

ZE ZAHRANIČNÍHO TISKU

Imunitní trombocytopenická purpura

Imunitní trombocytopenická purpura (ITP, u nás častěji nazývána autoimunní trombocytopenická purpura, morbus maculosus Werlhofii, ATP – pozn. překladatele) je autoimunitní onemocnění charakterizované nízkým počtem trombocytů a krvácením do kůže a sliznic. Odhadovaná incidence je 100 případů na 1 milion obyvatel za rok. ITP lze klasifikovat jako primární a sekundární (v rámci nějakého základního onemocnění) a jako akutní (trvající méně než 6 měsíců) a chronickou.

U dětí se ITP nejčastěji objevuje ve věku kolem 5 let u předtím zdravých jedinců. Typický průběh je náhlý výsev petechií nebo purpury několik dní nebo týdnů po infekčním onemocnění. Postižení hochů a dívek je přibližně stejné. Ve více než 70 % případů nemoc během 6 měsíců i bez léčby vymizí. Naproti tomu u dospělých je ITP chronické, pomalu se rozvíjející, plíživé onemocnění, postihující dvakrát častěji ženy.

Již dlouho se předpokládalo, že ITP je vyvolána autoprotilátkami, protože přechodná trombocytopenie se objevovala také u novorozenců, které porodily ženy postižené touto chorobou. Podezření také potvrzovala přechodná trombocytopenie u zdravých dobrovolníků, kterým byla převedena plazma nemocných ITP. Trombocyty pokryté IgG autoprotilátkami jsou prostřednictvím Fcγ receptorů, na povrchu tkáňových makrofágů, urychleně vychytávány, zejména v játrech a slezině. U většiny pacientů dochází ke kompenzatornímu zvýšení produkce trombocytů. Jindy je zase postižena produkce trombocytů jako následek buď intramedulární destrukce protilátkami pokrytých destiček makrofágy nebo v důsledku inhibice megakaryocytopoézy. Hladina trombopoetinu zvýšená není, což ukazuje na normální počet megakaryocytů.

Jako první byly objeveny autoprotilátky namířené proti destičkovému glykoproteinovému komplexu IIb/IIIa, později také proti glykoproteinům Ib/IX, Ia/IIa, IV a V. Dospělí jedinci s ITP mají často zvýšený počet HLA-DR+ T-buněk, zvýšený počet solubilních receptorů pro interleukin-2 a cytokinový profil ukazující na aktivaci prekurzorů TH-buněk (helper).

Sekundární formy ITP jsou spojeny se systémovým lupus erythematosus, antifosfolipidovým syndromem, s imunodeficientními stavy, lymfoproliferativními chorobami (lymfom, chronická lymfatická leukemie), s infekcí HIV a virem hepatitidy C a s léčbou některými léky (např. heparin, chinidin).

Trvání krvácivých projevů pomáhá odlišit akutní a chronické formy ITP. Absence systémových příznaků vylučuje sekundární formy ITP. Důležité je anamnesticky zjistit užívání některých léků a jiných látek, které mohou vyvolat ITP. Při fyzikálním vyšetření většinou zjistíme známky krvácení provázející trombocytopenii – petechie, purpura, spojivkové krvácení nebo jiné typy mukokutánního krvácení. Dolní pól sleziny je hmatný asi u 10 % dětí. Kromě trombocytopenie je krevní obraz normální, nanejvýš zde může být anémie v důsledku opakované epistaxe. V krevním nátěru jsou často patrné nezralé trombocyty (megatrombocyty).

Spornou otázkou zůstává nutnost odběru kostní dřeně. Podle doporučení Americké hematologické společnosti není vyšetření kostní dřeně nutné u dospělých pacientů mladších 60 let pokud jsou příznaky onemocnění typické, ale pravidelně se indikuje před splenektomií. V praxi se většinou vyšetření kostní dřeně provádí u pacientů starších 40 let u pacientů s atypickými příznaky (např. pokud nacházíme v krevním obraze další cytopenii) nebo u pacientů nereagujících dostatečně rychle na léčbu. V pediatrii se aspirace kostní dřeně provádí před zahájením kortikoterapie, aby bylo možné vyloučit vzácný průběh akutní leukemie.

ITP u dospělých vzniká nejčastěji mezi 18. a 40. rokem věku a je 2–3× častější u žen než u mužů. U pacientů s počtem trombocytů nad 50 000/mm³ je ITP většinou náhodným nálezem, u nemocných s počtem trombocytů 30 000–50 000/mm³ se objevují modřiny i při drobném traumatu, petechie a ekchymózy spontánně vznikají při počtu trombocytů mezi 10 000 a 30 000/mm³. U nemocných, u nichž počet trombocytů klesl pod 10 000/mm³, může dojít k nebezpečnému vnitřnímu krvácení.

Léčba spočívá v perorálním podávání prednisonu v dávce 1,0–1,5 mg/kg/den. Na léčbu podle její intenzity a délky trvání reaguje 50–75 % pacientů již během prvního týdne. Do trvalé remise se dostane 5–30 % nemocných. U Rh+ pacientů je stejně účinný anti-D imunoglobulin (75 µg/kg), který je méně toxický, ale také výrazně dražší.

Intravenózní imunoglobulin (1 g/kg/den 2–3 dny) se používá při léčbě vnitřního krvácení, pokud počet trombocytů zůstává pod 5 000/mm³ přes léčbu kortikoidy nebo pokud se objevuje rozsáhlá či progredující purpura. Na léčbu reaguje asi 80 % pacientů, ale trvalá remise je vzácná. Léčba imunoglobulinem je drahá. Může se objevit renální nebo plicní selhání a u pacientů s vrozeným deficitem IgA také anafylaxe.

Rozhodnutí o splenektomii závisí na závažnosti onemocnění a na toleranci podávaných kortikoidů. Mnoho hematologů doporučuje splenektomii pokud na udržení počtu trombocytů nad 30 000/mm³ po dobu 3–6 měsíců je potřeba více než 10–20 mg prednisonu denně.

Názory na iniciační léčbu ITP u dětí zůstávají kontroverzní, protože prognóza je zde i bez terapie velmi dobrá. Léčba je většinou zahajována z obavy před intrakraniálním krvácením, jehož incidence je 0,2–1,0 %. Téměř všechny případy intrakraniálního krvácení vznikají pokud počet trombocytů poklesne pod 20 000/mm³. Léčba intravenózním imunoglobulinem zkracuje trvání těžké trombocytopenie. U většiny dětí je ITP léčena ambulantně, bez většího vyšetřování, nemocní se musí pouze vyhnout aktivitám, u kterých by mohlo dojít k poranění a lékům zhoršujícím funkci trombocytů.

Okamžitou intervenci vyžadují stavy s neurologickými symptomy, při vnitřním krvácení nebo když je nutný akutní chirurgický zákrok. V těchto případech je podáván metylpredisolon v dávce 30 mg/kg/den (maximální dávka je 1,0 g/den po dobu 2–3 dnů) během 20–30 minut spolu s intravenózním imunoglobulinem a infuzí trombocytárního náplavu. Někdy je v rámci kombinované terapie podáván vinkristin nebo se

provádí splenektomie. Plazmaferéza není příliš účinná. Antifibrinolytická léčba redukuje slizniční krvácení. Lze také použít rekombinantní faktor VIIa.

Většina dospělých pacientů s ITP má po snížení dávky kortikoidů jeden nebo více relapsů. Pokud jsou nemocní asymptomatictí a počet trombocytů je vyšší než 30 000/mm³, není nutná žádná léčba. U některých pacientů se remise znovu objeví bez jakékoliv terapie. V případě relapsu, nebo pokud nedošlo k odpovědi na kortikoterapii, je indikována splenektomie, intravenózní léčba imunoglobulinem nebo anti-D imunoglobulinem.

Po inciální léčbě dochází k relapsu asi u 25 % dětí. Z těchto dětí se asi u třetiny objeví spontánní remise. Pouze u 5 % přetrvává těžká trombocytopenie, vyžadující léčbu více než jeden rok od stanovení diagnózy. Splenektomie je proto zvažována pouze u dětí s ITP trvající déle než jeden rok, která je provázena symptomatickou, těžkou trombocytopenií.

Cine DB, Blanchette V, Chir MB. NEJM, 2002; 346: 995–1008. MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

Trvání profylaxe tromboembolické nemoci enoxaparinem po operaci pro nádor

Účinnost nízkomolekulárních heparinů (LMWH) v prevenci pooperační tromboembolické nemoci je dobře dokumentována, ale doposud nebyla jasně definována optimální doba trvání této profylaxe. Profylaxe je obvykle omezena na dobu hospitalizace, ale riziko tromboembolické nemoci (TEN) zůstává vysoké ještě během několika dalších týdnů. Šest randomizovaných, dvojitě slepých studií prokázalo, že profylaxe LMWH po dobu jednoho měsíce od ortopedické operace snižuje frekvenci hluboké žilní trombózy (HŽT) ve srovnání s profylaxí LMWH podávanou pouze během prvního pooperačního týdnu.

TEN je významnou příčinou smrti u pacientů s nádorem a abdominální chirurgie pro nádor nese zvláště vysoké riziko této komplikace. Ve studii ENOXACAN I (Enoxaparin and Cancer study I) se HŽT objevila u 15 % pacientů po břišní operaci pro nádor, kteří dostávali profylaxi enoxaparinem (LMWH).

Předkládaná, dvojitě slepá, multicentrická studie ENOXACAN II studovala profylaktickou roli enoxaparinu u nemocných po plánované, kurativní, abdominální nebo pánevní operaci pro nádor. Prvních 6–10 dní dostávali všichni nemocní podkožně 40 mg enoxaparinu denně a poté byli pacienti randomizováni buď do skupiny, která dostávala dalších 21 dní pouze placebo nebo do skupiny dostávající stejnou dobu nadále enoxaparin. Oboustranná venografie žil dolních končetin byla provedena u všech pacientů mezi 25. a 31. dnem, nebo dříve, pokud se objevily známky TEN. Studie sledovala účinnost profylaktického podávání enoxaparinu ve vztahu k incidenci TEN mezi 25. a 31. pooperačním dnem (primary end point). Počet hemoragických příhod během třítydenního sledování sloužil jako ukazatel bezpečnosti podávání enoxaparinu (primary safety end point). Všichni pacienti byli sledováni 3 týdny.

Do studie bylo zahrnuto celkem 332 nemocných. Během 21 dnů od operace se TEN objevila u 12 % pacientů v placebo-

vé skupině a u 4,8 % pacientů ve skupině s enoxaparinem. Tento rozdíl přetrvával i po třech měsících (13,8 % proti 5,5 %). Tři pacienti v enoxaparinové skupině a šest nemocných v placebové skupině během tříměsíčního sledování zemřelo. Mezi oběma skupinami nebyl signifikantní rozdíl ve výskytu větších krvácení nebo jiných komplikací.

Hlavním zjištěním a přínosem studie ENOXACAN II je, že profylaxe enoxaparinem, trvající čtyři týdny po operaci pro nitrobráňní nebo pánevní tumor, signifikantně snižuje výskyt pooperační TEN. Absolutní riziko pokleslo o 7,2 %, relativní riziko o 60 % a přitom se nezvýšil počet žádných komplikací.

Někdy se poukazuje na to, že tromboprofylaxe není prevencí TEN, ale pouze ji oddaluje. Tento rebound fenomen byl vzácně pozorovaný i u enoxaparinu. Studie ENOXACAN II, která nemocné sledovala ještě 3 měsíce po ukončení profylaxe enoxaparinem, takového domněnky však jednoznačně vyvrátila. Redukce rizika TEN bylo tak výrazné, že ve sledovacím tříměsíčním období, kdy už byla tromboprofylaxe ukončena, připadaly na jeden případ HŽT v enoxaparinové skupině tři případy HŽT ve skupině placebové.

Výsledky jiné, nedávno ukončené, prospektivní studie ukázaly, že pacienti s tromboprofylaxí prováděnou LMWH přežívali po operaci pro nádor déle, než pacienti s tromboprofylaxí prováděnou nefrakcionovaným heparinem. Ve studii ENOXACAN II zemřelo šest pacientů v placebové a tři pacienti v enoxaparinové skupině. Statistický potenciál studie však není dostatečný na to, aby bylo možné zhodnotit rozdíly v mortalitě mezi oběma skupinami.

Bergquist D, et al. NEJM, 2002; 346: 975–980

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

Změny v přenosu tuberkulózy v New Yorku od roku 1990 do roku 1999

Incidence tuberkulózy v USA po dosažení svého vrcholu 10,5 případu na 100 000 obyvatel v roce 1992 prudce poklesla a v roce 2000 činila pouze 5,8 případu na 100 000 obyvatel. Molekulární epidemiologické studie ve městech jako San Francisco a New York ukázaly, že více jak 40 % případů tuberkulózy je vyvoláno čerstvými přenosy a ne reaktivací latentního onemocnění. Opatření přijatá programy pro kontrolu tuberkulózy a nemocnicemi s vysokým podílem tuberkulózních nemocných zahrnovala zlepšení dozoru nad tuberkulórou (surveillance), agresivní uskutečňování programů přímého sledování terapie, vzdělávání lékařů ve vztahu k vyhledávání nových případů tuberkulózy, zlepšení politiky kontroly infekce v nemocnicích a věznicích a zajištění léků pro všechny pacienty s aktivní tuberkulórou.

Téměř veškerý pokles výskytu nových případů tuberkulózy od r. 1992 připadá na vrub osob narozených v USA. Naproti tomu výskyt tuberkulózy u přistěhovalců se vůbec nesnížil, naopak mírně narostl. Více než u poloviny nových případů tuberkulózy, které se objevily v USA v roce 2000, se jedná o přistěhovalce.

Existuje několik možných vysvětlení, proč opatření zaměřená na kontrolu tuberkulózy byla efektivní u rodilých Američanů a ne u přistěhovalců. Přistěhovalci méně často vyhledávají lékařskou pomoc, a proto je zde větší pravděpodobnost,

že tuberkulóza u nich zůstane déle nediagnostikována a bude se v komunitě imigrantů šířit. U některých imigrantů může docházet k reaktivaci latentní infekce, kterou si přivezli ze své mateřské země. Opatření na kontrolu tuberkulózy, zaměřená v USA na přerušení přenosu onemocnění, tak nemohou být úspěšná u cizinců s reaktivovaným onemocněním. Pochopení důvodů, proč nedošlo k redukci výskytu tuberkulózy u přistěhovalců, může pomoci vypracovat nové strategie v boji proti tuberkulóze.

Studie vyšetřovala DNA otisky (s inzertní sekvencí IS6110) organizmů izolovaných od pacientů v severním Manhattanu s kultivačně pozitivní tuberkulózou zjištěnou mezi lety 1990 a 1999. Cílem bylo identifikovat kmeny odpovědné za mnohočetné infekce, postihující více lidí prostřednictvím včasných přenosů (nahromadění případů), stejně jako i kmeny, nalezené pouze u jediného pacienta, které představují reaktivovanou latentní infekci.

Z 546 dostupných izolátů *Mycobacterium tuberculosis* 261 izolátů (48 %) patřilo k několika určitým skupinám, zatímco 285 izolátů (52 %) do žádné skupiny nepatřilo. Izoláty, nenáležící do žádné skupiny byly získány od imigrantů, pacientů starších 63 let a od případů diagnostikovaných před rokem 1993. Všechny tyto charakteristiky jsou tedy spojené s reaktivací starého latentního onemocnění a ne s tuberkulózou, která vznikla čerstvým přenosem. U bezdomovců byl zjišťován spíše čerstvý přenos.

Tyto nálezy ze severního Manhattanu naznačují, že mezi cizinci je tuberkulóza vyvolána spíše reaktivací latentní infekce, zatímco u rodilých Američanů většinou čerstvým přenosem. Strategie kontroly a eliminace tuberkulózy mezi přistěhovalci by proto měla být zaměřena na léčbu latentní tuberkulózní infekce.

Elvin Geng BA, et al. NEJM, 2002; 346: 1453–1458
MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

Akutní exacerpace chronické obstrukční bronchopulmonální nemoci

Chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc (CHOBPN) je charakterizována fixovanou obstrukcí dýchacích cest zapříčiněnou emfyzémem a chronickou bronchitidou. CHOBPN na celém světě postihuje asi 52 milionů lidí a v roce 2000 byla příčinou minimálně 2,74 milionů úmrtí. Akutní exacerpace CHOBPN je definována zhoršením dušnosti a zvýšením tvorby sputa, které se může někdy stát purulentním. Tyto příznaky jsou často provázeny hypoxemií a hyperkapnií. Nemocní mívají takovéto exacerpace pravidelně, podle některých údajů 2,4 až 3 epizody ročně. Aktivní kuřáci trpí exacerbacemi častěji než nekuřáci. Ukončení kouření snižuje počet exacerbací asi o jednu třetinu.

U všech nemocných přijatých pro akutní exacerpací CHOBPN je důležitý diagnostický rentgenový snímek plic. Pokud máme podezření na akutní respirační acidemii, je nutné vyšetřit arteriální krevní plyny. Při hypoxemii je nezbytný přívod kyslíku, který patří mezi základní iniciační léčbu. Kyslík je obvykle podáván nosní kanylou nebo maskou. Cílovou hodnotou je 90–92 % saturace hemoglobinu kyslíkem, měřená pulzním oxymetrem, s parciálním tla-

kem arteriálního kyslíku (PaO_2) 60–65 mm Hg. Tyto hodnoty zajišťují téměř maximální saturaci hemoglobinu a snižují pravděpodobnost vzniku hyperkapnie, která může podávat kyslíku provázet.

Odpor v dýchacích cestách během akutní exacerpace CHOBPN lze zmenšit jak inhalačními beta-adrenergními agonisty, tak i anticholinergiky. Podání bronchodilatačních léků zvyšuje FEV_1 a usilovnou vitální kapacitu (FVC) o 15–29 % během 60 až 120 minut. Nebylo prokázáno, že by byly beta-adrenergní agonisté účinnější než anticholinergika. Výběr určitého léku pro konkrétního pacienta ovlivňuje doba do dosažení jeho maximálního účinku a frekvence nežádoucích účinků. Údaje z randomizovaných klinických studií neprokázaly vyšší účinnost kombinované léčby beta-adrenergními agonisty a anticholinergiky proti samostatné léčbě pouze jedním z těchto léků. Nedávná metaanalýza podporuje strategii iniciačního použití inhalačních anticholinergních látek s následným přidáním beta-adrenergních agonistů pouze tehdy, když je to nutné, tedy když ani maximální dávky anticholinergní medikace nepřinesou úlevu. Tento přístup však stále zůstává kontroverzní.

Zda použití metylxantinů (aminofylin), jako pomocných bronchodilatačních látek, přináší užitek, je také stále nejasné. Ve třech randomizovaných, kontrolovaných studiích nepřineslo intravenózní podání aminofylinu zlepšení plicních funkcí, subjektivní úlevu, ani nesnížilo pravděpodobnost opětovného zhoršení stavu. Podání aminofylinu bylo spojené s některými nežádoucími účinky jako nauzea a zvracení.

Na exacerpací CHOBPN se může podílet bakteriální infekce. Pokud je sputum purulentní, jsou nutná antibiotika. Zatím neexistují klinické studie, které by jako léčbu první volby podpořily použití nových, širokospektrých antibiotik. Doporučuje se začínat desetidenní léčbou antibiotiky s úzkým spektrem (trimethoprim-sulfamethoxazol, doxycyclin, amoxicilin). Gramovo barvení sputa nemá své opodstatnění a kultivace se používá pouze v případech refrakterních k iniciační empirické antibioterapii, namířené proti nejčastějším patogenům (např. *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* a *Haemophilus influenzae*).

Celkové podání kortikoidů urychluje ústup bronchiální obstrukce, zlepšuje výměnu plynů a subjektivní potíže nemocných. Optimální trvání kortikoterapie u akutní exacerpace CHOBPN není zatím přesně dáno, ale poslední údaje mluví o 5 až 10 dnech. Obvykle se začíná dávkou 40 mg denně s postupným snižováním dávky o 10 mg denně.

Zvýšit ventilaci a přitom nezatížit vyčerpané dýchací svaly je v případě akutní exacerpace CHOBPN, komplikované respiračním selháním, velmi důležitým léčebným cílem. Toho lze dosáhnout přetlakovou ventilací bez nutnosti nemocného intubovat. Neinvazivní přetlaková ventilace (noninvasive positive-pressure ventilation) je indikována zejména u zhoršené dušnosti, akutní respirační acidózy a při porušené oxygenaci. Naopak k této metodě nejsou indikováni pacienti se zástavou dýchání a oběhově nestabilní nemocní.

Stoller JK. NEJM, 2002; 346: 988–994
MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.