

SYNDROM CYKlickÉHO ZVRACENÍ

MUDr. Lenka Pokorná Klímová, MUDr. Josef Gut

Dětské oddělení NsP, Česká Lípa

Přehledový článek pojednává o syndromu cyklického zvracení, známém též pod starším pojmem acetonemické zvracení, který je charakterizován různě frekventními atakami opakovaného zvracení. Epizody probíhají v různé tíži a mohou být příčinou rychlé dehydratace a metabolického rozvratu. Pro definitivní stanovení diagnózy je zásadní pečlivé vyhodnocení anamnézy a vyloučení organických příčin, a je tedy diagnózou per exclusionem. Léčba je zaměřena jak na korekci následků akutní epizody, tak i na preventivní opatření.

Klíčová slova: syndrom cyklického zvracení, acetonemické zvracení, antiemetika.

SYNDROME OF CYCLIC VOMITING

The authors present a review article on syndrome of cyclic vomiting that was originally known as acetonemic vomiting and is characterized by attacks of recurrent vomiting with variable frequency. Gravity of attacks is variable and cause rapid dehydration and metabolic disorder. The final diagnosis is based on a thorough history and exclusion of organic causes, so it is a diagnosis „per exclusionem“. The treatment is targeted both at the correction of consequences of acute episodes and at preventive measures.

Key words: syndrome of cyclic vomiting, acetonemic vomiting, antiemetics.

Pediatr. pro Praxi, 2007; 1: 36–38

Cyclic vomiting syndrome (CVS) byl poprvé popsán v r. 1882 londýnským pediatrem dr. Samuelem Gee. U nás byl dlouhá léta znám pod starším označením acetonemické zvracení.

Dle Římských kritérií II jde o **funkční poruchu GI traktu definovanou výskytem tří a více epizod intenzivní náhlé nauzey a opakovaného zvracení, které trvají hodiny až dny, mezi epizodami jsou zcela asymptomatické intervaly trvajících týdnů až měsíců. Zároveň není přítomno žádné metabolické, neurologické či GI onemocnění strukturální či biochemické povahy (13).**

Onemocnění postihuje hlavně děti, v menší míře i dospělě. U dětí se odhaduje prevalence na 1,9%, bez výrazné predilekce pohlaví (1). S prvními symptomy se setkáváme nejčastěji mezi 2. až 7. rokem. Průměrně se u pacientů vyskytuje jedna ataka měsíčně, ale frekvence příhod kolísá v širokém rozpětí od jen jedné až po několik desítek ročně. Epizoda opakovaného zvracení trvá průměrně 24 hodin, jsou však popsány i krátké několikahodinové nebo naopak až několikadenní ataky (9). V rodinné anamnéze lze vypátrat zvýšený výskyt kinetózy, jiných gastrointestinálních poruch a především migrény (až v 82% případů) (3, 9).

Etiopatogeneze CVS je nejasná, zřejmě jde o primární poruchu CNS s podílem dysfunkční interakce mezi CNS a GIT systémem. Dříve byla hlavní příčina spatřována v nedostatečném přísunu sacharidů při hladovění, s vyčerpáním zásob glykogenu, následnou lipolýzou a rozvojem ketoacidózy s ketonurií (7). To jsou jistě metabolické procesy, kterými lze popsat rozvíjející se změny syndromu, ale nevysvětlují vlastní spouštěcí mechanismy CVS. V poslední době je diskutován vztah mezi CVS, migrénou a adrenergní

autonomní dysfunkcí (12). Podobně jako u migrény se uplatňuje vliv serotoninergních mediátorů v CNS (cévy, chemoreceptory v area postrema v centru zvracení). Dále je při reflexu zvracení aktivována oblast mozkového kmene – nucleus tractus solitarii (NTS), který přijímá aferentní stimuly z area postrema, z oblasti inervované vagálním nervem a z vestibulárního aparátu. U pacientů s CVS jde zřejmě o vyšší senzitivitu NTS vůči emetickým stimulům. Důležitý je i vliv hypotalamu (odpověď na stresory je uvolnění CRF a tím ACTH, stimulace osy hypotalamus – hypofýza – nadledviny, následně rozvoj adrenergní reakce s hypertenzí, tachykardií, leukocytózou, stimulací mastocytů kůže). Navíc CRF přímo snižuje motilitu GIT a působí dysrytmie žaludku. Bylo popsáno i výrazné úvodní zvýšení hladiny ADH ve fázi intenzivní nauzey, které působí poruchy myoelektrické aktivity v antru žaludku. U pacientů s CVS byla zjištěna autonomní dysregulace GIT a kardiovaskulárního systému, adrenergní hypersenzitivita. U některých pacientů hrají roli i defekty energetického metabolismu – mutace mitochondriální DNA a enzymopatie, díky tomu se snáze rozvíjí metabolická dysbalance. Symptomy podobné CVS a migréně nacházíme i u pacientů s diagnostikovanými mitochondriálními metabolickými vadami (např. MELAS syndrom či deficit MCAD) (9, 10, 13).

Klinické projevy CVS u dětí se dají rozdělit do čtyř fází:

1. asymptomatické
2. prodromální
3. symptomatické
4. regrese obtíží

Ad 2. Prodromální stadium se vyznačuje bledostí, nechutenstvím, letargií, silnou nauzeou. Zhruba

polovina dětí umí ataku předvídat. U 80% pacientů lze odhalit spouštěcí faktor – infekci, psychický stres (pozitivní i negativní emoce), zvýšenou fyzickou aktivitu, vyčerpání, nedostatek spánku, dietní příčiny (čokoláda, sýry, glutamát), menzes, kinetózu, alergické reakce, astmatický záchvat, teplé počasí.

Spouštěcí faktor působí buď na periferii v GIT, kde vyvolá aferentní a proemetický stimul do centra zvracení v CNS, nebo působí primárně v CNS, kde vyvolá stimulaci interakční osy CNS-GIT.

Ad 3. Začátek nauzey a zvracení bývá častěji v průběhu noci nebo nad ránem, ataky probíhají u jednotlivých pacientů stereotypně. Zvracení může dosahovat počtu od několika až po dvacet za hodinu, přičemž nejvyšší frekvenci lze zaznamenat na začátku epizody. Navíc zvracení nepřináší úlevu od nauzey. Děti, zvláště malé, mohou být ohroženy rychlou dehydratací, hypoglykemií, iontovou dysbalancí a rozvojem metabolické acidózy.

Hlavním diagnostickým kritériem CVS jsou recidivující epizody opakovaného zvracení trvajících hodiny až dny, mezi nimiž jsou asymptomatické intervaly, kdy se pacient cítí zcela zdrav. Všechna vyšetření stran jiných příčin zvracení jsou negativní.

Podpurným diagnostickým kritériem je skutečnost, že epizody probíhají stereotypně co do začátku, průběhu, trvání i intenzity. Důležitým znakem je také to, že neléčená epizoda po určité době spontánně ustupuje.

Navíc se v průběhu ataky mohou vyskytovat i další příznaky:

Neurologické: letargie (93%), slabost, fonofobie (30%), cefalea (42%), fotofobie (38%), vertigo (26%), intolerance pachů.

Kardiovaskulární: tachykardie, hypertenze, stenokardie, bledost.

Gastrointestinální: bolesti břicha (81 %), nechutenství (81 %), dávení (79 %), nauzea (82 %), hypersalivace (27 %), průjem (30 %).

Celkové příznaky: zvýšená teplota (30 %), erytém kůže (flush), SIADH – syndrom inadekvátní sekrece ADH, leukocytóza, hyperglykemie.

V průběhu ataky můžeme rozlišit tři typy chování pacientů:

1. utlumený, apatický, ale reaguje na podněty a je možný kontakt
2. nehybně leží, zavřené oči, nereaguje („vědomé kóma“)
3. svíjí se, kroutí, nařiká, sténá.

U části pacientů lze sledovat i atypické projevy: velkou chuť k jídlu, plivání, hltání, intenzivní pocit žízně (ovšem vypitou tekutinu ihned vyvracejí). Někteří se rádi koupou, sprchují, nejsou schopni mluvit nebo se chovají jako při panické atace, neradi sdělují své pocity z ataky.

Zvracení může mít charakter biliární (81 %) nebo může být provázeno hematemézou (až u 34 %) – v důsledku Mallory–Weissova syndromu nebo sekundární ezofagitidy (5, 9).

Diferenciální diagnóza

Diagnóza CVS je diagnózou per exclusionem! Je nutno vyloučit jiné příčiny zvracení (6, 9).

Onemocnění chirurgické povahy: apendicitida, biliární kolika, malrotace, volvulus, atrézie/stenózy duodena, invaginace, cystické duplikatury střeva, hernie, torze/ruptura cysty ovaria, trauma atd.

GIT onemocnění nechirurgické povahy: GERD – refluxní choroba jícnu, ezofagitida, gastritidy, vředová choroba gastroduodenální, infekce GIT, nespecifické střevní záněty, pankreatitida, hepatobiliární onemocnění, funkční poruchy GIT, celiakie, alergie na potraviny.

Renální choroby: uroinfekce, urolitiáza, obstrukce pelviureterální junkce, renální insuficience.

Endokrinní poruchy: diabetes mellitus I. typu s ketoacidózou, Addisonova nemoc, feochromocytom.

Metabolické poruchy: organické acidurie, hereditární intolerance fruktózy, akutní intermitentní porfyrie, poruchy cyklu urey, mitochondriální poruchy

energetického metabolismu – **mitochondriální encefalomyopatie** (např. MELAS syndrom – porucha enzymů oxidativní fosforylace, komplexu pyruvátdehydrogenázy, ATP-ázy vedoucí k poruše tvorby ATP, projevující se psychomotorickou retardací, neprospíváním, poruchou růstu, epilepsií, migrénou, icty, hypertrofickou kardiomyopatií, hepatopatií, myopatií, gastroezofageálním refluxem, poruchami zraku, sluchu a ledvin, laktátovou acidózou, event. vyšším poměrem laktát/pyruvátu), **poruchy betaoxidace mastných kyselin** (např. deficit MCAD – dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem): při hladovění/infektu dochází k atakám poruch vědomí, křečí, Reye-like syndromu, hepatopatii, náhlému úmrtí – SIDS v rodině, doprovázeno hypertrofickou kardiomyopatií, myopatií, metabolickou acidózou, hypoketotickou hypoglykemií, hyperamonémií, změnami v hladinách karnitinu.

Neurologické příčiny: záněty CNS, hydrocefalus, fokální léze CNS (tumory, subdurální hematom,

absces), Arnold–Chiariho malformace, benigní paroxysmální vertigo, epilepsie, onemocnění vestibulárního aparátu, migréna.

Psychogenní příčiny: školní, separační fóbie, úzkostná porucha, panická ataka, Münchausen by proxy syndrom, poruchy příjmu potravy...

Jiné příčiny zvracení: gravidita, chronická intoxikace emetiky...

Diagnóza CVS (6, 9)

Protože diagnózu CVS je nutno stanovit per exclusionem, neexistuje test, který by ji potvrdil. Mnohdy je třeba provést řadu vyšetření, než k této diagnóze dospějeme, a je vhodné tyto testy uvážlivě a stupňovitě řadit.

V první linii je především nutné vyloučit příčiny chirurgicky řešitelné a provést základní orientační vyšetření – FW, CRP, krevní obraz, sérové hladiny natria, kalie, chloridů, vápníku, urey, kreatininu, gly-

kemie, jaterních transamináz, amylázy a vyšetření acidobazické rovnováhy. Do úvodní baterie také patří chemické a mikroskopické vyšetření moče včetně kultivace, parazitologické a kultivační vyšetření stolice a zvláště u starších dětí toxikologický screening. V případě zastižení hypoglykemie je vhodné uchovat úvodní vzorek moči pro následné metabolické vyšetření k pátrání po poruše betaoxidace mastných kyselin (deficit MCAD). Dle potřeby je možno doplnit USG břicha (především zobrazení ledvin, jater, pankreatu a žlučníku) event. RTG nativní snímek břicha.

V druhé linii lze rozšířit vyšetření o screening dědičných poruch metabolismu (DPM): plazmatické hladiny amoniaku a laktátu, eventuálně stanovení organické aminoacidurie a spektra aminokyselin, pyruvátu a karnitinu v séru. U postmenarcheálních dívek zvážit vyšetření HCG-s. Je možno uvážit RTG kontrastní vyšetření: polykací akt a pasáž GIT kontrastní látkou. Vhodné je ORL, psychologické a neurologické vyšetření doplněné případně o RTG či CT vedlejších dutin nosních, CT či lépe MRI mozku k vyloučení extraintestinálních příčin zvracení.

V třetí linii případně zařazujeme podrobnější pátrání po vzácnějších jednotkách spojených s opakovaným zvracením – celiakii (EMA, AGA, AGG, aTTG), nespecifických střevních zánětů (ANCA, ASCA protilátky, USG střeva, enteroklyza), porfyrii (δ -ALA, porfobilinogen), endokrinně aktivních tumorů (catecholaminy v moči, kyselina vanilmandlová a homovanilová), endokrinopatií (plazmatický kortizol a další hormony). Je možno rozšířit metabolické vyšetření DPM s nutným odběrem v akutní fázi. Někdy je nezbytná fibroskopie horní partie GIT spojená s biopsií a odběrem vzorku na *Helicobacter pylori* případně enterobiopsií. V úvahu přichází i studie gastrointestinální motility, CT vyšetření břicha, vyšetření vestibulárního aparátu, audiologické vyšetření, VEP – vizuální evokované potenciály (lze odlišit děti s periodickým syndromem a děti s jiným typem cefaley).

Terapie CVS (4, 5, 10)

I. V asymptomatické fázi je profylaxe směřována k zabránění vzniku dalších epizod. Spočívá především v eliminaci spouštěcích faktorů. U pacientů s atakami více než 1x měsíčně je také možno využít dlouhodobé medikace antimigreniky, neuroleptiky, prokinetiky, antiepileptiky či betablokátory.

Nejčastěji jsou podávány: cyproheptadin (Peritol sirup a tablety) 0,3 mg/kg/den ve 3 dávkách, amitriptylin 1–2 mg/kg/den v úvodní večerní dávce, pizotifen (Sumatriptan, Sandomigran tbl.) u dětí nad 3 roky pod 40 kg 1x1 tbl. a nad 40 kg 2x1 tbl., flunarizin (Sibelium tbl.) v průměrné dávce 5 mg denně (8).

Zajímavé je úspěšné dlouhodobé podávání erytromycinu či L-karnitinu (11) u některých pacientů.

II. V prodromální fázi je vhodná abortivní terapie vedoucí ke zkrácení a oslabení průběhu epizody, s nutností podání na začátku ataky.

V některých případech jsou dostatečná režimová opatření: klid, ticho, šero, spánek, případně doplněné o analgezií paracetamolem při bolesti hlavy či břicha nebo benzodiazepiny ke zmírnění úzkosti a nauzey.

Medikaci můžeme rozšířit o prokinetika a antiemetika k úlevě od nauzey: metoklopramid (např. Cerucal inj., tbl., Degan tbl., inj.) v dávce 0,1 mg/kg 3xd, max. 0,5 mg/kg/den (pro děti starší 2 let s vědomím rizika vzniku extrapyramidových projevů), pizotifen (Sumatriptan, Imigran sprej i.n.) 20 mg pro starší děti nad 12 let a nad 40 kg, ondansetron (Zofran i.v., i.m., tbl., rect. supp.) 0,3–0,4 mg/kg po 6 hod i.v. či 4–8 mg p.o. po 6 hod (pro děti starší 3 let).

Nově je v zahraničí dostupný pro tuto fázi i antagonist neurokininu 1 omezující vznik žaludeční stázy (Aprepitant). Užívá se v kombinaci s kortikoidy (dexametazon) (10).

III. V symptomatické fázi zvracení, selže-li možnost perorální náhrady vody, glukózy a iontů, je třeba zahájit včasnou parenterální rehydrataci s korekcí iontových ztrát (roztoky s glukózou, sodíkem a draslíkem) za současné monitorace vnitřního prostředí a bilance tekutin: i.v. rehydratace FR + 10% G + KCl 20–40 mmol/l. Tento postup je vhodné doplnit o antiemetikum ondansetron 0,4 mg/kg v úvodní krátké kapací infuzi, pokud dojde k plnému zlepšení, pak dokončit rehydrataci a přejít na p.o. ondansetron v jedné dávce 0,3–0,4 mg/kg. Pokud dojde jen k parciálnímu či žádnému zlepšení, je nutno rehydratovat dál a přejít na udržovací dávku ondansetronu i.v. – 0,8 mg/kg/12 hod (max. 12 mg u dětí > 15 kg). Při trvající nauze je možné užít benzodiazepin pomalu i.v. k navození sedace, případně

v kombinaci s kortikoidem – dexamethazonem i.v. a antimigrenikem pizotifinem (10).

V těžké rozvinuté fázi bývají prokinetika typu metoklopramidu a fenothiazinů spíše neúčinná.

Při výrazných epigastrálních bolestech a hematemezi je lékem volby H2 blokátor (například ranitidin i.v.) nebo inhibitor protonové pumpy (např. omeprazol), případně analgetika (např. metamizol).

U části pacientů může dojít k rozvoji SIADH, retenci tekutin, hyponatrémii, je nutné sledovat specifitu moči, diurézu. Pokud jsou neadekvátní, vyšetřit Na⁺-s a osm-s a při poklesu jejich hladin omezit rehydrataci a striktně sledovat bilanci tekutin!

IV. Ve fázi regrese následuje postupná realimentace. Někteří pacienti po odeznění ataky velmi rychle tolerují běžnou stravu, jiní zpočátku preferují pouze tekutiny. Přání pacienta bychom měli respektovat. U části pacientů se objevují psychické problémy z častých hospitalizací. Vzniká úzkost z očekávání dalších atak, která je omezuje v běžných aktivitách. Vhodné je proto i psychoterapeutické vedení.

Prognóza CVS

Dle skotské studie 31% sedmnáctiletých pacientů s diagnózou CVS stále trpělo atakami, 46% z nich mělo v současném či předchozím období navíc migrénu (ve srovnání s 12% u kontrolní skupiny). U části pacientů došlo k přechodu od CVS k migréně, někteří měli ataky CVS i v dospělosti (2).

MUDr. Lenka Pokorná Klímová
Dětské oddělení NsP Česká Lípa
Purkyňova 1849, 470 77 Česká Lípa
e-mail: nebelvir@seznam.cz

Literatura

1. Abu-Arafeh I, Russell G. Cyclical vomiting syndrome in children: A population – based study. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 1995, 21, s. 454–458.
2. Dignan F, Symon DKN, et al. The prognosis of Cyclical Vomiting Syndrome. Arch. Dis. Child., 2001, s. 84.
3. Fleisher DR. Cyclic vomiting syndrome: A paroxysmal disorder of brain-gut interaction. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 1995, 21, Suppl. 1, s. S52–S56.
4. Fleisher DR. Management of cyclic vomiting syndrome. J. Pediatr. Child Health, 1995, 31, s. 67–69.
5. Fleisher DR, Lindley KJ, Milla PJ, Boles R G. Cyclical vomiting syndrome symposium No 6. The 36th Annual Meeting of ESPGHAN, 2003.
6. Forbes D. Differential diagnosis of cyclic vomiting syndrome. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1995, 21, Suppl. 1, s. S11–S14.
7. Hrodek O, Vavřinec J, et al. Acetonemické zvracení. Pediatrie, 2002, s. 108–109.
8. Kothare SV. Efficacy of flunarizine in the prophylaxis of cyclical vomiting syndrome and abdominal migraine. Eur J Pediatr Neurol. 2005, 9, s. 23–26.
9. Li Buk, Misiewicz L. Cyclic vomiting syndrome: a brain-gut disorder. Gastroenterol. Clin. N. Amer. 2003, 32, s. 997–1019.
10. Lindley KJ, Andrews PL. Pathogenesis and Treatment of Cyclical vomiting. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 2005, 41, S38–S40.
11. McLoughlin LM, Trimble ER, Jackson P, Chong SKF. L-carnitine in cyclical vomiting syndrome. Arch Dis Child. 2004, 89 (12): s. 1180.
12. Palmer GM, Cameron D JS. Use of intravenous midazolam and clonidine in cyclical vomiting syndrome: a case report. Pediatr Anesth. 2005, 15, s. 68–72.
13. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. Gut, 1999, 45, Suppl. II, s. II60–II68.
14. www.cvsonline.org/.
15. www.freespace.virgin.net/cvsa.uk/V.