

CYSTICKÁ FIBRÓZA, KTERÁ NEBYLA ASTMATEM, A CELIAKIE, KTERÁ NEBYLA ALERGIÍ NA KRAVSKÉ MLÉKO

MUDr. Miluše Škramlíková

Soukromá pediatrická ordinace, Litvínov

Některá onemocnění probíhají dlouho nepoznána. Stanovení správné diagnózy se může zpozdit o řadu let. Většinou jde o onemocnění méně častá, probíhající méně závažným způsobem, bez typických známek, které jsou tak krásně popsány v učebnicích, a při pátrání po příčině potíží na ně hned od počátku nemyslíme.

Předkládám kazuistiku dvou takových nemocí, jak probíhaly v mé praxi – cystická fibróza, která nebyla astmatem a celiakie, která nebyla alergií na kravské mléko. Možná někomu pomohou najít cestu k diagnóze pacienta, jehož potíže zrovna řeší.

KAZUISTIKA 1. – CYSTICKÁ FIBRÓZA

U šestiletého dítěte (ročník 1993) bylo pomýšleno na astma bronchiale, vdechnuté cizí těleso eventuálně tumor. Teprve bronchiektázie na rtg po bronchopneumonii, počítačová tomografie (CT) plic a potní test vedly k diagnóze cystické fibrózy.

Rodinná anamnéza

U babičky chlapce se vyskytl karcinom prsu. Starší bratr se narodil v roce 1992 a je zdravý, rodiče jsou také zdraví.

Osobní anamnéza

Perinatálně byl bez komplikací, porodní hmotnost 3 500 g, 53 cm, kojen 6 týdnů, Feminar zvracel, Sunar snášel dobře, prospíval do 6 měsíců. V 6 měsících se objevilo nechutenství, následovaly váhové úbytky, dystrofiace, obstipace. Byl hospitalizován, vyšetřen krevní obraz, diferenciální rozpočet leukocytů, moč a sediment, Astrup, thyreogram – v normě, glykémie 2,5 mmol/l, byl proveden orální glukózový toleranční test – v normě, též kongenitální porucha glycidového metabolismu nepotvrzena. Na CT centrálního nervového systému (CNS) byla popsána lehká atrofie mozku. Bylo vysloveno podezření na kraniostenózu, kterou ale následné antropometrické vyšetření nepotvrdilo.

Do 5 let se obstipace neopakovala, prospíval, ojediněle respirační infekty, výškou 17.–35. percentil, váhou 2.–17. percentil.

Nynější onemocnění

Od 4 let se objevoval po dobu topné sezóny ranní půlhodinový záchvat suchého kašle, přes den ani v noci pak vůbec nekašlal. V březnu roku 1998 bylo dítě pro tyto potíže vyšetřeno v ordinaci, dýchání bylo sklípkové, čisté, hrdlo klidné. Po odstranění pěřového polštáře a nasazení cetirizinu (Zyrtec) kašel ustoupil.

V roce 1998 se v topné sezóně potíže opakovaly, objevil se kašel v chladu a po fyzické zátěži. Fyzikální vyšetření bylo opět s fyziologickým nálezem, při monitorování peakflowmetrem hodnoty PEF kolem 100–nižší, denní variabilita byla 5–36 %, uvažovala jsem o možném astma bronchiale.

Vyšetřen byl krevní obraz: normální nález – bez eosinofilie, IgE 2,6 IU/ml, spirometrie se zátěží bez známek obstrukce, ORL vyšetření adenoidní vegetací neprokázala

lo. Předpokládaná alergie na prach, roztoče a peří nebyla následným alergologickým vyšetřením potvrzena. Kašel v březnu roku 1999 spontánně ustoupil.

V září 1999 byl chlapec vyšetřen pro tři dny trvající febrilie kolem 39 ° C, bolest hlavy, opary rtů, živě zarudlý granulovaný farynx. Byl nasazen phenoxymethylpenicilin (V-Penicilin). Následný den byl pacient již afebrilní, ale po týdnu se objevil kašel, poslechově byly zachyceny krepitace při bázi vpravo, při hlubším prodýchnutí byly slyšitelné vrzoty a pískoty. Na rtg plic: výrazně katarální plíce se dvěma tečkovitými ložisky zastínění v pravém dolním a středním poli vpravo. Horní mediastinum na obou stranách polokulovitě rozšířeno (thymus? tumor? vrozená srdeční vada?). Byl nasazen spiramycin (Rovamycine), carbocistein (Fenorin).

Po osmi dnech léčby byl klinicky stav upraven. Chlapec pokašlával, poslechový nález byl zcela čistý. Na kontrolním rtg plic byla popisována mírně katarální plíce – výrazný ústup změn, drobný proužkovitý stín v pravém středním poli jdoucí napříč cévní kresbě. Vpravo bazálně náznak voštinovité kresby – bronchiektatický terén v pravém středním plicním poli a bazálně – více vpravo? Rozšíření mediastina již nebylo zachyceno.

FW 8 mm/hod., krevní obraz (KO) + diferenciál Hb 136 g/l, HTK 0,45, leukocyty $7,5 \times 10^9/l$, Segmenty 49 %, tyčky 2 %, eosinofily 1 %, monocyty 4 %, lymfocyty 44 %, trombocyty $297 \times 10^9/l$.

Kardiologické vyšetření v říjnu 1999 vrozenou srdeční vadu neprokazuje.

Další vyšetření jsem domluvila telefonicky s dětským pneumologem, který ještě doporučil 24hodinovou pHmetrii. Ta byla provedena v listopadu 1999: jen velmi lehký gastroezofageální reflux do 2 hod. po jídle.

V listopadu až prosinci 1999 byl pacient opakovaně vyšetřen dětským pneumologem – přechodně zastíženy drobné rachůtky vpravo a zjištěna zhoršená nosní průchodnost. Na rtg paranazálních dutin (PND) bylo jemné homogenní zastření obou maxilárních PND. Na scintigrafii lehce nehomogenní perfuze oboustranně na hranici normy, ventilace normální. V krevních odběrech normální hodnoty C-reaktivního proteinu, C3, alfa-1-antitrypsinu, IgE. Na top-screenu inhalační vnější i vnitřní antigeny negativní. Spirometrie prokázala v klidu mírnou obstrukci, oboustranně hyperinflaci, bodypletygmografie se susp. přítomností vzduchu, který nekomu-

Obrázek 1.



nikuje s dýchacími cestami. Byl proveden bronchoprovokační test (BPT) – výrazná bronchiální hyperreaktivita s dobrou odpovědí na betamimetikum.

Byla nasazena terapie: ipratropium bromid (Atrovent), fluticason propionas (Flixonase), budesonid 3*2 000 µg (Pulmicort turb.).

Dne 17. 1. 2000 bylo provedeno objednané CT plic. Popisuje difuzně v obou plicních křídlech mírné rozšíření bronchů se zesílením stěn a kondenzaci plicní tkáně v okolí bronchů při chronických zánětlivých změnách (peribronchiální fibróza v kombinaci s ojedinělými noduly a velkými bronchiectáziemi)(obrázek 1).

Dne 17. 1. 2000 byly vyšetřeny chloridy v potu – 83,83 mmol/l! (normální koncentrace chloridů v potu bývá 10–30 mmol/l, u CF jsou hodnoty nad 60 mmol/l).

Následně byl pacient hospitalizován k dovyšetření a zahájení léčby *cystické fibrózy* (CF).

Poslechově chrůpky vpravo parasternálně slyšitelné jen vsedě v předklonu.

Chloridy v potu pacienta 87,47 mmol/l, matky 18,67 mmol/l, u otce 67,45 mmol/l!, bratra 27,37 mmol/l.

Pro opakovaný nález *Staphylococcus pyogenes* ve sputu dán i. v. amoxicillin-clavulanát (Augmentin), po alergickém výsevu doléčen gentamicinem i. m., v inhalační terapii – deoxyribonukleáza (Pulmozyme), mesna (Mistabrom), zahájena dechová rehabilitace, vitaminoterapie, nasazena substituce amylázy, lipázy a proteázy (Kreon). Byla odebrána krev ke genetickému vyšetření a byl objednán k vyšetření v Centru pro CF v Motole.

PCR diagnostika (molekulárně genetická diagnostika) mutací CFTR genu (mutace v genu CF) potvrdila diagnózu: pacient složený heterozygot pro mutace delta F508 a druhou zatím neznámou mutaci. Mutaci delta F508 zdědil pacient od svého otce, který je zdravým nosičem této mutace. Neznámou mutaci zdědil od své matky, která je zdravou nosičkou neznámé mutace.

V květnu 2000 byl chlapec vyšetřen v Centru pro CF: váhou – 8,54 percentil, výškou – 29,22 percentil, obvod paže – 15,72 percentil, deficit podkožního tuku, paličky naznačeny, dýchání čisté, břicho s normálním fyzikálním nálezem.

Ve sputu *Staphylococcus aureus*, spirometrie prokázala mírnou obstrukci periferních dýchacích cest.

Pulzní oximetrie: saturace 97%, pulz 78/min, chloridy v potu 93 mmol/l.

Ca, P, Fe, Zn, AST, ALT, ALP, GMT, LD, urea, kreatinin, bilirubin celkový i přímý, CRP, celková bílkovina, ELFO Ig, vitamin A, vitamin E v normě, nižší hodnota beta-karotenu 0,69.

Imunologie: IgG, IgM v normě, jen IgA nižší - 1,81 g/l, ANA, ANCA, Endomysium IgA negativní.

Závěr

Cystická fibróza, susp. insuficience zevní sekrece pankreatu.

Byla upravena terapie: inhalace deoxyribonukleázou (Pulmozyme) a mesnou (Mistabrom), roztokem Amiloridu, Kreon, Pregnavit, Erevit, přidána p.o. plnohodnotná vysokomolekulární bezezbytková výživa Fresubin.

Nutná soustavná rehabilitace – podrobná edukace, cvičení fyzioterapeutem.

Diskuze

Ne vždy probíhá onemocnění podle klinického obrazu popisovaného v učebnici – mekoniový ileus, prolaps rekta, recidivující respirační infekty s produktivním kašlem, „slaný polibek čela“.

U neprospívajících dětí, zejména při obstipaci, je třeba do spektra plánovaných vyšetření zařadit těžší potní test. Recidivující záchvatovitý kašel (byť nedokáže vykašlat vazké hleny), chronická sinusitida, obstrukce dýchacích cest, perzistující kolonizace patogeny (*Staph. aureus*, *Haemophilus infl.*, později *Pseudomonas aerug.* nebo *B. cepacia*) a hlavně bronchiectázie u dětí patří ke klinickému obrazu cystické fibrózy. Nezapomínejme na CF v diferenciální diagnóze u kašlajícího dítěte. Včasná diagnóza a intenzivní léčba je rozhodující pro prognózu a kvalitu dalšího života pacienta s cystickou fibrózou.

KAZUISTIKA 2. – CELIAKIE

Popisují případ chlapce narozeného v roce 1985. Diagnóza celiakie byla stanovena až ve věku 15 let. Onemocnění nezpůsobilo poruchu růstu.

Na bezlepkové dietě byly gastrointestinální potíže upraveny, ale nutno dále sledovat a očekávat autoimunitní postižení dalších orgánů (štítné žlázy, pankreatu, ledvin).

Rodinná anamnéza

Sestra – hypochromní anémie, u matky otce se vyskytl karcinom prsu.

Osobní anamnéza

Perinatálně byl bez komplikací, porodní hmotnost 4 200 g, 53 cm, protrahovaný icterus bez fototerapie. Ko-

jen byl tři měsíce, poté byl převeden na Sunar a zeleninový příkrm. Umělou stravu snášel dobře, v šesti měsících vážil 10 650 g. Rovněž po zavedení lepku do stravy od šesti měsíců matka žádné potíže neuvedla, prospíval dobře, v roce vážil 12 850 g. Do roka rehabilitace pro centrální hypotonický syndrom. Od dvou let měl občasný respirační infekt – bronchitida, angina, v březnu a listopadu 1998 bronchopneumonie. Chlapec byl sledován dětským psychiatrem pro neurózu, lehká mozková dyfunkce při nadprůměrném intelektu.

V roce 1994 kúry Praedynem pro *testes migrans* l. sin.

Nynější onemocnění

Od raného dětství měl potíže s urgentní řídkou stolicí několikrát denně, prakticky neznal formovanou stolicí. Potíže udával poprvé až v roce 1997, po podávání substituce zevní sekrece pankreatu – aspergillasa, pancreatinum, kyselina taurová (Combizym) stolice na dva měsíce přechodně upraveny.

V březnu roku 1999 se vyskytla akutní abdominalgie v levém podbříšku – šířící se doprava a dále nauzea, nemohl močit. Chlapec byl odeslán k hospitalizaci, ale již na příjmu bolesti břicha spontánně ustoupily. FW, krevní obraz, diferenciální rozpočet leukocytů, jaterní testy (JT), urea, kreatinin, minerály, moč, močový sediment, bakteriurie, lepek, stolice na parazity – fyziologické nálezy.

V dubnu 2000 byl vyšetřen pro akutní bolest pravého podbříšku, která se šířila do levého podbříšku, a nauzeu. Objektivně: palpační citlivost v místě McBurneyho, Plumberg+, Rovsing+, odeslán k hospitalizaci na chirurgii – opět spontánně upraveno. KO+diferenciál, JT, moč + sediment s normálními hodnotami, zvýšené amylázy – 13,02 μ kat/l.

V květnu 2000 si stěžoval na opakované bolesti břicha v noci. Bolesti spontánně ustupují po stlačení břicha, průjmovitou urgentní stolicí udával 4–5 \times denně.

Objektivně: astenický – výška 191 cm (99. percentil), váha 64 kg – udával, že jí hodně (alespoň 5 \times denně), bledý, unavený, břicho měkké, prohmatné, lehká palpační citlivost vpravo od pupku, játra ani slezina nezvětšeny.

Udával palpitace – EKG však bez dysrytmie. Z krevních odběrů zánětlivé markery negativní (FW, KO, CRP), v JT zvýšení ALT 0,86 + μ kat/l, AST 0,85 + μ kat/l, amyláza 3,8 + μ kat/l, cholesterol snížen -3,0 mmol/l,

TSH 2,5 mIU/l, FT4 9,4 nmol/l (norma 10–25 nmol/l).

V červnu 2000 vysadil ze stravy mléko, poté stolice kašovitá 2 \times denně, není již urgentní. Normalizovaly se i hodnoty transamináz (AST 0,54 μ kat/l, ALT 0,39 μ kat/l) a amylázy (3,3 μ kat/l).

Pro susp. malabsorpční syndrom, alergie na kravské mléko (KM) nebo syndrom dráždivého tračníku byl objednán ke gastroenterologickému vyšetření.

V červenci 2000 bylo provedeno vyšetření gastroenterologické (GER) poradny: Objektivně fyzikální nález a sonografie břicha normální, glykémie 6,7 mmol/l, ANA 1:320+ (hrubá zrnitá fluorescence), EMA pozitivní!, ATG (IgA-tkáňová transglutamináza) 68.8! U/ml (norma je do 10 U/ml), AGA IgA (antigliadinové protilátky) 43 IU/l (norma je 2,5-3,5), AGA IgG 150 IU/l (norma je 4-5 IU/l), KM IgA 1,34+ (norma je 0,9-1,1), KM IgG 1,94+ (norma 0,9-1,1). IgA, IgM, IgG, ceruloplazmin, alfa-1-antitrypsin s fyziologickými hodnotami, specifické IgE celer +, rajče +, jinak negativní, ELFO – hypertransferinémie, jinak normální, *Helicobacter pylori* neprokázán.

V září 2000 enterobiopsie při fibroskopii – parciální atrofie klků a mírně intenzivní kulatobuněčná infiltrace sliznice. Nález odpovídal parciální atrofii sliznice tenkého střeva.

Byla potvrzena diagnóza *celiakie* a zahájena bezlepková dieta.

Při kontrole v GER poradně v dubnu 2001 se již bolesti břicha neobjevují, stolice je pravidelná, formovaná, chlapec dodržuje bezlepkovou dietu. Nadále EMA pozitivní!, AGA negativní, ATG 7,99 U/ml, ale ANA 1 280! (hrubá zrnitá fluorescence).

Pro vysoké hodnoty ANA bylo provedeno i vyšetření imunologické a pro následně zjištěné odpady bílkoviny 1,58 g/24 hod a albuminu 470 mg/24 hod byla nefrologem indikována biopsie ledvin. Ta prokázala jen malé abnormality glomerulu.

Při kontrole v GER poradně v dubnu 2002 byl chlapec nadále bez potíží, váha 74 kg, výška 195 cm, sono břicha s fyziologickým nálezem. AGA, EMA i ATG negativní, ANA 1:160 (hrubá zrnitá fluorescence).

Diskuze

Celiakie je onemocnění, jehož projevy jsou vyvolané autoimunitními mechanismy. Je spuštěno prolaminou, především gliadinem (lepek). K typickým projevům patří protrahované průjmy s malabsorpcí a nápadně velkým bříškem u dětí. Někdy se však manifestuje pouze neprospíváním a anorexií. Atypickými projevy manifestace může být i anémie, trombocytóza, artralgie, artritidy, retardace růstu, zvýšené ALT, AST, deficit IgA, rekurentní bolesti břicha, recidivující stomatitis, poruchy skloviny, zácpa aj.

Prevalence celiakie v populaci se udává 1:200–300. Kdo z praktických lékařů pro děti a dorost má ve své péči 3–6 pacientů s celiakií? Při vyšetření recidivujících bolesti břicha, průjmů a neprospívání v diferenciální diagnóze myslíme i na toto onemocnění (vyšetření IgA protilátek proti tkáňové transglutamináze je poměrně levné a spolehlivé).