Lhká hypokaliémia sa môže upraviť aj spontánne, prípadne enterálnou substitúciou. V niektorých situáciách (hyperaldosteronizmus, Bartterov a Gitelmanov syndróm) je samotná substitučná liečba menej efektívna a takíto pacienti môžu významnejšie profitovať z použitia kálium šetriacich diuretík (1, 8).

Konflikt záujmov: Autor nie je v konflikte záujmov.

Literatúra

1. Somers MJ. Hypokalemia in children. UpToDate. Published online September 8, 2022.
2. Moore RD. Stimulation of Na:H exchange by insulin. *Biophys J*. 1981;33(2):203-210.
3. Fuentebella J, Kerner JA. Refeeding syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56(5):1201-1210.
4. Krebs SE, Flood RG, Peter JR, Gerard JM. Evaluation of a high-dose continuous albuterol protocol for treatment of pediatric asthma in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29(2):191-196.
5. Molla AM, Rahman M, Sarker SA, Sack DA, Molla A. Stool electrolyte content and purging rates in diarrhea caused by rotavirus, enterotoxigenic E. coli, and V. cholerae in children. *J Pediatr*. 1981;98(5):835-838.
6. Scurati-Manzoni E, Fossali EF, Agostoni C, et al. Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systematic review of the literature. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(6):1015-1023.
7. Linshaw MA. Potassium homeostasis and hypokalemia. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34(3):649-681.
8. Podracká Ľ, Kovács L, Kokavec M. Vybrané štandardné diagnostické a liečebné postupy v pediatrii. Bratislava: Herba; 2018: 94-95.

MUDr. Daniel Csomó

Detská klinika LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
daniel.csomo@nudch.eu



Autozómovo recesívna polycystická choroba obličiek

MUDr. Gabriela Hrčková

Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

Pediatr. prax, 2022;23(4):160-161

Charakteristika

Autozómovo recesívna polycystická choroba obličiek (ARPKD – z angl. názvu autosomal recessive polycystic kidney disease, ORPHA 731, OMIM 263200) je napriek celkovo zriedkavému výskytu s prevalenciou v populácii približne 1 : 20 000 najčastejšou príčinou renálneho zlyhania v detskom veku (1, 2). Charakterizuje ju prítomnosť zväčšených hyperechogénnych obličiek so zmazanou kortikomedulárnou hranicou pri USG zobrazení (2, 3). U novorodencov sa môže manifestovať závažnou artériovou hypertenziou, respiračnou insuficienciou z útlaku pľúc veľkými obličkami a vyznačuje sa vysokou neonatálnou mortalitou. Druhým hlavným orgánom postihnutým pri ARPKD je pečeň, ktorej morfológia sa progresívne mení a fibróza orgánu vedie k portálnej hypertenzii (1, 2, 3).

Etiológia

ARPKD je autozómovo recesívne dedičné ochorenie a približne v 85 % prípadov vzniká na podklade prítomnosti patogénneho variantu („mutácie“) na obidvoch kópiách génu PKHD1 (z angl. názvu polycystic kidney and hepatic disease type 1 gene – chromozómová oblasť 6p12.3-12.2). Produktom génu PKHD1 je proteín fibrocystín/polyduktín (FPC/PDI) (4), ktorý sa od embryonálneho obdobia tvorí na primárnom cíliu buniek zberných kanálikov obličiek a cholangiocytoch (5, 6). Predpokladá sa, že časť proteínu sa po odštiepení podieľa v bunkovom jadre na regulácii expresie génov, ktoré ovplyvňujú vývoj cýst (3, 6). Okrem génu PKHD1 bol nedávno identifikovaný gén DZIP1L (chromozómová oblasť 3q22.1-23), ktorého patogénne varianty boli zistené u pacientov s podozrením na ARPKD, avšak s miernym priebehom choroby. Proteínový produkt génu DZIP1L sa taktiež nachádza v štruktúre primárneho cília – v centriole – a v bazálnom teliesku buniek zberných kanálikov (7). Narušená štruktúra proteínov pri mutáciách v uvedených génoch je príčinou nesprávnej diferenciácie zber-

ných kanálikov obličiek a intrahepatálnych žľožových duktov. Histologicky je prítomné vretenovité cystické rozšírenie zberných kanálikov s intersticiálnou a pericystickou fibrózou v obličke a hepatálna fibróza s rozšírením žľožových kanálikov definovaná ako malformácia duktov platničky (8).

Klinická manifestácia

Podozrenie na ARPKD vzniká často už prenatálne, pričom na konci druhého a v treťom trimestri môžu byť obličky plodu zväčšené, s charakteristickou zneostrenou hranicou medzi kôrou a dreňou a zvýšenou echogenitou parenchýmu (1, 2, 9). Ďalším typickým príznakom je oligohydramnion, prípadne anhydramnion a pri najmenej priaznivom vývoji choroby môže prispieť k hypoplázii pľúc a respiračnej insuficiencii s vysokou neonatálnou úmrtnosťou (1, 2, 3, 8, 9). Potreba mechanickej ventilácie u novorodencov s ARPKD je častá, rovnako sa môže už včasne zistiť artériová hypertenzia, prítomná býva aj hyponatriémia. V prvom roku života môže dôjsť k terminálnemu zlyhaniu funkcie obličiek. Po zvládnutí akútneho stavu v neonatálnom období sa môže ochorenie stabilizovať (9, 10).

Klinický obraz ARPKD je variabilný a choroba sa môže manifestovať aj v neskoršom období. V súčasnosti sa ARPKD v mnohých prípadoch odhalí vďaka novorodeneckému USG skríningu vrodenných vývojových chýb uropoetického traktu u inak asymptomatických novorodencov. Diagnostika a sledovanie ochorenia sa začne pre nález zväčšených hyperechogénnych obličiek. Ďalší postup ochorenia sa odvíja od rýchlosti progresie chronickej obličkovej choroby a od progresie hepatálneho postihnutia. V niektorých prípadoch prebieha ARPKD pod obrazom závažného renálneho a mierneho hepatálneho postihnutia, inokedy je to naopak. Asi 60 – 70 % pacientov s perinatálnou manifestáciou ARPKD vyžaduje transplantáciu obličiek do veku 15 rokov (9, 10, 11). U pacientov diagnostikovaných neskôr po novorodenec-

kom období pozorujeme často miernejší renálny fenotyp a prevahu príznakov vyplývajúcich z malformácie duktov platničky – hepatopatiu s USG obrazom fibrózy, portálnu hypertenziu a jej komplikácie (rozšírenie kolaterálnych vén s rizikom krvácania z gastroezofágových varixov, splenomegáliu, hypersplenizmus, trombocytopéniu). Dve tretiny pacientov majú dilatované intrahepatálne žľožové cesty (Caroliho choroba) s rizikom cholangitídy (8).

ARPKD sa prevažne vníma ako ochorenie detského veku, avšak vo svojej miernej forme sa zriedka zisťuje aj u dospelých, zvyčajne s obrazom pomaly progresujúcej fibrózy pečene (8, 12).

Príčina vysokej fenotypovej variability nie je presne vysvetlená. Genotypovo-fenotypové korelácie potvrdili, že prítomnosť dvoch truncačných mutácií (mutácie skracujúce výsledný proteínový produkt) v géne PKHD1 má vo viac ako polovici prípadov prenatálnu manifestáciu a perinatálne alebo neonatálne letálny priebeh (3, 9).

Diagnostika a manažment

Klinická diagnostika sa opiera o nálezy zobrazovacích vyšetrení, fyzikálneho vyšetrenia a biochemických ukazovateľov funkcie obličiek a pečene. Prenatálne a perinatálne sú patognomické oligohydramnion, zväčšené hyperechogénne obličky s nejasnou hranicou medzi kôrou a dreňou s drobnými rozšíreniami (obrázok 1), ktoré na USG obraze pripomínajú rozsypanú soľ a korenie (3, 13).

Obrázok 1. Zväčšené hyperechogénne obličky so zmazanou kortikomedulárnou hranicou na USG



Rodinná anamnéza je spravidla negatívna v zmysle výskytu renálnych cýst či iného obličkového ochorenia u rodičov. Podozrenie na ARPKD však môže vzbudiť anamnéza podobného klinického obrazu u súrodenca, perinatálne úmrtie súrodenca či konsangvinita rodičov (3).

Pri fyzikálnom vyšetrení sú obličky ľahko palpovateľné a obvod brucha je zväčšený (2). V závažných prípadoch je prítomná artériová hypertenzia od prvých dní života. Prítomná môže byť aj oligúria alebo anúria s potrebou peritoneálnej dialýzy. V laboratórnych parametroch sa zistia odchýlky vo vnútornom prostredí s nálezom metabolickej acidózy, v ionograme môže byť hyponatriémia. Hepatálne postihnutie môže byť viditeľné na USG pečene s nálezom periportálnej fibrózy, laboratórne parametre pečenej funkcie bývajú v norme alebo sú mierne zvýšené, v závislosti od toho, či prevažuje fenotyp z postihnutia obličiek alebo fenotyp z postihnutia pečene (2, 3, 10).

Genetická diagnostika je štandardom pri stanovení definitívnej diagnózy (3). Ochorenie sa potvrdí nálezom 2 patogénnych mutácií génu PKHD1 (alebo DZIPIL), pričom každý z rodičov probanda je bezpríznakovým nositeľom jedného z variantov (2, 4, 7). Pri negatívnom výsledku genetického vyšetrenia je možné genetické vyšetrenie rozšíriť o analýzu ďalších génov, ktorých patogénne varianty môžu viesť k podobnému klinickému obrazu a imitovať ARPKD (ARPKD-like fenotyp/fenokópia) (14).

Terapia je komplexná a symptomatická. Pri respiračnej insuficiencii v neonatálnom období je starostlivosť v rukách intenzívnej medicíny. Pri tlaku veľkých obličiek na tráviaci trakt a hrudné orgány sa v ojedinelých prípadoch vykonáva unilaterálna alebo bilaterálna nefrektómia, s prísne individualizovanou indikáciou na takýto výkon (15).

Artériová hypertenzia je často prítomná už v prvých dňoch života a nezriedka je rezistentná na antihypertenzívnu liečbu. Uprednostňuje sa podávanie ACE inhibítorov, niekedy je potrebná kombinácia viacerých antihypertenzív. Dôležité sú aj dietetické opatrenia s obmedzením množstva soli v potrave. Po prvom roku života sa hypertenzia môže zmierniť aj lepšie reagovať na antihypertenzíva (2, 9, 15).

S postupom ochorenia sa pri renálnej insuficiencii, ale často aj skôr pridružujú po-

ruchy výživy a spomalenie telesného rastu. Vhodný liečebný postup sa opäť posudzuje individuálne, pričom môže byť potrebná či vhodná liečba rastovým hormónom, v krajných prípadoch aj zavedenie nazogastrickej sondy či gastrotómie (2, 15).

K renálnemu zlyhaniu môže dôjsť už u novorodencov. Pri potrebe náhrady funkcie obličiek sa najčastejšie využíva peritoneálna dialýza a transplantácia obličky je očakávanou kuratívnou modalitou. Riziko rejekcie je porovnateľné s inými nefropatiami. Častou limitáciou transplantácie býva nízka hmotnosť dieťaťa, pokiaľ k zlyhaniu obličiek dôjde skoro (2, 3, 9, 11).

Kongenitálna hepatálna fibróza vedie k portálnej hypertenzii a riziku krvácania z ezofágových varixov, čo vyžaduje pravidelné endoskopické vyšetrenia s ligáciami, sklerotizáciami či portosystémový shunt v závislosti od pokročilosti nálezu. V priebehu choroby sa môžu vyskytnúť opakované cholangitidy s potrebou akútnej analgetikovej a antibiotickej liečby a cholestáza. Potreba transplantácie pečene alebo kombinovanej transplantácie obličiek a pečene môže byť vyústením choroby v adolescentnom veku, občas je to neskôr, v tretej či štvrtej dekáde života (12, 13, 15).

Prognóza

U približne 30 – 40 % novorodencov má ochorenie neonatálne letálny priebeh, prevažne pre respiračnú insuficienciu pri hypoplázii, resp. útlaku pľúc pri nefromegálii. Prvý rok života býva najkritickejším aj vzhľadom na manifestáciu často závažnej hypertenzie, možnú hyponatriémiu či poruchu výživy (2, 3, 9). Následne však často dochádza k stabilizácii choroby so zmiernením symptómov a po dosiahnutí 1. roku života je prognóza 10-ročného prežívania 82 %. Prirodzený priebeh choroby však spravidla ústi do potreby transplantácie obličiek a/alebo pečene v druhej dekáde života (3, 9).

Riziko rovnakého ochorenia v každom ďalšom potomstve pre rodičov – bezpríznakových nosičov mutácie pre ARPKD – je v súlade s autozómovo recesívnou dedičnosťou 25 %, rovnako pre obe pohlavia. Rodinám sa odporúča genetické poradenstvo s možnosťou prenatálnej diagnostiky (3).

Konflikt záujmov: Autor nie je v konflikte záujmov.

Literatúra

1. Liebau M. Autosomal recessive polycystic kidney disease. Orphanet encyclopedia, March, 2019. [online]. Available from: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=731>. Accessed September 12, 2022.
2. Sweeney WE, Avner ED. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Recessive. 2001 Jul 19 [Updated 2019 Feb 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®. [online]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1326/>. Accessed September 12, 2022.
3. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:50. doi:10.1038/s41572-018-0047-y.
4. Onuchic LF, Furu L, Nagasawa Y, et al. PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats. Am J Hum Genet. 2002;70:1305-1317. doi:10.1086/340448.
5. Ward CJ, Yuan D, Masyuk TV, et al. Cellular and subcellular localization of the ARPKD protein; fibrocystin is expressed on primary cilia. Hum Mol Genet. 2003;12:2703-2710. doi:10.1093/hmg/ddg274.
6. Menezes LF, Onuchic LF. Molecular and cellular pathogenesis of autosomal recessive polycystic kidney disease. Braz J Med Biol Res. 2006;39:1537-1548. doi:10.1590/s0100-879x2006001200004.
7. Lu H, Galeano MCR, Ott E, et al. Mutations in DZIP1L, which encodes a ciliary-transition-zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease. Nat Genet. 2017;49:1025-1034. doi:10.1038/ng.3871.
8. Gunay-Aygun M, Font-Montgomery E, Lukose L, et al. Characteristics of congenital hepatic fibrosis in a large cohort of patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. Gastroenterology. 2013;144:112-121.e2. doi:10.1053/j.gastro.2012.09.056.
9. Bergmann C, Senderek J, Windelen E, et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). Kidney Int. 2005;67:829-848. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00148.x.
10. Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S, et al. Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). Medicine (Baltimore). 2006;85:1-21. doi:10.1097/01.md.0000200165.90373.9a.
11. Gunay-Aygun M, Tuchman M, Font-Montgomery E, et al. PKHD1 sequence variations in 78 children and adults with autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis. Mol Genet Metab. 2010;99:160-173. doi:10.1016/j.ymgme.2009.10.010.
12. Turkbey B, Ocak I, Daryanani K, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis (ARPKD/CHF). Pediatr Radiol. 2009;39:100-111. doi:10.1007/s00247-008-1064-x.
13. Gimpel C, Avni FE, Bergmann C, et al. Perinatal Diagnosis, Management, and Follow-up of Cystic Renal Diseases: A Clinical Practice Recommendation With Systematic Literature Reviews. JAMA Pediatr. 2018;172:74-86. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.3938.
14. Bergmann C. ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. Pediatr Nephrol. 2015;30:15-30. doi:10.1007/s00467-013-2706-2.
15. Hartung EA, Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: a hepatorenal fibrocystic disorder with pleiotropic effects. Pediatrics. 2014;134(3):e833-e845. doi:10.1542/peds.2013-3646.

MUDr. Gabriela Hrkčková

Detská klinika LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
hrckova.g@gmail.com

