

Celosvětově je trend studovat pochybení lékařů, která se objeví v průběhu poskytování lékařské péče, což souvisí s globálními snahami zajistit bezpečí pacientů. Je známo, že rozsah tohoto problému je enormní: Existují doklady o tom, že například v USA minimálně 44 000 občanů ročně zemře v důsledku lékařských pochybení, a to je osmá(!) nejčastější příčina úmrtí.

Náklady na pochybení zdravotníků narůstají. Jedná se jak o přímé finanční náklady na zdravotní péči, tak o nepřímé náklady občana ve formě pokračující neschopnosti a různých sociálních dávek.

Navíc je zde cena lidská, kterou je třeba vzít v úvahu. Pacienti trpí bolestí, neschopností, pokračující léčbou a celou řadou psychických obtíží, což vede ke snížení sebedůvěry a pracovní výkonnosti.

Rovněž je třeba zvážit dopady na zdravotní profesionály. Ti mohou zažít pocit studu, viny a stresu po profesionální chybě, což vede ke snížení efektivity jejich práce a snížení sebedůvěry. Tyto pocity se navracejí, když si pacienti stěžují, zvláště když stížnost vede k disciplinárnímu trestu nebo medializaci případu. Pociť viny se prohlubuje, změní-li pacient lékaře.

V současnosti převažuje výzkum lékařských pochybení z nemocnic. To však ignoruje skutečnost, že většina kontaktů s pacienty a zdravotní péče se odehrává v primární péči, kde rovněž může dojít k pochybení a v důsledku toho k poškození pacientů.

Připojit se k sdělování pochybení a zamyšlení se nad vlastními chybami je polovina cesty k nápravě. Zpětná vazba o chybách, které udělali kolegové, může upozornit na vlastní nedostatky a vést tak k prevenci.

Nejdůležitější je upřímná snaha a zbavení se falešného studu „Chybovat je lidské!“

(MUDr. Václav Beneš, evropská sekce světové organizace rodinných lékařů WONCA)

MUDr. Jarmila Seifertová, Kladno

## EOSINOFILIE – NESNADNÝ HLAVOLAM

prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc.<sup>1</sup>, MUDr. Marie Macků<sup>1</sup>, MUDr. Ondřej Rybníček, PhD.<sup>1</sup>,  
MUDr. Yveta Tomanová<sup>2</sup>, MUDr. Jana Fráňová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II. dětská klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup>ordinace PLDD, Brno

V rodinné anamnéze 16letého studenta gymnázia je zřetelne hodná pouze informace o tom, že jeho matka má prokázanou pylovou alergii. Hoch se narodil z fyziologicky proběhlého těhotenství (PH 3 600 g/52 cm), perinatální období bylo bez komplikací, plně kojen byl pouze tři týdny. Po strážce duševní a motorické se vyvíjel normálně a očkován byl řádně. Asi od čtvrtého roku života však začal být často nemocen – dominovaly respirační infekty, které byly převážně afebrilní a měly charakter rhinitid/sinusitid/bronchitid. Pro častou frekvenci těchto onemocnění byl pacient podrobně vyšetřen v odborné mimonemocniční alergologické ambulanci a stav byl tehdy uzavřen jako sinobronchiální syndrom (cystická fibróza vyloučena). Vzhledem k dalšímu vývoji však byla uvedena diagnóza později překlasifikována na středně těžké perzistující astma bronchiale (AB) s alergickou rýmou. Realizovanými vyšetřeními se u chlapce nepodařilo zcela jednoznačně prokázat etiologickou vazbu k nejčastějším inhalačním alergenům, kožní testy ukázaly senzibilizaci pouze na směs jarních stromů (břízovitě). S výjimkou antileukotrienu hoch užíval různá antiastmatika/antialergika, jejichž účinkem se dařilo AB i alergickou rýmu udržovat pod kontrolou. Během r. 2003

bylo nutno u chlapce 2x provést odstranění nosních polypů. Při průběžném sledování pacienta v odborné alergologické ambulanci u něj byla prováděna některá laboratorní vyšetření, jejichž výsledky se pohybovaly v rozmezí normálních hodnot, resp. na rtg plic byly popisovány nespecifické prchavé plicní infiltráty. Abnormální však byla od r. 2002 přetrvávající eosinofilie (EOS), kdy v diff. rozpočtu eosinofily tvořily 20–30%. Řada vyšetření, která byla u chlapce provedena ve snaze zjistit jasnou příčinu tohoto fenoménu, byla zcela negativní. Počátkem r. 2004 se u hochy objevila horečka 38–39 °C, měl rýmu, kašel a pociťoval tlak na hrudi. Zahájená antibiotická léčba nevedla k podstatnému zlepšení, a proto byl odeslán na naši kliniku. Pacientovu aktuální antiastmatickou a anti-  
alergickou léčbu představovaly Claritine, Nasonex, Seretide a Theoplus.

Při vstupním fyzikálním vyšetření dominovaly pouze tyto nálezy: celková bledost, perikardiální třecí šelest, lehce oslabené dýchací šelesty bazálně vlevo a hepatomegalie + 2 cm. Ultrasonografie objektivizovala nevelký levostranný fluidothorax s vlajícími nálety a rozsáhlý perikardiální výpotek (600 ml), který bylo nutno evakuovat punkcí. Komplexní laboratorní analýza výpotku prokázala, že

se jedná o sterilní transsudát, v němž nebyly nalezeny žádné abnormální buněčné populace. Iniciální hodnota CRP byla 137 mg/l, sedimentace 39/55, v krevním obraze měl chlapec mírně sníženou hodnotu hemoglobinu a hematokritu (115 g/l, resp. 0, 31); počet leukocytů byl normální (9,9 × 10<sup>9</sup>/l), v jejich diff. rozpočtu dominovala EOS 43%. Při zahájené léčbě antibiotiky došlo k resorpci fluidothoraxu, ustoupila hepatomegalie, pacient byl bez subjektivních potíží a hodnota CRP byla v normálním rozmezí. Přetrvával nevelký perikardiální výpotek, který neprogredoval a nebyl hemodynamicky významný. V dalším průběhu hospitalizace se však u hochy objevil na kůži celého těla splývavý nesvědící makulózní/makulopapulární exantém. Chlapec pociťoval únavu, udával občasné bolesti svalstva horních/dolních končetin a břicha, intermitentně ve večerních hodinách měl tělesnou teplotu až 39 °C. V té době byla sedimentace 28/55, CRP v rozmezí 20–41 mg/l, přetrvávala výrazná EOS (maximum 83%) a došlo ke zvýšení sérové koncentrace IgE (605 IU/ml; normální hodnota <200). Široké spektrum dalších laboratorních vyšetření nepřineslo žádné jednoznačně patologické výsledky, které by umožnily stanovení přesvědčivé diagnózy.

### Otázky:

1. Jaké jsou nejčastější příčiny EOS?
2. Přijmete-li naši úvahu, že u chlapce jde o asociaci déletrvajících AB s:
  - a) opakovanými rhinitidami/sinusitidami
  - b) neobvykle vysokou EOS
  - c) vaskulitidou a
  - d) postižením srdce,
 o jakou chorobu by se mohlo jednat?

### Odpovědi

1. Termín EOS je obvykle používán v případech, kdy počet eosinofilních leukocytů v periferní krvi je  $> 0,5 \times 10^9/l$ . V běžné praxi nejčastější příčiny EOS představují parazitární choroby a alergická onemocnění, vč. polékových reakcí.

Pro zajímavost – odborné anglofonní literární zdroje uvádějí mnemotechnickou pomůcku pro zapamatování příčin EOS zkratkou CHINA (C – Connective tissue diseases, H – Helminthic infections, I – Idiopathic hypereosinophilic syndrome, N – Neoplasia, A – Allergies). V akronymu CHINA se tak ukrývá široká škála chorob, jejichž diferenciální diagnostika nemusí být v některých případech jednoduchá.

2. S přihlédnutím k nabízené asociaci by se u chlapce mohlo jednat o Churgův-Straussův syndrom (CSS).

### Komentář

CSS (synonymum: alergická granulomatózní angiitida) je vzácně se vyskytující onemocnění s frekvencí asi 2–3/milion dospělé populace/rok, průměrný věk při manifestaci choroby je kolem 40. roků. V dětském věku je choroba raritní (6, 12). Etiopatogeneze CSS není doposud známa. Onemocnění je řazeno mezi vaskulitidy, která postihuje cévy malého a (méně často) středního kalibru. Hypoteticky lze předpokládat, že infekční agens nebo jiný inhalační antigen/alergen může na geneticky predisponovaném terénu vyvolat alergický zánět, jehož klinickými korelátory jsou rhinitidy/sinusitidy a AB. Počet eosinofilů v krvi a tkáňích postupně narůstá, dochází k uvolňování jejich působků a zvyšuje se adhezivita cévního endotelu. To je provázeno aktivací leukocytů s následnou vaskulitidou. V období vaskulitických projevů je typické zvýšení sérového IgE. Celý proces na buněčné úrovni modeluje účast endoteliálních buněk, T-lymfocytů, liganů CD95, interleukinu 2 a trombomodulinu. Zjednodušeně lze říci, že klinicky má CSS tři fáze, z nichž první představuje alergická rýma a AB, druhou tkáňová/orgánová infiltrace eosinofily a třetí pak vaskulitida s granulomatózním zánětem. Uvedené fáze však nemusí být u všech nemocných přítomny. To se promítá do variabilního klinického obrazu, kdy u některých

**Tabulka 1. Kritéria CSS (Americká revmatologická společnost, 1990)**

1. Astma bronchiální
2. Eozinofilie více než 10 %
3. Neuropatie (mononeuropatie nebo polyneuropatie)
4. Prchavé plicní infiltráty
5. Abnormalita paranazálních sinů
6. Extravaskulární eozinofilní infiltráty
Pozitivní alergická anamnéza – toto kritérium je uváděno nekonstantně
Klinické nálezy s nebo bez patologického materiálu; diagnóza CSS je pravděpodobná, pokud jsou přítomna 4 ze 6 kritérií.
Konsenzus z r. 1994: eozinofilní a granulomatózní zánět postihující respirační trakt; nekrotická vaskulitida malých a středně velkých cév spojená s astmatem a eosinofilií

pacientů s CSS jsou přítomny mírné projevy choroby (AB, nasální polypy, vaskulitida), jiní nemocní mohou být bezprostředně ohroženi na životě (postižení srdce, těžké léze GIT). Mnohotvárnost klinické manifestace tak přispívá i k obtížné diagnostice CSS (2, 3, 5, 8).

Ke složitosti CSS je třeba dodat, že pravděpodobně identické mechanismy, jaké jsou uvedeny výše, se uplatňují při vzniku tzv. CSS-like syndromu. Ten je někdy popisován u nemocných s AB léčených antileukotrieny, kdy nasazení této léčby umožní snížení dávek kortikoidů a objeví se příznaky CSS. Hypoteticky se předpokládá, že touto lékovou manipulací se „demaskují“ projevy CSS předtím potlačované účinkem kortikoidů. CSS-like syndrom však byl pozorován také při terapii makrolidy/azitromycinem/karbamazepinem.

Variabilita orgánového postižení a klinických projevů CSS se promítla i do diagnostických kritérií, která byla několikrát upravována. Tabulka 1. uvádí kritéria CSS podle Americké revmatologické společnosti z r. 1990, vč. konsenzu přijatého v r. 1994. Tento konsenzus předpokládá, že patologický nálezy u CSS nemusí korespondovat s klinickými projevy choroby. EOS tak může kolísat a manifestace CSS je tedy možná i u nemocných bez EOS. Také diagnóza AB jako nutné podmínky není stoprocentní, podobně jako to, že u některých nemocných může vaskulitida předcházet manifestaci astmatu. Biopstické potvrzení eosinofilních infiltrátů nebo vaskulitidy není nezbytné, je však vhodné, kdykoli to stav nemocného umožňuje. Určitá „volnost“ tohoto konsenzu se tak promítá do konstatování, že diagnózu CSS lze stanovit na základě klinických příznaků a jasná patognomonická spojitost neexistuje (7, 11).

### Klinické projevy orgánového postižení u CSS

**Dýchací trakt** – většina nemocných má na počátku AB, které se zcela výjimečně manifestuje až po nástupu vaskulitidy. I když průduškové astma provází EOS, velmi vysoký počet eosinofilů je neobvyklý. Většina ne-

mocných s CSS mívá na rtg plic nespecifické, obvykle symetrické přechodné plicní infiltráty. Podobně nálezy na CT plic není charakteristický, bývají zřetelné difúzní retikuloendoteliální opacitity nebo zesílení stěn bronchů a interlobárních sept. Hemoptýza v důsledku angiiitidy plicních cév je vzácná. Alergická rýma je častým iniciálním symptomem, podobně jako recidivující sinusitidy a nosní polypy. Někdy je postižení sliznice dutiny nosní provázeno hnisavou/hemoragickou sekrecí a tvorbou krust nebo perforací nosní přepážky.

**Kůže** – projevy vaskulitidy jsou časté a značně variabilní. Léze mají někdy podobu erytému, jindy jsou makulopapulární nebo pustulózní; postižena může být kůže celého těla. U některých nemocných bývá přítomno livedo reticularis nebo urtika, podobně mohou být vyjádřeny různě rozsáhlé kožní nekrózy nebo gangrény.

**Ledviny** – ve srovnání s jinými vaskulitidami je postižení ledvin u CSS méně časté. Pokud však dochází k renálnímu postižení, rozvíjí se nefritický syndrom, v němž dominuje proteinurie a hypertenze. Stav může vést k akutnímu selhání ledvin. Při ledvinové biopsii bývá nalézána tubulointericiální nefritida s masivní eosinofilní infiltrací, jindy segmentálně proliferativní glomerulonefritida a vaskulitida postihující malé a středně velké cévy (4, 10). Ojedinelá literární sdělení upozorňují, že iniciálním příznakem rozvíjející se nefropatie je eosinofilurie (9).

**Srdce** – značná variabilita postižení se promítá do klinické manifestace; může tak docházet k endo-/myo-/perikarditidě, infarktu myokardu, koronární vaskulitidě a kardiálnímu selhání. Postižení srdce je prognosticky nepříznivou známkou a zvyšuje mortalitu nemocných s CSS.

**Nervový systém** – vedle postižení CNS (parézy hlavových nervů/hemoragie/infarkt), jsou možné také periferní neuropatie. Astmatik s vysokou EOS a s projevy neuropatie budí podezření na CSS.

**GIT** – symptomy jsou nespecifické a jsou modelovány vaskulitickými lézemi v různých

částech zaživacího traktu (bolesti břicha, cholecystitida, apendicitida, pankreatitida, gastritida, střevní perforace s peritonitidou a ascitem).

Jen okrajově uvádíme, že léčba CSS se řídí tíží orgánového postižení. V nekomplikovaných případech je terapie zahajována kortikoidy, délka jejich podávání má být nejméně jeden rok. U pacientů s těžším průběhem choroby nebo v případech refrakterních ke kortikoidům se používají jiné léky (cyklofosfamid, methotrexát, azathioprim, imunoglobuliny, mykofenolát mofetil aj.). Obecně je prognóza CSS příznivá, neboť u převážné většiny nemocných lze pouze kortikoidy dosáhnout remise. Závažnější prognóza, příp. mortalita, se vztahuje na nemocné s poškozením srdce nebo s těžkým postižením GIT.

Vzhledem k tomu, že u našeho pacienta byla vyjádřena 4 požadovaná kritéria pro CSS (tj. AB, EOS, prchavé plicní infiltráty a postižení paranazálních dutin), diagnóza se tak velmi suggestivně nabízel. Zejména když jsme přihlédli k literárně uváděnému faktu, že na rozdíl od jiných vaskulitid je při CSS většinou konstantní přítomnost AB. Navíc jsme u hochy objektivně zaznamenali projevy kožní vaskulitidy, podobně jako postižení perikardu. To vše soustřeďovalo naše úvahy převážně k CSS, zvláště když jsme vyloučili nejčastější parazitární infekce a také nádorové onemocnění (punktát kostní dřeně byl vyšetřen průtokovou cytometrií, prokázán byl jen vysoký počet eosinofilů). Ve všech dalších výsledcích vyšetření dominovala jistá „němost“ nepřinášející objektivní doklady pro některé jiné onemocnění. Při podrobném vyšetření perikardiálního výpotku našeho pacienta nebyla nalezena masivní přítomnost eosinofilů. Bioptické vyšetření kůže sice prokázalo dermální infiltráty, ale s nevelkou přítomností eosinofilů. Naopak záplava této leukocytární populace byla objektivizována při histologickém vyšetření tkáně z maxilárního sinu. Tento nález jsme však hodnotili spíše jako doklad alergické geneze než jako kritérium č. 6 z uvedené tabulky. V rozmezí normálních hodnot zůstaly také výsledky široké a opakované škály vyšetření zaměřených na autoimunitní onemocnění. Abnormita těchto vyšetření je u pacientů s CSS uváděna (např. pozitivita p-ANCA, MPO-ANCA, revmatoidní

faktor), ale nemusí být vždy 100% vyjádřena. Literárně jsou tak prezentováni pacienti s CSS bez ANCA pozitivitu, ale s nálezem tkáňových eosinofilních infiltrátů nebo obráceně (1).

Naš pacient měl dále zcela normální nález při histologickém vyšetření nosní sliznice, vč. kinetiky řasinkového epitelu. Při HRCT vyšetření plic byly zaznamenány cárovité kondenzace plicního parenchymu v bazálních partiích oboustranně, při plicní scintigrafii pak byla popisována pruhovitá hypoperfuzní ložiska v pravém i levém plicním laloku. Laboratorní doklady postižení ledvin demonstrovány pacient neměl, příp. vysoký počet eosinofilů jsme při barvení močového sedimentu neprokázali. Zcela fyziologický byl také závěr vyšetření neurologického.

Léčbu jsme zahájili intravenózními pulzy kortikoidů, které jsme následně aplikovali per os. Tento postup vedl ke zlepšení chlapčova klinického stavu, ústupu vaskulitických projevů, úplné resorpci perikardiálního výpotku a v periferní krvi se zcela normalizoval počet eosinofilů. Uvedený stav doposud trvá 8 měsíců; výjimku představují v posledních 2 měsících zhoršující se plicní funkce (spirometrické vyšetření, křivka průtok-objem), kdy i přes dlouhodobé podávání systémových kortikoidů jsme byli nuceni opakovaně zvyšovat dávku fixních kombinovaných antiastmatik. Odhadnout tak další vývoj ve vztahu k postižení dýchacího ústrojí, podobně jako příp. změnu léčebné strategie, je prozatím velmi obtížné.

#### Literatura

1. Della Rossa A, Baldin C, Tavona A, et al. Churg-Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. *Rheumatology* 2002; 41: 1286–1294.
2. Dillon MJ. Childhood vasculitis. *Lupus* 1998; 7: 259–265.
3. Diri E, Buscemi DM, Nugent KM. Churg-Strauss syndrome: diagnostic difficulties and pathogenesis. *Am J Med Sci* 2003; 325: 101–105.
4. Eustace JA, Nadasdy T, Choi M. The Churg Strauss Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2048–2055.
5. Harrold LR, Andrade SE, Eisner M, et al. Identification of patients with Churg-Strauss syndrome (CSS) using automated data. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2003; 13: 661–667.
6. Louthrenoo W, Norasetthada A, Khunamornpong S, et al. Childhood Churg-Strauss syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26: 1387–1393.
7. Noth I, Streck ME, Lefl AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet* 2003; 361: 587–594.
8. Oermann CM, Panesar KS, Langston C, et al. Pulmonary infiltrates with eosinophilia syndromes in children. *J Pediatr* 2000; 136: 351–358.
9. Ohsawa I, Ohi H. Eosinophiluria in Churg-Strauss syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1333.
10. Rychlík I, Tesař V, Stejskalová A, et al. ANCA-positive Churg-Strauss syndrome with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 837–838.
11. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004; 117: 39–50.
12. Wang SJ, Yang YH, Lin YT, et al. Childhood Churg-Strauss syndrome: report of a case. *J Microbiol Immunol Infect* 2000; 33: 263–266.

#### Naším sdělením jsme chtěli:

- a) prezentovat onemocnění, které se svým klinickým průběhem odlišovalo od toho, abychom ho uvedli v rubrice Jaká je Vaše diagnóza? Jsme přesvědčeni, že v těchto kvízových rubrikách mají především odpovědi přinášet čtenářům přesvědčivé diagnostické závěry. Pro nás však nadále zůstává otázkou, zda skutečně chlapec má CSS. Nebo se jedná o CSS-like syndrom indukovaný neznámým „spouštěcím“ faktorem? Proto i naše odpověď č. 2 je formulována tak, že nepřináší suverénní a nediskutovatelnou konečnou diagnózu.
- b) vybědnout širokou pediatrickou veřejnost k uvedení obdobných sdělení, v nichž iniciální diagnóza nemocného je „poopravena“ a diagnóza konečná je zcela jiná. Nebo takových sdělení, kde vlivem celé řady okolností došlo k určitému pochybení v naší praxi. Záměrem redakce časopisu však zásadně není tyto diagnosticko-léčebné omyly konfrontačním způsobem komentovat. Naopak vůdčí myšlenkou je naučit se o podobných problémech otevřeně, současně však kolegiálně, kriticky a sebekriticky diskutovat. Zaslouží si to zejména naši pacienti. Nepochybný prospěch by to však mělo přinášet i všem nám, a to bez rozdílu našeho působení ve zdravotní péči o děti.