

# Diabetes mellitus

## Hypoglykemické stavy nevyjasněné etiologie

A Kopecký

II. dětská klinika UK v Praze v roce 1959

U patnáctileté diabetičky se po chřipkovém onemocnění v únoru 1959 začaly objevovat hypoglykemie s častými projevy bezvědomí, někdy i s křečemi. Inzulín Lente, tehdy 70 jednotek denně, byl snižován a posléze vysazen. I přes to trvaly uvedené stavy více než 2 měsíce a náhle ustaly na začátku menstruace. Bylo třeba zvládnout diabetickou ketoacidózu a dál byl inzulín podáván v dávce menší než dříve.

V době nebezpečně nízkých glykemií jsme pacientce podávali stravu každé 2 až 3 hodiny, i v noci. Nezjistili jsme, že by si potají píchala inzulín. Provedli jsme některá tehdy dostupná vyšetření. Při testu hladověním pacientka po 4 hodinách usínala, po 4 1/2 hodinách se objevily generalizované křeče při glykemii 49 mg%. Výchozí glykemie byla 85 mg%. Test fyzickou zátěží musel být ukončen už po jedné hodině pro spavost pacientky při poklesu glykemie z počátečních 47 mg% na 24 mg%. Biologickou titrací na krysí bránci byla zjištěna v krvi pacientky aktivita inzulínu o 40 % vyšší než v kontrolní krvi. Na hypofyzektomované kryse byla zjištěna zvýšená aktivita ACTH v krvi pacientky (5 tisícin jednotek na 1 ml séra proti normě 2 tisícin jednotek). Thornův test (počet eosinofilů v 1 ml krve po 25 mg ACTH i.m.): čas 0:225, čas 2 hod.: 156, čas 4 hod.: 112 - dostatečný pokles.

Etiologii déle než 2 měsíce trvajících hypoglykemických stavů jsme neobjasnili. Do propouštěcí zprávy jsme napsali, že mohlo jít o zvýšení inzulinemie z přechodné hyperfunkce inzulinárního aparátu.

## Nejasná porucha vědomí

V Janštová, I Jourová, I Petrašovičová

Dětská klinika FnsP Ostrava

12letá pacientka L.Š. přivezena RZP na dětskou neurologickou kliniku pro poruchu vědomí. Pro výraznou cyanosu a ztížené dýchání předána ihned na JIRP dětské kliniky.

V rodinné anamnesi je uvedeno léčení matky pro sterilitu a diabetes mellitus 2. typu u otce, léčba jen dietou. Osobní anamnesa pacientky je bezvýznamná. Porod v termínu, spontánní, záhlavím, p.v. 2950 g, p.d. 48 cm. Nekříšena. Kojená do 2 let věku, vývoj v normě. Očkována řádně, poslední očkování proti žlutence srpen a září 2002, od té doby nebyla u lékaře. Vždy byla hubenější dítě, ale vitální, s dobrou chutí k jídlu.

Od 9.12. doma pro nachlazení, klinicky jen rýma, subfebrilní teplota do 37,4st. 11.12. večer 1x zvracela, na nic si nestěžovala, chodila. Rodičům se nezdálo na dítěti nic nápadného. V noci po probuzení ukazovala na bolesti v zádech, nebyla schopna chůze, nemluvila, jen „velmi vzdychala“. 12.12. ráno chabá, nebyla schopna komunikace. Přes dětského lékaře zajištěn převoz do nemocnice (lékař dítě neviděl). Při přijetí 12.12.02 v 11 hod. mramorovaná kůže, cyanosa aker, hypotonie,

dehydratace, teplota 35,2st, hlasité Kussmaulovo dýchání. Bez reakce na slovní či algické podněty, lehká anizokorie, porucha vědomí GCS 3 bb. Ihned intubována. Zajištěn žilní a arteriální vstup. Invazivní monitorování. Dítě výrazně hubené - výška 147 cm = 10% k věku, váha 28 kg = 2kg pod 3% k věku.

Vstupní pH 6,7, pCO<sub>2</sub> 2,05 kPa, st HCO<sub>3</sub> 2,3 mmol/l, neměřitelný BE.

.Glykemie 38mmol/l, osmolalita S 358 mosm/kg, CRP 42 mg/l, fruktosamin 641 umol/l, HbA1C 14,7%, C peptid 26 pmol/l. Ionty bez výraznější patologie.

Pro hypotenzi doplňování volumu + katecholaminy, albumin, plasma, pro pokles hodnot KO i transfuse ery masy. Glykemie vzestup až na 48 mmol/l, přechodný vzestup Na. Dávka inzulínu zvýšena až na 8j/hod. 13.12 pozvolný pokles hladin glukosy až na 13 mmol/l.

Další průběh komplikován přechodnou anurií (šokové bílé ledviny sonograficky), oběhovou nestabilitou, poruchou peristaltiky. Extubace možná až 20.12.2002. Po týdnu možný překlad na standardní oddělení. Následuje zhoršení visu a zhoršení již dříve diagnostikované katarakty, která je 10.1.03 operována. 16.1.2003 pacientka propuštěna s inzulínovou terapií, regulovanou nedráždivou stravou (cholelithiaza). Nadále doplňováno vyšetření k vyloučení malabsorbce, event. další možné endokrinní poruchy.

Pacientku čeká ještě operace katarakty pravého oka a pak zvolna zapojení do běžného pravidelného života a školní výuky.

### **„Zázračný“ efekt Metforminu**

J Venháčová<sup>1</sup>, J Zapletalová<sup>1</sup>, P Venháčová<sup>1</sup>, J Hyjánek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dětská klinika FN a LF UP, Olomouc

<sup>2</sup>Ústav lékařské genetiky FN a LF UP, Olomouc

Třináctiletá silně obézní dívka byla přijata pro těžkou diabetickou ketoacidózu. Zajímavý byl její vývoj. Od 6 týdnů byla hypotonická a líně pila, měla dysplazii kyčlí. Kromě hypokalcemických křečí 2. den po porodu a bronchopneumonie v 5 týdnech vážněji nestonala. Psychomotorická retardace postupně progredovala spolu s narůstající obezitou od 2 let věku. Obezita vedla k omezené pohyblivosti dítěte a dušnosti při větší námaze. Ve 4. třídě byla přeřazena do zvláštní školy, ve které je dosud (IQc 64). Intermitentní výsevy exantému byly hodnoceny jako atopický ekzém. Do 6 let rostla na 50. percentilu, v tu dobu se objevilo adrenarचे a byla poprvé vyšetřena endokrinologem. Měla výšku 117 cm (0 SDS) a hmotnost 41 kg (+ 8 SDS), pubické (P2) a axilární (A2) ochlupení. Kostní věk odpovídal kalendářnímu. Podrobné hormonální vyšetření neprokázalo patologii hypofýzy a nadledvin, hladina C-peptidu i glykémie byly normální. Měla karyotyp 46,XX, přesto některé fenotypové znaky i adrenarचे vedly k podezření na syndrom Prader-Willi. Na kontrolu se nedostavila. V 10 letech utrpěla tržně zhmožděnou ránu LDK s protrahovaným 7měsíčním hojením. Ve věku 13r.10m při hnisavém kožním onemocnění se zjistila hyperglykémie s rozvojem diabetické ketoacidózy (glykémie 40,4 mmol/l, ketonémie nad 6 mmol/l, ketonurie, glykosurie, pH kapil. krve 7,036) , hodnota HbA1c byla 13,3 %, protilátky proti GAD, IA2 a inzulínu byly negativní. Vysoká hladina C-peptidu (3,73 ng/ml při normě do 2,8) a potřeba vysokých dávek inzulínu ke korekci hyperglykémie při jeho podávání kontinuální i.v. infuzí (4 dny) a zejména po přechodu na podkožní aplikaci (98 U/den) potvrdily inzulínovou rezistenci. Po 2 dnech s.c. aplikace inzulínu byl nasazen Metformin (2x 500 mg denně) s rychlým snižováním dávek inzulínu a po

6 dnech byl inzulin vysazen. Po dalších 6 dnech bylo možno dávku Metforminu snížit na polovinu při udržení téměř normoglykemií. Zato hmotnost dívky se zvýšila ze 115 kg při přijetí na 130 kg při výšce 152 cm (-1 SDS). FISH metodou byla prokázána mikrolece na 15. chromozómu – Ish del (15)(q 11-13) (SNRPN), charakteristická pro syndrom Prader-Willi.

Po 3 měsících léčby Metforminem (500 mg denně) má dívka glykémie v pásmu PGT a zhubla na 117 kg (+8,5 SDS).

Závěr: Normální karyotyp nevylučuje PWS, přítomnost typických symptomů je indikací k molekulárně-cytogenetickému vyšetření. Obezita různé etiologie provázená hyperinzulinismem je spojena s vysokým rizikem rozvoje DM 2. typu, který se může manifestovat pod obrazem diabetické ketoacidózy.

## Rychlá progresse diabetu u 17leté dívky

Š Průhová, J Lebl

Klinika dětí a dorostu UK-3.LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Petra se narodila v roce 1985. V květnu 2000 se u ní manifestoval diabetes mellitus a Petra se začala léčit inzulinem. Dle ošetřujícího diabetologa od počátku nedodržovala doporučený léčebný režim a její kompenzace nebyla dobrá. V září 2001 přišla na naši kliniku ke kompenzaci a k vyšetření. Měla HbA<sub>1c</sub> 9,46 %, na obou bérkách byla zjištěna ložiska necrobiosis lipoidica. Během pobytu na klinice jsme upravili dávkování inzulinu a dívku jsme znovu edukovali o režimu diabetika.

V letech 2001 – 2002 se hodnota HbA<sub>1c</sub> bohužel postupně dále zhoršovala až na 15,2 %. Dívka přicházela na kontroly sice pravidelně, avšak bez diabetického deníku, nepamatovala si ani poslední dávkování inzulinu. Při hospitalizacích v únoru a dubnu 2002 se při pravidelném režimu a aplikaci inzulinu rychle kompenzovala a dokázala být téměř normoglykemická. Absolvovala několik sezení s psychologkou, se snahou navodit pozitivní motivaci pro léčení diabetu.

Při přijetí v říjnu 2002 měla Petra glykémii 40 mmol/l, ale žádné známky diabetické ketoacidózy. Jehlu inzulinového pera měla ucpanou zaschlým inzulinem. Při pohovoru přiznala, že si žádný inzulin nepíchla již po několik týdnů. Ložiska nekrobiózy se rozšířila, odpad albuminu močí stoupl nad 30 mg/den a na očním pozadí byla zjištěna počínající retinopatie. V lednu 2003 přišla Petra k zatím poslední hospitalizaci pro ulcerózní rozpad nekrobiózy na pravém bérce...

V rodině Petry má diabetes její teta a sestřenice, následně byla cukrovka zjištěna i u bratra Petry. U její sestřenice jsme v roce 2002 našli mutaci Arg200Gly v genu, který způsobuje MODY3. Předpokládáme, že stejnou mutaci nese i Petra.

MODY3 diabetes se většinou manifestuje v době dospívání jako hyperglykémie s osmotickými příznaky, ale bez známek diabetické ketoacidózy. Ani přerušení již zavedené inzulinové léčby ketoacidózu nevyvolá. Zřejmě také proto mají špatně spolupracující pacienti s dlouhodobě extrémně vysokými glykemiemi i hladinami HbA<sub>1c</sub> tak vysoké riziko časných a rychle progredujících diabetických komplikací.

*Problematika je řešena s podporou grantu IGA č. 7420.*

## **Novorozenec matky se suspektním diabetem MODY**

D Neumann<sup>1</sup>, Š Průhová<sup>2</sup>, J Lebl<sup>2</sup>, E Pařízková<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dětská klinika Fakultní nemocnice v Hradci Králové

<sup>2</sup> Klinika dětí a dorostu UK-3. LF a FN Královské Vinohrady, Praha

29letá štíhlá paní VM je sledována od 24 let, kdy byl v 1. těhotenství zachycen gestační diabetes léčený pouze dietou. Po porodu prvního dítěte však nedošlo k úplné úpravě glukozové tolerance a paní VM dostávala perorální antidiabetika (PAD). Ve druhém těhotenství byla nutná inzulínová léčba od 16. týdne gravidity. Glykémie nalačno sledované v týdenních intervalech kolísaly mezi 4,2 – 6,4 mmol/l, postprandiálně mezi 3,9 – 11,1 mmol/l, téměř trvalá glykosurie vymizela v 36. g.t., HbA1c byl před zahájením inzulínoterapie v 16. g.t. 7,0 %.

Donošený syn se narodil spontánně ve 38 g.t. s váhou 3500 g. Byl čilý a ve velmi dobrém klinickém stavu. Následovalo úspěšné první kojení na porodním sále. Pupečnicková glykémie byla 3,1 mmol/l. Za 45 minut byl chlapec přenesen na novorozenecké oddělení. Klinicky byl výrazně dráždivý, s teplou kůží. Křeče neměl. Symptomy rychle odezněly po bolusu i.v. glukózy a s další kontinuální infúzí. První vyšetřená glykémie (po infúzi glukózy) byla 2,29 mmol/l. Při pravidelném krmení byl další průběh nekomplikovaný.

Od tohoto druhého porodu je paní VM opět léčena PAD a má HbA1c 7,3 %. V její rodině je šest dalších příbuzných s diabetem, který se manifestoval mezi 18. a 31. rokem života. Tři z nich se léčí inzulínem. Vzhledem k rodinné anamnéze jsme doporučili vyšetření dalších rodinných příslušníků. U 32 letého bratra paní VM jsme odhalili diabetes; měl glykémii nalačno 15,9 mmol/l a HbA1c 8,8 %. Jeho 6letá dcera měla glykémii 7,1 mmol/l.

V rodině se dle typu dědičnosti nejspíše jedná o diabetes mellitus typu MODY. Diagnózu se snažíme verifikovat molekulárně-geneticky. MODY diabetes se podílí významnou měrou na vzniku gestačního diabetu; právě gestační diabetes může být prvním projevem nemoci u nositelky mutace. Velmi podezřelé z MODY diabetu jsou především ženy, u nichž nedošlo po porodu k úplné normalizaci glukozové tolerance. Novorozenci matek s MODY diabetem jsou ohroženi hypoglykemií podobně jako děti ostatních gestačních diabetiček. Ve vzácných případech, kdy oba rodiče trpí MODY diabetem, se může u dítěte v případě přenosu obou mutovaných alel rozvinout těžký trvalý neonatální diabetes.

## **Pozadí dlouhodobé non-compliance při léčení diabetu**

M Hromádková

Endokrinologická ordinace, Příbram

Problém non compliance u diabetiků v adolescentním věku je dobře znám, podílí se na něm řada faktorů.

18letá Petra žije s diabetem již 5 let. Diabetes se u ní manifestoval těžkou diabetickou ketoacidózou s komatem a pH 6,97, glykemií 32 mmol, HbA1c 14 %. Začátek diabetu komplikován trombocytopenií a sklonem ke shlukování trombocytů při počínajícím syndromu DIK.

Mladí rodiče, kteří již tehdy řešili vzájemné partnerské vztahy, ani nepostřehli, že ztratila 9 kg tělesné hmotnosti, více pila a močila. Po propuštění z kliniky se nedařilo

diabetes kompenzovat, proto nutné opakované hospitalizace. Glykémie stále nad 10 mmol/l, HbA1c mezi 9-12,9 %. Prokázána manipulace s inzulinou a s glykémii, velmi špatný, nedostatečný self-monitoring.

1x hospitalizována pro hypoglykemické koma. Její hmotnost prudce narostla - za rok o 12 kg.

Při psychologickém vyšetření přiznala manipulace s inzulinou, nepřiznala důvod. Nekázní, nedodržováním režimu se snažila získat pozornost rodičů, kterou jí věnovali jen při zhoršení zdravotního stavu.

Po 2 letech převedena z klinického pracoviště na žádost rodičů do našeho sledování. Také zřejmě proto, že jí bylo nepříjemné odhalení manipulace s inzulinou.

Hmotnost 89,5 kg, výška 182 cm, TK 120/80. Mikroalbuminurie 9,1 µg/min. Oční pozadí normální nálezy, glykémie rozkolísané od nepoznaných hypo do hyperglykemií.

Až ve 3. roce trvání diabetu jsme se od Petry dozvěděli o neshodách rodičů a nakonec o jejich rozvodu. V té době byla Petra stále nemocná - opakované virózy, bolesti kloubů s ranní ztuhlostí, zpočátku léčena NSA. Měla 4x recidivu neinfekční parotitidy.

Diagnostikována juvenilní idiopatická artritida, polyartikulární forma, séropozitivní. Terapie: Methotrexat, pulsy kortikoidů, sledována v reumatologické ambulanci. Stále nevyrovnané glykémie.

Další stresy přicházely při neúspěchu na střední škole, při přechodu ze zdravotnické školy na učební obor. Při nutnosti adaptace na nového partnera matky ve společné domácnosti. Neúspěch při začátku sexuálního života, partner ji opustil, když zjistil, že se léčí pro diabetes.

Poslední hospitalizace v září 2002 pro DKA s furunkulózou v obličeji a mykotickou vulvovaginitidou.

Zjištěna počínající polyneuropatie, artritida při léčbě MTX stabilizována.

V 18 letech začala Petra akceptovat situaci, je psychicky vyrovnanější, zlepšila svůj režim.

Non compliance je odrazem rodinného klimatu, nakupení řady stresových situací i přidružení dalších závažných onemocnění.

Je potřeba včas věnovat těmto pacientům psychickou podporu a psychologické vedení. Kdyby to šlo, tak nejlépe „vyměnit“ rodiče.

## **Autoimunitní polyglandulární syndrom nebo jen řada chorob u 17letého chlapce ?**

J Klabočková<sup>1</sup>, M Ludvíková<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nemocnice U Sv. Jiří, Plzeň

<sup>2</sup>Šiklův patologicko-anatomický ústav, FN Plzeň

Pacient narozený v roce 1985 byl do 9 měsíců zdravý. Při převádění z kojení na umělou výživu se objevuje obstipace, diagnostikován m. Hirschsprung. Provedena kolostomie, ve 2 letech pak definitivní řešení VVV a zanoření kolostomie. Od 11 let potíže s vyprazdňováním, občasná noční inkontinence stolice. Pro krvácení z anu hospitalizován, diagnostikována idiopatická proktokolitis. Současně zachycena hyperglykémie, glykosurie, dg. diabetes mellitus 1. typu s vysokými aGAD, aIRI. V průběhu terapie diabetu se objevuje hypotyreóza v důsledku tyreoiditidy s vysokou hladinou aTPO a pozitivním sonografickým nálezem. V dalším průběhu choroby

kompenzovány, zvýraznění vitiliga na DK. Provedeným imunologickým vyšetřením zjištěno snížení buněčné imunity, protilátky proti tyreoglobulinu neg., proti testes, LO také neg., endomysium EMA neg.. Hraniční hodnoty v KO, mírná mikrocytární hypochromní anemie.

V 17 letech náhle febrilní stav s kašlem a progredující dušností až do obrazu respirační insuficience s nutností UPV, nález kryptogenní fibrotizující alveolitis. Při terapii spontánní PNO vlevo. Definitivní dg. intersticiální plicní fibroza, verifikována plicní biopsií.

Jako vedlejší nález zjištěna mikrocytární hematurie a suspektně zdvojený dutý systém obou ledvin.

Při terapii kortikoidy a intenzifikované inzulínové terapii se cítí dobře, sportuje a pokračuje v učením oboru.

## Vnitřní prostředí

### Pseudohypoaldosteronismus (Sůl nad zlato)

J Zapletalová<sup>1</sup>, P Geier<sup>1</sup>, V Mihál<sup>1</sup>, A Bačíková<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dětská klinika LF UP a FN, Olomouc

<sup>2</sup>Dětské oddělení nemocnice, Prostějov

Šestitýdenní dívka byla odeslána k vyšetření pro neprospívání. Při přijetí byla dystrofického vzhledu, ale aktivní a dobře hydratovaná. Vážila 2900 g, což bylo o 330 g méně v porovnání s porodní hmotností. Přitom byl její denní příjem tekutin dostatečný - kolem 550 ml mateřského mléka. Hodnoty krevního tlaku měla ve fyziologických mezích. Neměla klinické ani laboratorní známky infekce. Měla hyponatrémii 119 mmol/l, hypochlorémii 86 mmol/l a lehkou hyperkalémii 6,7 mmol/l. Hypoglykémie u ní nebyla nikdy zachycena, hodnoty acidobazické rovnováhy, urey a kreatininu měla v normě. Velikost nadledvin odpovídala věku. Hladiny adrenálních androgenů (17-hydroxyprogesteronu, A-dionu, DHEA-S) i adrenokortikotropního hormonu měla normální. Pro vážné podezření na deficit mineralokortikoidů byla u ní zahájena léčba fludrokortizonem a natrium chloridem (NaCl). Rychle došlo k úpravě vnitřního prostředí a do 7 dnů od zahájení léčby si pacientka vyrovnala původní hmotnostní úbytek. Hladiny aldosteronu měla proti očekávání neměřitelně vysoké: 4207 pg/ml (norma 20-1100 pg/ml), a renin zvýšený nad 55 pmol/l (norma 0,39-7,22 pmol/l). Chloridy v potu byly 11,2 mmol/l. Matka pacientky měla v novorozeneckém věku rovněž hyponatrémii a hypochlorémii a byla jí přechodně podávána kuchyňská sůl. Podrobněji vyšetřována nebyla. Hodnoty reninu i aldosteronu má v současné době normální. Sestra její matky zemřela v novorozeneckém období za nejasných okolností.

Familiární výskyt onemocnění, jeho klinický průběh a laboratorní nálezy svědčily pro diagnózu **pseudohypoaldosteronismu typ 1 (PHA 1)**, který se vyskytuje ve dvou formách. Pro autozomálně recesivně dědičný PHA 1 je charakteristická závažná multiorgánová resistance (ledviny, tlusté střevo, potní a slinné žlázy) k aldosteronu, která přetrvává až do dospělosti. U **autozomálně dominantně dědičné** nebo sporadicky se vyskytující druhé formy PHA 1 (kterou trpí naše pacientka) jsou necitlivostí k aldosteronu postiženy pouze ledviny. Klinické symptomy a zvýšené

hladiny reninu a aldosteronu provázejí pouze dětský věk. Někteří pacienti dokonce mohou být zcela asymptomatictí nebo mít příznaky jen nenápadné. Příčinou je mutace genu pro mineralokortikoidní receptor (hMR).

Léčba mineralokortikoidy byla u pacientky přerušena, ponechána pouze suplementace NaCl.

## Solná krize u novorozence

J Souček

Dětské oddělení Nemocnice Karlovy Vary

Dítě N. Dominik.se narodil 9.října 2002.

Nyní tříměsíční chlapec. Normální těhotenství a porod, v RA je lupenka u otce.

Porodní hm. 4000 g / míra 51 cm. Problémy od 10. dne života, apatický, nepije z prsu, zvrací, neprobuditelný ke kojení, hypotonický.

Přijat k vyšetření. Celkem kompletní vyšetření včetně usg hlavy břicha atd. prokazuje jen solný rozvrat.

Natriemie **129,8..125,8..120...124,1..133..135 mmol/l**

Kaliemie 8,3..8,9 ..**4,8..7,5..5,26..6,9 mmol/l**

Cl 99..100 Ca 2,6..3,12..2,99 ..2,6..2,8 mmol/l

**Urea 16,6..14,6..6,8..11,8..7,2 mmol/l**

Laktát 4,33 Amoniak 102,9 bili 7,4

V moči **Na 65,3 K 9,5 Ca 1,93**

ABR metabol. acidoza postupně upravena

Překvapením byla kortisolemie **778 nmol/l** a **17-OHP 5,19** v prvním vyšetření vylučující deficit 21OH, ale **A-dion 8,79 nmol/l** !

Po zajištění dítěte HCT a poté i Fludrocortisonem stav rychle zlepšen, plně kojen, prospíval. Krátce jsme váhali, zda jde o CAH a vysadili HCT, během 48 hodin opět hyponatriemie a hyperkaliemie s metabol. acidozou, bez hypoglykemie.

Návrat ke kortikoterapii, v úvodu HCT 60 mg/m<sup>2</sup>/24 hodin a doplněn Fludrocortison 1/2 tbt. denně ráno. Dítě propuštěno, je klinicky bez problémů, kontrolní vyšetření za měsíc vykazuje normální mineralogram, **kortisol 1795 nmol/l**, 17-OHP 0,19, DHEAS 0,07, DHEA nekonj. 2,93, A-dion 3,07, **aldosteron 0,1 nmol/l**. ACTH a PRA jsme vzhledem k transportu a zpracování neodebírali, i když by to bylo logické.

Postupně snižována dávka HCT.

Kontrolní mineralogram **10.1.03** Na 134,8 K 5,63 Ca 2,95 Cl 97

Kortisolemie 776 dvě hodiny po ranní dávce HCT.

Ve 3 měsících hmotnost: 5425 g, míra 58cm (P 25)

OHL: 38 cm OHR: 39 cm NIBP: 100/ 70/ 4cm/PHK

**Úvaha:** Nabízí se neklasický CAH, který se projevuje jako deficit mineralokortikoidů, možná primární hypoaldosteronismus s nutností medikace HCT (snižujeme dávku) a Fludrocortisonu.

Současná dávka HCT je 2,5-2,5-2,5 mg a Fludrocortisonu 1/2tbl. ráno.

Plánováno kontrolní androgenní spektrum včetně aldosteronu a 18 hydroxykortikosteronu na medikaci uvedené a opakovaně odpady iontů v moči a osmolarity moči k nastavení optimální léčby.

## **Jak snadná je cesta k mylné diagnóze**

R Pomahačová, J Varvařovská  
Dětská klinika FN a LF UK Plzeň

Pavel pochází ze sociálně slabé rodiny. Narodil se ze 3. nekomplikované gravidity s fyziologickou poporodní adaptací. Do 16 let věku vážněji nestonal. Je mentálně retardovaný, navštěvoval Zvláštní školu. Jeho BMI 26,4 odpovídá pásmu obezity, růstová křivka je lineární na 50. percentilu, má ukončenou izosexuální pubertu.

Od 14 let věku se u Pavla v nočních hodinách a po větší fyzické námaze opakovaně objevovaly stavy nevolnosti a vertiga. Měl současně subjektivně intenzivní chuť na sladké, „musel sníst i tři tatranky“, aby došlo k přechodnému ústupu potíží. V 16 letech věku byl hospitalizován na oddělení ARO pro poruchu vědomí při suspektní intoxikaci neznámým lékem. Během této hospitalizace byly zachyceny hypoglykemie 2,6...2,3 mmol/l bez provedení bližšího vyšetření.

V 17 letech věku byl v pozdní noční hodině nalezen otcem v bezvědomí s tonicko - klonickými křečemi končetin. Příčinou byla těžká hypoglykemie 1,9 mmol/l. Jednalo se o neketotickou hypoglykémii, ke které došlo nalačno. Hladina IRI při hypoglykémii byla 20,2 mIU/l, hladina C-peptidu 1,77 nmol/l, poměr IRI/glykémii = 10,6, výsledky svědčící pro hyperinzulinismus.

Z hlediska diferenciální diagnózy jsme vyloučili jiné příčiny hypoglykemie. Přes antihypoglykemický režim včetně podávané druhé večeře a maltodextrinu na noc docházelo k občasným poklesům glykemie v noci do hypoglykemických hodnot. Naší pracovní diagnózou byl suspektní organický hyperinzulinismus. Provedenými zobrazovacími vyšetřeními včetně endoskopické sonografie a oktreotidového scanu se inzulinom v pankreatu nepodařilo prokázat. Překvapením bylo doplněné kontrolované hladovění v průběhu 52 hodin, během kterého k hypoglykémii nedošlo. Toto vyšetření zpochybnilo diagnózu organického hyperinzulinismu. Konečnou diagnózou byl funkční hyperinzulinismus, ke kterému u Pavla, jak se ukázalo, docházelo postprandiálně po konzumaci velkého množství rychlých cukrů s následným rozvojem hypoglykemických symptomů. Večer před rozvojem těžké neuroglykopenie s poruchou vědomí a křečemi Pavel též konzumoval velké množství rychlých cukrů. Po přísné úpravě jídelníčku s podáváním škrobů a s vyloučením konzumace rychle vstřebatelných cukrů již k hypoglykemiím nedochází. Chlapec je dále pečlivě dispenzarizován.

Z naší kazuistiky vyplývá nezbytnost provedení testu hladověním k potvrzení diagnózy organického hyperinzulinismu a význam anamnézy pro správnou konečnou diagnózu nemoci.

## **Primární hyperparathyreosa s manifestací u novorozence**

J Bartošová  
Dětské oddělení Nemocnice Liberec

3-měsíční romská holčička je sledována pro hypokalcemii od novorozeneckého období.

V rodině se léčí matka matky pro psychiatrické onemocnění, 2 sestry pacientky jsou zdravé.

Dítě je ze 4.gravidity, narodilo se ve 38.týdnu sekci jako hypotrofický novorozenec, porodní hmotnost 2120g/44 cm, poporodní adaptace byla dobrá. Vzhledem ke



generalizované hypertonii provedeno sono mozku, kde byl normální nález, neurolog stav hodnotil jako hypertonicko hyperexcitační syndrom. V biochemickém vyšetření byl překvapivý nález výrazné hypokalcemie- celk. Ca 0,99, Mg mírně snižené., ABR v normě. Hodnota parathormonu byla opakovaně velmi nízká- 0,1 pmol/l (n. 1,6-6,9), proto byla stanovena diagnosa primární hypoparathyreosy. Pro podezření na DiGeorgeovu sekvenci doplněno ECHO srdce- zde nález ASD II, na UZ ledvin susp. aplazie pravé ledviny. Klinicky v té době pacientka bez křečí, pouze špetkovité postavení rukou, trvale na substituci i.v. kalcie. Ve 3. týdnu prodělala novorozeneckou infekci G- kmeny. Propuštěna do domácí péče se substitucí vápníku ve formě roztoku kalcia glukonátu a Vigantolu.

Za 2 dny po propuštění z JIPN holčička přivezena RZP pro křeče, které se poprvé objevily večer před přijetím. Ve věku 1 měsíce vážila 2500g /1.perc./, měřila 48 cm /-2SD/, OH 33cm/3.perc./, trvá generalizovaná hypertonie, při přijetí záškuby hlavičkou, pozit. Chvostkův příznak, na srdci syst. šelest 2/6 s max. na hrotu, ostatní somatický nález v normě. Ca 1,6 mmol/l, P 3,13 mmol/l. První den ještě opakovaně záškuby končetin a víček, dále bez křečí, upravena hladina fosforu i kalcia - těsně pod dolní hranici normy i při p.o. substituci., kalciurie je mírně snižená. Vyšetřena buněčná imunita, která je ve fyziologickém rozmezí. Na kontrolním UZ ledvin vyloučena aplazie, pravá ledvina s renkulizací.

Po propuštění sledována v endokrinologické poradně, prospívá, je bez křečí, změněna terapie na Tachystin a Calcium carbonicum. Dávky bude nutné upravit dle aktuálních výsledků, nejvíce znepokojivý je sklon k hyperfosfatemii.

Definitivní diagnosa bude možná až po výsledku genetického vyšetření, který bohužel ještě nemám k dispozici.

## **Dítě, jehož plenky se daly ždímat**

M Gregora<sup>1</sup>, F Votava<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dětské oddělení Nemocnice Strakonice

<sup>2</sup>Klinika dětí a dorostu UK-3.LF a FN Královské Vinohrady, Praha

Na spádové dětské oddělení byl přijat dvouměsíční chlapec pro neprospívání. (Hmotnost při přijetí 3660 g). Chlapec je z fyziologické gravidity, PH: 3250 g, PD: 50 cm. Kojen 3 týdny, pak přechod na umělé formule. Od narození intermitentně odmítal pít. Dvakrát prodělal febrilní špičku 39 st., bez prokazatelného infektu. Posledních 14 dnů pil kolem 450 ml denně, byl spavý, při pití neklidný. Matka uvádí že ale vydatně močí, že se mu dají doslova „ždímat pleny“. V laboratorních výsledcích dominuje Na: 165 mmol/l a Cl: 126 mmol/l. Sérová osmolalita 324..358, při současné osmolalitě moče: 88 mOsm/kgH<sub>2</sub>O.

S podezřením na diabetes insipidus byl chlapec přeložen na dětskou kliniku FNKV.

Pro hypernatremickou dehydrataci byla po překladu zahájena rehydratace s postupnou úpravou vnitřního prostředí. Nasální podání 1,75 ug desmopressinu zůstalo zcela bez efektu na diurézu a hypoosmolalitu moče. Podezření na nefrogenní diabetes insipidus bylo confirmováno i.v. podáním 1,2 ug desmopressinu testem, po kterém osmolalita moče nepřesáhla hodnotu 126 mmol/kg a nedošlo ke snížení diurézy. 30 a 60 minut po podání i.v. desmopressinu aktivita koagulačního faktoru VIII nevykazovala žádné zvýšení (zůstala na hodnotě 85 %), což lze pokládat za nepřímý průkaz defektu V2 receptoru.

Byla zahájena léčba saluretiky tj. hydrochlorothiazidem a amiloridem. Vytitrování optimální dávky bylo komplikováno hyponatremií a hyperkalemií, zřejmě pro nevyzrálou tubulární funkci a léčba musela být přechodně přerušena. Za cenu vysokého obrátu tekutin (až 350 ml/kg/den) se dařilo udržet hladiny iontů ve fyziologickém rozmezí při dávce hydrochlorothiazidu 1mg/kg/den a amiloridu 0,1mg/kg/den. Snaha o zvýšení dávky saluretik vedla opakovaně k poklesu natremie a vzestupu kalemie. Až v 10 měsících věku se podařilo zvýšit dávku hydrochlorothiazidu na 3 mg/kg/den a amiloridu na 0,2 mg/kg/den a tím snížit obrát tekutin na 200-250 ml/kg/den při zachování normální hladiny iontů. U chlapce se již nikdy neopakovala hypernatremická dehydratace a vykazuje normální psychomotorický vývoj. Přetrvává oploštělá váhová křivka. Vzorky DNA chlapce i rodičů byly odeslány k analýze genu pro V2 receptor. Výsledek zatím není k dispozici.

*Problematika je řešena s podporou výzkumného záměru MSM 111200001*

# Štítná žláza

## Štítná žláza u Downova syndromu

O Hníková, J Zikmund

Klinika dětí a dorostu UK-3.LF a FN Královské Vinohrady, Praha

Vojtišek v posledním roce téměř nevyrostl! To byla příčina, pro kterou přivedla maminka 3letého synka na endokrinologii. Narodil se 40leté mamince jako třetí dítě a má 2 zdravé sourozence (12 a 10 let). Těhotenství s Vojtou proběhlo normálně, bez amniocentezy. Porod KP byl v termínu, bez komplikací. Porodní délka 50 cm a hmotnost 3020 g. Podezření na Downův syndrom (DS) bylo potvrzeno chromozomálním vyšetřením (47,XY+21, ve 4 % normální karyotyp 46,XY). Byla přítomna mírná svalová hypotonie a nebyla nalezena jiná vrozená vývojová vada. Vojta chodil sám od 15 měsíců. Ve 3 letech měřil 88 cm při 17 kg. Byl lehce obézní, měl sušší kůži, palpačně malou strumu (I A dle WHO). Mentální hodnocení bylo v pásmu mírného podprůměru (oslabení paměťových funkcí, neobratnost). Zpomalení vývojového tempa bylo pozorováno v posledním 1 ½ roce. Longitudinální hodnocení růstu potvrdilo zpomalení růstové rychlosti už během druhého roku, z růstového pásma 25. na 3. percentil. Kostní věk ve 3 letech byl o 1 ½ roku opožděn oproti kalendářnímu. Hmotnost narůstala z pásma 50 do 75 percentilu za období od 1-3 let. Laboratorní vyšetření potvrdilo primární hypotyreozu (TSH 24,0 mIU/l - norma do 5,0, fT4 9,4 pmol/l - norma nad 10), mírnou hypercholesterolemii a hypochromní anemii. Byly vyšší titry TPO-ab (90,0 j/ml - norma méně než 40) i hTG-ab (190 j/ml - norma méně než 40). UZ štítné žlázy byl hodnocen od 3 let dítěte opakovaně jako normální a teprve po roce sledování začaly být popisovány změny, které jsou typické pro autoimunitní lymfocytární tyreoiditidu. Při substituční léčbě L-thyroxinem se tyreoidální i růstové parametry postupně normalizovaly. V 7 letech byly intelektuální výkony v širší normě a Vojta začal chodit do normální školy.

Vojtova kazuistika chce upozornit, že **autoimunitní tyreoiditida u DS** je nejen **častá**, ale může probíhat dlouhodobě nepoznaně jako subklinická hypotyreóza, a to **stejně často u obou pohlaví** už v **batolecím a ranně předškolním věku**. Poškozuje pak

jak fyzický vývoj, tak zhoršuje i prognózu vývoje mentálního. Doporučujeme proto zavedení pravidelného každoročního screeningového vyšetření funkce štítné žlázy u DS (s TSH), zahájeného novorozeneckým screeningem.

*Problematika je řešena s podporou výzkumného záměru MSM 111200001*

## **Kongenitální hypotyreóza na podkladě dyshormonogeze: Nové diagnostické možnosti**

E Al Taji<sup>1,3</sup>, J Venháčová<sup>2</sup>, H Krude<sup>3</sup>, H Biebermann<sup>3</sup>, P Ambrugger<sup>3</sup>, J Lebl<sup>1</sup>, A Grütters<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika dětí a dorostu UK-3.LF a FN Královské Vinohrady, Praha

<sup>2</sup>Dětská klinika FN a LF UP, Olomouc

<sup>3</sup>Výzkumná laboratoř dětské endokrinologie Charité - CVK HU, Berlin

Příběh našeho pacienta začíná ještě před zavedením celoplošného novorozeneckého screeningu kongenitální hypotyreózy. Bez rodinné anamnézy tyreopatií, z fyziologického těhotenství, v termínu narozený chlapec se nejdříve choval jako zdravý novorozenec, ale již v raném kojeneckém věku se u něho začala rozvíjet svalová hypotonie, objevila se pupeční kýla, zvýšeně spal, chabě pil, nápadná byla makroglosie a rentgenové vyšetření ukázalo nejen dysplázii kyčelních kloubů, ale také výrazné opoždění kostní zralosti. Diagnózu kongenitální hypotyreózy potvrdila nízká hladina tT4 11,9 nmol/l a hladina TSH 247 mJ/l. Substituční léčba byla zahájena hned po stanovení diagnózy ve 2,5 měsících věku. Pozdější ultrazvuková vyšetření prokázala v obvyklé lokalizaci štítnou žlázu normální velikosti a struktury. Počáteční opoždění psychomotorického vývoje se chlapci podařilo postupně vyrovnat. Příčinou vzniku kongenitální hypotyreózy je při normálně vyvinuté štítné žláze nebo při strumě ve většině případů porucha některého stupně biosyntézy nebo uvolňování tyreoidálních hormonů. V posledním desetiletí se u řady pacientů podařilo objasnit patogenezi dyshormonogeze štítné žlázy na molekulárně-genetické úrovni nálezem mutací v několika kandidátních genech (gen pro pendrin, natrium-jodidový symportér, tyreoglobulin, tyreoidální peroxidázu) s autozomálně recesivním typem dědičnosti. Molekulárně-genetickou příčinu onemocnění jsme u našeho pacienta potvrdili v 18 letech věku nálezem dvou heterozygotních mutací v genu pro tyreoidální peroxidázu (TPO), klíčový enzym v biosyntéze tyreoidálních hormonů. Screeningovými metodami DHPLC a SSCP byla detekována heterozygotní mutace v exonu 14 (T delece v pozici 2512), která byla následně potvrzena přímou sekvenací. Přímá sekvenace ostatních exonů prokázala novou heterozygotní mutaci v exonu 7 (A delece v pozici 740). Obě mutace vedou k posunu čtecího rámce, předčasnému ukončení translace a syntéze proteinu s abnormální strukturou.

18 let, které uplynuly od narození našeho pacienta, přineslo mnoho podstatných změn – od zavedení celoplošného novorozeneckého screeningu kongenitální hypotyreózy až po nové diagnostické možnosti molekulární genetiky.

*Podpořeno DAAD Forschungskurzstipendium a Sonderforschungsbereich der DFG Nr. 577. Problematika je řešena v rámci výzkumného záměru MSM 111200001.*

## **Patří bolest ucha na endokrinologii ?**

M Dvořáková  
Endokrinologický ústav, Praha

5 letá dívka prodělala v podzimním období chřipku a krátce na to angínu. Po cíleně nasazené antibiotické léčbě na základě klinického a laboratorního vyšetření se infekce podařilo zvládnout. Na infekty horních cest dýchacích trpěla často, žádné závažnější onemocnění do té doby neprodělala. Prospívala dobře. Po 2 měsících si stěžovala na bolest v krku a občasné píchání levého ucha. Výtěry z nosu i krku prokázaly běžnou flóru. Mírně zvětšené submandibulární uzliny byly dány do souvislosti s prodělaným infektem. Pro nepolevující píchání v levém uchu byla odeslána na ORL oddělení. Vyšetření se zaměřením na možný zánět středního ucha dopadlo negativně. V dalším sledu vyšetření vyloučil dětský stomatolog v orofaciální oblasti možnou příčinu potíží. Píchnavá bolest se rozšířila na přední a boční oblast krku a byla intenzivnější po hlasovém namáhání. Při zpívání dcery si matka z bočního pohledu všimla nápadného vyklenutí krku. Na základě tohoto pozorování byla odeslána na naše pracoviště.

Na jaře po 5 měsících od začátku onemocnění ve věku 5,5 roku vážila 23 kg, měřila 119 cm / 90.perc/, stadium puberty dle Tannera hodnoceno jako klidové. Obvod krku 25 cm, palpačně štítná žláza tuhá, mírně vyklenutá, zvětšená. Sonografické vyšetření svědčilo s ložiskově výrazně sníženou echogenitou a nehomogenní strukturou pro imunopatii, potvrzenou laboratorně pozitivitou protilátek proti TgI a proti TPO a hypofunkcí. Velikostí odpovídala jednoznačně strumě. Dle klinických projevů od začátku, anamnestických dat, rychlou dynamikou sonografického nálezu cytologicky verifikovaného a dalšími změnami klinických i laboratorních parametrů v průběhu léčení se potvrdila naše úvaha o kombinaci chronické autoimunní tyreoiditidy se subakutní tyreoiditidou de Quervain. Subakutní tyreoiditida není u dětí žádnou vzácností, je nutné na ni pomýšlet právě v souvislosti s prodělaným infektem a subjektivními potížemi pacienta.

## **Thyreotoxikóza G-B typu se středně těžkou orbitopatií u 15leté dívky**

E Nováková  
Dětská klinika IPVZ, Nemocnice České Budějovice

Pacientka T.D., narozená 1987, s pozitivní RA (babička po STE pro eufunkční uzlovou strumu), s bezvýznamnou OA. Dívka sledována na rehabilitaci 6 měsíců pro neurčité myalgické obtíže s pruritem. Pro trvající obtíže + subfebrilie poté odeslána k hospitalizaci na DK. V té době již jednoznačný obraz TX s orbitopatií. Po 4 měsících léčby (Carbimazol, Thyrozol, Prednison zpočátku 10 mg, dále 30 mg/den 3 měsíce) stav euthyreósní, trvá však velká uzlová struma se současným zhoršením orbitopatie oboustranně. Proto indikována TTE s následnou léčbou radiojodem. Přesto další zhoršování očních potíží – lagoftalmus, diplopie, pálení a bolesti očí. Zahájena bolusová terapie Solu-Medrolem (1 g 3 dny po sobě, kúra opakována 3x po týdnu; v mezidobí nadále Prednison 30 mg denně). I po této léčbě se nález nelepší, naopak mírná progrese. Pacientce nyní navržena terapie somatostatinem, event. endoskopická dekomprese orbit. Tato kazuistika ukazuje, že nejen u

dospělých pacientů, ale i u dětí můžeme vidět těžkou orbitopatii nereagující na léčbu. Případ je zajímavý tím, že těžká EO je v dětském věku zvláštností.

## **Od zaživacích potíží k endokrinologické diagnóze**

I Röschlová

Dětské oddělení Nemocnice ve Frýdku - Místku

Vojta byl přijat v 18 letech na dětské oddělení k vyšetření pro půl roku trvající bolesti v podbřišku, obstipaci a enterorhagii. Stolice co 5 až 6 dní, v poslední době již bolestivá defekace, vždy s malým množstvím čerstvé krve. Snaha o změnu stravovacích návyků ani 2 měsíční terapie Duphalacem nevedly k obnově pravidelné defekace. Jeho rodinná i osobní anamnéza byla bez pozoruhodností.

Při přijetí 174,5 cm / 58,5 kg, výškově 25. percentil k věku, růstová křivka dle dostupných dat fyziologická. TK 120/80 torr. Vadné držení těla, jinak fyzikální nález v mezích normy, palpce břicha, až na hmatná skybala, v normě. Struma nebyla hmatná, sekundární pohlavní znaky plně vyvinuty.

Základní biochemické a hematologické vyšetření bylo bez patologie, sonografické vyšetření břicha opakovaně v normě, vyšetření moče a stolice negativní. Dle psychologického vyšetření možný spolupodíl psychiky na potížích. Dle rehabilitačního vyšetření mohou být potíže vertebrogenní etiologie při blokádách SIS I. dx. a LS přechodu a skolioze. Rtg Th L páteře- lehká skolioza, obratle i štěrbiny beze změn.

V rámci komplexního vyšetření jsme vyšetřili i TSH - 35,4 mU/l, doplnili jsme podrobné vyšetření štítné žlázy, kde opakované TSH 89,63 mU/l, T4 64 ug/l, T3 1,12 ug/l, antithyreoidální protilátky: TPO 559 U/ml, ATG 491 U/ml, UZ štítné žlázy s nálezem lehkého zvětšení štítnice se suspekci na thyreoiditidu.

Stav jsme uzavřeli jako :

Hypothyreosu při autoimunní lymfocytární thyreoiditidě se sekundární obstipací

Bolesti břicha kombinované geneze

Vojtu jsme začali léčit thyroxinem, postupně v dávce 125 ug/24 hodin, přechodně i Lactulosou, doporučili jsme úpravu životosprávy a stravovacích návyků, pravidelné cvičení.

Po normalizaci thyreoidální funkce je Vojta dále bez větších potíží, stolice zhruba ob den (přetrvává vliv nesprávných stravovacích návyků a nepravidelného režimu dne). Bolestivá defekace, enterorhagie ani bolesti břicha se neopakovaly. Titry antithyreoidálních protilátek, zůstávají vysoké, naposledy TPO nad 3000, ATG 491 U/ml. Vojta zůstává v endokrinologickém sledování a léčbě.

Za rok od stanovení diagnózy u Vojty byl k endokrinologickému vyšetření doporučen pro náhodný nález malé strumy i jeho mladší, v té době 15letý bratr Honza, který byl zcela bez jakýchkoli potíží. Taktéž diagnostikována hypothyreosa při autoimunní lymfocytární thyreoiditě (TSH 65,7 mU/ml, fT4 4,9 pmol/l, T3 1,44 nmol/l, ATG 138, TPO 903 U/ml, typický UZ nález na štítnici). Na základě toho orientačně palpačně vyšetřena matka, které doporučeno endokrinologické vyšetření s nálezem Hashimotovy thyreoiditidy.

Kasuistika upozorňuje na monosymptomatickou hypothyreosu při autoimunní lymfocytární thyreoiditidě s obstipací a následnými symptomy GIT s postupným dalším záchytem thyreoidální autoimunity u nejbližších příbuzných.

## **Je náš Matěj skutečně nemocný ? Není to jen rozmar lékaře ?**

B Skalická

Dětská endokrinologická ordinace, Liberec

Matěj se do šesti měsíců vyvíjel zcela normálně. Ve třech měsících prodělal těžší infekci dýchacích cest léčený antibiotikem, na půl roce horečnatou virosu. A náhle pak, jako by se jeho vývoj zastavil. Matka byla znepokojena, že nereaguje jako dřív. Obvodní dětský praktický lékař jej podrobně vyšetřil. Poslal jej k neurologovi, kde byl hodnocen jako centrální hypotonický syndrom a začal cvičit na rehabilitaci. Biochemická vyšetření byla v normě, jen mírně zvýšené TSHs a nižší fT4 vedlo k odeslání Matěje do endokrinologické poradny. Zde byl Matěj vyšetřen v 7,5 měsících. Váží 9570 g, měří 76 cm, velká fontanela 1x1 cm, kůže jemná, hernie 0, testes in situ, struma nehmatná. Pouze se překulí na břicho, neleze. TSHs 5,85 mU/l, fT4 9,9 pmol/l, protilátky antiTPO i TGL negat., sono štítné žlázy 1,2 ml objem, normální echogenity. Na základě psychomotorické retardace a laboratorních hodnot jsme nasadili Letrox 25 ug 1x1/2tbl denně pro lehčí formu hypothyreosy. Matěj během příštích dvou měsíců úplně „rozkvetl“. Začal lézt, stavět se, mluvit slabiky. Na 10 měsících jeho psychomotorika prakticky odpovídá věku. Váží 10640 g, měří 80 cm. Sám začal chodit na 14 měsících.

Diagnóza hypothyreosy byla později potvrzena i na klinice v Praze.

V tomto příběhu bych chtěla zdůraznit to, že pečlivé hodnocení psychomotorického vývoje obvodním lékařem včas zachytilo počínající hypothyreosu, vzniklou zřejmě po prodělané thyreoiditidě, pokládané za banální respirační infekci.

## **Hypotyreóza kojence**

M Nečasová

Dětská endokrinologická ambulance, nemocnice Svitavy

9měsíční, hypotrofický chlapec (6300/68 – pod 3.percentilem) byl odeslán k hospitalizaci pro retardaci vývoje, hrubý hlas a hypotonii při alergii na bílkovinu kravského mléka. V rodině atopie, v anamnéze měl od narození potíže s jídlem – kojen 3 týdny, pak pro ekzém a dyspepsii vystřídal několik mlék, až začal prospívat na sojových výrobcích.

Při příjmu mrzutý, otoky, ascites, generalisovaný ekzém, matka udala nečetné řídké stolice během posledního měsíce. V laboratoři dominovala těžká hypoproteinemie s vysokou hodnotou IgE, mikrocytární anemie, eosinofilie. Neměl známky akutního zánětu, jaterní či renální poruchy. Stav připomínal hypothyreosu, byla však jen subklinická, (TSH 13,6, ft3, fT4, protilátky TG a TPO , sono štítnice v normě). Ověřený výsledek skreeningu nepotvrdil kongenitální hypofunkci. Terapie: levothyroxin, i.v. proteiny, Fe - substituce, pyritinol, vitaminy, pro leukocyturii a bakteriuii cotrimoxazol.

Zlepšení stavu nastalo až po změně stravy, byla prokázána nejen alergie na bílkovinu kravského mléka, ale i na bílkovinu sóji. Hydrolyzáty kravského mléka dobře toleroval. Po téměř 2 měsících v nemocnici se upravily krevní proteiny, zlepšila funkce štítné žlázy, zhojil ekzém. Hladina TSH se dostala do normy po 8 měsících substituce levothyroxinem, anemie po 10 měsících. Podle neurologa dohnal

vrstevníky, růstová křivka se blíží genetické predikci. Zůstává v péči neurologa, chodí také na alergologii.

Závěr: S hypofunkcí štítné žlázy u kojence, není-li vrozená, se nesetkáváme často. To, že byla součástí projevů potravinové alergie, je pravděpodobně v našich podmínkách vzácností.

## **Metastázující papilární karcinom štítnice u 12letého chlapce**

J Čížek, E Nováková  
Dětská klinika IPVZ, Nemocnice České Budějovice

V únoru 1999 byl na naše oddělení přijat 12,5letý chlapec, odeslaný obvodní lékařkou přes ORL pro neustupující krční lymfadenopatii vpravo (přeléčenou Penclenem). Popud k vyšetřování vyšel od matky, která si všimla zduření na krku na konci ledna. Anamnéza chlapce byla bez zajímavostí. Chlapec byl celkově v dobrém stavu, bez potíží, lehce obézní (výška 153 cm, hmotnost 47,5 kg), na krku vpravo byla hmatná oválná rezistence cca 4 cm velká, nebolestivá a volná. Drobné uzlinky byly hmatné za kývačem vpravo, jinak bez lymfadenopatie. Chlapec byl oběhově kompenzovaný. Provedená vyšetření bez zřejmé patologie (krevní obraz, biochemie včetně zánětlivých parametrů, imunologie, rozsáhlá sérologie, rtg plic, předloktí a zápěstí, LS páteře). Na CT 4 uzliny na krku vpravo a hypodenzní ložisko v PL štítné žlázy. Ultrasonograficky nehomogenní oválný útvar v horním pólu PL o objemu cca 0,6 ml. Scinti štítnice bez ložiskových změn. Extirpována uzlina vpravo, histologicky popsáno jako metastáza PTC. V březnu provedena TTE s blokovou resekci krčních uzlin. Výkon bez komplikací. V květnu 1999 podána 1.terapeutická dávka <sup>131</sup>I, zjištěn miliární rozsev PTC v plicích oboustranně. Nasazena supresní hormonální terapie. V prosinci 1999 aplikována další dávka radiojodu (opět masivní rozsev v plicích bez rtg korelátu). Radiojod plánovaně podán ještě v prosinci 2000 a v listopadu 2001. Celkový stav chlapce trvale dobrý, hematologická tolerance léčby dobrá. Laboratorní výsledky příznivé. Chlapec prospívá tělesně i psychicky, studuje obchodní akademii, není unavený a sportuje. Případ jednoznačně ukazuje, že i v dětském věku je třeba pomýšlet na možnost malignity štítnice.

## **Růst**

### **Životní osudy šesti trpaslíků s mutací PROP1 genu**

J Lebl, J Vosáhlo, Š Průhová, E Al Taji  
Klinika dětí a dorostu UK-3.LF a FN Královské Vinohrady, Praha

PROP1 je transkripční faktor, který je nutný k diferenciaci jednotlivých buněčných linií adenohipofýzy. Jeho defekt vede ke kombinovanému deficitu FSH/LH, růstového hormonu, TSH a prolaktinu. Důsledkem je těžká růstová retardace a sexuální infantilismus.

Veronika a Jakub nejsou navzájem příbuzní. Oba jsou kombinovanými heterozygoty 150delA/301-302delGA v PROP1 genu. Oba se narodili v termínu, záhlavím, s normální porodní hmotností a délkou, ale již při prvních narozeninách byli nápadně

drobní (Veronika: 62 cm, tj.  $-4,1$  SD; Jakub: 70 cm, tj.  $-2,1$  SD). Při prvním endokrinologickém vyšetření měřila Veronika ve věku 4,1r. 83 cm ( $-4,6$  SD), její výškový věk odpovídal 1,6r. a kostní věk (TW2) 1,2r.; Jakub ve věku 6,9r. měřil 99 cm ( $-4,5$  SD), výškový věk odpovídal 3,4r. a kostní věk (TW2) 3,0r. U obou jsme prokázali deficit růstového hormonu, centrální hypotyreózu, hraničně snížený prolaktin a později také úplný deficit gonadotropinů v LHRH testu. Morfologický nálezn v oblasti hypofýzy nebyl příznačný. Při komplexní substituční léčbě se v současné době vyvíjí příznivě jak jejich tělesná výška, tak i sexuální maturace.

Defekt PROP1 genu (150delA/150delA) je příčinou endemického nanismu na chorvatském ostrově Krk v oblasti známého rekreačního střediska Baška. Od 19. století zde bylo dokumentováno 24 naniků, kteří bez léčby dorostli do výšky 109-137 cm a nikdy sexuálně nedospěli. Je zajímavé, že alespoň někteří se dožili věku 68-83 let, tedy více, než byla střední délka života na ostrově Krk v té době, a téměř neměli šediny. Podrobněji uvádíme životní osudy čtyř z nich; ty ukazují, že komplexní substituční léčba u našich pacientů Veroniky a Jakuba nepochybně přispěje ke zvýšení kvality jejich života...

*Problematika je řešena s podporou výzkumného záměru MSM 111200001*

## **Neprospívající kojeneč**

S Koloušková, D Zemková

II. dětská klinika, UK 2.LF a FN Motol, Praha

Na pediatrii byla vyšetřována 9-ti měsíční holčička pro neprospívání. Anamnestické údaje bez pozoruhodností, porod v termínu, spontánní záhlavím, 3140/48 cm, poporodní adaptace dobrá. Dítě zdravé, psychomotorický vývoj přiměřený věku. Jí velmi málo, stolice pravidelné, formované. V objektivním vyšetření – proporcionální dítě 59,3 cm ( $-3,8$ SD), hmotnost 5,46 kg vzhledem k výšce na 50.percentilu. Růstová retardace patrná od 3. měsíce věku. Obvod hlavy 41,2 cm (2. percentil), vzhledem k výšce relativně velký, mozkovna mezocefalní, užší baze lebni s malými interkantálními vzdálenostmi. Nízký, drobný obličej. Dentice nevytvořena. Sonografie hlavy neprokazuje patologii ve střední čáře. V laboratořích bez známek chronického zánětu a malabsorpčního syndromu. Z hormonálních vyšetření THS 0,832 mIU/l, fT4 17,39 pmol/l, prolaktin 18,6 ug/l, IGF-I: 43 ng/l další hodnoty opakovaně  $<10$  ng/l. Ranní lačná glykémie je 2,8 mmol/l, bez klinické symptomatologie, hormonální výsledky v době hypoglykémie: IRI 2,2 mU/l, C-peptid  $<166$  ug/l, STH 1,2 ug/l, kortizol 537 nmol/l. Cílené vyšetření metabolických vad nevysvětlilo příčinu hypoglykémie. V pyridostigmin-clonidinovém testu maximální vzestup STH 0,86 ug/l, proto zahájena léčba růstovým hormonem. V prvních 6 měsících léčby byla růstová rychlost 15,2 cm, ale zhoršil se stav výživy (hmotnost k výšce na 3.percentilu) a již se nemění. Problémy s perorálním příjmem přetrvávají s malou tendencí ke zlepšení. Pro suspektní deficit v oblasti genu pro růstový hormon odeslána krev na molekulárně-genetické vyšetření a potvrzena mutace v GH1 genu – oblast 3. exonu.

Závěr: Uvedená kasuistika prezentuje v naší republice prvního pacienta s potvrzenou mutací genu pro růstový hormon (GH-1) a ukazuje na možná úskalí léčby růstovým hormonem.



## **Dítě s opožděným psychomotorickým vývojem**

J Černá<sup>1</sup>, A Bohm<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dětská klinika FNsP Ostrava Poruba

<sup>2</sup>Dětské centrum Český Těšín

Narození Michala bylo v rodině s napětím očekáváno, neboť první dítě – starší bratr zemřel ve věku 3 měsíců na srdeční vadu. V těhotenství plod vyšetřen kardiologem – s neg. nálezem. Michal přišel na svět v termínu, spontánně, záhlavím, nebyl kříšen, 4000g/53cm, APG 10-10-10. Vše tedy vypadalo zcela bezproblémově. Asi 4 hod. po porodu začal postenávat, lehce prošedl. Dítě přeloženo na JIPN, kde nález foramen ovale apertum, makrocefalie (OH 39,0cm), hypotonie s lehce prostornějšími komorami na UZ. Celkový stav dále dobrý, propuštěn 8.den po porodu domů.

Michal dále vcelku dobře prospívá a až kolem 3 měsíce věku, kdy byl pro respirační infekt hospitalizován - zjištěna porucha hybnosti. Byl vyšetřen neurologem, začal rehabilitovat, ve věku 8 měsíců provedeno CT a následně MR mozku – kde ageneze corpus callosum.

Následné genetické vyšetření prokázalo u matky Michala vyváženou translokaci mezi 8. a 14. chromozomem, u chlapce nevyváženou formu – derivovaný chromozom č. 14.

### **Výsledky vyšetření při prvním návštěvě v endokrinologické ambulanci – 11/02:**

Výška: 109,1cm ( 4cm pod 3.perc.)

Hmotnost 18,7kg ( 3.perc.)

Michal má téměř 7 let, má makrocefalii, makroglosii, vadné držení těla, je PM retardován.

Často zvrací – hlavně ráno, po probuzení, mívá nauzeu, jsou problémy s jídlem, trpí nechutenstvím.

Základní hormonální hladiny, biochemie v normě – odpovídají věku.

IGFI 51 ug/l, STH po Clonidinu: 5,7..7,5..3,7 ug/l

Má pozitivní a-milk, UZ břicha, oční vyš neg.

Kostní věk opožděn o 3 roky.

Michal je zatím bez léčby, pokračuje ve vyšetřování.

Je v péči neurologa, ortopeda, kardiologa, logopeda, psychologa.

## **Dívka s výrazně malým vzrůstem**

D Novotná

II. dětská klinika, FN Brno

Hanka se narodila průměrně vysokým rodičům. Porod byl spontánní, koncem pánevním, kříšena však nebyla. Další vývoj probíhal bez pozoruhodností, nebyla vážněji nemocná, subjektivně se cítila velmi dobře a ve všem svým vrstevníkům stačila.

Teprve ve dvanácti letech byla pro malý vzrůst odeslána k endokrinologickému vyšetření, protože měřila 134 cm (-2,8 SD), vážila 30 kg (-1,6 SD) a kostní věk odpovídal šesti rokům. Nápadným rysem byl kulatý obličej panenky, proporcionální výrazně malá postava s uložením tuku především na trupu, akromikrie, větší břicho a lehká kyfóza hrudní paterě. Při analýze růstových dat bylo patrné horšení růstu již od pátého roku. Ze vstupních odběrů měla velmi nízkou hladinu IGF-I – 18 ug/l a

kortizolu - 40 nmol/l, hladina tyreoidálních hormonů byla v normě. Provedli jsme podrobnější vyšetření GH :

ITT	0	15	30	45	60 min
Glykémie	4,28	1,75	1,9	3,2	3,0 mmol/l
GH	0,08	0,08	0,05	0,06	0,1 µg/l
Kortizol	44,3		49,6		46,8 nmol/l

V clonidinovém testu po nasazení substituce kortikoidy byl deficit růstového hormonu potvrzen. Vzhledem k přítomnosti protilátek proti endomysiu a relativně většímu bříšku, i když chyběla další GIT symptomatologie, jsme provedli střevní biopsii, která prokázala atrofii střevní sliznice s nedostatečnou reaktivitou disacharidáz. Na MRI mozku byla zachycena menší hypofýza s ektopickou neurohypofýzou. Po zhodnocení těchto výsledků byla nasazena bezlepková dieta a zahájena substituce GH. Asi po osmi měsících terapie došlo k manifestaci a následné léčbě centrální hypotyreózy. Ve věku 13,5 let ( KV 8 let ) při výšce 146 cm byl v LHRH testu prokázán centrální hypogonadismus. S nasazením estrogenní substituce bylo nutno redukovat dávku GH z 0,46 na 0,13 IU/kg a týden. Při této komplexní terapii je dnes již sedmnáctiletá Hanka 167 cm (0,14 SD) vysoká, eutrofická slečna se sekundarismem dle Tannera M4, PH2, kostním věkem 13,5 let a normální kostní denzitou.

V diferenciální diagnostice jsme uvažovali o velmi vzácné kombinaci autoimunní hypofyzitidy s celiakií, či perinatálním poškozením mozku s náhodnou koincencí s celiakií, nebo o poruše vývoje hypofýzy způsobené poruchou transkripčního faktoru PROP1 a její náhodnou koincencí s celiakií.

Současně na tomto případě chci upozornit i na to, že kombinace takto závažných onemocnění může být v dětském věku klinicky němá a jediným projevem této patologie je porucha růstu.

## **Porucha růstu u dívky s Leigh syndromem a mutací C574T/841delCT v SURF1 genu**

J Kytnarová, M Čapková, H Hansíková a J Zeman  
Klinika dětského a dorostového lékařství, 1.LF UK, Praha

Dívka se narodila v termínu s PH 3200 g a délkou 51 cm, po porodu byla krátce kříšena. Oba rodiče a bratr jsou zdraví. V kojeneckém i batolecím věku byla mírně hypotonická, ale psychomotorický vývoj odpovídal věku. Pro poruchu růstu (ve 3,5 letech 85 cm, tj. pod 1. percentil, - 3,5SD) byl vyšetřen kostní věk, který odpovídal 18 měsícům. V 5 letech se objevil mírný paleo- a neocerebelární syndrom, intelektové schopnosti dítěte odpovídaly věku, ale v 7 letech dochází k zástavě mentálního vývoje a k regresi motorických schopností. Dívka postupně přestala chodit a není již schopna ani sebeobsluhy. Endokrinologická ani gastroenterologická vyšetření neobjasnila etiologii poruchy růstu. Metabolická vyšetření ukázala intermitentní hyperlaktacidemii (B-laktát 2- 6,8 mmol/l) a zvýšenou hladinu laktátu v likvoru (3,24 mmol/l, norma pod 2.3 mmol/l). MR vyšetření mozku ukázalo výrazné postižení bazálních ganglií typické pro Leigh syndrom (subakutní nekrotizující encephalopatie). Enzymatická vyšetření ukázala generalizovanou poruchu aktivity cytochrom c oxidázy. Cytochrom c oxidáza (COX) je terminální komplex dýchacího řetězce ve vnitřní mitochondriální membráně, je tvořena 13 proteinovými jednotkami, které jsou kodovány nukleárními i mitochondriálními geny. SURF1 gen, lokalizovaný na

chromozomu 9q34, kóduje protein surf1, který je nezbytný pro asemblaci COX. Molekulární vyšetření v genu SURF1 ukázala, že naše pacientka je „compound heterozygote“ pro delecii 2 bází 841delCT a novou „missense mutací“ C574T. Nyní ve věku 10 let měří dívka 112 cm (-4,0 SD). Rozvíjí se hypertrofická kardiomyopatie, neurologické postižení progreduje a bylo nutno ukončit školní docházku.

**Závěr:** Porucha růstu může být prvním projevem onemocnění u pacientů s mitochondriální poruchou energetického metabolismu v dětském věku. Pacienti s mitochondriálním onemocněním však mohou mít i řadu dalších endokrinologických komplikací, mezi které patří především poruchy funkce štítné žlázy nebo příštítných tělísek. U nemocných s poruchou mitochondriálního energetického metabolismu je nezbytná spolupráce ošetřujícího lékaře s řadou specialistů včetně endokrinologů. Na druhou stranu musí být diagnosa možného mitochondriálního onemocnění zvažována v diferenciální diagnostice různých endokrinních poruch.

*Práce vznikla s podporou projektu VZ 111100003.*

## **Kterak telefonní sluchátko napovědělo**

H Vávrová

endokrinologická ambulance, Vsetín

Jakub se narodil zcela zdravým rodičům. Otec 185 cm, jako dítě drobný, matka 158 cm / 48 kg, od dětství velmi drobná. Prarodiče ze strany matky menšího vzrůstu. Jakubova sestra - kojenecký věk.

Těhotenství i porod fyziologické, p.h. 3450 g/51 cm, nekříšen. PMV v normě.

Nebývá nemocen, pro instabilitu a sociální nezralost odložena školní docházka. V 6 letech zjištěna amblyopie pravého oka, vyšetřen s pobytem na specializovaném očním odd.

Příběh začíná v 7 letech, kdy je Jakub kontrolně vyšetřen dětským psychologem a ten doporučuje endokrinologické vyšetření, protože se mu Jakub jeví malý.

Samotní rodiče ani pediatr, který provedl JPP v 7 letech, poruchu růstu neshledali.

První vyšetření v endokrinologické ambulanci:

věk 7 let, 112 cm / 20 kg, proporcionální, genitál dětský. Nestrabuje. Bystré, ale velmi instabilní dítě. Struma 0, sonografie štítné žlázy bpn. Růstová křivka není k dispozici, dle matky dítě roste, je stejný jako ona v dětství.

Kostní věk: opožděný o 1 rok (Greulich-Pyle), RTG selly neprovedeno

Dodatečně záznam o růstu dítěte od dětského lékaře: narození - 51 cm, 4 měs - 61 cm, 8 měs - 68 cm, 14 měs - 76 cm, 18 měs - 79 cm, 3 roky - 93 cm (10. perc.), 5 let - 104 cm (10. perc.), 7 let - 112 cm (pod 3. perc.).

Růstová rychlost 3-5 let: +11 cm (prům. +5,5 cm za rok; 10-25 perc. pro daný věk), 5-7 let: + 8 cm (prům. + 4 cm za rok; pod 3. perc. pro daný věk).

Rozhodující roli v určení diagnózy nemělo vyšetření GH. Dříve než bylo skutečně, si všiml Jakub, který vášnivě rád telefonoval, že na pravé ucho neslyší. Audiometrické vyšetření tuto skutečnost potvrdilo.

Vzhledem k tomu, že chlapec měl i stejnostrannou amblyopii, bylo provedeno okamžité vyšetření CT. Dg.: Kraniopharyngeom.

Zda mohla být tato závažná diagnóza odhalena dříve, než ji napovědělo sluchátko, je obtížné zhodnotit. Retrospektivně při porovnání růstové rychlosti v percentilové síti je růstová porucha zřejmá.

## Překvapivě nepřekvapivá příčina růstové retardace

I Plášilová<sup>1</sup>, H Šichová<sup>2</sup>, Z Šumník<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dětské oddělení Krajské nemocnice Pardubice

<sup>2</sup>Dětská endokrinologická ordinace Hradec Králové

<sup>3</sup>2. dětská klinika UK 2.LF a FN Motol, Praha

Pepa byl u nás poprvé vyšetřen s podezřením na strumu ve věku necelých patnácti let. **Palpačně** na krku hmatná pouze drobná měkká štítná žláza s normálním UZ obrazem, hladiny hormonů byly v normě – fT4 13,1 nmol/l; TSH 2,42 mIU/l.

Rodinná anamnéza bez zajímavosti, v osobní anamnéze sledování na neurologii od věku 3 let pro epilepsii. Poslední záchvat ve věku 10 let, v té době provedeno CT mozku a oční pozadí s normálním nálezem.

K dramatickému zvratu v jeho zdravotním stavu došlo ve věku 16 let, kdy si o prázdninách na letním táboře začal stěžovat na zhoršení zraku, trpěl bolestmi hlavy a byl nepřiměřeně unaven. Akutně byl hospitalizován na neurologické klinice ke kontrolnímu komplexnímu vyšetření. Zjištěna závažná porucha vizu, na očním pozadí oboustranná atrofie optických nervů, VEP nevýbavné. Neurologické, likvorologické vyšetření včetně tenzimetrie s normálním nálezem. MR mozku neprokázala organický korelát obtíží a ani kompresi optických nervů. Následně na klinice vyšetřen endokrinologem a vysloveno podezření na sekundární hypotyreózu – fT4 7 nmol/l, TSH 1,02 mIU/l. V té době již údaj o polydipsii a nedostatečném vývoji sekundárních pohlavních znaků, a proto s odstupem 3 měsíců indikována MR hypotalamo-hypofyzární oblasti, která opět s negativním nálezem.

V průběhu podzimu téhož roku hospitalizován na dětské neurologické klinice v Praze, kde doplněno vyšetření k vyloučení metabolické vady jako příčiny ztráty zraku. Diagnostický závěr zněl: blíže neurčená hereditární optická neuropatie a suspektní panhypopituitarismus (fT4 4,9 nmol/l; TSH 2,66 mIU/l; FSH 0,3; LH 0,58 IU/l; kortizol /8,00/ - 74 nmol/l ) a doporučeno provedení funkčních testů ve spádu.

A tak se s Pepou, kterému je již 16,5 roku, opět setkáváme v endokrinologické poradně. V poslední době zhubnul asi 5 kg, dopoledne i odpoledne doma usíná, výška 163 cm (3. percentil). Růstová křivka ale vykazuje postupnou deceleraci růstu ze 75. percentilu. Vývoj sekundárních pohlavních znaků dle Tannera P2, G1-2, axil.ochlupení 0. Anamnesticky vysoký obrat tekutin, pije a močí i v noci. Funkční testy prokazují **deficit růstového hormonu** (max. dosažená hladina GH 0,8 ug/l v klonidin-pyridostigminovém testu), **hypogonadotropní hypogonadismus** (max. dosažená hladina LH 0,8; FSH 0,6 IU/l v LH-RH testu), **centrální hypokorticismus** (v ACTH testu kortizol v 0.- 30.- 60. minutě : 21-110-159 nmol/l při normální hladině ACTH 20 pg/ml ). Dále potvrzena **centrální hypotyreóza** (fT4 7 nmol/l, TSH 0,81 mIU/l ) a **diabetes insipidus** (vysoký obrat tekutin, nízká osmolalita moče), který lze v souvislostech považovat za centrální. Vzhledem k těmto skutečnostem je zhotovena třetí MR mozku s nálezem patologického ložiska retrochiasmaticky, které bylo histologicky verifikováno jako non-sekreční germinom. Chlapec je po operaci, prodělal onkologickou léčbu, je komplexně substituován pro panhypopituitarismus a diabetes insipidus centralis.

Progresivní porucha vizu ve spojení s panhypopituitarismem je vždy velmi suspektní z patologického supraselárního procesu. Cesta k jeho průkazu může být i při

současných diagnostických možnostech obtížná. Je velmi důležité si uvědomit význam hodnocení růstové křivky, která signalizovala závažný problém o 1,5 roku dříve než ostatní klinické projevy.

## **Nadměrný růst chlapce s vysokým vzrůstem v rodině**

M Imramovská<sup>1</sup>, V Vladyka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika dětského a dorostového lékařství, 1.LF UK a VFN, Praha

<sup>2</sup>Stereotaktická a radiační neurochirurgie, Nemocnice na Homolce, Praha

Ondřej byl odeslán na endokrinologické vyšetření pro nadměrný růst. V rodině jeho matky se vyskytuje vzrůst kolem 190 cm. Ondřej vážněji nestonal. V MŠ výškou nebyl nápadný, ve školním věku přerostl spolužáky. Nápadné urychlení růstu nastalo mezi 10. a 11. rokem, kdy vyrostl o 11,5 cm. Při prvním vyšetření v 10 letech 8 měs. měřil 173,5 cm +5 SD a vážil 72,80 kg +6 SD. Mohutné postavy, kulatá záda, hyperlordóza, vystouplé břicho, velká akra. P 84/min, TK 130/80. Interní nález v mezích normy, prepubertální stav. Hormonální vyšetření v mezích normy až na STH 18,4..21,8..25,6 µg/l ( norma < 10 ), IGF-I 1314 ng/ml (norma 264 ± 36 SD). Při oGTT k supresi STH nedošlo. Na RTG sedlo bez patologického nálezu, osifikace zápěstí odpovídala věku. Neurologické a oční vyšetření včetně perimetru v mezích normy. Na CT přiměřený nález, teprve na MR prokázán mikroadenom hypofýzy 9x7x10 mm. Zahájili jsme léčbu dopaminergními agonisty (Parlodel 2,5-7,5 mg denně). Nastal pokles STH, růstové tempo se zpomalilo, roční přírůstek 7 cm. Ve věku 12 roků 7 měs. a výšce 187 cm bylo provedeno ozáření Leksellovým gama nožem. Za 3 měsíce po výkonu bez Parlodelu zvýšené STH 18,4 µg/l, IGF1 1010 ng/ml, a proto jsme se vrátili k medikamentózní terapii. Na MR za 1 rok po ozáření velikost mikroadenomu nezměněna, za 2 roky se objem zmenšil na polovinu, ø cca 5 mm a teprve až po 3 letech nebyla patrná žádná patologická tumorózní expanze. STH, IGF-I přetrvává nezvýšené po vysazení léčby. Sekundární hypotyreózu korigujeme Euthyroxem. Substitute ostatními hormony nebyla nutná. Puberta proběhla fyziologicky. Ondřej se cítí zdravý, od 15,5 roku neroste, žije normálním životem. Konečná výška 198 cm.

## **Sexuální diferenciaci; puberta**

### **Virilizace a primární amenoroe – význam mezioborové spolupráce**

M. Šnajderová<sup>1</sup>, D Zemková<sup>1</sup>, L Teslík<sup>2</sup>, J Hořejší<sup>3</sup>

<sup>1</sup>2. dětská klinika, UK 2. LF a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Gynekologicko-porodnická klinika, UK 2. LF a FN Motol, Praha

<sup>3</sup>Klinika gynekologie dětí a dospívajících UK 2.LF a FN Motol, Praha

Primární amenoroe a virilizace genitálu byly důvodem ke gynekologickému vyšetření 15,5leté dívky. Mělo být provedeno zmenšení klitoridy a navození menstruačního cyklu.

Matka pacientky zemřela ve 30 letech na nádorové onemocnění prsu, jinak byla rodinná anamnéza nevýznamná. Pacientka dosud závažně nestonala, nemocnost

měla nízkou. Vývoj pubického a axilárního ochlupení začal před 8. rokem, tehdy byla dívka nejvyšší ve třídě, zvětšení klitoridy pozorovala od 10 let. Při úvodním vyšetření byla robustní, měla hrubé rysy v obličeji, akné, hluboký hlas, výrazné ochlupení na horních a dolních končetinách. Trup měla v poměru k dolním končetinám relativně delší (+1,8 SD), dosáhla finální výšky 166,5 cm při hmotnosti 61,5 kg, hypertenzi neměla. Vývoj podle Tanner: M2-3 (ploché mammy, prominující tmavé mamily), A2, P5 mužského typu. Zevní vyústění uretry a délka pochvy byly normální, klitoris hypertrofická s přehrnutelným preputiem, USG byla děloha infantilní (37x21x25 mm), ovaria symetrická, nadledviny nezvětšené a bez patologické struktury. GnRH test (bazální/stimulovaná hladina): LH 0,7/34 IU/l, FSH 4,7/18 IU/l. Hladiny TSH, fT4, estradiolu a prolaktinu byly v mezích normy, iontogram a plazmatický renin byly též v mezích normy. Hladiny ACTH 128,3 pg/ml a androstendionu 29 nmol/l byly zvýšené, hladina SHBG 29 nmol/l snižena. ACTH stimulační test (bazální/stimulovaná hladina): kortizol 290/420 nmol/l, 17-OHP 66/130 nmol/l, testosteron 16/19 nmol/l.

Závěr: Prokázali jsme late-onset kongenitální adrenální hyperplázii při deficitu 21-hydroxylázy. Za 3 měsíce po zahájení substituce glukokortikoidy měla dívka spontánní menarche, vývoj prsů se zlepšil, hypertrofie klitoris výrazně ustoupila. Navození menstruačního cyklu pohlavními steroidy ani operační zákrok k úpravě zevního genitálu nebyly nutné. Lze předpokládat i budoucí fertilitu.

## Primární amenorrhea u 16leté dívky

H Geržová<sup>1</sup>, J Seget'a<sup>1</sup>, E Šilhánová<sup>2</sup>, R Čuřík<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Porodnicko gynekologická klinika FN sP Ostrava

<sup>2</sup>Ústav genetiky FN sP Ostrava

<sup>3</sup>Ústav patologie FN sP Ostrava

K.M. byla poprvé vyšetřena v 16 letech dětským gynekologem pro primární amenorrhoeu. Rodinná anamnéza bez pozoruhodností, jen teta pacientky (perimenopausální věk), má primární amenorrhoeu!! Bližší vyšetření odmítla. Z osobní anamnézy dívky je zajímavý údaj o provedené oboustranné inkuinální herniotomii ve 3 letech (chirurgický nále: „kýlní vaky obsahují gonády vzhledu varlat“, biopsie provedena nebyla a gonády byly reponovány zpět do dutiny břišní).

Somatický nále: ženský fenotyp, výška 176 cm, hmotnost 60 kg, dobře vyvinuté prsy a chybějící axilární a pubické ochlupení (Tanner M4, P0, A0). Gynekologické vyšetření: zevní rodidla žensky utvářená, ústí uretry zvyklé lokalizace, pod ní slepá pochvy délky 3cm, s řasnatým hymenálním okrajem, palpačně rektálně malá pánev v dosahu prstu bez rezistence, hmatný jen příčný pruh, děloha ani gonády nejsou palpovatelné. Nále: potvrzen ultrazvukovým vyšetřením provedeným rektálně. Hormonální profil: FSH 7,7 U/l, LH 18,3 U/l, testosteron 7,7 nmol/l, tumormarkery negativní. Karyotyp z periferní krve 46XY.

Gynekologické, ultrazvukové, laboratorní i genetické vyšetření vede k diagnostickému závěru normogonadotropního mužského pseudohermafroditismu, a sice syndromu testikulární feminizace. Toto bylo potvrzeno laparoskopickým vyšetřením, jednak jako výkon diagnostický, jednak jako výkon terapeutický. Provedli jsme oboustrannou profylaktickou gonadektomii vzhledem k riziku maligního zvrnutí dystopicky uložených gonád. Histopatolog potvrdil plně funkční testikulární tkáň,

s četnými adenomy tvořenými solidními tubuly ze Sertoliho buněk a ložisky hyperplastických Leydigových buněk ve stromatu.

Pooperačně jsme pacientku zajistili estrogengestagenní substitucí. Po rekonvalescenci jsme přistoupili k vytvoření neovagíny. Při dobré spolupráci pacientky jsme použili Frankovu dilatační metodu pomocí fantomu. Konečným efektem je elastická funkční pochva délky 12 cm, pro pacientku znamenající uspokojivý sexuální život. Počáteční psychické problémy byly zvládnuty během 4 psychoterapeutických sezení ve spolupráci s klinickým psychologem.

Komplexní diagnostika syndromu testikulární feminizace má být provedena co nejdříve, jakož i profylaktická gonadektomie vzhledem k riziku maligního zvrnutí dystopických gonád. V současné době preferujeme metodu laparoskopickou se všemi výhodami minimální invazivní chirurgie. Vytvoření neovagíny se doporučuje po 15 roce věku dívky. Takto léčené pacientky je nutno zajistit estrogengestagenní substituční terapií až do menopausálního věku.

## **Chlapeček nebo holčička ?**

J Zikmund, J Zezulák, F Votava

Klinika dětí a dorostu UK-3.LF a FN Královské Vinohrady, Praha

Vojta se narodil 22.6.2002. Matka Marta, servírka, svobodná, 28 let, šelest na srdci, její bratr byl operován v 15 letech pro VCC-stenóza chlopní. Otec dítěte, Richard 28 let, kuchař, má podkovovitou ledvinu, jinak zdrav. Bratr Vojty 6 roků, zdrav. Gravidita byla riziková, předcházela UPT a v 30. týdnu byla matka hospitalizována pro vaginální nález. Bylo provedeno opakované ultrazvukové vyšetření s normálním nálezem. Genetické vyšetření též v pořádku, amniocentéza nedělána. Porod v 38. týdnu gravidity. Porodní váha 3660 g / 51 cm. AS: 8,9,10. Poporodní adaptace dobrá. Zjištěna malformace genitálu - hypospadiie peniskrotální, retence testes bilat.

Vyšetření na porodnici: KO, CRP, Na, K, Cl, Ca: v normě. Zpočátku nižší glykemie – 1,8 mmol/l se rychle upravila. Proveden metabolický screening, sonografie ledvin, srdce, ortopedické vyšetření, vše s normálním nálezem. Nabrán karyotyp a proveden screening na kongenitální adrenální hyperplázii (CAH). Ten byl pozitivní – 500 nmol/l. 4. den po porodu byl Vojta přeložen na naši kliniku. Při přijetí váha 3310 g, délka 51 cm, celkový stav bez alterace, orgánový nález v normě, genitál malformován - srostlá labia, peniformní klitoris, ústí močové trubice u kořene. Testes 0. Lze hodnotit jako Prader IV. Vyšetřen 17-OHP screeningovou metodou - 714 nmol/l (norma do 30). Nejnižší Na: 130mmol/l a současně K 6,57 mmol/l. Poměr Na/K v moči při přijetí 15:1. Sonografie ledvin normální nález. Sonografie nadledvin - oboustranně hypertrofické, nerovného povrchu, dobře patrná kůra i dřeň,. Nález typický pro CAH. Další laboratorní vyšetření potvrdila uvažovanou diagnózu . Nasazen Hydrocortison a Fludrocortison. Během hospitalizace dostáváme výsledek karyotypu: 46,XX. Proto bylo úředně změněno pohlaví a jméno dítěte na Kamilu.

Případ uzavíráme jako CAH se solnou poruchou. Cílem sdělení je především dokumentovat vývoj sonografického nálezu na nadledvinách u novorozenců a malých kojenců s CAH.

*Problematika je řešena s podporou výzkumného záměru MSM 111200001*

## **Překotná puberta**

P Skála

Dětská endokrinologická poradna, Dětské odd. Nemocnice Kladno

Na tomto případě je prezentován velmi rychlý vývoj puberty u 10letého chlapce, který na sebe upozornil hlasovou mutací. V krátkém období přerostl všechny spolužáky a ve 4. třídě přerostl i paní učitelku. I přesto měl stále výborný prospěch a byl zcela bez obtíží.

Od obvodní dětské lékařky se dostal do naší poradny, kde provedeno základní vyšetření. Anamnesticky asfyxie v perinatálním období 35 t.t., PH 2500 g, idiopatický pneumothorax. Po pobytu na klinice další vývoj normální. Potvrzen pokročilý sexuální vývoj při výšce 154 cm a vysoké růstové rychlosti 14 cm/rok. Laboratorně známky centrálně podmíněné puberty, vysoké hladiny testosteronu, urychlení kostního věku skoro o 4 roky. Neurologický i oční nález vč. perimetru normální. Na vyš. CT nález obrovského hydrocefalu-cystoidu, rozšíření III. mozkové komory, frontální roh levé postranní komory, přetlačení středových struktur mozkových doprava, rozšíření bazální cisterny.

Závěr: Hydrocefalus jako příčina centrální předčasné puberty je popsanou nosologickou jednotkou.

Po dvou neurochirurgických výkonech (cystoperitoneální shunt a endoskopické propojení cystoidu s levou postranní komorou) je hoch nadále ve výborném stavu. Měří 173 cm při predikci 179 cm, je bez obtíží, bolestí a ve škole je výborný.

Zcela nepochybně souvisí vznik cystoidu s perinatálním obdobím. Pomalý růst cystoidu a adaptační mechanismy nervové tkáně zajistily chlapcův normální vývoj. Protože k manifestaci došlo mezi 9.-11. rokem v období mezi předepsanými preventivními prohlídkami, lze domyslet situaci, kdyby šlo o nádor a chlapcova vývoje si nevšimlo jeho okolí. Jsou preventivní prohlídky určené po 2 letech dostatečné ?

## **Předčasná puberta ?**

M Finková, J Zikmund

Klinika dětí a dorostu UK-3.LF a FN Královské Vinohrady, Praha

V září 2002 praktický pediatr doporučil k vyšetření 7,5 letého chlapce pro předčasnou pubertu zjištěnou při pravidelné preventivní prohlídce. V rodině se nevyskytovalo žádné závažné onemocnění. Chlapec byl do 5 let věku až na atopický ekzém a občasné respirační infekty zdravý. Kolem 5. roku věku si rodiče všimli počínajícího pubického ochlupení, ale nevěnovali tomu zvláštní pozornost. V anamnéze uvedli, že chlapec byl vždy vyšší než vrstevníci. Při vstupním vyšetření vyššího vzrůstu - výška 141,7cm (> 97. perc.), hmotnost 32,60 kg (25. - 50. perc.), TK 105/55, vadného držení, atopický ekzém v klidovém stadiu, pubertální vývoj hodnocený dle Tannera P2, A1, ostatní interní nález fyziologický. Biochemická vyšetření v normě. Velmi nápadně urychlená kostní zralost (+ 6,5 roku, hodnoceno dle G.P.). Z patologických hormonálních vyšetření významně zvýšená hodnota 17OHP (39,7 nmol/l) a androstendionu (12,47 nmol/l), dále zvýšená hodnota DHEA (8,5 nmol/l), testosteronu (4,85 nmol/l) a dihydrotestosteronu (0,95 nmol/l). Diagnózu jednoznačně potvrdil ACTH test: Jedná se o kongenitální adrenální hyperplázii z deficitu 21-hydroxylázy, na pomezí formy prostě virilizující a late-onset. Sonografie



a CT nadledvin s normálním nálezem. Zahájena léčba Hydrocortisonem a Fludrocortisonem a vzhledem k výrazně urychlené kostní zralosti i terapie Dipherelinem. Pacient zůstává v našem sledování. Otázkou je, do jaké míry se nám ještě podaří ovlivnit finální výšku.

*Problematika je řešena s podporou výzkumného záměru MSM 111200001*

## **Hyperandrogenní vlivy u chlapců po ukončení růstu**

O Philippiová

Centrum dětských odborných zdravotnických služeb, endokrinologická ambulance, Brno

Chlapec J.K. byl sledován v endokrinologické ordinaci od 7 let pro strumu, hypotyreozu a autoimunní vliv na štítnou žlázu. Substituční léčbou byly normalizovány hladiny TSH, fT4, struma vymizela, protilátky a TPO se snížily. Kostní věk nebyl urychlen. Při snížení léčebné dávky Euthyroxu opětovný návrat do hypotyreozy, proto léčba kontinuální.

V 10 letech nástup růstové akcelerace a růst varlat. FSH, LH zvýšené na pubertální úroveň, kostní zralost v 11 letech souhlasila s věkem. Růst a vývoj svojí dynamikou odpovídal časně zrajícím chlapcům v mezích fyziologické varianty. Zvýraznění tělesného ochlupení na dolních končetinách bylo u typově světlého hochy málo nápadné.

V 15 letech se zastavil růst do výšky, byly zjištěny zašlé růstové štěrbiny. Dosažená výška 167 cm, testes 20 ml, P4, G4. V androgenním spektru: testosteron 25 nmol/l, volná frakce 123, SHBG 21 nmol/l, kortizol 619 nmol/l, 17 OH progesteron 6,8 nmol/l. Hladina DHEAS 5,8 mg/l - zvýšená. Ultrazvuk nadledvin a varlat v normě.

V krátkém dexametozonovém testu s 2 mg byla dostatečná suprese kortizolu. ACTH test hodnocený v Endokrinologickém ústavu: bazální a stimulovaná sekrece kortizolu v normě. Splněna 4 literální kritéria pro blok late onset dehydrogenázy 3 beta hydroxysteroidů (3 beta HSD).

Hodnocení testu: zkušenosti s hodnocením tohoto typu poruchy zatím malé, laboratorní diagnostika odvozena od norem pro ženy. Léčba kortikoidy je diskutabilní. V současnosti má chlapec 17 let, virilní znaky se nestupňují, sono nadledvin a varlat je v normě, androgenní spektrum se nemění, užívá dále Euthyrox 125 ug denně.

Závěr: pod obrazem konstitučně urychleného růstu a vývoje se skryla pozdní manifestace enzymatického bloku. Protože růst do výšky je ukončený, produkce kortizolu dostatečná, je otázkou, zda hyperandrogenicitu tlumit. Uvádí se, že late onset blok 3 beta HSD je spíše suspektní než prokázaný. V hyperandrogenicitě vidím riziko vzniku oligospermie a léčbu kortikoidy bych indikovala. Postoj rodičů k další léčbě je odmítavý a nechťejí ani vyšetření spermioqramu u chlapce. Tento postoj lze pochopit. Otázkou zůstává, jak tedy postupovat, když diagnostika je nejistá, kortikoidní nebo antiandrogenní léčba není bez rizika a zájem pacienta i rodičů o léčbu je mizivý.

## Možnosti léčby pubertální gynekomastie

K Dimová

Dětská endokrinologická ambulance, Nemocnice Kladno

Na příběhu tří chlapců bych chtěla ukázat některé možnosti léčby pubertální gynekomastie.

**Pavlovi** bylo v době objevení se zvětšení prsních žláz mu bylo 11 let. Gynekomastie byla oboustranná, průměr kolem 5 cm, více vlevo, bez pigmentace areol, bez sekrece, axilární uzliny nezvětšeny. P3, G2. Výška 155 cm (50. percentil). LH, FSH, estradiol, prolaktin, testosteron, HCG, fT4, TSH v normě.

V současné době, což je po 1,5 roce, pubertální gynekomastie zcela vymizela.

**Tomáš** k nám přišel ve věku 14 let s anamnesou již téměř ročního nebolestivého zvětšení obou prsních žláz, více vlevo, bez pigmentace areol, bez sekrece, bez zvětšení axilárních uzlin. P3, G3, výška 171 cm (75. percentil), hmotnost 57 kg. LH, FSH, estradiol, prolaktin, testosteron, HCG, fT4, TSH v normě, USG prsních žláz i varlat bez patologie.

Nasazen Tamoxifen v dávce 2x1 tableta na měsíc, nyní s odstupem 1 roku již gynekomastie není téměř patrná, vymizela asymetrie.

**Honzovi** je v současné době 19 let a k nám přišel poprvé v 17 letech, kdy měl déle než rok progredující bolestivé zvětšení levé prsní žlázy, sekrece ani pigmentace areoly nepozorována, axilární uzliny nezvětšeny, G5, P5, výška 178 cm (50. percentil). Z anamnesy vyplynulo občasné kouření marihuany a docházení do posilovny, ale ani omezení obojího nepřineslo žádaný výsledek.

Poměrně viditelné zvětšení prsní žlázy působilo chlapci psychické problémy, proto nasazen Tamoxifen, který také bez efektu vzhledem k již zjištěné fibrocystické mastopatii na USG. Hormony štítné žlázy, LH, FSH, testosteron, prolaktin, estradiol, HCG v normě

Po roce sledování se zdá, že zvětšení prsní žlázy mírně progreduje, chlapec žádá chirurgické řešení, provedena plastická operace, jizva kolem areoly není téměř patrná.

U všech chlapců se jednalo o fyziologickou gynekomastii v pubertě. Vyzkoušeli jsme tři možná řešení pubertální gynekomastie. V léčbě jsme nepoužívali anabolika nebo inhibitory aromatasy.

# Chromozomální odchylky

## Dívka nebo chlapec, žena nebo muž ? Auxologické aspekty pohlavní diagnózy

H Krásničanová<sup>1</sup>, L Lisá<sup>1</sup>, R Kočvara<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.dětská klinika UK 2.LF a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Urologická klinika UK 1.LF, Praha

Prvorozené dítě z první gravidity s porodními parametry 4010g/52cm, dle matričního pohlaví chlapec, bylo od šestého měsíce sledováno pro malý penis s hypospadickým vyústěním. Na motolských pracovištích bylo dítě vyšetřováno až od věku 1.4 roku. Byl zjištěn sinus urogenitalis, dle UZ zobrazena děloha, dle sinuskopie zjištěna dvě

ústí, krátká spíše ženská uretra, děložní hrdlo. Skrotum nebylo vytvořeno a při sonografii labií byly nalezeny dva kulovité útvary. Biopsií byla prokázána přítomnost diferencované testikulární i ovariální tkáň (ovotestes). Vyšetření DHT (dihydrotestosteron) a SHBG (sex hormone binding globulin) byla v normě. Genetické vyšetření prokázalo karyotyp 46,XX (82%), 46,XY (18%), hermafroditismus. Na základě těchto zjištění (genotyp a přítomnost dělohy především) bylo ještě před dosažením dvou let dítěte rozhodnuto o vedení ženským směrem a změně matričního pohlaví. Ve čtyřech letech byla vzhledem k žádosti rodičů o návrat k matričnímu mužskému pohlaví provedena další vyšetření. Při laparoskopii byly nalezeny zbytky chámovodu, pětcentimetrová vagina a děložní hrdlo. Ve 4.5 letech se přes nedoporučení našeho pracoviště dítě znovu stává „matričním“ chlapcem. Krátce po té bylo u nás dítě vyšetřeno naposledy a jeho další osudy nám v současnosti nejsou známy.

Auxologická data dítěte s peripetiemi dvojí změny matričního pohlaví jsou k dispozici od 16,5 měsíce do 4,6 roku, v ambulanci klinické antropologie I.DK bylo dítě vyšetřeno celkem 6x. Otec dítěte měří 178 cm a matka 161cm. Základní predikce finální výšky zdravých potomků těchto rodičů je pro dívku 161-165 cm, pro chlapce 174-178 cm. Percentilové hodnoty základních antropometrických parametrů a kostního věku zpracované dle norem pro obě pohlaví porovnávají tabulky:

<b>PODLE CHLAPCŮ</b>	<b>1,4 roku</b>	<b>2 roky</b>	<b>2,8 roku</b>	<b>3,6 roku</b>	<b>4,7 roku</b>
<b>Těl. délka, výška (P)</b>	25	25	20	19	19
<b>Těl. hmotnost (P)</b>	13	16	15	12	19
<b>Hmotnost/výška (P)</b>	25	25	25	19	35
<b>Obvod hlavy (P)</b>	8	8	9	11	11
<b>Kostní věk (roky)</b>	<b>2.3 (&gt;CA)</b>	n.d.	n.d.	n.d.	<b>6.2 (&gt;CA)</b>
<b>TV dle BA/RUS/TW3</b>	<b>&lt;1.P (-3.1SD)</b>				<b>&lt;1.P(-2.7SD)</b>

<b>PODLE DÍVEK</b>	<b>1,4 roku</b>	<b>2 roky</b>	<b>2,8 roku</b>	<b>3,6 roku</b>	<b>4,7 roku</b>
<b>Těl. délka, výška (P)</b>	40	35	25	20	20
<b>Těl. hmotnost (P)</b>	25	30	25	17	25
<b>Hmotnost/výška (P)</b>	30	35	35	25	40
<b>Obvod hlavy (P)</b>	30	30	30	20	30
<b>Kostní věk (roky)</b>	<b>1.3 (=CA)</b>	n.d.	n.d.	n.d.	<b>4.8 (=CA)</b>
<b>TV dle BA/RUS/TW3</b>	<b>50.P</b>				<b>19.P</b>

(P=percentily, BA= kostní věk pro radius, ulnu, falangy a metakarpy podle TW3 metody)

Z relací uvedených parametrů je zřejmá zřetelně vyšší disproportionálnita mužského somatogramu oproti ženskému. Povšimněme si dyskrepance skeletálního lineárního růstu (podle hodnot výšky) a velikostního růstu mozku (dle obvodu hlavy) při hodnocení dle mužské normy. Rovněž osifikace je fenotypicky ženská. Hodnocení kostního zrání či velikostního růstu mozku dle mužské normy je u daného genotypu non sense ! Stav skeletálního lineárního růstu (dle hodnot tělesné výšky) a stav

výživy (dle relace hmotnost/výška) mají v infantním a dětském období ještě nevýznamný sexuální dimorfismus (viz rovněž tabulky). Predikce dospělé výšky podle poslední výšky těla dítěte (105.4cm) a jeho kostního věku je cca 161 cm = pro muže ani 3.percentil, tedy zcela mimo variační šíři normy ! Spolu s neplodností a perspektivou značně problematického sexuálního života je to tedy další značně nepříznivá determinanta příští dospělé osobnosti daného genotypu a fenotypu. Domníváme se, že v rozhodovacím algoritmu pohlavní diagnózy, resp. volby pohlaví u pravého hermafroditismu, mají auxologické aspekty svůj značný význam. V popsaném případě dítěte s karyotypem 46,XX (82%), 46,XY (18%) byly auxologické charakteristiky zcela jednoznačně podporou prvního řešení, totiž volby ženského pohlaví.

## Klikatá cesta k diagnóze

O Čapek

Dětské oddělení Okresní nemocnice, Cheb

Jana se narodila 23.12.1988. Matka má sarkoidózu, otec zemřel ve 29 letech na AIM, jeho otec zemřel rovněž mlád, dle rodiny obdobně.

Ve věku 5 let byla Jana vyšetřena na spádovém DO pro nystagmus. V obj.nálezu **drobné dítě**, 103 cm/15 kg (výška na 4. percentilu, -1,76 SDS), V rámci základního vyšetření zvýšená hladina **cholesterolu (6,49 mmol/l, LDL 4,3 mmol/l)** vedla k doporučení kontrol a diety. Další kontroly v poradně se nesly v duchu soustředění na zvýšenou hladinu cholesterolu, na dietě došlo k poklesu na hodnoty 4,5-4,6 mmol/l. Jana zůstávala drobným dítětem, výška opakovaně odpovídala 4. percentilu pro daný věk, růstové tempo bylo zachováno.

V roce 1998 přesto došlo k **vyšetření hladin GH** pro nízký vzrůst. Ve věku 9,5 roku Jana měřila 126 cm (4. percentil) a vážila 26 kg (17.percentil). **Hladiny GH po usnutí** byly **21,7... 21,1...19,3 mIU/l**. S doporučením sledování růstu byla propuštěna, ale další kontroly v poradně neproběhly.

Do poradny PLDD odeslal Janu znovu na zač. r. 2002, ve věku 13 roků a 2 měsíce, pro **subklinickou hypotyreoze** (TSH 7,89 mIU/l), struma nebyla. Dovyšetřeny tyroidální autoprotiátky s pozitivitou **aTPO 663 U/ml**, hladina cholesterolu byla 5,5 mmol/l, LDL 3,02 a HDL 1,54 mmol/l. Na dobře tolerované terapii levothyroxinem se fce štítnice upravila (TSH 0,35 mIU/l), rovněž lipidogram (cholesterol 4,54 mmol/l).

**V rámci kontrol v roce 2002 byl** ale patrný **zřejmý malý vzrůst a zpomalení růstového tempa**. Jana ve 13,5 letech měřila 140 cm (-3,2 SDS), měla mírnou nadváhu (41 kg - 0,94 SDS pro daný věk) při dominujícím zmnožení podkožního tuku hlavně na obličej, krku, trupu a bříše a prox. na končetinách, **infantilní vzhled a opoždění nástupu sexuální maturace** (Tanner M1, P2). Další vyšetření potvrdilo **hypergonadotropní hypogonadismus** (FSH 140,6 a LH 18,7 IU/l, ESTD 0,05 nmol/l), následné chromosomální vyšetření **karyotyp 46,X,del(X)(p11),1qh+**. Gynekologické vyšetření se bez dětského instrumentária nezdařilo. Pacientčin kostní věk je proti kalendárnímu opožděn o 1 rok.

Pacientka byla převzata vyšším pracovištěm k doplnění diagnostiky a další terapii ve věku 14 let.

**Shrnutí:** Pacientka s chromosomální aberací (rozsáhlá delece krátkých ramének s fenotypicky naznačeným TS) byla diagnostikována ve věku 14 let pro malou postavu, prohlubující se zpomalení růstu a opoždění puberty, od 13,3 let je léčena

levothyroxinem pro subklinickou hypotyreozu na základě AIT. Ve věku 9,5 let byla vyšetřena pro susp. GHD, GH stanovený jednou metodou bez potvrzení GHD. Později stanovení GH provedeno nebylo. Při zpětném hodnocení se zdá pravděpodobné, že Jana mohla být diagnostikována dříve. Již pouhý fakt výšky rodičů (matka 180 cm, otec 195 cm) by měl vést k přemýšlení, proč dítě roste na 4. percentilu výšky.

Poněkud matoucí byl sice původní anamnestický údaj o výšce otce 170 cm (ve skutečnosti šlo o 2. partnera matky po úmrtí prvního), Jana rostoucí na 4. percentilu výšky (věk 5-9,5 roku) zaslouhovala ale i později častější kontroly růstu a zhodnocení růstového tempa, které se až po 10. roce začalo zpomalovat. Tou dobou ale v odborné poradně sledována nebyla. Rozsáhlá delece krátkých ramének chromosomu X bývá obvykle spojena s primární amenorheou, pokud jsou deletovány geny v okolí centromery chromosomu X, nemocné jsou obvykle malé postavy. Detailní vyšetření gynekologické bude provedeno v nejbližší době. Na vyšším pracovišti se rozhodne o terapii růstovým hormonem a načasování indukce puberty.

## **Porucha růstu u devítileté dívky**

J Freibergrová

Endokrinologická poradna Přerov

Editka byla odeslána do naší endokrinologické poradny dětskou lékařkou k vyšetření pro růstovou retardaci ve věku devíti let. Je jediné dítě rozvedených rodičů, matka je menší postavy, měří 160 cm, otec měří 170 cm. Prarodiče z obou stran bez nápadných růstových odchylek. Bratranec Edity z matčiny strany je po korekci rozštěpu patra, jinak v obou rodinách bez vrozených vývojových vad a bez chronických onemocnění. Dívka se narodila po udržovaném rizikovém těhotenství, předčasně ve 35. týdnu per sectionem, s porodní hmotností 1550 g a délkou 41 cm, kříšena nebyla, bez adaptačních poruch, 3 týdny sledována v inkubátoru. UZ vyšetření ukázalo nápadnější intrauterinní retardaci růstu již v 7. měsíci gravidity. V kojeneckém věku prospívala pomaleji a pro psychomotorickou retardaci s mírnou hypotonií docházela na rehabilitaci. Měla dysplasií kyčlí, byla vždy nápadně drobná, hůře jedla. Celková nemocnost byla malá, průjmová onemocnění neměla, nález na srdci poslechově fyziologický, bez infekcí močových cest. Pro trvalou PMR lehčího stupně nastoupila do zvláštní školy, kde prospívá průměrně.

Při prvním vyšetření působí nesměle, je nápadně podobná své matce. Výška 118,5 cm je hluboko pod 3. percentilem (- 3,5 sigma), hmotnost 25 kg mezi 10. a 30. percentilem. VV odpovídá 6 r. 6/12 (-2,5 r.), predikce výšky je 148,5 cm. Editka má jasné dysmorfické rysy, mírný hypertelorismus, níže posazené ušní boltce, pterygia colli, oční vadu (amblyopii levého oka), nosí brýle. Cubiti valgi, štítovitý hrudník, thyreoidea nezvětšena, na srdci fyziologický poslechový nález, břicho palpačně bez patologického nálezu, stolice normální pravidelná, kýly nemá, genitál klidový, zevně normálního vzhledu.

Osifikační věk (Greulich-Pyle) je výrazně opožděn (-3 roky), odpovídá 6 r. Rtg selly bez patologického nálezu, thyreoidální funkce v normě (TSH 2,6 mU/l, FT4 15,1 pmol/l), hladina gonadotropinů výrazně zvýšena (FSH 80,3 U/l, LH 10,1 U/l), estradiol < 0,01 nmol/l. Iontogram v normě, jaterní testy, alkalická fosfatasa, urea a draslík v mezích referenčních hodnot, nález v moči negativní, glykemie nalačno 4,1 mmol/l. Na očním pozadí fyziologický nález, perimetr v normě. Hladina IGF-I 143 ug/l, což

odpovídá dolnímu pásmu normy pro daný věk (125-350 ug/l). Echokardiografie v normě, ultrazvukové vyšetření ledvin bez patologického nálezu.

Pro podezření na Turnerův syndrom bylo indikováno genetické vyšetření, které překvapivě konstatovalo normální karyotyp 46,XX. Vzhledem k somatotypu genetik ještě běžné chromosomální vyšetření doplnil painting FISH metodou (Praha), která ukázala inverzi dlouhého raménka X chromozomu, takže výsledný karyotyp je 46,X inv(X) (q12q26.3). U matky bylo rovněž provedeno chromosomální vyšetření, její karyotyp byl normální 46,XX. Otec nebyl vyšetřen, rodiče jsou rozvedeni.

Genetický závěr hodnotil chromosomální změny jako aberaci, vzniklou velmi pravděpodobně „de novo“, kdy klinické projevy připomínající Turnerův syndrom mohou být způsobeny submikroskopickou delecí dlouhého raménka X chromozomu (inverzní X chromozom).

Editka byla předána do péče endokrinologické poradny v Olomouci, kde byla zahájena léčba růstovým hormonem. Tato terapie významně změnila její růstovou prognózu a tím také zlepšila vyhlídky na plnější životní uplatnění.

Z uvedené kazuistiky vyplývá, že klinické vyšetření je vždy prvořadé a i v tomto případě bylo podnětem k podrobnějšímu genetickému rozboru a objasnění diagnózy.

## **Cystická fibróza nebo Klinefelterův syndrom ?**

D Zemková<sup>1</sup>, S Koloušková<sup>1</sup>, M Malíková<sup>2</sup>, Z Šumník<sup>1</sup>, V Vávrová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>2. dětská klinika, UK 2. LF a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Ústav biologie a lékařské genetiky, UK 2. LF a FN Motol, Praha

Neprospívání, bolesti břicha a atypický tvar hrudníku byly důvodem k hospitalizaci 16letého chlapce. Potní test opakovaně ukázal zvýšenou koncentraci chloridů v potu: 39,9 a 36,9 mmol/l. Tyto hodnoty často nacházíme u nemocných s cystickou fibrózou (CF) s alespoň jednou tzv. mírnou mutací 4. nebo 5. třídy. Pacient byl jako suspektní CF odeslán na antropologické vyšetření. Měřil 165,7 cm, což bylo na 8. percentilu. Cílová výška podle rodičů byla 169,5 cm. Růstová křivka ukazovala zpomalování růstu od 7 let s nejvýraznější retardací v 15 letech, odpovídala tedy spíše familiárně malému vzrůstu s konstitučním opožděním. Kostní věk byl o rok opožděn. Pacient měl disproporcionální habitus, významné zkrácení horního tělesného segmentu (-2,6 SD), relativně dlouhý dolní segment (0,2 SD), úzká ramena (-3,2 SD), širší pánev (-0,9 SD) a velmi malý hrudník (-2,8 SD). Vážil pouze 38,5 kg, což bylo vzhledem k věku i výšce hluboko pod normou. Tloušťka kožních řas byla na dolní hranici normy, skelet gracilní, ale nejvýrazněji se na podvázce podílela svalová dystrofie. Součástí antropologického vyšetření je i vyšetření genitálu. Pubické ochlupení odpovídalo Tannerovu stadiu 4, ale bylo poněkud řidší. Testikulární objem byl 8 ml, což je velmi nízké nejen ke kalendářnímu věku pacienta, ale i k jeho věku kostnímu. Karyotyp 47,XXY pak potvrdil naše podezření na Klinefelterův syndrom, který též má zvýšenou koncentraci chloridů v potu. Zároveň bylo vyloučeno i 19 nejčastějších mutací genu pro CF (CFTR). Pacient byl předán do péče endokrinologů, kteří potvrdili hypergonadotropní hypogonadismus. Závěr: Náš případ upozorňuje na stále nedoceněný význam vyšetření genitálu.

## Mozaiková forma Klinefelterova syndromu

D Mayerová<sup>1</sup>, A Šantavá<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endokrinologická ambulance v Prostějově

<sup>2</sup>Oddělení lékařské genetiky a fetální medicíny FN v Olomouci

Incidence Klinefelterova syndromu v populaci je 1:500. Mozaiková forma, která byla geneticky potvrzena u našeho pacienta, je poměrně vzácná, vzniká v důsledku náhodné nondisjunkce při meiotickém dělení. Bývá často spojená s drobnými vývojovými anomáliemi jako radioulnární synostóza, anomalie prstů. Karyotyp probanda je 48,XXYY/47,XXY.

Vzhledem k mitózám se dvěma Y chromozomy je možné, že bude zachovaná spermiogeneze.

Pacient byl odeslán do endokrinologické ambulance pro gynekomastii a nadměrný vzrůst ve věku 22 let.

Z anamnézy: Jedná se o prvorozeného syna, jehož matka nemohla delší dobu otěhotnět. (otěhotněla v 36 letech). Průběh gravidity byl bez komplikací, porod v termínu, p.h. 3450 g, délka 53 cm, nekříšen. V kojeneckém věku měl operaci inkuinální hernie dále v batolecím věku byl léčen Pregnylem pro retraktilní testes. Gynekomastii má od 15 let.

Prospěch měl průměrný, absolvoval dvouletou zdravotnickou školu.

Somatický nález při prvním vyšetření: chlapec měřil 196 cm (+2 SDS), měl hmotnost 125 kg (+2 SDS), měl symetrickou gynekomastii M4/5, trupovou obezitu, muskulaturu normálně vyvinutou, nápadně dlouhý dolní segment. Genitál Pe 3/5, testes volum 10 ml měkké konzistence. Na rukou měl drobné symetrické anomálie. dvoučlankové malíčky rohlíčkovitého tvaru.

Výsledky potvrdily hypergonadotropní hypogonadismus (FSH 39,0 U/l; norma 1-8 U/l, LH 16,9 U/l; norma 0,6-12 U/l, PRL 8,9 ng/ml; norma 2,6- 7,2 ng, testosteron 8,5 nmol/l; norma 10,4-41,6 nmol/l, estradiol 0,15 nmol/l; norma 0,01-0,2 nmol/l, TSH 1,32 mU/l; norma 0,40-4,0 mU/l). Spermioqram - spermie nenalezeny. BMD L1-4 104%, Z score +0,5.

Zahájena suplementace androgeny (Undestor 120mg denně). Doporučena i injekční léčba Sustanonem, ale pacient ji odmítá. Během 6 měsíců dochází k poklesu gonadotropinů (FSH 24 U/l, LH 12 U/l, testosteron je 10,3 nmol/l).

Vzhledem ke zvýšenému riziku karcinomu prsu, který se u tohoto syndromu vyskytuje častěji, plánujeme chirurgické odstranění gynekomastie.

Zajímavostí zůstává, že kostní denzita je normální, ba dokonce zvýšená. U mozaikové formy vzhledem ke dvěma Y chromozomům není nález osteoporózy typický jako u klasického Klinefelterova syndromu.

Závěr: prezentována kazuistika mozaikové formy Klinefelterova syndromu s drobnými morfologickými změnami na rukou (dvoučlankové malíčky) a s normální kostní denzitou.

## Hypogonadismus

M Jiříčková

Dětské oddělení, Masarykova městská nemocnice v Jilemnici

Radek byl doporučen ve věku 4 let k endokrinologickému vyšetření pro nedostatečně vyvinutý genitál. Již od narození měl hypoplastické, rozštěpené scrotum s hmatnými varlátky a nápadně malý penis. Somaticky prospíval dobře, po 2. roce věku mírná obezita, mentální vývoj byl mírně opožděn s převahou v řečové složce.

Ve 3 letech byl z dětského střediska odeslán k urologickému vyšetření. Urolog nález na genitálu zhodnotil jako širší normu a doporučil kontrolu s odstupem 1 roku. Při této kontrole doporučil u Radka endokrinologické vyšetření.

Radek byl u nás vyšetřen týden před svými čtvrtými narozeninami, měřil 101 cm (25.p.) a vážil 21 kg (90.p.). Scrotum je hypoplastické, ve střední čáře rozštěpené, varlátka jsou hmatná ve skrotu, drobná. Malým dojmem působí penis, ale při změření po stlačení tukového polštáře měří 38 mm. Chlapec je mírně obesní, ostatní somatický nález je fyziologický. Základní biochemické vyšetření sera je bez patologie, odebrané hormonální hladiny jsou rovněž ve fyziologickém rozpětí. Indikovali jsme genetické vyšetření, které přineslo vyřešení případu.

Byl zjištěn Klinefelterův syndrom.

Radek bude nadále sledován endokrinologem, rodina se stěhuje do Prahy, další sledování již tedy nebude u nás. Vzhledem k hypogonadismu patrném již od novorozeneckého věku bude zřejmě již pro nástup puberty nutná substituce testosteronem. K diagnose Klinefelterova syndromu patří i Radkův opožděný vývoj řeči. Chlapec dochází na logopedii, mluví již ve větách, dosud je přítomna dyslalie.