

Páté setkání Pracovní skupiny dětské endokrinologie ČPS

„50 let české dětské endokrinologie“

Jindřichův Hradec, 23.–24. 1. 2004

Abstrakta

Symposium I.

Fetální a neonatální endokrinologie

Vývoj endokrinních žláz u embrya a fétu

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

Díky poznávání funkce lidského genomu se během posledního desetiletí podařilo shromáždit řadu nových poznatků, které pomáhají lépe porozumět embryonálnímu a fetálnímu vývoji endokrinních tkání z hlediska jejich morfologie i funkce. Otevřely se tak nové možnosti porozumění etiopatogenezi řady vrozených endokrinních onemocnění.

Pro vývoj endokrinních tkání je potřebná dokonalá souhra jednotlivých transkripčních faktorů - regulačních proteinů, které řídí expresi jednotlivých genů a tím rozhodující měrou ovlivňují morfogenezi a organogenezi. Pro funkci endokrinních tkání je vedle transkripčních faktorů nutná přítomnost řady proteinů jak strukturálních (např. receptorů a jejich komponent), tak i funkčních (např. hormonů, enzymů, intracelulárních signálních molekul). Každý z článků tohoto systému může být narušen při genovém defektu, který má zpravidla svůj ekvivalent v klinickém obrazu endokrinní poruchy.

Beta-buňka je zřejmě nejdokonaleji strukturovanou autonomní endokrinní buňkou. Aktivační mutace v některém ze strukturálních či funkčních proteinů (SUR1, Kir6.2, GCK, GLUD1) vede k obrazu kongenitálního hyperinzulinismu, zatímco inaktivační mutace v transkripčních faktorech či funkčních proteinech vyvolávají v homozygotní formě těžký permanentní neonatální diabetes mellitus, v heterozygotní formě některou z forem diabetu MODY.

Hypofýza je nejkompexnějším endokrinním orgánem. Na její morfogenezi se podílejí transkripční faktory HESX1, PITX2, LHX-3, LHX-4, pro následnou funkci jednotlivých specializovaných buněčných linií jsou nezbytné faktory PROP1, PIT-1 (POU1F1) ale také SF-1, DAX-1 a KAL1 (gonadotrofní buňky), resp. PITX1, TPIT a NEUROD1 (kortikotrofní buňky). Defekt kteréhokoliv z těchto faktorů vede ke specifickému endokrinnímu fenotypu.

Kůra nadledvin se diferencuje ze stejného základu jako steroidogenní buňky gonád – z genitální rýhy, která se formuje z coelomového epitelu mezi urogenitální rýhou a dorzálním mezenteriem. Pro vývoj kůry nadledvin je potřebná vzájemná souhra transkripčních faktorů SF-1 a DAX-1 za přispění WT-1. Defekt DAX-1 vede k fenotypu kongenitální adrenální hypoplázie (AHC).

I porucha morfogeneze a funkce **štítné žlázy** může být důsledkem defektu transkripčního faktoru (dysgeneze štítné žlázy) nebo strukturálního či funkčního proteinu (tyreoidální dys hormonogeneze).

Řešení problematiky je částečně podpořeno grantem IGA MZ ČR NB-7420/3.

Řízení růstu u fétu a novorozence

D Novotná

II. dětská klinika FN Brno

Růst plodu je výslednicí interakce mezi fetálním genomem a uteroplacentárním prostředím. Maximální rychlosti růstu dosahuje jedinec mezi 14. až 15. týdnem gravidity a od této doby růstová rychlost prakticky trvale klesá. Asi od 9. měsíce až do dospělosti je růst řízen osou růstový hormon – IGF-I. Ve fetálním a novorozeneckém období je však situace jiná. Intrauterinní období je charakterizováno rezistencí k růstovému hormonu. Nejdůležitějšími efektory růstu přesto zůstávají inzulínu podobné růstové faktory (IGF). IGF-II je hlavním regulátorem růstu v embryonálním období a IGF-I v období fetálním, novorozeneckém i nadále. Předpokládaným stimulatorem produkce IGF-I je pravděpodobně inzulín, který se však na řízení růstu může podílet i samostatně. Jednak zvyšuje resorpci a utilizaci živin a jednak sám stimuluje růst prostřednictvím prvního typu receptorů pro IGF. Určitou roli může sehrát i placentární růstový hormon.

Úloha leptinu v oblasti řízení růstu zůstává zatím nejasná. Stejně tak je zatím jen velmi málo známo o působení samotného růstového hormonu. Jeho hladiny jsou intrauterinně velmi vysoké. Nejvyšších koncentrací, kolem 50 mU/l, dosahuje kolem 20. týdne gestace a jeho hladiny směrem k porodu klesají. Vzhledem k poměrně nízkým hladinám IGF-I v témže období a také tomu, že se postupně s rostoucím gestačním věkem hladina IGF-I zvyšuje, můžeme spekulovat o receptorové rezistenci k růstovému hormonu. Rychlost růstu je v intrauterinním období také ovlivňována hladinami vazebných proteinů, zejména IGFBP-1 a -3.

Celý systém regulace růstu je silně závislý na dodávce živin. Pokud nejsou podmínky ideální, dochází k adaptaci fétu na tuto situaci s následnou růstovou retardací, což je spojeno i s určitými metabolickými důsledky. Je pravděpodobné, že permanentní změna nastavení metabolických procesů plodu s SGA/IUGR může v dospělosti spolupůsobit při vzniku kardiovaskulárních chorob nebo inzulínové rezistence.

Co můžeme udělat pro děti s intrauterinní růstovou retardací

J Zapletalová

Dětská klinika LF UP a FN, Olomouc

Intrauterinní růstová retardace (IUGR) postihuje přibližně 5% novorozenců, kteří se rodí s porodní hmotností a/nebo s porodní délkou menší než 2 směrodatné odchytky (< SDS) vzhledem k jejich gestačnímu věku. IUGR se dělí na dva základní typy:

1. **Symetrický typ** charakterizuje nízká porodní hmotnost i délka a postihuje asi 25% dětí. Většinou je vyvolána poruchou ze strany plodu (vrozené malformace, genetické vady, infekce).
2. **Asymetrický typ** s nízkou porodní hmotností a téměř normální délkou je přítomen u 75% s IUGR. Příčinou bývají obvykle zevní faktory (výživa, příp. onemocnění matky, anomálie dělohy a placenty, častá těhotenství, aj.).

Většina dětí s IUGR si vyrovná svou růstovou retardaci do 2 let věku. U 10-15 % se však růstový výšvih (catch-up) nedostaví. Příčina jejich pomalého růstového tempa nebyla dosud jednoznačně prokázána. Děti s IUGR často trpí i jinými zdravotními problémy - nechutenstvím, nižší tělesnou výkonností; jejich psychomotorický vývoj se může jevit jako relativně opožděný, mohou mít projevy lehké mozkové dysfunkce a opožděného sociálního vyžívání. Jejich intelekt přitom bývá ve srovnání s vrstevníky normální. Tyto děti provází růstová porucha po celý život a jejich dospělá tělesná výška je významně redukována. V dospělosti mají sklon ke zvýšené inzulinové resistenci a vyšší riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění.

Snahy o ovlivnění malého vzrůstu u dětí s IUGR se datují do počátku 90. let. Četné studie prokázaly, že léčba farmakologickými dávkami růstového hormonu (0,033-0,067 mg/kg/d) vede již během prvních dvou let k výraznému zlepšení tělesné výšky. Růstová odpověď je odvislá od dávky a věku zahájení léčby. Současně se zvyšuje podíl jejich svalové a kostní hmoty a dochází k normalizaci případných metabolických odchylek: růstový hormon zlepšuje lipidový profil, snižuje aterogenní index, upravuje krevní tlak. Během léčby nebyly prokázány závažnější vedlejší účinky. U některých dětí s IUGR bývá pozorován dřívější nástup puberty, která trvá kratší dobu a je provázena menším růstovým spurtem, což může významně redukovat jejich dospělou výšku. Při hrozícím předčasném uzávěru růstových štěrbin je možno dospívání oddálit podáním analog gonadoliberinu.

Včasné odeslání dětí s poruchou růstu na podkladě IUGR do specializované endokrinologické ordinace zabezpečí jejich odpovídající léčbu.

Symposium II.

Onkologická onemocnění v dětské endokrinologii

Endokrinní nádory v dětském věku

O Magnová

I. dětská klinika, Klinika dětské onkologie, FN Brno

Endokrinními nádory rozumíme jak nádory pocházející z endokrinní tkáně, tak nádory produkující hormony, bez ohledu na to, z jaké tkáně pocházejí.

Endokrinní nádory tvoří v dětském věku jen kolem 5 % všech tumorů a bývají nejčastěji hormonálně němé. Většina endokrinních nádorů v dětském věku má benigní povahu; maligní mohou nejčastěji být nádory gonád, štítné žlázy a nadledvin. Na celkovém počtu endokrinních nádorů u dětí se podílejí gonády téměř 40 %, nádory štítné žlázy 30 % a nádory hypofýzy 20 %.

Vzhledem ke snižování velikosti dětské populace, centralizaci nemocných dětí do onkologických center a velké rozmanitosti typu nádorů se setká většina z dětských endokrinologů s nemocnými dětmi většinou jen zřídka a to především v období diagnosy. Klinický obraz onemocnění je však velmi variabilní a to mimo jiné také z důvodu odlišnosti obrazu choroby v jednotlivých věkových obdobích.

Přednáška shrnuje literární údaje v diagnostice a terapii endokrinních nádorů s vlastními zkušenostmi autorky z klinické praxe.

Pozdní endokrinní následky onkologické léčby

S Koloušková

II.dětská klinika 2.LF UK, Praha 5 - Motol

Během posledních 25 let se progresivně změnilo přežití pacientů léčených pro onkologické onemocnění. Zároveň se však objevuje celá řada pozdních endokrinních následků onkologické léčby, které při pozdním zachytu mohou závažně změnit kvalitu života onkologicky vyléčených pacientů. Jde hlavně o následky radioterapie hypothalamo-hypofyzární oblasti, gonád, tyreoidy a vliv chemoterapie na gonády.

Při radioterapii mozku je nejcitlivější růstový hormon. Již při dávce 2700-3200 Gy se objeví deficit růstového hormonu u všech pacientů do 10 let, u dávky nad 3200 Gy je pak přítomen do 2 let po terapii téměř u 100% pacientů. Po radioterapii nad 30 Gy se objevují další deficity. Po 5 letech je patrný výpadek ACTH, LH/FSH asi u 50% nemocných, po dalších 10 letech jsou pak tyto deficity patrné přibližně u 80% sledovaných. TSH je k radioterapii méně senzitivní, při dávce nad 30 Gy se jeho nedostatek objevuje po 10 letech jen u 30% pacientů. Tyreoida je zároveň ohrožena lokální radioterapií, kdy je pozorována hlavně hypofunkce štítnice na základě tyreoiditidy, vzácně je přítomna hypertyreóza či tumor. Pohlavní vývoj a fertilita je určen typem tumoru a léčby. Používání alkylačních cytostatik stejně jako radioterapie významně poškozuje gonády a vede k absenci pohlavního vývoje. Častou a hůře rozpoznatelnou endokrinní komplikací je kombinace deficitu růstového hormonu a předčasné puberty u nemocných léčených radioterapií a chemoterapií pro tumor mozku.

Znalost pozdních následků onkologické léčby, pečlivé auxologické sledování růstu, kostního zrání a pohlavního vyspívání dítěte, spolu s hormonálním vyšetřením umožní včas diagnostikovat a léčit hormonální deficity a zajistit tak kvalitní život i v budoucnu.

Ochrana reprodukčních funkcí při protinádorové léčbě

M Šnajderová¹, T Mardešić², V Sobotka²

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

² Sanatorium Pronatal, Praha

Počet dlouhodobě přežívajících a trvale vyléčených osob se zhoubným nádorem významně stoupá, v dětském věku lze nyní vyléčit 70% nemocných. Radioterapie a chemoterapie mají často za následek poškození gonád. Deficit pohlavních hormonů je v dětství spojen s poruchou nástupu a průběhu puberty, v dospělosti s poruchami sexuálních funkcí. Narušení tvorby gamet a poruchy plodnosti jsou obvykle trvalé. Kvalitu života vyléčených a dlouhodobě přežívajících lze zlepšit též snížením pozdních následků protinádorové léčby v oblasti reprodukce. Projekt komplexní ochrany reprodukčních funkcí zahrnuje péči o dospělé v reprodukčním věku, děti a adolescenty. Navržené postupy je nutno použít před zahájením protinádorové léčby tam, kde při šanci na dlouhodobé přežití nebo trvalé vyléčení očekáváme vznik poruchy dosud nepoškozených gonád. Indikace a postupy jsou přesně definovány. Odběr a kryokonzervace spermií je standardním postupem. U dospělých žen žijících v partnerském vztahu lze po hormonální stimulaci odebrat oocyty a uchovat embrya. Kryokonzervace oocytů je zatím méně úspěšná. Novým postupem je farmakologická ochrana gonád analogy gonadoliberinu u dospělých žen a dívek pubertou počínaje. Farmakologickou blokádu zahajujeme před začátkem protinádorové léčby, podáváme ji po dobu intenzivní chemoterapie. Postupujeme podle vlastního protokolu, kombinujícího antagonistu s agonistou gonadoliberinu. Transpozice ženských gonád před radioterapií v oblasti malé pánve není dostatečně účinná, proto je nutné hledat další možnosti. Perspektivu pro uchování plodnosti přináší kryokonzervace nezralých stadií pohlavních buněk po bioptickém odběru. Odběr lze provést i u prepubertálních dětí. Kryokonzervace gamet je vhodná zejména před použitím vysokodávkované chemoterapie a před celotělovým ozářením.

Závěry: Léčba nádorových onemocnění je spojena s vysokým rizikem poškození gonád a vznikem neplodnosti. Nové možnosti nabízí nemocným postupy zahrnuté v Projektu komplexní ochrany reprodukčních funkcí. Dlouhodobé sledování nemocných, zavádění moderních metod a mezioborová spolupráce jsou nezbytné.

Volná sdělení

Facile est dictu, difficile est factu

J Klabočková, B Kalvachová
Nemocnice U Sv. Jiří, Plzeň
Endokrinologický ústav, Praha

V čekárně endokrinologické ordinace se sešly 3 pacientky.

Markéta, 28letá urostlá, na první pohled sebevědomá mladá žena.

Monika, 15 let, štíhlá pubertální dívka s mírnou degenerativní stigmatizací, živě diskutující s matkou.

Michaela, 17leté obézní děvče s těžkou psychomotorickou retardací.

Co mají tyto dívky společné?

Karyotyp 46 XY

Hypergonadotropní hypogonadismus

Substituční léčbou estrogeny

Čím se liší?

Diagnózou:

DM 1. typu, transsexualismus masculinus

Aarskogův-Scottův syndrom

Pseudohermafroditismus masculinus

Sdělení uvádí anamnestické, genetické a současné somatické a psychologické nálezy našich pacientek.

Jsou na Valašsku strašidla ?

H Vávrová

Dětské oddělení nemocnice Vsetín

Výskyt uzlových strum u dětí není běžným nálezem, zvláště pak když vyloučíme chronickou lymfocytární tyreoiditidu.

Solitární uzel ve štítné žláze vždy musí vzbudit podezření na maligní onemocnění a měl by následovat krokový mechanismus vyšetření, jehož nezbytnou součástí je aspirační cytologie tenkou jehlou (FNAC).

Popisované případy ukazují, jak ne vždy jednoznačná je cesta k diagnóze.

Pavla, 13 let

RA:obě babičky po operaci strumy, bratr DMO.

OA: neg

NO:půl roku pozorovali rodiče zduření na levé polovině krku.

Objektivně již aspekci z dálky viditelné zduření levé poloviny krku, palpačně citlivé až bolestivé, hladkého ,ohraničeného povrchu.

Ultrazvuk: izoechogenní polynodózní extrémní zvětšení levého laloku a istmu štítnice s nápadnou hypervaskularizací.

TSH 1,047 UI/l , fT4 21,5 pmol/l, fT3 6,9 pmol, AbTPO neg, AbTg neg, thyreoglobulin 20 ug/l.

Cytologicky uzlová hyperplázie, ev adenom štítné žlázy

Pro podezření na malignitu odeslána na DK Olomouc, kde ihned po klinickém a ultrasonografickém vyšetření připravena k operativnímu řešení.

Peroperační cytologie: benigní cytologický nález.

Provedena jednostranná hemityreoidektomie s disekcí přilehlé uzliny.

Histologie: Papilární karcinom štítné žlázy, metastazující do lymfatických uzlin.

Simona, 12 let

RA: neg

OA: po narození provedena parciální lobektomie pro kongenitální bronchiektazie

NO: asi 4 měsíce pozorovali rodiče zduření na krku, než vyhledali pediatra, následně pak endokrinologa.

Při klinickém vyšetření nápadný uzel pravé poloviny krku, uzliny nezvětšeny.

Sonografie: v pravém laloku štítné žlázy je uzel 37x22 mm, hypoechogenní, ohraničený, s normální vaskularizací.

Punkční cytologie: proliferační folikulární léze, suspektní folikulární adenom

TSH 1,5 UI/l, AbTPO neg, AbTg neg, thyreoglobulin 10 ug/l

Přeložena na DK Motol.

Peroperační cytologie: folikulární adenom

Provedena jednostranná hemityreoidektomie.

Histologie: Papilární karcinom.

Výskyt nádorových onemocnění štítné žlázy u dětí je strašidlem endokrinologických ambulancí nejen na Valašku, byť joddeficitní oblast je pro strašidla jako stvořená.

Ale i na strašidla platí známé latinské přísloví :

„Semper plus metuit animus ignotum malum“ (Vždy budí větší strach zlo, které neznáme) /Publius Syrus/

Výskyt infekce Helicobacter Pylori u juvenilní lymfocytární tyroiditidy

R Pomahačová, J Sýkora, J Varvařovská, V Lád, Z Černá, H Krauzeová
Dětská klinika FN a LF UK Plzeň

Úvod: Infekční agens hraje významnou roli v patogenezi autoimunitních tyreopatií. Z bakterií u autoimunitních tyroiditid je to především infekce Helicobacter pylori, která může spustit u geneticky predisponovaného jedince tuto imunopatologickou reakci.

Cíl: Cílem naší práce je zjistit výskyt infekce Helicobacter pylori v souboru našich 150 pacientů s juvenilní lymfocytární tyroiditou (JLT). JLT je v našem souboru buď izolovaná nebo sdružená s dalšími orgánovými nebo systémovými imunopatologickými chorobami.

Tento soubor bude porovnán se stejně velkým souborem zdravých dětí.

Metody: K průkazu infekce Helicobacter pylori používáme vyšetření antigenu Helicobacter pylori ve vzorku stolice pomocí monoklonálních protilátek (DAKO). V případě positivity antigenu je indikována gastroscopie s cílem potvrdit tuto infekci (histologie, bakteriologie, ureáza, Gram barvení).

Výsledky: Detekce infekce Helicobacter pylori u našich pacientů probíhá od listopadu 2003. Z dosud vyšetřených 20 pacientů byla infekce prokázána u dvou dívek. U první byl Helicobacter pylori potvrzen v době stanovení těžké hypothyreózy při JLT pro současně přítomné recidivující bolesti břicha. U druhého dítěte s JLT byla infekce zjištěna při pátrání po etiologii subfebrilií a hypochromní mikrocytární anemie nejasné etiologie.

Závěr: Nárůst incidence autoimunitních onemocnění včetně JLT vyžaduje komplexní přístup k těmto pacientům zahrnující i cílené vyhledávání možných spouštěcích faktorů, kam lze zařadit i infekci Helicobacter pylori.

Symposium III.

Jak geny pomáhají porozumět našim pacientům

Molekulární genetika v patogenezi onemocnění štítné žlázy dětského věku

E Al Taji, O Hníková, J Lebl

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

Kongenitální hypotyreóza (KH) je nejčastější vrozená endokrinní porucha, vyskytující se s frekvencí 1: 3 000 až 1: 4 000 novorozenců. Na ose hypothalamus - hypofýza - štítná žláza byla popsána řada molekulárně-genetických mechanismů, které mohou vést k vrozené nedostatečnosti štítné žlázy (např. mutace v genech pro TRH a TRH receptor, beta podjednotku TSH a TSH receptor, transkripční faktory nezbytné pro vývoj štítné žlázy jako NKX2.1, TTF-2, PAX-8 i v genech kódujících jodidové přenašeče NIS a pendrin, tyreoglobulin a enzymy TPO, THOX, dehalogenázu).

Cílem studie bylo objasnění molekulárně-genetických mechanismů v patogenezi dysgeneze a dyshormonogeneze štítné žlázy ve skupině 193 českých dětí s kongenitální hypotyreózou. Mutační screening v kandidátních genech pro NKX2.1, TTF-2, NKX2.5, PAX-8, HEX a TPO podílejících se na vývoji a funkci štítné žlázy byl zaměřen na jednotlivé podskupiny pacientů na základě klinicky definovaných fenotypů. Frekvence TPO mutací ve skupině českých pacientů s novorozeneckou strumou je nižší ve srovnání s předchozími studiemi v holandské a německé populaci. Identifikace nové PAX-8 mutace ve třech generacích jedné rodiny potvrzuje autozomálně dominantní dědičnost mírné hypotyreózy vzniklé na podkladě PAX-8 haploinsuficience. Soubor pacientů je otevřený pro mutační screening v genech pro jodidové přenašeče, zejména pendrin (u dětí s kombinovaným postižením štítné žlázy a sluchu), tyreoglobulin či zcela nově identifikované geny pro tyreoidální oxidázy (THOX 1, 2) a dehalogenázu. Přestože se problematika dědičnosti KH doposud ubírá zejména směrem monogenní dědičnosti, zvažuje se i možnost polygenní dědičnosti a multifaktoriální etiologie onemocnění.

Molekulární genetika přinesla mnoho nových poznatků také v oblasti patogeneze neautoimunitní vrozené hypertyreózy (aktivační mutace genu pro TSH receptor s autozomálně dominantním přenosem), periferní rezistence na tyreoidální hormony (mutace v genu pro beta tyreoidální receptor) i autoimunitního postižení štítné žlázy. Samostatnou kapitolou je onkologická problematika (např. mutace v RET onkogenu u familiárního medulárního karcinomu). Přínos molekulárně-genetických studií je však stále ještě limitován současnou úrovní našich poznatků a v neposlední řadě i technickými možnostmi.

Řešeno v rámci výzkumného záměru MSM 111200001.

Podpořeno DAAD Forschungskurzstipendium. Autoři děkují všem endokrinologům, kteří se podíleli na shromáždění souboru pacientů s kongenitální hypotyreózou z ČR.

Jak geny pomáhají porozumět našim pacientům: Hypofýza

J Vosáhlo¹, RW Pfaeffle², H Stobbe², J Lebl¹ a Pracovní skupina pro růstový hormon ČES³

¹ Klinika dětí a dorostu UK-3.LF a FN Královské Vinohrady, Praha

² University Children's Hospital, Leipzig, Germany

³ vedoucí lékaři center pro léčbu růstovým hormonem z celé ČR

Genetickou příčinu deficitu růstového hormonu (GHD) lze v současnosti prokázat u téměř 10% pacientů s izolovaným deficitem růstového hormonu (IGHD) a u přibližně 20% pacientů s kombinovaným deficitem hormonů hypofýzy (MPHD). U pacientů s IGHD jsou postiženy strukturální geny osy růstového hormonu – popsány jsou mutace v genech GH1 a GHRHR. U pacientů s MPHD lze nalézt mutace v genech, které na úrovni regulace transkripce řídí embryonální vývoj hypofýzy a diferenciaci jednotlivých buněčných linií. U člověka byly dosud nalezeny mutace v genech PIT1, PROP1, HESX1, LHX3.

V české národní studii jsme zjišťovali genové defekty u pacientů s GHD.

Cíl: Detekce geneticky podmíněných forem deficitu růstového hormonu.

Pacienti: Dospělí i dětské pacienty s GHD z center pro léčbu růstovým hormonem v ČR: 17 pacientů (M/Ž: 11/6) s IGHD, 69 pacientů (M/Ž: 41/28) s MPHD. Selektce vhodných pacientů byla provedena na základě skórovacího systému založeného na fenotypu.

Metody: Po izolaci DNA vysolovací metodou byly pomocí PCR amplifikovány exony genů GH1 a GHRHR u pacientů s IGHD a genů PIT1, PROP1 a HESX1 u pacientů s MPHD. Ke screeningu mutací byla použita metoda dHPLC a vzorky s pozitivním nálezem byly poté sekvenovány.

Výsledky: Ve skupině pacientů s IGHD nebyla nalezena žádná mutace. Ve skupině pacientů s MPHD byla identifikována mutace v 16 případech: u jednoho pacienta bodová mutace v genu PIT1, v ostatních 15 případech v genu PROP1: 9x 150delA/301delGA, 5x 301delGA v homozygotním stavu a 1x 301delGA/349T>A. Obě uvedené delece jsou známými „hot spots“ v PROP1 genu.

Závěr: První studie zaměřená na popis genetických příčin GHD u českých pacientů prokázala relativně vysokou četnost mutací mezi pacienty s MPHD (23%), která je zřejmě podmíněna pečlivým výběrem vyšetřované populace. Pozitivní nálezy genových defektů pomáhají lépe porozumět vztahu genotyp/fenotyp a umožňují časnou detekci sdružených hormonálních abnormalit a jejich adekvátní léčeni.

Projekt je podpořen výzkumným grantem firmy Pfizer, Fondem mobility UK a výzkumným záměrem MSM č. 111200001.

Monogenní formy obezity u dětí

I Hainerová

Klinika dětí a dorostu UK-3.LF a FNKV, Praha

Celosvětový nárůst prevalence obezity u dětí a dospívajících vede k intenzivnímu hledání jejich exogenních, ale také endogenních příčin. Postupně se ukazuje, že na etiopatogenezi obezity se v individuálních případech podílí nejen změna životního stylu a jídelních zvyklostí, ale také genetická predispozice.

Zejména v oblasti genetiky došlo v posledním desetiletí k objasnění regulace příjmu potravy na úrovni centrálního nervového systému. Byla objasněna úloha leptinu, leptinového receptoru, POMC, MC3-R a MC4-R v etiopatogenezi monogenně podmíněné obezity. Mutace těchto neuropeptidů se vyznačují poruchou jídelního chování v hypothalamu a již k časně nastupující obezitě.

Z mezinárodních výzkumů vyplynulo, že prevalence monogenních mutací těchto genů se u obézních pacientů pohybuje mezi 0,5-5 %, přičemž převažuje mutace MC4-R.

V České republice doposud nebyly studie zabývající se těmito mutacemi provedeny. Studie skupin dětí s časně nastupující těžkou obezitou tedy mohou přinést významné poznatky o spektru těžké obezity a mohou pomoci objasnit i kaskádu regulačních mechanismů energetického metabolismu.

Řešeno v rámci výzkumného záměru MSM 111200001.

Novorozenecký diabetes

Š Průhová, J Lebl

Klinika dětí a dorostu UK-3. LF a FNKV, Praha

Novorozenecký diabetes je vzácná forma diabetu vyskytujícího se do konce 1. měsíce života. Je to etiologicky heterogenní forma diabetu, která se dle klinického obrazu dělí na formu permanentní a formu transientní.

Při **permanentním novorozeneckém diabetu** je nutná trvalá léčba inzulinem. Permanentní diabetes může být provázen agenezí pankreatu. Ageneze pankreatu je vrozená malformace, která může být způsobena homozygotním nosičstvím mutace v genu pro IPF-1(MODY4 gen). Diabetes se projevuje v prvních dnech života, substituce pankreatických enzymů je nutná v dalších týdnech života. Novorozenec s agenezí pankreatu má projevy intrauterinní růstové retardace, na UZ pankreatu zcela chybí pankreatická masa. Nápadná je pozitivní rodinná anamnéza diabetu u obou rodičů. Ageneze pankreatu se objevuje také u dětí s mutací v FOXP3 genu. Děti s touto vzácnou formou diabetu mají další sdružená postižení a většinou záhy umírají.

Projevy intrauterinní růstové retardace mají také děti s permanentním novorozeneckým diabetem způsobeným homozygotní mutací v genu pro glukokinazu (MODY2 gen). Tato forma diabetu má pankreas normálně konfigurován, jeho exokrinní část je intaktní. I v tomto případě je pozitivní rodinná anamnéza diabetu u obou rodičů.

I v novorozeneckém věku je možný vznik autoimunního diabetu, i když je velmi vzácný. Předpokládá se rozvoj autoimunitního onemocnění již v prenatálním období.

Transientní novorozenecký diabetes vzniká v prvních dnech života a trvá několik týdnů až měsíců, pak spontánně vymizí. Tato forma diabetu se také častěji pojí s projevy intrauterinní růstové retardace. U dítěte se objeví hyperglykémie a masivní glykosurie vedoucí k dehydrataci. Je nutná léčba inzulinem. Etiologicky je pravděpodobné funkční opoždění maturace β buněk. Po spontánní úpravě je sekrece inzulinu normální. Děti s transientním novorozeneckým diabetem mají v průběhu života zvýšené riziko vzniku diabetu.

Problematika je řešena s podporou grantu IGA MZ ČR NB-7420/3.

Symposium IV.

Normativní aspekty v dětské endokrinologii

TW3 metoda a problematika normy skeletální zralosti

H Krásničanová, I Kovaříková

1.dětská klinika UK-2.LF a FN Motol, Praha

Kostní věk je všeobecně respektované a užívané „**standardní referenční kritérium pro biologickou zralost**“ (Stevens-Simon et al. 1996). Např. genetický systém regulující kostní zránění byl identifikován jako genetická determinanta věku menarché (Loesch et al., 1995). Zcela mimořádně vysokou biologickou korelací je např. vztah mezi kostním věkem a věkem nejvyšší růstové rychlosti (PHV) apod. Kostní věk je proto nejenom naším pracovištěm rutinně využíván v rámci diagnostiky (a kontroly léčby) chronicky nemocných ale i zdravých jedinců pro zcela **exaktní stanovení jejich biologického věku**.

U nás i v zahraničí jsme již prezentovali výsledky našich zkušeností s nejnovější metodou **hodnocení kostního věku „TW3“** (Tanner et al. 2001) u vybraných diagnostických jednotek. Příhodnost jejích norem osifikace pro soudobou českou populaci v současnosti testujeme u zdravých jedinců.

Tab.č.1. Rozdíly hodnot chronologického a kostního věku stanovené různými metodami, sonda u 50 jedinců indikovaných k RTG pro trauma ruky

Metoda hodnocení BA ⇒ Statistika ↓	TW3/RUS (2001)	GP (1959) CA mínus BA	TW2/RUS (1975) CA mínus BA
Průměrný rozdíl (v letech)	-0.24	-0.13	-0.85
SD	1.18	1.09	1.27
p-hodnota	0.199 (n.s.)	0.455 (n.s.)	0.000 (*)

Výsledky sondy prokázaly

a/ Minimální rozdíl mezi chronologickým a kostním věkem stanoveným metodou TW3, z klinického hlediska (-0.24 roku) se jedná o shodu.

b/ Minimální rozdíl mezi chronologickým a kostním věkem stanoveným GP metodou. 0.13 roku je z klinického hlediska rovněž shoda.

c/ Statisticky vysoce významné rozdíly mezi chronologickým a kostním věkem podle TW2. Rozdíl -0.85 roku je z klinického hlediska velmi významný.

Referenční euroamerický standard osifikace TW3 metody (viz tab.č.2) velmi dobře koresponduje s potenciálním českým standardem skeletální maturace, vytvářeným v současnosti v rámci dvou grantových projektů. Pro specializovaná klinická pracoviště zcela jednoznačně doporučujeme TW3 metodu hodnocení kostního věku, metoda TW2 se vzhledem ke svým neplatným standardům stala metodou obsoletní. Pro statimové hodnocení kostního věku lze vzhledem k námi opakovaně stanovené shodě s výsledky TW3 doporučit metodu Greulich a Pyleové.

Tab.č. 2. Adultní hodnoty osifikace podle Tannera et al., 2001 (RUS = korelát lineárního růstu)

Kostní věk při adultním skóre zralosti	Průměr RUS	97.perc. RUS	3.perc. RUS	Průměr o.CARPI	97.perc. o. carpi	3.perc. o. carpi
Dívky (roky)	15.0	12.9	16.4	13.0	11.0	15.0
Chlapci (roky)	16.5	18.4	14.6	15.0	13.0	17.0

S podporou GA MZ 2003 NJ/7705-3 a NB/7409-3

Hodnocení denzitometrických parametrů v dětském věku

Z. Šumník

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

Osteoporóza je stav (jedná se spíše o symptom než o diagnózu v užším smyslu slova) charakterizovaný sníženým množstvím kostní hmoty. Pro diagnostiku osteoporózy využíváme přístroje stanovující kostní denzitu, která nepřímo vypovídá o kvalitě kosti. Zatímco v dospělé osteologii je pojem normy a patologie relativně dobře diferencován, u dětí je situace mnohem složitější. Žádná z rutinně používaných denzitometrických metod (CT, DEXA, sonografie) totiž není vhodná pro stanovení parametrů kvality kosti u dětí. Konvenční CT sice vyhovuje z hlediska přesnosti měření, nicméně z důvodu vysoké dávky radiace je nevhodné pro opakovaná měření, a to nejen u dětských pacientů. Interpretace výsledků vyšetření pomocí celotělové denzitometrie typu DEXA, považované některými autory za standart mezi denzitometrickými metodami, je v dětském věku velmi obtížná vzhledem k tomu, že tato metoda nezohledňuje výšku a tělesné složení pacienta. Děti malého vzrůstu se tak leckdy neprávem označí za nemocné osteoporózou a naopak výsledky dětí vyšších můžou být falešně nadhodnocené. Stanovení kostní denzity pomocí ultrazvukové denzitometrie je vhodné z hlediska zátěže pro pacienta, nicméně zcela nevyhovuje vzhledem k jeho nedostatečné přesnosti a opakovatelnosti měření. Jako nejnadějnější metoda se jeví periferní kvantitativní CT, které v sobě zahrnuje výhody CT (volumetrická metoda) a DEXA (nízká dávka záření).

Sdělení shrnuje současné názory na vyšetřování kvality kostí u dětí a jejich interpretaci.

Léčba růstovým hormonem v České republice: Stav v letech 2003-2004

J Lebl¹ a členové Pracovní skupiny pro růstový hormon v pediatrii ČES²

¹ Klinika dětí a dorostu UK-3.LF a FNKV, Praha

² vedoucí lékaři center pro léčbu růstovým hormonem z celé ČR

V současné době (stav k 1.10.2003) je v České republice rutinně léčeno růstovým hormonem ve 13 pediatrických centrech 680 pacientů v pěti indikačních oblastech:

- deficit růstového hormonu (GHD) - 448 pacientů
- Turnerův syndrom (TS) - 170 děvčat
- růstové selhání v důsledku chronické renální insuficience (CRI) - 14 pacientů
- syndrom Prader-Willi (PWS) - 25 pacientů
- postnatální růstové selhání navazující na intrauterinní růstovou retardaci (IUGR) - 23 pacientů.

Medián věku při zahájení terapie je nejnižší u dívek s TS (8,2 roku) a nejvyšší u dětí s CRI (10,9 roku). Střední doba léčby ke dni analýzy byla nejdelší u TS (3,3 roku), u GHD 2,5 roku, u CRI 2,2 roku, u PWS 0,8 roku a u IUGR 0,3 roku. U PWS a IUGR je tento ukazatel ovlivněn krátkou dobou, která uplynula od schválení nových indikací pro léčbu růstovým hormonem (PWS od roku 2001, IUGR od roku 2003).

Podrobná analýza dat může přispět jak k včasnému zachytu a léčení postižených dětí, tak případně i ke zpřesnění indikačních kritérií pro tuto léčbu.

Řešeno v rámci výzkumného záměru MSM 111200001.