

# Dny dětské endokrinologie 2007: „Kazuistiky z dětské endokrinologie IV“

Ostrava, 23.–24. 3. 2007

## Abstrakta

Programový výbor:

doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, PhD.

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.

MUDr. Božena Kalvachová, CSc.

Lokální organizátor:

MUDr. Vlasta Janštová s ostravskými spolupracovníky

## Kalcium

### KOŽNÍ KALCIFIKACE JAKO PRVNÍ PŘÍZNAK ENDOKRINOPATIE

R. Pomahačová, J. Varvařovská

Dětská klinika FN a LF UK, Plzeň

Nyní 3 letý Samuel se narodil ze 2. nekomplikované gravidity. Od 6 týdnů věku začala matka pozorovat tvorbu tuhých, červenofialových lézí lokalizovaných především na hýždích a na levé dolní končetině. Kožním specialistou byl nález hodnocen jako kožní kalcifikace nejasné etiologie. Matka dítěte má také od kojeneckého věku kožní kalcifikace lokalizované na levém předloktí a na zádech, histologický nález byl hodnocen jako osteom.

Samuela jsme přijali k vyšetření ve věku 6 měsíců. Vážil 11,20 kg, délka 69 cm odpovídala 50. percentilu, dle BMI 23,5 kg/m<sup>2</sup> byl nad 99. percentilem. Psychomotorický vývoj měl fyziologický. Parametry kalciového metabolismu a hladina parathormonu (36 pg/ml) byly v normě. V dalším hormonálním vyšetření jsme zjistili opakovanou elevaci TSH 8,42 – 10,3 mIU/l (N 0,30-4) a sníženou hladinu fT4 8,57 – 6,91 pmol/l (N 11,5-23). Negativní autoprotilátky proti štítné žláze a normální sonografie štítné žlázy neschválily pro autoimunitní tyreoiditidu, struma nebyla hmatná. Pro primární hypotyreózu nejasné etiologie jsme zahájili substituci levotyroxinem. Při dalším sledování vývoje kalciového metabolismu jsou sérové hladiny celkového vápníku a alkalické fosfatázy zatím v normě, opakovaně lehce elevovaná hladina sérového fosforu. Ve 2 letech věku jsme poprvé zachytili zvýšenou hladinu parathormonu 92 pg/ml (N 10-65). Pro suspektní pseudohypoparatyreózu jsem provedli v zahraničí molekulárně genetické vyšetření, které u matky i u dítěte potvrdilo mutaci v genu GNAS1 kódujícím alfa podjednotku G-proteinu – mutace v exonu 10 E268X (c.802G>T), která vede k receptorové poruše. Samuel trpí pseudohypoparatyreózou typu Ia se současně přítomnou hypotyreózou jako projevem další

hormonální rezistence. U matky se jedná o pseudopseudohypoparatyreózu, má podkožní kalcifikace, kostní abnormitu se zkráceným IV. metakarpem, ale fyziologické parametry kalciového metabolismu a parathormonu.

Dle BMI je Samuel nyní ve 3 letech věku mezi 50.-75. percentilem, roste lineárně na 25. percentilu. K progresi podkožních kalcifikací nedochází. V hladině parathormonu došlo k dalšímu vzestupu na hodnotu 230 pg/ml, předpokládáme postupný vývoj hypokalcémie.

## PRIMÁRNÍ PSEUDOHYPOPARATHYREÓZA

K. Poločková, H. Borská

Endokrinologická ambulance, Dětské oddělení NsP Karviná

Tomáš se narodil z 2. fyziol. gravidity v 7 měsíci (2000g/42cm) s dg. M. Down. Jeho rodiče jsou zdraví. Kojen nebyl, opakovaně hospitalizován pro respirační infekty, měl FOA, které se spontánně uzavírá a nevyžaduje další kardiologické sledování. Pochází ze sociálně problematické rodiny.

V 5 letech zjištěna floridní rachitida s klinickými, laboratorními i rtg známkami. Kompletním vyšetřením stanovena dg. Rachitis v.s. vitamín D-deficitní (neužívání D-vit). Podán Infadin forte, laboratorní hodnoty upraveny. Doporučeno pravidelné sledování, ale rodina nespolupracovala, proto byl až ve věku 7 let odeslán k vyšetření pro opakovanou hypokalcémii (1,75 mmol/l), zvýšenou ALP (14,4 ukat/l), P (2,23 mmol/l) a PTH (34 pmol/l). V tu dobu byl normální výšky (vztaženo k normám pro Downův syndrom), neměl rtg známky rachitidy nebo osteoporózy. Zjištěna lehká autoimunitní hypotyreóza - substituován. USG tyreoidey, příštítných tělísek, břicha a ledvin bez patologie, funkce ledvin neporušeny. Měl nápadně suchou kůži, suché a lomivé vlasy s ložisky alopecie, nápadně krátké končetiny, se zkrácením 4. a 5. metakarpu, kalcifikace v bazálních gangliích. Bylo vysloveno podezření na pseudohypoparatyreózu (PHP), proto zahájena terapie vitamínem D2, poté D3 se současnou suplementací Ca. Hladiny kalcémie stále nízké, uvažováno o non-compliance. Chlapec je bez klinických projevů hypokalcémie, EKG křivka v normě. Roste po celou dobu pod P3 (pro Downův syndrom P50-75), pohlavní vývoj probíhá fyziologicky. Přistupujeme k podávání analoga kalcitriolu (vit. D bez přítomnosti PTH není konvertován v ledvině na kalcitriol). Pro neúspěch volíme Alpha D3/kalcitriol, dávkování korigujeme dle stávajících hodnot kalcémie. Teprve tato léčba normalizuje laboratorní parametry.

V našem případě jde patrně o primární PHP typ Ia, která je vzácným onemocněním způsobeným mutací *GNAS-1* genu (20q11 a 13). Její podstatou je rezistence periferních tkání vůči účinku PTH. Diagnostika se kromě laboratorních a rtg nálezů opírá o klinické příznaky (malý vzrůst, nadváha, mentální defekt, krátké prsty, častá hypotyreóza způsobenou rezistencí k TSH). U našeho pacienta jsou sice některé ze symptomů přítomny, ale zpočátku byly považovány za součást M. Down. Naštěstí velmi dobře toleruje bezpříznakovou hypokalcémii.

## PŘÍPAD „ZBYTEČNĚ“ VYŠETŘENÉ KALCÉMIE

I. Röschlová

Dětské oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku

Sedmnáctiletá, dosud zdravá Alena byla přijata na dětské oddělení pro suspekci na náhlou příhodu břicha. Bolesti břicha akutní, ale rychle odeznívají, dívka zatížena stravou a bez potíží propuštěna po 36 hodinové hospitalizaci domů. V rámci vstupního vyšetření byla zjištěna hyperkalcémie 3,18 mmol/l. Znovu probrána rodinná a osobní anamnéza, bez pozoruhodností,

dívka je zdravá, kromě současných, rychle odeznívajících potíží, žádné zdravotní problémy nemá. Při ambulantní kontrole je dívka subjektivně bez potíží. Somatický nález odpovídá věku: struma ani uzly na krku nehmátné, normotenze. Laboratorní vyšetření: Ca 3,51 mmol/l, Ca<sup>2+</sup> 1,51mmol/l, P 0,83 mmol/l (norma 0,87-1,45), ALP 3,08 ukat/l (norma 0,7-2,1). Byla provedena i sonografie krku, kde nalezeno ložisko vel. 20 x 13 x 7 mm při dolním pólu pravého laloku štítné žlázy, odpovídající v.s. adenomu příštítného tělíska.

Provedeno komplexní vyšetření k potvrzení suspektní hyperparathyreózy k vyloučení eventuálních sekundárních orgánových změn. Parametry vnitřního prostředí, včetně ABR, ELFO, thyreoidální parametry, kortizolémie i 24 hodinový odpad kortizolu, Mg, P v moči/24 hodin v normě, odpad Ca ale zvýšený na 13,5 mmol/24 hodin. Vysoká hladina parathormonu 298 ng/l (norma 10 - 65). CT vyšetření oblasti krku potvrzuje podezření na adenom dolního příštítného tělíska vpravo. Sonografie ledvin, funkční vyšetření ledvin, oční vyšetření, rtg skeletu pravé ruky v normě, EKG křivka fyziologická. Doplněno ještě vyšetření MIBI.

Operačně vypreparováno příštitné tělísko velikosti 2 x 1 x 0,5 cm, výkon bez komplikací. Histologicky adenom parathyreoidey s převažující folikulární strukturou, v okraji tlakově atrofický zbytek příštitného tělíska. V dalším průběhu je dívka v pořádku, nemá žádné zdravotní potíže, somatický nález v mezích normy. Hodnoty krevních minerálů, ALP i opakované sonografie krku jsou s fyziologickým nálezem.

Kasuistika referuje případ adolescentní dívky s primární hyperparathyreózou při adenomu dolního příštitného tělíska vpravo, který se podařilo včasné diagnostikovat a operovat díky souhře příznivých okolností. Případ je jistě zajímavý i z hlediska lokalizačního. Často je endokrinolog postaven před nelehký úkol, kdy při jisté či vysoce suspektní hyperparathyreóze se nedaří často i kombinací zobrazovacích metod adenomatózně změněné příštitné tělísko nalézt, zde jsme měli vysoce suspektní sonografický nález již na počátku diagnostického procesu.

## KOJENEC S HYPERKALCEMIÍ

I. Kluzová, R. Kula, Š. Rucki, M. Konečná

Endokrinologická ambulance, Dětské oddělení Nemocnice Třinec

Autoři prezentují kazuistiku 2,5-měsíčního děvčátka s neprospíváním a hyperkalcemií jako komplikací adiponecrosis subcutanea neonatorum. Jedná se o dítě matky s gestačním DM (PH 4400 g, PD 53 cm), porod per SC pro alteraci ozev, krátce kříšeno. Pro tachypnoe, předcházející perinatální hypoxii a susp. infekci bylo přeloženo k další léčbě do spádové JIRP pro novorozence. 12. den propuštěno v dobrém stavu domů se závěrem adnatní infekce, tranzitorní trombocytopenie, polycytemie, adiposonecrosis a dítě matky s gestačním DM. Na dětské oddělení přijata ve 2,5 měsících s hmotností 4690 g, délkou 55 cm, BSA 0,25 m<sup>2</sup>. Při somatickém vyšetření zjištěny tuhé rezistence v podkoží červenofialové barvy. Laboratorním vyšetřením prokázána hyperkalcemie (4,63 mmol/l), zvýšená kalciurie (3,4 mmol/den) a Ca/krea index 6,52, ALP, 25-OH vitamín D v normě, parathormon nižší (5 ng/l). V USG obraze ledvin hyperechogenní parenchym pyramid svědčící pro nefrokalcinózu. V terapii aplikovány infuze, Furosemid, Prednison, dieta s nízkým obsahem kalcia a vitamínu D. V dalším průběhu dochází k normalizaci kalcemie, léky postupně vysazeny, dítě prospívá. Je sledováno v nefrologické ambulanci pro nefrokalcinózu.

Adiponecrosis subcutanea neonatorum je raritní onemocnění manifestující se v prvních týdnech života. Je charakterizováno tuhými uzly v podkoží krytými červenofialovou kůží. V patofyziologii se uvažuje o poškození nezralé tukové tkáně, které je způsobeno stresem, s následnou tvorbou

granulomatózní infiltrace. Dochází k uvolňování kalcia z nekrotických buněk a zvýšené produkci 1,25-dihydroxyvitamínu D makrofágy. K potvrzení diagnózy se provádí biopsie nebo aspirace tenkou jehlou. Při těžší hyperkalcémii je dítě hypotonické, předrážděné nebo apatické, neprospívá, zvrací, má zácpu. Bývá přítomná polyurie, polydipsie, hypertenze, křeče, dysrytmie, systémové kalcifikace, nefrokalcinóza, nefrolitíza. V terapii se uplatňuje hyperhydratace, kličková diuretika, kortikoidy, bifosfonáty, strava s nízkým obsahem kalcia a vitamínu D, event. chirurgická léčba fluktuujících ložisek. Protože hyperkalcemie může přetrvávat měsíce, hladina kalcia musí být monitorována několik týdnů až měsíců.

## **PŘÍPAD KŘEHKÉ DÍVKY**

P. Mendlová, Z. Šumník, J Brázdová

Pediatrická klinika UK- 2. LF a FN Motol, Praha

2,5letá dívka byla odeslána k endokrinologickému vyšetření pro opakované fraktury dolních končetin vzniklé při běžné činnosti. Při rentgenových vyšetřeních lékař vždy upozorňoval na těžkou osteoporózu. V osobní anamnéze je významný údaj o vrozené komplexní srdeční vadě (mitrální atřezie, dvojitá pravá komora, hypoplazie levé komory, levoizomerismus) diagnostikované v novorozeneckém věku. Ani po opakovaných kardiokirurgických intervencích se nepodařilo pacientku zcela kardiálně zkompenzovat, trvale u ní přetrvávala cyanóza. V souvislosti s dlouhodobými hospitalizacemi a operačními výkony došlo k opoždění motorického vývoje – samostatné chůze byla schopná až v 27 měsících věku. Poté se také objevily první fraktury. Podle matky dívka neměla v době vyšetření žádné subjektivní obtíže, motorický vývoj se postupně zlepšoval. Jedla normální množství racionální stravy, preparáty vitamínu D dostávala v běžných dávkách do 18 měsíců věku. Od kojeneckého věku matka nicméně popisuje řídké stolice s nestrávenými zbytky. Dle objektivního vyšetření se jednalo o gracilní, astenickou dívku (výška 91 cm, tj. 20.P, hmotnost 11,5 kg, tj. 10.P vzhledem k výšce, pubertální stádium dle Tannera byly hodnoceny jako P1,M1). V laboratorních vyšetřeních bylo zjištěno zvýšení PTH (10,38 pmol/l) při normální hladině vápníku a fosforu a nízké kalciurii (0,05 mmol Ca/mmol Krea). V rámci diferenciální diagnostiky bylo též provedeno vyšetření elastázy ve stolici; s nálezem velmi nízké hodnoty 55 ug/g. Následovalo vyšetření chloridů v potu, které vysokou koncentrací (79,9 mmol/l) potvrdilo tušenou diagnózu cystické fibrózy. Genetické vyšetření prokázalo homozygotitu mutace delta F508 v CFTR genu a pacientka byla předána do péče Centra pro cystickou fibrózu. Po zahájení adekvátní pankreatické substituce se pacientka rychle stabilizovala a k dalším frakturám již nedošlo.

*Problematika řešena s podporou VZ MZ ČR 000064203 a VZ MŠMT ČR 0021620819.*

## **Glykémie**

**ELIŠKA, KTERÁ HODNĚ ROSTLA aneb „VÍCE“ NEZNAMENÁ „LÉPE“**

J. Lebl, J. Dissou, S. Koloušková, M. Šmelhausová, M. Šnajderová, Z. Šumník

Pediatrická klinika UK-2.LF a FN Motol, Praha

Eliška se narodila v říjnu 2006 jako druhé dítě zdravým nepříbuzným rodičům. Má o dva roky staršího zdravého bratra.

Eliška již během těhotenství hodně rostla. Vedle makrosomie porodník na ultrazvuku zjistil nefromegalii a hepatomegalii. Proto byla ve 34. týdnu gravidity indikována sekce. Eliška měla porodní hmotnost 3790 g a délku 54 cm, skóre dle Apgarové 6-3-7. Hned po narození se rozvinula dušnost pro značnou makroglosii, ale podání kyslíku stav zlepšilo.

Již první den života se projeví asymptomatické hypoglykémie (s minimem 1,3 mmol/l) při vysoké hladině inzulínu (20,3 mIU/l) Zpočátku byla nutná kontinuální i.v. infuze glukózy, poté se přechodně glykémie stabilizovaly při p.o. přidavcích maltodextrinu, ale po 3 týdnech života opět klesaly k hodnotám až 1,7 mmol/l. Bylo nutné zahájit léčbu diazoxidem (Proglicem) a následně i oktreotidem (Sandostatin).

Podle klinických příznaků je zřejmé, že Eliška se narodila s Beckwith-Wiedemannovým syndromem (BWS). BWS je způsoben chromozomálním imprintingem v oblasti krátkého raménka 11. chromozomu v oblasti 11p15.5. Pacienti mají buď trizomii této oblasti, duplikaci paternálního původu nebo paternální disomii. Vliv mateřského chromozomu se vlivem imprintingu neprojeví. V kritické oblasti dochází k nadměrné expresi *INS* genu, který kóduje inzulín, a *IGF2* genu kódujícího IGF-II. Bývá narušena i exprese některých tumor-supresorových genů. Mortalita BWS v kojeneckém věku dosahuje 20-25 %. Vzhledem k očekávané incidenci 1:10000-1:15000 zůstává zřejmě většina dětí nediodagnostikována.

U Elišky se nám kombinovanou terapií podařilo stabilizovat glykémie. Významná makroglosie ale vedla jak k obtížím při polykání, tak k hypoxémii. Proto bylo nutné provést chirurgickou redukci jazyka, která měla jen částečný efekt.

Děti s BWS mají podstatně zvýšené riziko vzniku solidních nádorů v prvních letech života – nefroblastomu, hepatoblastomu, rhabdomyosarkomu a neuroblastomu. Přídavným rizikovým faktorem je hemihypertrofie, vyjádřená i u Elišky. Eliška měla vysokou hladinu alfa-fetoproteinu (74 000 ug/l), ale CT a sonografická vyšetření jsou zatím negativní. Za příznivou zprávu pro statečnou maminku Elišky považujeme skutečnost, že hladina alfa-fetoproteinu klesá (poslední hodnota ve 3 měsících věku 31665 ug/l) a že děti s BWS mají *de facto* svoje vlastní normy pro vývoj hladin alfa-fetoproteinu – k fyziologickému poklesu hladin dochází pomaleji.

*Problematika je řešena s podporou VZ MZ ČR 000064203 a VZ MŠMT ČR 0021620814.*

## FILIP, KTERÝ NAVŠTÍVIL DĚDEČKA

J. Dissou<sup>1</sup>, Z. Šumník<sup>1</sup>, N. Kühn-Velten<sup>2</sup>, S. Koloušková<sup>1</sup>, M. Šnajderová<sup>1</sup>, J. Lebl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatrická klinika UK-2 LF a FN Praha-Motol, <sup>2</sup>Medizinisches Labor Bremen, SRN

Čtyřletý Filip strávil večer a noc u svých prarodičů. Ráno jej našla babička v postýlce v bezvědomí, s tonicko-klonickými křečemi končetin. Přivolaná RZP odvezla chlapce na lůžkovou stanicí anesteziologicko-resuscitační kliniky. Při přijetí byla u Filipa těžká kvantitativní porucha vědomí s CGS 6, kůže čistá, meningy volné, tělesná teplota 35,6st.C, dýchání volné, čisté, saturace 100%, TK 110/60, TF 112/min. I přes aplikaci 15mg Diazepamu přetrvávaly tonicko-klonické křeče končetin. Z výsledků provedených laboratorních vyšetření byla jediným patologickým nálezem nízká glykémie – 0,89 mmol/l. Ketolátky v moči byly negativní, stejně jako zánětlivé parametry. MRI mozku ukázalo nespecifický nález, EEG záznam – pomalý areaktivní graf.

Jednalo se tedy o hypoglykemické kóma, non-ketotické, nejasné etiologie. Bylo zahájeno podávání glukózy v dávce až 0,9 g/kg/h. Glykémie přechodně stoupla na 12mmol/l, dále však i přes suplementaci glukózou klesala na 3mmol/l. Bezvědomí trvalo. 18 hodin po přijetí byl chlapec intubován. Hormonální vyšetření prokázalo hyperinzulinismus – při glykémii 1,8mmol/l dosahovala hladina inzulínu 16 mIU/l, kortizolu 1328nmol/l. Nasadili jsme Sandostatin (octreotid)

v dávce 10ug/kg/h i.v. Glykémie stoupla na 11mmol/l a dále neklesala, proto jsme podávání Sandostatínu ukončili. Filip se probral z bezvědomí. V dalších dnech glykémie bez léčby neklesly pod 4 mmol/l ani při indukci hypoglykémii hladověním. Vyšetření metabolických vad bylo negativní, na UZ břicha byl normální nález.

Při podrobnější anamnéze jsme zjistili, že Filipův dědeček je pro diabetes mellitus 2. typu léčen glibenclamidem (Maninil tbl.). Ten se dodává jako červené tobolky. Toxikologické vyšetření na zahraničním pracovišti u chlapce prokázalo glibenclamid v moči i séru.

Intoxikace glibenclamidem tedy u Filipa vedla k protrahovanému hypoglykemickému kómatu. U Filipa se během další hospitalizace projevila sekundární epilepsie a bylo zahájeno podávání antiepileptické medikace.

*Problematika řešena s podporou VZ MZ ČR 000064203 a VZ MŠMT ČR 0021620819.*

## PŘÍBĚH LUKÁŠE A TOMÁŠE, DVOJČAT S MÍRNOU HYPERGLYKÉMIÍ

Š. Průhová<sup>1,2</sup>, L. Gonsorčíková<sup>1</sup>, J. Lebl<sup>1</sup>, O. Cinek<sup>1</sup>, M. Vaxillaire<sup>3</sup>, T. Hansen<sup>4</sup>, M. Schubert<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Pediatrická klinika 2.LF UK a FN Motol, Praha, <sup>2</sup>Klinika dětí a dorostu 3.LF UK a FNKV, Praha, <sup>3</sup>Centre National de la Recherche Scientifique Unité 8090, Institute Pasteur, Lille, Francie, <sup>4</sup>Steno Diabetes Centre and Hagedorn Research Institute, Gentofte, Dánsko, <sup>5</sup>Ambulance pro děti a dorost, Bruntál

Tomáš a Lukáš jsou jednovaječná dvojčata. V 11 letech jim bylo provedeno biochemické vyšetření a zjištěna zvýšená glykémie nalačno (6,3 a 6,4 mmol/l). Oba byli ve výborné kondici, bez projevů klinické hyperglykémie. Při vyšetření oGTT byla u obou zachycena křivka odpovídající porušené glukózové toleranci. Lukáš měl hodnoty: 7,2-14,5- 8,9-6,2 mmol/l (0-60-120-180minut), HBA1c 6,0% (DCCT) a BMI 17,8 kg/m<sup>2</sup>. Tomáš: 6,6-13,3-8,7-5,7 mmol/l, HBA1c 6,1% a BMI 18,1 kg/m<sup>2</sup>. Oba měli negativní antiGAD a IAA protilátky.

Jejich matka měla gestační diabetes v obou svých těhotenstvích, byla léčena pouze dietou. Otec a mladší sestra byli v době prvního vyšetření dvojčat zdraví. Lukáš i Tomáš byli vyšetřeni v diabetologické poradně a vysloveno podezření na diabetes MODY. U všech rodinných příslušníků byl proveden odběr krve na genetické vyšetření a dvojčatům byla doporučena dieta se sníženým obsahem sacharidů. Genetickým vyšetřením bylo vyloučeno nosičství mutace ve všech dosud známých MODY genech. Vzhledem k tomu, že ani v průběhu let nedošlo u obou chlapců ke zhoršení mírné hyperglykémie a dalším vyšetřením byla mírná hyperglykémie zachycena také u mladší sestry, matčiny sestry, její dcery a dědečka z matčiny strany, byla rodina zařazena do skupiny MODYX. Při hledání nových MODY genů byl testován gen *ABCC8*, který kóduje SUR1 (sulfonylureový receptor) podjednotku ATP-senzitivního kaliového kanálu (K<sub>ATP</sub>). V roce 1995 bylo prokázáno, že inaktivační mutace *ABCC8* vedou k perzistentním hyperinzulinemickým hypoglykemiím. Později bylo publikováno, že heterozygotní aktivační mutace může způsobit diabetes v různé formě, od perzistentního novorozeneckého až po mírnější formy diabetu nastupující v dospělosti. Gen *ABCC8* byl vyšetřen také v rodině Lukáše a Tomáše. U všech členů rodiny s hyperglykemií byla nalezena nová mutace V84I.

*Práce byla podpořena grantem IGA NR/9067-3/2006 a VZ MŠMT ČR 0021620814.*

## DOSTANE ŠTĚPÁNKA CUKROVKU ?

L.Gonsorčíková<sup>1</sup>, Š.Průhová<sup>1,2</sup>, J.Leb<sup>1</sup>, O.Cinek<sup>1</sup>, T.Hansen<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pediatrická klinika 2.LF UK a FN Motol, Praha, <sup>2</sup> Klinika dětí a dorostu 3.LF UK a FNKV, Praha  
<sup>3</sup> Steno Diabetes Centre and Hagedorn Research Institute, Gentofte, Dánsko

Štěpánka je tříletá zdravá holčička. Nikdy neměla závažnější zdravotní problémy. Netuší, že za pár let bude možná jejím společníkem v životě inzulínové pero a glukometr.

Babičce Štěpánky je 47 let. Ve 20 letech u ní byl diagnostikován diabetes mellitus. Při pátrání v rodinné anamnéze bylo nápadné, že kromě ní trpěla cukrovkou i její maminka a tři sourozenci. U všech se diabetes objevil mezi 20. a 30. rokem života.

U jejích dvou sester došlo během deseti let onemocnění k závažným komplikacím. První sestra zemřela ve věku 44 let, v době úmrtí měla amputovanou jednu dolní končetinu, byla dialyzovaná a téměř slepá. Druhé sestře je 51 let, absolvovala transplantaci ledviny pro diabetickou nefropatii a má těžkou retinopatii. Štěpánčina babička má středně pokročilou retinopatii a nefropatii.

Bylo vysloveno podezření na autozomálně-dominantně podmíněnou formu diabetu - diabetes MODY. V rodině byl proveden odběr krve na molekulárně genetické vyšetření. Vyšetřování genů, jejichž mutace se vyskytují nejčastěji (*HNF-4alfa*, *GCK* a *HNF-1alfa*) bylo negativní a proto jsme vyšetřování rodiny rozšířili na vzácné MODY geny. V genu pro NeuroD1 jsme našli novou mutaci His241Gln.

Produktem genu pro NeuroD1 je protein neurogenní diferenciace, který patří mezi transkripční faktory. V roce 2001 byl *NeuroD1* označen za MODY6 gen, u jehož mutací byl popsán značný familiární výskyt diabetu. Přesná role NeuroD1 v regulaci funkce pankreatické beta-buňky je dosud předmětem výzkumu. V rodině byla mutace His241Gln nalezena u Štěpánčiny babičky, její sestry a bratra (druhá sestra dosud nebyla vyšetřena). Dalším nositelem mutace je tatínek Štěpánky, kterému je 30 let a u kterého se cukrovka zatím neprojevila.

MODY6 je velmi vzácný typ MODY diabetu. Fenotypově se svou závažností přibližuje klinickému obrazu MODY1 a MODY3. Jaký bude osud Štěpánky, zatím nevíme. Její krev na genetické vyšetření teprve čeká, celá rodina jí ale moc drží palce.

*Práce byla podpořena grantem IGA NR/9067-3/2006 a VZ MŠMT ČR 0021620814.*

## KAM AŽ SAHÁ PÉČE (TŘEBA DIABETOLOGA)?

J. Češek<sup>1</sup>, D. Neumann<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Diabetologická poradna při dětském oddělení Nemocnice Chrudim, <sup>2</sup>Dětská klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Chlapce známe od 13,5 roku. V té době se mu manifestoval diabetes 1. typu. Nyní je mu 15,5 roku. Pro kazuistiku jsou důležité obvykle méně podstatné údaje: Hoch nemá sourozence, jeho rodiče jsou rozvedeni. Matka, se kterou bydlí, je vysoce postavená manažerka. Od začátku probíhal jeho DM příznivě. Neměl DKA. V době remise při posledních kontrolách před nezávislým rozhodnutím o ukončení návštěv poradny měl celkovou denní dávku inzulínu 0,25 j/kg denně. Od počátku byl léčen intenzifikovaným režimem. Po 3 měsících léčby poradnu chlapec 1,5 roku nenavštívil. Během této doby získal 2× inzulín od rodině známého lékaře. Posledních 6 měsíců aplikuje 2× denně 7 jednotek inzulínu. Sportuje, cítí se dobře. Moč nevyšetřuje. Proužky si kupovali sami. Lačnou glykémii 3× týdně do 20 mmol/l považoval za normální. Více se nemonitoroval. Matka tvrdí, že chlapec je zdravý, že nemoc mají pod kontrolou. Podle chlapce je 1 VJ 250 g cukru! Ve škole odmítá aplikaci inzulínu i měření. Lázně i diatábor odmítá. Matka vyhledala léčitele. Při návštěvě v naší poradně je HbA1c opět 9,1 %, odmítli hospitalizaci. Na další kontrolu se ale dostavili, nicméně se zpožděním několika týdnů. Dle zaznamenaných glykemií došlo k mírnému zlepšení kompenzace, ale stále přetrvávají

základní nedostatky v monitorování i v léčbě. Při návštěvě v diabetologickém centru přislíbili spolupráci. Poté se chlapec opět týdnů neozval. Po výzvě přijel večer do služby. S diabetologem se nesešel. Glykemický profil neměl. Doporučený selfmonitoring a kontroly u nás nedodrží. Kazuistika implikuje otázku: Kam až by měla dosahovat péče diabetologa při špatné spolupráci s neúplnou, socioekonomicky silnou rodinu diabetika, se vzdělanými rodiči?!

## PROBLÉMEM NENÍ DIAGNÓZA...

B.Kalvachová

Endokrinologický ústav, Praha

Rodiče a čtrnáctiletá dívka, všichni převyšující horní normy výškových i hmotnostních grafů, ujišťují, že udělají vše, aby dcera zhubla. V rodině ISCH, astma, dna a diabetes. Marie do 4 let sledována neurologem pro motorickou retardaci, po 6. roce věku nadváha, v 11 letech obezita. Menarché v 11r 6m, cyklus značně nepravidelný. Ve 12 letech podrobně vyšetřena, cholesterol 5,8 mmol/l, urikemie 515 umol/l, jiná patologie nenalezena. Pobyt v lázních, zhubla o 13 kg za 6 týdnů. Ve 13 letech kolísavá hypertenze, manifestace mírné polyvalentní alergie, hmotnost 120 kg /179cm. Po návratu z lázní postupně +38 kg!

Vstupní vyš.: věk 14r 3m, 140 kg/182cm, BMI 42,4 kg/m<sup>2</sup>. Tukové vrstvy především truncikálně, striae, genua valga, pedes plani, furunculosis na zádech a hrudníku, TK 140/ 90. Laboratoř: oGTT v normě, C-peptid na lačno 3x vyšší s vzestupem téměř čtyřnásobným, testosteron 2,7 nmol/l, DHT 1,16 nmol/l. Kardiologicky lehká hypertrofie levé komory, nízká tolerance zátěže - při +1,4 W/kg již dušná. Diagnostikován metabolický syndrom, vysvětleno, apel na důsledná režimová opatření, zahájena léčba Diane-35.

Během dvou let shodila 19 kg. Ve 20 letech otěhotněla, žádné známky poruchy GT, váha v konci gravidity 179 kg, porod sekci ve 42. týdnu, chlapec 3750g/55cm, Apgar 3-6-9, těžký ČAS.

4 měsíce po porodu Marie váží 173 kg, lačný C-peptid zůstává mírně zvýšen (1,07 – 1,21 nmol/l), zahájena léčba metforminem v dávce 850 mg 2x, později 3x denně. Po půl roce úbytek 9,5 kg, zvažujeme OP řešení. Před adjustabilní bandáží žaludku ještě vlastními silami shodila 18 kg, za rok po výkonu úbytek 31 kg. Nyní ve 22 letech váží 112 kg (BMI 33,9), TK od porodu v normě, HbA1c i C-peptid rovněž, plánuje se plastická úprava kůže prsou a břicha.

*Poučení z případu:* 1. Metabolický syndrom je a bude diagnózou pediatrů

2. Restituční schopnosti mladého organismu jsou obdivuhodné

3. Potřebujeme centra na regionální úrovni, která by se podobným pacientům věnovala nejlépe preventivně.

## Přednášky laureátů soutěže firmy Pfizer

Vítěz soutěže o nejhodnotnější publikaci v oblasti dětské endokrinologie českého autora ve věku do 35 let v časopisu s faktorem impaktu:

I. Hainerová, S. S. Torekov, J. Ek, M. Finková, K. Borch-Johnsen, T. Jorgensen, O. D. Madsen, J. Lebl, T. Hansen, O. Pedersen:

Association between Neuromedin U Gene Variants and Overweight and Obesity  
J Clin Endocr Metab 91(12):5057-5063, 2006



Vítěz soutěže o nejhodnotnější publikaci v oblasti dětské endokrinologie českého autora bez rozdílu věku v časopisu s faktorem impaktu:

Z. Šumník, O. Cinek, N. Bratanic, O. Kordonouri, M. Kulich, B. Roszai, A. Arato, J. Lebl, G. Soltesz, T. Danne, T. Battelino, E. Schober:

Risk of celiac disease in children with type 1 diabetes is modified by positivity for HLA-DQB1\*02-DQA1\*05 and TNF-308A

Diabetes Care 29(4):858-863, 2006

## Růst I - hypofýza

### DŘÍMAJÍCÍ HYPOFÝZA

I. Čermáková

Endokrinologický ústav, Praha, icermakova @endo.cz

Dívka předána do naší ambulance kolegou endokrinologem-nepediatrem ve věku 16,8 let se závěrem: zpomalení růstu k vyšetření. Somatický nález v té době odpovídal věku 9 -10 let, děvče bylo astenické, bledé a nemělo žádné známky pubertálního vývoje. První vyšetření potvrdilo výrazné biologické opoždění, tomu odpovídal i hormonální profil. Rodiče si další vyšetřování a zvláště případnou farmakologickou intervenci důrazně nepřáli, zdůrazňovali svoje rozhodnutí ponechat vše „na přírodě“. Z každé další ambulatní kontroly se omluvili.

Pacientku jsme znovu viděli až ve věku její kalendářní dospělosti, kdy přišla již sama motivovaná řešit svůj problém malého vzrůstu a opožděné puberty, aktivně se do vyšetřování zapojila, a to nabralo spád. Byly zjištěny nízké hodnoty gonadotropinů a jejich nevýrazná odpověď v LHRH testu, nízké hodnoty plazmatického železa, snížení IGF1 i nízká stimulovaná hodnota GH v hypoglykemickém testu, odpad vápníku do moči byl snížen, kostní markery naopak zvýšeny. Densitometrický nález vykazoval těžkou patologii (Z skóre -4,0 SD), v NMR vysloveno podezření na hypoplázii hypofýzy, které nakonec nepotvrzeno (objem na dolní hranici normy). Přetrvával stav malnutrice i celkové vývojové opoždění. Vzhledem k podezření na sekundární příčinu osteoporózy bylo provedeno i další vyšetření, které svým jednoznačným výsledkem a výborným klinickým efektem následného řešení celou záhadu dřímající hypofýzy osvětlilo. O jaké vyšetření a potažmo diagnózu se jednalo budeme diskutovat na 8. Dnech dětské endokrinologie v Ostravě.

### KOLIK VODY PROTEČE, NEŽ...

M. Gregora

Dětské oddělení Nemocnice Strakonice

Ivana si přála být vysoká a atraktivní. Mezi 8. a 9. rokem věku u ní došlo k poklesu rychlosti růstu a výškou se propadla pod 3. percentil - 122 cm, hmotnost 17,2kg. V té době si začala stěžovat na občasné bolesti hlavy. Neurologem i oční nález byl normální. Následně byla odeslána k celkovému vyšetření pro neprospívání. Veškerá vyšetření byla v normě. Za hospitalizace jí vyšetřil endokrinolog se závěrem: drobná dívka, dentice odpovídá věku, naznačený exoftalmus, struma 0. Doporučil pouze doplnit IGF1: 161 ug/l. Byla propuštěna jako prospívající (na oddělení hmotnost 17,2...18 kg). Uběhlo dlouhých 5,5 roku, během kterých se Ivana vzdálila růstem svým vrstevníkům a růstová křivka zůstala hluboko pod 3. percentilem, byť mezi 11. a 15. rokem došlo k růstovému výšvih. V 15,5 letech byla pro suspektní tyreopatii odeslána do endokrinologické

ambulance: 145cm (-3,3 SD), 26,2 kg (-5,1 SD), BMI: 12,4 (-3,3 SD). Opoždění puberty o 1,5 roku. Klinické známky tyreopatie neměla. Eufunkční žlázu normální struktury potvrdilo laboratorní (TSH: 3,8 mIU/l, fT4: 20,7 pmol/l) i sonografické vyšetření. Kostní věk byl opožděn o 1,5 roku. Hormonální hladiny (LH: 0,6 IU/l, FSH: 2,8 IU/l, kortizol: 824 nmol/l, testosteron: 1,1nmol/l) byly v mezích normy, po stimulaci inzulínem došlo k vzestupu růstového hormonu (GH) – až na 30,9 mIU/l za 45 minut. Byla doporučena další kontrola za 6 měsíců. Ivana přišla na kontrolu až po 10 měsících: subjektivně bez potíží, ale zástava růstu, 145cm/27 kg, opoždění puberty o 2 roky (M3, P4). Hladiny GH a IGF 1 prakticky nulové. Provedena MRI mozku a zjištěn tumor hypofýzy, který byl operačně odstraněn. Histologicky potvrzen kraniofaryngiom. Pooperační průběh zkomplikovalo mimo jiné trvalé omezení zrakového pole. U Ivany se rozvíjí hypotalamický syndrom. Je substituována levothyroxinem, adiuretinem, v plánu je podávání růstového hormonu.

Kdyby se věnovala pozornost patologické růstové křivce, mohl být pomalu rostoucí tumor zjištěn dříve a Jana mohla mít lepší prognózu. Při inzulínovém testu byla shodou okolností zachycena jedna z posledních fází vyplavení vlastního růstového hormonu.

## ZÁVAŽNÁ PŘÍČINA RŮSTOVÉHO SELHÁNÍ A PORUCHY DOSPÍVÁNÍ

K. Holá<sup>1</sup>, D. Neumann<sup>2</sup>, J. Jakubec<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Endokrinologická ordinace Oblastní nemocnice Trutnov, <sup>2</sup>Dětská klinika, <sup>3</sup>Neurochirurgická klinika, FN v Hradci Králové

Lucka navštívila naši ambulanci měsíc po svých 15. narozeninách. K endokrinologickému vyšetření byla doporučena pro poruchu růstu. Jde o šikovnou, inteligentní dívku bez závažné osobní a rodinné anamnézy. Asi rok udává při očním vyšetření pro brýlovou korekci výpady temporálních očních polí. Dříve také častá cefalea, s brýlovou korekcí snížena četnost atak bolestí hlavy. Zhruba před 9 měsíci špinění.

Při vstupním vyšetření měří 151,5 cm (1,3 perc., -2,23 SDS), váží 37 kg, vývoj puberty podle Tannera M3, P2-3, A1, štítnice není zvětšena, kostní věk odpovídá 13 letům. Z růstového grafu je vidět dlouhodobý růst v pásmu predikce na 11.percentilu, od 11 let klesá hluboko pod 3. percentil bez očekávaného růstového výšvihů. Laboratoř: TSH 2,38 mIU/l, fT3 3,4 pmol/l, fT4 8,9 pmol/l,

LH 0,70 IU/l, FSH 3,70 IU/l, PRL 12,90 ng/ml, E2 < 6 pmol/l, kortizol 135 nmol/l (13 hodin), IGF-I: 96 ng/ml (<<<2.percentilem), STH 1,08 µg/l. Je doplněno vyšetření perimetru-bitemporální hemianopsie s rozšířením do nazální poloviny zorného pole vpravo. Na základě tohoto vyšetření je provedena MR mozku, kde se zobrazuje cysta sellárně a suprasellárně 4x3 cm.

Dívka je odeslána na neurochirurgické pracoviště, kde je provedena transnasální transseptální evakuace a fenestrace cysty do sfenoideální dutiny.

V současné době Lucka navštěvuje endokrinologickou ambulanci, při substituční terapii levotyroxinem 50µg/d je eufunkční, plánována léčba GH a gonadální substituce. Subjektivně i objektivně zlepšení zraku.

Kazuistiku uvádíme jako případ pozdního záchytu kraniofaryngiomu přes jasné klinické známky (panhypopituitarismus, porucha růstu, bitemporální hemianopsie, bolesti hlavy).

## NOVOROZENECKÁ HYPOGLYKÉMIE JAKO PRVNÍ PŘÍZNAK ENDOKRINNÍHO ONEMOCNĚNÍ

M. Honková

## Dětské oddělení Slezské nemocnice v Opavě

Erikovi je 4,5 let. Je z fyziologické gravidity, narozen v 40. týdnu, spontánně záhlavím (3600 g/51 cm), APG 10,10. 32 hodin po porodu došlo k rozvoji opakovaných křečí při hypoglykémii (1,5 mmol/l) a hyperbilirubinémii s ABO inkompatibilitou. Byl přechodně apatický, krmen sondou. 17. den života byl propuštěn do domácí péče. V měsíci věku byl hospitalizován pro septický stav při pyelonefritidě doprovázený zvracením, dehydratací s minerální dysbalancí (Na 128 mmol/l, K 5,3 mmol/l), která vedla až k renálnímu selhání (urea 20 mmol/l, kreatinin 145 umol/l). Toto onemocnění bylo zvládnuto parenterální ATB terapií, infuzní léčbou, bez nutnosti dialýzy. Opakovaně byla zachycena velmi nízká hladina kortizolu, 1 OHP byl v normě. Při ACTH testu nedošlo k dostatečné odezvě. Stav byl uzavřen jako primární hypokortikalismus a byla zahájena terapie glukokortikoidy a mineralokortikoidy. Dodatečný výsledek nízké hladiny ACTH (4,0 pg/ml) by spíše svědčil pro centrální etiologii hypokortikalizmu. USG i CT nadledvin norm., vyšetření metabolických vad bylo negativní. Od 2 měsíců věku bylo patrné opožďování PMV s nutností neurologického sledování a rehabilitace. Od 3 měsíců věku sledován v oční ambulanci, kde potvrzena těžká zraková vada centrální etiologie s nystagmem. Na očním pozadí je popisována dekolorece papil nn. optici. Dle USG a CT vyšetření mozku byl popsán vnitřní hydrocefalus s agenezí septum pellucidum. V 8 měs. věku indikováno MRI mozku, které prokazuje septo-optickou dysplázií. Tuto dg. potvrzuje i genetické vyšetření. Pacient trpí opakovanými stavy bezvědomí s křečemi při hypoglykémii. Pro recidivující záchvaty charakteru infantilních spasmů s EEG korelátém mu byla nasazena trvalá antiepileptická terapie. Kromě hypokortikalizmu je diagnostikován deficit TSH a deficit růstového hormonu. Byla zahájena substituční léčba levotyroxinem a růstovým hormonem. Chlapec nemá známky diabetu insipidu, výškově byl v době zahájení substituční léčby na 3. percentilu, výškově- hmotnostní poměr byl v normě. Motorickým vývojem již odpovídal věku. V mentálním vývoji byl mírně opožděn, čemuž přispívá i zrakové postižení.

## JAK (NE)PŘEHLÉDNOUT ZÁVAŽNOU PORUCHU...

J. Vosáhlo

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

Sedmnáctiletá Nikola byla vyšetřena na naší klinice pro malý vzrůst. Otec měří 186 cm (75.-90. percentil) a prodělal operaci srdce pro arytmií, matka měří 182 cm (nad 97. percentilem) a je zdravá, šestiletá sestra je zdravá, spíše vyšší. Nikola se narodila záhlavím v 42. týdnu, 3750g/52 cm. První týden prožila na JIP kvůli apnoickým pauzám, celkové infekci a ikteru. V prvním roce života rehabilitovala pro opožďování PM vývoje. V 18 měsících byla při vyšetření pro strabismus zjištěna jednostranná slepota nejasné etiologie. Ve věku 3-5 let prodělala 3x záchvat symptomatické hypoglykémie. Uvedené příznaky nebyly podrobně objasněny. Do 5 let života se výškově pohybovala mezi 25. a 50. percentilem, poté postupně klesla až 4 cm pod 3. percentil. Menarché měla ve 12 letech, menstruační cyklus má jen mírně nepravidelný. Při vyšetření měřila 151cm (4cm pod 3. percentilem), vážila 47,4kg (BMI 20,8 – těsně pod 50. percentilem), byla plně pubertálně vyvinutá (M5, PH5), zavalitější, mírně strabující, ostatní objektivní nález byl nenápadný.

Při vyšetření jsme prokázali hypotyreózu (fT4 7,66 pmol/l, TSH 10,4 mIU/l), hypokortikalismus (ranní kortizol 32,2 nmol/l), deficit růstového hormonu (IGF I 75 µg/l, -4,24 SDS; GH v P-C testu nestimulovatelný) a mírnou hyperprolaktinémii (PRL 53,2 µg/l). Funkce FSH/LH stejně jako sekrece ADH byly nepostíženy. Na očním pozadí byla dobře patrná hypoplázie optického nervu vpravo, na NMR dysplázie corpus callosum a hypoplázie hypofýzy. Uvedené nálezy tvoří ucelený

obraz úplné formy septo-optické dysplázie. Nikolu jsme začali substituovat hydrokortizonem a tyroxinem, v blízké době začne dostávat růstový hormon v dávkování pro dospělé.

Příběh Nikoly dokládá, jak důležité je včas spojovat klíčové příznaky (jednostranná slepota, opakované symptomatické hypoglykémie, porucha růstu) a správně hodnotit růstový graf (zjevná růstová porucha nejpозději od 7. roku života). Nikola naštěstí přežila neléčený hypopituitarismus až do 17 let a spontánně dospěla, ztracené centimetry výšky jí však už vrátit nedokážeme.

*Podpořeno výzkumným záměrem MŠM 0021620814 .*

## Růst II – další děti, které málo rostly...

### CO SE SKRÝVÁ ZA KOSTNÍMI DEFORMITAMI?

M. Dvořáková

Endokrinologický ústav, Praha

V 11 letech byl Josef poslán k vyšetření pro malý vzrůst. Matka měří 167 cm a otec 182 cm. Růstová křivka Josefa se pohybovala mezi P5-10, od 9. roku se odkláněl na P3. Vážněji nestonal, je sledován pro vadné držení těla, kloubní hypermobilitu a závažnější plochonoží více vlevo.

V době 1.návštěvy byl prepubertální, měřil 136 cm (P3) a vážil 34 kg, měl dysproporcionální postavu – kratší dolní končetiny, chabé držení těla. Na kolenních kloubech byla hmatná zduření velikosti švestky, na pravém humeru a prstech rukou ojedinělé výrůstky, na levé noze kratší 3. prst. Nápadná byla hypertrofie lýtkových svalů. Na RTG skeletu měl mnohočetné kartilaginózní exostózy na distálních metafýzách femurů, proximálních tibií i fibuly více vlevo, zkrácení metafýzy levého radia, triangularizaci os lunatum, deformity bazí metakarpů pravé ruky a distálních konců II.-IV. metatarzu levé nohy s výrazným zkrácením III. metatarzu. Výskyt exostózové choroby je u Josefa sporadický. Po ablaci exostózy na pravém distálním femuru se objevila nová na zevním okraji levé lopatky.

Za půl roku od 1.návštěvy došlo k rychlému nástupu puberty, kostní věk je urychlen o 1 rok a přes růstový spurt se prohlubuje významná diskrepance mezi Josefovým růstem a jeho nadprůměrným dědičným růstovým potenciálem. Predikované finální výšky 168 cm nedosáhl, nyní měří 163,5 cm (P1).

Klíčovou roli pro determinaci tělesné výšky kromě řady jiných genů mají i pohlavní chromozomy, na jejichž konci krátkých ramének Xp a Yp je lokalizován v pseudoautozomální oblasti (PAR 1) *SHOX* gen, odpovědný zejména za vývoj skeletu. Klinické poruchy insuficience *SHOX* genu jsou různě závažné. U Josefa jde o Leri-Weillův syndrom s dysproporcionální malou postavou, mesomelickým zkrácením končetin (substituce G → T v intronu 2). Pacient je heterozygot.

I když tato variabilita nemění složení *SHOX* proteinu, není vyloučeno, že nezasahuje do jeho exprese.

Závěr: Malá postava spolu s výskytem deformit na skeletu, potvrzených rentgenologicky, je vždy podezřelá na poruchu v *SHOX* genu.

## MALÝ CHLAPEC, KTERÝ ŠPATNĚ VIDĚL A NEMLUVIL

E. Al Taji<sup>1</sup>, D. Horn<sup>2</sup>, H. Frisch<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika dětí a dorostu 3. LF UK a FNKV, Praha, Česká republika, <sup>2</sup>Institut lékařské genetiky, Charité, Berlín, Německo, <sup>3</sup>Univerzitní dětská klinika, Vídeň, Rakousko

Šestiletého mentálně retardovaného chlapce doporučila oční lékařka, která ho sledovala pro těžkou myopii a retinohoroidální dystrofií, k endokrinologickému vyšetření pro malý vzrůst. Kromě malého vzrůstu a drobné postavy (výška 104,8 cm, -2,9 SD; hmotnost 15,5 kg, -2,3 SD) byla u chlapce nápadná mikrocefalie (obvod hlavy 46 cm, -4,0 SD), kloubní hyperextenzibilita a dysmorfické rysy v obličeji. Kostní věk odpovídal kalendářnímu. Karyotyp byl 46, XY. V laboratorním vyšetření dominovala neutropenie, základní hormonální profily stejně jako hodnoty IGF-I a IGFBP-3 odpovídaly normě. Komplexní zhodnocení symptomů a pokrevní spřízněnost rodičů vedly ke stanovení diagnózy Cohenův syndrom (OMIM 216550). Klinická diagnóza byla potvrzena nálezem homozygotní mutace p.Gln3630X v genu *COH1*. Cohenův syndrom je vzácné autozomálně recesivní onemocnění způsobené defektem v genu *COH1* (chromozóm 8q22, 62 exonů). Funkce proteinu kódovaného tímto genem, a proto ani patogeneze symptomů včetně poruchy růstu, nejsou doposud plně objasněny. Přestože pro Cohenův syndrom je charakteristická zejména mentální retardace různého stupně, mikrocefalie, dysmorfické rysy a oftalmologické symptomy, klinický obraz je velmi variabilní. U řady pacientů zahrnuje také malý vzrůst, trunkální obezitu a opožděnou pubertu, pro které pacienti často přicházejí k endokrinologickému vyšetření. U pacientů s uvedenou asociací symptomů by tedy měli endokrinologové zvažovat možnost diagnózy Cohena syndromu. Zavedení rutinního potvrzení klinické diagnózy molekulárně-genetickým vyšetřením je zatím ztíženo velkým počtem exonů genu *COH1*.

## JASNÁ DIAGNÓZA?

J. Černá, J. Potěšil

Dětská klinika, FN Ostrava

Ondra se narodil z druhého těhotenství. Matka absolvovala AMC pro pozitivní biochemický screening - s neg. nálezem 46,XY. Porod záhlavím, bez komplikací, 4000g/53cm. Po porodu v pořádku, ale postupně je patrná apatie, porucha sání. Na UZ mozku ventrikulomegalie, subdurální hematom, bez nutnosti NCH intervence. Stav se upravil a asi po měsíci je propuštěn domů s dg. centrální hypotonický syndrom, lehká PMR. Asi 14 dnů po první aplikaci Infanrix hexa (ve stáří 3,5měs.) se objevují u Ondry teploty kolem 38-39 st. C. Hodnoceno jako viróza, ale stav se nelepší, přistupují dechové potíže a pro podezření na bronchopneumonii byl přijat k hospitalizaci. RTG plic i zánětlivé parametry byly negativní, ale stav se dále zhoršuje – kolísá saturace kyslíku a teploty nereagují na ATB, antipyretika ani fyzikální chlazení. Byl přeložen na JIP, kde intenzivně léčen, vyšetřen – biochemie, zánětlivé parametry, kultivace, metabolické vady, UZ i CT vyš., punkce kostní dřeně – vše negativní. Stav se po dechové stránce stabilizoval, ale teploty trvají. Imunologické vyšetření opakovaně prokazuje vzestupu populace B lymfocytů, ostatní testy byly negativní.

Hormonální hladiny: nízké IGF I, nízké hladiny STH v zátěžovém testu, fT4, TSH, kortizol v normě,

Ondra i vzhledem k trvalým teplotám kolem 38-39 st. C velmi dobře prospívá. Je modrooký blonděák s bledou pletí, je pastózní, patrná centrální hypotonie, lehká PMR, nápadnější tvar hlavičky, hypoplastické skrotum a kryptorchismus. V té době již dostáváme výsledek genetického vyšetření - absence paternálního genetického materiálu způsobená delecí v oblasti

15q11.2-q12 potvrzuje syndrom Prader- Willi. Asi v 10 měsících věku zahajujeme léčbu růstovým hormonem.

Ondra má teploty i nyní, ale jen v rozmezí 37-37,5 st. C, jen ojediněle kolem 39 st. C. Výrazně se zlepšila jeho hypotonie a ve věku 13 měsíců měří 85 cm a váží 14,5 kg.

Otázka teplot u Ondry zůstává – porucha termoregulace jen v rámci základní diagnózy ?

## TRÁPÍ FILIPA POUZE NADVÁHA?

M. Finková

Klinika dětí a dorostu FNKV, Praha

V XI/05 přišel do naší endokrinologické ambulance tehdy 10-ti letý Filip pro obezitu. V RA matka 158 cm /77 kg, zdráva, otec 170 cm /81 kg, zdrav a 1 sestra (15 let) 157 cm/59 kg, má polyvalentní alergii. Obojí prarodiče jsou menšího vzrůstu a silnější. Filip pochází ze 3. rizikového těhotenství (krvácení a insuf. hrdla děložního), porod spontánní, záhlavím, ve 34. týdnu, 1700 g /39 cm, krátce kříšen, v inkubátoru. Do domácí péče propuštěn v 6-ti týdnech života s hmotností 2500g. Kojen byl 8,5 měsíců. PMV odpovídal věku, pouze problémy s řečí (dysfázie). Prodělal varicellu, v roce 2004 serózní meningitidu (bez následků), poslední 3 roky je sledován na alergologii pro susp. asthma bronchiale (Inflamidae), dále po chirurgickém řešení hypospádie. Od 5 let hraje aktivně hokej. Filip je menšího vzrůstu (132,4 cm, tj. na 3.P), obézní, BMI 25, tj. zřetelně nad 97.P a kromě operativního řešení hypospádie interní nález v normě, A I, P I, T 5-6ml / 5-6 ml, TK 110/60. Byl realizován komplexní vyšetřovací program - bez nápadností až na pyridostigmin-clonidinový test po primingu (8,4 mj/l) a RTG zápěstí (kostní zralost dle G.P.odpovídá cca 13 rokům). IGF I v normě. V percentilovém grafu Filip trvale roste v linii mezi 3. a 10.P. Nabízí se familiárně menší vzrůst, bohužel je zde rozpor mezi kalendářním věkem a kostní zralostí, který zhoršuje prognózu Filipovy finální výšky. Teoreticky by v úvahu přicházela možnost blokace puberty. Jinak prognóza hmotnosti se jeví dobrá, režimovými opatřeními došlo k poklesu hmotnosti na 97.P.

## O DÍVCE, KTEROU PŘEROSTLA MLADŠÍ SESTRA

M. Nečasová<sup>1</sup>, O. Veselý<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dětská endokrinologická ambulance Nemocnice ve Svitavách, <sup>2</sup>Dětské oddělení Nemocnice ve Svitavách

Dvanáctiletá Anička přišla k vyšetření do endokrinologické ambulance pro poruchu růstu - mamince a nefroložce se nelíbilo, že je téměř stejně vysoká jako její sedmiletá sestra. Je z 1.rizikové gravidity, porod ve 39.týdnu, záhlavím, 2 700g/46cm, nekříšena, ikterus neměla, pro opožděný motorický vývoj cvičila do roku věku. Byla často nemocná (pneumonie, pyelonefritis). Zjištěna VVV ledvin, která operována v 10 měsících věku (kombinace refluxní a obstrukční uropatie při zdvojeném dutém systému vpravo a podkovovité ledvině). Měla odklad školní docházky pro opožděný vývoj řeči. Pro refrakční vadu nosí brýle.

Při prvním vyšetření u nás měří 133 cm. Do 10 let věku rostla na 10. percentilu, potom se postupně propadla pod 3.percentil, přitom se dle genetické predikce měla pohybovat kolem 75.percentilu. Nemá známky puberty, má četné pigmentové névy, nízké nasedající boltce, nízkou vlasovou linii, lateralizaci mamil. Protože fenotyp dívky byl vysoce suspektní z genetického vady, urychlen vyšetřovací postup. V krevních testech: LH 14,3 mIU/ml, FSH 124,6 mIU/ml, TSH 10,531 IU/ml, fT3, fT4 v normě, TG Ab 912,6 IU/ml, TPO Ab 469,2 IU/ml, estradiol<20 pg/ml. USG štítné žlázy vykazuje známky AIT, při gynekol. vyšetření hypoplastická děloha, ovaria

nenalezena. Vyšetření karyotypu s výsledkem 45,X potvrdilo diagnózu Turnerova syndromu (TS). FISH sonda neprokázala přítomnost normální linie.

Zahájena terapie růstovým hormonem s příznivou odezvou, roste rychlostí cca 11,2 cm/rok. Má i substituci levotyroxinem pro subklinickou hypofunkci při AIT. Srdeční vadu nemá.

Rozpoznání TS není snadné, jak je patrné i u Aničky. Porodní délka byla na hranici IUGR, ale do 10 let rostla v pásmu zdravé populace, i když křivka neodpovídala genetické predikci. Matka měří 178 a otec 198 cm, v době diagnózy byla v grafu tělesné výšky TS na 97.percentilu. Teprve chybění pubertálního růstového spurtu vedlo k endokrinologickému vyšetření. Pak k zahájení léčby růstovým hormonem stačily jen 3 týdny. Společně s rodiči doufáme, že až dívka dospěje, bude moci žít plnohodnotným životem, stejně jako její sestra a kamarádky.

## NEZVRATNÁ RŮSTOVÁ SUPRESE U PACIENTKY S MENTÁLNÍ ANOREXIÍ

H.Krásničanová, M. Veselá

Pediatrická klinika UK-2.LF a FN Motol, Praha

R.W. byla přijata ve věku 14,1 roku s dg. mentální anorexie (MA) (150,1cm/28,1kg, M1, PH3) (3. hospitalizace). Výšky zdravých rodičů (rozvod ve 13 letech pacientky) i zdravého bratra jsou nadprůměrné (midparentální výška 168 cm). Predikce finální výšky podle růstového dědičného potenciálu (RDP) a růstové křivky do 11,5 let byla 167 cm. Perinatální a postnatální anamnéza bez pozoruhodností, výška i hmotnost byly vždy průměrné. Po 9. roce došlo k nárůstu hmotnosti a v 11,5 letech při 150 cm R.W. vážila již 49 kg (BMI = 93.P). Posměch spolužaček byl impulsem k radikální dietě a excesivnímu cvičení. Během sedmi měsíců zhubla 22 kg, výška zůstala shodná s premorbidní a dívka byla poprvé hospitalizována s dg. MA. Relapsy po 13. roce byly spojeny s dystrofizací srovnatelnou s první atakou MA a s dalšími hospitalizacemi.

Při hospitalizaci u nás (14,1 roku) byla konstatována téměř tříletá růstová zástava. Stanovili jsme kostní věk (13,7 let = postmenarcheální osifikace) a významně sníženou kostní denzitu (SDS = -2,3). Gynekologem doporučená estrogen-gestagenová terapie vedla k plné estrogenizaci a menarché (14,3 roku/38,5 kg).

Během tří měsíců nastal třetí relaps a pacientka byla popáté hospitalizována (28,9 kg) při stále identické výšce 151 cm. Od dimise (14,8 roku, 151cm/40,4kg) další osudy pacientky neznáme.

Tříletá stagnace skeletálního růstu vedla k signifikantní dyskrepanci stavu růstu pacientky (-2,1 SD) a jejího nadprůměrného RDP - dle kostního věku jsme stanovili zbytkový růst 5 cm, tedy nezvratnou supresi RDP. Chronická nutriční deprivace vedla ke ztrátě minimálně 10 cm. Zjištění je ve shodě se zahraničními pracemi, u nás je však málo známým důsledkem závažné MA u pubescentních pacientek.

## Štítná žláza I

JAKUBOVA „KRÁSNÁ ZTRÁTA“

O. Hníková<sup>1</sup>, J. Zikmund<sup>1</sup>, J. Horká<sup>2</sup>, D. Janotová<sup>2</sup>, B. Vach<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika dětí a dorostu, <sup>2</sup>Ústav patologie, <sup>3</sup>Chirurgická klinika, FNKV a 3.LFUK, Praha

Jakub, t.č. 16letý, byl sledován a léčen od pozitivního novorozeneckého screeningu kongenitální hypothyreozy, tj. od 14. dne života, L-thyroxinem. Dle výsledků vyšetření šlo o

dyshormonogenezu, se štítnou žlázou (ŠŽ) v normální pozici. Psychosomatický vývoj byl v normě, včetně puberty, která je už za svým vrcholem (Tanner: volum testes 16 ml, PH 5, AH 4). Poměr výška/hmotnost je tč. 182cm/61kg. Počáteční struma IB (WHO) se při léčbě změnila na normální objem rostoucí ŠŽ. Od roku 2004 byl na ultrazvuku (UZ) ŠŽ popisovány uzly, či spíše ovoidní septované cystoidy, nejprve drobný (5,4 mm v průměru) v dolní třetině pravého laloku, za půl roku pak i v kaudální části levého laloku (průměr 8,9 mm) a další (průměr 7,1 mm) v pravém laloku. Útvary měly echogenní stroma, skoro anechogenní stěnu a nulové prokrvení. Celkový objem ŠŽ byl 17,1 ml. Léčba Euthyroxem (175 mcg/den) zajišťovala laboratorní i klinickou euthyreozu. Při cytologickém vyšetření po FNAB pod UZ ŠŽ vykazovala odebraná buněčná populace řadu diagnostických znaků papilárního karcinomu, v.s. folikulární varianty (hodnoceno dvěma odbornými pracovišti). Totální thyreoidektomie byla provedena 24.X.06 s normálním pooperačním průběhem, kdy ale histologie malignitu vyloučila. Jakub je bez obtíží a odnětí své nefunkční štítné zlázy považuje za „krásnou ztrátu“.

V prvních dvou dekádách života mají u funkční ŠŽ uzlové strumy i karcinom malou frekvenci. Vyšší prevalence velkých nodozních strum i thyreoidální malignity je však literárně uváděna u kongenitálních dyshormonogenez s mutacemi genu pro thyreoglobulin. Chirurgické řešení (totální thyreoidektomie) u dětských uzlových strum s cytologickým obrazem suspektním z malignity je vždy žádoucí, tím spíše u kongenitálních dyshormonogenez.

## PROČ DÁŠA HŮŘE SLYŠELA A MUSELA PODSTOUPIT TYREOIDEKTOMII

K. Banghová<sup>1</sup>, E. Al Taji<sup>2</sup>, O. Cinek<sup>1</sup>, J. Zapletalová<sup>3</sup>, J. Lebl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatrická klinika UK-2.LF a FN Motol, Praha, <sup>2</sup>Klinika dětí a dorostu UK-3.LF a FN Královské Vinohrady, Praha, <sup>3</sup>Dětská klinika LF UP a FN, Olomouc

Dáša se narodila jako jediné dítě zdravých nepříbuzných rodičů. Ve věku dvou let rodiče zjistili, že hůře slyší. Pomocí tónové audiometrie byla diagnostikována percepční, středně těžká, asymetrická vrozená porucha sluchu. Začala nosit sluchadla a dále se vyvíjela jako každé jiné zdravé dítě. V sedmi letech u ní dětský lékař našel strumu. Funkční testy prokázaly periferní hypotyreózu (fT4 6,53 pmol/l, fT3 4,15 pmol/l, TSH 14,8 mIU/l). Protilátky (anti-TPO, anti-hTg) byly negativní. USG potvrdil multinodulární strumu. U Dáši byla zavedena substituční terapie L-tyroxinem.

Na základě postižení štítné žlázy a sluchu bylo vysloveno podezření na Pendredův syndrom. Asociace funkčních poruch dvou zcela odlišných orgánů je u tohoto syndromu způsobena mutací v genu pro pendrin, který kóduje transmembránový protein, exprimovaný ve štítné žláze a vnitřním uchu.

Ve štítnici pendrin plní funkci jodidového přenašeče. Transportuje jodid z tyreocytu přes jeho apikální membránu do koloidu v lumen folikulu, kde je následně organifikován. Porucha pendrinu vede k poruše syntézy thyreoidálních hormonů (dyshormonogenezi), která se klinicky může manifestovat jako struma. Úloha pendrinu ve vnitřním uchu není plně objasněna. Podílí se na regulaci acidobazické rovnováhy endolymfy, na její sekreci a resorpci. Poruchy funkce pendrinu by mohly být příčinou strukturálních anomálií vnitřního ucha (dilatace vestibulárního akvaduktu nebo Mondiniho kochlea), které jsou časté u Pendredova syndromu s percepční hluchotou.

U Dáši jsme vyšetřili gen pro pendrin. Je složeným heterozygotem pro mutace T416P a Y530S. Dědičnost Pendredova syndromu je autozomálně recesivní, oba rodiče jsou heterozygotními nositeli jedné z mutací.



U Dáši v dalších letech progredovala multinodulární struma, podrobila se biopsii s nálezem typickým pro folikulární adenom a ve věku 21 let podstoupila subtotální tyreoidektomii. I když porucha sluchu u Pendredova syndromu má často sklon k progresi, u Dáši se naštěstí zatím nezhoršila.

*Diagnostika Pendredova syndromu je podpořena VZ MSM 0021620814.*

## JE KONGENITÁLNÍ HYPOTYREÓZA VŽDY CELOŽIVOTNÍ ONEMOCNĚNÍ ?

H. Botková, R. Pomahačová

Dětská klinika FN a LF UK Plzeň

Ondrášek je z nekomplikované gravidity a porodu. Novorozenecký ikterus korigovaný fototerapií. V 8 dnech života byl hospitalizovaný pro pozitivní screening kongenitální hypotyreózy. Byl eutrofický (3700g/52 cm), měl ikterus, opožděnou osifikaci kalvy a umbilikální hernii, strumu neměl. Laboratorně potvrzena hypotyreóza (TSH > 100 mIU/l, fT4 6,75 pmol/l), ultrazvuk prokázal štítnou žlázu v normální lokalizaci a velikosti. Zahájena substituční terapie levotyroxinem 13 ug/kg/den. Matka dítěte je od dětství sledovaná pro autoimunitní thyreoiditidu s atrofií žlázy s těžkou hypotyreózou, užívá levotyroxin 150 ug/den. Má pozitivní blokuující protilátky aTSH > 40 IU/l, proto vyšetřeny autoprotiilátky u Ondry s nálezem aTSH > 40 IU/l. Mohlo by jít o hypotyreózu dítěte způsobenou transplacentárně přenesenými protilátkami z matky na plod, blokuujícími TSH receptory dítěte. Předpokládali jsme jejich postupné odbourání s úpravou funkce štítné žlázy a možností vysazení substituční léčby. Po zahájení léčby levotyroxinem se hladiny hormonů štítné žlázy normalizovaly. Při monitoraci TSH a fT4, spolu s klesajícími protilátkami aTSH jsme mohli léčbu po 2 měsících postupně vysadit. Protilátky aTSH byly negativní po 3 měsících.

19 denní Honzík byl přijatý z téhož důvodu. Byl donošený, gravidita i porod bez komplikací. Při přijetí vážil 4610g, měřil 55 cm, měl široce otevřenou VF, strumu neměl. Hypotyreóza byla potvrzena (TSH 52,02 mIU/l, fT4 11,72 pmol/l). Sonografické vyšetření štítné žlázy v pořádku. Podán levotyroxin 10 ug/kg/den. Matka má autoimunitní thyreoiditidu s atrofií štítné žlázy s těžkou hypofunkcí, léčenou levotyroxinem 150 ug/den. Vzhledem k tomu jsme vyšetřili autoprotiilátky proti štítné žláze u dítěte s průkazem aTSH 5 IU/l. Hladina aTSH u matky byla 40 IU/l. Předpokládali jsme možnou stejnou etiologii kongenitální hypotyreózy jako v předchozím případě. Při léčbě se hladiny hormonů štítné žlázy normalizovaly, postupně bylo možno léčbu během 2,5 měsíců vysadit ve shodě s postupným poklesem autoprotiilátek aTSH.

Normální hladiny TSH a fT4 po vysazení léčby potvrzují v obou případech přechodnou kongenitální hypotyreózu dětí, způsobenou přenesenými blokuujícími protilátkami proti TSH receptorům štítné žlázy od matek s Hashimotovo thyreoiditidou. Z tohoto sdělení vyplývá, že u dětí s kongenitální hypotyreózou je nutné cíleně pátrat po přítomnosti této tyreopatie u matky.

“ZLOMILA JSEM SI RUKU A .....“

J. Strnadel

Klinika dětského lékařství Fakultní nemocnice Ostrava

Tak se Vám ráda představím. Jmenuji se N.J., mám 8 let a 2 měsíce (v čase diagnózy). V březnu roku 2006 jsem si zlomila ruku (fraktura radii l.sin.). Všechna biochemická předoperační vyšetření krve byla v normě (např.jaterní transaminázy). V září roku 2006 mi tahali železo z ruky (extrakce osteosyntetického materiálu). Byly prý tehdy zvýšené jaterní testy (ALT 1,19ukat/l).

Jaterní testy ještě opakovaně vyšetřovala moje paní doktorka, dále se zvyšovaly - ALT 4,2 ukat/l, AST 3,3 ukat/l.

Poslali mě do nemocnice k vyšetření. Tam byly jaterní testy ještě vyšší ALT 5,11 ukat/l, a taky mimo jiného vyšší cholesterol (8,19 mmol/l). Vyšetřovali kvůli tomu vše možné, na co si jen doktoři vzpomněli (podrobná biochemická vyšetření, imunologická, sérologická apod.).

To jste asi nevěděli, že jsem nejmenší ve třídě. I když jsem se učila velmi dobře, do školy jsem se nikdy moc netěšila. Spolužáci se mi posmívali, že jsem takový malý drobeček.

Nějací doktoři, říkali si endokrinologové, mě začali vyšetřovat a pověděli mi, co už jsem dávno věděla, to že jsem malá vzhledem ke svým stejně starým spolužačkám (výška vzhledem k věku). Ale tatínek měří 167 cm a maminka měří 163 cm, a tak se ani nedivím, že to nepřipadalo nikdy nikomu moc divně.

Doktoři mou výšku zanesli do nějakého grafu (růstový graf), v němž jsem byla hluboko

(pod 3.percentilem výšky vzhledem k věku, přesněji řečeno...-3SD). Rentgenovali mi ruku a kostní věk byl opožděn o více než 3,5 roku (dle Greulich-Pylea). Vyšetřili mi kdejaké hormony a zjistili, že mi špatně funguje štítná žláza (TSH nad 100mU/l, fT4 pod 4,0 pmol/l), začala jsem užívat léky (Euthyrox), klesaly kupodivu hodnoty jaterních testů i cholesterolu. Zjistili mi vysoké hodnoty protilátek proti štítné žláze, (anti TG nad 3000 U/ml, anti TPO 118 U/ml). Slíbili mi, že se budou mému vzrůstu dále věnovat. A ostatní Vám prozradím, nebo spíše ten doktor co se o mě tehdy staral, v březnu 2007 na Dnech dětské endokrinologie 2007 v Ostravě.

## Štítná žláza II

### O MÉ RODINĚ ANEB POKRAČOVÁNÍ PŘÍBĚHU „MŮJ TÁTA MÁ VŠE“

H. Vávrová<sup>1</sup>, J. Vávra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endokrinologická ambulance, Vsetín, <sup>2</sup>Dětské oddělení Baťovy nemocnice, Zlín

Příběh Jana začal před 3 lety vyšetřením jeho otce v endokrinologické ambulanci, kde bylo zjištěno, že otec má mnohočetnou endokrinní neoplázií typ 2A (MEN2). Příběh byl prezentován před 2 lety. V té době bylo známo jen, že Jan je nositelem agresivní e mutace Cys634Ser a čeká na preventivní tyreoidektomii. Ta byla provedena a histologický nález prokázal již hyperplazii C buněk.

Molekulárně-genetická analýza rodiny potvrdila vysoké riziko genetického přenosu mutovaného genu:

Jan (1998) mutace Cys634Ser,

jeho otec (1965) mutace Cys634Ser

bratr otce Josef (1958) nemá mutaci

bratr otce Miroslav (1963) mutace Cys634Ser

bratranec Štěpán (1984) mutace Cys634Ser (syn Miroslava)

bratranec Vladimír (1986) nemá mutaci (syn Miroslava)

MEN 2 je charakterizovaná 3 podtypy: MEN A, FMTC (familiární medulární karcinom) a MEN 2B. Všechny nesou vysoké riziko rozvoje medulárního karcinomu štítné žlázy (MTC). MEN 2Aa 2B pak zvýšené riziko rozvoje feochromocytomu. Za endokrinní neoplázií jak u MEN2A tak u MEN

2B jsou zodpovědné mutace v oblasti RET genu. U MEN 2A mutace v exonu 10,11,13 a 14, a u MEN 2B pak mutace v exonu 16. Zatímco typ 2B má typický fenotyp a může být odhalen již v dětském věku, MEN 2A je onemocnění s manifestací v časně dospělosti. MEN 2A tvoří 60-95% MEN 2.

MEN 2A se klinicky projeví 2 nebo více specifickými endokrinními tumory (MTC, feochromocytom a adenom/hyperplázie příštítných tělísek). U 95% jedinců s MEN 2A se rozvine MTC, u 50% feochromocytom a u 20-30% hyperparatyreóza. Základním vyšetřením u MEN2 je RET molekulární genetická analýza.

*U všech postižených s MEN2 a nejbližších příbuzných je doporučeno genetické vyšetření jako standardní postup (ASCO, 2003). Přibližně 95% rodin s MEN2A má RET mutaci v exonu 10 nebo 11, nejčastěji v kodonu 634cys (cystein se nahrazuje jinou aminokyselinou v extracelulární doméně receptoru.)*

Profylaktická totální tyreoidektomie s autotransplantací příštítných tělísek je primární prevencí pro všechny podtypy MEN2, je bezpečná pro všechny věkové skupiny.

## DVA PŘÍPADY REZISTENCE NA KRKU S ROZDÍLNÝM KONCEM

E. Nováková, J. Čížek

Dětská klinika, Nemocnice České Budějovice a.s.

V našem sdělení předkládáme 2 případy na začátku velmi podobné, avšak s rozdílným koncem.

### Případ první:

13,5 letá dívka s bezvýznamnou anamnézou přichází pro 10 dní trvající rezistenci za levým kývačem. Nepředcházely žádné bolesti v krku či jiné potíže, po celou dobu byla afebrilní, objektivní nález v krku na obvodě negativní. Empiricky nasazen PNC, nedošlo však k ústupu rezistence. Dívka bez známek respiračního infektu, na první pohled asymetrie krku – za kývačem vlevo vyklenutí viditelné prostým okem, jinak bez známek lymfadenopatie. Na UZ vysoko vlevo za kývačem v těsné blízkosti a.carotis ovoidní útvar nehomogenní struktury 28x24x14 mm s nepravidelnými „dutinkami“ s anechogenním obsahem připomínající částečně kolikvovanou uzlinu. V blízkém okolí nesuspiktní uzlinky normálního vzhledu. Současně nalezen neostře ohraničený uzel v levém laloku štítné žlázy. Provedena extirpace útvaru s histologickým závěrem lymfatická uzlina s metastázou papilokarcinomu štítnice. Dívka byla odeslána na kliniku nukleární medicíny, kde podstupuje obvyklou léčbu (TTE, terapie radiojodem).

### Případ druhý:

9 a ¾ letá dívka s nenápadnou RA i OA přichází na naše oddělení pro 2 měsíce trvající rezistenci na krku vlevo. Dívka byla afebrilní, bez známek akutního infektu, bez poranění či zánětu ve spádové oblasti. Byly provedeny odběry u praktického lékaře, včetně základní serologie – vše bez výraznější patologie. Přeléčena 3 týdny Rovamycinem – bez efektu. Celkově dívka v dobrém stavu, bez potíží, bez známek únavového syndromu. Při přijetí na naše oddělení nápadně tuhá oválná rezistence podél kývače vlevo nahoře, pohyblivá proti spodině. Základní laboratoř (KO, biochemie, tu markery, serologie uzlinového syndromu) bez patologie. Dle UZ vlevo submandibulárně útvar 32x24x23 mm, hypoechogenní, nehomogenní struktury. Současně drobný hypoechogenní uzlík v dolním polu levého laloku štítnice. Domluvena extirpace předpokládané uzliny na ORL. Vzhledem k těsné souvislosti s a.carotis provedena jen excize z tumoru. Následné histologické vyšetření přináší jednoznačný, ale překvapivý nález. Problém v dalším kroku řešen radikálním neurochirurgickým zákrokem.

## CO SE JEŠTĚ SKRÝVALO POD OBRAZEM NOVOROZENECKÉ INFEKCE

N. Filáková, A. Nogolová

Dětské oddělení, Městská nemocnice Ostrava

Jiríček byl přijat na oddělení patologických novorozenců 4 hodiny po porodu pro tachypnoii. Narodil se ve 36.-37. týdnu těhotenství, spontánně záhlavím, 2550g/47cm, nekříšen, zkalená plodová voda. Byl středně nezralý, dobře prokrven, tachypnoe 70-80 dechů/min, bez dyspnoe, s norm. Poslechovým nálezem na srdci a na plicích, TF 140-150/min. Byl uložen do inkubátoru, na RTG verifikovaná adnatní pneumonie - nasazena ATB. V dalších dnech přetrvávají klinické a laboratorní známky infekce s tachykardií, tachypnoii a exantémem, přistoupeno ke kombinaci ATB (Unasyn, Amikin). Pro tachykardie kolem 180/min provedeno kardiologické vyšetření včetně ECHO s fyzioloickým nálezem. Jiřík je ze 2. těhotenství (sestra 1998 zdravá). Jeho matka léčena Euthyroxem od roku 1996.

Na základě výsledků vyšetření hormonů ŠŽ: TSH 0,01 mIU/ml, fT4 162,72 pmol/l, T3 6,41 nmol/l, Ab TPO i Tg neg., TRAK 25,67 IU/l, proveden USG, kde struma homogenní, střední echogenity, volum vzhledem k věku lehce zvětšen 0,9 ml (u novorozence cca 0,6ml).

Diagnóza: Novorozenecká tyreotoxikóza, novorozenecká infekce, adnatní pneumonie, lehká nezralost. Podán Carbimazol s Trimepranolem. Překvapením byla anamnéza matky, která se podrobila strumektomii pro hypertyreózu (1996), její 1. těhotenství (1998) bylo nekomplikované. Má lehký exophtalmus, TRAK 37,24 IU/l. Po dvou dnech terapie se chlapec klinicky výrazně zlepšil. Dle laboratoře postupně snižovány dávky Carbimazolu a Trimepranolu. 23.den po narození propuštěn domů s udržovací dávkou Carbimazolu 0,25 mg, který byl 45. den vysazen. Došlo k normalizaci tyreoidálních hormonů, hraničně zvýšen TRAK 1,12 IU/l.

V 18.měsících věku Jiřík měřil 81 cm (P10), váha 10350g (P10), PMV je fyziologický.

Kazuistika poukazuje na nutnost přesné anamnézy u matky novorozence. Nestáčí jen údaj, jaké léky užívá, ale i z jaké indikace, jak jsme se přesvědčili v případě Jirky. Maminka snad v době těhotenství byla sledována, ale jen hladiny hormonů, protilátky vyšetřeny nebyly.

## Z OPAŘAN DO ŘÍŠE PELIKÁNŮ ? ANEB JIRKŮV PŘÍBĚH

O. Čapek

Odborná pediatriká ambulance při DO nemocnice Cheb

Jirka se narodil v lednu 1990. Babička měla T2DM, rodiče jsou zdraví. V rodině se nevyskytuje endokrinní onemocnění. Jirka byl vždy zdravý, léčen byl jen pro chudokrevnost, později prodělal varicellu a salmonellosu.

Rok 2005 Jirkovi přinesl v pořadí již druhý pobyt v DP sL v Opařanech u Tábora pro těžší poruchy chování. Psychiatři jej pro neklid, třes prstů a lesklé oči odeslali do dětské endokrinologické ambulance v Táboře. Zde byla potvrzena diagnóza imunitní tyreotoxikózy (fT4 94,23, fT3 16,12 pmol/l, TSH 0,013 mIU/l, a-TPO 415, a-TG 305 IU/ml, a-TSH 374 IU/l) a zahájena léčba. UZ potvrdil difuzní strumu (30 ccm) s hypervaskularizací, oční vyšetření lehký pravostranný exophtalmus. Jirku jsem prvně viděl v prosinci 2005 po 5 týdnech léčby 30 mg Thyrozolu. Cítil se již dobře, kromě strumy byly patrné jen lesklé oči a tachykardie 108/min. při norm. TK. Výška byla 170 cm, váha 58 kg. Pak byl kontrolován opět Táboře, tyreotoxikóza se zklidňovala, ale hladina a-TSH zůstávala neměnná. Díky Jirkově migraci mezi Opařanami a Chebem jsem jej znovu viděl až v srpnu 2006. Po přechodném snížení léčby Thyrozolem na 20 mg/den bylo nutné se opět vrátit k původní dávce. Suprese TSH trvala (0,01 mIU/l), hladina fT4 byla 19,2 pmol/l, cítil se dobře. Přes výrazný nárůst strumy si nestěžoval na lokální mechanický

syndrom. Sonografista popsal: "obrovská struma, volum odhadem kolem 130 ml, laloky přesahují sondu, isthmus 20 mm, textura nehomogenní, echogenita lehce snižená, bez ložiskových změn".

Bylo rozhodnuto o operačním řešení a začátkem XII/2006 byla provedena TTE. Výkon i pooperační období byly bez komplikací. Histologie byla ve shodě s klinickou diagnózou. Vývoj v hladinách hormonů je na postupně se zvyšujících substitučních dávkách thyroxinu odpovídající (TSH zatím 24,40...36,10 mIU/l, fT4 7.5...11,7 pmol/l, kalcémie 2,33 mmol/l, fosfatémie 1,59 mmol/l). Poslední dávka Thyroxinu zvýšena na 125 ug/den. Oční nálezy jsou příznivé. Vyrostl za rok 2 cm, měří nyní 172 cm a váží 62 kg.

Jirkův případ ukazuje na nutnost poměrně časně provedené strumectomie ke zvládnutí tyreotoxikózy.

## HYPERTYREÓZA V RODINĚ

J. Čížek, E. Nováková

Dětská klinika, Nemocnice České Budějovice a.s.

Dětským praktickým lékařem byli k nám odesláni k vyšetření 2 bratři ve stáří 9 měsíců a 4 a ¼ roku s hypertyreózou. Matka chlapců je současně sledována v ambulanci „dospělého“ endokrinologa pro hypertyreózu a léčená tyreostatiky. Praktická lékařka před odesláním k nám provedla odběry u obou dětí na žádost matky (která je povoláním zdravotní sestra). Ve výsledcích byla zachycena elevace T3 a hlavně T4 bez současné suprese TSH. Anti-TG a anti-TPO byly negativní. Jedná se o normálně prospívající eutrofické děti s nenápadnou perinatální i osobní anamnézou. Matka poprvé spontánně potratila, další těhotenství vedená proto jako riziková, ale jinak bez potíží. Oba chlapci jsou rodinou i okolím hodnoceni jako nápadně „živí“, oba mají problémy se spaním (opakovaně se v noci budí, přes den nespí). Ke stejným výsledkům se dospělo v naší laboratoři (elevace T4 - včetně volné frakce kolem 40 pmol/l, normální až lehce elevovaná hodnota T3, normální hladina TSH kolem 2-3 mIU/l, elevace SHBG, negativní autoprotilátky, včetně negativity TRAK). Laboratorně vzato se jedná o subklinickou hypertyreózu, vzhledem k živosti obou dětí a jejich potížím se spánkem (potíže hlavně pro rodiče) - je hypertyreóza chlapců vlastně „klinická“. Matce samotné byla tyreostatika nasazena bez objasnění původu hypertyreózy (TRAK nebyl endokrinologem vyšetřen). Případ opakovaně konzultován v EÚ, včetně ověření výsledků v tamní laboratoři (kde navíc dovyšetřen TBG s normálním výsledkem). Chlapci vedeni zatím konzervativně, bez léčby. Sami jsou spokojení, prospívající, očividně jim nic nechybí. Problémy mají spíše rodiče: otec se odstěhoval do dětského pokoje, matka „spí“ s dětmi v ložnici, mladší z bratrů se budí cca 8x za noc, starší již jen 2-3x, oba mají občas pavor nocturnus... Nabízíme tento případ k diskuzi o terapeutickém přístupu k těmto pacientům a event. k návrhu dalšího vyšetření rodiny.

## TYREOTOXIKÓZA

D. Slabá

Dětské oddělení Nemocnice Tábor

Stáňa přichází ve věku 14 let k vyšetření pro zvětšenou štítnou žlázu. Anamnéza několik měsíců, amenorhea, úbytek na váze, zhoršení prospěchu. Osobní anamnéza bez pozoruhodností. Babička sledována pro strumu, rodiče i bratr zdraví.

Při prvním vyšetření 11/2003 Výška 165 cm, hmotnost 55 kg, Tanner M5 P4, subfebrilie, TK 120/80, AS 120/min. Nápadně neklidná, kůže teplejší, opocená, třes prstů. Tužší nebolestivá

struma. TSH <0,005 mIU/l, fT4 >100 pmol/l, T3 > 10nmol/l, anti TPO 558 IU/l , anti TG 1202 IU/l, TR ab 161 U/l. USG: zvětšená, hypoechogenní, nehomogenní štítná žláza, volum 53 ml.

Diagnosa: Tyreotoxikóza Gravesova-Basedowova typu. Medikace Carbimazol 3x2 tbl, pro exantém změna na Propycil 50mg 3x2 tbl, Atenolol 75mg denně. Subjektivně zlepšena, trvá amenorhea, přibrala 6 kg.

3/2004 TSH <0,005mIU/l, fT4 >37 pmol/l, T3 > 10 nmol/l, TR ab 199 U/l. Zvýšena dávka Propycilu až na 9 tbl denně, vzhledem k vysoké zánětlivé aktivitě nasazen Prednison v dávce 60 mg dva dny, 40 mg dva dny, 20 mg dva dny a poté pozvolný pokles. Ponechána na dávce 10 mg Prednisonu denně.

5/2004 Stěžuje na občasné pálení a slzení očí. Třes prstů, neklid, subfebrilie, AS 100/min, TSH 0,009 U/l, fT4 63,4 pmol/l, T3 8,13 nmol/l, TRab 280 U/l, ALT 8,63 ukat/l, AST 6,7 ukat/l. USG orbit: vpravo horní, vlevo dolní okohybné svaly lehce rozšířené, hypoechogenní, nehomogenní, ostře ohraničené, závěr – endokrinní orbitopatie mírného stupně. Podán Solumedrol 3 dny i.v., dále Prednison 40 mg denně.

6/2004 Indikována k tyreoidektomii. Před operací TSH 0,009 IU/l, fT4 9,65 pmol/l, T3 1,6 nmol/l, TRab 145 U/l, transaminázy v normě. Operace i pooperační průběh bez komplikací, po výkonu substituce tyroxinem. Postupně vysazován Prednison.

2005. Devět měsíců vysoké protilátky TR ab nad 100 U/l. Sonografické vyšetření štítné žlázy- není patrný zbytek, orbity – bez progresu od prvního vyšetření.

2006. Při substituci tyroxinem bez obtíží, na oči si nestěžuje, klinicky euthyreózní, menstruační cyklus pravidelný. TSH 1,2 IU/l, fT4 21,4 pmol/l, T3 2,0 nmol/l, TRab 2,03 U/l. Pacientka dále v dispenzární péči endokrinologické ambulance.

## DÍVKA S PIGMENTOVÝMI SKVRNAMI

B. Skalická

Endokrinologická poradna, Liberec

Zuzana se narodila 27.9.1983 ze 2. fyziologického těhotenství, porod i poporodní průběh byl klidný. V 5 měsících měla operaci srdce (ductus Bottali), byla sledována kardiologem celé dětství, bez následků, bez potíží. Rostla a vyvíjela se normálně. Ve 3 letech prodělala adenotomii. Od 11 let užívala Jodid pro juvenilní strumu, v 19-ti letech byl změněn na malou dávku tyroxinu, protože se začala měnit struktura štítné žlázy do obrazu autoimunní thyreoiditidy. Ve 14 letech měla menarché, menstruační cyklus je pravidelný. V 18 letech podstoupila appendectomii.

Od ledna 2005 (22 let) se objevilo hubnutí a postupný rozvoj pigmentových skvrn, nepřesně ohraničených, nesymetrických, nešupících se a nesvědících, spíše na dolní polovině těla, až do velikosti 5 cm. V obličeji ani na sliznicích neměla žádné změny. V té době vykonávala těžkou práci na směny. Nepozorovala žádnou souvislost se sluněním, ani se výrazněji neopalovala. Jiné potíže neměla, snad byla jen více unavená.

Bylo provedeno laboratorní i klinické přešetření štítné žlázy a nadledvin, vše s normálním nálezem. Serologické vyšetření na boreliosu bylo negativní. Oční vyšetření, pozadí i perimetr rovněž s fyziologickým nálezem. Kožní vyšetření včetně biopsie skvrn prokázalo dg. Sclerodermia circumscripta-morfeu.

Terapie byla prováděna dermatologem lokálními kortikosteroidy, ale bohužel bez většího efektu. Progrese skvrn se zatím zastavila a žádné další potíže se neobjevily. Dívka byla přeřazena na lehčí práci. Cítí se nyní lépe. Zůstává ve sledování, ale prognóza úplného uzdravení je nejistá.

# Nadledviny

## UNAVENÝ HUBENÝ SPORTOVEC

D. Neumann, P. Dědek, E. Očenášková

Dětská klinika LF a FN, Hradec Králové [neumann@fnhk.cz](mailto:neumann@fnhk.cz)

Jakub byl odjakživa i přes lehkou mozkovou dysfunkci otcem veden ke sportu. V 15 letech, po cykloturistickém výletu, začal být unavený, postupně výrazně. Od pátého dne zvracel, bolelo ho břicho, údaje o průjmu byly sporné. Neměl teplotu, byl zimomřivý, bledý. Hmotnostně ubyl 4 kg.

K hospitalizaci byl přijat pro UZ podezření na nespecifický střevní zánět, s hmotností 41 kg při 174 cm, bledý, bez pigmentací, s 5% dehydratací, normálním zevním genitálem i známkami dospívání.

Vstupní laboratorní vyšetření prokázalo hyponatrémii 122 mmol/l a kalémii 5,5 mmol/l. Natrémie se na hodnotu 132 mmol/l upravila infúzní léčbou, stav chlapce se zlepšil a cítil se dobře. Hormonální vyšetření se v prvních 4 dnech neprováděla, protože v moči nebyly zvýšené odpady Na<sup>+</sup> a „věci časté jsou časté, věci řídké řídké“. Etiologicky byl stav považován za hyponatrémii při gastroenteritidě.

Po překladi na standardní oddělení se obtíže – snad kromě zvracení – s ukončením infúzní léčby vrátily. Chlapec byl prozedlý, unavený, netečný. Hormonální vyšetření prokázalo kortizol < 28 nmol/l, ACTH 1100 pg/ml (N 20 - 80), aldosteron < 0,03 nmol/l, PRA 6,92 nmol/l/hod. (N < 4,3), fT4 8,01 pmol/l, TSH 43,74 mIU/l. Ostatní hormonální hodnoty byly v referenčních mezích, a to včetně protilátek specifických pro T1 diabetes a gonadálních funkcí.

V doplněných vyšetřeních byly pozitivní protilátky proti tyreoperoxidáze a všem zónám kůry nadledvin. V buněčné imunitě byla zvýšená populace autoimunitních CD19+5+ B-lymfocytů.

Byla zahájena léčba L-thyroxinem, hydrocortisonem a fludrocortisonem. Klinický stav chlapce se zlepšil tak, že v dalších 2 měsících o letních prázdninách podnikl s rodiči výlet do slovenských hor a termálních koupališť. Léčebná doporučení chlapec i rodina respektují.

Závěr: Autoimunitní polyendokrinní (polyglandulární) syndrom 2 – Schmidtův syndrom – prezentujeme jako raritní diagnózu a v uvedené kazuistice stav s nespecifickým začátkem a specifickými diagnostickými a terapeutickými obtížemi.

## NENÍ TO TROCHU MOC NA JEDNO MIMINKO ANEB MAJÍ UVEDENÉ PŘÍZNAKY NĚCO SPOLEČNÉHO?

S. Koloušková<sup>1</sup>, J. Venháčová<sup>2</sup>, D. Zemková<sup>1</sup>, M. Šnajderová<sup>1</sup>, Z. Šumník<sup>1</sup>, J. Lebl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatrická klinika UK - 2.LF a FN Motol, Praha, <sup>2</sup>Dětská klinika LF UP a FN Olomouc

Kristýna se narodila mladým nepříbuzným rodičům. Byla ze druhé gravidity, rizikové pro zkracování hrdla děložního. Porod byl spontánní, záhlavím, v 36.týdnu vážila 2070g, měřila 47 cm, nešlo tedy dítě s IUGR. Poporodní adaptace byla v normě. Zpočátku prospívala, hmotnostní přírůstky mezi 4.-6. týdnem byly až 300 g za týden. Od 1 měsíce věku bylo patrné rozšiřování pigmentových ložisek na kůži stehen šířící se dále na pánev a trup. Nález byl hodnocen jako kongenitální melanocytární nevus. Pro cushingoidní habitus byla odeslána k vyšetření ve 3 měsících věku. Při hospitalizaci vážila 3320 g (-4,9 SD), měřila 49,5 (-4,6 SD) cm,

psychomotorický vývoj byl na úrovni 1 měsíce. Byla prokázána hyperkortizolémie bez zachovaného cirkadiálního rytmu, na sonografii břicha byla patrná hyperplázie pravé nadledviny, vedlejším nálezem byl přestavbový proces intrahepatální bez rozšíření žlučových cest. Dále bylo zjištěno telarché, cysta na pravém ováriu s přítomnou estrogenní stimulací. Výše uvedené příznaky mají společného jmenovatele. Jde o vzácnou formu McCune-Albrightova syndromu. Otázkou krátké budoucnosti zůstává řešení Cushingova syndromu. V současné době existují tři možnosti. Nejraději bychom viděli spontánní remisi, není ale jasné, jak dlouho můžeme čekat. Existuje i možnost konzervativní terapie, bohužel u takto malých dětí jsou velmi omezené zkušenosti. Poslední možností je jednostranná adrenalectomie, které bychom se velmi rádi vyhnuli. Budoucí vývoj je tedy stále otevřenou otázkou.

*Problematika je řešena s podporou VZ MŠMT ČR 0021620819 a VZ MZ ČR 000064203.*

## MICHAELA, KTERÁ NEUNESLA TAŠKU DO ŠKOLY

M. Šmelhausová<sup>1</sup>, J. Souček<sup>2</sup>, Z. Šumník<sup>1</sup>, J. Lebl<sup>1</sup>, S. Koloušková<sup>1</sup>, J. Dissou<sup>1</sup>, M. Šnajderová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatrická klinika FN Motol, Praha, <sup>2</sup>Dětské oddělení nemocnice Karlovy Vary

Dnes je Michaela 14 let. Před třemi lety ji odeslal praktický dětský lékař k ortopedovi pro skoliózu. Ten nechal zhotovit rentgen páteře a doporučil jí cvičení. Po roce Michaela začala bolet záda. Maminka si myslela, že příčinou je skolióza. Rodina mezitím změnila bydliště, v novém místě jiný ortoped diagnózu skoliózy nepotvrdil. Bolesti zad pokračovaly. Michaela trpěla bolestmi při běžné chůzi a neunesla už ani tašku do školy. Na novém rtg snímku páteře byla zjištěna osteoporóza, kterou potvrdilo i vyšetření kostní denzity. Pro pokročilou povšechnou osteoporózu byla přijata k vyšetření na spádové dětské oddělení a následně na naši kliniku. Během hospitalizace byla zjištěna hyperkortizolémie opakovaně přesahující 800 nmol/l s porušeným cirkadiálním rytmem a vysokým odpadem kortisolu v moči. Hladina ACTH byla neměřitelně nízká. CT vyšetření prokázalo patologický útvar pravé nadledviny. CT hypotalamo-hypofyzární oblasti bylo bez patologických změn. V klinickém obraze velmi krátký trup s hypotrofií horních i dolních končetin, relativně krátký a velký hrudník se zvětšeným sagitálním průměrem, typická redistribuce tuku na břicho a zádech, hypertrichoza, hypertenze, výrazné omezení hybnosti páteře a sekundární amenorrhea. Obličej byl překvapivě bez typické cushingoidní facies. Nativní rentgen páteře ukázal závažnou osteoporózu skeletu s mnohočetnými kompresními zlomeninami obratlů hrudní a bederní páteře. Před plánovaným operačním výkonem byly podány dvě dávky bisfosfonátu. Pro hypertenzi byl nasazen enalapril. Operačně byl odstraněn tumor o velikosti 3x3 cm, histologicky hodnocen jako adenom kůry nadledviny. Pooperační období proběhlo bez závažnějších komplikací. Vzhledem k přetrvávající suspresi levé nadledviny bylo nutné nasazení hydrokortizonu v plné substituční dávce. Celkový stav Michaely se po operaci rychle zlepšil, bolesti zad ustoupily, omezení hybnosti zad a deformity obratlů však zůstávají.

Cushingův syndrom je soubor klinických příznaků způsobených protražovaným zvýšením krevních hladin glukokortikoidů. Může být způsoben nadměrným přísunem exogenních kortikoidů, tumorem kůry nadledvin, adenomy hypofýzy nebo u dětí vzácným syndromem ektopické sekrece ACTH.

*Problematika je řešena s podporou VZ MŠMT ČR 0021620819 a VZ MZ ČR 000064203.*

## ÚSKALÍ SCREENINGU KONGENITÁLNÍ ADRENÁLNÍ HYPERPLAZIE

D. Novotná<sup>1</sup>, H. Vinohradská<sup>2</sup>, L. Kozák<sup>3</sup>, B. Tesařová<sup>4</sup>



<sup>1</sup>II. dětská klinika FN Brno, <sup>2</sup>Odd. biochemie FN Brno, <sup>3</sup>Centrum molekulární genetiky IHOK FN Brno, <sup>4</sup>Novorozenecké odd. Baťova nemocnice, Zlín

V listopadu 2006 byl na Moravě zahájen screening CAH a hned v listopadu jsme diagnostikovali CAH u chlapce, u kterého v době screeningu nebylo na toto onemocnění podezření. Jednalo se o donošeného chlapce 3990g/50cm z rizikové gravidity pro hypertenzi a gestační diabetes matky, porozen a propuštěn jako zdravý novorozenec. Ve screeningu měl hraniční hodnoty 17-OHP (tabulka 1).

Tabulka 1. Výsledky screeningu.

screening	17OHP nmol/l	norma	pozitivita
I.	45	<40	>90
II.	70	<35	>90
III.	70	<35	>90

Byl proto pozván k ACTH testu, jehož výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2. Výsledky ACTH testu.

Čas	0	30	60	norma
Kortisol nmol/l	474	531	602	300-600
17 OHP nmol/l	169	331	374	< 9
A-dion ng/ml	3,48	5,2	5,59	0.18-0.52
testosteron nmol/l	3,17	3,35	3,42	2,1-13,9
ACTH pg/ml	235			0-50
PRA ng/ml/h	29			0,5-1,9
Aldosteron nmol/l	1,56			0,83-5,27

Byl substituován hydrokortizonem a následně i mineralokortikoidy s dodávkou solí pro klinickou manifestaci solné poruchy. DNA analýza potvrdila genotyp: P30L/I172 + duplikace v 8. exonu, který koresponduje s těžší formou CAH včetně možné solné poruchy.

Druhý pacient je z rizikové gravidity po IVF, hepatopatie matky, porod spontánní, vybaven jako 1. dvojče, adaptace slušná, ventilační podpora byla nutná 42 hodin, ale screening CAH byl proveden v těžkém septickém stavu, po aplikaci mražené plazmy. Bratr byl asfytický, v době odběru screeningu na respirátoru s plicní hypertenzí, ale stav byl relativně stabilizován. Screening pacient: 17 OHP 318 nmol/l (norma < 80, pozitivní >150).

Bratr měl hladinu 7 nmol/l. Kontrolní odběr po 4 dnech a stabilizaci pacientova stavu ukázal hladinu 17 OHP 13 nmol/l.

Závěr: Z uvedených kasuistik vyplývá, že ani lehce pozitivní hodnoty screeningu CAH u donošených novorozenců nelze podceňovat, ale naopak u nezralých dětí je interpretace výrazně ovlivněna aktuálním zdravotním stavem a častěji se setkáváme s falešně pozitivním nálezem.

## NEJKRÁSNEJŠÍ NEVĚSTA ROKU

D. Zemková, S. Koloušková

Nedávno jsme navštívily v porodnici naši bývalou pacientku, která porodila již druhou zdravou holčičku. Proč taková radost? Milena se narodila v roce 1979. Porodní váha a délka byly 2800g/48 cm. Ihned po narození zaujala pozornost malformace genitálu klasifikovaná jako Prader III. Záhy se přidalo zvracení. Diagnóza kongenitální adrenální hyperplazie se solnou poruchou byla stanovena ve věku 14 dnů. Byla zahájena léčba hydrocortisonem a fludocortisonem. V prvním roce života došlo podobně jako u ostatních léčených pacientů k růstové retardaci, v 1,5 roce měřila 76 cm (-1,6 SD). Po snížení dávek glukokortikoidů se růst urychlil, od 3 do 8 let rostla mezi 10. a 25.P. Laboratorní nálezy i kostní věk, který nebyl urychlen, svědčily pro dobrou kompenzaci. Na růstové křivce přesto vidíme urychlení od 8 let (M2 v normě v 10,9 letech) a nižší zbytkový růst po menarce (13,5 r) než ve zdravé populaci. Finální výška byla 162,9 cm (-0,6 SD) nevýznamně nižší než cílová podle rodičů 165 cm. BMI byl 18,6 (-1,1 SD). Vývoj dělohy a vaječníků byl podle sonografických vyšetření v normě, menstruační cyklus pravidelný. Plastika pochvy byla provedena ve věku 20 let. Pacientka neměla žádné známky virilizace a v roce 2002 zvítězila v soutěži o nejkrásnější nevěstu roku. Spontánně otěhotněla půl roku po vynechání antikoncepce, první holčička měla 2850g/47 cm, nyní porodila další zdravou dívku 3100g/47 cm. Po celé sledované období Milena dostávala nižší dávky léků než většina ostatních pacientek a přesto byla po stránce růstu, fertility i laboratorních nálezů lépe kompenzována. Je homozygot pro mutaci Ile172Asn patřící do skupiny B mírnějších mutací, spojených nejčastěji s prostou virilizující formou. Je však známo, že přítomnost mírné mutace dobrou kompenzací nezaručuje. A tak za hlavní příčinu dobré kompenzace budeme nadále považovat dobrou spolupráci pacientky a její rodiny.

*Problematika je řešena s podporou VZ MZ ČR 000064203.*

## OBTÍŽNÁ KOMPENZACE U DÍVKY S CAH A TRANSVERSOSTOMIÍ A ATAKAMI PRŮJMŮ

J. Kytarová<sup>1</sup>, P. Pokorná<sup>1</sup>, E. Hrabincová<sup>2</sup>, I. Vychodilová<sup>2</sup>, J. Zeman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha, <sup>2</sup>Centrum molekulární biologie a genové terapie FN Brno

Dívka se narodila z 1. rizikového těhotenství zdravých nepříbuzných rodičů ve 34. gestačním týdnu s porodní hmotností 1440 g a délkou 40 cm. Intrauterinní růstová retardace byla zjištěna již prenatálně.

Po narození byla zjištěna malformace zevního genitálu (Prader III). Bylo vysloveno podezření na kongenitální adrenální hyperplazii (CAH). Třetí den života byla provedena laboratorní diagnostika a zahájena substitučně – supresní léčba glukokortikoidy a mineralokortikoidy. Cytogenetické vyšetření ukázalo karyotyp 46,XX. 17-OH-progesteron byl před zahájením léčby 153,2 nmol/l a diagnóza CAH na podkladě deficitu 21-hydroxylázy byla potvrzena na molekulární úrovni (dívka je homozygot pro chymerní gen CYP21P/CYP21/CYP21P/CYP21). Třetí den života se však u dívky objevují i opakované poruchy pasáže gastrointestinálním traktrem a opakované septické stavy enterogenního původu. Irrigografické vyšetření neprokázalo jednoznačnou obstrukci, ale pro trvající obtíže byla na dětské chirurgii indikována transversostomie. V pooperačním průběhu i dále v kojeneckém věku se i při terapii opakovaně rozvinuly ataky solné poruchy obvykle spojené s výraznými ztrátami tekutin stomií až 500 ml /den (Na klesalo až na 119 mmol/l, K stoupalo až na 7,8 mmol/l, PRA maximálně 53,1 ug/l/hod). Dívka opakovaně vyžadovala parenterální terapii a jen obtížně se dařilo dietními opatřeními ztráty tekutin snižovat. Dívka ve věku 7 měsíců (gestační věk 6 měsíců) měří 59 cm, růstové tempo je (- 3,3 SDS korig. věku) a váží 4 030 g (- 1,06 SDS k délce = 15.percentil k délce). Uspokojivou kompenzací vnitřního prostředí lze udržet jen vysokými dávkami glukokortikoidů a stoupajícími dávkami

mineralokortikoidů (Hydrokortison v dávce 12-20 mg/m<sup>2</sup>, Fludrokortison 0,05-0,075 mg/den) a substitucí solemi (NaCl 3-4 g denně). Na doporučení chirurgů vracíme obsah transversostomie do distálního pahýlu, ale současně i s chirurgy diskutujeme možnost uzavření transversostomie.

*Podpořeno projektem IGA MZNR/9374-3.*

## JSOU NAŠE ANAMNÉZY DOKONALÉ ?

I. Plášilová<sup>1</sup>, B. Kalvachová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endokrinologická ambulance, Pardubice, <sup>2</sup> Endokrinologický ústav, Praha

Na endokrinologické vyšetření přichází Bára v doprovodu otce ve 4,5 letech pro půl roku trvající pubické ochlupení s postupnou progresí. Rodinná anamnéza bezvýznamná, narodila se v termínu, závažněji nestonala a nebyla hospitalizována.

Při vyšetření je patrné pubické ochlupení (P2, A1, M1) a nápadná peniformní klitoris. Kostní věk je urychlen o 2,5 roku, růstová rychlost je v posledních 2 letech nad 99. percentilem. Podezření na blok steroidogeneze potvrzují provedená vyšetření (Tab. 1), hladiny Na, K, PRA a aldosteronu jsou v normě.

Tabulka č.1

laboratorní vyšetření	pacient	fyzilog.hodnota
kortizol	168 nmol/l	250 nmol/l
17 - hydroxyprogesteron	105,42 nmol/l	do 2,9 nmol/l
testosteron	4,14 nmol/l	do 0,6 nmol/l
androstendion	11,79 nmol/l	do 5,8 nmol/l
17-hydroxypregenenolon	30,3 nmol/l	do 7,4 nmol/l
ACTH	130 pg/ml	do 70 pg/ml

K zajímavému obratu dochází v okamžiku, kdy je Bára odeslána na gynekologické vyšetření. Poprvé se setkáváme s matkou, která si vyšetření dcery nepřeje. Je obtížné dozvědět se pravé důvody matčina postoje, ale po mírném psychologickém nátlaku se dozvídáme, že pro stejný problém byla i ona v dětství léčena a vyšetřována (EÚ) a podstoupila gynekologické vyšetření, což pro ni byl traumatizující zážitek. Zcela náhodně zjišťujeme, že Bára byla ve dvou letech hospitalizována pro rychle vzniklou závažnou hyponatremickou dehydrataci. Již v té době bylo doručeno endokrinologické vyšetření, na které se nedostavili.

Zahájili jsme supresně-substituční terapii hydrokortizonem a očekáváme, že genetické vyšetření potvrdí prostou virilizující formu vrozené adrenální hyperplázie při deficitu 21-hydroxylázy.

Matka pacientky projevy adrenarché praecox od 6. roku věku, v 9 letech ACTH test prokázal deficit 21- hydroxylázy - prostou formu vrozené adrenální hyperplázie. V 15 letech hydrokortizon vyměněn za dexametazon, později přidán CPAát prvních 10 dní cyklu. V 19 letech na přání partnera pacientka přerušuje supresně-substituční terapii. Po půl roce překvapivě androgenní spektrum zcela v normě, doporučení v léčbě pokračovat pozbývá argumentační podklad, naše kontakty se přerušují. Po jedenácti letech jsme zvědaví na její aktuální ukazatele steroidogeneze, představa pozdního enzymového vyvrání je pouze hypotetická.

## PŘÍBĚH MALÉ HANIČKY

J. Klabočová

Nemocnice U Sv.Jiří, Plzeň

Hanička se narodila v roce 1997 v 30. týdnu rizikové gravidity. Vážila 740g a měřila 36cm. Po porodu byla přes 2 měsíce hospitalizována na novorozenecké JIP.

Má DMO, do 5 let nechodila. Byla rehabilitována a v 5 letech prodělala operaci Achillových šlach s následnou sádrovou fixací. Po sněti sádry matka pozorovala zvýšené ochlupení DK a pár tmavých chloupků na genitálu.

Do naší ordinace přichází v 6 letech o berlích drobná holčička s hmotností 15 kg a výškou 104cm, její růstová křivka je hluboko pod 3.percentilem. Vyšetření prokázalo lehce zvýšenou hladinu 17 OHP, normální gonadotropiny, biochemismus v normě, kostní věk odpovídal věku kalendářnímu. USG vyšetření nadledvin a malé pánve bylo v normě. Matka (zdravotní sestra) se obávala Synactenového testu. Tak jsme Haničku dále jen sledovali. Během dalších 10 měsíců došlo k urychlení růstu, za tu dobu vyrostla Hanička o 10 cm, došlo k urychlení kostního zrání o 2 roky. Klinicky se adrenarché zvýraznila, má i ojedinělé chloupky v axilách. Lab. prokázána bazální hladina 17 OHP postupně se zvyšující od 18,4 nmol/l, za měsíc 37,7 nmol/l a následně 51,7 nmol/l. Ostatní androgeny zvýšeny mírně. Provedené CT nadledvin bylo normální. Zahájena terapie hydrokortizonem s dobrou tolerancí, došlo k zlepšení stavu výživy, růstové tempo bylo přiměřené. Po 3 měsících kortikoidní léčby se při kontrolách objevuje zvýšená hladina kalie s maximem 5,8 mmol/l, bez hyponatrémie. Protože jde o dítě těžce postižené a matka je velmi úzkostná, tak jsme další vyšetření neprováděli. Přidali jsme Fludrocortison, postupně se hladina draslíku upravila a dítě vypadá výborně. TK je trvale normální. Hladina 17 OHP se po nasazení hydrokortisonu vrátila k normě.

Hanička chodí nyní do 1.třídy, kterou zvládá s asistencí. Její hmotnost je 26 kg výška 122 cm.

Z průběhu onemocnění a terapeutického efektu usuzujeme na neklasickou formu CAH – deficit 21 hydroxylázy se solnou poruchou u původně těžce nezralého dítěte.

## PŘÍBĚH ANET, KTERÁ NECHTĚLA PŘESTAT SPORTOVAT

B. Obermannová<sup>1</sup>, O. Hníková<sup>2</sup>, F. Votava<sup>2</sup>, J. Lebl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha, <sup>2</sup>Klinika dětí a dorostu 3. LF UK a FNKV, Praha

Anet se narodila z fyziologického těhotenství nepřibuzným zdravým rodičům. Měla porodní hmotnost 3100 gramů a délku 50 cm, zjištěna virilizace genitálu Prader IV, karyotyp 46 XX. Na základě těchto nálezů a laboratorních nálezů hyperkalémie a hyponatrémie byla stanovena diagnóza kongenitální adrenální hyperplázie (CAH), forma se solnou poruchou. Ještě v novorozeneckém věku byla nasazena léčba Hydrocortisonem, Fludrocortisonem a kuchyňskou solí. Genetické vyšetření prokázalo homozygotní delecí genu *CYP21*, vedoucí k absolutnímu deficitu enzymu 21-beta-hydroxylázy.

Anet byla nejprve léčena ve Francii, kde jí byla v prvním roce provedena feminizační plastika genitálu. Když byla tříletá, rodina se přestěhovala zpátky do Čech. Anet od útlého dětství aktivně sportovala. Nejprve byla substituována Hydrocortisonem a Fludrocortisonem v doporučeném dávkování. Vzhledem k neadekvátní fyzické zátěži, kterou každodenně podstupovala, měla při ambulantních kontrolách vysoké hladiny 17-OHP. Proto jí byla navyšována dávka Hydrocortisonu. Dívka byla poprvé hospitalizována ve věku 16 let pro bolesti břicha, únavu a stenokardie, které nastaly po sportovním soustředění, kde si opět navyšovala dávku Hydrocortisonu. Při přijetí vážila 54 kg, měřila 148 cm (pod 3. percentilem), BMI bylo 25 kg/m<sup>2</sup>

(95. percentil), habitus byl cushingoidní. Nejednalo se o akutní adrenální krizi. Během hospitalizace jsme zjistili řadu problémů vycházejících z dlouhodobého svévolného navyšování substitučních dávek Hydrocortisonu: Systolicko-diastolickou hypertenzi, hypertenzní retinopatii na očním pozadí, primární amenorheu s prepubertálním typem dělohy a malou velikostí ovárií při hypogonadotropním hypogonadismu, při vývoji puberty M3/P2 a progresivní růstovou retardací. Anet rostla do devíti let věku v pásmu kolem 50. percentilu, poté v grafu klesala a od dvanácti let roste pod třetím percentilem. Kostní věk ve věku 16 let byl opožděn o 2,5 roku.

Během hospitalizace jsme optimalizovali substituční léčbu. Anet byla reedukována, doporučili jsme jí navyšovat dávky pouze při závažných stresových situacích a omezit sportovní aktivity. Byla poučena, že sportovat do fyzického vyčerpání je při CAH nevhodné.

*Problematika je řešena s podporou VZ MŠMT ČR 0021620814.*

## Gonády

### CO SE MŮŽE SKRÝVAT POD DIAGNÓZOU INFEKCE MOČOVÝCH CEST

L. Lisá

Endokrinologický ústav, Praha

Je popsán 4letý chlapec, vyšetřovaný pro infekci dolních močových cest. Je z 1. normálně probíhajícího těhotenství. Po narození byla zjištěna penilní hypospadie. Pro opakované infekty horních dýchacích cest a recidivující infekce močových cest nebyla tato porucha v té době upravena. Močení bez problémů. Skrotum jen naznačeně rozštěpeno, vlevo hmatná gonáda. U chlapce byla naslepo nasondována uretra a vyslovena pochybnost, zda jde o rozšířenou uretru či vaginu. Následovalo vyšetření genetické, hormonální, auxologické a psychologické. Při genetickém vyšetření zjištěn karyotyp 45X/46XY (55:45), hormonální vyšetření (T, DHT, A, GT, SHBG) v hodnotách odpovídajících věku dítěte. Při sonografickém vyšetření břišní dutiny popsána děloha. Výškově chlapec odpovídá 7. percentilu české populace. Po rozmluvě s rodiče provedena revize, vpravo nalezeny v břišní dutině v rudimentální gonádě nepravidelné kanálky mesonefritického původu, v některých částech charakteru tuby. V levé gonádě byly kanálky vystlané nezralými Sertoliho buňkami, byly přítomny spermatogonie. V oblasti ductus deferens nepravidelné meso- a paramesonefritické kanálky. Obě gonády byly odstraněny. U chlapce došlo ke změně matrikálního pohlaví. V pubertě pacientka léčena substitučně ženskými pohlavními hormony. V dospělosti měří 160 cm, má pseudomestruaci, děloha se vyvinula do adultního typu, má ženské sekundární pohlavní znaky, pracuje jako zdravotní sestra. Má heterosexuální vztah. Diagnóza: smíšená gonadální dysgeneze (MGD).

### PRIMÁRNÍ AMENOREA U 18LETÉ DÍVKY

H. Geržová<sup>1</sup>, E. Šilhánová<sup>2</sup>, R. Čuřík<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Porodnicko gynekologická klinika FN Ostrava, <sup>2</sup> Oddělení lékařské genetiky FN Ostrava, <sup>3</sup>Ústav patologie FN Ostrava

Osmnáctiletá Katka byla odeslána obvodním gynekologem s diagnózou „*amenorea primaria*“. Na genetickém oddělení jiného zdravotnického zařízení byl proveden karyotyp 46,XY. Závěr zněl „*syndrom testikulární feminizace*“ s nefunkčními testes, chybějícím ochlupením, s aplázií dělohy a pochvy. Bylo jí sděleno, že nikdy nebude menstruat a nebude mít děti, protože nemá dělohu

a postižená varlata je nutno operačně odstranit. Při gynekologickém vyšetření jsme zjistili diskrepanci klinického nálezu s genetickým vyšetřením, se kterým byla odeslána k operaci.

Katka měří 160 cm, váží 55 kg, má ochlupení ženského typu. Prsy má malé, spíše tukové, prsní žláza spoře vyvinutá. Anamnesticky bez pozoruhodností, pohlavní styk udává Katka pravidelný a zcela bez problémů. Gynekologickým vyšetřením zjišťujeme normálně utvářená zevní rodidla, deflorátní hymen pochvu dostatečné délky, je přítomen zřetelný čípek děložní a palpačně jednoznačně verifikujeme dělohu pubertálního typu, gonády jsou drobné, protáhlé, uložené více laterálně. Ultrazvukové vyšetření potvrzuje přítomnost dělohy a protáhlých gonád oboustranně s jemně zrnitou strukturou, která neodpovídá obrazu ovarii. Má vysoké hladiny gonadotropinů FSH 146,3 IU/l, LH 68,6 IU/l, nízký estradiol 0,015 a normální hladinu testosteronu 1,73 nmol/l. Vzhledem k diskrepanci nálezu vyšetřujeme znovu karyotyp z periferní krve, který potvrzuje čistou linii 46,XY. Stanovujeme pracovní diagnózu „*Dysgenesis gonadalis 46XY, (Swyer syndrom susp.)*“.

Provádíme indikovanou gonadektomií laparoskopickou technikou, verifikujeme uterus pubertálního typu, tuby jsou přítomné, gonády jsou oboustranně změněné ve vazivové bělavé pruhy. Děloha je ponechána in situ. Histopatologické vyšetření prokazuje oboustranně struktury *incipientního gonadoblastomu*. Pooperační průběh je bez komplikací. Následuje estrogengestagenní substituce k indukci puberty, vývoji uteru a navození menstračního krvácení. Nyní Katka pravidelně menstruuje a vývoj uteru i prsů probíhá příznivě.

Diagnózu „*syndrom testikulární feminizace*“ jsme u Katky revidovali a potvrdili definitivní diagnózu Swyerova syndromu včetně možné budoucí reprodukční funkce s darovaným oocytém.

## CO JE PŘÍČINOU HIRSUTISMU A PRIMÁRNÍ AMENOROE U 14LETÉ LUCIE?

M. Šnajderová<sup>1</sup>, M. Kubelková<sup>2</sup>, L. Teslík<sup>3</sup>, D. Zemková<sup>1</sup>, M. Pechová<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Pediatrická klinika, UK-2.LF a FN Motol, Praha, <sup>2</sup>Dětské oddělení, Klaudiánova nemocnice, Mladá Boleslav, <sup>3</sup>Gynekologicko-porodnická klinika a <sup>4</sup>Ústav klinické biochemie a patobiochemie, UK 2.LF a FN Motol, Praha

Popis případu: Lucie přišla k vyšetření ve věku 14,3 r. pro hirsutismus. Dosud závažně nestonala, obtíže neuvádí. Její matka měla „problém otěhotnět“, jinak je rodina bez zátěže. Sonografie nadledvin neprokázala patologické odchylky, pohlavní vývoj podle Tannera: M4, P5 mužský typ, virilizace zevního genitálu není patrná, menarche 0, FG score 13, výška střední 157,4 cm (v souladu s rodiči), hmotnost 72 kg, BMI 29 kg/m<sup>2</sup>.

Vyšetření: *sérové hladiny hormonů* (ranní odběr): FSH 4,5 IU/l, LH 4,0 IU/l, prolaktin 7,0 µg/l, T 1,8 nmol/l, DHT 0,6 nmol/l, DHEA 36,8 nmol/l, estradiol 201 pmol/l, progesteron 3,2 nmol/l, kortizol 349 nmol/l, 17-OHP 1,5 nmol/l, A-dion 7,1 nmol/l, SHBG 14,7 nmol/l, index volného T výpočtem 12, ACTH 26,6 ng/l. ACTH stimulační test neprokázal blok a drenální steroidogeneze. Porucha lipidového spektra neprokázána, HbA1c 3,7%, iontogram v normě, C-peptid 2099 pmol/l. *Karyotyp* 46, XX. *Gynekologické vyšetření a sonografie*: nezobrazena děloha ani ovaria. Pochvu se nepodařilo nasondovat. *CT*: nalezen pruhovitý rudiment délky 30 mm bez lumen, ovaria v malé pánvi nediferencována.

Diagnostická rozvaha: Lze amenoroe u Lucie ve věku 14,3 r pokládat ještě za fyziologický stav ?

Lze v jejím případě uvažovat o poruše vývoje Müllerových vývodů ? Jak si vysvětlit „chybění ovarii“ při zobrazovacím vyšetření u dívky s normálním vývojem prsů a normálními sérovými hladinami FSH, LH a E2 a ženským karyotypem ? Co je příčinou hirsutismu ? Je Lucie dívka ?

**Závěr: Co je příčinou obtíží u Lucie ? Jak by mělo probíhat další vyšetření ? Lze hormonální léčbou zlepšit vývoj dělohy ? Lze léčebně ovlivnit hirsutismus ?**

## **BOLESTI BŘICHA A GALAKTORHEA**

**O. Magnová<sup>1</sup>, V. Bajčiová<sup>2</sup>, N. Filová<sup>3</sup>**

**<sup>1</sup>Dětská interní klinika LF a FN Brno, <sup>2</sup>Klinika dětské onkologie LF a FN Brno, <sup>3</sup>Dětské oddělení Městská nemocnice Ostrava**

13letá dívka byla přijata na dětské oddělení spádové nemocnice k vyšetření pro rok trvající bolesti břicha. Již vstupní ultrazvukové vyšetření odhalilo závažnou patologii – expanzivní útvar průměru 8 cm v oblasti pravého ovaria.

Podrobná anamnéza zjistila asi rok trvající sekreci z prsou a genitálu. V době prvního vyšetření byla dívka eutrofická, pubertální, M4 PH2 dle Tannera.

Diagnosa tumorosního postižení ovaria byla tedy zcela zjevná. Nádory ovarií mohou vycházet ze tří buněčných řad – buněk germinálních, stromálních a epiteliálních, mohou být hormonálně aktivní, ne vždy se však jejich endokrinní aktivita projevuje klinicky a mohou být svojí povahou jak maligní, tak benigní. Zásadní v jejich léčebném postupu je chirurgická resekce s maximálním ohledem na zachování reprodukčních funkcí. V případě malignity následuje chemoterapie s intenzitou dle rozsahu postižení. U naší pacientky nebyly tumor markery svědčící pro malignitu (AFP, HCG, Ca 19.9, CA 125) zvýšeny.

Galaktorhea je neadekvátní sekrece mléku podobné látky z bradavek. Nejčastější příčinou galaktorhey je hyperprolaktinémie. U naší pacientky jsem zjistili hladiny estradiolu a progesteronu mnohonásobně vyšší přesahující hladiny u těhotných žen a suprimované hladiny gonadotropinů. Nález byl spojen s významnou hyperprolaktinemií a lehce zvýšenými hladinami androgenů. Po vyloučení prolaktinomu jsme stav uzavřeli jako feminizující tumor ovaria vedoucí k hyperprolaktinémii, který se objevil v průběhu očekávané spontánní puberty.

Nádor byl kompletně extirpován, histologicky hodnocen jako tumor ze stromálních buněk se steroidní aktivitou, nevykazoval známky malignity. Po operaci se objevilo pseudomenstruační krvácení a následně do 6 měsíců nastoupil pravidelný menstruační cyklus.

I přes podávání kabergolinu a normalizaci hladiny prolaktinu galaktorhea přetrvávala ještě několik měsíců.

## **ATYREÓZA - SOUČÁST KLINICKÝCH PROJEVŮ CHROMOZOMÁLNÍ ABERACE NEBO NÁHODNÁ KOINCIDENCE ?**

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

**<sup>1</sup>Endokrinologická ambulance v Olomouci, <sup>2</sup>Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny FN a UP Olomouc**

Filip se narodil zdravým rodičům, v termínu, záhlavím (3500g/52cm), kříšen nebyl, ikterus neměl. Hůře prospíval, byl apatický, špatně sál. Měl opožděný PMV s hypotonií, byl bledý, měl hrubý hlas, umbilikální hernii a hepatomegalii. Ve věku 5 měsíců mu byla stanovena diagnóza kongenitální hypotyreózy (TSH 140,7 mUI/l a TT4 6,5 nm/l) (narodil se v období před celoplošným SKH). Štítná žláza nebyla zobrazovacím vyšetřením nalezena. Zahájena léčba L-tyroxinem a hydrokortizonem. V průběhu substituční léčby byl upraven rychleji vývoj somatický, než vývoj psychomotorický. Byl opožděn vývoj řeči, měl dyslalii a spastickou balbuties. Psychologické vyšetření potvrdilo mentální kapacitu v oblasti vyššího průměru (IQ 102), ale

neverbální (kognitivní) složka byla na dolní hranici (IQ 88). Prospěch měl dobrý, až na problémy s matematikou. V 15 letech zjištěna těžká nedoslýchavost smíšeného typu s převahou percepční poruchy, nosí sluchadla. Vyšetření CT pyramid a zadní jámy lební jsou bez patologie.

Ve 21 letech zjištěna u Filipa hypoplastická testes (dle USG pravé 18 mm a levé 23 mm v podélné ose), vysoké hladiny gonadotropinů (FSH 49,44 mIU/ml, LH 20,51 mIU/ml), PRL 10,26 ng/ml, testosteron 9,84 nmol/l. Filip byl astenický (195 cm/80 kg) s delším dolním segmentem, sekundární pohlavní znaky A 4/5, Pu 3/5, G 3/5 dle Tannera, lehká gynekomastie (M2). Vyšetření karyotypu potvrdilo Klinefelterův syndrom (47,XXY). Substituce androgeny (která bude spolu s L-thyroxinem celoživotní) vedla k normalizaci hladiny testosteronu. Vzhledem k osteopenii prokázané DEXA vyšetřením podáváno kalcium. Absolvoval střední školu s maturitou, nyní pracuje jako skladník. Léky užívá svědomitě.

Incidence Klinefelterova syndromu je 1,2:1000 narozených chlapců. Podobně jako u jiných chromosomálních aneuploidii je u něj častější výskyt autoimunitní tyreoiditis. Atyreóza je tedy s největší pravděpodobností pouhou náhodnou koincidencí.

## OBTÍŽNÉ DOSPÍVÁNÍ ANEB KLOPOTNÁ CESTA K DIAGNÓZE

J. Zimová

Dětská endokrinologická ambulance MěN v Litoměřicích

Popsány kazuistiky chlapců s některými odlišnými klinickými projevy, ale stejnou diagnózou.

1. Jirka (22letý) je sociálně slabého prostředí. V 5 letech orchidopexie pro klouzavé varle vpravo. Lehká retardace puberty, neurastenické potíže, poruchy chování. V 18 letech prodělal epididimitidu, po odléčení zjištěna atrofie varlat. Váží 65 kg, měří 175 cm, má méně vyvinuté svalstvo, mírně širší pánev, jemné rysy obličeje, výše posazený hlas, je bezvousý. Má mírnou gynekomastii, pubické ochlupení s rovnou hranicí. Obě testes malá, hypotonická, objem 5-6 ml. Laboratorní hodnoty – normální testosteron, LH a FSH vysoké, PRL norm.

2. Jaroslav (16,5 letý) byl poslán pro nízké TSH zjištěné při hospitalizaci v 15 letech. Je po operaci oboustranného kryptorchismu ve 3 letech. Absolvoval zvláštní školu, nyní zkouší už třetí učební obor, má kázeňské potíže i v integraci mezi vrstevníky. Váží 69,5 kg a měří 179 cm. Kromě lehké psychické retardace má i retardaci puberty, s hypotrofií varlat (6 ml) a gynekomastií více vlevo, kde žlázatá tkáň 3-4 cm. Tvář má bezvousou s akné. Z laboratorních vyšetření norm. TSH, vysoké LH, FSH, nízký testosteron.

3. Pavel (13letý) byl sledován od 6 let pro prostou strumu a mírnou nadváhu. Je vysoký a stále rychle roste, nyní měří 178 cm a váží 65 kg, má štíhlé končetiny, tukovou vrstvu kolem pasu, útlejší ramena a jemnou pleť. Je sledován i pro poruchu imunitního systému, mírné deformity holení a svalovou slabost. Při vyšetření vedle nevýznamné strumy zjištěn hypogenitalismus s objemem testes kolem 4 ml, který byl důvodem k dalšímu vyšetření. Nízké hodnoty FSH, LH, testosteronu a stále typičtější fenotypické znaky vedly stejně jako u dvou předchozích chlapců ke genetickému vyšetření.

U všech tří je diagnóza stejná – Klinefelterův syndrom.

Literatura uvádí jeho frekvenci 1:450-1000 živě narozených chlapců. Často je rozpoznán až v dospělém věku při potížích v partnerských vztazích a infertilitě postižených mužů. V klinickém obrazu je vždy atrofie varlat s oligospermii až azoospermii, ostatní fenotypické znaky mohou být vyznačeny s různou intenzitou. Léčba není kauzální, jen substituční testosteronem.