

Sdružená autoimunitní onemocnění v dětském věku

MUDr. Renata Pomahačová, Ph.D., prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D., MUDr. Petra Paterová, MUDr. Karel Fiklík, MUDr. Jan Schwarz, MUDr. Václav Lád, MUDr. Eva Skalická, MUDr. Zdeňka Černá, MUDr. Jana Zamboryová
Dětská klinika, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice, Plzeň

Existuje koincidence systémových, orgánově specifických a orgánově lokalizovaných autoimunitních onemocnění, která se mohou sdružovat do autoimunitního polyglandulárního syndromu. Mezi nejčastější autoimunitní endokrinopatie patří autoimunitní tyreopatie a diabetes mellitus 1. typu. U pacientů s jinou autoimunitní chorobou a v rizikových rodinách s výskytem autoimunitních chorob by měla být juvenilní lymfocytární tyreoiditida, jako nejčastější autoimunitní choroba, cíleně vyhledávána. U pacientů s více autoimunitními chorobami doporučujeme sledovat vývoj orgánově specifických autoprotilátek k odhalení preklinické fáze život ohrožující endokrinopatie, jako je například autoimunitní adrenalitida. Protilátky proti enzymu 21-hydroxyláze, které jsou ukazatelem vývoje autoimunitní adrenalitidy, mají vysokou specifitu a senzitivitu. Vývoj autoimunitního polyglandulárního syndromu typu 2 může začít v dětském věku. Nejčastější sled vývoje endokrinopatií u tohoto syndromu je diabetes mellitus 1. typu, autoimunitní tyreoiditida a Addisonova choroba. Vývoji těchto endokrinopatií mohou předcházet autoimunitní neendokrinní onemocnění jako je například vitiligo. Screening protilátek proti enzymu 21-hydroxyláze u pacientů s diabetem není rutinně prováděn.

Klíčová slova: autoimunitní onemocnění, juvenilní lymfocytární tyreoiditida, diabetes mellitus 1. typu, Addisonova choroba, autoimunitní polyglandulární syndrom.

Associated autoimmune diseases in childhood

There is a coincidence of systemic, organ-specific and organ-localised autoimmune diseases which can form autoimmune polyglandular syndrome. The most frequent autoimmune endocrinopathies include autoimmune thyropathy and diabetes mellitus type 1. Patients with other autoimmune diseases and individuals from genetically predisposed families with higher incidence of autoimmune diseases should always be examined for possible juvenile lymphocytic thyroiditis. In patients suffering from multiple autoimmune diseases, it is advisable to follow the development of organ specific antibodies to reveal the pre-clinical stage of life-threatening endocrinopathy, such as autoimmune adrenalitis. 21-hydroxylase antibodies which determine the development of autoimmune adrenalitis have high specificity and sensitivity. The development of autoimmune polyglandular syndrome type 2 can start in childhood. In this syndrome, endocrinopathies mostly occur in the following order: diabetes mellitus type 1, autoimmune thyroiditis and Addison's disease. Autoimmune non-endocrine diseases, such as vitiligo, can prevent endocrinopathies in this syndrome. Screening of 21-hydroxylase antibodies is not usually performed in patients with diabetes mellitus type 1.

Key words: autoimmune diseases, juvenile lymphocytic thyroiditis, diabetes mellitus type 1, Addison's disease, autoimmune polyglandular syndrome.

Pediatr. praxi 2015; 16(2): 78–81

Úvod

Autoimunitní onemocnění rozdělujeme na systémová, orgánově specifická a orgánově lokalizovaná. U jednoho jedince se jednotlivá autoimunitní onemocnění mohou kombinovat. Mezi faktory, které se podílí na prolomení autotolerance vůči vlastním antigenům patří **faktory vnitřní** (asociace s geny hlavního histokompatibilního HLA systému II. třídy; polymorfizmy genů pro cytokiny; mutace v genech regulujících apoptózu – gen Fas, FasL; mutace CTLA-4 genu – cytotoxický T lymfocytový antigen-4; mutace AIRE genu → autoimunitní polyglandulární syndrom 1; imunodeficience; faktory hormonální atd.) a **faktory vnější** (infekce; stres; léky; UV záření atd.). Infekce se podílí na prolomení autotolerance destrukcí tkání s odkrytím autoantigenů (kryptické antigeny) nebo tvorbou autoprotilátek na základě podobnosti mikrobiálních

antigenů s autoantigeny (tzv. mechanismus molekulární mimikry), kdy původně protiinfekční imunitní reakce přechází v reakci autoimunitní (2, 3, 4, 7).

U **systémových autoimunitních onemocnění** (tabulka 1) je postiženo více orgánů a tkání. Autoimunitní reakce je namířena proti strukturám jaderných a dalších orgánově nespecifických antigenů s imunokomplexovým postižením tkání. Typickým představitelem je systémový lupus erythematosus.

U **orgánově lokalizovaných autoimunitních onemocnění** (tabulka 2) převažuje postižení určitého orgánu provázené postižením dalších orgánů s tvorbou orgánově nespecifických autoprotilátek. Do této skupiny autoimunitních onemocnění patří například Crohnova nemoc.

Mezi **orgánově specifická autoimunitní onemocnění** (tabulka 3) patří autoimunitní

Tabulka 1. Systémová autoimunitní onemocnění

Systémová autoimunitní onemocnění

- Systémový lupus erythematosus (SLE)
- Revmatoidní artritida
- Dermatopolymyositida
- Sjögrenův syndrom
- Systémová sklerodermie
- Smíšená choroba pojiva
- Antifosfolipidový syndrom
- Vaskulitidy
- Sarkoidóza

Tabulka 2. Orgánově lokalizovaná autoimunitní onemocnění

Orgánově lokalizovaná autoimunitní onemocnění

- Ulcerózní kolitida
- Crohnova nemoc
- Celiakie
- Autoimunitní hepatitida
- Primární biliární cirhóza
- Plicní fibróza (kryptogenní fibrotizující alveolitida)

Tabulka 3. Orgánově specifická autoimunitní onemocnění

Orgánově specifická autoimunitní onemocnění
■ Autoimunitní endokrinopatie ■ Atrofická gastritida s perniciózní anémií ■ Myasthenia gravis ■ Sclerosis multiplex ■ Periferní demyelinizační neuropatie (syndrom Guillain-Barré) ■ Hemolytická anémie, trombocytopenie, leukopenie ■ Psoriáza, pemphigus ■ Vitiligo ■ Alopecie ■ Uveitis

endokrinopatie, autoimunitní neurologická onemocnění (např. myasthenia gravis, sclerosis multiplex), autoimunitní cytopenie (např. hemolytická anémie, trombocytopenie) a autoimunitní kožní onemocnění (např. vitiligo, alopecie).

Autoimunitní endokrinopatie

Autoimunitní endokrinopatie (AE) jsou orgánově specifická autoimunitní onemocnění. Výskyt v populaci se uvádí 7%. Mezi nejčastější autoimunitní endokrinopatie, se kterými se v praxi setkáváme, patří **autoimunitní tyreopatie a diabetes mellitus 1. typu** (DM). Orgánově specifické autoprotilátky mají u AE význam diagnostický, prediktivní a u některých AE patogenetický (např. stimulující protilátky proti receptorům pro tyreotropní hormon u Graves-Basedowovy choroby). AE se mohou kombinovat s dalšími orgánovými nebo systémovými autoimunitními chorobami (např. vitiligo, alopecie; systémový lupus erythematosus). Naopak u těchto autoimunitních onemocnění je vždy nutno myslet na možný vývoj autoimunitních endokrinopatií.

Autoimunitní endokrinopatie rozdělujeme na **AE z poškození buněk** (tabulka 4) v důsledku Th1 imunitní odpovědi (buněčný typ autoimunitní reakce) a na **protilátkami mediované antireceptorové AE** (tabulka 5) v důsledku Th2 imunitní odpovědi (humorální typ autoimunitní reakce). Autoprotilátky proti specifickým membránovým receptorům mají stimulující nebo inhibiční charakter. AE se vyskytují izolovaně nebo mohou být součástí autoimunitního polyglandulárního syndromu (APS) nebo se může jednat o polyglandulární aktivaci autoimunity (laboratorní autoimunitní syndrom), kdy u izolované AE je asociovaný výskyt dalších orgánově specifických autoprotilátek bez klinických projevů postižení orgánu. Výskyt autoprotilátek předchází často i několik let klinické manifestaci choroby, ke které dochází při destrukci více než 90 % funkčních endokrinních buněk (2, 3, 7).

Nejčastějším autoimunitním onemocněním v dětském věku je juvenilní lymfocytární

Tabulka 4. Autoimunitní endokrinopatie z poškození buněk

Tkáň/buňky	Cílový antigen	Autoimunitní onemocnění
Folikulární buňky štítné žlázy	TPO, TgI, NIS	Autoimunitní tyreoiditida
β-buňky	GAD-65, GAD-67, IA-2	Diabetes mellitus 1. typu
Buněčné zóny kůry nadledvin	21-hydroxyláza, P450scc 17α-hydroxyláza	Addisonova choroba
Ovariální buňky Leydigovy buňky testes	P450scc, 17α-hydroxyláza	Hypogonadismus, předčasné ovariální selhání
Buňky příštítných tělísek	Ca ²⁺ senzitivní receptor	Autoimunitní hypoparatyreóza (APS-1)
Hypofyzární buňky	49 kD pituitární cytosolový protein	Hypofyzitida

Tabulka 5. Protilátkami mediované antireceptorové endokrinopatie

Tkáň/buňky	Proces	Klinické projevy
TSH receptor	stimulace inhibice	GB tyreotoxikóza Hypotyreóza (atrofická tyreoiditida)
Inzulínový receptor	stimulace inhibice	Hypoinzulínemická hypoglykemie Inzulín-rezistentní hyperglykemie
ACTH receptor	stimulace inhibice	Cushingův syndrom Addisonova choroba
FSH receptor	inhibice	Předčasná menopauza

Tabulka 6. Přidružená autoimunitní onemocnění u 231 pacientů s juvenilní lymfocytární tyreoiditidou (vlastní soubor)

Přidružené autoimunitní onemocnění (15 %)	Počet pacientů s JLT
Diabetes mellitus typu 1 (APS-2 – 1 pacient)	19
Celiakie	3
Morbus Crohn	3
Colitis ulcerosa	1
Systémový lupus erythematosus	1
Sjögrenův syndrom	1
Juvenilní idiopatická artritida	1
Sklerodermie	1
Myasthenia gravis	1
Vitiligo	1
Alopecie	2
Idiopatická trombocytopenická purpura	1
Autoimunitní hemolytická anémie	1

tyreoiditida (JLT). Tuto autoimunitní endokrinopatii, jak dokládají také naše zkušenosti, je třeba aktivně vyhledávat u jiných endokrinních i neendokrinních autoimunitních onemocnění. Některé příklady našich pacientů

s touto problematikou uvádíme v kazuistikách z praxe. Z celkového počtu našich 231 pacientů s JLT mělo 15 % přidružené autoimunitní onemocnění systémové, orgánově specifické nebo orgánově lokalizované (tabulka 6). 6 % těchto pacientů mělo nejprve stanovenou diagnózu jiného autoimunitního onemocnění a diagnóza JLT byla stanovena v odstupu až několika let.

Druhou nejčastější autoimunitní endokrinopatií v dětském věku je **diabetes mellitus 1. typu**. U pacientů s DM provádíme screening JLT (odběr

TSH, fT4, anti TPO, anti TG) a celiakie (protilátky proti tkáňové transglutamináze) při prvozáchytu DM a dále jednou ročně v rámci celkové kontroly, která je zaměřena na vyhledávání pozdních diabetických komplikací. JLT se u pacientů s DM 1. typu vyskytuje v 15–30 % (5). V našem souboru 147 dětských pacientů s DM 1. typu byl výskyt JLT v 17 % s převahou postižení u ženského pohlaví. V 54 % byla JLT zachycena již při prvozáchytu DM. Celiakie se u pacientů s DM 1. typu vyskytuje v 1–15 % (5). V našem souboru 147 pacientů s DM 1. typu byl výskyt celiakie v 11 % s převahou postižení u mužského pohlaví. Ve 41 % byl záchyt celiakie již při prvozáchytu DM. Ve čtyřech případech měli naši pacienti s DM další autoimunitní chorobu (Addisonova choroba, Graves-Basedowova

Obrázek 1. Vitiligo**Obrázek 2.** Sklerodermie**Obrázek 3.** Ložisková alopecie

choroba, Sjögrenův syndrom, colitis ulcerosa). Kromě screeningu JLT a celiakie provádíme u našich pacientů s DM vyšetřování specifických protilátek proti enzymu 21-hydroxyláze k podchycení vývoje autoimunitní adrenalitydy. Rutinně se tento screening neprovádí. Autoimunitní adrenalityda se u pacientů s DM 1. typu vyskytuje v 1 % (5). V našem souboru 147 pacientů s DM byl výskyt autoimunitní adrenalitydy 0,7%. Celkem 5 našich pacientů (3,4%) má potenciální Addisonovu chorobu. Tito pacienti mají pozitivní protilátky proti enzymu 21-hydroxyláze, ale zatím normální adrenální funkci.

Nejčastější AE (JLT, DM) léčíme hormonální substituční terapií.

Autoimunitní polyglandulární syndrom

Klasifikace autoimunitních polyglandulárních syndromů pochází od Neufelda z roku 1981, který rozdělil APS na čtyři základní typy. V praxi se ujal pouze první dva APS-1 a APS-2. APS-3 a APS-4 jsou pouze modifikací APS-2 a pro klinickou praxi nepřinášejí další podstatnou informaci (3).

Autoimunitní polyglandulární syndrom typu 1 (APS-1) je jediné autoimunitní onemocnění s monogenní dědičností způsobené mutací *AIRE* genu. **Mutace *AIRE* genu** (autoimmune regulator) vede k selhání navození centrální imunologické tolerance vůči vlastním autoantigenům, kdy v thymu nedochází k eliminaci potenciálně autoreaktivních T-lymfocytů. Autoreaktivní T-lymfocyty pronikají tak do periferie, kde mohou spustit autoimunitní reakci. Incidence tohoto onemocnění je uváděna 1 : 100 000, vyšší incidence je v Iránu, na Sardinii a ve Finsku. Postižení u obou pohlaví je stejné. Mezi **hlavní klinické příznaky** APS-1 patří **chronická mukokutánní kandidóza, hypoparatyreóza a Addisonova choroba**. Pro diagnózu APS-1 musí být přítomné alespoň dvě z těchto tří chorob. Chronická mukokutánní kandidóza je způsobena poruchou buněčné imunity proti kandidovému antigenu a vyvíjí se do 5 let věku. Hypoparatyreóza se vyvíjí obvykle do 10 let věku a Addisonova choroba do 15 let věku. Mezi **vedlejší klinické příznaky** APS-1 patří především autoimunitní postižení gonád a diabetes mellitus 1. typu, dále autoimunitní tyreoiditida, lymfocytární hypofyzitida, autoimunitní hepatitida, chronická atrofická gastritida, alopecie, vitiligo a keratokonjunktivitida (2, 3, 7, 8).

Autoimunitní polyglandulární syndrom typu 2 (APS-2) je polygenně podmíněné onemocnění s vazbou na **geny *HLA II. třídy DR3, DR4, DQ***.

Incidence onemocnění je uváděna 1 : 20 000. Na rozdíl od APS-1 převažuje postižení u ženského pohlaví. Onemocnění se manifestuje především v dospělém věku ve 3.-4. dekádě, ale k manifestaci může dojít i v dětství. Nejčastější sled vývoje endokrinopatií podle literárních údajů je diabetes mellitus 1. typu, autoimunitní tyreoiditida a Addisonova choroba (8). Mezi **hlavní klinické příznaky** patří **Addisonova choroba, která se pojí s autoimunitní tyreoiditidou (Schmidtův syndrom) nebo s autoimunitní tyreoiditidou a diabetem (Carpenterův syndrom)**. Mezi **vedlejší klinické příznaky** patří především autoimunitní postižení gonád. Vedle této autoimunitní endokrinopatie mohou mít pacienti autoimunitní neendokrinní onemocnění jako je vitiligo, alopecie, perniciozní anémie, chronická atrofická gastritida, myasthenia gravis, celiakie, revmatoidní artritida a Sjögrenův syndrom. **Z praktického hlediska je důležité, že tato autoimunitní neendokrinní onemocnění mohou předcházet vývoji autoimunitních endokrinopatií** (2, 3, 7, 8). Příklad pacienta s problematikou APS-2 uvádíme v kazuistikách z praxe.

Kazuistiky z praxe

Kazuistika 1

Vitiligo se u pacientky začalo vyvíjet od 1,5 roku věku (obrázek 1). Endokrinologicky jsme pacientku začali sledovat od 4 let věku. Při prvovýšetření měla negativní protilátky proti tyreoidální peroxidáze (anti TPO) a protilátky proti tyreoglobulinu (anti TG) jako markery autoimunitní tyreoiditidy. V 6 letech věku jsme cíleným vyšetřením zachytili pozitivitu anti TPO a anti TG. Potvrdili jsme juvenilní lymfocytární tyreoiditidu již s hypofunkcí štítné žlázy s hladinou tyreotropního hormonu (TSH) 15 mIU/l při normě 0,3–4 a s hladinou volného tyroxinu (FT4) 12,0 pmol/l při normě 8–21,1. Ve věku 12 let jsme cíleným vyšetřením zachytili pozitivitu protilátek proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (anti GAD) jako markeru autoimunitní inzulinity, zatím bez poruchy v sacharidovém metabolismu. Protilátky proti enzymu 21-hydroxyláze, jako markeru autoimunitní adrenalitydy, jsou negativní.

Kazuistika 2

U 14leté pacientky s cirkumskriptní formou sklerodermie (obrázek 2) jsme cíleným vyšetřením potvrdili juvenilní lymfocytární tyreoiditidu s hypofunkcí štítné žlázy.

Kazuistika 3

U 15letého chlapce s alopecia areata (obrázek 3) jsme cíleným vyšetřením potvrdili

juvenilní lymfocytární tyreoiditidu s hypofunkcí štítné žlázy.

Tyto tři kazuistické příklady potvrzují nutnost cíleně vyhledávat juvenilní lymfocytární tyreoiditidu, jako nejčastější autoimunitní chorobu, u systémových, orgánově lokalizovaných a orgánově specifických autoimunitních onemocnění.

Kazuistika 4

Ve 4 letech byla u pacientky diagnostikována juvenilní lymfocytární tyreoiditida s těžkou hypofunkcí štítné žlázy (TSH 50,0 mIU/l při normě 0,3–4,0; fT4 7,0 pmol/l při normě 8,0–21,1) při vysokém titru blokuujících protilátek proti receptorům pro TSH 40,0 U/l při normě do 1,5 (anti rTSH). V 5 letech věku došlo u pacientky k ptóze víček. Pozitivní protilátky proti receptorům pro acetylcholin potvrdily diagnózu myasthenia gravis. Další orgánově specifické autoprotilátky jsou toho času negativní.

Uveden příklad antireceptorové autoimunitní endokrinopatie v asociaci s další orgánově specifickou antireceptorovou autoimunitní chorobou.

Kazuistika 5

17letý pacient byl přijat k hospitalizaci pro akutní gastroenteritidu s těžkou dehydratací, v šokovém stavu s hypotenzí. V laboratorním vyšetření byly přítomny vysoké zánětlivé parametry, známky extrarenální uremie s ureou 11,2 nmol/l při normě 2,5–8,3, kreatininem 136 μmol/l při normě 50–120, těžká hyponatremie 124 nmol/l při normě 132–145, normokalemie. Přes infuzní terapii plným fyziologickým roztokem došlo k dalšímu poklesu natriemie na 119 nmol/l. Doplněné hormonální odběry potvrdily primární nadledvinovou nedostatečnost (nízká hladina ranního sérového kortizolu 33 nmol/l při normě 200–650 a vysoká hladina ACTH 2 000 pg/ml při normě 10–60). Podle pozitivních protilátek proti enzymu 21-hydroxyláze 67,451 U/ml při normě do 1, se jednalo o autoimunitní etiologii primární nadledvinové

nedostatečnosti. Při substituční terapii glukokortikoidy a mineralokortikoidy došlo k normalizaci klinického stavu a vnitřního prostředí. Po zahájení léčby se manifestoval diabetes mellitus 1. typu s hyperglykemií 28 mmol/l a byla potvrzena autoimunitní tyreoiditida. Konečná diagnóza u pacienta byla **autoimunitní polyglandulární syndrom typu 2** (přítomna Addisonova choroba, diabetes mellitus 1. typu a autoimunitní tyreoiditida). K manifestaci vedla gastroenteritis acuta salmonelové etiologie.

Nepoznaná Addisonova choroba je život ohrožující stav. Specifickým markerem autoimunitní Addisonovy choroby jsou protilátky proti enzymu 21-hydroxyláze.

Závěr

Upozornili jsme na možnou koincidenci systémových, orgánově specifických a orgánově lokalizovaných autoimunitních onemocnění. Pořadí vývoje těchto autoimunitních chorob může být různé.

Na podkladě našich klinických zkušeností doporučujeme aktivně vyhledávat juvenilní lymfocytární tyreoiditidu, jako nejčastější autoimunitní chorobu, u pacientů s jinou autoimunitní chorobou orgánově specifickou, lokalizovanou nebo systémovou. U pacientů s DM 1. typu je zaveden pravidelný screening JLT a celiakie.

U pacientů s více autoimunitními chorobami (např. vitiligo, JLT) doporučujeme sledovat vývoj dalších orgánově specifických autoprotilátek k odhalení preklinické fáze závažné endokrinopatie (např. autoimunitní adrenaltida). Vývoj autoimunitního polyglandulárního syndromu typu 2 může začít v dětském věku a vývoji autoimunitních endokrinopatií u tohoto syndromu mohou předcházet autoimunitní neendokrinní onemocnění jako je např. vitiligo nebo alopecie.

Na podkladě rozboru souboru našich pacientů s JLT z hlediska výskytu autoimunitních chorob v rodinách těchto pacientů doporučujeme dispenzarizaci jedinců z rizikových rodin pro možný vývoj autoimunitní tyreoiditidy. Výskyt autoimunitních chorob v rodinách našich paci-

entů s JLT byl 50 % a nejčastěji se také jednalo o autoimunitní tyreoiditidu.

Screening Addisonovy choroby není u pacientů s DM 1. typu rutinně prováděn. Výskyt Addisonovy choroby u těchto pacientů je nízký (1 %). Pozdní diagnóza a léčba tohoto onemocnění může mít ale fatální důsledky. Protilátky proti enzymu 21-hydroxyláze mají vysokou specifitu, senzitivitu a jsou pozitivní ve více než 90 % případů autoimunitní Addisonovy choroby. Screening těchto protilátek podchytí potenciální vývoj Addisonovy choroby. Sledování adrenální funkce pak vede k zachytu vývoje adrenální insuficience s časným zahájením substituční hormonální terapie.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem PRVOUK P36.

Literatura

1. Brook CHGD, Brown RS. Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology. Oxford, UK: Blackwell Publishing, 2008.
2. Hrdá P, Šterzl I. Autoimunitní endokrinopatie. Medicína pro praxi 2008; 5(5): 196–199.
3. Lebl J, Zapletalová J, Koloušková S, a kol. Trendy soudobé pediatrie. Dětská endokrinologie. Galén, Praha 2004.
4. Límanová T. Štítná žláza. Galén, Praha 2006.
5. Perušičová J. Diabetes mellitus 1. typu. Geum, Praha 2007.
6. Stárka L, Zamrazil V. Základy klinické endokrinologie. Maxdorf, Praha 2005.
7. Šterzl I. Přehledná imunoendokrinologie. Maxdorf, Praha 2006.
8. Vondra K. Autoimunitní polyglandulární syndromy: klinické aspekty. Vnitřní lékařství 2007; 53(7, 8): 804–806.
9. ISPAD consensus guidelines 2006–2009. Moderní dětská diabetologie. Galén, Praha 2009.
10. Štechová K, Pomahačová R, Hrabák J, Durilová M, Sýkora J, Chudoba D, Šťavíková V, Flajšmanová K, Varvařovská J. Reactivity to Helicobacter pylori antigens in patients suffering from thyroid gland autoimmunity. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes 2009; 117(8): 423–431.

Článek doručen redakci: 26. 11. 2014

Článek přijat k publikaci: 28. 1. 2015

MUDr. Renata Pomahačová, Ph.D.

Dětská klinika, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice, Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
pomahacova@fnplzen.cz

