

# NEPROSPÍVÁNÍ U CHLAPCE S CYSTICKOU FIBRÓZOU

MUDr. Jarmila Vospělová, doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, Ph.D.

Dětská klinika LF UP a FN, Olomouc

U šestiměsíčního kojence bylo na základě klinických příznaků – opakovaných zánětů průdušek a neprospívání – vysloveno podezření na cystickou fibrózu (CF). Diagnóza byla potvrzena potním testem a molekulárně genetickým vyšetřením. V rámci základního onemocnění byla zjištěna nedostatečnost zevně sekretorické složky pankreatu a osídlení dýchacích cest kmeny *Pseudomonas aeruginosa* a *Staphylococcus aureus*. Zavedení komplexní léčby vedlo ke zlepšení plicního nálezu a stavu výživy. Po prvním roce věku však hmotnostní i výšková křivka opět stagnovala. Přes maximální dávku pankreatické substituce měl chlapec objemné stolice a trpěl nechutenstvím. Diferenciálně diagnosticky byla zvažována nespolečenská rodina při léčbě, nedostatečný kalorický příjem, gastrointestinální komplikace CF a další organické příčiny neprospívání. Pozitivita protilátek IgA proti endomysiu a tkáňové transglutamináze a histologické vyšetření vzorku sliznice tenkého střeva prokázaly celiakii (CD). Na bezlepkové dietě došlo k očekávanému hmotnostnímu a výškovému přírůstku. U pacienta se jednalo o poměrně vzácnou koincidenci dvou onemocnění s obdobnými klinickými příznaky, ale naprosto odlišnou patogenezi.

## Úvod

Cystická fibróza (CF) je nejčastější autozomálně recesivně dědičné onemocnění kavkazské populace s incidencí 1:2500 živě narozených dětí (2, 20, 21). Příčinou onemocnění je mutace genu, který kóduje tvorbu transmembránového regulátoru vodivosti (CFTR proteinu). CFTR protein je umístěn na apikální membráně epitelových buněk celé řady orgánových systémů (respiračního, gastrointestinálního, hepatobilárního, urogenitálního, potních žláz), kde působí jako iontový kanál. Důsledkem jeho porušené struktury a/nebo funkce je produkce abnormálně viskózních sekretů a potu s vyšším obsahem soli. Klinický obraz závisí na rozsahu postižení. U nejtěžších forem CF se kombinují příznaky respirační spolu se zažívacími. Nedostatek vlastních pankreatických enzymů vede k poruše trávení tuků a bílkovin s klinickým obrazem malabsorpčního syndromu (průjmy, steatorrhea, prominující břicho, hmotnostní úbytek, retardace růstu) a nedostatku v tukách rozpustných vitamínů. Pětaosmdesát procent pacientů s CF je pankreaticky insuficientních již od novorozeneckého věku (3). Při adekvátní léčbě CF (antibiotika, bronchodilatancia, mukolytika, dechová rehabilitace, substituce pankreatickými enzymy a v tukách rozpustnými vitamíny) se daří příznaky onemocnění potlačit, popřípadě zmírnit. Pokud i přes dostatečnou léčbu známky malabsorbce přetrvávají nebo se nedaří dosáhnout očekávaného přírůstku hmotnosti a výšky, je třeba pacienta podrobně vyšetřit.

## Kazuistika

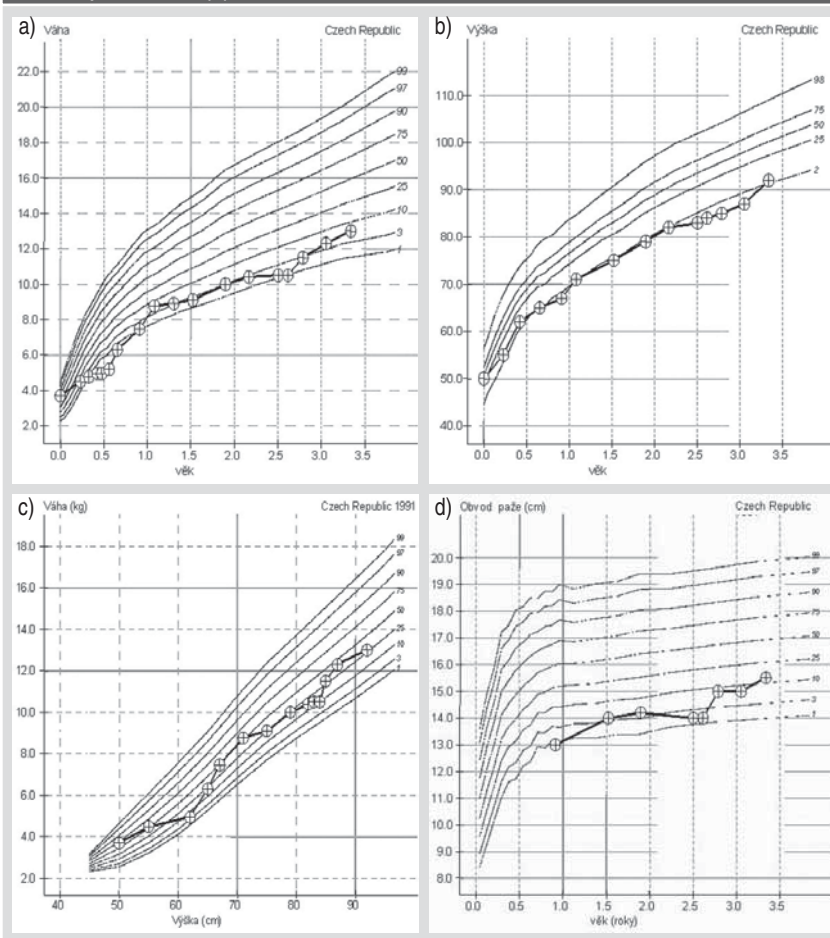
Chlapec se narodil ze druhé fyziologické gravidity nepřibuzných rodičů v termínu, spontánně, záhlavím. Porodní hmotnost měl 3700 g, porodní délku 50 cm. Poporodní adaptace proběhla bez komplikací. Z porodni-

ce byl propuštěn pátý den, plně kojen, na váze přibýval. Otec i matka byli zdraví, u příbuzných prvního stupně (sourozenců rodičů) byl znám výskyt celiakie.

Od narození intermitentně ublinkával. Když maminka po prvním měsíci přestala kojit, byl krměn antirefluxním mlékem, ale bez výraznějšího efektu. Od druhého měsíce věku trpěl atopickou dermatitidou. Do třetího měsíce

pozvolna přibýval, pak ale začala hmotnostní křivka stagnovat (obrázek 2a). K ublinkávání se přidaly frekventní, řídké, objemné, zelenožluté a páchnoucí stolice s hlenem, objevila se rýma a kašel. S těmito příznaky byl třikrát hospitalizován na spádovém dětském oddělení a opakovaně léčen antibiotiky. Pro pozitivní protilátky IgG a IgM proti bílkovině kravského mléka (BKM) byl převeden na

Obrázek 2. Grafy zobrazující hmotnost k věku (a), výšku k věku (b), hmotnost k výšce (c) a obvod paže k věku (d)



Tabulka 1. Vyšetření pacienta s CF, který má refrakterní gastrointestinální příznaky i přes adekvátní léčbu

anamnéza, fyzikální vyšetření, jídelníček za 3 dny	
stolice	kultivace, parazité, viry, pH, redukující látky, <i>Helicobacter pylori</i> Ag, elastáza 1
moč	chemicky a sediment, kultivace
krev	FW, KO+dif., CRP, urea, kreatinin, elektrolyty, bilirubin, ALT, AST, GMT, ALP, Quick, amyláza, lipáza, vitamíny A, D, E, yerzinie
imunologie	IgG, IgA, IgM, IgE, protilátky proti gliadinu (AGA), EMA, tTGA, specifické potravinové alergeny IgE
zobrazovací metody	sonografie břicha, ledvin, nativní snímek břicha, pasáž zaživacím traktem
dechový test na intoleranci laktózy, <i>Helicobacter pylori</i>	
24hodinová pHmetrie jícnu	
enterobiopsie, endoskopie s biopsií (ezofagogastroduodenoskopie, koloskopie)	
psychologické vyšetření	

sójové mléko a pro jeho špatnou snášenlivost pak na extenzivní hydrolyzát. Příkrmy dosud v jídelníčku neměl. Protože se klinický stav nelepšil, byl v šesti měsících věku přeložen na naše pracoviště.

Při přijetí vážil 4960 g (-2,9 SDS), měřil 62 cm (-1,5 SDS). Byl dystrofický, bledý, měl minimální množství podkožního tuku, nápadně prominující meteoristické břicho, tenké končetiny a těstovité otoky nártů. V krevním obraze byly známky mikrocytární anémie (Hb 108 g/l, ery  $3,9 \times 10^{12}/l$ , MCV 74,6 fl) z nedostatku železa (sérové železo 6,6  $\mu\text{mol/l}$ , feritin 12 ng/ml, vazebná kapacita 85  $\mu\text{mol/l}$ ). Měl hypoproteinémii, hypoalbuminémii (CB 54,2 g/l, albumin 30,0 g/l, prealbumin 0,066 g/l). Hladiny vitamínů A, E a ALP, Ca, P v séru i protrombinový čas byly ve fyziologických mezích. Ve výtěrech z nosohltanu byly vykultivovány *Staphylococcus aureus* a *Pseudomonas aeruginosa*. Infekční etiologie průjmů stejně jako malabsorbce disacharidů (pH stolice >5, redukující látky ve stolici negativní) byly vyloučeny. Dvakrát pozitivní potní test (chloridy v potu 100,1 mmol/l a 102,0 mmol/l – pilokarpinová iontoforéza) a následně molekulárně genetické vyšetření s průkazem mutace genu CF *deltaF508* v homozygotní formě potvrdily diagnózu cystické fibrózy. Vyšetření elastázy 1 ve stolici prokázalo pankreatickou insuficienci (5  $\mu\text{g/g}$  stolice, norma nad 200  $\mu\text{g/g}$ ).

Léčba chlapce zahrnovala pravidelné kúry antibiotik podávaných parenterálně, bronchodilatancia, dechovou rehabilitaci, substituci pankreatickými enzymy, v tucích rozpustnými vitamíny a energetické obohacení stravy modulárními dietetiky (sacharidy, proteiny). Při této komplexní péči došlo k vymizení poslechového nálezu na plicích, normalizaci stolice a hmotnostním přírůstkům.

Od roku věku pacienta se však jeho hmotnostní křivka opět oplošfovala (obrázek 2a), stolice byly objemnější, dvakrát až třikrát denně, v závislosti na jídle. Poslechový nálezu na plicích byl bez vedlejších jevů. Stav byl

zprvu přičítán nespolečnosti rodičů při léčbě a nedostatečnému kalorickému příjmu, neboť rodinné zázemí a sociální podmínky nebyly zcela ideální. Ve 2,5 letech chlapec vážil 10,5 kg (-2,2 SDS) a měřil 83 cm (-2,5 SDS). Byl dystrofický, s mírně prominujícím břichem, bledý a unavený. Vyhodnocený jídelníček byl přitom co do skladby živin a množství energie naprosto dostačující. Ke zlepšení stavu nedošlo ani po přijetí na lůžko a podávání pankreatické substituce pod dozorem v maximální doporučené dávce (lipáza 10 000 U/kg/den) spolu s inhibitory protonové pumpy.

Bylo tedy třeba vyloučit další možné příčiny neprospívání. Významný byl údaj v rodinné anamnéze o výskytu celiakie v příbuzenstvu rodičů. Vyšetření vysoce senzitivních a specifických protilátek IgA proti endomysiu (EMA) a tkáňové transglutamináze (tTGA) při normální hodnotě celkového IgA bylo pozitivní (EMA pozitivní, tTGA nad 300). Histologické vyšetření vzorku sliznice tenkého střeva získaného enterobiopsií z Treitzova ohbí prokázalo změny typické pro celiakii (CD).

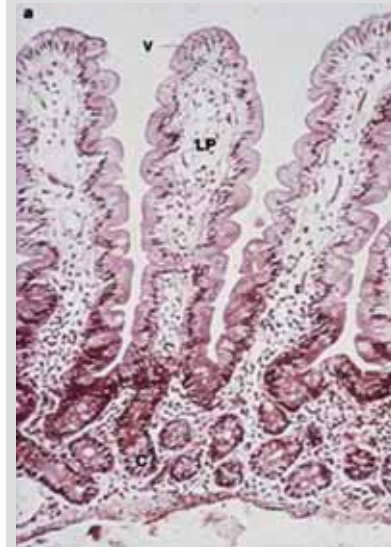
Po zavedení bezlepkové diety došlo během následujících týdnů ke zlepšení stolic, nárůstu hmotnosti i výšky (obrázek 2). Kontrolní vyšetření protilátek proti EMA a tTGA v odstupu jednoho roku bylo negativní, což svědčí o dodržování dietního režimu.

#### Diskuze

Patogeneze CF a CD je zcela odlišná, přesto mohou být jejich klinické projevy, zejména pokud se manifestují malabsorpčním syndromem, velmi podobné.

Celiakie je autoimunitní onemocnění, které vzniká u geneticky predisponovaných jedinců po kontaktu s lepkem. Důsledkem takto spuštěné imunitní reakce jsou typické změny sliznice tenkého střeva (snížení až vymizení klků, hyperplázie Lieberkühnských krypt a zmnožení intraepitelových lymfocytů) (14). Nesnášenlivost lepku je celoživotní a může být diagnostikována v kterémkoliv vě-

Obrázek 1. Enterobiopsická kapsle, histologický obraz normálního tenkého střeva (uprostřed) a střeva postiženého celiakií (dole) – totální vilózní atrofie, hyperplázie krypt a zmnožení intraepitelových lymfocytů



ku. Prevalence onemocnění se podle současných celosvětových epidemiologických studií udává 1:100–500 jedinců (4, 5, 8, 11, 13, 16). Incidence klasické celiakie, která se projevuje ve věku šesti měsíců až dvou let průjmy, zvracením a neprospíváním, se snižuje. Naproti tomu vzrůstá výskyt celiakie u starších dětí a dospělých (16), u kterých mohou být pří-

znaky atypické: zaostávání v růstu, sideropenická anémie nereagující na léčbu železem, bolesti břicha, zácpa, neplodnost, osteopenie nebo osteoporóza, defekty skloviny. Řada bezpříznakových pacientů je zachycena ze screeningu (prvostupňoví příbuzní pacientů s CD, diabetici 1. typu, pacienti s autoimunní tyreopatií, hepatopatií, systémovým onemocněním pojiva, IgA deficitem, Downovým a Turnerovým syndromem). Diagnóza celiakie je založena podle dosud platných kritérií ESPGHAN vedle anamnézy a klinických příznaků na průkazu specifických a senzitivních protilátek a nálezu typických změn sliznice tenkého střeva. Do histologického ověření diagnózy by neměly být ze stravy vyloučeny potraviny s lepem. Léčbou a současně prevencí přidružených chorob (především lymfoproliferativních onemocnění zažívacího traktu) je celoživotní striktní bezlepková dieta (9, 18). Při jejím dodržování dochází k ústupu klinických potíží, vymizení protilátek proti lepku a normalizaci slizničních změn.

Koincidence CF a CD byla poprvé popsána Hidem a Burmanem v roce 1969 (7). Poté následovala další kazuistická sdělení (6, 9, 10, 15, 17). Ze známé incidence obou těchto nemocí vyplývá, že pravděpodobnost jejich výskytu u téhož jedince v běžné populaci je extrémně nízká (1:2–5,8 milionům jedinců) (6, 9, 17). Prevalence CD u pacientů s CF je 1:220. Valletta a Mastella vyšetřili 1 100 pacientů s CF, kteří i přes adekvátní pankreatickou substituci měli příznaky malabsorbce. U 5 z nich prokázali CD (3, 19).

Refrakterním gastrointestinálním příznakům (bolestem břicha, steatoree, flatulenci) a neprospívání, které přetrvávají u pacienta s CF i přes jeho adekvátní léčbu, je třeba věnovat pozornost. V první řadě je třeba myslet na nespoupráci pacienta a jeho rodiny při užívání léků, na možné chybné dávkování pankreatických enzymů a na nedostatečný kalorický příjem. Dále je nutné brát v úvahu i výskyt možných komplikací CF (syndrom distální intestinální obstrukce, fibrotizující kolonopatii, postižení jater a žlučových cest) a konečně možnou koincenci CF s dalšími nemocemi zažívacího traktu. Diferenciálně diagnosticky by měly být zvažovány: infekce

gastrointestinálního traktu (bakteriální, virové, parazitární – *Giardia lamblia*), postinfekční enteropatie, pseudomembranózní kolitida při opakovaných antibiotických kúrách (*Clostridium difficile*), nemoc z gastroezofageálního refluxu (GERD), potravinová alergie/intolerance, deficit disacharidáz, gastritida vyvolaná *Helicobacter pylori*, syndrom bakteriálního přerůstání, nespecifický střevní zánět (Crohnova nemoc) a CD. Tabulka 1 ukazuje přehled vyšetření, která by neměla být v tomto případě opomenuta (1).

### Závěr

Triáda: neprospívání, objemné stolice a zvýšená chuť k jídlu u kojenců a batolat (i bez respiračních příznaků) je vždy podezřelá

z onemocnění CF a měla by iniciovat vyšetření chloridů v potu (3). V případě potvrzení diagnózy je nutná komplexní léčba, u pankreaticky insuficientních pacientů vhodně zvolená pankreatická substituce. Pokud se i přes její dostatečné dávky a vyhovující jídelníček nedaří dosáhnout zlepšení klinických příznaků, očekávaných hmotnostních přírůstků a růstu, měl by to být vždy signál k důkladnému vyšetření pacienta a vyloučení možné koincidence s dalšími onemocněními. Všeobecně platí, že stanovení diagnózy jedné nemoci by u pacienta nemělo vést k podceňování i zdánlivě bezvýznamných příznaků, které mohou upozornit na další možné choroby. Oddálení jejich včasné diagnózy a adekvátní léčby by potom mohlo vést k trvalému poškození pacienta.

### Literatura

1. Baxter PS, Dickson JA, Variend S, et al. Intestinal disease in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1988; 63(12): 1496–1497.
2. Boat TF. Cystic Fibrosis. In: Behrman RE, et al. Nelson textbook of Pediatrics, 16th edition. W. B. Saunders Company 2000: 1315–1327.
3. Davidson AGF. Gastrointestinal and pancreatic disease in cystic fibrosis. In: Hodson MC, Geddes DM. Cystic Fibrosis, 2nd edition, Arnold 2000: 261–288.
4. Fasano A. European and North American populations should be screened for coeliac disease. Gut 2003; 52(2): 168–169.
5. George CK, Mearin ML, Franken HC, et al. Twenty years of childhood coeliac disease in The Netherlands: a rapidly increasing incidence? Gut 1997; 40(1): 61–66.
6. Goodchild MC, Nelson R, Anderson CM. Cystic fibrosis and coeliac disease: coexistence in two children. Arch Dis Child 1973; 48(9): 684–691.
7. Hide DW, Burman D. An infant with both cystic fibrosis and coeliac disease. Arch Dis Child 1969; 44(236): 533–535.
8. Horvath K, Mekta DI. Celiac disease – a worldwide problem. Indian J Pediatr 2000; 67(10): 757–763.
9. Kamath BM, Bhargava S, Markowitz JE, et al. A girl with cystic fibrosis and failure to thrive. J Pediatr 2003; 143(1): 115–119.
10. Katz AJ, Falchuk ZM, Schwachman H. The coexistence of cystic fibrosis and celiac disease. Pediatrics 1976; 57(5): 715–721.
11. Kolec A, Vospělová J, Heřmanová Z, et al. Celiac disease incidence in children and adolescents in Moravia, Czech Republic. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 3(4): 506–507.
12. Krásničanová H, Lesný P. Kompendium pediatrické auxologie. Čes Slov Pediatr 2001; 56(7): 412–416.
13. Mulder CJ, Hadithi MM, Rostami K, et al. Coeliac disease – has the time come for routine mass screening? In 2002–2010–2020? Rom J Gastroenterol 2002; 11(3): 179–182.
14. Pozler O, Tlaskalová H, Nožička Z, Dědek P. Diagnostika celiakální sprue v klinické praxi. In: Pozler O. a kol. Trendy soudobé pediatrie. Gastroenterologie, sv. I, Galén 1999: 199–216.
15. Santer R, Harms HK. Cystic fibrosis and celiac disease. Report of two cases. Monatsschr Kinderheilkd 1990; 138(9): 623–626.
16. Schapira M, Maisin JM, Ghilain JM, et al. Epidemiology of coeliac disease. Acta Gastroenterol Belg 2003; 66(3): 234–236.
17. Sokol G, Taylor B. Cystic fibrosis and coeliac disease. Report of two cases. Arch Dis Child 1973; 48(9): 692–696.
18. Ulshen M. Gluten-Sensitive enteropathy (Celiac Disease). In: Behrman RE, et al. Nelson textbook of Pediatrics, 16th edition. W. B. Saunders Company 2000: 1165–1167.
19. Valletta EA, Mastella G. Incidence of celiac disease in a cystic fibrosis population. Acta Paediatr Scand 1989; 78(5): 784–785.
20. Vávrová V, a kol. centra CF FN Motol: Cystická fibrosa (příručka pro nemocné, jejich rodiče a přátele). Praha, Professional Publishing 2000, 130s.
21. www.volny.cz/vhouba/cf/, www.cfklub.cz