

Průjmová onemocnění v pediatrii

Jiří Nevoral

Jiří Nevoral

Průjmová onemocnění v pediatrii

Vydal: Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Ruská 85, 100 05 Praha 10

Technická redakce: Jiří Bohatý

Grafická úprava: Jindřich Studnička

Tisk: Tiskárna BÍLÝ SLON s.r.o., Plzeň

První vydání, náklad 500 výtisků

ISBN: 978-80-87023-24-2

Anotace

Akutní a chronická průjmová onemocnění u dětí jsou onemocnění, se kterými se ve své praxi setkává každý pediatr. Předložený text je uceleným podkladem pro studium dané problematiky pro zájemce o obor dětské gastroenterologie a výživy i pro všeobecnou pediatrickou průpravu. Text čtenáře informuje o nejmodernějších současných diagnostických a léčebných postupech založených na mezinárodních doporučeních.

Abstrakt

První část textu pojednává o akutních průjmových onemocněních, jejich epidemiologii, nejčastějších původcích a patogenetických mechanismech vzniku akutních průjmů. Detailněji jsou popsány klinické projevy a terapeutické postupy, jejichž nejdůležitější částí je časná rehydratace. Závěrem jsou shrnuty vzácnější indikace pro medikamentózní léčbu a zmíněny jsou i možnosti prevence průjmů.

Druhá část textu je věnována chronickým průjmovým onemocněním a malabsorpčnímu syndromu. Rozsáhlá stať pojednává o celiakii, která je pro svůj vysoký výskyt v populaci (až 1 : 100) významným onemocněním s velmi různorodými klinickými projevy. Text podává čtenáři informace pro správnou a včasnou diagnostiku tohoto onemocnění a popisuje i důležité laboratorní a klinické nálezy, na které je třeba myslet v diferenciální diagnostice. Podrobněji je popsán také screening celiakie „za pacientem“, tj. aktivní vyhledávání celiakie u rizikových onemocnění a rizikových skupin pacientů, podezřelých symptomů a u autoimunitních onemocnění sdružených s celiakií. Zmíněna jsou též nová diagnostická doporučení ESPGHAN z roku 2012. V další části textu jsou přehledně popsány jiné poruchy vstřebávání, jako jsou enzymopatie a transportní defekty. Větší pozornost je věnována projevům a diagnostice potravinových alergií, a to zejména alergii na bílkovinu kravského mléka. Přehledně jsou rovněž uvedeny poruchy trávení, sekrece a motility jako další možné příčiny malabsorpčního syndromu.

Autor

prof. MUDr. Jiří Nevorál, CSc.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Obsah

1 Akutní průjmová onemocnění	11
1.1 Epidemiologie	11
1.2 Etiologie	12
1.3 Patogeneze	14
1.3.1 Osmotický průjem	14
1.3.2 Sekreční průjem	14
1.3.3 Průjem při zvýšené motilitě	15
1.4 Klinické projevy	15
1.4.1 Dehydratace	15
1.4.1.1 Zhodnocení stupně dehydratace	15
1.4.2 Komplikace	16
1.5 Laboratorní vyšetření	16
1.6 Terapie	16
1.6.1 Rehydratace	16
1.6.2 Realimentace	18
1.6.3 Farmakologická léčba	18
1.7 Prevence	21
2 Chronická průjmová onemocnění	23
2.1 Chronické infekční průjmové onemocnění	24
2.2 Intolerance sacharidů	25
2.3 Intolerance bílkovin	25
2.4 Nеспецифický funkční průjem	25
2.5 Nеспецифická zánětlivá střevní onemocnění	26
2.6 Insuficience pankreatu	26
2.7 Průjmové onemocnění vyvolané nádory secernujícími hormony	26
2.8 Chronická průjmová onemocnění spojená s malabsorpcí	27
3 Malabsorpční syndrom	28
3.1 Poruchy trávení	29
3.1.1 Exokrinní pankreatická insuficience	29
3.1.1.1 Hereditární / idiopatické pankreatitidy	29
3.1.1.2 Cystická fibróza	31
3.1.1.3 Shwachmanův-Diamondův syndrom	31

3.3.1 Exsudativní enteropatie	74
3.4 Poruchy motility	75
3.4.1 Chronická intestinální pseudoobstrukce	75
3.4.2 Hirschsprungova nemoc	76
3.4.3 Chronická obstipace	76

Seznam použitých zkratek

AGA	protilátky proti nativnímu gliadinu
AIE	autoimunitní enteropatie
anti-TG2	protilátky proti tkáňové transglutamináze
APECED	autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophy (syndrome)
ATP	adenosintrifosfát
BMD	bone mineral density
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CF	cystická fibróza
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CFU	colonic forming unit
cGMP	cyklický guanosinmonofosfát
CIP	chronická intestinální pseudoobstrukce
CS	celiakální sprue
CVID	common variable immunodeficiency
DGP	deamidovaný gliadin
EATL	enteropathy associated T-lymphoma
EHEC	enterohemoragické <i>E. coli</i>
EIEC	enteroinvazivní <i>E. coli</i>
EMA	endomysial antibodies
EPEC	enteropatogenní <i>E. coli</i>
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
ETEC	enterotoxické <i>E. coli</i>
HUS	hemolyticko-uremický syndrom
IBD	nespecifická střevní zánětlivá onemocnění
IEL	intraepiteliální lymfocyty
IPEX	immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy
KM	kravské mléko
MALT	mucosa associated lymphoid tissue
MCT	medium-chain triacylglycerols
MS	malabsorpční syndrom
ORS	orální rehydratační roztok
PCR	polymerázová řetězová reakce

TMP-SMX	trimethoprim-sulfamethoxazol
VIP	vazointestinální polypeptid
WHO	Světová zdravotnická organizace

Klíčová slova

akutní průjemové onemocnění, dehydratace, perorální rehydratační roztoky, chronické průjemové onemocnění, malabsorpční syndrom, celiakie, bezlepková dieta

1 Akutní průjmová onemocnění

Akutní průjmové onemocnění je definováno jako náhlé onemocnění se zvýšeným obsahem tekutin ve stolici nad normální hodnotu 10 ml/kg/den u dětí a 200 g/den u dospělých. Z praktického hlediska jsou diagnostickými kritérii u dětí ztráta konzistence stolice a zvýšení frekvence stolic na tři a více za den. Tyto údaje neplatí u kojených dětí. Zdravé kojené dítě má normálně 5–6 stolic denně.

Akutní průjem je často provázen zvracením, čímž je zvyšováno riziko dehydratace. Obvyklý termín „gastroenteritida“ by v těchto situacích neměl být používán, neboť ne všechna akutní průjmová onemocnění jsou způsobena zánětem gastrointestinálního traktu a ani v situacích, kdy je onemocnění vyvoláno infekcí, nebývá žaludek postižen.

Akutní průjmové onemocnění dětí je většinou způsobeno infekcí tenkého a tlustého střeva nebo samotného tlustého střeva, průjmové onemocnění však může být podmíněno také celou řadou neinfekčních onemocnění. Akutní průjmové onemocnění je obvykle časově omezené onemocnění, které po několika dnech spontánně odezní, ale může mít též protrahovaný průběh. Nejčastější a nejzávažnější komplikací je dehydratace.

Průjmové onemocnění se podle délky trvání rozděluje na akutní a chronické (perzistující). Akutní průjmové onemocnění po náhlém začátku onemocnění trvá nejdéle 2 týdny, chronické průjmové onemocnění trvá déle než 14 dní. Chronické průjmové onemocnění má jiné příčiny než onemocnění akutní, což má praktický význam v diagnostice, terapii a prognóze.

1.1 Epidemiologie

V USA byla v období před očkováním proti rotavirům předpokládaná kumulativní incidence ve věkové kategorii do 5 let 1 hospitalizace na 23–27 dětí. Akutní průjmové onemocnění je příčinou 20 % návštěv lékaře u dětí do 2 let a 10 % návštěv u dětí do 3 let. Po zahájení očkování proti rotavirům došlo k významnému poklesu onemocnění [1].

V rozvojových zemích onemocní průměrně každé dítě do 5 let 3× ročně průjmovým onemocněním, v některých oblastech až 6–8×. Malnutrice je dalším přídatným rizikovým faktorem. Opakovaná průjmová onemocnění vedou k poškození růstu dítěte a zvýšené mortalitě. V zemích s největším výskytem průjmových onemocnění přispívá k jejich šíření chudoba a špatné hygienické podmínky. Infekce, průjmové onemocnění a malnutrice jsou uzavřeným kruhem s katastrofálními důsledky.

Mortalita a morbidita onemocnění se celosvětově snižuje většinou v důsledku používání perorálních rehydratačních roztoků, zůstává však stále vysoká. Odhaduje se, že průjmová onemocnění jsou na druhém místě jako příčina úmrtí dětí do 5 let (18 % z 10,6 miliónu úmrtí dětí do 5 let). V USA se udává 369 úmrtí ročně u dětí do 5 let. Nejohroženější jsou děti původně nedonošené [2].

Infekční průjmové onemocnění není závislé na pohlaví, dívky však mají častější infekci způsobenou *Campylobacter jejuni* a častější hemolyticko-uremický syndrom.

Virové průjmové onemocnění je nejčastější mezi malými dětmi. Rotavirové a adenovirové infekce jsou zvláště časté u dětí do 2 let. Astroviry a noroviry jsou častou příčinou onemocnění u dětí do 5 let. *Yersinia enterocolitica* je typicky další příčinou průjmu u malých dětí podobně jako *Aeromonas*.

Malé děti jsou zvláště citlivé k dehydrataci a sekundární malabsorpci. Věk a stav výživy jsou nejdůležitějšími faktory, které určují závažnost a délku trvání onemocnění. Vysoké procento tělesné hmotnosti tvořené vodou u kojenců a malých dětí na jedné straně a omezenou kompenzační kapacitou ledvin v tomto věku na straně druhé je příčinou vyššího rizika závažné dehydratace v této věkové skupině.

Z epidemiologického hlediska rozlišujeme průjmy infekční, u kterých se vyvolavatel onemocnění může šířit ze zdroje, a otravu potravinami, u které nehrozí šíření původce. Příčinou těchto průjmů jsou enterotoxiny vylučované některými bakteriemi během množení v potravine.

1.2 Etiologie

Akutní průjmové onemocnění je symptom. Nejčastější příčinou jsou infekce, ale je třeba mít na paměti, že příčiny mohou být i jiné (tabulka 1 a 2).

Enteropatogenní *E. coli* (EPEC) se pomnožují hlavně v tenkém střevě a vyvolávají průjmy kojenců. Nejznámější sérotypy v ČR jsou O 111, O 55, O 26 a O 86. **Enterotoxická *E. coli* (ETEC)** jsou příčinou tzv. průjmů cestovatelů v zemích s teplejším klimatem. **Enteroinvazivní *E. coli* (EIEC)** pronikají podobně jako shigely do sliznice kolon a vyvolávají zánět v lamina propria. Ve stolici bývá hlen a krev, tedy obraz bacilární dysenterie.

Enterohemoragická *E. coli* (EHEC) postihují hlavně kolon a produkují verotoxin. Hemoragická kolitida může přejít v hemolyticko-uremický syndrom.

Shigely vyvolávají bakteriální dysenterii, která se přenáší pouze mezi lidmi. Bakterie se množí v epitelálních buňkách a v lamina propria, vznikají vředy s přítomností hlenu a krve ve stolici.

***Yersinia enterocolitica*.** Zdrojem infekce bývá maso, hlavně vepřové. Onemocnění probíhá u dětí pod obrazem enteritidy, u dospělých pod obrazem enterokolitidy. *Y. enterocolitica* často vyvolává pseudoapendikulární syndrom. Bakterie proniká sliznicí a usazuje se v lymfatických uzlinách.

Tabulka 1: Nejčastější infekční příčiny akutního průjmového onemocnění

Viry	Bakterie	Paraziti
<ul style="list-style-type: none"> • rotaviry • noroviry • adenoviry • kaliciviry • astroviry 	<ul style="list-style-type: none"> • patogenní kmeny <i>E. coli</i>: enterotoxické (ETEC), enteropatogenní (EPEC), enteroinvazivní (EIEC), enterohemoragické (EHEC) • shigely • salmonely • <i>Campylobacter jejuni</i> • <i>Yersinia enterocolitica</i> • <i>Aeromonas hydrophila</i> • <i>Plesiomonas shigelloides</i> • <i>Clostridium difficile</i>, <i>C. perfringens</i> • klebsiella • vibria (<i>Vibrio cholerae</i>, <i>V. parahaemolyticus</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cryptosporidium parvum</i> • <i>Giardia lamblia</i> • <i>Isospora belli</i> • <i>Entamoeba histolytica</i> • <i>Blastocystis hominis</i> – fakultativní patogen

Campylobacter jejuni. Zdrojem infekce bývá mléko, maso (drůbeží), voda. Onemocnění je podobné salmonelóze. Ve stolici bývá krev.

Příčinou otrav potravinami jsou enterotoxiny vylučované některými bakteriemi během množení v potravě. ***Staphylococcus aureus*** vyvolává stafylokokovou enterotoxikózu působením enterotoxinů (A–E) produkovaných některými kmeny. Inkubační doba je 1–6 hodin. Projevuje se nevolností, zvracením a vodnatou stolicí s hlenem. Alimentární infekce vzácně vyvolává ***Bacillus cereus*** při velkém pomnožení v potravě, nejčastěji ve špatně skladované rýži a obilí. Projevuje se po 1–5 hodinách po konzumaci nevolností a zvracením nebo po 8–16 hodinách bolestí břicha a průjmů. ***Clostridium perfringens*** patří k běžné střevní flóře, kultivace se provádí podle klinických a epidemiologických zjištění. Vyvolává intoxikaci působením enterotoxinu.

Výskyt patogenů se liší zeměpisně a podle věkových skupin. Bakterie jsou častější v prvních měsících života a později ve školním věku. Rotaviry jsou nejčastější ve věkové kategorii 6–24 měsíců. Ve vyvinutých zemích je onemocnění sporadické, ale může se najednou vyskytnout i větší počet pacientů při infekcích z vody a potravin.

Tabulka 2: Příčiny akutního průjmového onemocnění nevyvolaného střevní infekcí

Mimostřevní infekce	Léky	Potravinové alergie	Poruchy digesce a absorpce
<ul style="list-style-type: none"> • respirační infekce • močové infekce • otitis media • meningitida 	<ul style="list-style-type: none"> • antibiotika • jiné léky 	<ul style="list-style-type: none"> • alergie na bílkovinu kravského mléka • alergie na sóju • vícečetné alergie 	<ul style="list-style-type: none"> • deficit sacharázy-izomaltázy • adultní typ hypolaktázie • malrotace • enterokolitida při Hirschsprungově nemoci • nekrotizující enterokolitida • dráždivý tračník

I při pečlivém vyšetření se podaří agens onemocnění identifikovat pouze v 60–70 % případů. Průjmové onemocnění většinou probíhá mírně, průměrná doba trvání je pět dní, jen asi u 10 % dětí trvá déle než 1 týden. Trvá-li onemocnění déle než 14 dní, jde o perzistující nebo protrahované průjmové onemocnění a hovoříme o chronickém průjmovém onemocnění – viz dále.

1.3 Patogeneze

Podkladem všech průjmů je porušený transport vody a ve vodě rozpuštěných látek. Voda prostupuje intestinální membrány pasivně a v ní rozpuštěné látky přestupují aktivně nebo pasivně, což se týká zvláště sodíku, chloridů a glukózy. Patogenezi všech průjmů lze vysvětlit poruchami osmotickými, sekrečními a poruchami motility nebo kombinací všech uvedených.

1.3.1 Osmotický průjem

Průjem je způsoben nestrávenými živinami (monosacharidy a disacharidy, laktulózou, sorbitolem), které zvyšují osmotickou zátěž v distální části tenkého střeva a v kolon, což vede k snížené reabsorpci vody. Obsah elektrolytů ve stolici je snížen v porovnání s jejich množstvím v séru. Osmotická mezera může být potom vypočítána podle vzorce $290 - [2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+)]$. Za přítomnosti osmotických molekul je osmotická mezera větší než 100 mOsm/kg. U osmotického průjmu způsobeného malabsorpcí sacharidů jsou stolice kyselé, pH je nižší než 5 a ve stolici lze prokázat redukující cukry. Hladovění zlepšuje symptomy. Magnezium používané jako projímadlo způsobuje osmotický průjem bez poklesu pH.

1.3.2 Sekreční průjem

Původcem mohou být bakteriální toxiny, některé gastrointestinální peptidy, žlučové kyseliny, mastné kyseliny a projímadla. Průjem je vodnatý s velkým objemem a přetrvává i při vyloučení stravy. Nejčastější příčinou náhle vzniklého sekrečního průjmu jsou bakteriální infekce. Škodlivé agens vyvolává ve střevním epitelu zvýšenou sekreci vody a elektrolytů do střevního lumina. Osmolalita stolice je normální. Není přítomna osmotická mezera (u čistě sekrečního průjmu méně než 50 mOsm/kg).

Toxiny uvolněné bakteriemi adherujícími k epitelu tenkého střeva vstupují do interakce s receptory kartáčového lemu a aktivují proces, který vede k intracelulárnímu zvýšení cyklického AMP a GMP nebo kalcia; důsledkem je aktivní sekrece chloridů a tím také vody. Enterotoxiny mohou také uvolňovat cytokiny ovlivňující zánětlivé buňky, které přispívají k uvolnění prostaglandinů nebo faktoru aktivujícího destičky, čímž přispívají k zvýšené sekreci. Tento proces probíhá v morfologicky nepozměněném střevě bez přítomnosti zánětu nebo poškození střevní sliznice.

Zánětlivý infekční průjem je důsledkem invaze bakteriálních patogenů, které mohou buď pronikat do střevní stěny (shigely, EIEC, *Clostridium difficile*), nebo mohou potenci-

álně pronikat i do krevního oběhu (salmonely, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, EHEC /O157:H7/). Zánětlivý průjem je charakterizován přítomností krve ve větším množství, jako je tomu u dysenterie, nebo je přítomno pouze okultní krvácení či zvýšené množství leukocytů ve stolici.

Některé bakteriální střevní infekce mohou mít závažné dlouhodobé důsledky, infekce EHEC může být následována hemolyticko-uremickým syndromem nebo infekce *Campylobacter jejuni* syndromem Guillainovým-Barrého.

1.3.3 Průjem při zvýšené motilitě

Průjem je charakterizován neformovanými stolicemi, které nemají zvýšený objem a jsou způsobeny zkráceným časem pasáže gastrointestinálním traktem. Bývají přítomny například při dráždivém tračníku nebo při thyreotoxikóze.

1.4 Klinické projevy

Akutní průjmové onemocnění je charakterizováno náhlým začátkem a klinický průběh je do jisté míry ovlivněn agens, které onemocnění vyvolalo. Pro virová onemocnění jsou typické vodnaté stolice, zvracení, nauzea, teplota a bolesti břicha. Onemocnění obvykle trvá 1–3 dny. Pro bakteriální onemocnění svědčí vodnaté stolice nebo stolice s hlenem a krví, teploty spíše vysoké, zimnice, výrazné bolesti břicha. Onemocnění většinou trvá 1–2 týdny. Ztráty tekutin jsou zásadní pro závažnost onemocnění. Větší ztráty a větší stupeň dehydratace jsou zvláště nebezpečné pro kojence a malé děti.

Průjmové onemocnění v rozvinutých zemích obvykle odezní samo o sobě během několika málo dní, pokud jsou průběžně dobře hrazeny ztráty vody a elektrolytů. Většina dětí v rozvinutých zemích je dehydratována jen lehce nebo vůbec ne.

1.4.1 Dehydratace

Dehydratace je nejzávažnější komplikací průjmového onemocnění a může u závažných případů vést k hypovolemickému šoku. Ztráta tekutin je vždy provázena ztrátou elektrolytů, většinou natria a chloridů. U většiny pacientů je ztráta rovnoměrná, což vede k **izotonické dehydrataci** (natrium v séru je v mezích normy, tj. 130–150 mmol/l). Pokud jsou ztráty elektrolytů větší než ztráty vody, vzniká **hypotonická dehydratace** (natrium < 130 mmol/l). Při větších ztrátách vody než elektrolytů vzniká klinicky velmi závažná **hypertonická dehydratace** (natrium > 150 mmol/l).

1.4.1.1 Zhodnocení stupně dehydratace

Zjištění stupně dehydratace je základem pro rozhodnutí o způsobu rehydratace, tj. perorálně nebo intravenózně, s čímž souvisí rozhodnutí o tom, zda bude dítě hospitalizováno, nebo léčeno ambulantně. Nejlépe se dá posoudit stupeň dehydratace porovnáním aktuální hmotnosti dítěte s hmotností před onemocněním. V klinické praxi je to však méně

Tabulka 3: Hodnocení stupně dehydratace

Dehydratace	mírná	střední	těžká
Ztráta hmotnosti	< 5 %	5–10 %	> 10 %
Celkový stav	při vědomí, žízeň, neklid	velký neklid nebo ochablost	somnolence, chladná periferie
Kožní turgor	normální až lehce snížený	snížený	stojící kožní řasy
Sliznice	vlhké	suché	výrazně suché
Fontanela	v úrovni	pod úrovní	výrazně pod úrovní
Oči	popř. lehce halonované	halonované	výrazně halonované
Slzy	přítomny	chybějí	chybějí
Množství moči	normální	oligurie	oligurie nebo anurie

často možné, proto se odhad stupně dehydratace provádí na základě klinických symptomů. Dehydratace se posuzuje podle ztráty hmotnosti v procentech jako mírná (< 5 %), střední (5–10 %) a těžká (> 10 %) – tabulka 3.

1.4.2 Komplikace

Vzácnými komplikacemi akutního průjmového onemocnění jsou intususcepce, toxický nebo hypovolemický šok s prerenální urémií důsledkem těžké dehydratace. Křeče vznikají na základě iontové nerovnováhy nebo hypoglykémie.

1.5 Laboratorní vyšetření

Vyšetření minerálů, acidobazické rovnováhy a funkce ledvin v séru je doporučováno při střední a těžké dehydrataci. Mikrobiologické vyšetření stolice má být provedeno při závažných celkových symptomech onemocnění, průjmech s příměsí krve, při epidemiích nebo endemiích, při onemocněních dětí v ústavech nebo u dětí s poruchou imunity, u hospitalizovaných dětí a u dětí s průjmovým onemocněním po pobytu v tropech nebo subtropích.

1.6 Terapie

1.6.1 Rehydratace

Rehydratace a udržení hydratace jsou základem léčby. Do 60. let 20. století byla rehydratace prováděna výhradně intravenózní cestou. Důležité bylo zjištění, že při sekrečním průjmu enterotoxické bakterie nepoškozují sliznice tenkého střeva a její absorpční schopnost. Objev glukózo-sodíkového kotransportu (transport jedné molekuly glukózy umožní přesun

dvou molekul natria a tím i vody střevní stěnou) umožnil přípravu perorálních rehydratačních roztoků s elektrolyty a glukózou (ORS). Za přispění WHO a UNICEF vznikl „WHO perorální rehydratační roztok“ s 90 mmol/l natria, určený především k léčbě cholery. Později se však ukázalo, že tento roztok pro použití v podmínkách rozvinutých zemí obsahuje příliš velké množství natria, u dětí byly pozorovány periorbitální a perimaleolární edémy a zvýšená dráždivost způsobená hypernatrémii. Evropská společnost pro pediatrickou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN) proto doporučila upravit složení tak, aby roztok obsahoval 60 mmol/l natria, 20 mmol/l kalía, 25 mmol/l chloridů, 10 mmol/l citrátu, 74–111 mmol/l glukózy. Osmolalita se pohybuje v rozmezí 200 až 250 mOsm/kg. V žádném případě se k perorální rehydrataci a udržování hydratace nehodí nápoje s malým obsahem natria a vysokou osmolalitou, jako je např. Coca-Cola, Pepsi-Cola a jablečný džus, s osmolalitou pohybující se od 493 do 770 mOsm/kg.

Léčba perorálními rehydratačními roztoky je bezpečná a efektivní u hospitalizovaných i ambulantně léčených pacientů. Ve velké metaanalytické studii bylo prokázáno, že je v rozvinutých zemích efektivním způsobem léčby u více než 96 % pacientů bez nutnosti intravenózní rehydratační léčby. Bohužel perorální rehydratační léčba je stále málo využívána a intravenózní léčba výrazně nadužívána. V ČR jsou k dispozici perorální rehydratační roztoky s názvy Kulíšek, Kulíšek forte (obsahuje ještě zázvor, který tlumí zvracení), ORS Iontia Prebio (pro děti starší než 3 roky a dospělé), HIPP ORS 200 (obsahuje také mrkev a rýži), Vodníček Baby, Enhydrol. Nápoje jako čaj, kola, ovocné šťávy a kuřecí vývar obsahují zcela nevhodné množství elektrolytů (nízký obsah natria i kalía) a sacharidů, jsou velmi často hyperosmolární a potenciálně nebezpečné u dehydratovaných dětí, u kterých mohou vést k hypernatremické dehydrataci.

Při dehydrataci menší než 5 % může být dítě léčeno doma. Indikací k hospitalizaci je dehydratace vyššího stupně, rodiče, kteří nejsou schopni zajistit perorální rehydrataci, dítě netolerující orální rehydrataci (výrazně zvrací nebo je příjem roztoku velmi malý), selhání léčby (zhoršení průjmu nebo dehydratace při rehydratační léčbě). Jinými důvody k hospitalizaci jsou nejistá diagnóza, nutnost sledování chirurgem, jinak rizikové dítě, letargické dítě a dítě v prvních dvou měsících života.

I hospitalizované děti mohou být léčeny ORS, roztoky lze s výhodou podávat nazogastričnou sondou. Zejména u batolat je to způsob, jak se vyhnout opakovaně obtížně instalovaným intravenózním infúzím. Intravenózní léčba je na místě, je-li dehydratace větší než 10 %, při šoku, selhání orální rehydratační léčby a při bezvědomí.

Praktické doporučení k rehydrataci je následující:

- 1) Určit stupeň dehydratace.
- 2) Děti bez dehydratace nebo s mírnou až střední dehydratací – podávat ORS k úpravě dehydratace během 3–4 h:
 - při mírné dehydrataci (< 5 %): 30–50 ml/kg;
 - při střední dehydrataci (5–10 %) 50–100 ml/kg.

3) Po dosažení rehydratace prevence dehydratace dalším podáváním ORS ke krytí průběžných ztrát (10 ml/kg na jednu průjmovou stolicí nebo zvracení).

4) Jestliže po 4 hodinách rehydratační léčby přetrvávají známky dehydratace, je možné dalších 6–12 hodin podávat ORS. Pokud se hydratace nezlepší nebo dokonce zhorší, je indikována hospitalizace a parenterální rehydratace.

5) U dětí s těžkou dehydratací (> 10 %) nebo šokem se provádí parenterální rehydratace.

6) Při parenterální rehydrataci přejít na ORS co nejdříve, jakmile je ORS tolerován.

7) Co nejdříve obnovit příjem stravy.

1.6.2 Realimentace

Dřívější praxe „čajových pauz“ a hladovění na začátku léčby akutního průjmu je opuštěna, protože řada studií ukázala prospěšnost časné realimentace. Po rychlé rehydrataci má následovat rychlé znovuzavedení normální stravy. Výhodou časné realimentace je úprava střevní permeability, která je zvýšena střevní infekcí, a minimalizace ztrát bílkovin a energie. Časná realimentace nezhoršuje a neprodlužuje průjem a nevede k většímu zvracení. Kojené děti mají být dále kojeny. **Kojení nemá být během léčby akutního průjmového onemocnění nikdy přerušováno**, protože zmenšuje počet stolic a zkracuje dobu trvání onemocnění.

U nekojených dětí má být zajištěn rychlý návrat ke stravě, kterou byly živeny před onemocněním. Rutinní použití speciálních dietních mlék není nutné stejně jako použití ředěných kojeneckých mlék. Rotaviry mohou způsobit přechodný deficit laktázy považovaný ve velké většině případů za klinicky nevýznamný, a realimentace je proto prováděna mlékem obsahujícím laktózu, které dítě konzumovalo před onemocněním. Pouze v případech, kdy se průjem po realimentaci zhoršil, je vhodné vyšetřit pH stolice a redukující cukry. Pokud je pH stolice nižší než 5,5 a stolice je pozitivní na redukující substance, doporučuje se přechodně po dobu 1–2 týdnů podávat bezlaktózová kojenecká mléka.

U starších dětí jsou pro realimentaci vhodná jablečná, mrkvová nebo banánová pyré a mixovaná strava z brambor, rýže a kukuřice. Dobře se snáší kuřecí maso, suchary a starší pečivo. Během realimentace se nepodává strava s vysokým obsahem disacharidů a tuků.

1.6.3 Farmakologická léčba

Antibiotika

Antibiotickou léčbu pacientů bez defektů imunity s akutními infekčními průjmy lze shrnout do několika bodů:

- antibiotika nejsou v léčbě akutních průjmů ve většině případů nutná;
- antibiotika jsou však ordinována vždy u infekce shigelami, *G. lamblia* a *Vibrio cholerae* a invazivní *Entamoeba histolytica*;
- antibiotika jsou ordinována v závislosti na okolnostech u:

- protrahovaných infekcí EPEC;
- infekcí EIEC se sérologickou, genetickou a patogenní podobností se shigelami;
- infekcí yersinií u pacientů se srpkovitou anémií;
- infekcí salmonelami u velmi malých kojenců, mají-li teploty nebo pozitivní hemokulturu.

Antibiotická léčba je doporučována u infekcí salmonelou u pacientů se zvýšeným rizikem invazivního onemocnění, jako jsou kojenci do šesti měsíců věku, děti s hemoglobinopatiemi, maligními onemocněními, HIV infekcí, s poruchami imunity nebo imunomodulační léčbou, chronickými onemocněními trávicího ústrojí a těžkou kolitidou. Terapii

Tabulka 4: Doporučená antibiotika u průjmů podle patogenů

<i>Aeromonas</i>	Cefixim a 3. a 4. generace cefalosporinů
<i>Campylobacter</i>	Erythromycin zkracuje dobu onemocnění a vylučování
<i>Clostridium difficile</i>	Ukončit podávání možného příčinného ATB. Nelze-li ukončit ATB, lze použít metronidazol nebo vancomycin, který je rezervován pro závažné případy
<i>Clostridium perfringens</i>	Neléčit ATB
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Paromomycin – účinek není prokázán; nitazoxanid je účinný
<i>Entamoeba histolytica</i>	Metronidazol a poté iodoquinol nebo paromomycin u symptomatických pacientů; u asymptomatických pacientů iodoquinol nebo paromomycin
<i>Escherichium coli</i>	Trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMX) u středně těžkých a těžkých průjmů. ATB léčba může zvýšit riziko HUS. Parenterální podávání 2. nebo 3. generace cefalosporinů u systémových komplikací
<i>Giardia lamblia</i>	Metronidazol nebo nitazoxanid
<i>Plesiomonas</i>	TMP-SMX nebo jakékoliv cefalosporiny
Salmonely	Léčba prodlužuje nosičství, je spojena s relapsy onemocnění, není indikována pro nekomplikované stavy. Léčí se děti mladší 3 měsíců, riziková pacientí s defektem imunity, srpkovitou anémií. TMP-SMX je léčbou volby, rezistence však existuje. Ceftriaxon a cefotaxim jsou doporučeny pro invazivní onemocnění
Shigely	Léčba zkracuje onemocnění a vylučování, ale nebrání komplikacím. TMP-SMX je léčba první linie, existuje však rezistence. Cefixim, ceftriaxon a cefotaxim jsou doporučovány pro invazivní onemocnění
<i>Vibrio cholerae</i>	Doxycylin je ATB první řady, erythromycin druhé řady
Yersinie	TMP-SMX, cefixim, ceftriaxon a cefotaxim. Léčba nezkracuje onemocnění, je určena pro komplikace

antibiotiky by mělo předcházet řádné kultivační vyšetření stolice. Použití antibiotik u různých patogenů ukazuje tabulka 4.

Antiemetika

Antiemetika mají většinou řadu nežádoucích účinků, a nemají být proto používána u kojenců a malých dětí s akutními průjmovými onemocněními provázenými zvracením.

Léky ovlivňující motilitu

Léky, jako je loperamid, diphenoxylát a kodein, zpomalují střevní motilitu a teoreticky zlepšují průjmové onemocnění. Tyto léky však nikdy nesmějí být použity při podezření nebo při průkazu invazivních agens pro riziko zhoršení infekce nebo prodloužení onemocnění. Léky ovlivňující motilitu mohou být však použity u refrakterních případů infekce *Cryptosporidium*.

Adsorbencia

Smectit je přírodní aluminomagneziový silikát, který se pojí s hlenem střevní sliznice a vyvazuje endotoxiny, exotoxiny, bakterie a rotaviry; v randomizovaných klinických studiích zkrátil dobu trvání akutního průjmového onemocnění v porovnání s placebem. Podle doporučení ESPGHAN může být smectit použit jako doplněk k rehydratační léčbě ORS. Doporučuje se podávat ho asi v 1,5hodinových intervalech od případné jiné medikamentózní léčby (zvláště probiotik). Další adsorbencia, jako je aktivované uhlí, cholestyramin, bismutové a kaolin-pektinové přípravky, nejsou doporučována [3].

Léky tlumící sekreci

Z novějších léků byl s úspěchem použit u dospělých i dětí racecadotril (acetorphan), který tlumí sekreci v jejunu. Racecadotril inhibuje střevní enkefalinázu a brání tak odbourávání endogenních opioidů (enkefalinů) v trávicím ústrojí, čímž snižuje sekreci vody a elektrolytů do střeva. Dle doporučení ESPGHAN může být racecadotril použit u dětí se závažnými vodnatými průjmy jako doplněk rehydratační léčby ORS, který snižuje počet stolic, zkracuje dobu trvání průjmu a snižuje spotřebu ORS. V některých dalších studiích však jeho účinnost nebyla tak zřejmá a jeho použití zcela zdůvodněné [4,5].

Probiotika

U virových vodnatých průjmů (rotaviry) byla s úspěchem použita **probiotika**, která mírně, o 17–30 hodin, zkracují dobu trvání průjmového onemocnění. Účinek je závislý na použitém probiotiku (*Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri*) a dávce. Vyšší účinek je patrný při dávce $> 10^{10}$ CFU denně po dobu 5 dní a probiotika jsou více účinná, jsou-li podána brzy. Probiotika jsou rovněž účinná v prevenci průjmových onemocnění při podávání antibiotik [3,6].

Mikronutrienty

U dětí v Evropě nebyl prokázán příznivý účinek zinku v léčbě akutního průjmového onemocnění. Deficit zinku je znám z rozvojových zemí, kde jeho podávání může být prospěšné.

Ostatní doplňky léčby

Podávání kyseliny listové a glutaminu není v léčbě akutního průjmového onemocnění doporučováno. Nitazoxanid byl použit proti parazitům a rotavirům, ale v současné době pro jeho doporučení k léčbě rotavirových onemocnění není dostatek důkazů.

1.7 Prevence

Vakcíny

V současné době jsou k dispozici dvě živé perorální vakcíny k prevenci rotavirových infekcí u kojenců. RotaTeq je pentavalentní vakcína, která se aplikuje ve třech dávkách, Rotarix chrání proti průmům vyvolaným sérotypy G1, G3, G4 a G9, aplikuje se dvakrát ve věku 6–24 týdnů. Klinické studie ukázaly, že vakcíny měly preventivní účinek u 74–78 % všech rotavirových infekcí.

Probiotika

Příčinou **průjmu cestovatelů** jsou různá agens, ale většinou ETEC. Incidence průjmových onemocnění u dospělých cestovatelů do cizích zemí se odhaduje na 5–50 %. Záleží na původu cestovatele, způsobu cestování a cíli cesty. Závěrem metaanalýzy studií bylo zjištěno, že *Saccharomyces boulardii* a směs *Lactobacillus acidophilus* a *Bifidobacterium bifidum* měly signifikantně pozitivní efekt. Použití probiotik je bezpečná a účinná metoda v prevenci průjmových onemocnění turistů [7].

Průjmová onemocnění po léčbě antibiotiky. Metaanalýzy dvojité zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných studií ukázaly, že některá probiotika jsou účinná v prevenci průjmového onemocnění po podávání antibiotik. Účinné byly *Lactobacillus GG* a *Saccharomyces boulardii* [8]. Podávání *Saccharomyces boulardii* snížilo riziko průjmu vyvolaného antibiotiky ze 17,2 % na 6,7 % [9]. Použití probiotik v této indikaci je oprávněné, kdykoliv lékař považuje prevenci této, ve vlastní povaze časově omezené, komplikace za důležitou. Doporučuje se podávat probiotika (laktobacily, bifidobakterie) a antibiotika v časovém odstupu dvou hodin. Vždy je potřeba uvážit také cenu a skutečnou potřebu použití probiotik v rutinní praxi.

Pasivní prevence nebo terapie

Existují údaje o pasivní prevenci a možném pozitivním účinku globulinů nebo hyperimunního kolostra v léčbě akutního průjmového onemocnění vyvolaného rotavirem, *E. coli* nebo shigelou. Rutinní použití globulinů však není doporučováno, stejně jako chemo-profylaxe antimikrobiálními preparáty.

Literatura

1. Cortese MM, Tate JE, Simonsen L, et al. Reduction in gastroenteritis in United States children and correlation with early rotavirus vaccine uptake from national medical claims databases. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29 (6): 489–494.
2. Esposito DH, Holman RC, Haberling DL, et al. Baseline estimates of diarrhea-associated mortality among United States children before rotavirus vaccine introduction. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30 (11): 942–947.
3. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46 (suppl 2): 619–621.
4. Santos M, Maranon R, Miguez C, et al. Use of racecadotril as outpatient treatment for acute gastroenteritis: a prospective, randomized, parallel study. *J Pediatr* 2009; 155: 62–67.
5. Szajewska H, Dziechciarz P. Gastrointestinal infections in the pediatric population. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 36–44.
6. Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 (suppl): S149–S153.
7. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007; 2: 97–105.
8. Johnston BC, Supina AL, Ospina M, Vohra S. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD004827.
9. Szajewska H, Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 365–372.

2 Chronická průjmová onemocnění

Chronické průjmové onemocnění je definováno jako tři a více průjmových stolic denně po dobu delší než dva týdny. V diferenciální diagnostice je třeba přihlížet k věku pacienta. Začátek onemocnění v novorozeneckém věku po vyloučení infekční příčiny může svědčit pro enterokolitidu způsobenou bílkovinou kravského mléka, Hirschsprungovu nemoc, cystickou fibrózu, kongenitální adrenální hyperplazii, lymfangiektazie, kongenitální mikrovilózní atrofii a vrozené transportní defekty, jako je kongenitální chloridorea. Stolice s krví v novorozeneckém období mohou být způsobeny nekrotizující enterokolitidou, alergickou kolitidou a u starších dětí nespecifickým zánětlivým střevním onemocněním. Ve věkové skupině batolat je třeba myslet na dráždivý tračník neboli nespecifické průjmové onemocnění batolat, postenteritický syndrom a celiakie. Při opakovaných přidružených respiračních infektech je třeba uvažovat o cystické fibróze nebo imunodefici-

Tabulka 5: Příčiny chronického průjmového onemocnění u kojenců

postenteritický syndrom, sekundární deficit laktázy	primární a sekundární imunodefekty
alergie na bílkovinu kravského mléka	střevní lymfangiektazie
celiakie	glukózo-galaktózová malabsorpce
cystická fibróza	deficit sacharázy-izomaltázy
nadměrná konzumace ovocných a multivitaminových šťáv	kongenitální transportní defekty
	acrodermatitis enteropathica
	eozinofilní gastroenteropatie
	autoimunitní enteropatie
	abetalipoproteinémie
	syndrom krátkého střeva
	nádory secernující hormony
	Hirschsprungova nemoc
	nekrotizující enterokolitida

Tabulka 6: Příčiny chronického průjmového onemocnění u batolat, předškolních a malých školních dětí

Časté příčiny	Méně časté příčiny
dráždivý tračník	primární a sekundární imunodeficit
nadměrná konzumace ovocných nápojů	deficit sacharázy-izomaltázy
postenteritický syndrom	infekce lamblie
intolerance laktózy (adultní typ)	eozinofilní gastroenteritida
celiakie	Münchhausenův syndrom – by proxy
nespecifická zánětlivá střevní onemocnění	nádory secernující hormony
obstipace s paradoxním průjmem	

Tabulka 7: Příčiny chronického průjmového onemocnění u starších školních dětí a adolescentů

Časté příčiny	Méně časté příčiny
dráždivý tračník	hyperthyreóza
nespecifická zánětlivá střevní onemocnění	nádory secernující hormony
intolerance laktózy	
nadměrná konzumace ovocných nápojů	
obstipace s paradoxním průjmem	
nadužívání projímadel (anorexia nervosa)	

enci. O některých z těchto onemocnění je podrobněji pojednáno v ostatních kapitolách. Nejčastější příčiny chronického průjmového onemocnění v závislosti na věku dítěte jsou uvedeny v tabulkách 5 až 7.

2.1 Chronické infekční průjmové onemocnění

Chronický infekční průjem je častou příčinou protrahovaných obtíží u dětí. K průkazu je nezbytný záchyt patogenu včetně améb a parazitů. K zvýšení pravděpodobnosti záchytu je třeba vyšetření stolice opakovat nejméně třikrát. Rizikové faktory pro vznik perzistujícího průjmového onemocnění jsou nízký věk, malnutrice, absence kojení, imunodeficience a předchozí léčba antibiotiky.

Postenteritický syndrom je termín používaný v situacích, kdy průjem přetrvává i v době, kdy infekční agens již není přítomno. Patogen způsobí difúzní slizniční poškození, jehož důsledkem jsou perzistující průjmové stolice. Postenteritický syndrom je spojen s malabsorpcí a malnutricí. Na postenteritický syndrom je třeba myslet u každého perzistujícího průjmu po akutním průjmovém onemocnění. Příčinou je přechodný deficit střev-

ní laktázy, ale i dalších disacharidáz, a intolerance bílkovin. V léčbě je třeba potom použít preparáty s vysoce hydrolyzovanou bílkovinou.

2.2 Intolerance sacharidů

Intolerance sacharidů může následovat akutní průjmové onemocnění. Nejznámější je intolerance laktózy (sekundární). Vrozený deficit laktázy je velmi vzácný. Pokles aktivity střevní laktázy je úměrný stupni poškození střevní sliznice. Pro intoleranci laktózy svědčí přítomnost více než 0,5 % redukujících cukrů ve stolici a pH stolice nižší než 5,0. Léčba spočívá v přechodném vyloučení laktózy ze stravy a v podávání přípravků kojenecké mléčné výživy, které laktózu neobsahují.

2.3 Intolerance bílkovin

Řada potravinových bílkovin může u dětí působit jako antigeny. Bílkoviny kravského mléka jsou nejčastější příčinou potravinové intolerance v kojeneckém věku. Na alergii na bílkovinu kravského mléka je třeba myslet v diferenciální diagnostice protrahovaných průjmů u kojenců. Sójová bílkovina může být také alergenem působícím průjmy zejména u dětí, u kterých byla alergie na bílkovinu kravského mléka léčena kojeneckou výživou na bázi sójové bílkoviny. U starších dětí bývají nejčastějšími potravinovými alergeny vaječné bílkoviny. Jen část alergií na potraviny je výhradně IgE mediovaná. Gastrointestinální symptomy jsou nejčastější s výskytem 50–80 %, kožní projevy jsou méně časté (20–40 %) a nejméně časté jsou respirační projevy (4–25 %). Viz dále kapitulu 3.2.4.

U každého dítěte s chronickým průjmovým onemocněním musí být vyloučena celiakie, neboť její prevalence v populaci je 0,5–1 %!

2.4 Nespecifický funkční průjem

Průjmové onemocnění batolat (neboli nespecifické průjmové onemocnění batolat, dráždivý tračník batolat) je nejčastější příčinou chronického průjmu u prospívajících dětí v rozvinutých zemích. Onemocnění se většinou projevuje v batolecím věku. Pravděpodobnou příčinou je opožděné zrání motility střeva nebo nadměrný příjem sacharidů a snížený příjem tuků ve stravě. Zvýšená střevní motilita způsobená prostaglandiny může být rovněž příčinou průjmu. Charakteristický je normální růst dítěte, žádný hmotnostní úbytek a normální nálezy při vyšetření. Děti nemají projevy malabsorpce. Konzistence stolice je různá, průjmy mohou střídát zácpu. První ranní stolice bývá formovaná, ve stolici mohou být nestrávené zbytky potravin, přítomen může být i hlen. Průjmové stolice většinou spontánně mizí před nástupem do školy. Diagnóza je založena především na zjištění normálního růstu dítěte a vyloučení jiných možných příčin chronického průjmu. V některých případech přítomnost průjmových stolic vede k stále restriktivnějším dietám s výrazným omezením tuků, což je kontraproduktivní. Léčba spočívá v omezení vlákniny, osmoticky aktivních sacharidů a dostatečném příjmu tuků ve stravě; rodiče dítěte je nutno ubezpečit,

že nejde o vážné onemocnění. Pokud tato opatření nestačí, lze vzácněji použít loperamid. **Pro dráždivý tračník batolat je typické, že dítě dobře prospívá a stolice nejsou během noci.**

V zemích, kde jsou hojně konzumovány potraviny s vysokým obsahem sacharidů (např. neabsorbovatelný sorbitol či fruktóza v jablečných, hruškových, švestkových džusech), jsou tyto obtíže časté, zejména pokud dítě pije více tekutin než 150 ml/kg/den. Je-li příčinou nadměrný příjem ovocných džusů, doporučuje se omezení tekutin na 90 ml/kg/den, zvýšení množství tuků ve stravě na 40 % a náhrada džusů gřepovou šťávou.

2.5 Nespecifická zánětlivá střevní onemocnění

Průjmy s krví jsou častými projevy ulcerózní kolitidy, u Crohnovy nemoci jsou průjmy méně časté a méně často je patrná příměs krve ve stolici.

2.6 Insuficience pankreatu

Insuficience pankreatu se projevuje chronickým průjmem a neprospíváním v kojeneckém věku. Příčinou může být cystická fibróza, která se nemusí projevovat respirační symptomatologií, a Shwachmanův-Diamondův syndrom.

2.7 Průjmové onemocnění vyvolané nádory secernujícími hormony

Některé nádory, které produkují hormony, vyvolávají těžké vodnaté průjmy. Tyto průjmy přetrvávají i tehdy, kdy dítě není krmeno (tabulka 8).

Tabulka 8: Průjmová onemocnění vyvolaná nádory secernujícími hormony

Diagnóza	Lokalizace	Hormon
karcinoid	appendix, ileum, kolon, jejunum, rektum, bronchiální strom	serotonin
gastrinom	pankreas	gastrin
mastocytom	kůže, střevo, játra, slezina	histamin, VIP
medulární karcinom	štítná žláza	kalcitonin, VIP, prostaglandiny
ganglioneurom, ganglioneuroblastom, neuroblastom, feochromocytom	chromafinní buňky v nadledvině i mimo ni	katecholaminy, VIP
somatostatinom	pankreas	somatostatin
VIPom	pankreas	VIP

VIP = vazointestinální polypeptid

Pozn.: průjmy u feochromocytomu byly pozorovány pouze u dospělých pacientů

Na neuroblastom je třeba myslet u dětí s chronickými vodnatými průjmy a provést vyšetření neuron-specifické enolázy v krvi a kvantitativní stanovení metabolitů katecholaminů v moči.

2.8 Chronická průjmová onemocnění spojená s malabsorpcí

Malabsorpčnímu syndromu je věnována kapitola 3.

3 Malabsorpční syndrom

Malabsorpční syndrom (MS) je příznakový soubor, který se vyskytuje pravidelně nebo příležitostně u onemocnění, při nichž je v trávicím ústrojí přítomna porucha jedné nebo několika funkcí, tj. trávení, vstřebávání, sekrece a motility. Syndrom se může vyskytnout také při nedostatečném příjmu potravin.

Tabulka 9: Klasifikace malabsorpčního syndromu podle hlavního patofyziologického mechanismu

(Upraveno podle: Frič P, Dvořák M, Nevorál J. Tenké střevo a malabsorpce. In Mařatka Z. (ed.). Gastroenterologie. Praha: Karolinum, 1999)

<p>1) Poruchy trávení</p> <ul style="list-style-type: none"> • onemocnění pankreatu – chronická pankreatitida, cystická fibróza, operace pankreatu • porucha sekrece žluči – chronická cholestáza • operace žaludku
<p>2) Poruchy vstřebávání</p> <ul style="list-style-type: none"> • porucha slizničního epitelu (primární malabsorpční syndrom) – celiakie, selektivní malabsorpce (malabsorpce monosacharidů a disacharidů, vitamínu B₁₂), poruchy transportu aminokyselin, abetalipoproteinémie, vrozené intestinální slizniční defekty • zánětlivá onemocnění tenkého střeva • systémová onemocnění s postižením tenkého střeva – intestinální lipodystrofie (Whippleova nemoc), kolagenózy, amyloidóza, lymfomy, pneumatosis cystoides intestinalis • potravinové alergie • autoimunitní enteropatie • enteropatie při imunodeficienci • změny mikrobiální flóry tenkého střeva – syndrom slepé kličky • infekce parazity – lamblióza, ankylostomióza, strongyloidóza • poškození tenkého střeva chemickými látkami a fyzikálním působením – cytostatika, ionizační záření • průjmová onemocnění vyvolaná nádory secernujícími hormony – gastrinom, vipom, karcinoid, systémová mastocytóza • srdeční onemocnění – konstriktivní perikarditida • kvantitativní zmenšení resorpční plochy – syndrom krátkého střeva
<p>3) Poruchy sekrece</p> <ul style="list-style-type: none"> • exsudativní enteropatie
<p>4) Poruchy motility</p>
<p>5) Nedostatečný přívod živin – nedostatek bílkovin, kwashiorkor</p>

MS může být spojen s řadou onemocnění trávicího ústrojí, ale i jiných orgánů, a se systémovými onemocněními, která mají různé příčiny a různé projevy. Malabsorpce může být důsledkem maldigesce, kdy je intraluminálně porušeno trávení, nebo je následkem defektní slizniční absorpce. Patofyziologické mechanismy se mohou kombinovat. Žádné z dělení MS není úplně vhodné, v praxi se osvědčuje jednoduché dělení na primární a sekundární malabsorpční syndrom.

U **primárního MS** je porucha lokalizována v enterocytu. U **generalizovaných malabsorpčí** se špatně vstřebává více živin, u **selektivních malabsorpčí** se nedostatečně vstřebává jen určitá živina (sacharid, tuk, bílkovina, vitamin, minerály). Do této skupiny patří celiakie, tropická sprue a selektivní malabsorpce.

Sekundární MS zahrnuje všechna ostatní onemocnění, při kterých se vyskytuje malabsorpční symptomatologie. U dětí přichází v úvahu Crohnova nemoc při rozsáhlejší postižení tenkého střeva, rozsáhlejší střevní resekce, parazitózy (lamblie) a vzácněji endokrinní a srdeční onemocnění. V pediatrii je nejčastější příčinou pankreatické maldigesce a malabsorpce cystická fibróza. Z potravinových alergií je nejdůležitější alergie na bílkovinu kravského mléka.

Symptomatologie primárního a sekundárního MS může být podobná, terapie je však rozdílná, a proto je potřeba onemocnění správně zařadit. Klasifikace MS podle hlavního patofyziologického mechanismu je uvedena v tabulce 9.

3.1 Poruchy trávení

3.1.1 Exokrinní pankreatická insuficience

Zevní sekretorická funkce pankreatu musí poklesnout pod 10 %, aby se objevily symptomy maldigesce, tzn. až při těžké pankreatické insuficienci. Příčinou exokrinní pankreatické insuficience jsou pankreatitidy; jejich příčiny jsou uvedeny v tabulce 10. Diagnóza chronické pankreatitidy se v současné době opírá o zobrazovací metody. Tyto metody popisují morfologické změny v pankreatických vývodech a v parenchymu žlázy, ale nevyprávějí nic o funkčním postižení pankreatu. Vhodnou nepřímou metodu k vyšetření zevně sekretorické funkce pankreatu je stanovení lidské pankreatické elastázy 1 ve stolici. Za normální hodnoty je považováno více než 200 µg/g stolice. Stanovení elastázy 1 ve stolici je vysoce senzitivní vyšetření pro diagnostiku těžké a středně těžké pankreatické insuficience. Specifita vyšetření je však nízká [1]. Test není dostatečně senzitivní v diagnostice mírné pankreatické insuficience. V pediatrii je využíván především k hodnocení pankreatické insuficience u cystické fibrózy, kde je jeho senzitivita a specifita vysoká. Vyšetření elastázy 1 nevyžaduje přerušování substituční léčby pankreatickými enzymy.

3.1.1.1 Hereditární / idiopatické pankreatitidy

Současné znalosti ukazují, že genetickou dispozicí vyvinout chronickou pankreatitidu mají osoby s pozitivní rodinnou anamnézou (hereditární pankreatitidy), ale i jedinci bez

Tabulka 10: Příčiny pankreatitidy

<p>1) Hereditární / idiopatická pankreatitida</p> <ul style="list-style-type: none"> • mutace genu PRSS1 • mutace genu SPINK1 • mutace genu CFTR
<p>2) Systémové onemocnění</p> <ul style="list-style-type: none"> • šok • nespecifická zánětlivá střevní onemocnění • primární sklerozující cholangitida • revmatoidní artritida • panarteriitis nodosa • srpkovitá anémie
<p>3) Metabolické příčiny</p> <ul style="list-style-type: none"> • hypertriglyceridémie • hyperkalcémie • cystická fibróza • dystrofie • malnutrice • ledvinná insuficience • diabetická ketoacidóza
<p>4) Medikamentózní / toxické příčiny</p> <ul style="list-style-type: none"> • aminosalicyláty, azathioprin, 6-mercaptapurin, statiny, valproát, vincristin, vápník, estrogeny, asparagináza, sulindac, didanosin
<p>5) Mechanické / strukturální příčiny</p> <ul style="list-style-type: none"> • anatomické anomálie • obstrukce (žlučové kameny, tumory, paraziti) • trauma
<p>6) Infekční příčiny</p> <ul style="list-style-type: none"> • viry: <ul style="list-style-type: none"> – virus Coxsackie B, echoviry, viry hepatitidy A, B a E, herpetické viry (CMV, EBV, herpes simplex virus, varicella-zoster virus), HIV infekce, virus spalniček, zarděnek a příušnic • bakteriální infekce: <ul style="list-style-type: none"> – <i>Campylobacter</i>, <i>E. coli</i> (spojené s hemolyticko-uremickým syndromem), legionely, leptospiry, mykoplazmata, salmonely, yersinie – parazitární infekce

rodinné anamnézy (idiopatické pankreatitidy). Chronická pankreatitida je progresivní proces, při němž je pankreatická tkáň nahrazena vazivem. Důsledkem je exokrinní nedostatečnost a v terminálních fázích onemocnění i nedostatečnost endokrinní. Onemocnění je výsledkem působení nepřiměřené trypsinové aktivity uvnitř pankreatického parenchy-

mu. Byla zjištěna asociace s mutací genu PRSS1 (kationický trypsinový gen) – inhibitoru serinové proteázy, genu SPINK1 – inhibitoru intrapancreatické trypsinové aktivity a genu CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein) – chloridového kanálu regulujícího transport iontů přes buněčnou membránu [2]. Hereditární pankreatitidy jsou spojeny s vyšším rizikem karcinomu pankreatu.

3.1.1.2 Cystická fibróza

Cystická fibróza (CF) je závažné autosomálně recesivně dědičné onemocnění. Bílkovinný produkt genu CF je nazýván CFTR. Podstatou nemoci je porucha transportu elektrolytů v chloridovém kanálu v apikální membráně epitelálních buněk. Porucha vysvětluje většinu klinických projevů CF včetně zevní insuficience pankreatu. Až 90 % pacientů s CF má pankreatickou insuficienci. Její závažnost je dána geneticky [3]. V přítomnosti těžkých mutací CFTR 1.–3. třídy se rozvine pankreatická insuficience. Je-li přítomna alespoň jedna lehčí mutace 4.–5. třídy, bývá funkce pankreatu dostatečná. Substituce pankreatické sekrece se provádí preparáty, které obsahují acidorezistentní mikropelety s obsahem enzymů. Nejdůležitější je lipáza. Dávkování je určováno stupněm malabsorpce, maximálně se doporučuje 10 000 jednotek lipázy na kg hmotnosti pacienta a den [4].

3.1.1.3 Shwachmanův-Diamondův syndrom

Onemocnění je autosomálně recesivně dědičné. Defektní je gen SBDS na chromosomu 7q11. Výskyt je 1 : 100 000 až 200 000 živě narozených dětí. Onemocnění je multiorgánové. Hlavní projevy jsou:

- zevní insuficience pankreatu;
- změny na skeletu (metafyzární dysplazie, zkrácení žeber, klinodaktylie), malý vzrůst;
- hematologické změny (cyklická nebo perzistující neutropenie, anémie, trombocytopenie);
- mentální retardace a časté respirační infekty.

Defekt mikrotubulárních buněčných elementů a mikrofilament vede k progredující degeneraci a lipomatózní přestavbě pankreatu a k rozvoji zevně sekretorické pankreatické insuficience. Vnitřně sekretorická funkce pankreatu je jen vzácně postižena, ale je možná. Terapie je symptomatická [5].

3.1.1.4 Pearsonův syndrom

Multisystémová mitochondriální cytopatie. Defekt mitochondriální DNA postihující oxidativní fosforylacii je příčinou fibromatózní přeměny pankreatu, která je provázena zevně sekretorickou insuficiencí. Postižen je hemopoetický systém – kongenitální hyporegenerativní anémie s trombocytopenií, neutropenií nebo pancytopenií. Postiženy mohou být i ledviny, játra, srdce a oči (katarakta, retinitis pigmentosa). Diagnózu lze potvrdit molekulárně genetickým vyšetřením.

3.1.1.5 Johansonův-Blizzardův syndrom

Autosomálně recesivně přenášené onemocnění. Přítomny jsou vrozené anomálie (intrauterinní a postnatální retardace růstu, ageneze nosních chrupavek, anomálie zubů, situs inversus, srdeční vady, hluchota, změny na kůži), exokrinní pankreatická insuficience s lipomatózou pankreatu, endokrinní dysfunkce a psychomotorická retardace. Onemocnění může být potvrzeno molekulárně genetickým vyšetřením.

3.1.1.6 Kongenitální izolované deficity enzymů

Velmi vzácné, částečné insuficience pankreatu, které byly diagnostikovány pomocí pankreozymín-sekretinového testu. Znám je deficit lipázy, ko-lipázy, trypsinogenu a α -amylázy.

Literatura

1. Siegmund E, Löhr JM, Schuff-Werner P, et al. The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests – a meta-analysis. *Z Gastroenterol* 2004; 42 (10): 1117–1128.
2. Solomon S, Whitcomb DC. Genetics of pancreatitis: an update for clinicians and genetic counselors. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14 (2): 112–117.
3. Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, et al. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2011; 140 (1): 153–161.
4. Vávrová V, et al. Cystická fibróza. Praha: Grada, 2005.
5. Boocock GRB, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 97–101.

3.2 Poruchy vstřebávání

3.2.1 Postižení absorpčního epitelu (primární malabsorpční syndrom)

3.2.1.1 Celiakie

Celiakie (CS – celiakální sprue, gluten-senzitivní enteropatie, netropická sprue) je celoživotní imunitně zprostředkované systémové onemocnění postihující děti i dospělé. Imunitní reakce je příčinou charakteristické léze sliznice tenkého střeva (atrofie klků, hyperplazie krypt a zvýšeného počtu intraepiteliálních lymfocytů). Onemocnění se vyskytuje u geneticky predisponovaných jedinců, kteří ve stravě přijímají prolamin, tj. v alkoholu rozpustné bílkoviny bohaté na glutamin a prolin, které jsou přítomny v pšenici, žitu a ječmeni. Prolamin v bílkovině pšenice (lepku neboli glutenu) má název gliadin. Onemocnění je charakterizováno různými klinickými projevy, přítomností protilátek specifických pro celiakii, haplotypy HLA-DQ2 a HLA-DQ8 a enteropatií. Nejznámějším projevem CS je enteropatie, vedoucí k malabsorpci živin, která, trvá-li dostatečně dlouho, způsobuje výraznou malnutrici. CS je jedním z nejčastějších geneticky indukovaných chronických onemocnění na celém světě.

Epidemiologie

Během posledních 15 let se pohled na CS dramaticky změnil, což bylo způsobeno zavedením nových sérologických testů s vysokou specificitou i senzitivitou – protilátky proti endomyzium (EMA) a protilátky proti tkáňové transglutamináze (anti-TG2). Prevalence se dříve udávala 1 : 1 000 až 1 : 3 000, v současné době je 1 : 100 až 1 : 300, což je více než 12krát tolik při srovnání výskytu, který byl hodnocen na podkladě klinických příznaků a starších screeningových dat, se současnými údaji. Odhad prevalence v ČR je 1 : 200 až 1 : 250, tj. cca 40 000 až 50 000 nemocných CS v celkové populaci. Evidováno je však pouhých 10 % [1].

Soudí se, že prevalence CS v posledních letech v Evropě a USA narůstá stejně jako přibývá ostatních autoimunitních onemocnění, možná v důsledku snížené bakteriální expozice v prvních letech života (hygienická hypotéza) [2,3].

Bylo prokázáno, že CS je jedním z nejčastějších celoživotních onemocnění, postihujícím přibližně 1 % populace v Evropě a ostatních zemích s obyvatelstvem většinou evropského původu, jako je USA, Argentina, Brazílie a Austrálie. Prevalence CS byla zjišťována v Latinské Americe, severní Africe, Blízkém i Dálném východě a severozápadní Indii. Prevalence ve všech těchto lokalitách se nijak významně nelišila. CS je však častější u geneticky izolovaných populací, jako je populace arabsko-berberského původu – Saharawi (5,6 %) v severní Africe. CS je naopak velmi vzácná u Afričanů, Číňanů nebo Japonců, u kterých je velmi nízká prevalence haplotypů HLA-DQ2 a HLA-DQ8. CS se vyskytuje v jakémkoliv věku a většina studií uvádí převahu děvčat v poměru 1,5 : 1 až 3 : 1.

Patogeneze

CS je autoimunitní onemocnění, u nějž byl enzym tkáňová transglutamináza (TG2) identifikován jako autoantigen, proti kterému je namířena abnormální imunitní reakce. Gluten je jediný hlavní zevní faktor, spouštějící CS, která má úzkou a vysoce specifickou vazbu na HLA haplotypy DQ2 a DQ8.

Zásadní roli v kontrole imunitní odpovědi vnímavého jedince na gliadin mají CD4⁺ T-lymfocyty v lamina propria aktivované za přítomnosti glutenu subepiteliálními buňkami prezentujícími antigen, nesoucími molekuly HLA-DQ2 kódované alelami (DQA1*0501 a DQB1*02) a výjimečně HLA-DQ8 (DQA1*0301 a DQB1*0302). Tyto T-lymfocyty (přítomné výhradně v jejunálních biopsiích pacientů s CS a nikoliv u zdravých kontrol) identifikují peptidy glutenu deamidované tkáňovou transglutaminázou jako antigen a spouštějí kaskádu imunopatologických reakcí vedoucích k lézi střevní sliznice. Toto selhání orální tolerance je provázáno řadou odchylek v kvantitativním i kvalitativním zastoupení imunokompetentních buněk včetně jejich mediátorů, jak ve střevní sliznici, tak v krvi pacientů s CS. Detailní mechanismus těchto dílčích změn, na jejichž konci je atrofická jejunální sliznice, není však stále zcela objasněn [4,5].

Patologie

Přítomnost glutenu ve stravě u vnímavého jedince vede k postupnému rozvoji morfolo- gické léze střevní sliznice. Ta se vyvíjí od nepatrných odchylek v zastoupení počtu imuno- kompetentních buněk ve střevním epitelu a v lamina propria přes mírné změny architekto- niky sliznice tenkého střeva až k závažné lézi – atrofii střevních klků (obrázek 1 v příloze).

Těžká léze střevní sliznice je charakterizována snížením až vymizením klků jejunální sliznice (parciální až totální atrofii), provázeným prodloužením krypt, v nichž je zvýšený počet mitóz. Enterocyty jsou snižené, kubického tvaru s jádry nepravidelně uspořádanými, jen na dně krypt bývá zachován jejich cylindrický tvar. Do destruktivních změn je začle- něn i kartáčový lem enterocytů – následně se aktivity zde přítomných enzymů snižují, popř. mizí (laktáza). Histologické změny jsou hodnoceny podle Marshovy klasifikace, nověji podle Oberhuberovy modifikace (tabulka 11) [6,7]. Mezi epiteliálními buňkami je zvýšený počet intraepiteliálních lymfocytů (IEL) – jde z 90 % o CD8⁺ T-lymfocyty a v méně než 10 % o CD4⁺ T-lymfocyty. Stoupá zde absolutní počet T-lymfocytů nesoucích charakteristiky γ/δ . V lamina propria jsou zmnožené lymfocyty B i T, plazmocytů s IgA, IgG, IgM, buňky obsahující IgE, žírné buňky, eozinofilní, bazofilní leukocyty a další.

Při vyloučení glutenu ze stravy se sliznice obnovuje a po dlouhodobé dietě klky dosa- hují původní výšky – tj. jejich poměr k hloubce krypt je 4 : 1. Obnovuje se aktivita enzymů kartáčového lemu enterocytů, jen laktáza v některých případech nedosahuje plné aktivity, zvláště při vrcholcích klků. V epitelu klesá počet IEL, podíl γ/δ T-lymfocytů zůstává však zvýšen i při jinak zhojené sliznici. V lamina propria je menší počet buněk než ve floridním stadiu. Popsaný morfolo- gický obraz je pro CS charakteristický, ale není patognomický. Může být způsoben i jinými onemocněními – např. závažnými potravinovými alergiemi, nejčastěji na bílkovinu kravského mléka, dále virovými, bakteriálními a parazitárními in-

Tabulka 11: Modifikovaná klasifikace histologických nálezů u celiakie [7]

Typ dle Marsha	IEL/100 enterocytů v jejunu	IEL/100 enterocytů v duodenu	Hyperplazie krypt	Klky
0	< 40	< 30	normální	normální
1	> 40	> 30	normální	normální
2	> 40	> 30	zvýšená	normální
3a	> 40	> 30	zvýšená	mírná atrofie
3b	> 40	> 30	zvýšená	zřetelná atrofie
3c	> 40	> 30	zvýšená	úplná atrofie

Typ 0 neboli preinfiltrativní stadium (normální nález)

Typ 1 neboli infiltrativní léze (zvýšený počet intraepiteliálních lymfocytů)

Typ 2 neboli hyperplastická léze (typ 1 + hyperplastické krypty)

Typ 3 neboli destruktivní léze (3a – mírná atrofie, 3b – zřetelná atrofie, 3c – úplná atrofie)

fekcemi nebo některými imunodeficitními stavy. Více specifický pro CS je nález zvýšeného počtu γ/δ -lymfocytů, ale zdaleka ne s absolutní specificitou a senzitivitou. V poslední době se udává, že diagnostickou hodnotu biopsie zvyšuje nález anti-TG2-IgA depozit ve sliznici, svědčící pro celiakii.

Genetika

Existuje silná asociace CS s určitým typem HLA antigenů II. třídy. HLA-DQ2 je nalézán u 90–95 % pacientů s CS a 5 % zbývajících pacientů má HLA-DQ8 [8]. HLA-DQ2 je však přítomen v populaci ve 20–30 %, ale jen přibližně u jednoho procenta se rozvine CS. Tato skutečnost napovídá o existenci dalších non-HLA genů nebo faktorů nutných k rozvoji CS. Z výše uvedeného vyplývá, že stanovení HLA samo o sobě je nevhodný screeningový test pro vyhledávání pacientů s CS, používá se pouze u některých diagnosticky nejasných pacientů nebo k vyloučení osob z podezření na možnou CS. Přínosná je negativní prediktivní hodnota vyšetření; pokud nejsou prokázány HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8, je diagnóza CS vysoce nepravděpodobná, protože jen asi 2 % pacientů s CS nemá DQ2 nebo DQ8. Genetické riziko vzniku CS v populaci je 1 %, u jedinců s prokázaným DQ2 nebo DQ8 2–3 %, u příbuzných prvního stupně bez vyšetření HLA 10–15 %, u příbuzných prvního stupně s prokázaným DQ2 nebo DQ8 20–30 %. Byla nalezena konkordance u 70–80 % jednovaječných dvojčat, u 20 % dvojvaječných dvojčat a u 30–40 % HLA identických sourozenců.

Za nejrizikovější jedince pro možný rozvoj CS jsou považováni homozygoti DRB1*0301 / DQA1*0501 / DQB1*0201 a heterozygoti DRB1*0301,*0701 / DQA1*0501,*0201 / DQB1*0201,*0202. Jejich zvýšená vnímavost je vysvětlována efektem genové dávky alely DQB1*02. Tito jedinci také mají největší počet postižených příbuzných. Většina (80–98 %) jedinců s CS má v homozygotní nebo heterozygotní kombinaci haplotyp DQA1*0501 / DQB1*0201, popřípadě DQA1*0501 / DQB1*0202.

U českých dětí s CS je haplotyp HLA-DQ2 přítomen v 92,2 %, nejvyšší frekvenci (63 %) má haplotyp DRB1*0301 / DQA1*0501 / DQB1*0201, nejčastější heterozygotní kombinace haplotypů je DRB1*0301,*0701 / DQA1*0501,*0201 / DQB1*0201,*0202, heterozygotní asociace DRB1*0701,*11 / DQA1*0201,*0501 / DQB1*0202,*0301 je v tomto souboru v 21 % [9].

Odhaduje se, že HLA antigeny II. třídy jsou odpovědné za cca 40 % vnímavosti k CS, zatímco zbytek, 60 % genetické vnímavosti, je výsledkem neznámého počtu non-HLA genů, z nichž každý může přispívat ke vzniku onemocnění. Další studie ukazují, že non-HLA asociované geny v oblasti chromosomu 5q31–33, 11q a chromosomu 19 hrají také roli ve vnímavosti k CS.

Klinická manifestace

Klinické projevy onemocnění se v posledních dvou desetiletích podstatně změnily a jsou mnohem rozmanitější, než bylo původně uváděno. CS je velmi variabilní ve svých

projevech i v jejich intenzitě. Odhaduje se, že pouze 1 ze 3 až 1 ze 7 dospělých pacientů s CS je symptomatický. Hovoříme o fenoménu ledovce (schéma 1 v barevné příloze). Diagnostika proto může dlouho unikat zejména u dospělých pacientů. Ve stejném období byl pozorován také časový posun v začátku projevů onemocnění, které se častěji začalo manifestovat později, než tomu bylo dříve. Tato skutečnost se vysvětluje prodlouženou dobou kojení, pozdějším zaváděním lepku do jídelníčku a menším množstvím lepku, které děti konzumují. Vliv ale mohou mít také další, dosud nepoznané faktory. V současné době se rozeznává několik forem CS [10].

Gastrointestinální manifestace (klasická forma onemocnění)

Symptomatologie CS se podstatně liší podle stáří pacienta. „Klasické projevy“ jsou u dětí pozorovány hlavně ve věku přibližně 7–24 měsíců, kdy převládají střevní symptomy. Dítě přestane prospívat, nápadně bývá velké, vzduchaté břicho a objemné, zapáchající stolice 1–3× denně. Klinický obraz doplňuje hypotrofické kosterní svalstvo a svalová hypotonie. Přítomny mohou být hypoproteinemické edémy. Takové projevy má asi 80 % pacientů tohoto věku. Zvracení je pozorováno podstatně méně často. Ke klinickému obrazu patří také psychické změny, kdy dítě je nápadně smutné, bez zájmu o okolí (obrázek 2). Někdy se stav může náhle zhoršit s množstvím průjemových stolic a s dehydratací. Hovoříme potom o **celiakální krizi**, která vyžaduje energickou rehydratační léčbu. Je však třeba mít na paměti, že někdy je zvětšené břicho jediným příznakem CS. U některých pacientů mohou zcela chybět objemné stolice a v popředí potíží je naopak **zácpa** provázená celkovou hypotonií. Velké břicho může potom budit podezření na vrozenou střevní aganglionózu (Hirschsprungovu nemoc). V diferenciálně diagnostické rozbíhavosti v takové situaci pomáhá anamnéza. Z výše uvedeného vyplývá důležité doporučení, že každé neprospívající dítě bez ohledu na charakter stolic musí být vyšetřeno s přihlédnutím k možné CS.

Děti s pozdním začátkem onemocnění od předškolního věku do dospělosti mohou mít průjemy, které jsou však ve svých projevech méně časté a více variabilní nebo intermitentní, trpí břišním dyskomfortem, bolestmi břicha, nadýmáním, nauzeou, ale i zácpou

Tabulka 12: Symptomy celiakie u dětí a adolescentů

Anémie	Průjem
Anorexie	Malá postava
Ztráta hmotnosti	Zvýšené jaterní enzymy
Velké břicho	Chronická únava
Bolest břicha	Neprospívání
Zvracení	Zácpa
Nadýmání	Dráždivost

a úbytkem na hmotnosti. U školních dětí s neléčenou CS ubývá střevní symptomatologie, která často i zcela chybí. Děti však špatně rostou, a proto je především malý růst u školních dětí podezřelý z CS. Děti mají zcela vymizelý podkožní tuk a ve stoji při pohledu z boku bývá patrné nevelké vyklenutí břicha jako neklamná známka distenze střevních kliček. V laboratorním vyšetření je častá hypochromní anémie. Tato dramatická změna v klinickém obraze ve srovnání mezi nemocným batoletem a školním dítětem vedla dříve ke zcela chybnému tvrzení, že CS je onemocnění malých dětí, ze kterého se vyroste. Dítě sice často „vyroste“ z průjmových stolic, ale že neroste tělesně, okolí již uniká. Ve většině zemí se v současné době projevy onemocnění začínají objevovat nikoliv u kojenců a batolat, ale až u předškolních, školních dětí a dokonce v adolescenci a dospělosti (tabulka 12, obrázky 3 a 4 v barevné příloze).

Mimostřevní manifestace („atypická forma onemocnění“)

Možnost použití nových sérologických testů a aktivní vyhledávání pacientů umožnily diagnostikovat CS s projevy jinými než „klasickými“. CS s mimostřevními projevy byla nazývána jako „atypická“. Vzhledem k tomu, že tyto klinické formy CS jsou však stejně časté jako onemocnění s gastrointestinální symptomatologií, nelze tuto CS považovat za „atypickou“ a tento termín není vhodné dále používat. Mimostřevní manifestace CS typicky postihuje orgány bohaté na tkáňovou transglutaminázu, jako jsou např. kůže, játra a mozek.

Kostní a svalové projevy. Mezi dětmi vyšetřovanými pro malý růst je nalézáno asi 10 % dětí s CS, **proto u každého dítěte s malým růstem musí být vyloučena CS.** Jediným projevem CS může být také metabolická osteopatie (osteoporóza, malacie, patologické fraktury, defekty zubní skloviny, artritidy a myopatie). Bylo nalezeno významné snížení kostní denzity (BMD) u neléčených dospělých pacientů s celiakií. U dospělých pacientů, kteří dodržovali bezlepkovou dietu několik let, se přesto BMD kompletně nenormalizovala. Na druhé straně existují studie prokazující normální kostní mineralizaci u dětí dodržujících bezlepkovou dietu [11].

Kožní a slizniční projevy. Z kožních projevů CS je nejznámější dermatitis herpetiformis Dühring. Jde o velmi svědivé kožní papulopustulózní eflorescence na extenzorových stranách končetin, na zádech a hýždích. U dětí se onemocnění jen zřídka objevuje před druhým rokem života, častěji až po pátém roce. Onemocnění je často zaměňováno za atopický ekzém u dětí, i když lokalizace kožních změn a jejich charakter jsou jiné. U 80–90 % pacientů s tímto onemocněním histologické vyšetření sliznice tenkého střeva prokazuje změny charakteristické pro CS, většinou však nejsou příliš vyjádřené. Diagnóza herpetiformní dermatitidy vyplývá z nálezu na kůži a přítomnosti depozit granulárního IgA v kožních papilách, obsahujícího protilátky proti tkáňové transglutamináze typu 3 (TG3) Klinické projevy malabsorpčního syndromu jsou popisovány jen asi u 15 % dětí s herpetiformní dermatitidou. Výjimkou jsou děti, u kterých byla diagnostikována CS na

základě malabsorpční symptomatologie a projevy dermatitidy se objevily až později. Jak změny na sliznici tenkého střeva, tak kožní eflorescence dobře reagují na bezlepkovou dietu, část pacientů však musí k léčení kožních změn užívat ještě sulfony, někdy jen na přechodnou dobu.

Ke kožním a slizničním projevům CS patří též alopecie, vitiligo, aftózní stomatitidy a vaskulitidy.

Hematologické projevy. Jediným příznakem CS může být např. na léčbu nereagující hypochromní anémie z nedostatečné resorpce železa, popřípadě anémie z nedostatku vitamínu B₁₂. Mezi dětmi s nevysvětlenou hypochromní anémií bylo nalezeno 6–12 % pacientů s CS.

Projevy v oblasti reprodukce. U žen bývají častější gynekologické poruchy, jako jsou pozdní menarche, amenorea, spontánní potraty nebo stavy těžkého vyčerpání po porodu s projevy řady výše uvedených symptomů [12]. Infertilita způsobená nerozpoznanou celiakií je udávána do 3 %. Existují údaje o tom, že pacientky s neléčenou CS rodí děti s nižší porodní hmotností a kratší dobu kojení. Infertilita spojená s celiakií byla zjištěna i u mužů.

Neurologické projevy. U neléčené CS byla pozorována epilepsie s mozkovými kalcifikacemi, mozečková ataxie a periferní neuropatie [13]. Psychické poruchy u pacientů s CS jsou poměrně časté, popisují se depresivní stavy, včetně endogenních depresí s těžkým průběhem a suicidálními tendencemi. Význam se přikládá nízké úrovni monoaminového metabolismu v centrálním nervovém systému. Některé peptidy (exorfíny) vzniklé štěpením lepků a kaseinu digestivními proteinázami mají opiátovou aktivitu a předpokládá se jejich význam v patogenezi některých forem idiopatické schizofrenie. U nejasných případů endogenní deprese a idiopatické schizofrenie je proto vhodné vyloučit CS.

Jiné projevy. CS se může projevovat zvýšenými hodnotami aminotransferáz; není pochyb, že játra mohou být cílem toxicity glutenu. Izolované zvýšení hodnot aminotransferáz může být projevem jinak asymptomatické CS. Přibližně 4 % pacientů s „kryptogenní hepatitidou“ mají jinak se neprojevující CS, a sérologické vyšetření s ohledem na CS je proto u těchto pacientů nutné. Z poslední doby jsou zprávy o závažných jaterních onemocněních, jejichž progresse byla zastavena bezlepkovou dietou.

CS se může projevovat únavovým syndromem a též nevysvětlitelným úbytkem na tělesné hmotnosti. CS byla nalezena u 4,5 % pacientů s dráždivým tračníkem (viz tabulku 12).

„Tichá celiakie“

Další formou CS je „tichá CS“, která nemá klinické projevy nebo jsou tak nevýrazné, že si je dotyčný neuvědomuje. Pacient má však v séru pozitivní protilátky specifické pro celiakii a na sliznici tenkého střeva lézi. Nejčastěji bývá tato forma CS diagnostikována mezi příbuznými pacienta. Při terapii bezlepkovou dietou se někteří pacienti cítí lépe, protože vymizí nevýrazné symptomy, které sami nepovažovali za nemoc.

Latentní celiakie

Latentní CS se vyskytuje u osob, které mají HLA kompatibilní s CS a které měly v minulosti diagnostikovánu CS s charakteristickým nálezem na sliznici, jenž ustoupil po bezlepkové dietě. V dalším průběhu konzumují dlouhodobě stravu s lepkem, mohou a nemusí mít symptomy, a mohou a nemusí mít prokazatelné protilátky specifické pro celiakii.

V imunohistochemickém vyšetření je nález zvýšeného počtu γ/δ intraepiteliálních T-lymfocytů. V těchto případech může jít o odběr normální sliznice při ložiskovém poškození tenkého střeva u některých nemocných v časně fázi CS. Je také známo, že někteří pacienti po léčbě bezlepkovou dietou tolerují přechodně potravu s lepkem, než se znovu vytvoří zánětlivé změny sliznice tenkého střeva charakteristické pro CS. Toto období může trvat šest i více let. Proto tyto pacienti mají být dlouhodobě sledováni.

Potenciální celiakie

Jedinci s potenciální CS dlouhodobě konzumují lepek, mají pozitivní protilátky specifické pro celiakii, s celiakií kompatibilní HLA haplotypy, ale nemají histologický nález na sliznici tenkého střeva. Pacient může a nemusí mít klinické symptomy a může a nemusí se u něj později vyvinout na lepku závislá enteropatie. V imunohistochemickém vyšetření bývá nález zvýšeného počtu γ/δ intraepiteliálních T-lymfocytů. Tito jedinci jsou nalézáni nejčastěji mezi příbuznými pacientů s CS. Teprve po dlouhodobém příjmu lepku ve stravě nebo po jeho velkém množství nebo po přídatných patogenetických faktorech, jako jsou např. gastrointestinální infekce, se CS může plně rozvinout.

Počet pacientů s potenciální CS v poslední době narůstá v důsledku větší pozornosti, která je CS věnována, a zásluhou screeningu CS v „rizikových skupinách“ (tabulka 13).

Tabulka 13: Onemocnění sdružená s celiakií a „rizikové skupiny“, u nichž je třeba provádět cílený screening celiakie

Rekurentní aftózní stomatitida	Autoimunitní thyreoiditida
Hypoplazie zubní skloviny	Deprese
Dermatitis herpetiformis	Deficit IgA
Zlomeniny, osteoporóza	IgA nefropatie
Alopecie	Downův syndrom
Ataxie	Turnerův syndrom
Polyneuropatie	Williamsův syndrom
Neplodnost, amenorea, opožděná puberta	Diabetes mellitus 1. typu
Křeče	Příbuzní prvního stupně
Juvenilní chronická artritida	Alergologická vyšetření
Autoimunitní hepatitida	Idiopatická trombocytopenická purpura

Většina dětí s potenciální CS zůstává zdravá, v jedné studii po 3 letech s normální stravou s lepkem se vytvořila atrofie klků u 33 % z nich. Parametrem, který může pomoci identifikovat jedince s větším rizikem rozvoje atrofie sliznice, je průkaz intestinálních depozit anti-TG2-IgA – viz dále [14]. Větší znalosti o přirozeném vývoji pacientů s potenciální CS může přinést jen dlouhodobé sledování této skupiny.

Maligní onemocnění a refrakterní celiakie

Výskyt maligního nádoru u dospělých pacientů s CS je odhadován na 13 %. Maligní lymfom (T-lymfom sdružený s enteritidou, enteritis associated T-cell lymphoma, EATCL) je nejvýznamnější komplikací CS a tvoří polovinu všech malignit komplikujících CS [15]. Pacienti s CS mají cca 17krát vyšší riziko vzniku nonhodgkinského lymfomu než ostatní populace. Celková asociace všech nonhodgkinských lymfomů s CS je však méně častá, než se dříve myslelo (relativní riziko je < 10). U pacientů nově diagnostikovaných ve věku nad 50 let je pravděpodobnost lymfomu cca 10 %, nad 60 let 23 %.

Při vzniku T-lymfomu sdruženého s enteropatií hrají významnou roli intraepiteliální lymfocyty (IEL), které jsou ve větším množství nalézány při CS i EATCL. Dlouhodobá antigenní stimulace gliadinem, respektive jeho peptidy, vyvolává intraepiteliální lymfocytózu s možným rozvojem nízkomaligního a později vysokomaligního lymfomu.

Asi 13 % pacientů s adenokarcinomem tenkého střeva má nerozpoznanou CS, riziko je 30krát vyšší v porovnání s ostatní populací [16]. U adenokarcinomu hltnu a jícnu je 2–4krát vyšší riziko u pacientů s CS, které se vykládá nedostatkem vitamínu A u neléčených pacientů.

U **refrakterní CS** pravidelně jde o dospělé pacienty s typickou symptomatologií CS s dlouhodobým průběhem, s pozitivním sérologickým a histologickým nálezem, kteří nereagují nebo přestali reagovat na bezlepkovou dietu. Podobně jako u **ulcerózní ileojejunitidy** je nalézán stejný imunofenotyp IEL jako u EATCL. Z tohoto důvodu se proto hovoří o „kryptogenním T-lymfomu“. Ve všech případech je potom nutná chemoterapie. U každého pacienta, který nereaguje na bezlepkovou dietu, je však třeba nejdříve vyloučit její porušování.

Přidružená onemocnění

S CS se sdružují především autoimunitní onemocnění. Výskyt CS u autoimunitních onemocnění je 10–30krát vyšší než v běžné populaci [17]. CS je často asymptomatická nebo jsou její příznaky překryty symptomatologií druhého onemocnění. Je to především diabetes mellitus 1. typu (3–12 %), autoimunitní thyroditida (až 7 %), autoimunitní hepatitida (12–13 %). Riziko vzniku autoimunitního onemocnění se zdá být přímo úměrné době, po kterou byl lepek podáván. S CS se sdružují i jiná onemocnění, nejčastěji je to deficit sérového IgA (2–8 %; 3 % všech pacientů s celiakií má deficit IgA a 9 % všech pacientů s deficitem IgA má CS, tj. 10krát častěji v porovnání s ostatní populací), Downův

syndrom (5–12 %), Turnerův syndrom (2–5 %), Williamsův syndrom (až 9 %). Není však doloženo, že mají častěji CS pacienti s autismem, a není proto žádný důvod je na přítomnost CS rutinně testovat.

Diagnostika

Je důležité diagnostikovat CS u dětí se zřetelnou gastrointestinální symptomatologií, ale i u dětí s méně podezřelým klinickým obrazem, protože onemocnění může mít negativní důsledky na zdraví. Na možnou CS by měli být vyšetřeni všichni jedinci se symptomy uvedenými v tabulce 12. Je dobře doloženo, že prevalence CS je vyšší u příbuzných prvního stupně pacientů s CS a také u onemocnění uvedených v tabulce 13. Rovněž tito jedinci a pacienti by měli být proto vyšetřeni.

V současné době je diagnóza CS založena na dvou základních kritériích – enteropatii (nález atrofie klků, hyperplazie krypt a zvýšený počet intraepiteliálních lymfocytů v době, kdy pacient konzumuje stravu obsahující lepek) a úplné klinické remisi onemocnění při bezlepkové dietě. Nález protilátek specifických pro CS v době diagnózy a jejich vymizení při dietě potom k diagnóze významnou měrou přispívá. Nová doporučení ESPGHAN poprvé uvádějí možnost neprovedení biopsie u specifické skupiny pacientů – viz dále.

Protilátky

Stanovení protilátek specifických pro CS je v současné době nejspecifičtější metodou k vyhledávání pacientů s CS. Všechna ostatní vyšetření včetně biochemických, hematologických, radiodiagnostických a zobrazovacích mohou poskytnout patologické nálezy, ale jejich specifita je nízká, neboť podobné odchylky mohou provázet i jiná onemocnění při malabsorpčním syndromu.

CS je charakterizována vysoce specifickými autoprotiilátkami, které jsou namířeny proti společnému autoantigenu TG2 (protilátky proti lidské tkáňové transglutamináze), a protilátkami proti deamidovanému gliadinu (DGP). Endomyziální protilátky (EMA) jsou namířeny proti extracelulární TG2. S výjimkou protilátek proti DGP jsou tyto protilátky typicky určovány v třídě IgA. U IgA-deficientních jedinců s CS mohou být stejné protilátky určovány v třídě IgG.

Protilátky proti TG2 se vážou na pacientovu vlastní TG2 exprimovanou v tenkém střevě nebo v jiných tkáních, jako jsou játra, svaly, centrální nervový systém a kůže. Výskyt protilátek specifických pro CS v krvi nebo v tkáních může předcházet vývoji strukturálních abnormit v tenkém střevě.

Protilátky specifické pro CS nemusejí být přítomny v krvi u všech pacientů s CS, ale mohou být přítomny v tkáni tenkého střeva nebo jiných tkáních. Negativní protilátky v krvi mohou být také u pacientů, kteří omezili příjem glutenu ve stravě, nebo u pacientů léčených imunosupresivy.

V současné době je za nejlepší sérologické vyšetření k vyhledávání CS považováno stanovení protilátek proti rekombinantní humánní tkáňové transglutamináze v třídě IgA (anti-TG2). Vyšetření má vysokou senzitivitu (94 %) a specificitu (99 %) k CS a je prováděno metodou ELISA, která je obecně dostupná. Výsledky jsou v numerické formě [18].

Stanovení koncentrace IgA je nedílnou součástí vyšetření. U jedinců s nízkou koncentrací celkového IgA (IgA < 0,2 g/l) mohou být stejné protilátky určovány v třídě IgG. Hodnoty protilátek anti-TG2 korelují s histologickým nálezem na sliznici, u pacientů s vysokou hodnotou jsou nalézány závažnější histologické změny.

Stanovení anti-TG2 protilátek může být provedeno z krve také **rychlými testy – rapid tests kits (point of contact tests – POC tests)**. Nevýhodou těchto vyšetření je pouze semikvantitativní stanovení protilátek. Tyto testy mohou být použity pro iniciální vyšetření v ordinaci praktického lékaře, nemají nahradit vyšetření v laboratoři a také konečná diagnóza CS nemůže být na tomto vyšetření založena. Pozitivita protilátek anti-TG2 a EMA je spojena s vysokou pravděpodobností CS u dětí a adolescentů. Nízké titry anti-TG2 protilátek však byly nalezeny u řady onemocnění bez vztahu k celiakii, jako jsou autoimunitní onemocnění, infekce, tumory, poškození myokardu, jaterní onemocnění a psoriáza. Tato falešná pozitivita nebyla nalezena u protilátek proti endomyzium, což vysvětluje jejich vyšší spolehlivost pro diagnózu CS. Anti-TG2 protilátky mohou být stanoveny také ve slinách, nicméně nebylo dosaženo dostatečné senzitivity a specificity. Neexistuje také vhodná metoda ke stanovení těchto protilátek ve stolici.

K vyšetření **protilátek proti endomyzium (EMA)** je použita imunofluorescenční metoda. Nález je hodnocen mikroskopicky na tkáňových řezech z opičích jícňů. Metoda vyžaduje zkušenost v hodnocení, a může být proto zatížena i určitými rozdíly ve výsledcích mezi jednotlivými vyšetřujícími (obrázek 5). Specificita vyšetření je 98–100 % (senzitivita 89 %) a je považováno za referenční standard pro detekci protilátek specifických pro CS. Výsledky jsou hodnoceny jako pozitivní nebo negativní nález.

Protilátky proti deamidovanému gliadinu (anti-DGP) jsou podstatně přínosnější než protilátky proti nativnímu gliadinu, které byly v minulosti jedinými vyšetřovanými protilátkami u pacientů s CS. Protilátky proti deamidovanému gliadinu (DGP-IgA) mají senzitivitu 80,7–95,1 % a specificitu 86,3–93,1 %. Protilátky DGP-IgG mají senzitivitu 80,1–98,6 % a specificitu 86–96,9 % [19].

Výtěžnost stanovení anti-DGP je podstatně menší v porovnání s anti-TG2 nebo EMA. Jejich diagnostickou roli je však třeba v budoucnu určit u dětí ve věkové kategorii 2–3 let, u kterých mají protilátky anti-TG nižší senzitivitu. Budoucí studie rovněž ukážou, zda relativně vysoká specificita protilátek DPG-IgG bude užitečná ve vyhledávání CS u pacientů s deficitem IgA.

Protilátky proti nativnímu gliadinu (AGA) byly nalezeny nejen u CS, ale i u různých onemocnění se střevním zánětem a poškozením, jako např. u potravinové alergie a Crohnovy nemoci. Tyto protilátky jsou nalézány i u zdravých jedinců, kteří nemají HLA

typické pro CS. Jejich senzitivita se pohybuje v rozmezí 30–100 % a z těchto důvodů nejsou vhodné pro klinickou praxi [20]. AGA-IgA senzitivita byla 60,9–96,0 %, specifická 79,4–93,8 %, AGA-IgG senzitivita byla 73,9–88 % specifická 26,3–73,9% [19].

Několik studií ukázalo nižší diagnostickou přesnost AGA-IgA a AGA-IgG ve srovnání s protilátkami anti-TG2 a EMA a z těchto důvodů **nejsou AGA doporučovány pro diagnostiku CS** [21]. AGA nejsou doporučovány ani u dětí do 2 let, u nichž se tradičně informace o jejich lepších výsledcích v této věkové skupině v porovnání s EMA a anti-TG2. V recentní srovnávací studii se EMA a anti-TG2 ukázaly jako lepší [22].

Pro hodnocení výsledků protilátek je třeba vzít v úvahu hodnotu celkového IgA v séru, věk pacienta, množství konzumovaného lepku a terapii imunosupresivními léky. Je-li expozice lepku příliš krátká nebo byl lepek ze stravy vyloučen na delší dobu (několik týdnů až let), nejsou negativní výsledky spolehlivé (viz obr. 5 barevné přílohy).

Vyšetření HLA

Stanovení HLA-DQ2 a HLA-DQ8 je užitečným vyšetřením k vyloučení CS nebo ke zjištění, že diagnóza CS je nepravděpodobná při nepřítomnosti obou markerů. Vyšetření by mělo být provedeno rovněž u nejistých diagnóz. U pacientů, u kterých je silné klinické podezření na CS, vysoká pozitivita specifických protilátek pro CS, a biopsie proto nebude provedena, je doporučeno vyšetřit HLA k posílení diagnózy [24]. Skutečný význam stanovení HLA v této situaci však ukáže budoucnost.

Vyšetření HLA může být doporučeno asymptomatickým jedincům s asociovanými onemocněními a příbuzným prvního stupně pacientů s CS. HLA má své místo ve screeningu „za pacientem“ u osob, které patří k rizikovým skupinám pro CS (viz tabulku 13). Negativní výsledek HLA činí CS vysoce nepravděpodobnou, a není proto nutné provádět další testování protilátek u dětí. Riziko, že jedinec s negativním nálezem HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8 má CS, je extrémně malé. Proto hlavní úloha HLA typizace spočívá ve vyloučení CS nebo poskytnutí informace o její budoucí nepravděpodobnosti.

Biopsie a histologie

Je známo, že u CS může být přítomno celé spektrum histologických změn od normálního nálezu až po těžkou atrofii. Podle Marshe slizniční léze vykazují infiltrativní, hyperplastické a atrofické změny. Patologický nález má vždy uvádět orientaci vzorku, popis klků, zda jsou normální nebo stupeň jejich atrofie, popis krypt, poměr klky/krypty a počet intraepiteliálních lymfocytů (IEL). Počet IEL > 40/100 epiteliálních buněk svědčí pro infiltrativní lézi. Tyto změny však nejsou patognomické pro CS a většina z nich může být nalezena u jiných onemocnění, jako je hypersenzitivita na bílkovinu kravského mléka nebo sojovou bílkovinu, neřešitelné průjemové onemocnění kojenců (intractable diarrhea), závažné infekce *Giardia lamblia*, imunodeficity, tropická sprue a bakteriální přerůstání. Histologické změny mají být proto vždy hodnoceny v kontextu klinických a sérologických

vyšetření a množství lepku ve stravě. Vysoké hodnoty protilátek anti-TG2 v séru korelují s více závažnými histologickými změnami na sliznici.

Existují jedinci často patřící do rizikových skupin, kteří mají infiltrativní změny nebo dokonce normální nález a pozitivní protilátky. V současné době je málo informací o jejich přirozeném dalším vývoji a nutnosti bezlepkové diety.

V případě mírných histologických změn (žádná atrofie klků – Marsh 1) má histologický nález jen velmi nízkou specifitu pro CS. Pouze asi 10 % pacientů s infiltrativními změnami má CS. Pozitivní nález protilátek zvyšuje pravděpodobnost CS, ale v těchto situacích je senzitivita protilátek podstatně menší. Imunohistochemické vyšetření může zvýšit specifitu vyšetření – vyšší počet γ/δ T-lymfocytů (nebo poměr γ/δ CD3) ve sliznici s nálezem Marsh 1 až Marsh 2 zvyšuje pravděpodobnost CS stejně jako zvýšený počet IEL ve vrcholcích klků. Přítomnost anti-TG2-IgA depozit ve sliznici se zdá být specifická pro CS a předurčuje vývoj závažnějších histologických změn [23].

Provedení biopsie. Biopsie získaná sací kapslí má lepší kvalitu vzorku ve srovnání se vzorky získanými při gastroduodenoskopii. Sací biopsii se vzorek odebírá z první kličky jejunu. U malých dětí je výkon ambulantní, jen s nevelkou premedikací (obrázek 6).

S rozšířením dostupnosti horní endoskopie u dětí je však toto vyšetření stále více využíváno i k diagnostice CS. Má několik výhod – kratší dobu výkonu, nepřítomnost radiace, možnost získat více vzorků a tak posoudit možnost fokálních lézí sliznice. U menších dětí je však nutná analgosedace nebo celková anestezie. Bioptické vzorky se doporučuje odebrat ve 2.–3. části duodena (minimálně 4 vzorky) a 1 vzorek z bulbu duodena, neboť histologické změny mohou být přítomny pouze v bulbu duodena. Endoskopie umožňuje také případnou diferenciální diagnostiku jiných možných onemocnění.

U pacienta, u kterého byla řádně diagnostikována CS, není nutné provádět další biopsii u bezlepkové diety. Vymizení symptomů (pokud byly přítomny) a normalizace nálezu protilátek jsou dostatečnou podporou pro diagnózu. Pokud pacient nereaguje na bezlepkovou dietu, je především třeba vyloučit špatnou compliance k bezlepkové dietě nebo její neúmyslné porušování. Po vyloučení těchto situací je potřeba provést další vyšetření včetně nové biopsie.

Expoziční test lepkem

Zátěžový test je prováděn při jakýchkoliv pochybnostech o původní diagnóze CS. Věk do dvou let, ve kterém byla stanovena diagnóza CS, není v současné době důvodem pro provedení expozičního testu, s tou výjimkou, že diagnóza byla stanovena bez průkazu positivity specifických protilátek pro CS (anti-TG2 a EMA). Expoziční test se nemá provádět u dětí do 5 let a u pacientů v pubertálním růstovém spurtu. Expoziční test je nutné provádět vždy pod kontrolou pediatrického gastroenterologa. Před zahájením expozičního testu by měl být znám výsledek HLA typizace a histologické vyšetření sliznice duodena. Při expozičním testu musí být zajištěn dostatečný příjem lepku ve stravě (přibližně

15 g/den). Během testu musejí být sledovány hodnoty protilátek anti-TG2-IgA nebo anti-TG2-IgG u IgA-deficientních pacientů. Expoziční test je pozitivní a diagnóza CS je potvrzena, pokud se protilátky během expozičního testu stanou pozitivními a je pozorován klinický nebo histologický relaps onemocnění. V případě přetrvávající negativity protilátek a nepřítomnosti symptomů je možno považovat test za dokončený po dvouletém trvání. Sledování by však mělo být delší, protože relaps onemocnění je možný i po delším čase, v horizontu až několika let. Podle nových doporučení ESPGHAN může být upuštěno od biopsie, pokud má symptomatický pacient (viz tabulku 12) 10krát vyšší hodnoty protilátek anti-TG2, než je horní mez referenčního rozmezí, jejichž pozitivita je ověřena pozitivitou EMA, a současně je prokázána přítomnost HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8 [24]. Pokud byla naplněna uvedená kritéria a biopsie nebyla provedena, je třeba pacienta sledovat a prokázat významné zlepšení symptomů a vymizení protilátek specifických pro CS.

U pacientů s negativními protilátkami a velkým podezřením na CS je doporučeno provést biopsii. Odpovídá-li histologický nález CS, měla by být provedena HLA typizace. V diferenciální diagnostice je třeba vzít v úvahu také jiné enteropatie. U těchto pacientů je potřeba během dalšího sledování provést expoziční test s lepkem a opakovanými biopsiemi.

Diagnostické algoritmy

Pacient se symptomatologií podezřelou z CS. Diagnostický postup u dítěte nebo adolescenta s některými z výše uvedených symptomů (viz tabulku 12) znázorňuje schéma 2 v barevné příloze.

První krok v diagnostice CS u symptomatického jedince je vyšetření protilátek anti-TG2-IgA se současným stanovením hodnoty celkového IgA v séru k vyloučení deficitu IgA. Jako alternativu k vyšetření celkového IgA v séru je možno vyšetřit protilátky anti-DGP-IgG.

Jsou-li anti-TG2 negativní a celkové IgA v séru je v mezích normy (nebo anti-DGP-IgG jsou negativní), je nepravděpodobné, že příčinou potíží je CS. Je však potřeba mít na paměti, že existují situace, kdy anti-TG2 je falešně negativní (malá konzumace lepku, enteropatie se ztrátou bílkovin, léčba imunosupresivy a děti mladší než 2 roky). U malých dětí se proto doporučuje rozšířené sérologické vyšetření se stanovením specifických protilátek ve třídě IgA a IgG. V úvahu je třeba vzít možnost alergie na bílkovinu kravského mléka. Jsou-li symptomy závažné, doporučuje se provést biopsii.

Při pozitivním nálezu protilátek anti-TG2 má být dítě odesláno do péče pediatrického gastroenterologa, aniž by byla ordinována bezlepková dieta. Pediatrický gastroenterolog zajistí další vyšetřovací postup, který závisí na titru protilátek. Pacienti s nálezem menším než desítnásobek normální hodnoty by měli podstoupit biopsii. Pokud je výsledek ≥ 10 krát vyšší než norma, je vyšetření doplněno o stanovení EMA a provedena HLA typizace. Vyšetření EMA by mělo být provedeno z jiného vzorku krve, než bylo provedeno anti-TG2, k vyloučení možných chyb (záměna vzorku, technické chyby, jiné označení

atd.), a má být vždy prováděno v kvalitní laboratoři zkušeným personálem. Pokud je u pacienta s vysoce pozitivními protilátkami anti-TG2 nalezena také EMA pozitivita a přítomnost HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8, je diagnóza CS potvrzena. Bezlepková dieta je zahájena a pacient je dále sledován, jak ustoupí symptomy a postupně vymizí protilátky. Pozdější expoziční test lepkem není třeba provádět.

Pokud je u pacienta s vysokými hodnotami protilátek anti-TG2 negativní vyšetření HLA a/nebo EMA, je potřeba zjistit možnost falešné positivity nebo falešné negativity uvedených vyšetření. Diagnostika musí být proto rozšířena o opakované vyšetření protilátek a provedení biopsií. Později je doporučen expoziční test s lepkem.

Asymptomatické dítě nebo adolescent, kteří patří do rizikových skupin. U zcela asymptomatických pacientů, kteří patří ke skupinám s vysokým rizikem CS (viz tabulku 13), má být diagnóza CS vždy založena na biopsii. Vyšetřovací postup je jiný než u symptomatických jedinců, protože v těchto skupinách byla častěji zjištěna falešná pozitivita protilátek anti-TG2. CS je celoživotní onemocnění léčené celoživotní přísnou bezlepkovou dietou, a proto je k potvrzení diagnózy potřeba její histologický průkaz (schéma 3 v barevné příloze).

V této skupině se začíná stanovením HLA. Je-li průkaz HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8, negativní, nemusejí se asymptomatictí jedinci dále vyšetřovat. **Pokud je HLA testování pozitivní (nebo nemůže být provedeno), vyšetřují se protilátky anti-TG2-IgA současně s vyšetřením celkového IgA.** Jsou-li protilátky negativní a jedinec nemá deficit IgA, je diagnóza CS nepravděpodobná, onemocnění se však může rozvinout později v dalších letech. Z těchto důvodů by se mělo testování protilátek provádět v pravidelných intervalech. Doporučuje se testovat děti v intervalech 2–3 let a tak předejít rozvoji nerozpoznané CS se škodlivým vlivem na růst a vývoj dítěte.

Při nálezů pozitivních protilátek anti-TG2 je třeba pátrat po dosud nepozorovaných symptomech, které mohou být spojeny s CS (např. anémie, zvýšené jaterní enzymy), a rozhodnout, zda pacient nepatří do symptomatické skupiny.

Je-li pacient skutečně asymptomatický při nálezů protilátek anti-TG2 v hodnotách > 3 násobek normální hodnoty, doporučuje se biopsie. Pokud je výše protilátek anti-TG2 < 3 násobek normální hodnoty, je možný falešně pozitivní výsledek. Za předpokladu, že je jedinec zcela asymptomatický, doporučuje se sledování při normální stravě obsahující lepek, s opakovaným vyšetřením protilátek. Vyšetření EMA pomáhá rozlišit mezi falešně pozitivními protilátkami anti-TG2 a skutečně nízkými titry anti-TG2. Při současné pozitivitě EMA stoupá pro její vysokou specifitu pravděpodobnost diagnózy CS a u pacienta by měla být provedena biopsie i při nízkých titrech anti-TG2. Je-li EMA negativní, doporučuje se sledování pacienta při normální stravě a vyšetření protilátek anti-TG2 se doporučuje provádět v 3–6měsíčních intervalech, dokud se protilátky nestanou negativní nebo se jejich titer nezvýší na hodnoty, u kterých se doporučuje biopsie. Asymptomatictí séropozitivní jedinci, kteří patří do rizikových skupin, u nichž se nepodařilo prokázat CS po rozšířeném vyšetřování, mají být pravidelně sledováni při normální stravě obsahující lepek.

Nová doporučení ESPGHAN nejsou však v současné době přijímána bez výhrad a někteří autoři vyjadřují kritické připomínky. Střevní biopsie byla doposud základem diagnostiky CS a možnost jejího vypuštění z diagnostického postupu u určité skupiny pacientů se suspektní diagnózou CS je revoluční změnou. Problémem může být skutečnost, že existuje 24 různých testů ke stanovení anti-TG2, které se podstatně liší ve svých výsledcích a mohou rozdílně zařazovat pacienta do skupiny, v níž lze biopsii vypustit (10násobek normální hodnoty). Bude obtížné vysvětlit rodičům situaci, ve které první symptomatické dítě bylo diagnostikováno bez biopsie a u druhého asymptomatického dítěte má být biopsie provedena. Kritizováno je doporučení začínat vyšetření u asymptomatických jedinců stanovením HLA, tedy vyšetřením podstatně nákladnějším než vyšetření EMA, které je vysoce senzitivní a specifické a podstatně levnější. Další námitkou je, že pokud vejde ve známost, že CS může být diagnostikována bez biopsie, pacienti se suspektní CS budou biopsii odmítat. Potvrzení CS histologickým vyšetřením sliznice tenkého střeva může také u části pacientů vést k lepší compliance v dodržování bezlepkové diety.

V nových doporučeních se praktickým lékařům ukládá povinnost poslat dítě po zjištění pozitivit anti-TG2 k pediatrickému gastroenterologovi. Není však nikde záruka, že všichni pediatri první linie budou toto doporučení respektovat a pacienty se suspektní CS na specializovaná pracoviště skutečně odesílat; přibude tak počet chybných diagnóz.

Nová doporučení nabízejí „novou možnost“ a nejsou míněna jako povinnost. Jsou pouze určena k vyčlenění sérologicky přesně definovaných pacientů, u kterých lze vypustit biopsii. Nesouhlasí-li pediatrický gastroenterolog s tímto postupem nebo nemá k dispozici všechna nutná vyšetření, může biopsii, která je považována za diagnostický standard, provést.

Prevence

Faktory, které hrají roli v prevenci CS nebo v oddálení počátku onemocnění, jsou kojení, věk dítěte, kdy je lepek zaveden do jídelníčku kojence, a množství lepku v jeho stravě. Dalšími možnými opatřeními jsou prevence gastrointestinálních infekcí a ovlivnění střevního mikrobiomu.

Existuje několik studií, které prokazují zásadní důležitost správného načasování prvního podání lepku kojenci a současného kojení [25]. Mezi kojenými dětmi byla zjištěna nižší incidence CS. Je prokázáno, že mateřské mléko chrání před CS, není však zcela jasné, zda protektivní efekt je trvalý, nebo jen dočasný a pouze odkládá počátek onemocnění. Mechanismus ochranného vlivu mateřského mléka není zcela jasný, prováděpodobně jsou to růstové faktory a imunomodulační působky v něm obsažené, které mohou zvyšovat orální toleranci k lepku a chránit dítě před gastrointestinálními infekcemi.

Věk kojence, kdy je lepek poprvé zařazen do jídelníčku, je dalším velmi důležitým faktorem v prevenci CS. Optimální období je mezi ukončeným 4.–7. měsícem [26]. Zavádění lepku do stravy kojence má být v malých množstvích. Při zavádění lepku do jídelníčku

kojenec je kladen velký důraz na současné kojení, protože pomáhá navodit orální toleranci na lepek.

Skutečnost, že zdaleka ne všichni geneticky predisponovaní jedinci onemocní CS, nutí k hledání dalších příčin, které vedou ke vzniku onemocnění. Poznání těchto vlivů by dávalo možnost dalších preventivních opatření. Mezi tyto faktory patří gastrointestinální infekce a složení střevního mikrobiomu. Existuje několik studií, které prokazují souvislost mezi rotavirovými infekcemi a výskytem CS [27]. Účast virových onemocnění na vzniku CS podporují epidemiologické studie ukazující sezónní incidenci CS. Možným vysvětlením by mohlo být molekulární mimikry některých virových molekul se střevními antigeny, které byly identifikovány autoprotilátkami u pacientů s CS. Cytokiny uvolňované během virových infekcí mohou vést k indukci zánětlivé reakce ve střevní sliznici a aktivaci TG2, která je rozhodujícím faktorem v patogenezi CS. Vzhledem k těmto pozorováním by mohla vakcinace proti gastrointestinálním onemocněním v časném kojeneckém věku přispět k prevenci CS.

Složení střevního mikrobiomu hraje pravděpodobně roli ve vzniku IBD (nespecifických střevních zánětlivých onemocnění) a jiných zánětlivých gastrointestinálních onemocnění. Existují studie, které ukazují, že střevní mikrobiom pacientů s CS má odlišné složení ve srovnání se zdravými jedinci [28]. Probiotikum *Bifidobacterium lactis* je schopno inhibovat toxický efekt gliadinu na epitelálních tkáňových kulturách [29]. Ovlivnění střevního mikrobiomu s použitím probiotik je proto jedním z předpokládaných možných budoucích preventivních opatření proti CS.

Terapie

Lepek (gluten) je bílkovinný komplex v povrchové části zrn pšenice, žita a ječmene. Od zjištění, že lepek je hlavním etiologickým faktorem CS, je celoživotní bezlepková dieta jedinou příčinnou terapií. Bezlepková dieta je režimově náročná, vyžadující celoživotní vyloučení surovin, potravin a nápojů obsahujících lepek, jeho peptidové frakce (prolaminy, gluteniny) a některé jejich štěpy.

Bezlepková dieta omezuje pacienta s CS ve volbě a dostupnosti potravin, třebaže je k dispozici řada náhradních surovin (rýže, brambory, sója, kukuřice, proso, pohanka, jáhly, amarant). Tento režim je také finančně velmi náročný. Bezlepková dieta je podstatně dražší než odpovídající strava zhotovená z potravin obsahujících lepek. Za této situace je jakékoliv rozšíření sortimentu surovin bezlepkové diety velmi žádoucí. Pozornost v tomto směru je po několik desetiletí zaměřena na oves. Oves v bezlepkové dietě zvyšuje její nutriční hodnotu, ale jeho použití je dosud rozporuplné. Kontaminace prolaminou jiných obilovin je častá a některé klinické a experimentální studie ukazují, že část pacientů s CS oves netoleruje. Problém je složitější, než se dříve myslelo. V přípravě ovesa, který by byl bezpečný pro pacienty s CS, je třeba vyřešit některé problémy.

Nutné je najít kultivary ovsu s nízkým obsahem aveninů. Pouze takové odrůdy ovsu je třeba pěstovat a používat pro další zpracování k výrobě surovin a potravin pro pacienty s CS. Alternativou je úprava genetického vybavení ovesného zrna za stejným účelem. Je třeba vyvinout metody k detekci aveninů ovsu v potravinách připravených z ovsu. Nutné je dodržet podmínky produkce čistého, nekontaminovaného ovsu a ovesných produktů ve všech fázích výrobního procesu až ke konzumentu konečných produktů. Nezbytné je také kontrolovat čistotu ovsu a ovesných produktů, což vyžaduje pravidelné kontroly účinnými laboratorními metodami k časné detekci kontaminace prolaminou jiných obilovin. Pacienti s virovým CS, kteří konzumují potraviny obsahující oves v rámci bezlepkové diety, musejí být pravidelně a dlouhodobě sledováni [30].

Klinická odpověď na bezlepkovou dietu je často dramatická. Sliznice se normalizuje asi po šesti měsících jejího podávání. Nedostatek vitaminů, minerálů a stopových prvků má být doplněn v úvodní fázi léčby. V atrofické sliznici jsou sníženy aktivity disacharidáz, doporučuje se proto nepodávat po přechodnou dobu mléčné výrobky. Dočasný deficit laktázy se rychle upravuje při bezlepkové dietě a mléko je obvykle dobře snášeno již za jeden měsíc po zahájení léčby. Pacienti v celiakální krizi musejí být léčeni infúzní terapií. Krátkodobé podávání prednisonu v maximální dávce 2 mg/kg/den po dobu dvou týdnů může pomoci těmto těžce nemocným dětem, u kterých nechutenství a malabsorpce nereagují rychle na bezlepkovou dietu. **Hrubou chybou je zavádění bezlepkové diety „na zkoušku“ u jedinců, kteří nebyli řádně diagnostikováni.**

Podle nařízení (ES) č. 41/2009 byly stanoveny požadavky na potraviny pro zvláštní výživu určené pro osoby s nesnášenlivostí lepku. Potraviny označené jako „bez lepku“ mohou obsahovat lepek nejvýše v množství 20 mg/kg. Potraviny označené údajem „velmi nízký obsah lepku“, ve stavu v němž jsou prodávány konečnému spotřebiteli, mohou obsahovat lepek v maximálním množství 100 mg/kg. Množství konzumovaného lepku považované za bezpečné pro pacienta s CS je udáváno v literatuře v množství 20 mg/den. Informace o bezlepkové dietě lze získat na internetových stránkách patientských sdružení, např. Sdružení celiaků ČR (www.celiac.cz) nebo Společnosti pro bezlepkovou dietu (www.coeliac.cz).

Perspektivou v léčbě CS je produkce geneticky upravených obilovin neobsahujících biologicky aktivní peptidové sekvence, léky blokující tkáňovou transglutaminázu, imunomodulace antigenních polypeptidů a ještě některé další jiné metody.

Klasický klinický obraz CS tradovaný v pediatrických učebnicích se v posledních desetiletích významně změnil, ubývá typických průběhů s manifestací v kojeneckém, resp. batolecím věku. Zlepšená diagnostika detekuje naopak řadu mimostřevních a „tichých“ forem onemocnění s různými přidruženými onemocněními, které zasluhují stejnou pozornost, ale často již nejen pediatričtů, ale i internistů, endokrinologů, imunologů, neurologů, psychiatrů, gynekologů a některých dalších oborů. Závěrem lze říci, že CS je časté autoimunitní onemocnění, které je jedinečné ve skutečnosti, že je lze úspěšně léčit pouze dietou. Celiakie je ve svých klinických projevech „chameleonem“ a je diagnostikována,

pokud na ni lékař myslí. Jen tak lze rozpoznat onemocnění, které často zůstává nerozpoznáno.

3.2.1.2 Tropická sprue

Tropická sprue je onemocnění nejasného původu provázené malabsorpčním syndromem podobajícím se CS, kterou je třeba vždy vyloučit. Onemocnění se vyskytuje v tropických oblastech v Indii, jihovýchodní Asii, v Karibské oblasti a Střední a Jižní Americe. Příčinou mohou být deficity vitaminů vyplývající z jednostranné stravy a infekce. Léčba spočívá v podávání antibiotik a suplementaci nutričních deficitů (vitaminy A, D, B₁₂, kyselina listová).

3.2.1.3 Malabsorpce disacharidů

V kartáčovém lemu enterocytů se nalézají různé enzymy, které dále hydrolyzují trávením vzniklé peptidy stejně jako disacharidy a oligosacharidy. **Primární deficit disacharidáz** musí být vždy odlišen od **sekundárního deficitu**, který vzniká při těžkém poškození sliznice různými mechanismy. U primárních forem deficitů je naopak zcela zachována struktura sliznice a je snížena pouze aktivita jednoho nebo dvou enzymů.

Patofyziologie. Při nedostatku enzymů v tenkém střevě jsou fermentovány neresorbované disacharidy bakteriemi v tlustém střevě za vzniku vodíku, metanu, kyslíčnicku uhlíčitého, laktátu a mastných kyselin s krátkým řetězcem. Důsledkem je malabsorpce a osmotický průjem.

Klinický obraz. Symptomatologie bývá více nápadná u malých dětí než v dospělosti. K hlavním symptomům patří bolesti břicha, meteorismus, průjem, nevolnost a zvracení.

Diagnostika. Diagnóza je založena na anamnéze a převážně na neinvazivních testech:

- vyšetření stolice: nízké pH stolice (< 5), redukující substance (≥ 0,5 %);
- vymizení symptomů po eliminaci disacharidu ze stravy;
- pozitivní dechový test H₂ po perorální zátěži (laktóza, sacharóza, škrob), při kterém se současně sleduje klinická odezva u pacienta;
- stanovení aktivity enzymů ve sliznici (při speciálních indikacích).

Primární deficit laktázy

Malabsorpce laktózy s vrozeným deficitem laktázy. Vrozená malabsorpce laktózy je velmi vzácné autosomálně recesivně dědičné onemocnění, které se projevuje průjmem od okamžiku, kdy je dítěti podáno mléko včetně mateřského mléka. Stolice jsou vodnaté, pěňivé a kyselé. Postupně se rozvíjí metabolická acidóza, dehydratace a neprospívání. Onemocnění lze prokázat molekulárně genetickým vyšetřením. Vedle čtyř vzácných mutací existuje jedna nonsense mutace (Y1390X), která je častější.

Malabsorpce laktózy s pozdním deficitem laktázy. Adultní hypolaktázie je autosomálně recesivně dědičná a odpovídá fyziologickému procesu poklesu aktivity enzymu, který

začíná po odstavení dítěte a manifestuje se od dětství po dospělost. Adultní hypolaktázie se vyskytuje u Evropanů kavkazského plemene (20–25 %), Afroameričanů (80 %) a jihovýchodních Asiatů (100 %). Základem diagnostiky je eliminační – expoziční test. Diagnózu lze potvrdit molekulárně genetickým vyšetřením nebo ve střevní biopsii. Nejdůležitější faktor ovlivňující aktivitu laktázy je transkripční regulace exprese genu LCT. Se sníženou aktivitou jsou asociovány jednonukleotidové polymorfismy C/T-13910 a G/A-22018. Genotypizace těchto polymorfismů je jednoduchým diagnostickým vyšetřením pro diferenciaci a charakteristiku intolerance laktózy.

Přechodný nedostatek laktázy u nedonošených dětí. U nedonošených dětí přetrvává až do 36. gestačního týdne relativně nízká aktivita laktázy.

Sekundární deficit laktázy

Vrozené deficity disacharidáz jsou vzácná onemocnění. Mnohem častější jsou sekundární deficity, které vznikají především u onemocnění spojených s atrofií klků sliznice tenkého střeva:

- chronické průjemové onemocnění dětí;
- střevní infekce;
- potravinové alergie / eozinofilní gastroenteropatie;
- chronické zánětlivé střevní onemocnění;
- celiakie;
- imunodefekty;
- krátké střevo;
- marasmus, kwashiorkor.

Cave: při intoleranci laktózy má být vždy sérologicky vyloučena CS!

K léčbě jsou u kojenců s vrozeným nebo získaným deficitem laktázy k dispozici bezlaktózová mléka nebo kojenecká výživa na bázi sóji. U jedinců s adultní hypolaktázií bývají lépe tolerovány jogurty, jejichž bakterie obsahují laktázu, a sýry, v nichž je méně laktózy, která byla spotřebována výrobním procesem. Existují rovněž bezlaktózová mléka a preparáty obsahující laktázu, přidávané do mléčných výrobků. Při omezeném příjmu mléčných výrobků je třeba vždy pečlivě dodávat vápník.

Deficit sacharázy-izomaltázy

Prevalence vrozeného deficitu je 1 : 5 000, u Eskymáků se vyskytuje až v 5 %. Jde o autosomálně recesivně dědičné onemocnění způsobené mutacemi v genu SI (p.G073D, p.V577G, p.F1745C, p.R124X). Podle genetického defektu je známo pět různých fenotypů onemocnění. Onemocnění se projevuje kyselými, střikavými stolicemi v době, kdy dítě poprvé dostane sacharózu nebo větší množství škrobu. Klinická symptomatologie a diagnostika jsou podobné jako u deficitu laktázy. Léčba spočívá ve vyloučení sacharózy ze stravy. Tolerance sacharózy i škrobu se s věkem obvykle zlepšuje.

Deficit maltázy-glukoamylázy

Vzácné onemocnění, při kterém je snížena také aktivita sacharázy a laktázy. Maltáza-glukoamyláza může při snížené aktivitě izomaltázy působit kompenzačně při hydrolyze škrobu, maltózy a polymerů glukózy, přináší však pouze 20 % celkové maltázové aktivity.

Na primární deficit maltázy-glukoamylázy se má myslet, pokud se po zařazení škrobu do jídelníčku objeví bolesti břicha, meteorismus a průjem. Diagnóza je založena na perorálním zátěžovém testu se škrobem v množství s 2–4 g/kg tělesné hmotnosti. Pomocí může také eliminační test na dobu 2–4 týdnů, při kterém jsou ze stravy vyloučeny škroby, polymery glukózy a laktóza. Histologický nález na sliznici duodena je normální, sníženy jsou však aktivity také ostatních disacharidáz. Léčba spočívá v omezení škrobů a polymerů glukózy ve stravě na množství, které je ještě tolerováno.

Deficit trehalázy

Autosomálně recesivně dědičné onemocnění. V Grónsku je postiženo cca 8 % obyvatel. Trehaláza je obsažena především v houbách a řasách. Při nedostatku trehalázy se po požití hub dostaví bolesti břicha a průjem, stav může pak imitovat otravu houbami. Diagnosticky rozhodující je biopsie sliznice tenkého střeva a stanovení aktivity trehalázy v jejím vzorku.

3.2.1.4 Ostatní enzymopatie

Deficit enterokinázy

Vzácné autosomálně recesivně dědičné a molekulárně geneticky diagnostikovatelné onemocnění, při kterém chybí enterokináza v kartáčovém lemu sliznice tenkého střeva. Enterokináza aktivuje trypsin a další proteinázy, ale také kolipázu. Při jejím nedostatku je těžce poškozeno trávení bílkovin a tuků, důsledkem jsou edémy z nedostatku bílkovin a neprospívání.

3.2.1.5 Transportní defekty

Většina selektivních transportních defektů jsou vzácná recesivně dědičná onemocnění, při kterých je transportní protein poškozen nebo chybí. Jsou známy transportní defekty pro monosacharidy, aminokyseliny, lipidy, žlučové kyseliny, minerály, stopové prvky a vitaminy.

Jejich klinický význam spočívá ve skutečnosti, že pokud nejsou rozpoznány a včas léčeny, mají trvalé až fatální následky. Transportní defekty mohou však vzniknout i sekundárně, např. při závažném poškození střevní sliznice.

Abetalipoproteinémie

Dědičná porucha lipidového metabolismu způsobená defektní syntézou apoproteinu B vedoucí k absenci chylomikronů, VLDL a LDL v plazmě. K projevům onemocnění patří malabsorpce tuků, neuropatie, retinitis pigmentosa, ataxie, mentální retardace a akantocytóza.

Glukózo-galaktózová malabsorpce

Příčina je v mutaci genu SGLT₁ na chromosomu 22q, který kóduje glukózový transportér závislý na natriu. Symptomatologie odpovídá vrozenému deficitu laktázy. Výživa dítěte je obtížná, protože glukóza je přítomna téměř ve všech sacharidech, a tolerována je pouze fruktóza a inulin (polysacharid fruktózy).

Malabsorpce fruktózy

Onemocnění je časté a postihuje přibližně 5 % obyvatelstva. Fruktóza je produktem hydrolýzy sacharózy nebo je konzumována ve zvýšeném množství v ovocných šťávách. Malabsorpce fruktózy je způsobena dysfunkcí glukózového transportéru GLUT5, který se pravděpodobně nachází v menším množství v apikální části enterocytů v porovnání se zdravými jedinci. Mutace v genu GLUT5 nebyly dosud nalezeny. Absorpce fruktózy je mnohem pomalejší v porovnání s glukózou a galaktózou. Při malabsorpci fruktózy nejde o defekt transportního mechanismu, nýbrž o individuálně nízkou transportní kapacitu, která je zejména u malých dětí příčinou recidivujících průjmů (průměrné onemocnění batolat). Průkaz se provádí dechovým testem po zátěži fruktózou v množství 1 g/kg tělesné hmotnosti, max. 25 g, při kterém je patrný patologický vzestup množství H₂ ve vydechovaném vzduchu. Při pozitivním výsledku se test opakuje se sacharózou 2 g/kg tělesné hmotnosti, max. 50 g. U zdravého jedince při zátěži typicky nedojde k vzestupu H₂ ani k symptomům. Samotný vzestup H₂ bez současných nebo následných symptomů je velmi častý, a pro diagnózu proto nestačí.

Malabsorpce fruktózy bývá označována jako intolerance fruktózy, což může vést k záměně s hereditární intolerancí fruktózy, která je důsledkem autosomálně recesivního nedostatku fruktózo-1-fosfát-aldolázy. Při tomto onemocnění je perorální zátěžový test kontraindikován.

Léčebně se při pozitivní zátěži fruktózou (patologický dechový test a přítomnost symptomů) omezují potraviny, které vedou k převaze fruktózy nad glukózou (např. jablečný a hruškový džus, hroznové víno, švestky, fíky, kukuřičný sirup). Šťáva z hrušek a švestek obsahuje ještě také velké množství sorbitolu, který u predisponovaných osob vede k bolestem břicha a průjmu. Je-li test pozitivní i po zátěži sacharózou, je třeba biopticky vyloučit deficit sacharázy-izomaltázy.

Kongenitální chloridorea

Onemocnění je autosomálně recesivně dědičné, známé je především z Finska. Postižen je DRA chloridový transportér, který je v bezprostředním sousedství s CFTR u cystické fibrózy na chromosomu 7q22–q31. Zmenšená resorpce chloridů v ileu a kolon vede k vodnatým stolicím. Děti jsou téměř vždy předčasně narozené, přítomen je polyhydramnion. Břicho je vzedmuté, což může vést k záměně s vrozenou intestinální pseudoobstrukcí. U dítěte je patrná dehydratace s alkalózou s hyponatrémií, hypokalémií a hypochlorémií. Ve stolici jsou vysoké hodnoty chloridů (80–180 mmol/l; normální hodnota < 25 mmol/l).

Vylučování chloridů močí je nízké nebo neměřitelné. Pokud je diagnóza stanovena později, vede onemocnění k mentální retardaci.

Léčba spočívá v celoživotní substituci NaCl a KCl. Dávky pro kojence se pohybují v rozmezí 8–12 mmol Cl/kg/den a musejí být individuálně přizpůsobeny. Potřeba substituce se s věkem zmenšuje.

Kongenitální natriumrea

Porucha transportu natria, která se podobá poruše transportu chloridů. V alkalické stolici je velké množství natria a normální množství chloridů. Terapie spočívá v suplementaci natria ve formě citrátu nebo NaCl.

Kongenitální malabsorpce magnezia

Autosomálně recesivně dědičné onemocnění způsobené mutací v genu paracellin-1 způsobuje závažné hypomagneziémie a sekundární hypokalcémie, které jsou příčinou novorozenecké tetanie. Léčba spočívá ve vysokých dávkách magnezia, které jsou zprvu podávány intravenózně jako síran hořečnatý v množství 0,4 mmol/kg tělesné hmotnosti/den. Aplikován je také kalciumglukonát (perorálně v množství 13 mmol/kg/den), vitamin D₃ (40 000 U/den) a phenytoin (7,5 mg/kg/den). Později se podává ke krytí ztrát magnezium dicitrát (perorálně v dávce 10–20 g denně).

Malabsorpce vitamínu B₁₂

Karence vitamínu B₁₂ může být způsobena jeho nedostatečným příjmem (kojené děti matek veganek), abnormální absorpcí (resekce žaludku, autoimunitní perniciózní anémie se sníženým intrinzickým faktorem), kompeticí o vitamin B₁₂ (bakteriální přerůstání), porušenou absorpcí v ileu (Crohnova nemoc) a vrozeným defektem transportu tohoto vitamínu.

Existuje několik vrozených defektů, při kterých vzniká nedostatek vitamínu B₁₂. K nim patří juvenilní perniciózní anémie, u níž je defektní tvorba intrinzického faktoru v žaludku. Při deficitu transcobalaminu II jde o defekt proteinu nutného k střevnímu transportu vitamínu B₁₂. Výsledkem je megaloblastická anémie, průjemy a zvracení. Při Imerslundově syndromu jde o poruchu absorpce vitamínu B₁₂ v ileu, které je jinak v pořádku. Megaloblastická anémie se vyvine na konci prvního roku života, onemocnění je často provázeno proteinurií. Léčba spočívá v podání vitamínu B₁₂ 1000 µg dvakrát týdně u deficitu transcobalaminu II a 100 µg měsíčně u ostatních defektů.

Kongenitální malabsorpce kyseliny listové

Izolovaná kongenitální malabsorpce kyseliny listové je zřejmě autosomálně recesivně dědičné vzácné onemocnění způsobené defektem transportéru kyseliny listové ve střevě a v hematoencefalické bariéře. V prvních měsících života se objevuje megaloblastická ané-

mie, z neurologických symptomů je přítomna ataxie, křeče, mentální retardace, intrakraniální kalcifikace. Gastrointestinální symptomy mohou být zřejmě již v prvním týdnu života v podobě průjmů, vředů v ústech a neprospívání. Diagnóza je založena na zátěžovém testu po perorálním podání 5 mg kyseliny listové, po kterém nedojde k vzestupu koncentrace v krvi nebo v likvoru. Léčba spočívá v perorálním podávání velkých dávek kyseliny listové (až 100 mg/den).

Acrodermatitis enteropathica

Autosomálně recesivně dědičné onemocnění s defektem absorpce zinku. Onemocnění je způsobeno mutací genu SLC39A4 na chromosomu 8q24,3. Gen kóduje transmembránový protein, který slouží k vychytávání zinku. Existují také sekundární formy, kdy onemocnění může vzniknout v důsledku nedostatku zinku.

Klinicky se onemocnění projevuje erytémem, vezikobulózními nebo ekzému podobnými změnami v okolí konečníku, genitálu, na prstech a v okolí úst. Dalšími projevy jsou alopecie, ztráta obočí a očních řas (obrázky 7 a 8 v barevné příloze). Projevy onemocnění začínají v době, kdy dítě přestalo být kojeno. Postiženy mohou být i sliznice, což vede k průjmům. Na střevní sliznici je patrná subtotální atrofie se zánětlivými změnami, ale také prakticky normální nález. V krvi je nízká koncentrace zinku (ne vždy!), nízká hodnota esenciální kyseliny linolové a nízká aktivita enzymů závislých na zinku (např. alkalické fosfatázy).

Terapeuticky se podávají individuálně přizpůsobené dávky zinku (30–45 mg elementárního zinku), což odpovídá 135–200 mg zinksulfátu. Dávkování, které je relativně nezávislé na hmotnosti dítěte, vede k zhojení všech projevů onemocnění. Pro kompetitivní absorpci zinku a mědi musí být kontrolována koncentrace mědi v krvi. Substituční terapie je celoživotní. Není-li onemocnění léčeno, končí fatálně během několika málo let. Během těhotenství je třeba přísná kontrola koncentrací zinku k prevenci malformací CNS způsobených jeho nedostatkem.

Menkesova nemoc

Menkesova nemoc (Menkes disease) je multisystémové letální onemocnění metabolismu mědi, vázané na chromosom X, s neurodegenerativními symptomy a poruchami poживa. Příčinou je mutace na chromosomu X (Xq12–q13), která postihuje polypeptid ATPázy transportující měď (gen ATP7A). Poškozen je intracelulární transport mědi v enterocytech, ve kterých se měď hromadí, což vede k jejímu nedostatku v organismu. Onemocnění je charakteristické kudrnatými vlasy, které jsou podobné křehké vlně australských ovcí. Dále je patrná růstová retardace, cerebelární degenerace, těžké vaskulopatie, zlomeniny a časné úmrtí. V krvi je nízká koncentrace mědi a ceruloplazminu. Léčba spočívá v parenterálním podávání mědi (600 ng/kg tělesné hmotnosti a týden).

Primární malabsorpce žlučových kyselin

Onemocnění je autosomálně recesivně dědičné a postihuje resorpci žlučových kyselin v ileu. Příčinou je defekt transportéru žlučových kyselin SLC10A2 na chromosomu 13q33. Byly identifikovány čtyři missense mutace SLC10A2. Onemocnění vede ihned po narození k těžkým průjmům se ztrátami žlučových kyselin, které jsou větší než 900 mg/m² tělesného povrchu denně. Důsledkem nedostatku žlučových kyselin je neprospívání, steatorea, nedostatek vitaminů v rozpustných v tucích a hypoproteinémie. Diagnóza je založena na nálezů velkého množství žlučových kyselin ve stolici a nízké koncentraci LDL-cholesterolu v krvi. Neabsorbované žlučové kyseliny stimulují sekreci chloridů v kolon, což vede k průjmům. Mastné kyseliny s dlouhými řetězci musejí být nahrazeny mastnými kyselinami se středně dlouhými řetězci (MCT tuky). K léčbě lze použít cholestyramin. Pacienti často mají chybnou diagnózu dráždivého tračníku.

Malabsorpce žlučových kyselin vzniká také **sekundárně** po resekci terminálního ilea nebo při zánětu v této lokalizaci při Crohnově nemoci. Sekundární malabsorpce žlučových kyselin může též provázet stavy po cholecystektomii, vagotomii, při přerůstání bakteriální flóry v tenkém střevě a postradiační enteropatii.

Poruchy transportu aminokyselin

Defektní vychytávání aminokyselin do střevní sliznice je u cystinurie, není však spojeno s gastrointestinální symptomatologií. U Hartnupovy nemoci malabsorpce neutrálních aminokyselin včetně tryptofanu vede k ataxii, poškození intelektu, exantému podobnému pelagře a průjmu. Perorální podávání nikotinamidu přináší výrazné zlepšení. Malabsorpce methioninu je také provázena průjmy.

3.2.1.6 Vrozené intestinální slizniční defekty

Vzácná a závažná průjmová onemocnění, která začínají krátce po porodu nebo během prvních dvou let života a která trvají i při vyloučení stravy. Primární strukturální změny enterocytů jsou vzácné hereditární enteropatie, které lze diagnostikovat elektroopticky. Do této skupiny onemocnění patří **mikrovilózní inkluzní onemocnění (kongenitální mikrovilózní atrofie) a intestinální epiteliální dysplazie (tufting enteropathy)**. Kausální terapie většinou sekrečního průjmu s velkými ztrátami vody a minerálů není možná. Děti jsou léčeny parenterální výživou nebo musí být provedena transplantace střeva [31].

3.2.2 Poruchy absorpce způsobené chemickými a fyzikálními vlivy

Tenké střevo mohou poškodit cytostatika. Methotrexát může zastavit mitózy enterocytů a vést k poškození sliznice. Velké dávky neomycinu také poškozují sliznici. Sulfosalazin interferuje s absorpcí kyseliny listové. Cholestyramin váže žlučové kyseliny a vápník ve střevním lumen a může způsobit hypokalcémie a steatoreu. Phenytoin interferuje s re-

sorpce vápníku a může být příčinou křivice. Tenké střevo je poškozováno také ionizačním zářením.

3.2.3 Systémová onemocnění s postižením tenkého střeva

3.2.3.1 Intestinální lipodystrofie (Whippleova nemoc)

Whippleova nemoc je vzácné zánětlivé onemocnění střeva, jehož vyvolavatelem je grampozitivní bakterie *Tropheryma whippelii* projevující se malabsorpčním syndromem. Choroba je považována za systémové onemocnění, může být rovněž přítomna endokarditida, artritida, postižení očí, mozku a plic. Diagnostika spočívá v histologickém průkazu PAS-pozitivních substancí v makrofázích, nověji v molekulárně biologické diagnostice *T. whippelii*. Léčba je založena na podávání antibiotik, jako jsou penicilin, streptomycin, dlouhodobě cotrimoxazol. Existuje možnost relapsu. Neléčená nemoc se postupně zhoršuje a vede k smrti.

3.2.3.2 Cystická pneumatóza střeva

Cystická pneumatóza střeva (pneumosis cystoides intestinalis) je vzácné onemocnění, charakterizované přítomností cyst ve střevní stěně, které jsou naplněny plynem obsahujícím dusík, vodík a kyslíčnický uhlíčitý. Přítomnost plynu může být iatrogenní nebo je spojena s řadou onemocnění. Etiologie není zcela známa. Nemoc byla pozorována po chirurgických zákrocích na ileu, po kolonoskopickém vyšetření, při chronických plicních onemocněních, u onemocnění po jídle, po konzumaci sorbitolu a laktulózy. Teorie vysvětlující stav je mechanická, tj. trauma, chirurgický zákrok, kolonoskopie. Teorie bakteriální vysvětluje vznik cyst jako důsledek submukózní lokalizace klostridií a *E. coli*, které produkují plyn. Pro tuto teorii mluví skutečnost, že po léčbě metronidazolem cysty vymizí. Plicní teorie předpokládá, že plyn uvolněný po rupturách alveolů se dostává do mediastina, odtud do retroperitonea a potom podél cév do střevní stěny. Onemocnění se diagnostikuje nativním RTG snímkem, CT nebo MRI.

3.2.3.3 Lymfomy, kolagenózy, amyloidóza

Neléčená CS zvyšuje riziko onemocnění nonhodgkinským lymfomem. Kolagenózy a amyloidóza mohou být rovněž provázeny malabsorpčním syndromem.

3.2.4 Alergie na potraviny

Potravinová alergie je definována jako imunologicky podmíněná porucha zdraví po konzumaci určité potraviny, která je reprodukovatelná. Přibližně u 2–8 % dětí se vytvoří alergie na potraviny. Projevit se může na kůži (neurodermitis, urtikarie), v dýchacích cestách (alergická rinitida, asthma bronchiale), systémově (anafylaxe) nebo v trávicím ústrojí. V trávicím ústrojí může být postižena každá jeho část od úst až po anus, izolovaně nebo v kombinaci. Alergie na bílkovinu kravského mléka je nejčastější potravinová alergie

u dětí a postihuje asi 1–3 % kojenců. Nežádoucí reakce na potraviny může mít však různé příčiny a potravinová alergie je jen jejich částí (schéma 4). Nespecifická nesnášenlivost potravin může napodobovat alergickou reakci, může být s alergií zaměňována, ale nemá imunitní podklad.

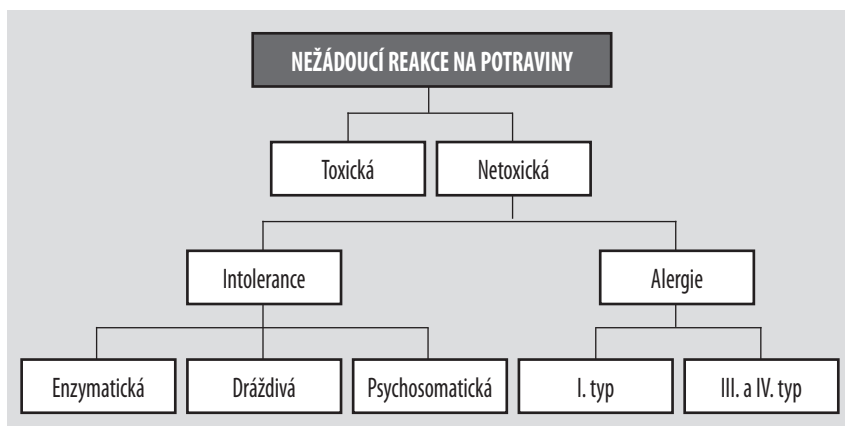


Schéma 4: Různé formy nežádoucí reakce na potraviny

3.2.4.1 Patogeneze

Existuje několik faktorů, které predisponují dítě k potravinové alergii. Jedním z nich je výskyt atopického onemocnění v rodině, což zvláště platí pro typ okamžité alergické reakce zprostředkované IgE. Fenotypická exprese alergického onemocnění je výsledkem vztahu mezi geneticky danou dispozicí k atopii a faktory zevního prostředí, mezi které patří i způsob výživy zejména v prvních měsících života. Časná expozice dítěte antigenu v období postnatálního vývoje střevní slizniční bariéry a imunitních funkcí je významným rizikovým faktorem. Existují i jiné predisponující faktory, např. nízká koncentrace IgA v kolostru matky kojeného dítěte a některé další.

Na potravinové alergii se podílí několik typů alergické reakce, které se mohou i vzájemně kombinovat. Především je to **časná reakce (I. typ)**, která je charakterizována reaginovými protilátkami IgE a degranulací střevních mastocytů, jejichž mediátory přímo působí na epitelie a důsledkem jsou potom poruchy motility, slizniční edém, poškození enterocytů a střevní slizniční bariéry a porušení enterocytů. Projevy se objevují obvykle za několik minut až hodin po požití alergenu. Množství specifických IgE protilátek však není úměrné klinické senzitivitě.

Alergická reakce zprostředkovaná imunokomplexy (III. typ) je další reakce, která se podílí na potravinové alergii. Existují doklady o přítomnosti velkého množství potravinových IgG protilátek v séru. **Tento nález sám o sobě nese svědčí pro potravinovou alergii,**

signalizuje pouze expozici antigenu. Teprve průkaz depozit komplexů antigen-protilátka a vznik imunokomplexů obsahujících IgG svědčí pro III. typ alergické reakce společně s aktivací komplementu. Projevy potravinové alergie III. typu se objevují obvykle za 4–12 hodin po požití alergenu, alergická reakce se také může prostřednictvím systémové cirkulace přenést z trávicího ústrojí do vzdálenějších orgánů, jako jsou ledviny a kůže.

Oddálený typ alergické reakce (IV. typ) je zprostředkovan buněčnou imunitou, intraepiteliálními T-lymfocyty a lymfokiny, reakce lymfocytů je potom úzce spojena se změnamí epitelu. Reakce se objevuje za 1–2 dny.

3.2.4.2 Klinické projevy

Klinické projevy potravinové alergie jsou velmi různé a jsou především závislé na genetické predispozici, věku dítěte a místě expozice potravinovým antigenem. Projevy mohou být u některých pacientů nenápadné, u jiných velmi závažné. Trávicí ústrojí není pouze hlavním cílovým orgánem potravinové alergie, ale slouží také k transportu potravinových antigenů, které mohou vyvolat reakci na vzdálenějších místech. Klinické projevy se dále liší podle typu alergické reakce, která je způsobuje, tj. IgE zprostředkovanou reakcí a IgE nezprostředkovanou reakcí. Potravinová alergie může vyvolávat celou řadu symptomů a syndromů.

IgE zprostředkovaná reakce

Orální alergický syndrom. Kontakt s alergenem v orofaryngeální oblasti vyvolává svědění, pálení a angioedém rtů, jazyka, patra a hrdla. Tyto symptomy mohou předcházet jiné IgE zprostředkované potravinové alergie. U těchto pacientů je také častá alergie na pyl.

Gastrointestinální anafylaxe. Po požití alergenu rychle nastupuje nauzea, křečovitě bolesti břicha, zvracení nebo průjem. Symptomy se mohou různě kombinovat. Nejčastějším alergenem je **mléko, vejčička, arašíd, sója, cereálie a ryby.**

Mimostřevní manifestace. Do této skupiny patří kožní projevy (urtikarie, atopický ekzém, angioedém), respirační projevy (astma a rinokonjunktivitida) a systémová anafylaxe.

Smíšená IgE a non-IgE reakce

Všechny úseky trávicího ústrojí jednotlivě nebo v kombinaci a ve všech vrstvách (sliznice, svalovina, seróza) mohou být postiženy eozinofilním zánětem. Hovoříme o **eozinofilních gastroenteropatiích**. Léčba tohoto vzácnějšího onemocnění je obtížná, pokud není nalezena potravin, která onemocnění vyvolává. Při úspěšné eliminační dietě mizí symptomy a normalizuje se počet eozinofilů v krevním obraze, stejně jako hodnota eozinofilního kationického proteinu. Terapeuticky se podává prednison, recidivy však nejsou vzácné. Zkoušen byl s různým výsledkem kromoglykát a ketotifen.

Non-IgE zprostředkovaná reakce

Alergická proktokolitida (eozinofilní kolitida). Kojenci ve věku do 3 měsíců života mají krev a hlen ve stolici a někdy mírné průjemové onemocnění bez ovlivnění celkového stavu. Původně bylo onemocnění pozorováno u plně kojených dětí, později i u dětí živěných kojeneckou mléčnou výživou. Na sliznici kolon jsou patrné petechie, eroze a nodulární hyperplazie s eozinofilní infiltrací. Nejčastěji je onemocnění důsledkem hypersenzitivity k bílkovině kravského mléka. Matkám, které plně kojí, se doporučuje vyloučit ze stravy mléčné výrobky, uměle živěné děti se převádějí na preparát s vysoce hydrolyzovanou bílkovinou, popřípadě na preparát na bázi aminokyselin. Onemocnění má velmi dobrou prognózu, většina dětí toleruje běžné kojenecké mléko v druhé polovině prvního roku života.

Enterokolitida indukovaná potravinami. Zvracení a průjmy začínají v prvních měsících života dítěte. Ve stolici je pozitivní okultní krvácení a přítomnost eozinofilů. V bioptickém nálezu v jejunu je sliznice vyhlazená s edémem a zánětlivým infiltrátem. Starší děti mají anémie, hypoproteinémie a neprospívají. Léčba spočívá v podávání preparátu s vysoce hydrolyzovanou bílkovinou nebo preparátu na bázi aminokyselin.

Enteropatie indukovaná potravinami. Malabsorpce, protražený průjem, zvracení a neprospívání jsou hlavními projevy. V bioptickém nálezu je přítomna atrofie sliznice tenkého střeva se zánětlivou infiltrací mononukleárními buňkami. Léčba spočívá v podávání preparátu s vysoce hydrolyzovanou bílkovinou nebo preparátu na bázi aminokyselin.

Potravinová alergie postihuje hlavně trávicí ústrojí, kůži a respirační trakt. Většina gastrointestinálních symptomů však není zprostředkována IgE reakcí. Gastrointestinální trakt se účastní klinickými projevy přibližně u 25–50 % potravinových alergií. Čistě gastrointestinální manifestace bez účasti kožních a respiračních projevů je odhadována na 15–50 % potravinových alergií (schéma 5).

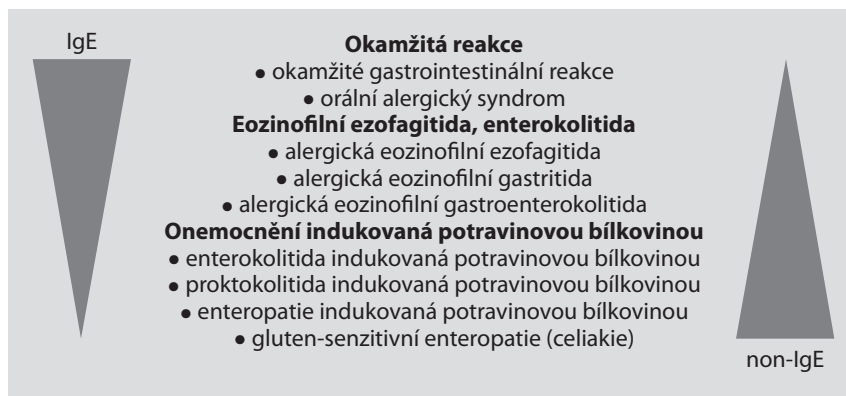


Schéma 5: Klasifikace gastrointestinálních onemocnění na základě imunologicky podmíněných reakcí na potraviny

3.2.4.3 Diagnostika

Diagnóza je založena na anamnéze, fyzikálním vyšetření (zejména kožním, respiračním a gastrointestinálním) a expozičním testu. Diagnostický postup je uveden v doporučení ESPGHAN (schéma 6 v barevné příloze) [32].

Kožní testy a imunologické testy

Pomocné laboratorní vyšetření má větší hodnotu pouze u I. typu přecitlivělosti. Jako vyšetřovací metody lze použít **prick test**, pomocí kterého jsou určovány specifické protilátky IgE vázané na mastocyty, a stanovení **specifických IgE protilátek** in vitro. Přítomnost specifických protilátek v třídě IgE proti bílkovině kravského mléka má však špatnou předpovědní hodnotu. Prick test je vhodný pro diagnostiku reakce I. typu, ale často bývá i falešně pozitivní. Pouze 20–30 % pacientů s pozitivním nálezem těchto protilátek má pozitivní expoziční test. Přeceňování testu je stále příčinou chybných diagnóz. Stanovení specifických protilátek v třídě IgE je stejně často falešně pozitivní jako prick test. Vysoká hodnota nevylučuje klinickou toleranci k dané potraviny. Stanovení protilátek proti bílkovině kravského mléka ve třídě IgA, IgG a popřípadě IgM má pouze spekulativní hodnotu. **Protilátky ve třídě IgG jsou častým nálezem u zdravých dětí a znamenají pouze tu skutečnost, že jedinec se s antigenem setkal! V diagnostice nemají žádný význam.**

Náplastový test k diagnostice pacientů s atopickým ekzémem a alergií na bílkovinu kravského mléka není v současné době doporučován kvůli časové náročnosti, subjektivnímu hodnocení a malému diagnostickému přínosu.

Cave: pozitivní kožní testy nebo specifické IgE protilátky nejsou považovány za klinicky průkazné. Naopak negativní kožní testy a IgE protilátky nevylučují potravinovou alergii.

Cave: žádný laboratorní test nemůže nahradit klinickou diagnózu potravinové alergie eliminací a expoziční!

Diagnostické metody, jako je intradermální testování, test cytotoxicity, aplikovaná kineziologie, elektrodermální testy, analýza vlasů, vhodné k diagnostice alergií nejsou.

Diagnostický eliminační test

Při suspektní diagnóze alergie na bílkovinu kravského mléka (KM) má být proveden diagnostický eliminační test. Ze stravy dítěte nebo ze stravy matky kojeného dítěte je na omezenou dobu odstraněna bílkovina KM. Trvání eliminační diety závisí na symptomatologii. U okamžité reakce (tj. angioedém, zvracení, exacerbace ekzému během 2 hodin) se eliminační dieta doporučuje po dobu 3–5 dní, u časně nebo pozdní reakce (tj. zvracení, atopický ekzém) po dobu 1–2 týdnů, při gastrointestinální symptomatologii (tj. průjem, zácpa) po dobu 2–4 týdnů. Po této době se hodnotí odpověď pacienta na eliminační dietu. Pokud byl k eliminačnímu testu neúspěšně použit přípravek kojenecké výživy na bázi aminokyselin, je vysoce nepravděpodobné, že jde o alergii na bílkovinu KM. Pokud byl

zprvu k eliminačnímu testu neúspěšně použit extenzivní hydrolyzát, je potřeba eliminační test prodloužit o stejné časové období, ve kterém se podává kojenecká výživa na bázi aminokyselin. Proto podle některých doporučení eliminační test začíná ihned přípravkem na bázi aminokyselin (viz schéma 6).

Kojené děti

U kojenečích dětí s podezřením na alergii na bílkovinu KM se matkám doporučuje vyloučit z jejich stravy všechny mléčné potraviny. U okamžité reakce na dobu 3–6 dnů, u ostatních reakcí na dobu 2 týdnů. Je-li eliminační test bez efektu, je méně pravděpodobné, že symptomy byly způsobeny alergií na KM. Při delší eliminační dietě má být matka suplementována vápníkem v dávce 1000 mg denně, která je rozložena do několika dávek během dne.

U dětí se závažnými symptomy (tj. těžký atopický ekzém nebo alergická enterokolitida komplikovaná neprospíváním, hypoproteinémií, anémií) se doporučuje živit dítě léčebným přípravkem kojenecké výživy většinou na bázi aminokyselin. Po stabilizaci dítěte během 2 týdnů lze zkusit znovu kojit za předpokladu, že matka má sama eliminační dietu s vyloučením KM a popřípadě dalších možných alergenů (sója, vajíčka), nebo pokračovat v podávání terapeutického přípravku [33,34].

Nekojené děti

U nekojených dětí mají být při podezření na potravinovou alergii ze stravy striktně vyloučeny všechny přípravky kojenecké mléčné výživy na bázi kravského mléka a příkrmy obsahující KM a jiná živočišná mléka, jako je například kozí mléko a ovčí mléko. Pokud se symptomy objevily při prvních podáních kojenecké mléčné výživy, je vhodný návrat ke kojení, aniž by matka musela sama dodržovat eliminační dietu. Eliminační dieta se u nekojených dětí obvykle začíná extenzivním hydrolyzátem, pouze u dětí s velmi závažnými projevy nebo život ohrožujícími symptomy se začíná s přípravkem na bázi aminokyselin. Pokud není patrné klinické zlepšení po 2 týdnech podávání extenzivního hydrolyzátu, je vhodné použít preparát na bázi aminokyselin, než je vyloučena alergie na bílkovinu KM jako příčina potíží.

Přípravky kojenecké výživy na bázi sóji mohou být použity u **dětí starších než 6 měsíců**, které odmítají extenzivní hydrolyzáty pro jejich hořkou chuť, nebo z finančních důvodů. Jejich použití je možné u IgE zprostředkovaných časných reakcí, nikoliv u dalších typů reakcí.

Batolata a děti

V této věkové kategorii lze zajistit výživově adekvátní eliminační dietu potravinami a nápoji, které neobsahují bílkovinu KM. Kozí mléko a ovčí mléko musí být striktně vyloučeno ze stravy, protože existuje zkřížená reaktivita [35]. Ve stravě je třeba hledat skryté

alergeny. U suspektních polyvalentních potravinových alergií u pacientů s těžkými atopickými ekzémy nebo eozinofilními záněty trávicího ústrojí se doporučuje podávat výlučně preparáty na bázi aminokyselin do doby, než je proveden expoziční test s bílkovinou KM.

Expoziční test

Základem diagnózy je anamnéza a nezpochybnitelná, reprodukovatelná reakce na eliminaci a expozici antigenu. Diagnóza založená pouze na anamnéze a některých laboratorních nálezech bez definovaného expozičního testu může být zcela chybná. Typické projevy potravinové alergie mizí po eliminaci vyvolávající potraviny během několika dnů, u malabsorpce a enteropatie až během několika týdnů. Jestliže symptomy po eliminaci nemizí, může být alergie způsobena jiným antigenem nebo vůbec nejde o alergii.

Expoziční test v prvním roce života se provádí přípravkem kojenecké mléčné výživy na bázi KM. K vyloučení falešně pozitivní reakce v důsledku laktózové intolerance je možno použít zejména u dětí starších 3 let přípravek bez laktózy.

Test se má u kojenců zahajovat 2–3 hodiny po jejich posledním jídle, kdy žaludek není již zcela plný nebo naopak prázdný po nočním hladovění, což může vyvolat potíže plynoucí z malého množství podané stravy.

Existuje **standardní protokol expozičního testu** pro kojence a malé děti, v němž jsou uvedeny následující požadavky:

1) Expoziční test se provádí za předpokladu, že dítě nemá v době jeho provedení žádný z dříve uvážených symptomů a prospívá na eliminační dietě.

2) Expoziční test je prováděn pod dohledem lékaře ambulantně nebo u hospitalizovaného pacienta.

3) Hospitalizace během testu je nutná, pokud je:

– v anamnéze údaj o těžké okamžité alergické reakci;

– možnost nepředvídané reakce (dítě je IgE senzibilizováno, ale dosud nedostávalo nebo dlouhou dobu nedostávalo kravské mléko);

– přítomen závažný atopický ekzém, který ztěžuje hodnocení testu.

4) Anafylaktická reakce v minulosti vylučuje provádění expozičního testu.

5) U suspektní alergie na bílkovinu kravského mléka musí být vyloučena intolerance laktózy.

U dětí s oddálenou reakcí lze použít postupné podávání 1 ml, 3 ml, 10 ml, 30 ml a 100 ml v 30minutových intervalech. U dětí, u kterých lze očekávat závažnou reakci, se podává postupně 0,1 ml, 0,3 ml, 1 ml, 3 ml, 10 ml, 30 ml a 100 ml. Ve zbytku dne dítě dostává k jídlu původní preparát užívaný před zahájením expozičního testu. Pacienti by měli být sledováni nejméně 2 hodiny po podání poslední maximální dávky. Jestliže se neobjeví žádná reakce, lze pokračovat doma s množstvím mléka nejméně 200 ml denně po dobu nejméně 2 týdnů [32].

V pochybných případech a zvláště u starších dětí se používá **dvojité slepý, placebem kontrolovaný test** . Suspektní potravina je vyřazena ze stravy na 1–2 týdny, medikace je zrušena. Suspektní potravina je uschována do jiné tolerované potraviny nebo do kapslí. Placebo a kapsle obsahující suspektní potravinu jsou podávány randomizovaným způsobem v postupně stoupající dávce. Reakce I. typu nemůže být přehlédnuta, určitý problém je reakce oddáleného IV. typu.

Závěrem lze říci, že alergologické in vivo (kožní testy) a in vitro (specifické IgE protilátky) prováděné testy nemohou být zdůvodněním pro zavedení eliminační diety.

Gastroenterologická vyšetření

Horní a dolní endoskopie s možností makroskopického a mikroskopického vyšetření sliznice je používána v indikovaných případech k diagnostice při gastrointestinální symptomatologii.

Pacienti s jasnou anamnézou časných symptomů nebo se závažnou reakcí

U pacientů s akutními kožními symptomy (angioedém, akutní urtikarie), respiračními symptomy (stridor, sípání) nebo systémovými reakcemi (anafylaxe), které se objevují okamžitě nebo do 2 hodin po podání mléčného výrobku, musí být KM striktně vyloučeno ze stravy. Vyšetření je potom doplněno o stanovení specifických IgE protilátek proti KM a při jejich pozitivitě je diagnóza alergie na bílkovinu KM vysoce pravděpodobná. U těchto pacientů není potřeba provádět expoziční test (viz schéma 6). Léčebná eliminační dieta trvá jeden rok, dokud není proveden expoziční test. Ten se provádí u těchto pacientů během hospitalizace za lékařského dohledu. Jsou-li symptomy okamžitě patrné, ale specifické IgE protilátky jsou negativní, musí být pacient rovněž hospitalizován za přísného lékařského dohledu.

Pacienti s méně jasnou anamnézou a méně závažnou reakcí

Do této skupiny jsou řazeny děti s gastrointestinální symptomatologií, atopickým ekzémem, který se zhoršil po podání KM, pacienti s méně závažným podezřením na alergii na KM. Řada dětí s atopickým ekzémem má klinicky nevýznamné zvýšení IgE specifických protilátek proti bílkovině KM, diagnóza proto musí být vždy potvrzena diagnostickým eliminačním testem, který je následován testem expozičním. V případech nespecifických symptomů s nízkou pravděpodobností alergie na bílkovinu KM nebo s vysokou pravděpodobností non-IgE mediované alergie na bílkovinu KM (tj. časté regurgitace, zácpa, krev ve stolici) se alergologické testy nepovažují za finančně efektivní jako součást prvního vyšetření. Je-li eliminace alergenu během diagnostického eliminačního testu účinná a expoziční test je pozitivní, vyšetření se doporučuje doplnit o alergologické testy k určení možnosti rizika okamžité reakce v budoucích dalších expozičních testech a k určení prognózy. Je-li expoziční test pozitivní a specifické IgE protilátky negativní, je reakce pravdě-

podobně IgE nemediovaná. Takoví pacienti bývají zvláště často s izolovanou gastrointestinální symptomatologií. V úvahu je však potřeba vzít i falešně negativní specifické IgE testy a laktózovou intoleranci.

3.2.4.4 Diferenciální diagnostika

Pro potravinovou alergii neexistují klinická a laboratorní vyšetření s vysokou senzitivitou a specificitou, proto je třeba diferenciálně diagnosticky počítat s diagnózami, které způsobují např. bolesti břicha, zvracení, průjem, neprospívání a krev ve stolici.

3.2.4.5 Terapie

Eliminace alergenů

Kojenci s prokázanou alergií na potravinovou bílkovinu mají být léčeni kompletní eliminací tohoto proteinu ze stravy. U plně kojonych dětí s potravinovou alergií eliminace alergenů ze stravy kojící matky vede k ústupu projevů alergie u dítěte. Malé množství potravinových bílkovin ze stravy matky může být přítomno v mateřském mléku kojící matky, a matkám je proto doporučována eliminační dieta s vyloučením kravského mléka, vajec, ryb a ořechů. Při eliminační dietě matky s vyloučením kravského mléka je potřeba matce zajistit dostatečný příjem vápníku (1000 mg denně) a vitamínů. Je-li toto opatření neúspěšné nebo matka není schopna eliminační dietu dodržovat, je možno použít místo kojení **semielementární preparát s bílkovinou s vysokým stupněm štěpení**. Preparáty s vysokým stupněm štěpení na bázi KM jsou hydrolyzovány z kaseinu nebo syrovátky a oligopeptidy v nich obsažené musejí mít molekulovou hmotnost menší než 3000 Da. Při jejich podávání je 90 % dětí s prokázanou alergií na bílkovinu KM bez projevů alergie.

U 10 % kojenců, u kterých jsou vysoce štěpené hydrolyzáty neúčinné, lze použít **elementární preparát na bázi aminokyselin**. Aminokyselinové preparáty jsou zvláště vhodné u těžkých enteropatií nebo u pacientů s polyvalentními potravinovými alergiemi. Z těchto důvodů mohou být aminokyselinové preparáty považovány za léky první linie u kojenců s těžkými anafylaktickými reakcemi a kojenců se závažnými enteropatiemi provázenými hypoproteinémií a neprospíváním.

K léčbě jsou také k dispozici preparáty s částečně nebo vysoce hydrolyzovanou rýží. V současné době jsou tyto rýžové hydrolyzáty doporučovány kojencům, kteří odmítají nebo netolerují extenzivní mléčné hydrolyzáty, nebo dětem vyrůstajícím ve veganských rodinách.

Současná mezinárodní doporučení nedoporučují podávat sójovou kojeneckou výživu zdravým kojencům do 6 měsíců života. Sójová kojenecká výživa má nutriční nevýhody v nižší absorpci minerálů a stopových prvků pro obsah fytátů. Rovněž isoflavony se slabým estrogenním účinkem byly u kojenců nalézány ve vysokých koncentracích. V důsledku toho se doporučuje používat k léčbě alergie na bílkovinu KM extenzivní hydrolyzáty na bázi KM a při jejich neúčinnosti výrobek na bázi aminokyselin. Kojenecká

výživa na bázi sóji může být použita u kojenců starších 6 měsíců, kteří extenzivní hydrolyzát odmítají nebo netolerují, z finančních důvodů nebo pokud jsou rodiče vegani. Sójové kojenecké výživy jsou však nevhodné u kojenců s alergií na bílkovinu kravského mléka nezprostředkovanou IgE s gastrointestinálními projevy pro časté sekundární alergie na sóju.

Pro zbytkovou antigenicitu nelze použít k léčbě prokázané alergie na bílkovinu kravského mléka **hypoalergenní mléka s částečně hydrolyzovanou bílkovinou** používaná k prevenci alergie. **Nevhodné k léčbě alergie na bílkovinu kravského mléka je rovněž kozí a ovčí mléko pro velmi častý výskyt zkřížené reaktivity.**

Zcela nevhodné k léčbě jsou průmyslově vyráběné nápoje nesprávně pojmenované jako „mléka“ – sójové mléko, rýžové mléko, mandlové mléko, kokosové a kaštanové mléko.

Kojenecké příkrmy dětí s prokázanou alergií na KM nesmějí obsahovat KM a příkrmy nemají být do jídelníčku zaváděny před 17. týdnem života. Výhodou je naopak jejich zařazení do jídelníčku v době, kdy matka současně kojí. Oddalovat podávání potravin s vyšším alergenním potenciálem, jako jsou vajíčka, ryby nebo pšenice, nemá preventivní pozitivní vliv na alergii, ze stravy se vylučují pouze při prokázané alergii.

U dětí starších než jeden rok je potřeba připravit individuální jídelníček se zajištěním příjmu bílkovin, vápníku, vitamínu D a vitamínu A. KM je nahrazováno extenzivními hydrolyzáty nebo aminokyselinovými přípravky. Použít lze i přípravky, u kterých není zkřížená reaktivita, např. na bázi sóji. Nepřijímá-li dítě dostatečné množství těchto dietních léčebných výrobků, je potřeba zajistit dostatek vápníku.

Nové zhodnocení

Po podávání léčebné diety kojenci po dobu 6–18 měsíců se provádí nový expoziční test. Při jeho pozitivitě se pokračuje s léčebnou dietou dalších přibližně 12 měsíců, při jeho negativitě se dítě převede na kravské mléko.

Farmakoterapie

Farmakoterapie je vhodná u dětí s anafylaktickými reakcemi a u polyvalentních potravinových alergií s obtížně eliminovatelnými alergeny (kromoglykát). Hyposenzibilizace u potravinových alergií na rozdíl od pylových alergií nemá žádný význam.

3.2.4.6 Prevence

Novorozenecké období je zvláště kritické pro senzibilizaci na potravinové alergeny. V tomto období zvýšená permeabilita a nezralost gastrointestinálního traktu umožňuje resorpci celých intaktních bílkovin, které mohou senzibilizaci indukovat. Zvláště vysoké riziko pro vývoj alergické reakce mají novorozenci s rodinnou zátěží atopického onemocnění, jako je astma, ekzém a senná rýma. Dietní režim je účinný v prevenci potravinové

alergie (alergie na bílkovinu kravského mléka) a ekzému. Chybí důkaz o tom, že dietní opatření jsou také účinná u pozdějších projevů alergie, jako je astma a senná rýma. Za neefektivnější dietní režim je považováno výhradní kojení v délce nejméně 4–6 měsíců. V případě, že nelze kojit, podává se **kojenecká výživa se sníženou alergenicitou** nejméně po dobu 4 měsíců bez současného podávání příkrmů a kravského mléka. Nebyl však prokázán preventivní účinek dietních opatření u starších kojenců po šestém měsíci života. Nebyl rovněž prokázán preventivní efekt dietních opatření u matky během těhotenství a laktace.

Některé studie ukazují, že podávání **probiotik** v posledním měsíci těhotenství a v prvních měsících života dětem s rodinnou zátěží snižuje výskyt atopického ekzému [36].

3.2.4.7 Prognóza

Nejčastější alergie kojenců na bílkovinu kravského mléka vymizí v jednom roce života u 50 %, ve 3 letech u více než 75 % a v 6 letech u více než 90 % dětí. Průkaz specifických IgE protilátek svědčí pro horší prognózu.

Alergie na bílkovinu kravského mléka je poměrně častá a často chybně diagnostikovaná. Při nedostatku objektivních diagnostických testů je zhodnocení klinického stavu s diagnostickou eliminací KM ze stravy kojence a expoziční test po 4 týdnech základními vyšetřovacími postupy, které umožňují správnou diagnózu. Jen tak je možno se vyvarovat zbytečných restriktivních diet.

3.2.5 Autoimunitní enteropatie

Autoimunitní enteropatie (AIE) je onemocnění způsobené mutací v genu FOXP3, který se nachází na chromosomu X v pozici Xp11.23–q13.3. Regulační T-lymfocyty pacientů s mutací v genu FOXP3 ztrácejí svoji represivní schopnost. Toto onemocnění regulačních T-lymfocytů bylo pojmenováno jako imunitní dysregulace, polyendokrinopatie, syndrom enteropatie vázané na chromosom X (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy – syndrom IPEX).

U některých imunodefektů může být průjmové onemocnění vedoucím příznakem. Patogeneticky hrají roli problémy s vývojem orální tolerance spolu s potravinovými alergiemi, autoimunitními mechanismy a infekcemi. Mezi tato onemocnění patří autoimunitní enteropatie typu 1 (syndrom IPEX), typu 2 a typu 3.

3.2.5.1 Klinický obraz

Autoimunitní enteropatie typu 1 (syndrom IPEX)

V prvních měsících života kombinace diabetu 1. typu s těžkou, často hemoragickou exsudativní enteropatií. Příčinou je mutace v genu FOXP3, který je kritickou molekulou pro vytváření regulačních T-lymfocytů. V laboratorním vyšetření jsou vysoké hodnoty IgE. Často je přítomen atopický ekzém a různé hematologické symptomy jako neutro-

penie, trombocytopenie nebo hemolytická anémie. Přítomna může být také glomerulonefritida, autoimunitní hepatitida a hypothyreóza nebo hyperthyreóza a další endokrinopatie.

Autoimunitní enteropatie typu 2

Varianta podobná syndromu IPEX, pozorovaná u chlapců i dívek. Přítomna je mírnější forma exsudativní enteropatie, většinou kombinovaná s vícečetnými autoimunitními fenomény, jako jsou CS, autoimunitní endokrinopatie nebo hematologická onemocnění.

Autoimunitní enteropatie typu 3

Pouze střevní onemocnění bez přidružených systémových symptomů. V současné době není jasné, zda jde o monosymptomatickou formu syndromu IPEX, nebo o poruchu jiných regulačních faktorů. U této monosymptomatické formy nebyly nalezeny žádné mutace v genu FOXP3.

3.2.5.2 Diagnostika

Při podezření na syndrom IPEX je indikována gastroscopie a kolonoskopie, přítomny jsou oblasti s erytémem a erozemi. V histologickém nálezu je patrná slizniční atrofie, intraepiteliální lymfocyty nejsou, na rozdíl od celiakie, zmnoženy. V lamina propria je masivní zánětlivý infiltrát. Zmnoženy jsou lymfocyty α/β na rozdíl od lymfocytů γ/δ u celiakie.

V séru jsou nalézány výrazně zvýšené protilátky proti enterocytům v třídě IgG a IgA. Protilátky proti enterocytům mohou být nalezeny i u jiných onemocnění, např. Crohnovy nemoci. Důležitý je proto titr protilátek, který bývá u AIE vysoký. Přítomny mohou být též jiné autoprottilátky, jako jsou protilátky proti pohárkovým buňkám, ANA a anti-LKM. Současně bývají značně zvýšeny celkové IgE. Dalším laboratorním nálezem je zvýšená clearance α_1 -antitrypsinu ve stolici jako projev exsudativní enteropatie a zvýšené markery zánětu v GIT (calprotectin ve stolici).

3.2.5.3 Diferenciální diagnostika

Na prvním místě musejí být AIE a syndrom IPEX odlišeny od jiných neonatálních průjemových onemocnění, což většinou není obtížné pro doprovodné symptomy, které AIE provázejí. Výrazná exsudativní složka odlišuje AIE od ostatních průjemových onemocnění začínajících v novorozeneckém věku, jako jsou mikrovilózní atrofie a epiteliální dysplazie, u nichž je průjem čistě sekreční.

AIE a syndrom IPEX mohou být zaměněny s primárními a sekundárními imunodeficity. Z těchto důvodů je třeba provést podrobné imunologické vyšetření humorální a buňčné imunity – viz dále.

3.2.5.4 Terapie

AIE a syndrom IPEX mají vysokou mortalitu. Terapie spočívá v podávání imunomodulačních léků (tacrolimus) a parenterální výživě. U refrakterních onemocnění přichází v úvahu transplantace kostní dřeně, výsledky jsou však dosud sporné. Léčba endokrinních onemocnění prodlužuje život.

3.2.6 Imunodeficiencie provázené malabsorpcí

Malabsorpce může být projevem vrozené i získané imunodeficiencie. U některých imunodefektů může být průjemové onemocnění vedoucím příznakem. Patogeneticky hrají roli problémy s vývojem orální tolerance spolu s potravinovými alergiemi, autoimunitními mechanismy a infekcemi.

Wiskottův-Aldrichův syndrom

Onemocnění je charakteristické ekzémem, trombocytopenií a různými autoimunitními projevy. Na rozdíl od syndromu IPEX jsou u Wiskottova-Aldrichova syndromu výrazně redukovány CD8-lymfocyty s projevy kombinovaného imunodefektu s četnými infekcemi. Genetická analýza umožňuje průkaz mutace ve Wiskottově-Aldrichově genu.

Syndrom APECED

Syndrom APECED (autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophy) je autosomálně recesivně dědičný. Na rozdíl od syndromu IPEX se projevuje až ve vyšším věku.

Omennův syndrom

Pro Omennův syndrom je charakteristická masivní erythrodermie, lymfadenopatie, průjem a zvýšená hodnota IgE. Na rozdíl od syndromu IPEX nejsou nalézány lymfocyty B nebo jsou jen ve velmi malém počtu. Diagnózu lze potvrdit nálezem mutace v genu RAG1 nebo RAG2.

Selektivní nedostatek IgA

Selektivní nedostatek IgA má obvykle asymptomatický průběh, avšak možná je malabsorpce způsobená infekcí *Giardia lamblia*, enteropatií způsobenou bakteriálním přerůstáním a deficitem disacharidáz. Vyloučena musí být celiakie, u které je častý deficit IgA.

Agamaglobulinémie vázaná na chromosom X (Brutonova agamaglobulinémie)

Onemocnění se projevuje po šestém měsíci věku především opakovanými bakteriálními infekcemi dýchacího systému. Velký je sklon k virovým infekcím (enteroviry), známy jsou infekce *Giardia lamblia*, bakteriální přerůstání, enteropatie se ztrátou bílkovin. Typickým

nálezem je výrazné snížení nebo úplné chybění lymfocytů B, plazmatických buněk a všech tříd imunoglobulinů v periferní krvi.

Běžná kombinovaná imunodeficiencie

Běžná kombinovaná imunodeficiencie (CVID, common variable immunodeficiency) probíhá ve srovnání s agamaglobulinémií vázanou na chromosom X méně závažně a začíná také později. U pacientů jsou sníženy koncentrace imunoglobulinů všech typů, počet lymfocytů B je normální nebo lehce snížen. Malabsorpce se pozoruje asi u 10 % pacientů s pozdním začátkem onemocnění, často v důsledku infekce *Giardia lamblia*.

Chronická granulomatóza

Chronická granulomatózní choroba je autosomálně recesivně dědičná. Typ 1 je způsoben mutací genu NCF1 (lokalizace 7q11.23) a typ 2 mutací genu NCF2, 1q25. Existuje ještě také chronická granulomatózní choroba vázaná na chromosom X. Ta je způsobena mutací v genu CYBB (lokalizace Xp21.1). Poškozena je fagocytární funkce. Chronické průjmy, někdy provázené steatoreou, mohou být první manifestací onemocnění v dětském věku. Granulomatózní změny a zánětlivé striktury v celém trávicím ústrojí a perianální abscesy mohou vést k záměně s Crohnovou nemocí. Léčba spočívá v podávání antibiotik, antimykotik, kortikosteroidů, γ -interferonu, popřípadě v transplantaci kostní dřeně.

Infekce HIV

Onemocnění je provázeno oportunními infekcemi včetně *Cryptosporidium parvum*, které může vyvolávat chronický sekreční průjem.

Graft vs host disease

Onemocnění po transplantaci kostní dřeně může vyvolávat průjmy s malabsorpcí. Na sliznici tenkého střeva je patrná nespecifická atrofie klků provázená smíšenými zánětlivými infiltráty.

3.2.7 Imunoproliferativní onemocnění tenkého střeva

Imunoproliferativní onemocnění tenkého střeva (mediteránní lymfom) je onemocnění vyskytující se hlavně v oblasti Středozemního moře u pacientů ve věku 10–30 let. Jde o IgA proliferativní onemocnění, které může přerůst do B-lymfomu. Špatné hygienické poměry a opakované gastroenteritidy v kojeneckém věku se považují za rizikové faktory. Zprvu jsou patrné intermitentní průjmy, později chronické průjmy, malabsorpce, enteropatie se ztrátou bílkovin a neprospívání se zástavou růstu. Diagnóza je stanovena na základě mnohočetných biopsií sliznice tenkého střeva s nálezem lymfomu MALT. V séru je nález svědčící pro nemoc těžkých řetězců α . Na začátku onemocnění je doporučována dlouhodobá terapie (6 měsíců) tetracykliny nebo metronidazolem. Později je nutná chemoterapie.

3.2.8 Střevní infekce spojené s malabsorpcí

Malabsorpce je jen vzácněji následkem střevní infekce u imunokompetentních jedinců. Může být však přítomna u infekce *Giardia lamblia*, rotaviry, kampylobakterem, shigelami, salmonelami a u kokcidiózy.

3.2.8.1 Infekce *Giardia lamblia*

Epidemiologie

Giardia lamblia je nejčastější původce parazitárních střevních onemocnění a její výskyt stoupá se snižujícím se hygienickým standardem. Přenáší se alimentárně značně odolnými cystami pitnou vodou znečištěnou fekáliemi. V rozvinutých zemích bývá častější ve větších kolektivech (materské školky) a v ústavech pro handicapované jedince. Jde o antropozoonózu. Nejčastějším hostitelem je člověk, ale mohou být infikována i prasata a opice, a sloužit tak jako rezervoár. Giardie je významný patogen u dětí s malnutricí, některými imunodeficiencemi a cystickou fibrózou.

Giardie infikuje lidi po požití 10–100 cyst. Každá z cyst vytvoří dva trofozoity v duodenu. Trofozoity kolonizují duodenum a proximální jejunum, kde se přichytí ke kartáčovému lemu enterocytů a rozmnožují se dělením. Oddělené trofozoity procházejí gastrointestinálním traktem a tvoří oválné cysty. Cysty se dostávají do stolice a mohou zůstat živé ve vodě po dobu až 2 měsíců. Jejich životnost není ovlivněna obvyklým chlorováním pitné vody.

Onemocnění je častější u pacientů s humorálními imunodeficiencemi, jedinci se selektivním deficitem IgA jsou infikováni také častěji. Vyšší výskyt onemocnění je rovněž u pacientů s cystickou fibrózou. Giardie je významný patogen u dětí s malnutricí. Infekce refrakterní k léčbě byly pozorovány u pacientů s AIDS.

Klinický obraz

Inkubační doba je 1–2 týdny, ale může být i delší. Onemocnění může probíhat asymptomaticky, jako akutní infekční průjem nebo jako chronický průjem s malabsorpcí, neprospíváním, bolestmi břicha nebo křečemi v břiše. Zpočátku bývají vydatné vodnaté průjmy, později mastné, zapáchající stolice s tendencí plavat na vodě. Stolice neobsahují příměs krve a hlen. Období průjmů může být střídáno s obdobím zácpy nebo normálních stolic. Onemocnění je provázeno malabsorpcí sacharidů, tuků a v tucích rozpustných vitaminů, což vede k úbytku hmotnosti dítěte.

Diagnostika

Diagnóza je tradičně založena na mikroskopickém nálezů trofozoitů nebo cyst ve stolici pacienta. Mají být vyšetřeny tři vzorky stolice, aby bylo dosaženo 90% senzitivity. Enzymatická immunoassay ve stolici nebo přímý fluorescenční test protilátek na antigeny *Giardia lamblia* je více senzitivní než mikroskopické vyšetření. U pacientů s podezře-

ním na infekci *Giardia lamblia*, u nichž je vyšetření stolice negativní, je vhodné provést mikroskopické vyšetření čerstvého vzorku duodenální šťávy, která nesmí vychladnout, aby byl vidět pohyb trofozoitů. Trofozoity mohou být nalezeny také ve vzorcích duodenální biopsie. Infekce *Giardia lamblia* není tkáňově invazivní a není provázena eozinofilií.

Terapie

Děti s akutním průjmovým onemocněním a děti s malabsorpčním syndromem jsou léčeny, bez léčby zůstávají asymptomatictí jedinci s výjimkou epidemií, prevence domácího přenosu z batolete na těhotnou ženu, pacientů s hypogamaglobulinémií nebo cystickou fibrózou. K terapii je používán tinidazol a nitazoxanid a také metronidazol. Léky druhé linie jsou furazolidon, albendazol, paromomycin a quinacrin.

3.2.8.2 Infekce, jejichž vyvolatelem jsou *Cryptosporidium*, *Isospora*, *Cyclospora* a *Microsporidia*

Sporulující střevní protozoa jsou důležitými patogeny u imunokompetentních i imunodeficientních jedinců. Mikrosporidia jsou obligátní střevní intracelulární paraziti, kteří infikují také řadu jiných orgánů. Nejdůležitější jsou kryptosporidia, která pronikají do enterocytů.

Infekce kryptosporidii je spojena s průjmy a je známá zejména v rozvojových zemích u dětí ve věku do dvou let; vyskytuje se v epidemiích. Infekce se projevuje hojnými vodnatými průjmy bez příměsí krve, které jsou provázeny křečovitými bolestmi břicha, nauzeou, zvracením a anorexií. Závažněji probíhající onemocnění jsou spojena s malabsorpčí, deficitem laktázy, dehydratací, ztrátou hmotnosti a malnutricí. Pacienti s imunodeficiencí mívají chronické průjmy a onemocnění žlučových cest.

Diagnóza je založena na mikroskopickém vyšetření, PCR nebo testech ELISA. V histologickém vyšetření sliznice jejunu mohou být kryptosporidia nalezena v mikrovilózní zóně enterocytů, patrná může být atrofie klků a zánět v lamina propria. U imunokompetentních jedinců obvykle odezní onemocnění samo. Z léků byl použit nitazoxanid, paromomycin a azithromycin.

3.2.8.3 Bakteriální přerůstání

Velké množství bakterií v tenkém střevě nebo žaludku je škodlivé. Kyselé pH v žaludku chrání tenké střevo před střevní kolonizací, motilita čistí střevo mezi jednotlivými jídly a během noci. Ileocékální chlopeň chrání tenké střevo před bakteriemi v kolon, muciny a imunoglobuliny brání přerůstání bakterií v tenkém střevě. Bakteriální přerůstání v tenkém střevě je důsledkem stavů, ve kterých je změněno pH žaludeční šťávy nebo je ovlivněna motilita střeva např. při částečné střevní obstrukci, divertiklech, krátkém střevě, střevních duplikaturách, sklerodermii a dalších. Nedonošenost,

malnutrice a imunodeficience jsou další faktory ovlivňující bakteriální přerůstání v tenkém střevě.

Diagnóza je založena na kultivaci aspirátu z tenkého střeva nebo na dechovém testu s laktulózou. Laktulóza je syntetický disacharid, který není štěpen enzymy kartáčkového lemu enterocytů, ale štěpí ho bakterie. Vysoká počáteční hodnota H_2 ve vydechaném vzduchu a rychlý vzestup jeho koncentrace po zahájení testu svědčí pro bakteriální přerůstání, falešně pozitivní výsledky jsou však časté.

Bakteriální přerůstání vede k poruše intraluminálního trávení tuků, která je způsobena bakteriální dekonjugací žlučových kyselin; důsledkem je steatorea. Bakteriální přerůstání je provázeno malabsorpcí vitamínu B_{12} a poškozením kartáčového lemu enterocytů s malabsorpcí. Zvýšená produkce D-laktátu může vést k neurologickým poruchám a k D-laktátové acidóze. Na D-laktátovou acidózu je třeba myslet u rizikových dětí s možností bakteriálního přerůstání, s neurologickou symptomatologií a velkým aniontovým oknem při metabolické acidóze, které není vysvětlitelné koncentrací L-laktátu. Změřit je třeba množství D-laktátu, který však není rutinně stanovován.

Léčba spočívá v odstranění příčiny bakteriálního přerůstání a v terapii antibiotiky. Podávání metronidazolu po dobu 2–4 týdnů bývá základem léčby. Střídají se antibiotika, jako je azithromycin, trimethoprim/sulfamethoxazol, ciprofloxacin a metronidazol. Použit lze také neresorbující se aminoglykosidy. Někdy je třeba i antifungální terapie.

3.2.9 Kvantitativní zmenšení resorpční plochy

3.2.9.1 Syndrom krátkého střeva

Vrozené krátké střevo je vzácné. Syndrom krátkého střeva je většinou důsledkem rozsáhlé resekce tenkého střeva (volvulus, nekrotizující enterokolitida, Crohnova nemoc a další). Po resekci vzniká porucha motility, sekrece, digesce a absorpce spojená s mnoha problémy. Rozsah malabsorpce je dán délkou resekovaného střeva. Délka tenkého střeva u nedonošeného dítěte je 100–200 cm, u zralého novorozence 250 cm a u dospělého člověka 600–800 cm. Odhaduje se, že u resekce až do 50 % délky střeva lze brzy zahájit enterální výživu, při zbylé délce 20–50 % tenkého střeva je nutná dlouhodobá parenterální výživa, u resekci se zbytkem střeva do 10 % lze úplné enterální výživy dosáhnout jen vzácně.

Adaptace střeva ke zvýšení jeho resorpční kapacity musí být co nejdříve zahájena částečnou enterální výživou. Adaptační proces je kombinací nárůstu funkční kapacity ve zbylém střevě spolu s růstem střeva. Při ztrátě ileocékální chlopně je stav komplikován bakteriálním osídlením tenkého střeva mikrobiální flórou kolon s negativním dopadem na sliznici a absorpci žlučových kyselin. Dlouhodobá parenterální výživa je příčinou velké morbidity způsobené katérovými sepsemi, trombózami, metabolickými poruchami a jaterní cirhózou. Chirurgickou léčbou jsou prodlužovací operace na tenkém střevě a transplantace tenkého střeva.

3.3 Poruchy sekrece

3.3.1 Exsudativní enteropatie

Ztráty bílkovin do trávicího ústrojí jsou přítomny u celé řady onemocnění, při kterých je sliznice poškozena infekčními i neinfekčními nemocemi. Exsudativní enteropatie může být však také důsledkem malformace nebo obstrukce střevního lymfatického systému. Rozlišení obou dvou patologických mechanismů je důležité pro léčbu (tabulka 14).

Tabulka 14: Onemocnění spojená se zvýšenými střevními ztrátami bílkovin

Ztráty prostřednictvím lymfatických cest
<p>1) Primární střevní lymfangiektazie</p>
<p>2) Sekundární lymfangiektazie</p> <ul style="list-style-type: none"> • konstriktivní perikarditida • městnavé srdeční selhání • kardiomyopatie • stav po Fontanově operaci • obstrukce lymfatických cest: <ul style="list-style-type: none"> – malrotace – lymfom – tuberkulóza, sarkoidóza – chemoterapie, ozařování – retroperitoneální fibróza nebo retroperitoneální tumor
Ztráty prostřednictvím anomální nebo zánětem změněné sliznice
<p>1) Slizniční zánět ve střevě</p> <ul style="list-style-type: none"> • infekce: <ul style="list-style-type: none"> – cytomegalovirus – bakteriální přerůstání – invazivní bakteriální infekce • zánět v žaludku • Ménétrierova nemoc • eozinofilní gastroenteritida
<p>2) Zánět v tenkém střevě</p> <ul style="list-style-type: none"> • celiakie • Crohnova nemoc • radiační enteritida • autoimunitní enteropatie • potravinová alergie
<p>3) Zánět v tlustém střevě</p> <ul style="list-style-type: none"> • nespecifické střevní záněty • nekrotizující enterokolitida • Hirschsprungova nemoc
<p>4) Vrozená porucha glykosylace</p>

Klinický obraz

Primární střevní lymfangiektazie jsou často provázeny malformovanými lymfatickými cévami kdekoliv v těle, jako je tomu u Turnerova syndromu a syndromu Noonanové.

Při výraznějších ztrátách bílkovin, které již nemohou být kompenzovány syntézou albuminu v játrech, se tvoří symetrické edémy z nedostatku bílkovin. Asymetrické edémy u primárních lymfangiektazií jsou způsobeny malformacemi periferních lymfatických cest. **Milroyova nemoc** je familiární onemocnění způsobené mutací v genu VEGFR3. Charakteristické jsou lymfedémy, nejčastěji na nohou, jejichž příčinou jsou kongenitální malformace lymfatického systému, které mohou být i ve střevě. Potom je onemocnění provázeno malabsorpčním syndromem se steatoreou způsobenou poškozeným transportem chylomikronů. Defektní cirkulace lymfocytů může být příčinou lymfopenie a poruchy buněčné imunity. U těžkých forem exsudativních enteropatií se tvoří ascites a chylothorax, přítomna může být i porucha růstu. U onemocnění srdce může být v popředí kardiální symptomatologie.

Diagnostika

Diagnostika spočívá v pečlivé anamnéze, fyzikálním vyšetření a laboratorních výsledcích. Při lymfangiektaziích jsou přítomny nízké hodnoty triacylglycerolů v krvi, lymfopenie $1,5 \times 10^9/l$, hypoalbuminémie a hypogamaglobulinémie. Jaterní funkce a funkce ledvin jsou v mezích normy. Nejlepší vyšetření k dokumentaci ztrát bílkovin střevem je **clearance α_1 -antitrypsinu ve stolici**. K diagnóze může přispět horní endoskopické vyšetření s biopsiemi, kontrastní RTG vyšetření a scintigrafické vyšetření dextranem značeným ^{99}Tc . Vzácně se u dětí provádí lymfografické vyšetření. Indikováno je rovněž vyšetření endoskopickou kapslí. Sekundární střevní lymfangiektazie jako důsledek srdečního onemocnění jsou vzácné a bez anamnézy srdečního onemocnění se jen obtížně diagnostikují.

Terapie

U vrozených lymfangiektazií, pokud lze ohraničené úseky s lymfangiektaziemi odstranit, je léčba chirurgická. Konzervativní léčba spočívá ve výrazném omezení tuků s mastnými kyselinami s dlouhými řetězci a náhradě tuky MCT (triacylglyceroly se středně dlouhým řetězcem), v podávání bílkovinných doplňků, esenciálních mastných kyselin, vápníku a vitamínů. Při sklonu k infekcím jsou parenterálně aplikovány gamaglobuliny, při velkých edémech albumin, popř. diuretika. Používán je také prednison, pro svůj nespecifický účinek. Při selhání těchto opatření se u lymfangiektazií indikuje octreotid nebo analoga heparinu.

3.4 Poruchy motility

3.4.1 Chronická intestinální pseudoobstrukce

Chronická intestinální pseudoobstrukce (CIP) není definované onemocnění, ale komplex symptomů. Charakteristická je porucha pasáže střevního obsahu. Seznam příčin je dlouhý. Primární CIP v dětství může být způsoben onemocněním enterálního nervového

systemu (neurogenní CIP), střevní svaloviny (myogenní CIP) nebo onemocněním intersticiálních Cajalových buněk (absence nebo porucha vyzrávání). V dospělosti je častější sekundární CIP jako důsledek různých onemocnění. U novorozeneckých forem CIP bývá přítomno zvracení, vzednuté břicho, bolesti břicha, obstipace, ztráta hmotnosti a malnutrice. Příležitostně se mohou objevit průjmy v důsledku bakteriálního přerůstání a zvýšené sekrece.

3.4.2 Hirschsprungova nemoc

Onemocnění se může v kojeneckém věku projevit průjmy. U každé enterokolitidy zralého novorozence má být proto vyloučena aganglionóza.

3.4.3 Chronická obstipace

Chronická obstipace u dětí je u 95 % pacientů funkční (habituální) a bývá spojena s enkoprézou. Časté špinění stolicí, enkopréza a paradoxní průjem mohou být chybně interpretovány jako chronický průjem.

Literatura

1. Memorandum – Celiakální sprue, současný stav a sociální situace nemocných v České republice. *Vox Paediatrica* 2004; 4: 30–31.
2. Lohi S, Mustalhati K, Kaukinen K, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (9): 1217–1225.
3. Kondrashova A, Mustalhati K, Kaukinen K, et al. Lower economic status and inferior hygienic environment may protect against celiac disease. *Ann Med* 2008; 40 (3): 223–231.
4. Kagnoff MF. Celiac disease pathogenesis: the plot thickens. *Gastroenterology* 2002; 123: 939–943.
5. Tlaskalová-Hogenová H, Tučková L, Štěpánková R, et al. Imunopatogenetické mechanismy celiakie. *Trendy soudobé pediatrie 1*. Praha: Galén, 1999; 181–197.
6. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity („celiac sprue“). *Gastroenterology* 1992; 102: 330–354.
7. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11 (10): 1185–1194.
8. Solid L, Markussen G, Ek J, et al. Evidence for primary association of celiac disease to particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989; 169: 345–350.
9. Kotalová R, Loudová M, Vraná M, et al. HLA-DRB1/DQA1/DQB1 haplotypy u českých dětí s celiakální sprue. *Čas Lék Čes* 2002; 141: 518–522.
10. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S, et al. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease-active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34: 150–151.

11. Barera G, Beccio S, Proverbio M, et al. Longitudinal changes in bone metabolism and bone mineral content in children with celiac disease during consumption of a gluten-free diet. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 146–154.
12. Sher K, Mayberry J. Female fertility, obstetric and gynaecological history in celiac disease: a case control study. *Digestion* 1994; 55: 243–246.
13. Hadjivassiliou M, Grunewald, RA, Davies-Jones GA. Glutensensitivity as a neurologic disease. *J Neurol Nev* 2002; 72: 560–563.
14. Maglio M, Tosco A, Auricchio R, et al. Intestinal deposits of anti-tissue transglutaminase IgA in childhood celiac disease. *Dig Liver Dis* 2011; 43 (8): 604–608. Epub 2011 Feb 20.
15. Howdle P, Jalal P, Homes G, et al. Primary small bowel malignancy in the UK and its association with celiac disease. *Q J Med* 2003; 96: 345–353.
16. Green P, Jabri B. Celiac disease and other precursors to small-bowel malignancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 625–639.
17. Toscano V, Conti F, Anastasi E, et al. Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescent celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1742–1748.
18. Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, et al. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 85–91.
19. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54 (2): 229–241.
20. Rostom A, Dube C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systemic review. *Gastroenterology* 2005; 128 (suppl 1): S38–S46.
21. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1–9.
22. Richter T, Bossuyt X, Vermeersch P, et al. Determination of IgG and IgA antibodies against native gliadin is not helpful for the diagnosis of coeliac disease in children up to 2 years old. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2012; 55 (1): 21–25.
23. Salmi TT, Colin P, Korponay-Szabo IR, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal antibody deposits. *Gut* 2006; 55: 1746–1753.
24. ESPGHAN Guidelines for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136–160.
25. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, et al. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* 2006; 91: 39–43.

26. Silano M, Agostoni C, Guandalini S, et al. Effect of the timing of gluten introduction on the development of celiac disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (16): 1939–1942.
27. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (10): 2333–2340.
28. Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, et al. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *J Clin Pathol* 2009; 62 (3): 264–269.
29. Lindfors K, Blomqvist T, Juuti-Uusitalo K, et al. Live probiotic *Bifidobacterium lactis* bacteria inhibit the toxic effects induced by wheat gliadin in epithelial cell culture. *Clin Exp Immunol* 2008; 152 (3): 552–558.
30. Frič P, Gambrovská D, Nevoral J. Celiac disease, gluten-free diet, and oats. *Nutr Rev* 2011; 69 (2): 107–115.
31. Rodeck B, Zimmer KP (eds). *Kongenitale Diarrhö. Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*. Berlin: Springer, 2008.
32. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 221–229.
33. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD000133.
34. Bath-Hexthall F, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusions for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan 23;(1): CD005203.
35. Jarvinen KM, Chatchatee P. Mammalian milk allergy: clinical suspicion, cross-reactivities and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 251–258.
36. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, et al. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1019–1021.

Curriculum vitae



Profesor MUDr. Jiří Nevorál, CSc.

promoval na Fakultě dětského lékařství UK v Praze. Po promoci nastoupil v Plzni a od roku 1968 pracoval na I. dětské klinice Fakulty dětského lékařství v Praze a potom ve Fakultní nemocnici v Motole, kde působí dodnes. Po složení dvou atestací z pediatrie se začal věnovat gastroenterologii. V roce 1985 obhájil kandidátskou disertační práci, v roce 1991 byl habilitován na docenta a v roce 2005 jmenován profesorem pediatrie Univerzity Karlovy v Praze.

Profesor Jiří Nevorál absolvoval několikaměsíční zahraniční studijní pobyty na klinikách, které byly zaměřeny na dětskou gastroenterologii, ve Švédsku, v Belgii a v Německu. Opakovaně navštěvoval gastroenterologické pracoviště dětské kliniky v Heidelbergu. Je členem European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung, European Crohn's and Colitis Organisation, České pediatrické společnosti ČLS JEP, České hepatologické společnosti ČLS JEP a České gastroenterologické společnosti ČLS JEP. V roce 2003 byl prezidentem kongresu European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, který se konal v Praze, byl několik let předsedou a nyní je členem výboru Pracovní skupiny pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu při České pediatrické společnosti ČLS JEP, je předsedou Společnosti pro probiotika a prebiotika, člen redakční rady časopisu Postgraduální medicína a předseda Akreditační komise pro dětskou gastroenterologii a hepatologii při MZ ČR.

Profesor Jiří Nevorál přednáší gastroenterologickou a hepatologickou problematiku českým a zahraničním studentům 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, českým i zahraničním postgraduálním studentům v kursech pro přípravu kandidátů k atestaci z gastroenterologie a v doškolovacích kursech pořádaných Českou lékařskou komorou. Podobně přednáší otázky výživy ve zdraví i nemoci.

Pravidelná je aktivní účast profesora Nevorála na sjezdech European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) a Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung, stejně jako aktivní účast na symposiích Pracovní skupiny pro dětskou gastroenterologii a výživu při České pediatrické společnosti ČLS JEP a gastroenterologických kongresech v ČR i v zahraničí.

Na seznamu publikační činnosti profesora Nevorala jsou uvedeny dvě monografie „Onemocnění jater v dětském věku“ a „Výživa v dětském věku“, je autorem řady kapitol věnovaných dětské gastroenterologii v dalších několika monografiích a učebnicích, je autorem a spoluautorem více než 180 článků v českých a zahraničních časopisech a byl řešitelem a spoluřešitelem několika grantů.