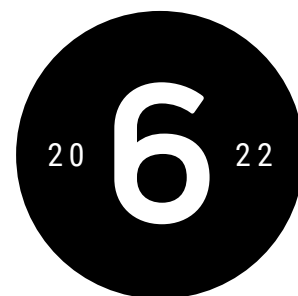


# Pediatrica

## pre prax



### Prehľadové články / Review articles

- » **Špecifiká akútneho hepatálneho zlyhania u detí**  
Specifics of pediatric acute liver failure
- » **Možnosti ovplyvnení akútneho kašľa v rámci respiračných infekcií u detí**  
Possibilities of influencing acute cough of respiratory infections in children
- » **Manažment varikokély v detskom a adolescentnom veku**  
Management of varicocele in children and adolescents

### Pôvodné práce & kazuistiky / Original articles & Case reports

- » **Kardiovaskulárne aspekty Williamsovho-Beurenovho syndrómu**  
Cardiovascular aspects of Williams-Beuren syndrome
- » **Dospelý pacient s chronickým zápalovým ochorením čreva a vrodenou imunodeficienciou: transplantácia krvotvorných buniek ako možnosť kuratívnej liečby**  
Adult patient with chronic inflammatory bowel disease and inborn error of immunity: hematopoietic stem cell transplantation as an option for curative treatment

### Štandardné postupy / Standard procedures

- » **Nefrokalcinóza – etiológia, diagnostika, liečba**  
Nephrocalcinosis – etiology, diagnostics, treatment

### Encyklopédia zriedkavých chorôb / Encyclopedia of rare diseases

- » **Loyesov-Dietzov syndróm**  
Loeys-Dietz syndrome

# Špecifiká akútneho hepatálneho zlyhania u detí

MUDr. Jana Kosnáčová, MUDr. Jarmila Hornová, PhD.

Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

Akútne zlyhanie pečene u detí (PALF) je zriedkavý, život ohrozujúci klinický syndróm s významnou morbiditou a vysokou mortalitou. Prejavuje sa náhlou dysfunkciou pečene, ktorá môže byť spôsobená rôznymi príčinami. PALF charakterizuje rýchla progresia, ktorá môže viesť k skorej smrti alebo k transplantácii pečene. Zásadný význam pre prežitie pacienta má včasná diagnostika a terapia. Definícia akútneho hepatálneho zlyhania u detí bola prevzatá z definície od dospelých pacientov a zahŕňa hyperbilirubinémiu, koagulopatiu a encefalopatiu. U detí nie je encefalopatia nevyhnutným kritériom pre diagnózu akútneho hepatálneho zlyhania. Etiológia, vek, klinická manifestácia, geografické a socioekonomické faktory sú však rozdielne u dospelých pacientov a detí s akútnym zlyhaním pečene (ALF), no majú zásadný vplyv na prognózu. Vypracovanie diagnostického postupu zohľadňujúceho špecifiká detského veku, identifikácia potenciálnej príčiny, indikácia adekvátnej terapie a rozpoznanie možných komplikácií môžu byť život zachraňujúce.

**Kľúčové slová:** akútne hepatálne zlyhanie u detí, transplantácia pečene, poškodenie pečene, encefalopatia, koagulopatia, hyperbilirubinémia

## Specifics of pediatric acute liver failure

Pediatric acute liver failure (PALF) is a rare, life-threatening clinical syndrome with significant morbidity and high mortality. It manifests by sudden liver dysfunction, which can be brought via disparate etiology. PALF is characterized by a rapid progression that can lead to early death or liver transplantation. Early diagnosis and therapy are important for the patient's survival. The definition of acute hepatic failure in children was adapted from the definition of adult patients and includes hyperbilirubinemia, coagulopathy and encephalopathy. Encephalopathy is not the key sign for acute hepatic failure. However, the etiology, age, clinical manifestation, geographical and socio-economic factors are different in adult patients and children with acute liver failure (ALF) and they have a fundamental impact on the prognosis. Development of a diagnostic procedure that takes into account the specifics of childhood, identification of potential causes, indication of adequate therapy and recognition of possible complications can be life-saving.

**Key words:** pediatric acute liver failure, liver transplantation, liver damage, encephalopathy, coagulopathy, hyperbilirubinemia

Pediatr. prax, 2022;23(6):219-223

## História

Akútne hepatálne zlyhanie (ALF) priťahuje pozornosť lekárov, patológov po celé stáročia. Jeden z prvých opisov akútneho zlyhania pochádza zo 17. storočia a je spätý s detským pacientom. V roku 1616 francúzsky lekár Guillaume de Baillou opísal prípad chlapca, ktorý svoj boj s horúčkou, žltáčkou, poruchou vedomia a kŕčmi prehral po 15 dňoch. Z 19. storočia a začiatku 20. storočia pochádzajú histologické nálezy typu „acute yellow atrophy“, pričom boli identifikované možné príčiny, ktoré viedli k akútnemu postihnutiu pečene, a to infekčné ochorenia a intoxikácia liekmi. V roku 1964 bola opísaná „masívna hepatálna nekróza“ v 18 prípadoch z 11 341 retrospektívne analyzovaných autopsií získaných v priebehu 10 rokov (1953 – 1963) vykonaných v Bostone u pacientov vo veku 12 – 84 rokov, ktorá bola spôsobená rôznymi príčinami: 1) infekčnou príčinou – vírusovou hepatitídou, 2) intoxikáciou liekmi, 3) krvnými derivátmi, 4) alkoholom, ale aj 5) neznámou príčinou. Celosvetový záujem o PALF zostal

vysoký, pribúdali príspevky z rozvinutých aj rozvojových krajín s dôrazom na národné a regionálne rozdiely a klinické skúsenosti. Vzhľadom na závažnosť a rýchlu progresiu ochorenia je snaha predstaviť najnovšie pokroky v diagnostike, patofyziológii, liečbe a manažmente PALF (1).

Najnovšie odporúčania pre diagnostiku a manažment PALF vypracovala Severoamerická spoločnosť pre detskú gastroenterológiu, hepatológiu a výživu (NASPGHAN) a Európska spoločnosť pre detskú gastroenterológiu, hepatológiu a výživu (ESPGHAN) v roku 2022 (1).

## Definícia

Definícia akútneho hepatálneho zlyhania u detí sa historicky prevzala z definície od dospelých pacientov. Táto definícia zahŕňala tri príznaky, okrem hyperbilirubinémie, koagulopatie aj encefalopatiu. Akútne hepatálne zlyhanie (ALF – acute liver failure) sa definuje ako závažné akútne poškodenie syntetickej, detoxikačnej a biotransformačnej funkcie pečene trvajúce menej ako 12 týždňov s encefalopatiou u pacienta bez

cirhózy alebo preexistujúceho ochorenia pečene, teda pri predtým „zdravej pečeni“. Je to zriedkavý syndróm charakterizovaný abnormalitami pečeneových krvných testov s rozvojom koagulopatie, hyperbilirubinémie a hepatálnej encefalopatie. ALF sa často nesprávne používa na opis akútneho zhoršenia pečeneových funkcií u pacientov s chronickým ochorením pečene, tento stav sa nazýva akútne hepatálne zlyhanie pri chronickom ochorení pečene (ACLF – acute on chronic liver failure).

ALF pôvodne definovali Trey a Davidson v roku 1970 ako fulminantné zlyhanie pečene, čo bol „potenciálne reverzibilný stav, dôsledok ťažkého poškodenia pečene, s nástupom encefalopatie do ôsmich týždňov od manifestácie prvých príznakov pri absencii už existujúceho ochorenia pečene“ (2).

V roku 2000 sa zriadila expertná skupina Pediatric Acute Liver Failure Study Group (PALFSG) s cieľom vytvoriť databázu, ktorá uľahčí lepšie pochopenie etiopatogenézy, liečby a výsledkov ALF u detí. Získané údaje budú slúžiť na

**Tabuľka 1.** Vstupné kritériá PALF vytvorené skupinou PALFSG (1)

|                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Náhly výskyt ochorenia pečene bez dôkazu chronického ochorenia pečene                                                                                       |
| Biochemický dôkaz závažného poškodenia pečene                                                                                                               |
| Koagulopatia nekorigovateľná vitamínom K<br>PT $\geq 15$ alebo INR $\geq 1,5$ s encefalopatiou<br>PT $\geq 20$ alebo INR $\geq 2$ s alebo bez encefalopatie |
| <b>Všetky 3 kritériá musia byť splnené</b>                                                                                                                  |
| INR – medzinárodný normalizovaný pomer,<br>PT – prothrombin time/protrombínový čas,<br>PALFSG – Pediatric Acute Liver Failure Study Group                   |

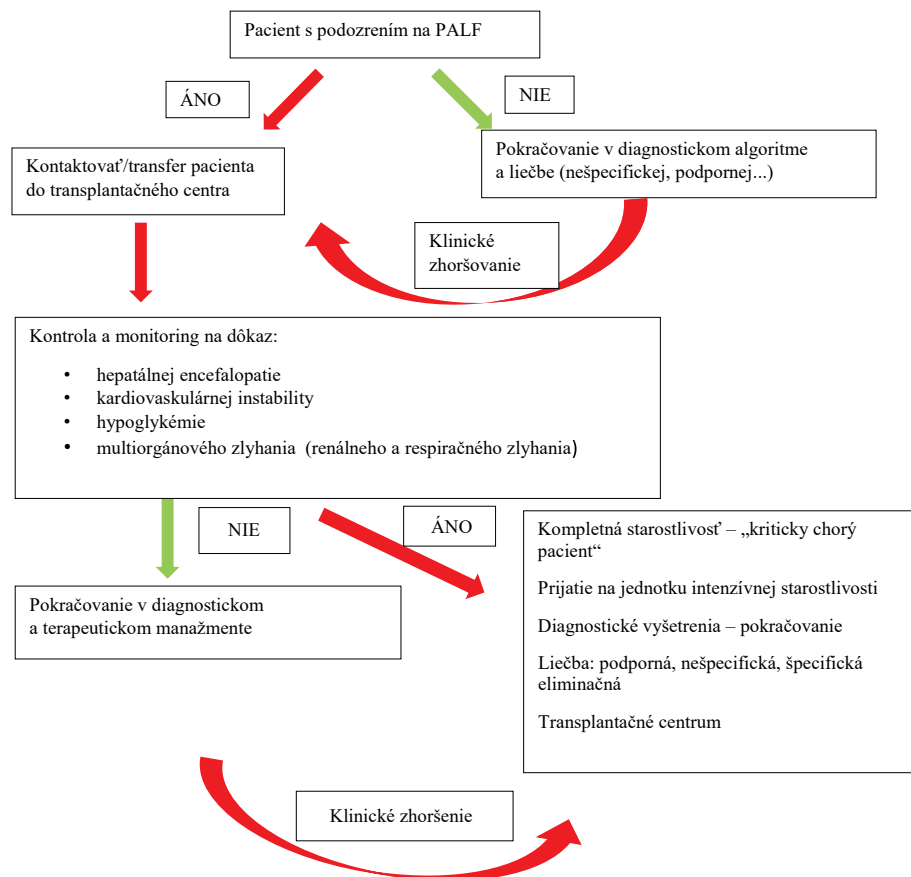
identifikáciu faktorov, ktoré môžu predikovať pravdepodobnosť úmrtia a/alebo potrebu transplantácie pečene (3).

Klasifikácia zlyhania pečene podľa O'Grady na základe časového intervalu, ktorý uplynul od prepuknutia ikteru po prvé známky encefalopatie, rozoznáva hyperakútne pečenné zlyhanie (interval ikterus – encefalopatia je 7 dní), akútne pečenné zlyhanie (s intervalom ikterus – encefalopatia 2 – 4 týždne) a subakútne pečenné zlyhanie (s intervalom ikterus – encefalopatia 5 – 12 týždňov) (4). Termín „akútne zlyhanie pečene“ sa uprednostňuje pred fulminantným zlyhaním pečene alebo akútnou nekrózou pečene, hoci tieto pojmy sa dlhodobo historicky používali na klasifikáciu zlyhania pečene. Časový interval od vzniku žltacky po rozvoj encefalopatie u dospelých pacientov je významným prognostickým faktorom. Encefalopatia u detí nie je nevyhnutným kritériom pre diagnózu akútneho hepatálneho zlyhania (5). Hodnotenie neurologického statusu u najmenších detí je zložitá, encefalopatia sa u detí v priebehu zlyhávania pečene nemusí pridružiť a/alebo sú prítomné len minimálne neurologické príznaky. Interval od vzniku žltacky po rozvoj encefalopatie nie je zahrnutý medzi jednoznačné kritériá PALF.

Definícia uvedená v tabuľke 1 zahŕňa vstupné kritériá pre PALF, všetky tri kritériá musia byť splnené (1). Algoritmus všeobecného manažmentu detských pacientov s ALF spĺňajúcich vstupné kritériá PALF je na obrázku 1 (1).

Akútne zlyhanie pečene u detí sa líši od hepatálneho zlyhania u dospelých v etiologickom spektre aj klinickom obraze. Deti najnižšej vekovej skupiny nevykazujú klasické príznaky encefalopatie, preto definíciu PALF zrevidovala skupina expertov (PALFSG – Pediatric Acute Liver Failure Study Group) tak, aby zahŕňala pacientov

**Obrázok 1.** Algoritmus všeobecného manažmentu detských pacientov s ALF spĺňajúcich vstupné kritériá PALF (1)



s pokročilou koagulopatiou bez ohľadu na prítomnosť encefalopatie (3). Príčiny PALF sa líšia aj podľa veku dieťaťa. V prvom roku života prevažuje PALF v dôsledku metabolických a infekčných chorôb, v neskoršom období je príčinou PALF predávkovanie acetaminofénom (N-acetyl-p-aminophenol)/paracetamolom, liekmi a u adolescentov sa akútnym hepatálnym zlyhaním môže prejaviť Wilsonova choroba (1). Takmer v 50 % prípadov ALF u detí sa príčina nezistí. V rozvinutých krajinách býva intoxikácia paracetamolom príčinou PALF až v 13,3 % (6). Etiológia, vek pacienta a klinická manifestácia majú zásadný vplyv na prognózu. Dôležité je, že fenotyp PALF môže predstavovať akútnu prezentáciu chronického ochorenia (Wilsonova choroba, autoimunitná hepatitída atď.), čo vedie k úsiliu prehodnotiť kritériá na začatie optimálnych zásahov (chelácia, imunosupresia atď.), ktoré môžu významne ovplyvniť prognózu a manažment základného ochorenia.

### Incidencia

Presná incidencia ALF nie je známa. Odhaduje sa, že ročný výskyt ALF v USA je od 1 až po 2000 – 3000 prípa-

dov/1 000 000 ľudí (7). Každý rok pribudne v USA 500 – 600 nových prípadov PALF (1). Etiológia a výskyt ALF v rozvinutých krajinách sa v porovnaní s rozvojovými krajinami líši. Hepatitída A, B a E sú hlavnými príčinami ALF na celom svete, ale prevažujú v „rozvojových krajinách“. Nedávny epidemiologický prieskum ALF za ostatných 50 rokov preukázal, že relatívna incidencia ALF vyvolaná hepatitídou A a B má klesajúci trend, zatiaľ čo incidencia intoxikácie acetaminofénom/paracetamolom ako príčiny ALF sa zvýšila, najmä v USA a západnej Európe (1).

V apríli 2022 bol zachytený a opísaný zvýšený výskyt akútnych prípadov hepatitídy neznámej etiológie medzi predtým zdravými deťmi v celom Spojenom kráľovstve, odvtedy sa vyskytlo viac ako 270 prípadov nielen zo Spojeného kráľovstva, ale boli hlásené ďalšie prípady z celého sveta. Väčšina postihnutých detí bola mladšia ako 6 rokov, klinická manifestácia bola nešpecifická, v úvode ochorenia boli hnačka a vracanie, ktoré predchádzali žltacke, vyskytli sa aj bolesti brucha, nevoľnosť či nechutenstvo. Asi 5 % detí vyžadovalo

**Tabuľka 2.** Príčiny PALF v jednotlivých vekových kategóriách (6, 9)

| Príčiny PALF v rôznych vekových kategóriách |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Príčina                                     | Dojčatá                                                                                                                                                   | Batoľatá a staršie deti                                                                                                                              |
| <b>Infekcie</b>                             | herpes simplex, echovírus, adenovírus, hepatitída B a parvovírus, sepsa                                                                                   | hepatitída A, B, C, D, E, hepatitída nonA-nonB, vírus Epstein-Barrovej, cytomegalovírus, herpes a leptospiróza                                       |
| <b>Drogy a toxíny</b>                       | acetaminofén/paracetamol                                                                                                                                  | acetaminofén/paracetamol, kyselina valproová, izoniazid, halotan, karbamazepín, aspirín, huby a bakteriálne toxíny, drogy, DILI, HILI                |
| <b>Metabolické ochorenia</b>                | galaktozémia, tyrozinémia, neonatálna hemochromatóza, mitochondriálne ochorenia, dedičná intolerancia fruktózy, porucha $\beta$ oxidácia mastných kyselín | Wilsonova choroba, porucha $\beta$ oxidácie mastných kyselín, Reyov syndróm, porucha cyklu močoviny                                                  |
| <b>Kardiovaskulárne ochorenia</b>           | syndróm hypoplastického ľavého srdca, šok, asfyxia, myokarditída                                                                                          | myokarditída, operácia srdca, kardiomyopatia, Budd-Chiariho syndróm, tamponáda srdca, pravostranné kardiálne zlyhanie                                |
| <b>Imunitné ochorenia</b>                   | imunitná dysregulácia, imunitná nedostatočnosť, hemofagocytová lymfohistiocytóza, primárna afunkcia štepu po transplantácii                               | autoimunitná hepatitída, imunitná dysregulácia, imunitná nedostatočnosť, hemofagocytová lymfohistiocytóza, primárna afunkcia štepu po transplantácii |
| <b>Onkologická príčina</b>                  | leukémia, lymfóm, primárne nádory, metastázy                                                                                                              |                                                                                                                                                      |

DILI – drug induced liver injury/liekmi indukované poškodenie pečene, HILI – herb induced liver injury/poškodenie pečene indukované rastlinami

transplantáciu pečene. U približne 50 – 60 % detí sa potvrdila adenovírusová infekcia. Nezistila sa žiadna súvislosť s infekciou SARS-CoV-2 a COVID-19 vakcínou. Dodnes nie je jasné, či sa zvýšila skutočná incidencia prípadov alebo povedomie potreby hlásenia prípadov akútneho hepatálneho zlyhania u detí (8).

Akútne zlyhanie pečene sa pre svoj raritný výskyt neskúmalo vo veľkých randomizovaných štúdiách a väčšina odporúčaní na liečbu predstavuje názor expertov. Vzhľadom na súčasný nedostatok údajov o ročnom výskyte závažnej akútnej hepatitídy nejasnej etiológie existuje dôvod na perspektívny zber dát paralelne z viacerých krajín. Skúmanie odpovede hostiteľa – vírus, dysregulácia imunitnej odpovede na predpokladaný vírusový spúšťač sú dôležité pre pochopenie patofyziológie ochorenia. Klinické prípady s ťažkým priebehom akútnej hepatitídy, zvlášť s potvrdenou adenovírusovou infekciou, spĺňajúce diagnostické kritériá pre akútnu transplantáciu pečene sa majú reportovať do centier pre vírusové hepatitídy a konzultovať s transplantáčnym centrom. V súčasnosti Hepatologický výbor ESPGHAN eviduje a zbiera všetky informácie o prípadoch zvýšeného výskytu akútnej hepatitídy neznámej etiológie s cieľom zhrnúť a analyzovať súčasné poznatky, identifikovať problémy diagnostiky a zlepšovať manažment (8).

### Klinické príznaky

Klinická manifestácia ALF v detskom veku je variabilná, závisí od veku a etiológie. Akútne zlyhanie pečene sa môže vyskytnúť u detí všetkých vekových skupín, od novorodencov až po dospievajúcich, príčiny v jednotlivých vekových obdobiach sú rozdielne. V prodromálnom období ochorenie často začína nešpecifickými príznakmi: únavou, nauzeou, vracaním, bolesťami brucha, prípadne aj zvýšenou teplotou alebo až horúčkou. Deti môžu mať príznaky podobné chrípke. Môžu mať symptómy, ktoré vyplývajú už zo zlyhania pečene: bolesti brucha, zväčšenú pečeň alebo aj slezinu, žltacku – žlté sfarbenie skléry a kože, hematómy, známky ľahkého krvácania, zmenu nálady, podráždenosť, spavosť. Deti, najmä najmladšia veková skupina nevykazuje typické znaky encefalopatie a definícia ALF u detí preto bola revidovaná tak, aby zahŕňala pacientov s pokročilou koagulopatiou bez ohľadu na stav vedomia (1).

O ochorení pečene sa začína uvažovať najčastejšie po objavení žltacky alebo pri hodnotení prvých patologických biochemických výsledkov. Hoci časová súvislosť symptómov je dôležitá a prognosticky významná, je ťažké s istotou potvrdiť presný začiatok poškodenia pečene. Podporná a empirická liečba v tomto štádiu väčšinou nevedie ku klinickému zlepšeniu. Veľký počet týchto detí potrebuje transplantáciu alebo zomiera.

**Tabuľka 3.** Analýza príčin ALF u 1144 detí v rokoch 1999 až 2014 z 19 pediatrických centier (USA, Kanada, UK) PALFSG (1)

| Príčina                                     | Výskyt v % |
|---------------------------------------------|------------|
| Neidentifikovaná príčina                    | 42,9 %     |
| Intoxikácia paracetamolom                   | 13,3 %     |
| Autoimunitné ochorenia                      | 6,6 %      |
| Vírusová príčina                            | 8,4 %      |
| Non-paracetamolová príčina                  | 3,2 %      |
| GALD (Gestational Alloimmune Liver Disease) | 3,2 %      |
| Šok, ischémia                               | 3,5 %      |
| HLH (hemofagocytová lymfohistiocytóza)      | 3,0 %      |
| Metabolické ochorenia                       | 3,7 %      |
| Wilsonova choroba                           | 3,2 %      |
| Mitochondriálne ochorenia                   | 1,5 %      |
| Galaktozémia                                | 1,3 %      |
| Iné ochorenia                               | 6,3 %      |

### Etiológia

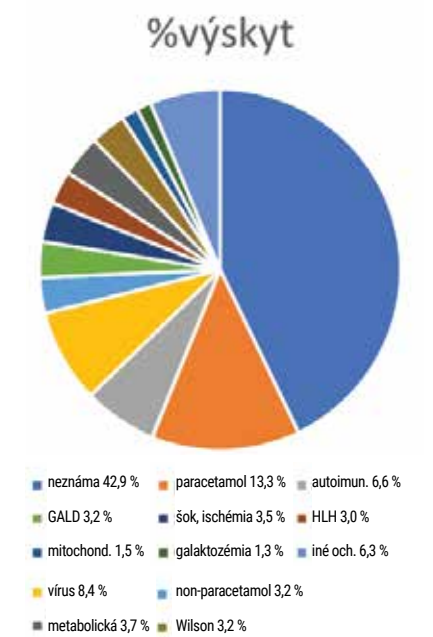
V tabuľke 3 a v grafe 1 je uvedená analýza príčin akútneho hepatálneho zlyhania u 1144 detí v rokoch 1999 až 2014 z 19 pediatrických centier pre transplantáciu pečene v USA, Kanade a Spojenom kráľovstve podľa údajov skupiny expertov Pediatric Acute Liver Failure Study Group (PALFSG). V 30 – 50 % prípadov PALF sa príčina neidentifikovala. Vo vyspelých krajinách vedúce miesto medzi etiologiou ALF patrí intoxikácii paracetamolom. V rozvojových krajinách je poradie etiologických faktorov odlišné, vedúca pozícia patrí infekčnej príčine – hepatitíde A (1).

### Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie

Anamnéza pacienta s akútnym hepatálnym zlyhaním sa zameriava na zistenie relevantných údajov, ktoré by mohli prispieť k objasneniu diagnózy. Zahŕňa informácie o možnej infekcii, cestovaní, prekonaných ochoreniach, kontaktoch s chorým človekom, užití liekov, výživových doplnkov, drog, konzumácii húb a rastlín, o možnej intoxikácii domácimi alebo priemyselnými chemikáliami, údaje o výskyte metabolických, autoimunitných ochorení v rodine, o úmrtiach na ochorenia pečene v rodine, konsangvinite, opakovanom potrate či náhlom úmrtí dieťaťa v rodine, oneskorenom psychomotorickom vývine, epizódach zmeneného duševného stavu alebo zmätenosti, zmenenom cykle spánku a bdenia, neurologických príznakov, zmenách tonusu. Príznaky naznačujúce chronické ochorenie pečene (cirhóza pečene, splenomegália, as-



**Graf 1.** Analýza príčin ALF u 1144 detí v rokoch 1999 až 2014 z 19 pediatrických centier (USA, Kanada, UK) PALFSG (1)



cites, neprospievanie, edémy, pavúčikovité névy) je potrebné vylúčiť pri prvotnom fyzikálnom vyšetrení. Ak sa tieto príznaky vyskytnú u pacienta s už existujúcim ochorením pečene, používa sa termín akútna dekompenzácia chronického ochorenia pečene alebo akútne hepatálne zlyhanie pri chronickom ochorení pečene.

Stav pacienta s akútnym hepatálnym zlyhaním je charakterizovaný rýchlym zhoršovaním klinického stavu, funkcie pečene a iných orgánov, priebeh býva dynamický a nepredvídateľný. Interval od výskytu prvých príznakov po konečný výsledok, ktorým môže byť transplantácia pečene, úmrtie alebo spontánne uzdravenie, môže trvať niekoľko hodín, dní a/alebo týždňov. Do popredia sa dostáva urgentnosť diagnostiky, špecifickej liečby, monitoring komplikácií, ako aj opakované hodnotenie stavu pacienta a jeho včasná indikácia na transplantáciu. V súčasnosti nie je dostatok vhodných indikátorov, na základe ktorých by sa identifikovali pacienti, ktorí prežijú bez transplantácie, a tí, ktorí zomrú aj napriek transplantácii pečene (1).

U pacienta, ktorý spĺňa kritériá PALF, je dôležité vykonať včasné, komplexné, koordinované vyšetrenie s cieľom adekvátnej podpornej a špecifickej liečby (10). Vypracovanie diagnostického postupu s ohľadom na vek, identifikáciu potenciálnej príčiny, zavedenie vhodnej terapie a rozpoznanie možných komplikácií môže

**Tabuľka 4.** Diagnostické vyšetrenia u pediatrických pacientov s akútnym zlyhaním pečene (1)

|                                                                  |                                                                     |                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Biochemické vyšetrenie                                           | u všetkých pacientov na posúdenie závažnosti hepatálneho poškodenia | hemokoagulácia: PT, PTT, INR, fibrinogén                                                                                          |
|                                                                  |                                                                     | funkcia pečene: AST, ALT, GMT, ALP, bilirubín, albumín, bielkoviny                                                                |
|                                                                  |                                                                     | koagulačné faktory: V, VII, VIII, IX, ATIII                                                                                       |
|                                                                  |                                                                     | metabolický panel: elektrolyty, kreatinín, glukóza, Ca, P, Mg                                                                     |
|                                                                  |                                                                     | krvné plyny                                                                                                                       |
| Vyšetrenia na vírusovú etiológiu a infekčnú príčinu              | ak je klinická indikácia                                            | diferenciálny krvný obraz                                                                                                         |
|                                                                  |                                                                     | amoniak                                                                                                                           |
|                                                                  |                                                                     | cholesterol, triglyceridy                                                                                                         |
|                                                                  |                                                                     | anti HAV IgM, HBsAg, anti HBc IgM a IgG, anti HCV, anti HEV                                                                       |
|                                                                  |                                                                     | PCR: Epstein-Barovej vírus, CMV, enterovírus, adenovírus, human herpesvírus 6/7, herpes simplex vírus 1/2, parvovírus, SARS-CoV-2 |
| Vyšetrenia pri podozrení na intoxikáciu liekmi, toxínmi, drogami | paracetamol – častá intoxikácia                                     | kultivačné vyšetrenie                                                                                                             |
|                                                                  |                                                                     | skrining liekov, toxínov, drog                                                                                                    |
|                                                                  |                                                                     | koncentrácia paracetamolu, liekov                                                                                                 |
|                                                                  |                                                                     |                                                                                                                                   |
|                                                                  |                                                                     |                                                                                                                                   |
| Metabolické vyšetrenia                                           | najmä u detí < 1 rok závažný priebeh až akútne hepatálne zlyhanie   | laktát, pyruvát                                                                                                                   |
|                                                                  |                                                                     | aminokyseliny v sére a moči                                                                                                       |
|                                                                  |                                                                     | sukcynylacetát v moči                                                                                                             |
|                                                                  |                                                                     | organické kyseliny v moči                                                                                                         |
|                                                                  |                                                                     | s-Fe, feritín, metabolizmus Fe                                                                                                    |
| Vyšetrenie poruchy imunitného systému                            | autoimunitná hepatitída<br><br>GALD u novorodencov                  | karnitín a profil acylkarnitínu                                                                                                   |
|                                                                  |                                                                     | ceruloplazmín, Cu v 24-hodinovom moči                                                                                             |
|                                                                  |                                                                     | autoprotilátky: ANA, anti SMA, anti LKMA, AMA, IgG, CIK                                                                           |
|                                                                  |                                                                     | feritín, triglyceridy, skrining celiakie                                                                                          |
|                                                                  |                                                                     |                                                                                                                                   |
| Histológia                                                       | ak je indikácia                                                     | biopsia pečene                                                                                                                    |
|                                                                  |                                                                     | biopsia kostnej drene                                                                                                             |
| Zobrazovacie vyšetrenia                                          | ak je indikácia                                                     | USG vyšetrenie s Dopplerom                                                                                                        |
|                                                                  |                                                                     | CT/MRI                                                                                                                            |

byť život zachraňujúce. Pri prvých známkach progresie ochorenia, aj keď príčina PALF nie je známa, nie sú prítomné ani minimálne známky encefalopatie, je nutné kontaktovať transplantáčne centrum, kde možno vykonať transplantáciu pečene, pacienta hospitalizovať na jednotke intenzívnej starostlivosti a pokračovať v diagnostickom algoritme. U všetkých pacientov sa má zväžiť možnosť transplantácie pečene a jej včasná indikácia. Hoci transplantácia pečene môže byť život zachraňujúcou terapeutickou možnosťou pre jednotlivé prípady, správne načasovanie transplantácie pečene je limitované nedostatkom orgánov, chýbaním prognostických modelov na podporu klinického rozhodovania, posúdenia pravdepodobnosti spontánneho zotavenia či transplantácie pečene.

Podľa odporúčaní NASPGHAN/ESPGHAN vyšetrenia prebiehajú na 4 úrovniach súčasne (6):

1. **Posúdenie poškodenia pečene:** stupeň a rozsah poškodenia pečene

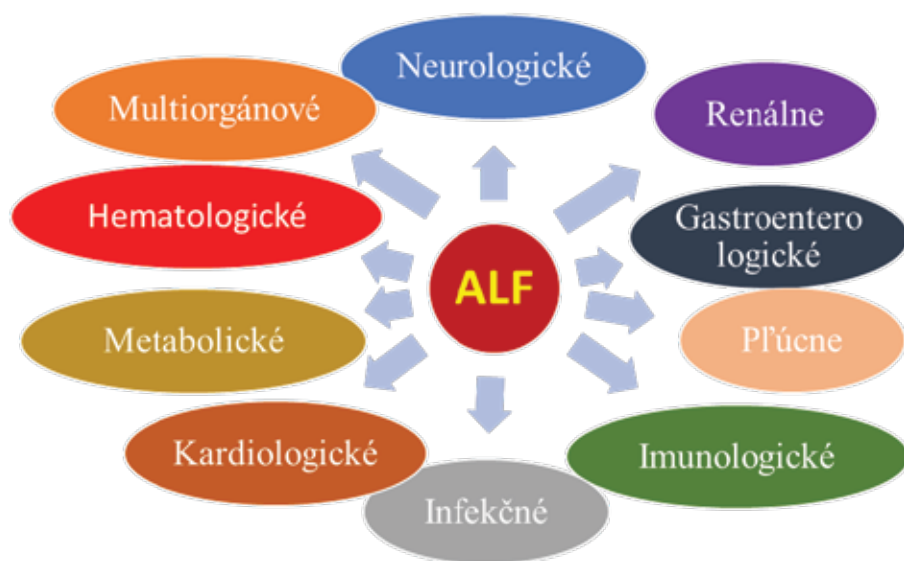
a jej funkcií, zápalových zmien, nekrózy

2. **Zistenie etiológie:** na základe anamnézy, diagnostických testov s cieľom potvrdiť špecifickú etiológiu s ohľadom na vek a klinický stav, vylúčiť alternatívne príčiny vrátane akútnych prejavov chronických ochorení pečene
3. Identifikácia a monitoring **komplikácií**
4. Zhodnotenie **poškodenia iných orgánov**, zhodnotenie vnútorného prostredia

S podpornou liečbou treba začať okamžite bez ohľadu na etiológiu PALF. Pacienta treba hospitalizovať na jednotke intenzívnej starostlivosti. Klinické sledovanie a hodnotenie výsledkov laboratorných vyšetrení sa vykonáva opakovane, vo vhodne zvolených časových intervaloch. Čas potrebný na spontánnu regeneráciu pečene alebo na vykonanie transplantácie pečene možno predĺžiť použitím eliminačných metód. Diagnostické testy treba vykonať so zámerom zistiť

**Tabuľka 5.** Komplikácie ALF (1, 4, 5)

|                                         |                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Neurologické</b>                     | edém mozgu, kvalitatívne a kvantitatívne poruchy vedomia, hepatálna encefalopatia, intrakraniálna hypertenzia, mozgová smrť                             |
| <b>Hematologické</b>                    | porucha hemostázy, trombocytopenia, krvácanie, krvácanie do gastrointestinálneho traktu, diseminovaná intravaskulárna koagulopatia, hemoragická diatéza |
| <b>Infekčné</b>                         | bakteriálne aj mykotické, spontánna bakteriálna peritonitída, uroinfekcia, bronchopneumónia, sepsa                                                      |
| <b>Kardiovaskulárne – hemodynamické</b> | zmena prietokových parametrov portálneho riečiska, zvýšená aktivita vazopresorálnych látok, hypotenzia, hypovolémia, arytmie srdca                      |
| <b>Pľúcne</b>                           | pneumopatie, hepatopulmonálny syndróm, pľúcne preťaženie                                                                                                |
| <b>Imunologické</b>                     | infekcie, imunitná dysregulácia, imunodeficit, sepsa                                                                                                    |
| <b>Renálne</b>                          | zlyhanie obličiek, hepatorenálny syndróm, priame poškodenie obličiek toxínmi, liekmi                                                                    |
| <b>Gastrointestinálne</b>               | krvácanie do GIT-u, portálna hypertenzia, spontánna bakteriálna peritonitída, ascites, translokácia črevnej mikroflóry, toxické a funkčné poruchy       |
| <b>Metabolické</b>                      | rozvrat vnútorného prostredia, hypoglykémia, hyponatriémia, hypokaliémia, hypofasfatémia                                                                |
| <b>Multiorgánové</b>                    | porucha funkcie viacerých orgánových systémov                                                                                                           |

**Obrázok 2.** Komplikácie akútneho hepatálneho zlyhania


špecifickú etiológiu s ohľadom na vek a klinické podozrenie s cieľom dospieť k diagnóze v krátkom čase. Prehľad kompletných diagnostických vyšetrení uvádza tabuľka 4 (1).

V takmer 50 % prípadov sa príčina ALF nezistí (1). Všetky vyšetrenia sú určené na identifikáciu prípadov závažného akútneho poškodenia pečene, ktoré môže spôsobiť výrazné klinické zhoršenie, čo môže viesť k smrti alebo transplantácii pečene. Manažment vyžaduje multidisciplinárny prístup a zameriava sa na stanovenie etiológie tam, kde je to možné, na monitorovanie, predvídanie a zvládanie multisystémových komplikácií, ktoré sa vyskytujú u detí s ALF (3).

Akútne zlyhanie pečene často spôsobuje komplikácie (1, 4, 5). Najčastejšie a najobávanejšie komplikácie sú uvedené v tabuľke 5.

## Záver

Hoci akútne hepatálne zlyhanie u detí je zriedkavé, patrí k medicínsky najnáročnejším ochoreniam v detskom veku. Aj pri tomto ochorení platí rokmi overené medicínske pravidlo, že dieťa nie je malý dospelý. Analogicky sa ani definícia ALF nedá aplikovať od dospeljej populácie. PALF je komplexný, rýchlo sa vyvíjajúci klinický syndróm, má svoje špecifiká a odlišnosti, ktorými sa líši od ALF u dospelých. Napriek recentnému pokroku v podpornej starostlivosti a zlepšeniu výsledkov v ostatných dekádach stále ostáva praktický manažment intenzívnej starostlivosti PALF nedostatočne definovaný, najmä pre vzácny výskyt a širokú heterogenitu. Etiológia, vek, klinická manifestácia, geografické a socioekonomické faktory sú len niektoré rozdielne faktory v manažmente PALF, ale majú zásadný vplyv na prog-

nózu. Deti, ktoré spĺňajú diagnostické kritériá, je potrebné včas konzultovať s transplantáčnym centrom. Deti s akútnym zlyhaním pečene vyžadujú multidisciplinárny prístup, emergentnú diagnostiku, monitoring klinického stavu, včasné odhalenie komplikácií a zabezpečenie komplexnej starostlivosti a liečby. U všetkých pacientov treba zvažovať možnosť transplantácie pečene a včasne ju indikovať. Hoci transplantácia pečene môže byť život zachraňujúcou terapeutickou možnosťou pre jednotlivé prípady, správne načasovanie transplantácie pečene je limitované nedostatkom orgánov, chýbaním prognostických modelov na podporu klinického rozhodovania, posúdenia pravdepodobnosti spontánneho zotavenia či transplantácie pečene.

**Konflikt záujmov:** Autor nie je v konflikte záujmov.

## Literatúra

1. Squires JE, Alonso EM, Ibrahim SH, Kasper V, Kehar M, Martinez M, Squires RH. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure. *JPGN*. 2022 Jan 1;74(1):138-158.
2. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, and Schaffner F, Eds., *Progress in Liver Diseases*. New York: Grune and Stratton; 1970: 282-298.
3. Squires RH Jr. Acute liver failure in children. *Semin Liver Dis*. 2008 May;28(2) 153-166.
4. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993;273-5.
5. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *Journal of Hepatology*. 2017 May;66(5):1047-1081.
6. Mishra S, Pallavi P. Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure: ESPGHAN and NASPGHAN 2022. *Indian Pediatr*. 2022 Apr 15;59(4):307-311.
7. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet*. 2019;394(10201):869-881.
8. Indolfi G, Czubkowski P, Fitzpatrick E, Gonzales E, Gupta G, Mancell S, Mozer-Glassberg Y, Nicastro E, Norman J, Stephenne X, Zellos A, Samyn M: Acute Hepatitis of Unknown Etiology Among Young Children. *JPG*. 2022;75(4).
9. Acute liver failure – Symptoms and causes – Mayo clinic. [online]. Available from: <<https://www.mayoclinic.org/sym/20352863>>.
10. Lufti R, Abulebda K, Nitu ME, Molleston JP, Bozic MA, Subbarao G: Intensive Care Management of Pediatric Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 May;64(5):660-670.

**MUDr. Jana Kosnáčová**  
Detská klinika LF UK a NÚDCH  
Limbová 1, 833 40 Bratislava  
[jana.kosnacova@nudch.eu](mailto:jana.kosnacova@nudch.eu)



# Dospelý pacient s chronickým zápalovým ochorením čreva a vrodenou imunodeficienciou: transplantácia krvotvorných buniek ako možnosť kuratívnej liečby

MUDr. Veronika Dobšínská<sup>1</sup>, MUDr. Peter Švec, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Júlia Horáková, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Róbert Ostró<sup>2</sup>, MUDr. Miroslava Pozdechová<sup>1</sup>, MUDr. Ivana Boďová, PhD.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Peter Čížnár, CSc.<sup>3</sup>, RNDr. Michal Konečný, PhD.<sup>4,5</sup>, MUDr. Iveta Čierna, PhD.<sup>3</sup>, MUDr. RNDr. Jaroslava Adamčáková<sup>1</sup>, MUDr. Mária Füssiová<sup>1</sup>, MUDr. Tomáš Sýkora, PhD.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Alexandra Kolenová, PhD.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Transplantačná jednotka kostnej drene Kliniky detskej hematológie a onkológie NÚDCH, Bratislava

<sup>2</sup>Centrum pre vrodené poruchy imunity a klinickú genomiku, Klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN, Košice

<sup>3</sup>Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

<sup>4</sup>Laboratórium genomickej medicíny, GHC Genetics SK

<sup>5</sup>Katedra biológie, Fakulta prírodných vied, UCM v Trnave

**Úvod:** Vrodené poruchy imunity – primárne imunodeficiencie (PID) predstavujú dynamicky sa rozvíjajúcu oblasť medicíny z pohľadu diagnostiky aj terapie. V ľudskom genóme bolo identifikovaných viac ako 21 000 génov, pričom doteraz sa podarilo identifikovať viac ako 485 génov podieľajúcich sa na vzniku PID. Klinické prejavy môžu byť veľmi rôznorodé. Okrem recidivujúcich respiračných infekcií môžu mať charakter nešpecifického zápalového ochorenia čreva (IBD – non-specific inflammatory bowel disease), obvykle s veľmi skorým začiatkom, tzv. VEO-IBD (very early onset-IBD). Vývoj príznakov IBD pred 6. rokom života (VEO-IBD) je spojený s vyššou pravdepodobnosťou, že bude podmienený génovým defektom, ktorý má za následok poruchu imunitnej funkcie alebo funkcie epitelálnej bariéry. Súčasne býva priebeh závažnejší a odpoveď na konvenčnú liečbu menej účinná. **Kazuistika:** V práci prezentujeme kazuistiku 18-ročného pacienta, u ktorého sa na základe terapeuticky rezistentného zápalového postihnutia čreva vykonalo genetické vyšetrovanie a diagnostikoval zriedkavý vrodený imunodeficit: deficit XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein). Ako v prípade mnohých iných raritných ochorení nám s rozhodnutím o výbere terapeutického postupu pomohlo medzinárodné multidisciplinárne konzílium. Po zvážení všetkých rizík sme sa u pacienta rozhodli pre transplantáciu krvotvorných buniek (TKB). Signifikantné pokroky v oblasti transplantácií hematopoetických buniek za posledných 20 rokov umožňujú aplikovať takúto terapiu aj v skupine adolescentov a starších dospelých pacientov s diagnózou PID. Výsledky zahraničných štúdií ukazujú priaznivé výsledky celkového prežívania po TKB aj vo vyššom veku. Včasná diagnostika je z dôvodu komplikácií kľúčová. Vo vybraných prípadoch je TKB voľbou aj pre dospelých pacientov s cieľom zvýšiť prežívanie a zlepšiť kvalitu života.

**Kľúčové slová:** primárna imunodeficiencia, zápalové ochorenie čreva, transplantácia krvotvorných buniek, XIAP deficiencia

## Adult patient with chronic inflammatory bowel disease and inborn error of immunity: hematopoietic stem cell transplantation as an option for curative treatment

**Purpose:** Inborn errors of immunity (IEI) – primary immunodeficiencies (PID) represent a dynamically developing field of medicine from the point of view of diagnosis and therapy. More than 21 000 genes have been identified in the human genome, and so far more than 485 genes involved in the development of PID have been identified. Clinical manifestations can be very diverse. In addition to recurrent respiratory infections, they can have the character of a non-specific inflammatory bowel disease (IBD), usually with a very early onset. The development of IBD symptoms before 6 years of age (very early onset IBD, VEO-IBD) is associated with a higher probability of being conditioned by a gene defect that results in impaired immune function or epithelial barrier function. At the same time, the course tends to be more severe and the response to conventional treatment less effective. **Case report:** In this work, we present the case report of an 18-year-old patient who, on the basis of therapeutically resistant inflammatory bowel disease, underwent a genetic examination and was diagnosed with a rare congenital immunodeficiency, XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein) deficiency. As in the case of many other rare diseases, an international multidisciplinary council helped us to decide on the choice of therapeutic procedure, and after weighing all the risks, it was decided for the patient to undergo hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Significant advances in the field of hematopoietic cell transplantation over the last 20 years make it possible to apply such therapy also in the group of adolescents and older adults diagnosed with PID. The results of the studies show favorable results of overall survival after HSCT even at an older age. Early diagnosis is crucial for the development of complications. In selected cases, HSCT is also an option for adult patients in order to increase survival and improve quality of life.

**Key words:** primary immunodeficiency, inflammatory bowel disease, hematopoietic stem cell transplantation, XIAP deficiency

Pediatr. prax, 2022;23(6):242-246

### Úvod

XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis) deficiencia je zriedkavá vrodená porucha imunitného systému s výsky-

tom 1 až 2 prípady na 1 milión živo rodených chlapcov (1). Ochorenie bolo prvýkrát opísané v roku 2006 u 3 rodín s fenotypom dovtedy známeho ochorenia

XLP1 (X-linked lymphoproliferative disease). U týchto pacientov nebola potvrdená charakteristická mutácia génu SH2D1A asociovaná s XLP1, a preto bolo toto ochore-



renie v literatúre iniciálne označované aj ako XLP2 (2). S novými poznatkami sa ukazovali jednotlivé odlišnosti medzi XLP1 a XLP2. Jednou z najvýznamnejších bola skutočnosť, že u pacientov s XIAP deficienciou sa nepozorovalo zvýšené riziko rozvoja lymfómu, ako je to známe u pacientov s XLP1 (3). Rozdiely sa zistili aj v závažnosti a frekvencii hemofagocytujúcej lymfohistiocytózy (HLH). U pacientov s XIAP sa vyskytuje HLH častejšie a je často rekurentná. Na druhej strane je klinický priebeh miernejší, s nižšou mierou letality (4). Na rozdiel od deficitu proteínu SAP (XLP1) majú pacienti s deficitom XIAP normálnu T a NK cytotoxickú odpoveď (3). Významný počet pacientov s deficitom XIAP trpí rôznym stupňom kolitídy, ktorá nie je typická pre XLP1 (5). Na genetickej úrovni nebol identifikovaný vzťah medzi génmi SH2D1A a XIAP/BIRC4, hoci sú uložené v blízkosti seba na X chromozóme v pozícii Xq25 (6). Pre všetky uvedené rozdiely sa pre toto ochorenie zaužíval názov deficit XIAP, namiesto XLP2 (3). Porovnanie jednotlivých klinických manifestácií ochorení XLP1 a XIAP deficiencie sú znázornené v tabuľke 1.

XIAP proteín je kódovaný génom XIAP/BIRC4, ktorý pozostáva zo 7 exónov, z toho 6 je kódujúcich. Doteraz bolo v literatúre opísaných viac ako 90 patogénnych variantov génu XIAP. Neexistuje žiadna korelácia medzi genotypom a fenotypom ochorenia, ako to potvrdzuje veľká variabilita klinickej manifestácie v prípade postihnutých súrodencov. Ženy ako prenášačky mutácií XIAP/BIRC4 sú vo všeobecnosti asymptomatické (7). V literatúre bolo opísaných niekoľko prípadov, v ktorých sa u žien vyskytli mierne formy klinických prejavov ako HLH-like, kolitída či kožné príznaky (8, 9). Patofyziológia ochorenia XIAP deficiencie nie je doteraz úplne preskúmaná. Je známe, že XIAP gén hrá významnú úlohu pri vrodenej aj pri adaptívnej imunite. Je dôležitým v procese imunitnej regulácie na základe ovplyvnenia prostredníctvom TNF receptora a regulácie aktivity inflamazónu NLRP3 (7).

### Klinická manifestácia deficitu XIAP

Z pohľadu aktuálnej klasifikácie PID sa XIAP deficiencia zaraďuje do skupiny imunodysregulačných syndrómov (10).

**Tabuľka 1.** Rozdiely medzi ochoreniami XLP1 a XIAP deficienciou. Percentuálne údaje sú uvedené v tabuľke podľa výsledkov štúdie kolektívov autorov Schmid et al., ktorá retrospektívne porovnávala 33 XLP1 pacientov a 30 pacientov s diagnózou XIAP deficiencie (4)

|                               | XLP1                   | XIAP                                  |
|-------------------------------|------------------------|---------------------------------------|
| Mutácia                       | SH2D1A                 | XIAP/BIRC4                            |
| Závažné formy EBV infekcie    | áno                    | áno                                   |
| HLH                           | áno (55 %)             | áno (76 %)                            |
|                               | vyššia letalita (61 %) | vyššia incidencia a rekurencia (79 %) |
| Riziko rozvoja lymfómu        | áno (30 %)             | pravdepodobne nie (0 %)               |
| T a NK cytotoxická odpoveď    | znižená                | v norme                               |
| Počet pamäťových B lymfocytov | znižený                | v norme                               |
| Splenomegália, cytopénie      | zriedka (7 %, 12 %)    | áno (87 %, 52 %)                      |
| Hypogamaglobulinémia          | áno (67 %)             | áno (33 %) /aj tranzientné formy      |
| Kolitída                      | nie (0 %)              | áno (7 %)                             |

XLP1 – X-linked lymphoproliferative disease, gén SH2D1A – SH2 Domain Protein 1A gene, gén XIAP – X-linked inhibitor of apoptosis protein gene, gén BIRC4 – baculovirus inhibitor of apoptosis repeat containing protein 4 gene, EBV – Epstein-Barrovej vírus, HLH – hemofagocytujúca lymfohistiocytóza

Najcharakteristickejším klinickým obrazom je rozvoj **HLH**. Spúšťačom HLH býva najčastejšie EBV (Epstein-Barrovej vírus) infekcia, ale zaznamenali sa aj prípady s CMV (cytomegalovírus) alebo s HHV6 (human herpes virus 6) infekciou, ako aj prípady bez potvrdeného spúšťača (5). HLH je život ohrozujúci stav spôsobený nadmernou a dysregulovanou imunitnou a zápalovou odpoveďou. Aktivované T lymfocyty a makrofágy sa akumulujú v orgánoch a produkujú zvýšené množstvo pro-zápalových cytokínov, ako sú IFN gama, TNF alfa, IL-6, ktoré následne vedú k poškodeniu tkanív až k zlyhaniu orgánov (11). V prípade deficitu XIAP sú typické rekurentné formy HLH alebo prípady tzv. HLH-like ochorenia. Pacienti majú v tomto prípade prítomné febrilitu, cytopénie, splenomegáliu, ale nespĺňajú 5 klasických minimálnych HLH kritérií definovaných protokolom HLH-2004. Charakteristikou je vysoká kortikosenzitivita (7).

Jedným z ďalších možných klinických prejavov deficitu XIAP sú príznaky kolitídy vo forme tzv. IBD-like. U pacientov s fenotypom **VEO-IBD**, najmä charakteru Crohn-like, býva klinická manifestácia kolitídy prítomná pred 6. rokom života, niekedy už pred 2. rokom života. Aguilar et al. opísali variabilný začiatok IBD, od novorodeneckého obdobia až po dospelosť (8). Ochorenie má často závažný priebeh a je rezistentné na imunosupresívnu liečbu. Pri endoskopickom náleze sa striedajú úseky nepostihnutej sliznice so zápalovými léziami alebo tak, ako je to typické v prípade Crohnovej

choroby, môže byť postihnutá celá časť gastrointestinálneho traktu (4). V rámci IBD sú často prítomné komplikácie ako stenózy, fistuly, abscesy. IBD má často závažný priebeh s opísanou mortalitou 10 – 40 %, najčastejšie z dôvodu GIT krvácania. V klinickom obraze môžu byť prítomné aj iné prejavy postihnutia GIT, ako chronická hnačka, neprospievanie či celiakia-like symptómy (5).

**Hypogamaglobulinémia** býva prítomná asi u 1/3 pacientov a má často tranzientný charakter. Na rozdiel od XLP1 jej etiológia nebola doteraz objasnená. Pacienti majú normálny počet B lymfocytov (4). U asymptomatických alebo klinicky stabilných pacientov s deficitom XIAP sa nepozorovali ani žiadne výrazné abnormality v klasických imunologických parametroch a iných podskupinách lymfocytov. V prípade manifestácie HLH u pacientov s deficitom XIAP sú zvýšené sérové koncentrácie prozápalových cytokínov vrátane IL-6, IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  a neopterinu, podobne ako u pacientov s XLP a familiárnou HLH (FHL). Zistilo sa však, že koncentrácie IL-18 sú výrazne zvýšené viac v porovnaní s pacientmi s XLP, FHL a EBV-HLH a koncentrácie zostávajú vysoké aj počas remisie (13).

**Splenomegália** sa identifikovala u polovice pacientov (5). S pribúdajúcim počtom prípadov sa zvyšuje aj spektrum opísaných zápalových fenoménov, ako hepatitídy, uveitídy a artritídy (8, 14, 15). Niektorí pacienti majú kožné príznaky: abscesy či ťažké formy akné (5, 15). Okrem inflamatórnych príznakov



môžu byť u pacientov prítomné rekurentné bakteriálne či vírusové infekcie. Asymptomatické priebehy sa zistili u súrodencov s rovnakou mutáciou (5).

### Terapia

Neexistuje konsenzus ohľadom liečby. V prípade HLH môžu byť pacienti liečení podľa klasickej protokolárnej liečby HLH 2004, ktorá zahŕňa kombináciu etopozidu a kortikoidnej liečby. Podľa autorov Mudde et al. sa zdá byť účinná najmä kortikoidná liečba aj ako monoterapia (7). V prípade HLH spúšťanej EBV infekciou je možnou liečbou rituximab. V prípade hypogamaglobulinémie sú pacienti substituovaní imunoglobulínmi. IBD je iniciálne liečené konvenčnou imunosupresívnou liečbou, ako sú kortikoidy, azatioprín, anti-TNF-alfa a mesalazín. Pre častú refraktérnosť býva v mnohých prípadoch nevyhnutná chirurgická intervencia formou kolostómie, drenáže abscesu či resekcie fistuly.

Jedinou kauzálnou možnosťou liečby je transplantácia krvotvorných buniek. Je indikovaná v prípade závažnej formy HLH alebo rezistentnej formy IBD. Doteraz boli publikované len limitujúce údaje ohľadom TKB u pacientov s XIAP deficienciou. V roku 2013 Marsh et al. (16) publikovali výsledky TKB u 16 pacientov za obdobie 11 rokov (2000 – 2011). Potvrdili nepriaznivé prežívanie najmä v skupine pacientov, u ktorých bol použitý myeloablatívny prípravý režim. 1-ročné celkové prežívanie (OS – overall survival) bolo len 15 %. Japonskí autori v roku 2017 ukázali optimistickejšie výsledky, v skupine 10 transplantovaných pacientov bolo 2-ročné OS 90 %. U všetkých pacientov sa použil redukovaný prípravý režim (RIC) so základným použitím fludarabínu. U 50 % pacientov sa vyskytla reaktivácia HLH po TKB s potrebou liečby etopozidom. Ako veľmi priaznivé bolo opísané zlepšenie IBD u všetkých pacientov po TKB (12). V roku 2021 kolektív autorov Arnold et al. (14) publikovali prácu s doteraz najväčším súborom 40 pacientov s diagnózou XIAP deficiencie, ktorí boli transplantovaní s použitím RIC. Dvojročné OS bolo na úrovni 74 %, čo je takmer zhodné s 3-ročným OS, ktoré opísali v registri CIBMTR u 423 pacientov transplantovaných v ro-

koch 2010 až 2016 pre HLH. Ako pomerne vysoký bol opísaný výskyt infekčných a neinfekčných komplikácií, u 35 % pacientov sa vyskytlo život ohrozujúce krvácanie alebo vyžadovali ventiláciu či dialýzu. Akútnu formu GvHD (graft versus host disease – choroba štepú proti hostiteľovi) rozvinulo 40 % pacientov. V prípade neprítomnej GvHD bolo celkové prežívanie až 96 % v porovnaní so skupinou s GvHD 41 % ( $p < 0,01$ ) (17). Na zvýšenom riziku GvHD, ktoré je spojené s vyššou mortalitou, sa pravdepodobne podieľa chronická zápalová odpoveď. Vo všeobecnosti sa odporúča u pacientov s deficitom XIAP použitie redukovaných prípravých režimov s agresívnejším prístupom ku GvHD profylaxii.

### Kazuistika

Rodinná anamnéza pacienta bola bez údajov o chronických črevných zápaloch alebo zvýšenej chorobnosti u prvostupňových a druhostupňových príbuzných. V období predškolského veku mal pacient častejšie respiračné infekcie, obvykle vo forme nezávažných infekcií horných dýchacích ciest. V 6 rokoch prekonal nekomplikovanú EBV infekčnú mononukleózu, ale bez známkov rozvoja do hemofagocytujúcej lymfohistiocytózy (HLH). Od 2 rokov bol pacient sledovaný pre IBD v regionálnej gastroenterologickej ambulancii. Od 10. roku sa klinický stav začal zhoršovať v zmysle opakovaných exacerbácií IBD a rozvoja komplikácií vo forme fistúl, stenóz a abscesov. Pacient vyžadoval opakované hospitalizácie. Opakovane realizovaná endoskopia čreva ukázala histologický nález skôr charakteristický pre ulceróznú kolitídu, čo nekorešpondovalo s prítomnými fistulami a abscesmi, typickými pre Crohnovu chorobu. Fenotypovo bola choroba hodnotená ako neklasifikované IBD, rezistentné na multimodálnu liečbu. Pacient dostával mesalazín, azatioprín, kortikosteroidy, cyklosporín A a biologickú liečbu zameranú na inhibíciu TNF (infliximab, adalimumab). Z dôvodu pretrvávajúcich gastrointestinálnych symptómov sa pacientovi zaviedla odľahčujúca ileostómia. V 17 rokoch sa vyvinula závažná rektálna stenóza, pre ktorú nebolo možné realizovať kolonoskopiu. Pacient bol v tomto období ťažko hypotrofičský, mal zníže-

ný rast pod 3. percentilom. Vzhľadom na ťažký klinický priebeh IBD s podozrením na PID v 18 rokoch imunológ v spolupráci s klinickým genetikom doplnil tzv. celoxómové sekvenovanie (WES), ktoré potvrdilo prítomnosť hemizygotnej delečnej mutácie v gène XIAP. Gén XIAP je dôležitý v regulácii apoptózy (programovaná smrť bunky), nakoľko od neho odvodený proteín blokuje enzýmy (kaspázy) kľúčové v procese apoptózy. Mutácia c.389\_392delACAG, (p.Asp130Glyfs\*11), identifikovaná u pacienta vedie k tvorbe skráteného nefunkčného proteínu, a teda k stavu XIAP deficiencie, tak ako bolo opísané už aj v iných kazuistikách (4, 16). Na základe stanovenej diagnózy sa následne u pacienta zvažovala indikácia TKB ako možnosť kauzálnej liečby.

V procese rozhodovania pre TKB bolo potrebné zodpovedať dve základné otázky. Prvou bola otázka, či je pacient s konkrétnym klinickým prejavom ochorenia XIAP, bez ohľadu na vek, na TKB indikovaný. Ďalej bolo nutné dôkladné prehodnotenie rizika a benefitu TKB pri ochorení primárnej imunodeficiencie v dospelom veku. Všetci dovtedy transplantovaní pacienti s diagnózou PID v SR boli detskí pacienti. Transplantačná jednotka kostnej drene KDHaO v NÚDCH Bratislava má ako jediná v SR dlhodobé skúsenosti s TKB u detí s primárnym imunodeficitom. Vzhľadom na zriedkavosť klinickej situácie sme využili možnosti medzinárodnej konzultácie so zahraničnými pracoviskami v USA (Children's Hospital Philadelphia) a vo Veľkej Británii (Multidisciplinary team PID University College v Londýne), kde sa konzílium odborníkov pod vedením doktorky Emmy Morris špeciálne zameriava na posudzovanie indikácie TKB u dospelých pacientov s PID. Spoločným rozhodnutím po dôkladnej konzultácii s pacientom bolo pristúpiť k TKB. V medzinárodnom registri bol pacientovi úspešne identifikovaný vhodný darca so zhodou HLA (human leukocyte antigen) 10/10 s priaznivými sérologickými markermi EBV (IgG pozitivitou). Na základe dostupných publikovaných údajov bol aj s cieľom znížiť toxicitu u pacienta zvolený redukovaný prípravý režim (fludarabín a melfalán). Ako sérová terapia bol použitý alemtuzumab (monoklonálna protilátka

**Obrázok 1.** Nežiaduca reakcia vo forme urtikariálneho exantému u pacienta po podaní sérovej terapie alemtuzumabu



anti-CD52). Začiatok TKB sa skomplikoval kožnou toxicitou po 2. dávke alemtuzumabu, keď prepukol exantém (obrázok 1), ktorý sa ale zmiernil po redukcii dávky.

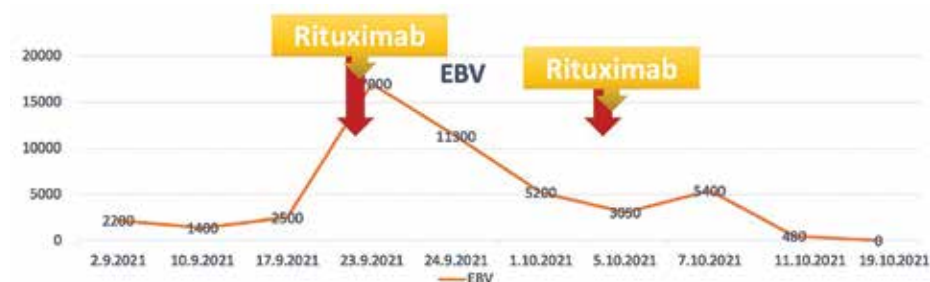
Na D0 bol pacientovi podaný alogénny štep periférnych krvotvorných buniek (PBSC) bez komplikácií. Na D+1 po TKB sa vyskytli postupne sa zhoršujúce bolesti brucha, keď nebolo možné evakuovať tekutý obsah čreva per vias naturales. Spriechodniť rektum a uvoľniť zrasty sa podarilo až v celkovej anestézii. Počas výkonu bolo evakuované veľké množstvo čierneho hlienovitého obsahu v objeme približne 1 až 1,5 litra. Následné obdobie po TKB bolo bez výraznejších komplikácií, pacient bol prepustený domov v relatívne skorom potransplantačnom období na D+30 s plnou darcovskou krvotvorbou podľa vyšetrenia chimérizmu.

V ambulantnom sledovaní sa na D+37 prejavila laboratórna reaktivácia CMV (PCR pozitívita pri pravidelnom skríningu periférnej krvi bez klinických prejavov) s dobrou odpoveďou na preempatívne podávaný valganciklovir. Na D+44 sa rozvinula ľahká forma akútnej kožnej GvHD bez potreby eskalácie imunosupresívnej liečby.

Na D+65 došlo k asymptomatickej EBV reaktivácii so vzostupom virémie na 17 000 kópií/ml v periférnej krvi. Pacientovi boli podané 2 dávky rituximabu, s postupným poklesom až vymiznutím virémie (graf 1).

Následný potransplantačný priebeh bol taktiež komplikovaný reaktiváciou VZV (varicella zoster virus) s klinickým obrazom rozsiahleho herpes zoster. Po vysokej dávke virostatika aciklovir podľa štandardného postupu došlo postupne k ústupu ťažkostí a pacient pokračoval na profylaktickej dávke.

**Graf 1.** Dynamika PCR EBV kópií u pacienta pri reaktivácii EBV po TKB



Sedem mesiacov po TKB akviroval infekciu COVID-19, ktorá na včasnej liečbe monoklonálnou protilátkou casirivimab/imdevimab mala mierny priebeh.

Aktuálne je pacient viac ako 1 rok po TKB. 9 mesiacov po TKB bolo možné na základe neprítomnej GvHD ukončiť imunosupresívnu liečbu cyklosporínom A. V rámci vyšetrenia chimérizmu je opakovane potvrdená plná darcovská krvotvorba. Pacient pokračuje v ambulantnej starostlivosti na našom pracovisku, je monitorovaný pre možný vývoj neskorých potransplantačných komplikácií. Do budúcnosti ostáva otvorenou otázkou, či po plnej rekonštitúcii imunitného systému a úplnom upokojení zápalového prostredia čreva spojeného s deficitom XIAP bude chirurgicky možné zrušenie ileostómie a obnovenie pasáže stenózami a fistulami v minulosti poškodeným úsekom hrubého čreva a rekta. To by prinieslo pacientovi s PID a IBD po mnohých rokoch mimoriadne zlepšenie kvality života v dospelom veku.

## Diskusia

Na základe skúseností s našim pacientom a doteraz známych vedomostí by sme vyzdvihli 3 prínosné klinické pozorovania:

### 1. Skupina EBV asociovaných PID

Deficit XIAP patrí do skupiny s EBV asociovaných PID, s možnosťou rozvoja do závažnej lymfoproliferatívnej choroby (Hodgkinov a non-Hodgkinov lymfóm, HLH) v polovici prípadov. V prípade ťažkého komplikovaného priebehu EBV infekcie je potrebné myslieť na možnosť PID. Komplikovaný priebeh EBV infekcie je indikovaný na vyšetrenie PID (gény XIAP, SH2D1A, ITK, CD27, CD70, MAGT1, CTPS1, RASGRP1, CORO1A, TNFRSF9, CARMIL2, PRKCD, TET2 a iné).

### 2. VEO-IBD a PID

V prípade manifestácie IBD v skorom detskom období a závažného klinického priebehu IBD s rezistenciou na konvenčnú terapiu existuje vysoká pravdepodobnosť, že môže ísť o monogénovo podmienenú poruchu imunity. U takýchto pacientov je veľmi dôležitá spolupráca imunológa, gastroenterológa a klinického genetika.

### 3. PID adolescentov a mladých dospelých

V poslednom období sa pozoruje narastajúci trend odosielania adolescentov a dospelých pacientov (tzv. skupiny AYA – adolescents and young adults) s diagnózou vrodenej poruchy imunity indikovaných na TKB. Jedným z dôvodov sú zlepšené možnosti genetickej diagnostiky, vďaka ktorej sú diagnostikovaní aj pacienti s atypickým alebo miernejším fenotypom. Dôvodom na zvažovanie terapie formou TKB až v dospelom veku býva neskorá diagnostika alebo postupné akumulovanie komplikácií základného ochorenia PID v dospelom veku, ktoré malo v detstve len miernejší priebeh a neovplyvňovalo celkovú kvalitu života. Inou možnosťou neskoršej diagnostiky sú prípady hypomorfných (tzv. leaky) defektov, kde je zachovaná zvyšková génová expresia a funkcia, čo vedie k neskoršiemu rozvoju klinického fenotypu kombinovanej imunodeficiencie.

Vzhľadom na nízky počet realizovaných TKB u pacientov s PID v dospelom veku sú ale dostupné skúsenosti len s menším počtom pacientov (18, 19). Plánovaná publikácia Albert a Morris, ktorá mala doteraz najväčší počet pacientov (329 z 41 centier), poukázala na dôležité aspekty. Na rozdiel od typu darcu, prípravného režimu a zdroja buniek, ktoré sa ukázali ako nesignifikantný faktor, mali štatisticky významný vplyv na

**Tabuľka 2.** Publikované práce v súvislosti s TKB v skupine AYA PID

|                    | <i>Albert et al, 2018</i> | <i>Fox et al, 2018</i> | <i>Albert et al, In press</i> |
|--------------------|---------------------------|------------------------|-------------------------------|
| <b>N</b>           | <b>18</b>                 | <b>29</b>              | <b>329</b>                    |
| <b>OS</b>          | <b>94 %</b>               | <b>85 %</b>            | <b>74 %</b>                   |
| <b>Medián veku</b> | <b>18,5<br/>(15-22)</b>   | <b>24<br/>(17-50)</b>  | <b>18,4<br/>(15-63)</b>       |

AYA – adolescents and young adults, TKB – transplantácia krvotvorných buniek, PID – primárne imunodeficiencie, N – počet pacientov, OS – celkové prežítie

OS a EFS komplikácie PID v čase TKB (bronchiectázie, GLILD – Granulomatous and Lymphocytic Interstitial Lung Diseases, splenektómia, hepatálne poškodenie, malignita). Samotný vek pacientov neovplyvnil celkové prežítie, čo by mohlo v budúcnosti dodať odvalu pri rozhodnutí o TKB aj v staršej vekovej skupine, ak je ich základné ochorenie pod kontrolou (informácia z konferencie IEWP EBMT 2021 a 2022).

## Záver

Ochorenie XIAP deficiencia patrí medzi vrodené poruchy imunity so širokým spektrom klinickej manifestácie. Na toto ochorenie je potrebné myslieť u pacientov s výskytom HLH, ako aj v prípade nešpecifického zápalového ochorenia čreva, ktoré neodpovedá na konvenčnú liečbu. Skorá diagnostika pomôže pacienta pripraviť v dobrom klinickom okne na transplantáciu krvotvorných buniek, ktorá je zatiaľ jedinou kausálnou liečbou tohto ochorenia. Povzbudivé výsledky TKB v skupine primárnych imunodeficiencií prinášajú nádej na zlepšenie kvality života aj u pacientov, u ktorých sa táto liečba realizuje až v adolescentnom či dospelom veku. Lepšie porozumenie patofyziológie ochorenia XIAP deficiencie a pleiotropného účinku génu XIAP na imunitný systém môže v budúcnos-

ti otvoriť cestu aj iným alternatívnym liečebným modalitám, ako sú génová terapia či génová editácia, ktoré zaznamenávajú v posledných rokoch v skupine PID významné pokroky.

**Konflikt záujmov:** Autor nie je v konflikte záujmov.

## Literatúra

1. Latour S, Aguilar C. XIAP deficiency syndrome in humans. Vol. 39. Seminars in Cell and Developmental Biology. Academic Press; 2015: p.115-23.
2. Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N, Pasquier B, Mateo V, Soulas P, et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. Nature. 2006 Nov 2;444(7115):110-4.
3. Marsh RA, Madden L, Kitchen BJ, Mody R, McClimon B, Jordan MB, et al. XIAP deficiency: A unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. Blood. 2010 Aug 19;116(7):1079-82.
4. Schmid JP, Canioni D, Moshous D, Touzot F, Mahlaoui N, Hauck F, et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). Blood. 2011 Feb 3;117(5):1522-9.
5. Speckmann C, Lehmbert K, Albert MH, Damgaard RB, Fritsch M, Gyrd-Hansen M, et al. X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) deficiency: The spectrum of presenting manifestations beyond hemophagocytic lymphohistiocytosis. Clinical Immunology. 2013 Oct;149(1):133-41.
6. Eckelman BP, Salvesen GS, Scott FL. Human inhibitor of apoptosis proteins: Why XIAP is the black sheep of the family. EMBO Rep. 2006 Oct;7(10):988-94.
7. Mudde ACA, Booth C, Marsh RA. Evolution of Our Understanding of XIAP Deficiency. Vol. 9. Frontiers in Pediatrics. Frontiers Media S.A.; 2021.
8. Aguilar C, Lenoir C, Lambert N, Bègue B, Brousse N, Canioni D, et al. Characterization of Crohn disease in X-linked inhibi-

- tor of apoptosis-deficient male patients and female symptomatic carriers. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014 Nov 1;134(5):1131-1141.e9.
9. Yang X, Hoshino A, Taga T, Kunita T, Ikeda Y, Yasumi T, et al. A Female Patient with Incomplete Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Caused by a Heterozygous XIAP Mutation Associated with Non-Random X-Chromosome Inactivation Skewed Towards the Wild-Type XIAP Allele. J Clin Immunol. 2015 Mar 18;35(3):244-8.
  10. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2022 Oct;42(7):1473-1507.
  11. Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH. British Journal of Haematology. 2013;161:609-22.
  12. Ono S, Okano T, Hoshino A, Yanagimachi M, Hamamoto K, Nakazawa Y, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for XIAP Deficiency in Japan. J Clin Immunol. 2017 Jan 1;37(1):85-91.
  13. Wada T, Kanegane H, Ohta K, Katoh F, Imamura T, Nakazawa Y, et al. Sustained elevation of serum interleukin-18 and its association with hemophagocytic lymphohistiocytosis in XIAP deficiency. Cytokine. 2014 Jan;65(1):74-8.
  14. Basiaga ML, Weiss PF, Behrens EM. BIRC4 mutation: An important rare cause of uveitis. Journal of Clinical Rheumatology. 2015;21(8):444-7.
  15. Dziadzio M, Ammann S, Canning C, Boyle F, Hassan A, Cale C, et al. Symptomatic Males and Female Carriers in a Large Caucasian Kindred with XIAP Deficiency. J Clin Immunol. 2015 Jul 25;35(5):439-44.
  16. Marsh RA, Rao K, Satwani P, Lehmbert K, Müller I, Li D, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for XIAP deficiency: An international survey reveals poor outcomes. Blood. 2013 Feb 7;121(6):877-83.
  17. Arnold DE, Nofal R, Wakefield C, Lehmbert K, Wustrau K, Albert MH, et al. Reduced-Intensity/Reduced-Toxicity Conditioning Approaches Are Tolerated in XIAP Deficiency but Patients Fare Poorly with Acute GVHD. J Clin Immunol. 2021.
  18. Fox TA, Chakraverty R, Burns S, Carpenter B, Thomson K, Lowe D, et al. Successful outcome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with primary immunodeficiency [online]. 2018. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/131/8/917/1466640/blood807487.pdf>.
  19. Albert MH, Hauck F, Wiebking V, Aydin S, Notheis G, Koletzko S, et al. Allogeneic stem cell transplantation in adolescents and young adults with primary immunodeficiencies. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2018 Jan 1;6(1):298-301.e2.

## MUDr. Veronika Dobšínská

Transplantačná jednotka kostnej drene  
Kliniky detskej hematológie a onkológie NÚDCH  
Limbová 1, 833 40 Bratislava  
nikaurdova@gmail.com





# Nefrokalcinóza – etiológia, diagnostika, liečba

MUDr. Dagmar Urbanová, PhD., prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.

Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

Nefrokalcinóza vzniká ukladaním vápnikových depozitov v obličkovom parenchýme. Podľa miesta postihnutia rozlišujeme medulárnu, kortikálnu a difúznú formu. Klinicky býva často asymptomatická, ale v niektorých prípadoch môže progredovať do renálneho zlyhania. Nefrokalcinóza je vždy len príznakom iného základného ochorenia. Etiológia zahŕňa široké spektrum patomechanizmov. Hyperkalciúria a/alebo hyperfosfatúria, a/alebo hyperoxalúria patria k najdôležitejším predisponujúcim faktorom. Zlatým štandardom pri diagnostike nefrokalcinózy je ultrasonografia. K vyšetreniu pacienta s nefrokalcinózou patrí komplexná analýza moču, glomerulárnych a tubulárnych obličkových funkcií, hematologických, biochemických parametrov, ako aj parametrov acidobázickej rovnováhy. V diferenciálnej diagnostike príčin nefrokalcinózy treba zvažovať abnormality kalciovo-fosfátového metabolizmu, dedičné metabolické ochorenia, hereditárne tubulopatie a ďalšie. Najúčinnější je liečba základného ochorenia. Symptomatická terapia má za cieľ znížiť exkréciu kalcia močom (diétny režim, tiazidové diuretiká a ďalšie) a súčasne zvýšiť rozpustnosť kalciových depozitov v obličkách (dostatok tekutín, alkalizačná liečba a ďalšie).

**Kľúčové slová:** nefrokalcinóza, hyperkalciúria, hyperoxalúria, renálne depozity

## Nephrocalcinosis – etiology, diagnostics, treatment

Nephrocalcinosis is caused by the accumulation of calcium deposits in the renal parenchyma. According to the place of involvement, medullary, cortical and diffuse form can be distinguished. Clinically it is often asymptomatic. However, in some cases it can progress to renal failure. Nephrocalcinosis is always just a symptom of another underlying disease. Etiology includes a wide spectrum of pathomechanisms. Hypercalciuria and/or hyperphosphaturia and/or hyperoxaluria are among the most important predisposing factors. The gold standard of diagnostics of nephrocalcinosis is ultrasonography. The examination of a patient with nephrocalcinosis includes a comprehensive urinalysis, kidney functions, hematological and biochemical parameters as well as parameters of acid-base balance. In the differential diagnostics of the principal causes, abnormalities of calcium-phosphate metabolism, congenital metabolic disorders, hereditary tubulopathies and others are considered. The most effective treatment is the treatment of the underlying disease. Symptomatic therapy aims to reduce urinary calcium excretion (diet, diuretics, and others) and increase the solubility of calcium deposits in the kidneys (sufficient fluids, alkalization treatment and others).

**Key words:** nephrocalcinosis, hypercalciuria, hyperoxaluria, renal deposits

Pediatr. prax, 2022;23(6):248-253

## Úvod

Nefrokalcinóza je poškodenie obličiek spôsobené ukladaním kalcium-oxalátových a/alebo kalcium-fosfátových kryštálov v renálnom parenchýme. Depozity precipitujú v tubulárnych bunkách, tubulárnom systéme a v interstíciu. Nefrokalcinóza je generalizované postihnutie obličkového tkaniva, ktoré treba odlišiť od kalcifikátov lokalizovaných len v určitej oblasti (1).

Epidemiologické dáta a etiologické faktory varujú v závislosti od geografických, etnických, genetických, dietetických, ako aj socioekonomických podmienok. Odborníci sa zhodujú, že presná incidencia a prevalencia nefrokalcinózy nie je známa a vzhľadom na nešpecifickú manifestáciu je výrazne podhodnotená. Pätnásť až 40 % prípadov sa zistí náhodne (2).

Na rozdiel od nefrolitiázy nefrokalcinóza nepostihuje kalichovo-panvičkový systém. Často sa vyskytujú spoloč-

ne, ale nie je to pravidlom. Presný patomechanizmus ich vzájomnej asociácie nie je známy (1).

## Klasifikácia

Nefrokalcinóza môže postihovať obličkovú kôru alebo dreň. Najčastejšia je medulárna forma, ktorá predstavuje 97 % prípadov. Ojedinele sa nefrokalcinóza vyskytuje kortikálne (cca 2 %) alebo ako difúzny proces (cca 1 %). Spoľahlivé rozlíšenie jednotlivých typov nefrokalcinózy umožňuje ultrasonografické vyšetrenie. Nefrokalcinóza je vždy bilaterálna (1). Podľa úrovne parenchýmového poškodenia diferencujeme nefrokalcinózu na molekulárnu (chemickú), mikroskopickú a/alebo makroskopickú. Molekulárna (chemická) nefrokalcinóza je charakterizovaná zvýšenou koncentráciou intracelulárneho kalcia. Vyskytuje sa u pacientov so signifikantnou hyperkalciémiou a po úprave kalcémie je kompletne reverzibilná. Pri mikroskopickej forme sú

minerálne depozity v obličkovom tkanive viditeľné v svetelnom mikroskope. Mikroskopická nefrokalcinóza sa považuje za prekursor makroskopickej, kde renálne kalcifikácie sú evidentné zobrazením vyšetreniami (USG, RTG, CT) (1).

Klinicky býva nefrokalcinóza väčšinou asymptomatická, menej často symptomatická s rôznym fenotypovým obrazom. Treba mať na zreteli, že nefrokalcinóza je vždy len príznakom iného základného ochorenia, nie je samotným ochorením (2, 3).

## Depozity

Depozity sa formujú, ak koncentrácia minerálnych látok prekročí maximálny limit saturácie. Kalcium-oxalátové kryštály sa vyskytujú vo forme monohydrátov (whewellitov) a/alebo dihydrátov (weddelitov). Monohydráty sú väčšie a majú tvar činky. Typickým nálezom sú oktahedrické tvary weddelitov pripomínajúce listové obálky. Kalcium-



**Obrázok 1.** Kalcium-oxalátové kryštály v močovom sedimente (4)

-fosfáty majú nepravidelnú ostnatú alebo hviezdovitú štruktúru. Jednotlivé druhy kryštálov v močovom sedimente znázorňujú obrázok 1 a obrázok 2 (4, 5).

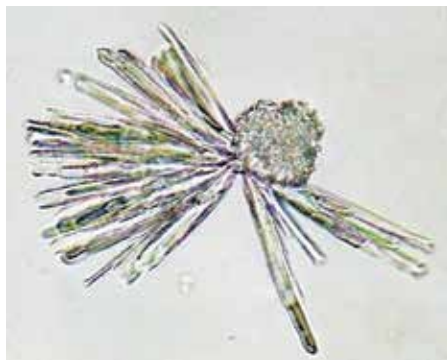
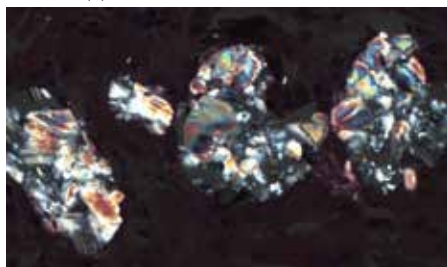
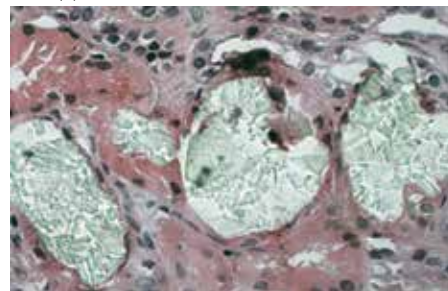
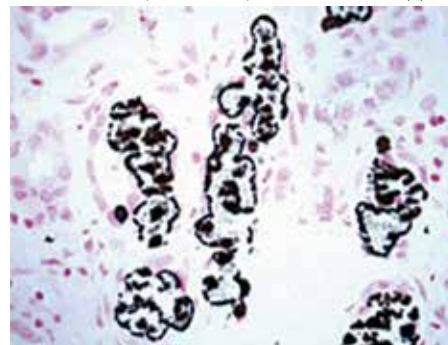
Kryštály precipitujú v interstíciu a tubulárnom systéme. Inicialne sa ukladajú najmä v apikálnej časti buniek zberných kanálikov. Pri progresii stavu postupne obturujú tubuly a v pokročilých štádiách dochádza ku kompletnej intraluminálnej obštrukcii. Chronická kalciová záťaž môže indukovať ďalšie zmeny – tubulárnu atrofiu, intersticiálny zápal s lymfocytárnou infiltráciou až fibrotickú prestavbu renálneho parenchýmu (1).

Depozity sú mikroskopicky viditeľné pri štandardnom farbení hematoxylin-eozínom (obrázok 3) (6). Rozlíšenie jednotlivých typov kryštálov umožňuje špecifické farbenie podľa von Kossa (kalcium-fosfátové kryštály) (obrázok 4) (1) a vyšetrenie v polarizovanom svetle (kalcium-oxalátové kryštály) (obrázok 5) (6).

### Etiológia

Nefrokalcinóza vzniká pri nadprodukcii a nadmernom vylučovaní kryštalotvorných látok močom (hyperkalciúria, hyperoxalúria, hyperfosfatúria, hyperurikozúria), najčastejšie v kombinácii s nedostatkom inhibítorov kryštalizácie (hypocitraturia, hypomagneziúria). V etiopatogenéze sa významne uplatňuje nezrelosť alebo poškodenie tubulárnych buniek (prematurita, infekcie, tubulotoxická). Prognosticky nepriaznivú nefrokalcinózu spôsobujú niektoré hereditárne poruchy tubulárneho transportu a vzácne dedičné metabolické ochorenia (2, 3).

Najčastejším mechanizmom vzniku nefrokalcinózy je hyperkalciúria. Môže sa vyskytovať s hyperkalciémiou, normokalcie miou alebo hypokalcie miou. Etiológia je veľmi rôznorodá. Patria sem poruchy kalciového metabolizmu, zriedkavé kongenitálne tubulopatie, iné základné ochorenia, toxický účinok liekov a ďalších pato-

**Obrázok 2.** Kalcium-fosfátové kryštály v močovom sedimente (5)**Obrázok 4.** Kalcium-oxalátové kryštály v dilatovaných tubuloch pri vyšetrení polarizovaným svetlom (6)**Obrázok 3.** Kalcium-oxalátové kryštály v dilatovaných tubuloch pri farbení hematoxylin-eozínom (6)**Obrázok 5.** Kalcium-fosfátové kryštály v interstíciu a tubuloch pri farbení podľa von Kossa (1)**Tabuľka 1.** Najčastejšie príčiny hyperkalciúrie s hyperkalciémiou (1, 2, 3, 7, 10, 13)

| HYPERKALCIÚRIA s hyperkalciémiou                                                           |                                                                                                                       |                                                            |                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hereditárne príčiny                                                                        | Mutácia génu                                                                                                          | Génový produkt                                             | Manifestácia                                                                                                                                                                                |
| <b>Idiopatická infantilná hyperkalciémia (IIH)</b><br>Infantilná hyperkalciémia 1 (HCINF1) | CYP24A1                                                                                                               | deficit 1,25-hydroxyvitamín D <sub>3</sub> -24-hydroxylázy | • porucha degradácie D <sub>3</sub><br>• intoxikácia vitamínom D <sub>3</sub> aj pri profylaktickom podávaní<br>• symptomatická hyperkalciémia – vracanie, dehydratácia<br>• neprospievanie |
| Infantilná hyperkalciémia 2 (HCINF2)                                                       | SLC34A1                                                                                                               | porucha sodíko-fosfátového kotransportéra 2A (NaPi2A)      | • primárna fosfatúria a hypofosfatémia<br>• sekundárne zvýšená syntéza kalcitriolu<br>• symptomatická hyperkalciémia                                                                        |
| Sekundárne príčiny                                                                         |                                                                                                                       |                                                            |                                                                                                                                                                                             |
| <b>Primárna hyperparatyreóza</b>                                                           | • solitárny adenóm (80 %), difúzna hyperplázia (20 %)<br>• zvýšená kostná resorpcia, zvýšená črevná absorpcia vápnika |                                                            |                                                                                                                                                                                             |
| <b>Malígne ochorenia</b>                                                                   | • syndróm nádorového rozpadu, kostné metastázy<br>• nadmerné uvoľňovanie vápnika z nádorových buniek                  |                                                            |                                                                                                                                                                                             |
| <b>Endokrinopatie</b>                                                                      | • kongenitálna hypotyreóza                                                                                            |                                                            |                                                                                                                                                                                             |
| <b>Granulomatózy</b>                                                                       | • sarkoidóza                                                                                                          |                                                            |                                                                                                                                                                                             |
| <b>Imobilizácia</b>                                                                        | • zvýšená kostná resorpcia pri dlhodobej imobilizácii                                                                 |                                                            |                                                                                                                                                                                             |
| <b>Lieky</b>                                                                               | • tiazidy, vitamín D, A a ďalšie                                                                                      |                                                            |                                                                                                                                                                                             |

logických faktorov. Prehľad najčastejších príčin hyperkalciúrie znázorňuje tabuľka 1 a tabuľka 2 (1, 2, 3, 7, 10, 13).

Nadmerné množstvo oxalátov v organizme vedie k hyperoxalúrii. Primárne formy sú geneticky podmienené, najčastejšia a najzávažnejšia je primárna hyperoxalúria typu 1. Má progresívny charakter, renálnu aj systémovú manifestáciu a zlú prognózu. Primárne hyperoxalúrie typu 2 a 3 sa vyznačujú miernejším fenotypom. Sekundárne formy vznikajú pri nadmernej

konzumácii oxalátov alebo ich prekursorov, malabsorpčnom syndróme a z iných príčin (7, 8).

Hyperfosfatúria zvyčajne sprevádza hyperkalciúriu, ojedinele sa môže vyskytovať aj izolovane. Je výsledkom excesívneho endogénneho uvoľňovania fosfátov, exogénneho príjmu alebo zvýšenej črevnej absorpcie. Aj niektoré monogénové kanálopatie sprevádza nepriemeraná fosfatúria. Sérová koncentrácia fosforu závisí od vyvolávajúcej príčiny (1, 7).

**Tabuľka 2.** Najčastejšie príčiny hyperkalciúrie bez hyperkalciémie (1, 2, 3, 7, 10, 13)**HYPERKALCIÚRIA bez hyperkalciémie**

| Hereditárne príčiny                                                           | Mutácia génu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Génový produkt                                                                                                                                                   | Manifestácia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Distálna renálna tubulárna acidóza</b> (dRTA)                              | <i>ATP6V1B1</i><br><i>ATP6V0A4</i><br><br><i>SLC4A1</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | deficit H <sup>+</sup> -ATPázy / H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPázy<br><br>porucha výmeníkového systému Cl <sup>-</sup> /HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (AE1) | <ul style="list-style-type: none"><li>hyperchloremická hypokaliemická metabolická acidóza</li><li>alkalický moč (pH &gt; 5,5)</li><li>hypocitrátúria</li><li>polyúria, polydipsia</li><li>neprospievanie</li><li>osteomalácia, rachitída, porucha rastu</li><li>porucha sluchu (mutácie <i>ATP6V1B</i>, <i>ATP6V0A4</i>)</li></ul>                                                   |
| <b>Bartterov syndróm</b> (BS) typ 1                                           | <i>SLC12A</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | porucha Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -Cl <sup>-</sup> kotransportéra (NKCC2)                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"><li>hypochloremická hypokaliemická metabolická alkalóza</li><li>hyperrenínový hyperaldosteronizmus</li><li>normálny alebo nízky tlak krvi</li></ul>                                                                                                                                                                                                |
| typ 2                                                                         | <i>KCNJ1</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | porucha draselného kanála (ROMK)                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"><li>antenatálny typ (BS 1,2,4,5) – polyhydramnion, prematurita, polyúria, hypovolémia, neprospievanie</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                    |
| typ 3                                                                         | <i>CLCNKB</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | porucha chloridového kanála (ClC-Kb)                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"><li>klasický typ (BS3) – miernejší fenotyp</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| typ 4a                                                                        | <i>BSND</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | porucha barttinu (chaperónový proteín pre ClC-Ka, ClC-Kb)                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"><li>nefrokalcinóza najmä pri BS 1,2</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| typ 4b                                                                        | <i>CLCNKA</i> <i>CLCNKB</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | porucha chloridových kanálov (ClC-Ka, ClC-Kb)                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>porucha sluchu pri BS 4a, 4b</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| typ 5                                                                         | <i>MAGED2</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | porucha Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -Cl <sup>-</sup> kotransportéra (NKCC2)                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Dentova choroba typ 1</b>                                                  | <i>CLCN5</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | porucha chloridového kanála (ClC5)                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"><li>nízkomolekulová proteinúria</li><li>zvýšené straty vitamínu D a parathormónu</li><li>sekundárna hyperkalciúria</li><li>nefrolitiáza, kolika, makroskopická hematúria</li><li>osteomalácia, rachitída, porucha rastu</li><li>X-viazané ochorenie (postihnúť len chlapci)</li><li>Fanconiho syndróm</li><li>renálne zlyhanie</li></ul>           |
| <b>Loweho syndróm</b> (okulocerebrorenálny)                                   | <i>OCRL</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | deficit fosfatidylinositol bisfosfát-5-fosfatázy                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"><li>kongenitálna katarakta, glaukóm</li><li>hypotónia</li><li>mentálne postihnutie</li><li>osteomalácia, rachitída, porucha rastu</li><li>Fanconiho syndróm s tubulárnou proteinúriou</li><li>renálne zlyhanie</li></ul>                                                                                                                           |
| <b>Dentova choroba typ 2</b>                                                  | <i>OCRL</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"><li>Dentova choroba typu 2 – miernejší fenotyp</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Familiárna hypomagneziémia s hyperkalciúriou a nefrokalcinózou</b> (FHHNC) | <i>CLDN16</i> , <i>CLDN19</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | porucha proteínov claudín-16 claudín-19                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"><li>hypermagneziúria, hypomagneziémia</li><li>hyperkalciúria s normokalcémiou alebo hypokalcémiou</li><li>hypocitrátúria</li><li>polyúria, polydipsia</li><li>neprospievanie</li><li>tetánia, kŕče (pri symptomatickej hypokalcémii)</li><li>renálne zlyhanie v skorom veku (adolescencia)</li><li>porucha zraku (mutácia <i>CLDN19</i>)</li></ul> |
| <b>Autozomálne dominantná hypokaliemická hyperkalciúria</b> (ADHH)            | <i>CaSR</i><br>aktivačná mutácia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | porucha kalcium senzitívneho receptora                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"><li>hypoparatyreóza</li><li>hypokalcémia s hyperkalciúriou</li><li>polyúria, polydipsia</li><li>tetánia, kŕče (pri symptomatickej hypokalcémii)</li><li>renálne zlyhanie</li></ul>                                                                                                                                                                 |
| <b>Medulárna hubovitá oblička</b> (MSK)                                       | <i>GDNF</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | porucha neurotrofického faktora derivovaného od gliovej bunky                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>medulárne cysty</li><li>polyúria, polydipsia</li><li>nefrolitiáza, kolika, makroskopická hematúria</li><li>recidivujúce infekcie močových ciest</li></ul>                                                                                                                                                                                      |
| <b>Sekundárne príčiny</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Sekundárna distálna renálna tubulárna acidóza</b>                          | <ul style="list-style-type: none"><li>iné genetické ochorenia (hereditárna sférocytóza, Wilsonova choroba, CAH a ďalšie)</li><li>autoimunitné ochorenia (SLE, reumatoidná artritída, autoimunitná tyreoiditída, autoimunitná hepatitída a ďalšie)</li><li>lieky (aminoglykozidy, cyklosporín A, lítium, vysoké dávky ibuprofenu a ďalšie)</li><li>ortuť, toluén a ďalšie</li></ul> |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Lieky</b>                                                                  | <ul style="list-style-type: none"><li>furosemid</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| SLE – systémový lupus erythematosus, CAH – kongenitálna adrenálna hyperplázia |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Nadmerná exkrécia kyseliny močovej – hyperurikozúria, odráža abnormality purínového metabolizmu. Vzniká pri poruche urátových tubulárnych transportérov či v dôsledku iných základných ochorení (3, 9, 10).

Prolongovaná metabolická acidóza, hypokaliémia, nesprávne dietetické návyky a niektoré lieky vedú k hypocitrátúrii (1, 2, 3). Citráty tvoria s kalcium rozpustný komplex a blokujú jeho naviazanie na oxaláty alebo fosfáty (1, 9). Výsledná koncentrá-

cia citrátov v moči závisí od ich množstva v strave, absorpcie črevom a reabsorpcie v proximálnom tubule (3). Kryštalizáciu v obličke potencie aj hypomagneziúria (9).

Nefrokalcinóza je častým nálezom u predčasne narodených detí. Riziková sú

najmä novorodenci narodení pred 32. gestačným týždňom s pôrodnou hmotnosťou pod 1500 g. V tejto rizikovej skupine sa incidencia udáva až v 41 – 60 % (1). Etiológia vzniku nefrokalcinózy u nedonosených detí je multifaktoriálna. K hyperkalcérii a hypocitraturii prispieva nezrelosť tubulárneho systému, kortikoidná a diuretická liečba, ako aj proťahovaná metabolická acidóza. K poruche acidobázy dochádza po hypoxicko-ischemickom inzulte, pri sťaženej popôrodnej adaptácii či cirkulačnej instabilite. Najkritickejší novorodenci pri ťažkej asfyxii môžu byť indikovaní na riadenú celotelovú hypotermiu. Počas terapeutického chladenia a po jeho ukončení hrozí riziko vzniku podkožnej tukovej nekrózy, závažnej hyperkalcémie, hyperkalcémie a iatrogénnej nefrokalcinózy (1, 3).

U 2 – 60 % pacientov po transplantácii obličiek sa zistia kalcifikácie a zvýšené riziko nefrokalcinózy. Prispieva k tomu najmä imunosupresívna liečba a hypocitraturia (3, 6). V niektorých prípadoch sa príčinu nefrokalcinózy nepodari identifikovať, hovoríme o tzv. idiopatickej nefrokalcinóze (3).

### Diagnostika

Systematický diagnostický prístup zahŕňa podrobnú anamnézu, zobrazovacie a laboratórne vyšetrenia. Cieľom všetkých krokov je určiť patofyziologickú podstatu, indikovať vhodnú liečbu a tým eliminovať riziko rekurencie a progresie ochorenia (2).

### Anamnéza

V anamnéze sa sústredíme na výskyt nefrokalcinózy u rodinných príslušníkov, nález hematúrie, zlyhania obličiek, metabolických ochorení. Osobitne sa zameriame na stravovacie návyky, špeciálny diétny režim, príjem tekutín (dehydratácia), užívanie liekov (vitamíny D/A, kortikoidy, diuretiká a ďalšie), suplementáciu minerálov vo forme výživových doplnkov. Dlhodobá imobilizácia môže byť dôležitým negatívnym faktorom. So zreteľom na vznik nefrokalcinózy sú hlavné rizikové skupiny: prematúrne novorodenci, deti s chronickými ochoreniami čreva (Crohnova choroba, cystická fibróza, stavy po resekcií), deti s neurologickými poruchami vyžadujúce antikonvulzívnu liečbu, deti s vrodenými

mi vývojovými chybami uropoetického traktu predisponujúcimi na stázu moču a vznik infekcie (neurogénny močový mechúr, hydronefróza, megaureter) (2).

### Klinický obraz

Klinický obraz je variabilný, záleží od typu a priebehu základného ochorenia, stupňa obličkového a systémového postihnutia. Izolovaná nefrokalcinóza býva väčšinou asymptomatická. Nezriedka býva diagnostikovaná náhodne pri sonografickom vyšetrení uropoetického traktu alebo brucha. K nešpecifickým klinickým príznakom patrí neprospevanie, nechutenstvo, vracanie, bledosť, apatia. Zníženie koncentračnej schopnosti obličiek sa manifestuje ako polyúria, polydipsia s dehydratáciou a nyktúriou (1).

V dôsledku obštrukcie a stázy moču vznikajú infekcie močových ciest, dyzurické ťažkosti, bolesti brucha (1, 2, 3). Kolikovitá bolesť je skôr dôsledkom odchodu malého konkrémentu ako samotnej nefrokalcinózy (2, 3). Príčinou renálnej koliky môže byť aj uvoľnenie kalcifikovaného nodulu z interstícia do kalichovo-panvičkového systému (1). V moči býva hematúria (neglomerulová, makroskopická alebo mikroskopická) a/alebo sterilná pyúria (2). Ojedinele sa nefrokalcinóza prezentuje ako akútny stav (napr. akútne poškodenie obličiek pri tumor-lysis syndróme). Pri progresii základného ochorenia vzniká obraz chronickej obličkovej choroby (1).

### Zobrazovacie vyšetrenia

Zlatým štandardom v diagnostike nefrokalcinózy je ultrasonografia. Z ďalších zobrazovacích metód má výpovednú hodnotu natívna RTG snímka brucha a CT vyšetrenie. Magnetickou rezonanciou sa kalcifikácie dostatočne nezobrazujú (7).

Na základe ultrasonografického obrazu (stupňa echogenity) rozlišujeme niekoľko štádií nefrokalcinózy (tabuľka 3) (3). Postihnutie je vždy bilaterálne. Pre medulárnu nefrokalcinózu sú charakteristické hyperechogénne pyramídy (obrázok 6). Pri kortikálnej forme pozorujeme hyperechogénny lem v oblasti obličkovej kôry (obrázok 7).

Pri sonografickom vyšetrení novorodencov (najmä predčasne

**Tabuľka 3.** Štádia nefrokalcinózy podľa sonografického obrazu (3)

|                               |                                          |
|-------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Štádium I</b>              | hyperechogénne lemy pyramíd              |
| <b>Štádium II</b>             | mierne zvýšená echogenita celých pyramíd |
| <b>Štádium III</b>            | výrazne hyperechogénne pyramídy          |
| <b>Difúzna nefrokalcinóza</b> | difúzne hyperechogénny parenchým         |

**Obrázok 6.** Medulárna nefrokalcinóza (11)



**Obrázok 7.** Kortikálna nefrokalcinóza (12)



narodených) je potrebné zdôrazniť niektoré špecifiká. Depozity Tamm-Horsfallého proteínu v obličkových kalichoch môžu imponovať ako nefrokalcinóza. Pri dobrej hydratácii v priebehu 1 – 2 týždňov vymiznú a pri ďalších kontrolách majú obličky už normálnu štruktúru. Po narodení je echogenita renálneho kortexu fyziologicky zvýšená, čím môže maskovať kortikálnu nefrokalcinózu, ktorá sa vizualizuje až s odstupom času (2).

### Laboratórne vyšetrenia

V ďalšom diagnostickom postupe pátrame po vyvolávajúcej príčine. K základným patrí vyšetrenie moču, hematologických a biochemických ukazovateľov a acidobázickej rovnováhy. Výpovedné sú markery kalciovo-fosfátového metabolizmu, renálnych funkcií, ionogram, renín, aldosterón a ďalšie. Pri náleze metabolickej acidózy stanovujeme aniónovú medzeru v sére aj v moči. Hyperkalcériu posudzujeme podľa pomeru kalcium/kreatinín z jednorazovej vzorky moču. Hodnota indexu



**Tabuľka 4.** Referenčné hodnoty kalcium/kreatinínového indexu v jednorazovom moči (13)

| VEK             | u-Ca/kreat. [mmol/mmol] |
|-----------------|-------------------------|
| 0 – 6 mesiacov  | < 2,24                  |
| 6 – 12 mesiacov | < 1,68                  |
| 2 – 18 rokov    | < 0,56                  |

u-Ca/kreat. – kalcium/kreatinínový index v moči

závisí od veku dieťaťa. Pre neukončenú maturáciu tubulárneho systému sú referenčné hodnoty indexu u novorodencov a dojčiat vyššie (tabuľka 4) (13). Prehľad základných laboratórnych parametrov znázorňuje tabuľka 5 a tabuľka 6. Pri podozrení na vzácne metabolické ochorenia indikujeme špeciálne vyšetrenia (profil aminokyselín, organických kyselín, purínov a pyrimidínov v moči a ďalšie) (2, 3, 9, 13).

Biopsia obličky

Pri závažnom progredujúcom obličkovom postihnutí sa výnimočne indikuje biopsia (6). Nálezy sú opísané v predchádzajúcom texte (v časti Depozity).

Genetika

Analýza panelu génov hereditárnych tubulopatií a porúch metabolizmu umožní definitívnu identifikáciu zriedkavých ochorení. Rovnaká genetická mutácia (dokonca aj u súrodencov) sa môže manifestovať rôznym fenotypom. Táto skutočnosť poukazuje na potenciálny vplyv doposiaľ neidentifikovaných epigenetických a environmentálnych faktorov na rozvoj a progresiu jednotlivých kanálopatií (14).

Diferenciálna diagnostika

Nefrokalcinóza býva najčastejšie asociovaná s hyperkalciúriou a jej diferenciálna diagnostika je zložitá. Iniciálne posúdime koncentráciu sérového kalcia. Pri hyperkalciémii stanovujeme koncentráciu parathormónu. Najčastejšie býva elevovaná v dôsledku primárnej hyperparatyreózy. V prípade, že je parathormón regulačne suprimovaný, zvažujeme iné príčiny hyperkalciémie (maligne ochorenia, endokrinopatie, granulomatózy, poruchy metabolizmu vitamínu D, intoxikácia vitamínom D a ďalšie). U pacientov s normokalciémiou je kľúčové posúdenie parametrov acidobázickej rovnováhy. Pri metabolickej acidóze vypočítame aniónovú medzeru v moči aj sére. Hyperchloremická meta-

**Tabuľka 5.** Základné laboratórne parametre v moči

| MOČ                            | Vybrané sledované parametre                                                                      |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Chemický</b>                | pH, špecifická hmotnosť                                                                          |
| <b>Sediment</b>                | kryštály – oxalátové, fosfátové, urátové<br>erytrocyty – hematuria<br>leukocyty – infekcia       |
| <b>Kultivácia</b>              | sterilná pyúria, signifikantná bakteriúria                                                       |
| <b>Kalciúria</b>               | kalcium/kreatinín, FE kalcia                                                                     |
| <b>Oxalúria</b>                | kvantitatívne vyšetrenie oxalátov v 24-hodinovom zbieranom moči s aditívom (HCl)                 |
| <b>Fosfatúria</b>              | tubulárna reabsorpcia fosforu, FE fosforu                                                        |
| <b>Urikozúria</b>              | Kaufmanov index, FE kyseliny močovej                                                             |
| <b>Odpady iónov</b>            | FE nátria, kália, chloridov                                                                      |
| <b>Proteinúria</b>             | tubulárna, do 0,5 g/deň<br>mikroalbuminúria, beta2-mikroglobulinúria                             |
| <b>Aniónová medzera (u-AG)</b> | (u-Na <sup>+</sup> + u-K <sup>+</sup> ) – (u-Cl <sup>-</sup> )<br>[0 – 20 mmol/l] pozitívna u-AG |

FE – frakčná exkrécia, HCl – kyselina chlorovodíková

**Tabuľka 6.** Základné laboratórne parametre v krvi

| KRV                            | Vybrané sledované parametre                                                                                                       |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hematológia</b>             | leukocytóza, anémia                                                                                                               |
| <b>Biochémia</b>               | urea, kreatinín, kyselina močová, ionogram<br>ionizované kalcium, PTH, vitamín D, ALP, osteomarkery<br>renín aldosterón           |
| <b>Acidobáza</b>               | pH, BE, HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>                                                                                             |
| <b>Aniónová medzera (s-AG)</b> | (s-Na <sup>++</sup> s-K <sup>+</sup> ) – (s-Cl <sup>-</sup> + s-HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )<br>[14 – 18 mmol/l] normálna s-AG |

PTH – parathormón, ALP – alkalická fosfatáza, BE – base-excess, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> – bikarbonáty

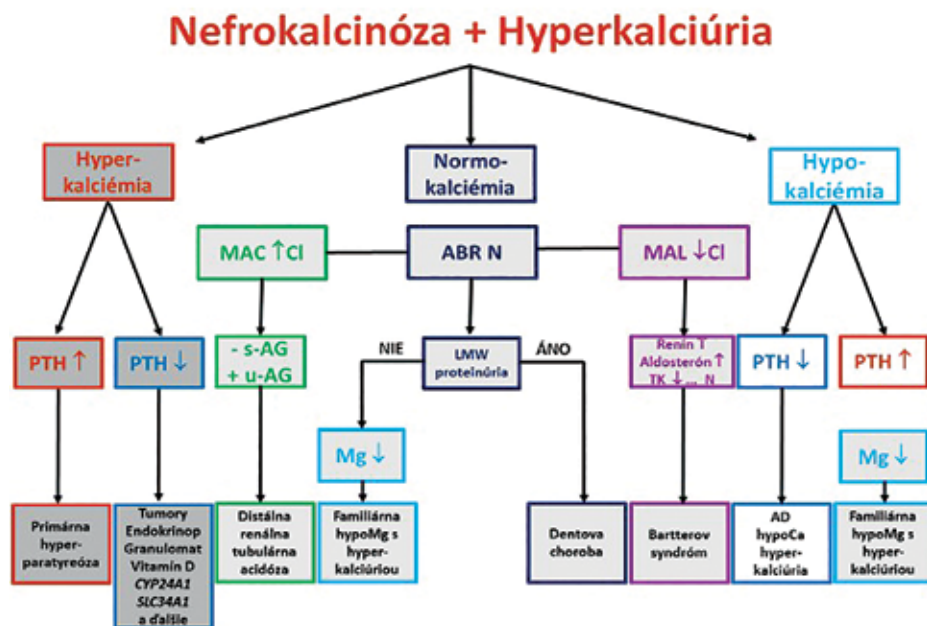
bolická acidóza s normálnou aniónovou medzerou v sére a s pozitívnu aniónovou medzerou v alkalickom moči (pH > 5,5) suponuje distálnu renálnu tubulárnu acidózu. Naopak pri metabolickej alkalóze s hypochlorémiou, hyponatriémiou a hypokaliémiou zvažujeme Bartterov syndróm. Diagnózu podporuje nález hyperreninového hyperaldosteronizmu a paradoxne normálneho alebo zníženého tlaku krvi. Ak je acidobáza v referenčnom rozmedzí v diagnostickom algoritme, vyšetříme bielkoviny v moči. Tubulárna proteinúria, hyperkalciúria a nefrokalcinóza/nefrolitiáza je charakteristická pre Dentovu chorobu. Hypomagneziémia so zvýšenými exkréciami vápnika aj horčíka poukazuje na defekt paracelínu pri familiárnej hypomagneziémii s hyperkalciúriou. Pri hypokalciémii je v diferenciálnej diagnostike nápomocná koncentrácia parathormónu. Pri nízkom parathormóne zvažujeme aktivačné mutácie kalcium senzitívneho receptora (v prístitných telieskach a renálnom tubulárnom systéme). Výsledkom je inhibícia sekrécie parathormónu a potenciovanie exkrécie vápnika pri autozomálnej hypokalcie-

mickej hyperkalciúrii. Hypokalciémia za fyziologických okolností sekundárne indukuje hyperparatyreózu. Ak je zároveň prítomná aj hypomagneziémia, treba myslieť na familiárnu hypomagneziémiu s hyperkalciúriou. Táto variabilne môže byť asociovaná s normokalciémiou aj s hypokalciémiou. Diferenciálne diagnostický algoritmus uvádza obrázok 8. Konfirmácia diagnózy sa opiera o potvrdenie patogénnych kauzálnych mutácií.

Liečba

Najefektívnejšia liečba hyperkalciúrie je terapia základného ochorenia (napr. extirpácia adenómu pri primárnej hyperparatyreóze, eliminácia užívania vitamínu D). Nie vždy je však kauzálna príčina zrejmalá a liečba presne definovaná. Symptomaticky sa zameriavame na zníženie vylučovania vápnika močom a zvýšenie rozpustnosti obličkových kalkifikácií. V režimových opatreniach sa odporúča strava so zníženým obsahom živočišných bielkovín (0,7 g/kg/deň) a soli (2 – 3 g/deň), dostatočný príjem tekutín a potravín s obsahom kália. Obmedzený príjem soli zvýši tubulárnu resorpciu sodíka a vápnika, čím znižu-

Obrázok 8. Diferenciálna diagnostika nefrokalcinózy a hyperkalciémie (upravené podľa 15)



PTH – parathormón, MAC – metabolická acidóza, MAL – metabolická alkalóza, s-AG – aniónová medzera v sére, u-AG – aniónová medzera v moči, Cl – chlorémia, Mg – magnezémia, ABR N – acidobázická rovnováha v norme, LMW proteinúria – nízkomolekulová proteinúria (low-molecular weight), TK – tlak krvi, N – v norme, AD – autozomálne dominantný

je kalciúriu. Podobným mechanizmom účinkujú aj tiazidové diuretiká (0,5 – 1 mg/kg/deň v dvoch dávkach). Nie sú vhodné pre pacientov s hyperkalciémiou a môžu viesť k hypokaliémii. V týchto prípadoch zvažujeme kálium šetriace a kalcium vylučujúce diuretikum (napr. amilorid). Osobitný dôraz treba brať na dostatočnú hydratáciu, odporúčaný príjem tekutín je 2 – 3 l/m<sup>2</sup>/deň (2, 3, 7).

Citrátový preparát s obsahom kálie (Sholov roztok) inhibuje precipitáciu kryštálov a zvyšuje ich solubilitu. Užíva sa v dávke 1 – 2 ml/kg/deň, pričom pH moču sa udržiava ≤ 7 (1, 9). V niektorých indikáciách je nutné časté podávanie (aj v noci) vo vysokých dávkach. Roztok nie je chuťovo príjemný a adhérenca detí k jeho užívaniu je nízka. Nezriedka si stav vyžaduje zavedenie perkutánnej endoskopickej gastrostómie. Napriek všetkým opatreniam výsledky terapie nebývajú uspokojivé (3, 7). V súčasnosti je dostupná pomaly sa uvoľňujúca formula alkalizačnej liečby ADV7103 (Sibnaya), ktorá obsahuje kombináciu citrátu draselného a hydrogénuhlíkatu draselného vo forme granulátu. Užíva sa dvakrát denne, má neutrálnu chuť a deti ju dobre tolerujú. Predĺžené uvoľňovanie účinných látok postupne neutralizuje metabolickú acidózu, upravuje koncentráciu draslíka a zmierňuje príznaky ochorenia. Indikovaná je pri dis-

tálnej renálnej tubulárnej acidóze u detí starších ako 1 rok (16, 17, 18).

V liečbe hyperoxalúrie sa odporúča nízkooxalátová diéta, znížený príjem askorbátu (prekurzor oxalátov) a dostatočné množstvo tekutín. Vďaka pokrokom vo farmakoterapii je už dostupná gérová liečba primárnej hyperoxalúrie typu 1 na princípe RNA interferencie. Lumasiran (Oxlumo) signifikantne znižuje koncentrácie oxalátov v plazme u pediatrických aj dospelých pacientov (16, 19, 20).

Komplexný manažment hyperurikozúrie zahŕňa diétny režim založený na racionálnom príjme purínov v strave (mäso) a zvýšení príjmu ovocia, zeleniny a tekutín. Alopurinol (Milurit) znižuje kyselinu močovú v plazme inhibíciou enzýmu xantínoxidázy, čím prispieva k poklesu hyperurikozúrie. Limitáciou liečby je vznik xantínúrie a riziko xantínovej litiázy (3, 16).

### Záver

Nefrokalcinóza je u detí do významnej miery poddiagnostikovaná. Vo väčšine prípadov býva bezpríznaková a zistí sa náhodne. Renálne funkcie nie sú porušené, stav neprogreduje a má dobrú prognózu. Často sa vyskytuje u prematúrnych novorodencov. Vždy je príznakom inej primárnej príčiny. Pri hereditárnych príčinách (Dentova choroba, familiárna hypomagneziémia s hyperkalciúriou, primárna hyperoxalúria a ďalšie)

dochádza k progresívnemu poškodeniu obličkových funkcií a multiorgánovému postihnutiu. Veľkou nádejou sú inovatívne liečebné postupy. Včasná diagnostika je vždy kľúčová, a preto každé dieťa s nefrokalcinózou má byť komplexne vyšetrené.

Konflikt záujmov: Autor nie je v konflikte záujmov.

### Literatúra

- Kobrin SM. Nephrocalcinosis. UpToDate. This topic last updated: May 25, 2021.
- Bernd Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(3):403-13.
- Seeman T, Janda J, et al. *Dětská nefrologie. Mladá fronta a.s.*; 2015.
- Nasir N, Najjar A, Al Ahmad M. Optical Characterization of Calcium Oxalate Hydrate in Urine. Published in 2018 IEEE 5th International Conference on Engineering Technologies and Applied Sciences (ICETAS) 2018.
- Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/presentation/microscopic examination of the urine: crystals, University of Cincinnati, MLS Program>.
- Geraghty R, Wood K, Sayer JA. Calcium oxalate crystal deposition in the kidney: identification, causes and consequences, *Urolithiasis.* 2020;48:377-384.
- Dickson FJ, Sayer JA. Nephrocalcinosis: A Review of Monogenic Causes and Insights They Provide into This Heterogeneous Condition. *Int J Mol Sci.* 2020;21(1):369.
- Chi X, Gatti P, Papoian T. Safety of antisense oligonucleotide and siRNA-based therapeutics. *Drug Discov Today.* 2017;22(5):823-833.
- Brennerová K, Podracká L. Diferenciálna diagnostika nefrolitiázy u detí. *Pediatr. prax.* 2016;17(3):98-101.
- Available from: <www.orpha.net>.
- Available from: <https://radiology-case-images-teaching-file/medullary-nephrocalcinosis>.
- Available from: <https://tr.pinterest.com/pin/832814156076070683/kidney-renal cortical nephrocalcinosis>.
- Podracká L. Diferenciálno-diagnostický postup pri hyperkalciúrii. *Pediatr. prax.* 2020;21(3):114-116.
- Palmer BF, Kelepouris E, Clegg DJ. Renal Tubular Acidosis and Management Strategies: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2021;38(2):949-968.
- Vianna JGP, Simor TG, Senna P, et al. Atypical presentation of familial hypomagnesemia with hypercalcemia and nephrocalcinosis in a patient with a new claudin-16 gene mutation. *Clin Nephrol Case Stud.* 2019;7:27-34.
- Weigert A, Hoppe B. Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis in Childhood-Risk Factor-Related Current and Future Treatment Options. *Front Pediatr.* 2018;12:6:98.
- Available from: <www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/sibnaya>.
- Bertholet-Thomas A, Guittet C, Manso-Silván MA, et al. Efficacy and safety of an innovative prolonged-release combination drug in patients with distal renal tubular acidosis: an open-label comparative trial versus standard of care treatments. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(1):83-91.
- Available from: <www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oxlumo>.
- Cochat P, Gill Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 2013;369(7):649-658.

**MUDr. Dagmar Urbanová, PhD.**  
Detská klinika LF UK a NÚDCH  
Limbová 1, 833 40 Bratislava  
dada.urbanova@gmail.com



# Loyesov-Dietzov syndróm

**MUDr. Lucia Grünerová, PhD.**

Oddelenie klinickej genetiky, Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB, Bratislava

**Loyesov-Dietzov syndróm je zriedkavé heterogénne autozómovo dominantné ochorenie spojivového tkaniva charakterizované závažnou vaskulárnou patológiou, kožnými a skeletálnymi abnormalitami, ako pectus excavatum/carinatum, skolióza, arachnodaktília a tiež typickou kraniofaciálnou dysmorfiou. Ochorenie sa spája so zvýšeným rizikom vzniku aneuryziem arteriálneho riečiska vo variabilnej lokalizácii, najmä v aorte. Vaskulárne komplikácie ako arteriálna disekcia (disekcia aorty) a ruptúra sú asociované so signifikantnou morbiditou a mortalitou pacientov s Loyesovým-Dietzovým syndrómom.**

**Kľúčové slová:** porucha spojivového tkaniva, aneuryzma aorty, arteriálna tortuozita, arachnodaktília

## Loeys-Dietz syndrome

**Loeys-Dietz syndrome is a rare and heterogeneous autosomal dominant connective tissue disorder, characterized by severe vascular pathology, skin and skeletal abnormalities such as pectus carinatum/excavatum, scoliosis, arachnodactyly and typical craniofacial features. It is associated with increased risk of arterial aneurysms in variable location of the arterial tree, but mainly in aorta. Significant morbidity and mortality have been reported in individuals with Loeys-Dietz syndrome due to arterial (particularly aortic) dissection and rupture.**

**Key words:** connective tissue disorder, aortic aneurysm, arterial tortuosity, arachnodactyly

Pediatr. prax, 2022;23(6):254-255

Loyesov-Dietzov syndróm (LDS) je zriedkavé dedičné ochorenie spojivového tkaniva manifestujúce sa vaskulárnymi, skeletálnymi, kožnými príznakmi, zvýšenou incidenciou alergických prejavov, zápalových ochorení gastrointestinálneho traktu a typickou kraniofaciálnou dysmorfiou. Ochorenie prvýkrát opísal v roku 2005 Bart L. Loyes (1). Prevalencia syndrómu nie je známa, vyskytuje sa však vo všetkých etnických skupinách. Dedičnosť ochorenia je autozómovo dominantná, približne 25 % prípadov je familiárnych a 75 % prípadov vzniká mechanizmom *de novo*. LDS je asociovaný s heterozygotným patogénnym alebo pravdepodobne patogénnym variantom v génoch SMAD2, SMAD3, TGFB2, TGFB3, TGFB1 alebo TGFB2. Genetickou podstatou ochorenia je mutácia génov, ktoré interferujú so signalizačnou kaskádou transformujúceho rastového faktora beta (TGFβ) a jeho receptora spôsobujúcou up-reguláciu TGFβ signalizačnej kaskády (2). TGFβ predstavuje dôležitý rastový faktor kontrolujúci rast, diferenciáciu, proliferáciu a apoptózu buniek. Histopatologickým znakom LDS je závažný defekt na úrovni elastogénů, fragmentácia elastických vlákien, strata elastínu a akumulácia kolagénu a komponentov v extracelulárnej matrix.

Up-regulácia TGFβ signalizačnej kaskády v aortálnej medii má za následok difúzne degeneratívne zmeny aortálnej média (1).

Dominujúce a najzávažnejšie prejavy Loyesovho-Dietzovho syndrómu vznikajú v dôsledku **vaskulárneho postihnutia**. Pacienti sú významnou mierou predisponovaní na vznik arteriálnych aneuryziem, predilekčne v oblasti aorty a jej hlavných odstupujúcich vetiev. Aneuryzmy však môžu vzniknúť na ktoromkoľvek mieste arteriálneho riečiska vrátane intrakraniálnych artérií. Aneuryzmy arteriálneho riečiska a ich komplikácie v zmysle možných disekcií a ruptúr sú hlavnou príčinou včasnej mortality pacientov. Podľa literárnych údajov je priemerný vek úmrtia 26 rokov (3). Typickým nálezom je dilatácia koreňa aorty, ktorá sa zistí u 95 % pacientov s LDS. Približne polovica prípadov je však charakterizovaná prítomnosťou vaskulárnej patológie lokalizovanej distálne od koreňa aorty. Práve z tohto dôvodu nie je echokardiografické sledovanie u pacientov s LDS dostatočné a odporúča sa evaluácia prítomnosti aneuryziem prostredníctvom celotelovej MR angiografie alebo CT angiografie. Ďalším typickým nálezom je arteriálna tortuozita, často lokalizovaná v karotickom a vertebrálnom riečisku (obrázok 1), avšak môže

byť aj generalizovaná. Z kardiologických nálezov sa tiež vyskytuje prolaps cípu mitrálnej chlopne, bikuspidálna aortálna chlopňa, atriálny septálny defekt či ductus arteriosus patens (4).

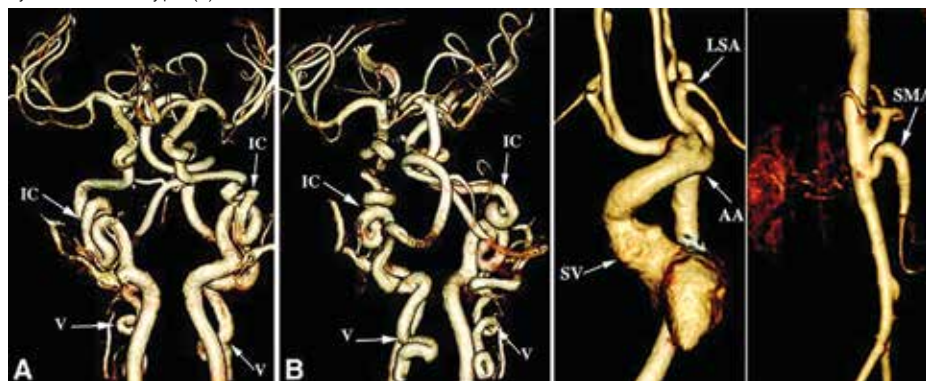
Ďalšími typickými prejavmi LDS sú **skeletálne príznaky**. LDS je charakterizovaný nadmerným skeletálnym rastom prstov (arachnodaktília) a nadmerným skeletálnym rastom rebier až vznikom pectus excavatum alebo pectus carinatum. Nie sú prítomné známky nadmerného rastu dlhých kostí, vysoký vzrast teda nie je typickým príznakom syndrómu. Okrem uvedených charakteristických znakov sa u pacientov môže vyskytovať skolióza, hypermobilita kĺbov, rekurentné subluxácie kĺbov, talipes equinovarus a osteoartritída. Typický je tiež výskyt kongenitálnej malformácie krčnej chrbtice a instabilita krčnej chrbtice, ktoré sa vyskytujú najmä u pacientov so závažnejšou kraniofaciálnou dysmorfiou (4).

**Kraniofaciálne príznaky** zahŕňajú hypertelorizmus, strabizmus, rásžtep podnebia/rásžtep uvuly, kraniosynostózu, mikrognáciu, retrognáciu či modré sklery.

U pacientov môžu byť prítomné aj **kožné manifestácie**: prítomnosť tenkej, jemnej, presvitajúcej kože, tendencia k ľahkej tvorbe hematómov a k zhoršeného hojeniu kože či tvorbe dystrofických jaziev.



**Obrázok 1.** 3D MR angiografia s nálezom tortuozít karotického a vertebrálneho riečiska (A, B), dilatácie ascendentnej aorty (SV), tortuozity aortálneho oblúka (AA), aneuryziem arteria subclavia l. sin. (LSA) a arteria mesenterica superior l.sin. (SMA) u 3-ročného dieťaťa s Loysesovým-Dietzovým syndrómom 2. typu (9)



U pacientov s LDS sa pozorovala **zvýšená incidencia alergických ochorení** (astma, ekzém, alergická reakcia na potraviny či iné alergény) a tiež **zápalových ochorení gastrointestinálneho traktu** (eozinofilná ezofagitída, gastritída, zápalové ochorenie čreva). U niektorých pacientov boli zaznamenané aj refrakčné chyby, recidivujúce hernie a pneumotorax. Medzi ďalšie život ohrozujúce komplikácie ochorenia patrí spontánna ruptúra sleziny či čreva. Pacientky s LDS sú v gravidite ohrozené zvýšeným rizikom vzniku nielen vaskulárnych komplikácií, ale aj ruptúry uteru (4).

Pre ochorenie je typická **variabilná expresivita**, t.j. rozdielna distribúcia a závažnosť klinických príznakov aj pri detekcii identického patogénneho variantu v jednej rodine. Prvé príznaky LDS sa manifestujú v závislosti od typu a závažnosti v rôznom vekovom období. Nie je vylúčený vznik aneuryziem už v neonatálnom alebo prenatalnom období, niekedy sú vaskulárne patologické nálezy detegovateľné už prenatalným ultrasonografickým vyšetrením (5).

### Fenotypovo-genotypová korelácia

V závislosti od postihnutého génu sa v súčasnosti rozlišuje 5 subtypov Loysesovho-Dietzovho syndrómu, ktoré sa môžu líšiť vo fenotypovom vyjadrení. Spektrum závažnosti klinických príznakov sa mení aj podľa typu LDS, od najzá-

važnejšieho fenotypu LDS 1. typu a LDS 2. typu až po najmenej závažný fenotyp LDS 5. typu (LDS1 = LDS2>LDS3>LDS4>LDS5) (4). LDS 1. a 2. typu majú najväčšie riziko vzniku život ohrozujúcej aortálnej ruptúry. LDS 1. typu, označovaný aj ako familiárne aneuryzmy hrudnej aorty a disekcie aorty, je asociovaný s génom TGFBR1. LDS 1. typu sa vyznačuje prítomnosťou významnej kraniofaciálnej dysmorfie. Pre LDS 2. typu, ktorý je asociovaný s génom TGFBR2, je naopak typická absencia alebo len minimálna prítomnosť kraniofaciálnej dysmorfie. LDS 3. typu, ktorý je asociovaný s génom SMAD3, sa vyznačuje signifikantnou predispozíciou na vznik osteoartritídy a zvýšenou kostnou fragilitou. LDS 4. typu asociovaný s génom TGFB2 a LDS 5. typu asociovaný s génom TGFB3 sa podľa dostupnej literatúry spájajú s miernejším fenotypom (4). Pacienti s LDS 5. typu majú riziko rozvoja aneuryziem, avšak v kontraste s ostatnými formami LDS nevyskytuje sa arteriálna tortuozita a riziko vzniku disekcie aorty v mladom veku je nižšie (6). V prípade LDS 5. typu sú zdokumentované prípady s dominujúcimi skeletálnymi abnormalitami bez prítomnosti významnejšieho vaskulárneho postihnutia (7).

### Liečba

Kauzálna liečba nie je dostupná. Manažment tohto ochorenia sa zameriava predovšetkým na skorú detekciu aneuryziem a prevenciu život ohrozu-

júcich komplikácií – arteriálnej, resp. aortálnej disekcie a arteriálnej ruptúry. Pacientom s potvrdeným LDS sa odporúča pravidelné kardiologické sledovanie, echokardiografické vyšetrenie, CT alebo MR angiografické vyšetrenie s cieľom skoršej identifikácie aneuryziem a dilatácie aorty. Pri detekcii vaskulárnych patológií je dôležitá včasná chirurgická intervencia. V symptomatickej liečbe sa uplatňuje najmä dôsledná kontrola arteriálnej hypertenzie, pacienti profitujú aj z ortopedického sledovania a rehabilitácie v prípade výskytu skeletálnych abnormalít (4, 8).

*Konflikt záujmov: Autor nie je v konflikte záujmov.*

### Literatúra

1. Loeyes BL, Chen J, Neptune ER, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat. Genet.* 2005;37:275-281.
2. Pezzini A, Del Zotto E, Giossi A, et al. Transforming growth factor  $\beta$  signaling perturbation in the Loeyes-Dietz syndrome. *Curr Med Chem.* 2012;19(3):454-60.
3. Loeyes BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med.* 2006;355:788-98.
4. Loeyes B.L., Dietz H.C. Loeyes-Dietz Syndrome Synonym: Loeyes-Dietz Aortic Aneurysm Syndrome. *GeneReviews®* [Internet]. NIH National Library of Medicine.
5. Russo ML, Gandhi M, et al. Prenatal ultrasound features of Loeyes-Dietz syndrome Type 4. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Mar;57(3):504-506.
6. Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, et al. Mutations in a TGF-beta ligand, TGFB3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65:1324-1336.
7. Matyas G, Naef P, Tollens M, et al. De novo mutation of the latency-associated peptide domain of TGFB3 in a patient with overgrowth and Loeyes-Dietz syndrome features. *Am J Med Genet A.* 2014;164A:2141-2143.
8. MacCarrick G, Black JH, Bowdin S. Loeyes-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med.* 2014 Aug;16(8):576-587.
9. Dhouib A, Beghetti M, Didier D. Imaging Findings in a Child With Loeyes-Dietz Syndrome. *Circulation.* 2012;126(4):507-508.

**MUDr. Lucia Grunnerová, PhD.**

Oddelenie klinickej genetiky,  
Ústav lekárskej biológie, genetiky  
a klinickej genetiky LF UK a UNB  
Americké námestie 3,  
811 08 Bratislava  
lucia.grunnerova@gmail.com

