

## DNY DĚTSKÉ ENDOKRINOLOGIE 2009 (10. setkání Pracovní skupiny dětské endokrinologie ČPS)

Hradec Králové, 13.–14. března 2009

Pořadatelé:

Pracovní skupina pro dětskou endokrinologii České pediatrické společnosti ČLS JEP  
Dětská klinika Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Pracovní dny dětské endokrinologie se uskutečnily po čtyřech letech opět v Hradci Králové, tentokrát přímo v historické budově Nového Adalbertina. Jejich pořadatelem byl opět MUDr. David Neumann, PhD, se kterým spolupracovala MUDr. Ivana Plášilová.

Zahájení dnů mělo neobvykle důstojný rámeček. Promluvili a přítomné pozdravili děkan LF UK v Hradci Králové prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., ředitel FN v Hradci Králové doc. MUDr. Leoš Heger, CSc., a přednosta Dětské kliniky LF a FN prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.

Letošní jubilejní Dny dětské endokrinologie byly mimořádné z několika hledisek. Poprvé se jich aktivně zúčastnil zahraniční host (pokud nepočítáme časté návštěvy našich milých kolegů ze Slovenska) – dr. Jones z Glasgowu, kde dr. Neumann v roce 2008 absolvoval svoji klinickou stáž Evropské společnosti dětské endokrinologie. Ozdobou Dnů dětské endokrinologie tentokrát byly nejen přednášky laureátek ceny o nejlepší publikaci, ale zejména přednášky našich tří významných předků a učitelů – doc. Aloise Kopeckého, prof. Olgy Hníkové a prof. Lidky Lisé. A konečně – sobotní části odborného programu se zúčastnili také praktičtí lékaři pro děti a dorost z Hradeckého a Pardubického kraje, pro které byly kazuistiky z dětské endokrinologie vítaným zpestřením jejich postgraduálního vzdělávání a podnětem pro další spolupráci s dětskými endokrinology. Příští setkání v roce 2010 bude hostit prim. MUDr. Jaroslav Škvor, CSc., a uskuteční se v Ústeckém kraji. Prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.

### **PŘEHLED SDĚLENÍ A ABSTRAKTA**

#### **PŘEDNÁŠKY Z HISTORIE DĚTSKÉ ENDOKRINOLOGIE V ČESKÝCH ZEMÍCH**

##### **HISTORIE LÉČBY LIDSKÝM RŮSTOVÝM HORMONEM U NÁS**

*doc. MUDr. Alois Kopecký, CSc.*

##### **POČÁTKY DĚTSKÉ ENDOKRINOLOGIE V ČESKU - PROF. ČÍŽKOVÁ-PÍSAŘOVICOVÁ**

*prof. MUDr. Olga Hníková, CSc.*

##### **HISTORICKÝ POHLED NA URČOVÁNÍ POHLAVÍ**

prof. MUDr. Lidka Lisá, DrSc.

## **PŘEDNÁŠKY LAUREÁTEK CENY PRACOVNÍ SKUPINY DĚTSKÉ ENDOKRINOLOGIE ČPS O NEJLEPŠÍ PUBLIKACI ČESKÉHO AUTORA V ČASOPISU S FAKTOREM IMPAKTU V ROCE 2008**

Kategorie do 35 let věku:

**AUTOSOMAL INHERITANCE OF DIABETES IN TWO FAMILIES CHARACTERIZED BY OBESITY AND A NOVEL H241Q MUTATION IN *NEUROD1***

*Gonsorčíková L., Průhová Š., Cinek O., Ek J., Pelikánová T., Jorgensen T., Eiberg H., Pedersen O., Hansen T., Lebl J.*

*Pediatric Diabetes*, 2008, 9 (Part II), 367-372

Faktor impaktu 2,314

Kategorie bez rozdílu věku:

**UNUSUALLY SEVERE PHENOTYPE OF NEONATAL PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM DUE TO A HETEROZYGOUS INACTIVATING MUTATION IN THE *CASR* GENE**

*Obermannová B., Banghová K., Šumník Z., Dvořáková H.M., Betka J., Fencl F., Koloušková S., Cinek O., Lebl J.*

*European Journal of Pediatrics*, 2008, published ahead of print DOI 10.1007/s00431-008-0794-y

Faktor impaktu 1,277

## **NADLEDVINY**

**NEOBVYKLÁ PŘÍČINA NEPROSPÍVÁNÍ U DVOUMĚSÍČNÍHO KOJENCE**

*Fencl F.<sup>1</sup>, Banghová K.<sup>1</sup>, Bláhová K.<sup>1</sup>, Vejvalková Š.<sup>2</sup>, Koloušková S.<sup>1</sup>, Lebl J.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Pediatrická klinika UK - 2. LF a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 - Motol*

<sup>2</sup> *Ústav biologie a lékařské genetiky UK - 2. LF a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 - Motol*

Dvoutměsíční chlapec s bezvýznamnou rodinnou a perinatální anamnézou byl doporučen k vyšetření pro neprospívání, dystrofii, zvracení a hypotonii. Ve 2 měsících věku měl stejnou hmotnost jako při propuštění z porodnice. Při přijetí k hospitalizaci byla zjištěna těžká hyponatrémie (120 mmol/l) a hyperkalémie (7,0 mmol/l). Zahájili jsme parenterální korekci iontogramu a vyloučili kongenitální adrenální hyperplázii (CAH) způsobenou deficitem 21-hydroxylázy - hodnoty 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteronu byly opakovaně normální. Při dalším vyšetřování byly zjištěny vysoké hodnoty svalových enzymů (CK 37,72  $\mu$ kat/l, CK-MB 99  $\mu$ g/l), myoglobinu (212  $\mu$ g/l), izolovaná hypertriglyceridémie (8,67 mmol/l) a vysoké hodnoty glycerolu v plazmě a moči. Na základě této kombinace příznaků bylo vysloveno podezření na diagnózu mikrodelečního syndromu Xp21 (Xp21 contiguous gene deletion syndrome). Uvedená mikrodelece postihuje sousedící geny *DAX1* (zodpovědný za kongenitální adrenální hypoplázii - AHC), *DMD* (Duchennova svalová dystrofie) a *GK* (deficit glycerolkinázy) na krátkém raménku X chromozomu. Patologický výsledek ACTH testu (sérový kortizol 125 nmol/l za 60 minut

po podání 0,75 mg Synacthenu®) potvrdil diagnózu AHC. Proto jsme zahájili substituční terapii mineralokortikoidy a glukokortikoidy, která vedla k úpravě iontogramu. Genetické vyšetření následně prokázalo deleci celého *DMD* genu, delece sousedních *DAX1* a *GK* genů je vzhledem ke klinickému obrazu velmi pravděpodobná (vyšetření těchto genů stále probíhá). V současnosti je pacient na substituční terapii kortikoidy, iontogram je v normě, hmotnostně prospívá, rehabilituje. Dlouhodobá prognóza pacienta je však nepříznivá, limitující je především delece celého *DMD* genu.

*Podpořeno VZ MSM 0021620814*

## TESTICULAR ADRENAL REST TUMORS A PRÁZDNÉ TURECKÉ SEDLO U PACIENTA S KONGENITÁLNÍ ADRENÁLNÍ HYPERPLÁZIÍ

*Klabochová J.<sup>1</sup>, Hána V.<sup>2</sup>*

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

<sup>2</sup>*3. interní klinika VFN a I. LF UK, Praha*

Nyní 24letý pacient je léčen od novorozeneckého věku pro kongenitální adrenální hyperplázií (CAH) se solnou poruchou při deficitu 21-hydroxylázy. V dětství rostl trvale na 50. percentilu, kostní věk byl mírně urychlen a růst ukončil v 16 letech s výškou 170 cm. Je obézní, BMI 32 kg/m<sup>2</sup>.

Po ukončení růstu byl pacient krátce léčen Dexametazonem, ale pro špatnou toleranci, nárůst hmotnosti a rozvoj strií byla opět zavedena terapie Hydrocortisonem. Fludrocortison byl ponechán po celou dobu léčby. Hladiny 17-hydroxyprogesteronu (17-OHP) byly při substituci trvale zvýšené, ale vzhledem k dobrému klinickému stavu jsme dávku kortikoidů nezvyšovali. Od roku 2002 byl léčen pro periferní hypotyreózu (TSH 6,5 mIU/l, fT4 8,1 pmol/l). Sonograficky nebyly ve štítné žláze známky zánětu, objem byl normální, protilátky nebyly zvýšené. Ultrazvuk nadledvin byl oboustranně v normě, ledviny pak bez patologického nálezu. V té době užíval pacient Hydrocortison ve zvýšených dávkách 20-10-12,5 mg, Fludrocortison 0,05 mg, Euthyrox 50 µg denně. Pacient byl bez problémů, vystudoval střední školu, v zaměstnání byl spokojený.

V roce 2007 pro menší hrbolatá testes provedeno ultrazvukové vyšetření. Nadledviny byly bez prokázaných patologických změn, na varlatech byly oboustranně špatně ohraničené nehomogenní oblasti, vpravo 7,9 ml, vlevo 8,6 ml, skvrnitě s minimální vaskularizací vycházející z obou hilů, kde byly i susp. fibrotické změny. Tumorosní markery byly negativní. Hladina testosteronu byla v té době 19,5 nmol/l, hladina FSH 0,1 IU/l, LH 0,0 IU/l a 17-OHP 91 nmol/l. Spermioqram prokázal azoospermii. CT břicha a malé pánve bylo normální. Při ambulantních kontrolách však došlo k postupnému poklesu hladiny testosteronu z hodnot 20 na hodnotu 7,1 nmol/l (N 10-28) a trvala suprese gonadotropinů. 17-OHP byl v té době 140 nmol/l. Byla zvažována dg. centrálního hypogonadismu. LH-RH test jsme neprováděli (hodnocení při základním onemocnění CAH a vysokých nadledvinných androgenech by bylo problematické). Indikovali jsme MRI mozku s překvapivým nálezem empty sella syndromu. Dalším vyšetřením byla však prokázána normální funkce hypofýzy.

Nález na varlatech (bez bioptického ověření) je v.s. pseudotumor "adrenal rest tumors" (TART). Byla upravena léčba. I přes původně špatnou toleranci byl nasazen znovu Dexametazon, nyní v dávce 0,5 mg podávaný na noc, dále Hydrocortison 5-5-2,5 mg, Fludrocortison 0,15 mg ráno. Při poslední laboratorní kontrole v říjnu 2008 byl testosteron 10,73 nmol/l, LH 4,43 IU/L, FSH 13,0 IU/l a 17OHP 22,8 nmol/l. ACTH 84,8 ng/l (N 10-60). Nález

ukazují na postupnou restituci gonadotropní osy po dosažení suprese adrenokortikální nadprodukce androgenů. Kontrolní spermioqram zatím nemáme k dispozici.

V našem souboru pacientů je případ tohoto pacienta raritní. Chceme poukázat na nutnost dobré kompenzace pacientů s CAH nejen v dětském věku, ale i v dospělosti a potřebu předávat pacienty s CAH do péče endokrinologů dospělého věku.

## HYPERTENZE JAKO PROJEV ENDOKRINNÍ CHOROBY

*Kytnarová J., Urbanová Z., Sulek Š., Zeman J*

*Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze*

Chlapec se narodil v termínu z druhého fyziologického těhotenství zdravých nepříbuzných rodičů s porodní hmotností 4250 g a délkou 54 cm. Sestra chlapce prodělala v novorozeneckém věku operaci atrézie jícnu a v současné době je léčena pro autoimunitní zánět štítné žlázy. Chlapec vážněji nestonal, i v době diagnózy se cítil zcela zdravý a hrál závodně fotbal. V 11 letech byly praktickým lékařem opakovaně zachyceny vyšší hodnoty krevního tlaku, proto byl odeslán k vyšetření do kardiologické poradny. V době prvního vyšetření měřil 147 cm (-0,07 SDS), jeho růstové tempo odpovídalo věku, hmotnost byla 39 kg a BMI 18 kg/m<sup>2</sup> (+0,12 SDS). 24hodinovým monitorováním krevního tlaku byla potvrzena zejména diastolická hypertenze (průměrný TK ve dne 129/97 Torr, v noci 116/77 Torr, za 24 hodin 124/89 Torr). V laboratorních nálezech byla opakovaně zachycena hypokalémie (2,7.. 3,1 mmol/l). Sonografickým vyšetřením byl zjištěn kulovitý izoechogenní útvar levé nadledviny průměru 13 mm, který byl potvrzen i CT vyšetřením. Bylo vysloveno podezření na endokrinně aktivní tumor nadledviny. Klinický nález ani hodnoty odpadu kortisolu do moče za 24 hodin (122..68 nmol/den) nesvědčily pro nadprodukcii glukokortikoidů, fyziologické hodnoty metabolitů steroidogeneze nadledvin (androstendionu, 17-hydroxyprogesteronu, DHEA, DHEAS, testosteronu) spolu s absencí klinických známek hyperandrogenního stavu nesvědčí pro nadprodukcii androgenů. Rovněž hladiny katecholaminů v moči jsou v referenčních mezích. Hladiny aldosteronu, plasmatické reninové aktivity (PRA) i poměr aldosteronu k PRA v klidu a po zátěži (aldosteron 288..412 ng/l, PRA 0,158..0,188 μg/l/h, aldosteron/PRA 1822..2191) potvrzují diagnózu primárního hyperaldosteronizmu. Byla provedena exstirpace tumoru. Histologicky byl verifikovaný adenom. Po odstranění tumoru dochází k poklesu krevního tlaku do normálních hodnot i normalizaci kalémie, aldosteronu a PRA.

Primární hyperaldosteronismus na podkladě adenomu produkujícího aldosteron (Connův syndrom) je vzácnou příčinou hypertenze v dětském věku, na který je však třeba pomyslet, zejména je-li hypertenze spojená s hypokalémií.

*S podporou grantu IGA NR-9374-3.*

## FALEŠNĚ NEGATIVNÍ NOVOROZENECKÝ SCREENING KONGENITÁLNÍ ADRENÁLNÍ HYPERPLÁZIE U PACIENTA SE SOLNOU PORUCHOU

*Votava F.<sup>1</sup>, Neumann D.<sup>2</sup>, Kračmar P.<sup>1</sup>, Štáhlková-Hrabincová E.<sup>3</sup>, Vrzalová Z.<sup>3</sup>, Materna D.<sup>4</sup>, Eliášová I.<sup>5</sup>*

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

<sup>2</sup>*Dětská klinika UK LF a FN Hradec Králové*

<sup>3</sup>*Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologicko-onkologická klinika MU LF a FN Brno*

<sup>4</sup>*Biochemical Genetics Laboratory, Mayo Clinic College of Medicine Rochester, MN, USA*

<sup>5</sup>*Ústav biologie a lékařské genetiky UK 2.LF a FN Motol, Praha*

L. se narodila z 1. nesledované gravidity, ve které matka užívala analgetika (Korylan, Alnagon), kouřila více než 10 cigaret denně a požívala alkohol. Porodní hmotnost děvčátka byla 2300 g a délka 47 cm. Porod nastal předčasně v nejasném týdnu těhotenství. Od narození byla zřejmá abnormalita genitálu, která byla zpočátku hodnocena jako „nezralý genitál“ vzhledem k neurčitému gestačnímu stáří dítěte. Poporodní adaptace nebyla komplikovaná, pro zkalenou plodovou vodu byla zajištěna ampicilinem. Matka před porodem a ani L. před odběrem novorozeneckého screeningu (NS) nebyly léčeny steroidy a nebyla podána transfúze. V suché kapce krve (SKK) odebraná mezi 72.-96. hodinou života pro NS byla zjištěna koncentrace 17-hydroxyprogesteronu (17-OHP) 32 nmol/l, aktuálně používaná hodnota cut-off pro porodní hmotnost 2300 g činila 50 nmol/l, proto byl výsledek NS uzavřen jako negativní. Endokrinologické vyšetření bylo provedeno 6. den života pro hyponatrémii 124 mmol/l (kalémie 6,2 mmol/l). Abnormalita genitálu byla vyhodnocena jako virilizace III. stupně podle Pradera. Koncentrace 17-OHP v séru činila 140 nmol/l a androstendionu 22 nmol/l. Byla zahájena substituční léčba Hydrocortisonem a Fludrocortisonem. K úpravě iontogramu došlo bez potřeby infúzní terapie během 2 dnů. UZ vyšetření 7. postnatální den nezobrazilo hyperplastické nadledviny, karyotyp byl 46,XX. Diagnóza kongenitální adrenální hyperplázie (CAH) byla potvrzena jednak vzestupem bazálního 17-OHP po vysazení terapie na hodnotu 490 nmol/l a jednak molekulárně geneticky – v genu *CYP21* byly prokázány mutace c.290-13A/C>G//p.R356Q. Tento genotyp bývá asociován se středně závažným fenotypem – přechodná forma mezi solnou poruchou a pouze virilizující (SW/SV). Zatím nebyla popsána falešná negativita NS u této formy CAH. Ve snaze zjistit příčinu falešné negativy jsme ověřili pomocí PCR metod, že SKK na originální screeningové kartičce skutečně pochází od probanda. Screeningová koncentrace 17-OHP pod cut-off hodnotou v původní SKK byla verifikována jak v naší laboratoři, tak ve dvou nezávislých laboratořích v zahraničí (Velká Británie a USA). Originální SKK byla podrobena analýze steroidního spektra pomocí kapalinové chromatografie a spřažené hmotové spektrometrie (LC-MS/MS). Pokud by tato metodika byla použita primárně, tak by k falešné negativě NS nedošlo, protože koncentrace 17-OHP byla zjištěna 28 nmol/l (cut-off 12,1 nmol/l) a steroidní index (17OHP + androstendion/kortisol) 8,34 (cut-off 2,5).

Kazuistika je důkazem, že stávající metodiky NS mohou vykazovat falešně negativní výsledek i u středně závažných forem CAH se sklonem k solné poruše.

*Podpora: IGA MZ ČR9981 a VZ MSM0021620814.*

## **KOSTI**

### **BOLESTI BŘICHA U DOROSTENKY**

*Bayer M.<sup>1</sup>, Adamcová M.<sup>2</sup>, Adámek S.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*Dětská klinika LF UK a FN v Hradci Králové*

<sup>2</sup>*Pediatriká klinika UK - 2. LF a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 - Motol*

<sup>3</sup>*III. chirurgická klinika UK – 1. LF a FN Motol*

Sedmnáctiletá dívka byla vyšetřována pro několik měsíců trvající intermitentní bolesti břicha s klinickým i laboratorním obrazem, jenž odpovídal recidivující pankreatitidě. Obtíže přetrvávaly přes opakované hospitalizace a dodržování dietních opatření. Kromě několika ložisek klidného chronického ekzému měla v době vyšetření zcela normální somatický nález.

V širší diferenciální diagnóze bylo uvažováno i o chronickém zánětlivém onemocnění střev nebo netypických projevech malabsorpčního syndromu – celiakii. Toto však nebylo potvrzeno. Opakovaný nález zvýšené plazmatické koncentrace kalcia a posléze průkaz významně zvýšené koncentrace parathormonu vedl k pátrání po afekci příštítných tělísek. Byl zjištěn adenom pravého dolního příštítného tělíska. Změny dalších žláz ve smyslu mnohočetné endokrinní hyperplázie nejsou nalezeny. Po definitivním chirurgickém řešení situace došlo ke kompletní úpravě stavu.

Primární hyperparatyreóza, u dětí a mladistvých sporadická, se v tomto případě manifestovala klinickými projevy recidivující pankreatitidy. Kazuistika má upozornit na možná diagnostická úskalí relativně časté problematiky v pediatrii – bolestí břicha.

#### JAK DLOUHO TRVÁ ODHALENÍ PŘÍČINY HYPERKALCÉMIE?

*Šumník Z.<sup>1</sup>, Adámek S.<sup>2</sup>, Novotná D.<sup>3</sup>, Křížová H.<sup>4</sup>, Lebl J.<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup>*III. chirurgická klinika UK- 2. LF a FN Motol, Praha*

<sup>3</sup>*II. dětská klinika MU a FN, Brno*

<sup>4</sup>*Ústav nukleární medicíny UK - 1.LF a VFN, Praha*

Dvanáctiletá dívka přichází ke svému pediatrovi na vyšetření pro bolesti zad. Objektivním vyšetřením byla zjištěna výrazná esovitá skolióza Th-L páteře (Cobb 34 %) a marfanoidní habitus. Současně byl proveden základní biochemický screening, kde kromě lehce zvýšené celkové kalcémie (2,85 mmol/l) a nižší sérové hladiny fosforu (1,1 mmol/l) nebyla zjištěna žádná patologie. Byla odeslána k ortopedovi, který dívce doporučil nošení korzetu; vnitřní prostředí však podrobněji nevyšetřoval. Za rok a půl byla přijata na spádové dětské oddělení pro kolapsový stav. Při přijetí byla opět zjištěna mírná hyperkalcémie, vyšetření sérového parathormonu potvrdilo primární hyperparatyreózu (PTH 15 pmol/l při normě 1,1-7,8 pmol/l) jako příčinu tohoto nálezu. Protože nejčastější příčinou elevace PTH u dětí je adenom paratyroidey, byla provedena scintigrafie příštítných tělísek s <sup>99m</sup>Tc, která neprokázala patologickou akumulaci izotopu. Přesto bylo rozhodnuto o operační revizi; příštítná tělíska byla shledána normální velikosti a ponechána in situ. Dívka byla odeslána do dětské endokrinologické poradny k dovyšetření. Zde byla kalcémie opakovaně mezi 2,7-3,0 mmol/l (ionizované 1,5-1,6 mmol/l), nižší fosfát, vyšší PTH (10-17 pmol/l, v průběhu sledování bez progresu), vyšší Ca/kreatininový index (0,8-1,2 mmol/mmol) a normální sonografie ledvin. Pacientka neměla žádné klinické obtíže, skolióza se při nošení korzetu mírně zlepšila. V průběhu následujících tří let probíhalo intenzivní pátrání po etiologii hyperparatyreózy. Prodělala ještě jedno scintigrafické vyšetření, magnetickou rezonanci krku i celotělový PET - vše bez patologického nálezu. Diagnózu osvětlilo až vyšetření MIBI SPECT/CT, které prokázalo ložisko v supraklavikulární oblasti vlevo. Operatér tedy mohl jít najisto a odstranit ektopické příštítné tělísko v předpokládané lokalitě. Histologicky byl potvrzen adenom.

Kazuistika ukazuje významný klinický přínos relativně nové metodiky - scintigrafie  $^{99m}\text{Tc}$  v kombinaci se SPECT/CT při lokalizaci ektopicky umístěných adenomů příštítných tělísek. Dostupná literatura potvrzuje její podstatně vyšší senzitivitu v porovnání s klasickou scintigrafií.

*Podpora: VZ MZ ČR č. 64203 a VZ MŠMT ČR č. 21620819.*

## JAK INTERPRETOVAT VÝSLEDKY DENZITOMETRICKÝCH VYŠETŘENÍ U CHLAPCE S PRIMÁRNÍ KOSTNÍ PORUCHOU?

*Souček O., Šumník Z., Lebl J.*

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

Lukáš byl ve svých 11 letech odeslán do endokrinologické ambulance k vyšetření pro opakované zlomeniny dlouhých kostí. Všechny zlomeniny byly podle anamnézy neadekvátní vzhledem k mechanizmu úrazu. Poslední hospitalizace byla z důvodu bolesti bederní krajiny po pádu na záda při zakopnutí o školní brašnu, na RTG páteře byly popsány suspektní kompresivní fraktury L1-L2. Pro modré zbarvení sklér popsané při přijetí proto vysloveno podezření na osteogenesis imperfecta typu Ia. Chlapec do té doby normálně rostl, jeho aktuální výška 145 cm odpovídá -0,3 SD vzhledem k věku. Laboratorně byla patrná mírná elevace ALP (8,62  $\mu\text{kat/l}$ ; norma 1,12-6,20), Ca, P, PTH a 25-OH-vitamín D byly v normě. Pacient byl indikován k denzitometrickému vyšetření. Duální rentgenová absorbometrie (DXA) ukázala snížení denzity v oblasti lumbální páteře (Z-skóre -1,8), celotělová denzita byla v normě (Z-skóre 0,5). Vyšetření periferním kvantitativním CT (pQCT) ukázalo snížení celkové denzity metafýzy radia (Z-skóre -1), zatímco na diafýze bylo Z-skóre 1,6. Tyto nálezy jsou zcela v souladu s publikovanými studiemi, které prokazují zvýšenou mineralizaci kostní matrix, patrnou především na místech s převahou kortikální kosti. Tím se kost stává tužší, ale zároveň křehčí. Mechanosenzory (osteoblasty) nemohou adekvátně přizpůsobit pevnost kosti mechanickým nárokům, což se projeví poruchou modelace. Pevnost kosti není totiž závislá pouze na denzitě minerálu, ale také na rozměrech kosti, resp. na rozložení kostního minerálu kolem dlouhé osy kosti a na kvalitě kostní tkáně. pQCT ukázalo menší transverzální plochu diafýzy (Z-skóre -1,6), index kostní pevnosti SSI, který je počítán z kortikální denzity a plochy kosti v transverzální rovině, byl u chlapce významně snížený (Z-skóre -2,5). To ukazuje na významné zvýšení rizika fraktur. Vyšetření denzity pomocí pQCT tak přispělo ke zpřesnění diagnostiky osteoporózy u chlapce s osteogenesis imperfecta.

Tato kazuistika je příkladem interpretace výsledků dvou odlišných denzitometrických metod stanovujících kostní denzitu na různých místech skeletu.

*Podpora: VZ MZ ČR č. 64203 a MŠMT č. 21620819.*

## VÝVOJ KOSTNÍ DENZITY PŘI OSTEOPATII EXTRÉMNĚ NEDONOŠENÝCH DĚTÍ

*Dortová E.<sup>1</sup>, Dubová V.<sup>1</sup>, Dort J.<sup>1</sup>, Vyskočil V.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Neonatologické oddělení Fakultní nemocnice Plzeň

<sup>2</sup>Kostní centrum Fakultní nemocnice Plzeň

Autoři prezentují vývoj kostního metabolismu a denzitometrické nálezy kostí u původně extrémně nezralých dvojčat s mnohočetnou perinatální morbiditou.

Markéta (PH 545 g) a Kateřina (PH 480g) se narodily v 24+1 týdnu gestace. Jejich hospitalizace na JIP neonatologického oddělení trvala 4 měsíce a jejich perinatální časná morbidita byla rozsáhlá. U Kateřiny: syndrom dechové tísně, recidivující apnoe, intraventrikulární hemoragie 1. stupně, CMV infekce. U Markéty: syndrom dechové tísně s oboustranným pneumotoraxem, recidivující apnoe, bronchopulmonální dysplázie, intraventrikulární hemoragie 3. stupně vpravo a 1. stupně vlevo, retinopatie nedonošených 1.-2. stupně vlevo, 1. stupně vpravo, CMV infekce. Osteopatie nedonošených byla standardně řešena suplementací vápníku, fosfátu a vitamínu D během hospitalizace, přesto u Markéty došlo k patologické fraktuře radia. V laboratorních nálezech byla zvýšená hladina ALP, nízká hladina 25-OH vitamínu D, nízké odpady Ca, P močí. Výživa byla mateřským mlékem s přidavkem CaP tobolek. Nález na RTG zápěstí před propuštěním u Kateřiny ukazoval smazanou strukturu distálních metafýz s jejich pohárkovitou deformitou obou předloketních kostí.

U Markéty byl nález na RTG zápěstí normální. Po propuštění bylo pokračováno v suplementaci CaP tobolek a Vigantolu. V rámci dlouhodobého sledování v Centru vývojové péče byla provedena denzitometrie u Kateřiny ve stáří 2 a 3 let, kde se nález z hodnot osteopenie upravil k normě. U Markéty se nález na kostech upravil až při kontrole v 5 letech (osteopatie ve 2 letech, osteoporóza ve 3 letech, normální nález v 5 letech). Psychomotorický vývoj obou dvojčat v 5,5 letech odpovídá věku, jejich růstová křivka je v normě, trvale mají snížený BMI (-2 SD).

Osteopatie nedonošených je diagnóza přítomná pravidelně u extrémně nezralých novorozenců a vyžaduje dlouhodobou suplementaci vápníkem, fosfátem a vitamínem D, a to i po propuštění. Vyšetřování denzitometrie kostí ve 2 letech potvrzuje řadu závažných osteoporóz a osteopenií u těchto pacientů, proto by sledování a suplementace mělo probíhat během celého předškolního věku.

## **HYPOFÝZA A VARIA**

### **PŘÍBĚH NIKOLY, KTERÁ NEPOZNALA SVÉ TŘI BRÁŠKY**

*Lebl J., Obermannová B., Šumník Z., Koloušková S., Šnajderová M.*

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

Nikola se narodila z 6. těhotenství klinicky zdravé maminky. Dvě těhotenství skončila spontánním potratem, ze tří se narodili zdraví bratři (tč. ve věku 10, 9 a 5 let).

Fetální sonografie ve 30. týdnu těhotenství ukázala holoprosencefalii a oboustranný rozštěp rtu s deformací nosu.

Tento nález potvrdila fetální MRI i postnatální ultrazvuk. Nikola se narodila ve 37. týdnu s hmotností 2240 g, Apgarové skóre 7-7-7. Od 3. dne nepotřebovala dostávat kyslík, byla krmena nasogastrickou sondou.

Od prvních dnů života Nikola kolísala mezi hypo- a hypernatrémii (120-159 mmol/l). Poruchy iontogramu při holoprosencefalii („neurogení hypernatrémie“) bývají důsledkem kombinace centrální hypodipsie, defektní osmoregulace a nedostatku ADH při vývojové poruše hypotalamu. Při regulované dodávce tekutin a malých dávkách Minirinu se podařilo vnitřní prostředí stabilizovat. Hladiny hypofyzárních hormonů byly normální, s výjimkou zvýšeného prolaktinu 115 µg/l vlivem chybní PIF z hypotalamu.

Nikola přibývala na hmotnosti i rostla (ve 3,5 měsících 4030 g, 60 cm), ale byla termolabilní při defektní hypotalamické termoregulaci (výkyvy od 33,0 do 40,7°C) a prohlubovala se epileptiformní symptomatologie v důsledku heterotopie mozkové tkáně - stavy neklidu s trvalou abnormální motorickou aktivitou, komplexní



záchvaty s tonickými extenčními a flekčními spazmy, některé s apnoí a desaturací, klonické záškuby končetin, oroalimentární automatismy (mlaskání) a deviace bulbů s repetitivním stáčením do strany. Na EEG ve spánku chyběly fyziologické spánkové vzorce a multifokální výboje byly kontinuální (dr. Faladová, dr. Štěrbová, Klinika dětské neurologie).

Ve posledních týdnech života se přidružilo selhávání regulace základních životních funkcí se stavy apnoe.

Nikola exitovala ve 4 měsících věku během virového interkurentního infektu. Sekční nález potvrdil alobární holoprosencefalii s normální hypofýzou.

Holoprosencefalie může být součástí klinického obrazu některých chromozomálních aberací (30-40 % případů), jiných genetických syndromů (přibližně 25 %) nebo je způsobena defektem jednoho z genů zodpovědných za regulaci časných fází vývoje embryonálního mozku (přibližně 15 %). Nikola nesla patogenní mutaci c. 516G>A (p. Trp172Stop) v *SHH* genu, který kóduje Sonic hedgehog – signální protein klíčový pro embryonální morfogenezi (dr. Křepelová, ÚBLG). Porucha se přenáší autozomálně dominantně, s variabilní expresivitou. Nositelem mutace je maminka Nikoloy, která má nevýrazný faciální fenotyp s hypotelorismem. Mutace mohla být také příčinou dvou předcházejících abortů v rodině.

Defekty kaskády *SHH* rozšiřují naše poznání o regulaci časných fází vývoje CNS včetně neuroendokrinních tkání a orgánů.

*Problematika vývoje hypofýzy je řešena v kontextu VZ MSM 0021620814.*

## POLYURIE PŘI LYMFADENITIDĚ

Hájková K.<sup>1</sup>, Bronišová D.<sup>2</sup>, Doležel Z.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> II. dětská klinika LF Masarykovy university a FN Brno, <sup>2</sup> Klinika dětské onkologie LFMU a FN Brno

Tříletý chlapec byl na naší klinice vyšetřován pro polyurii, polydipsii, subfebrilii a krční lymfadenopatii.

Základní laboratorní vyšetření včetně glykémie, iontogramu a biochemického vyšetření moče byla již vyšetřena ambulantně s normálními výsledky.

Chlapec se narodil z první nekomplikované gravidity, perinatálně bez komplikací, pěkně prospíval a vyvíjel se normálně. Sledován byl na alergologii pro atopický ekzém, alergii, při potížích užíval antihistaminika.

Původně jsme vzhledem k velmi problematickému chování dítěte zvažovali psychogenní příčinu polydipsie, což zpočátku potvrzovaly i normální hodnoty iontogramu a osmolality séra při testu žízněním a psychologické vyšetření. Nicméně osmolalita moče zůstávala stále nízká na hodnotách maximálně 200 mosmol/kg. Chlapec se totiž vždy nepozorovaně dostal k nějakým tekutinám – od rodičů, od jiných dětí nebo pil v noci vodu z umyvadla či dokonce při nedostupnosti jiných tekutin vlastní moč z nočníku. Nakonec se ale koncentrační test zdařil a potvrdil diagnózu diabetes insipidus centralis. Ostatní vyšetření včetně CT a MRI mozku, scintigrafie skeletu, základního hormonálního screeningu, onkologického vyšetření, renálních funkcí aj. byly v normě. Dále jsme antibiotiky léčili krční lymfadenitidu, podle UZ nálezu již se suspektní kolikvací lymfatických uzlin, nicméně provedená incize eventuelní hnisavý obsah nepotvrdila.

Chlapec byl propuštěn s léčbou adiuretinem do ambulantní péče, prospíval pěkně, bilance tekutin byla vyrovnaná. Rezistence na krku se však neměnila, proto byla po 4 měsících provedena její exstirpace.

Závěrem histologického vyšetření nebylo potvrzení peroperační diagnózy kolikvovaných lymfatických uzlin, nýbrž histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH). Chlapec byl dále komplexně vyšetřen na onkologii, při

vstupním vyšetření bez průkazu postižení skeletu, CNS či kožních projevů, a tedy bez nutnosti další léčby. Za další rok byla na ORL odoperována píštěl v jizvě a lymfatická uzlina - histologické vyšetření prokázalo recidivu LCH v kůži i v lymfatické uzlině. Další vyšetření teprve probíhají.

## PŘÍBĚH MARKÉTY, KTERÁ UŽ NEBUDE ZPÍVAT

*Röschlová I.*

*Nemocnice Frýdek - Místek*

Kasuistika Markéty je z čistě medicínského hlediska připomenutím nepříliš časté, ale nepříjemné komplikace totální thyreoidektomie.

Markéta v současné době vede několik let soudní spor s příslušnou nemocnicí a vyžaduje finanční náhradu 1 milion korun za poškození zdraví. Kasuistika je z tohoto pohledu příspěvkem do diskuse, zda se pacient může smysluplně spolurozhodovat o zásadních otázkách souvisejících se zdravotnickou péčí, zda způsob komunikace mezi lékaři může ovlivnit rozhodnutí pacienta obrátit se na právníky a zda rozhodnutí pacienta vymáhat soudně náhradu za poškození zdraví ovlivní skutečně pozitivně jeho další život.

## KONGENITÁLNÍ HYPOTYREÓZA

### GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF CONGENITAL HYPOTHYROIDISM IN SCOTLAND – FIRST REVISION

*Jones J.<sup>1</sup>, Neumann, D<sup>1,2</sup>, Brown A.<sup>3</sup>, Donaldson M.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Department of Child Health, Yorkhill, Glasgow, G3 8SJ*

<sup>2</sup>*Department of Paediatrics, University Hospital, Hradec Králové, CZ*

<sup>3</sup>*Newborn Screening Laboratory, Yorkhill, Glasgow G3 8SJ*

On behalf of Scottish Paediatric Endocrine Group (SPEG), May 2008

Introduction: In response to a request from the Scottish Paediatric Endocrinology Group (SPEG) we were asked to formulate guidelines for the diagnosis and optimal management of congenital hypothyroidism (CH). This was to be distributed to all paediatricians and neonatologists in Scotland who may be referred a suspected case from the national screening laboratory.

Methods As far as was possible, guidelines were to be evidence based. We hold the Scottish national database of CH, which has records of all infants referred with a raised thyroid stimulating hormone (TSH) on newborn screening. In addition we have previously published two consecutive and comparative audits of the screening and management of CH in Scotland<sup>1,2</sup>. These audits provided valuable information in formulating the guidelines.

Results The median day at initial assessment is day 11 of life. If a repeat screening test is performed (first screening TSH >8 but ≤24 mU/l) this leads to a median delay of 11 further days before therapy can be started, if required. We suggest a minimum investigation of pre-treatment thyroid function tests (TFTs) which should

include free thyroxine and TSH from a venous sample. Every effort should be made to obtain sufficient blood for these tests as they are extremely important to our diagnostic criteria. In addition a quantitative thyroglobulin assay is useful, as this analyte is only produced by thyroid tissue and does not cross the placenta. Therefore detectable thyroglobulin indicates the presence of thyroid tissue and rules out “true” athyreosis.

We recommend thyroid imaging, known as dual scanning, which combines both sensitive ultrasonography and contemporaneous radio-isotope scanning (using pertechnetate  $Tc^{99m}$ ). This provides extremely valuable additional diagnostic information and the combination of pre-treatment TFTs, dual scanning, quantitative thyroglobulin and a careful family history will identify close to 100% of the causes of CH in all infants (Neumann, Jones, Perry *et al* in press). If suggested, genetic testing of the infant and close family will yield 100% accuracy in determining the aetiology of CH.

We recommend an initial dose of 50 micrograms per day for infants of normal birth weight and 15 mcg/kg/day for infants <1.5 kg at birth. This has the effect of normalising TFTs very rapidly. We then reduce this dose to 37.5 mcg/day after 10-14 days of therapy. At the first follow-up visit after 1 week of treatment, further TFT results will suggest how quickly the dose should be modified.

We suggest a follow-up regime of weekly visits to the paediatrician for the first month of life. This ensures that treatment is achieving the desired effect of rapidly normalising TSH while maintaining fT<sub>4</sub> in the upper half of the normal range. In addition, further counselling of the family is possible as they come to terms with the diagnosis of a life-long condition. After the first month, visits can become less frequent.

Conclusion: We formulated guidelines for diagnosis, initial therapy and follow-up intervals for patients suspected of having, and later proving to have CH. The guidelines are aimed at what we believe to be the optimal management for patients with CH. However we understand that compliance with these suggestions is not always feasible for all centres.

#### SRPNOVÝ TROJLÍSTEK: JSME NA TOM STEJNĚ, ALE PŘITOM RŮZNĚ

*Al Taji E., Zikmund J., Kračmar P., Hníková O.*

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

V srpnu 2007 jsme ve screeningu vrozené hypotyreózy během několika dnů zachytili tři holčičky. U Sabiny jsme screeningové hodnoty TSH 150 mIU/l (cut off 15 mIU/l) potvrdili venózními hodnotami TSH > 100 mIU/l a fT<sub>4</sub> 0,88 pmol/l (N 10-26). Také u Emy venózní TSH před zahájením léčby přesahovalo 100 mIU/l (screeningové TSH 260 mIU/l). Evelína měla vstupní hodnoty TSH obdobně vysoké a fT<sub>4</sub> 3,48 pmol/l. U všech tří holčiček jsme tak potvrdili diagnózu primární vrozené hypotyreózy. Při pátrání po příčině vrozené nedostatečné funkce štítné žlázy jsme při ultrazvukovém vyšetření u Sabiny prokázali výraznou novorozeneckou strumu svědčící pro dysshormonogenezi, u Evelíny jsme zobrazili pouze hyperechogenní rudiment štítné žlázy v obvyklé lokalizaci jako důsledek poruchy prenatálního vývoje štítné žlázy. U Emy se štítná žláza nacházela v obvyklé lokalizaci, měla normální strukturu, ale byla menších rozměrů. Největším překvapením byla vysoká hodnota protilátek proti TSH receptoru u Emy (antiTSHR >150 IU/l, N < 1 IU/l). Její maminka byla léčena pro lymfocytární tyreoiditidu, s předcházející anamnézou přechodné hyperfunkce štítné žlázy, protilátky měla stejně tak vysoké. Z klinického průběhu usuzujeme, že se jednalo o inhibiční protilátky. U všech tří holčiček jsme zahájili léčbu L-

thyroxinem ve vstupní dávce 10-15 µg/kg/den. Při pátrání po asociovaných vrozených vývojových vadách jsme u Evelíny zjistili vrozenou vývojovou vadu srdce (FOA a PDA). U Sabiny byla na základě pozitivní rodinné anamnézy záhy diagnostikovaná vrozená senzorineurální porucha sluchu, která ale vzhledem k prokázanému defektu v genu pro connexin u rodičů pravděpodobně s vrozenou hypotyreózou nesouvisí. Zatímco u Evelíny a Sabiny jsme správně předpokládali, že hypotyreóza na pokladě dys hormonogeneze a dysgeneze bude permanentní, u Emy jsme očekávali, že se po poklesu transplacentárně přenesených protilátek funkce štítné žlázy obnoví. Protilátky ale klesaly pomalu a vymizely až po 7. měsíci věku. Její štítná žláza zcela selhala v postnatálním růstu a substituční léčba je nutná i nadále. Přestože Sabina, Ema a Evelína neměly start do života úplně jednoduchý, díky časně a adekvátní substituční léčbě a výborné spolupráci rodiny skvěle prospívají a dělají svým rodičům radost.

*Podpořeno VZ MSM 0021620814.*

## PŘÍČINY KONGENITÁLNÍ HYPOTYREÓZY – POTŘEBUJEME JE ZNÁT?

*Neumann D.<sup>1</sup>, Jones J.<sup>2</sup>, Donaldson M.<sup>1</sup>, Plášilová I.<sup>1</sup>, Burešová K.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Dětská klinika LF UK a FN Hradec Králové*

<sup>2</sup>*Yorkhill Hospital, Glasgow University, Glasgow, Skotsko, UK*

Zjišťování příčiny kongenitální hypotyreózy (KH) je důvodem trvalých diskusí mezi specialisty. Jak názor, že je důležité hlavně KH léčit, tak snaha zjistit příčinu, jsou legitimní. Záleží na pozicích jednotlivých specialistů nebo odborných společností. Pacienti s hypoplázií novorozenecké štítné žlázy in situ (možná mutace genu pro receptor pro TSH) a pacienti s normální velikostí štítné žlázy nebo strumou in situ (porucha biosyntézy tyroidálních hormonů), jsou kandidáty k molekulárně genetické diagnostice a screeningu v rodině. Ultrasonograficky, a to i při použití dopplerovského vyšetření, lze správně diagnostikovat pouze 25 % linguálních ektopií, jako nejčastější příčiny KH. Doplnění vyšetření tyreoglobulinu a posouzení hladin TSH a fT4 před léčením mohou napomoci. Je potřeba se vracet ke scintigrafii? V kterém věku a stačí <sup>99m</sup>Tc, nebo je zapotřebí málo stabilní a drahý <sup>123</sup>I? Jaké je spektrum příčin KH a jsou nějaké nejasnosti?

V prezentaci uvádíme interaktivně příklady diagnostiky příčin KH a v souhrnu pak přínos jednoduchých hormonálních a zobrazovacích vyšetření pro odhad molekulárně genetické patologie v případě poruchy biosyntézy tyroidálních hormonů.

## RŮST A OBEZITA

### POTŘEBUJEME K VYSLOVENÍ PODEZŘENÍ NA ZÁVAŽNOU ENDOKRINOPATII SLOŽITÉ VYŠETŘOVACÍ METODY?

*Plášilová I.*

*Endokrinologická ambulance, Pardubice, Dětská klinika LF UK a FN Hradec Králové, Dětské oddělení, Pardubická krajská nemocnice a.s., Pardubice*

Jeden nevládný podzimní den přišel do ordinace na vyšetření obézní téměř sedmnáctiletý chlapec v doprovodu svého otce, kterého trápilo, že syn dříve patřil mezi vrstevníky k štíhlým a vysokým a nyní je téměř nejmenší a

obézní. To dopoledne byl již třetí na vyšetření pro obezitu a od těch předchozích se na první pohled příliš neodlišoval. Jako obvykle neměl k vyšetření výpis výšek a hmotností, což nijak nepřispělo k vylepšení pochmurné nálady vyšetřujícího lékaře. K jistému obratu došlo poté, když sestra naměřila chlapci opakovaně tlak na obou horních končetinách v rozmezí 180-190/120-130 mm Hg. Mladý muž měřil 167 cm (4,4. percentil) a vážil 97 kg (nad 99. percentil), při objektivním vyšetření byl kromě obezity nápadný menší objem testes 12/12 ml při stádiu podle Tannera P5, G5. Jinak se nijak neodlišoval od ostatních výrazně obézních adolescentů.

Po zjištění chybějících auxologických dat se potvrdila slova otce, výrazná patologie růstové křivky a pokles výšky po desátém roce života z 80. na 4. percentil provázený vzestupem hmotnosti. Laboratorně byly hladiny FSH 0,2 U/l, LH 0,2 U/l, testosteron 0,57 ng/ml, fT4 14,1 pmol/l, TSH 1,2 mU/l, kortizol 464 .. 762 nmol/l (11,00.. 12,00 hod.), IGF1 430 ng/ml, ACTH 37 pg/ml. Co spojuje obezitu, hypogonádní stav, patologii růstové křivky a hypertenzi ukázalo následující vyšetření. Odpady volného močového kortizolu 1336 nmol/den svědčí pro nadprodukcii kortizolu a supresní 8 mg dexamethazonový test potvrzuje ACTH dependentní formu Cushingova syndromu (pokles sérového kortizolu z 972 na 273 nmol/l).

Tento příběh je ponaučením, že je třeba dodržovat základní vyšetřovací postupy, i když se cítíme někdy v ambulancích více výživovými poradci než endokrinology. Zejména hodnocení auxologických dat může odlišit endokrinně podmíněnou obezitu od obezity způsobené nadměrným příjmem potravy. I v tomto případě podcenění růstové diagnózy vedlo k několikaletému diagnostickému prodlení.

#### CUSHINGŮV SYNDROM U ADOLESCENTNÍ DÍVKY

*Kalvachová B.<sup>1</sup>, Dvořáková M.<sup>1</sup>, Röschlová I.<sup>2</sup>, Vlasák V., Šulcová J.*

<sup>1</sup>Endokrinologický ústav, Praha

<sup>2</sup>Dětské oddělení Nemocnice Frýdek-Místek

<sup>3</sup>Chirurgická klinika FN Královské Vinohrady, Praha

Po 13. narozeninách se Jitka během tří měsíců mění před očima. Tloustne, obličej plný akné, na kůži strie a nežádoucí ochlupení, je plná zloby a nedůtklivosti. Pediatrům je diagnóza jasná, ale kde je příčina? Nízké ACTH vylučuje centrální původ hyperkortizolismu, NMR nachází zřetelný stranový rozdíl ve velikosti nadledvin, primární rovinu podporuje i trojnásobně vyšší kortizolemie z levé a. renalis, stejně tak obrovská hladina kortizolu v krvi odebrané z levé v. suprarenalis. Levostranná adrenalektomie přináší zklamání – nejde o adenom, ale o makronodulární hyperplázii. Po operaci se klinicky ani laboratorně nic nemění, je tedy indikována pravostranná adrenalektomie, histologie šokující – normální nález! Nasazena substituční léčba, pacientka se během několika měsíců vrací k původní podobě, přetrvává vysoká hladina ACTH. Postupně se vyvíjí Nelsonův syndrom. V 15 letech absolvuje Jitka neurochirurgickou radikální evakuaci selly a o 2 roky později pro recidivu stereotaktické ozáření gama nožem. Dívku v 18 letech na kompletní hormonální substituci předáváme do péče endokrinologů v místě bydliště.

Příčina vzniku ACTH independentní nodulární hyperplázie nadledvin se vysvětluje přítomností ektopických nebo aberantních adrenokortikálních receptorů, které reagují na celou řadu hormonálních působků těla vlastních. V literatuře jsou podobné případy popsány u osob vyššího věku. Co vedlo k manifestaci onemocnění u naší pacientky, není známo.

## O CHLAPCI, KTERÉHO SKORO PŘEROSTL MLADŠÍ BRATR

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

<sup>1</sup>Dětská endokrinologická ambulance a Dětské oddělení Svitavské nemocnice a.s.

<sup>2</sup>Ústav patologické fyziologie LF UP Olomouc

Toník byl odeslán praktickou lékařskou začátkem léta 2008 k vyšetření za hospitalizace pro recidivující chudokrevnost. Matka hned po příchodu na příjmovou ambulanci dětského oddělení hospitalizaci odmítla s odůvodněním, že chlapec má prázdniny a zda by problém nešlo vyřešit ambulantně. Jelikož v parere byl uveden i záchyt vyššího TSH 5,4 mIU/l v odběrech z 6/2008, navrhli jsme matce vyšetření obou problémů v rámci endokrinologické ambulance. Matka toto akceptovala. Druhý den ho do ambulance přivedla společně s jeho o 2,5 roku mladším bratrem, který byl stejně vysoký.

Při vstupním vyšetření ve věku 8r 0m Toník měřil 119 cm (-2,0 SD). Telefonicky byla od PLDD zjištěna růstová data, ze kterých byl patrný od 3. do 7. let pozvolný pokles růstové rychlosti (40. - 25. percentil) spojený s pozvolným poklesem výšky v percentilové síti (18... 6. percentil). Mezi 7. a 8. rokem života pak došlo k dramatickému zpomalení růstové rychlosti (2 cm/rok, -4,8 SD) a tím i pádu výšky pod 3. percentil (predikce podle rodičů 178 ± 8cm). Z laboratorních výsledků vybíráme: Hb 116 g/l, MCV 70,9 fl, MCH 23,1 pg, rbc 0,014, leukocyty a množství trombocytů v normě, diferencíál opticky bez komentáře, S-Fe 8,7 μmol/l, ferritin < 5 ng/ml, prealbumin 0,15 g/l (N 0,15-0,45), IGF-I 85 ng/ml (N 88-365), sTSH 2,885 mIU/l, TPOAb, TGAb negativní. Ultrasonograficky byla štítná žláza strukturálně i velikostně v normě, játra, slezina, klíčky střevní bez zjištěné patologie. Ve stolici nebylo prokázáno okultní krvácení.

V souhrnu měl tedy chlapec růstovou retardaci, sideropenickou anemii špatně odpovídající léčbu a nevelké, ale přece jen určité GIT problémy. Nepřekvapí proto výsledky EMA IgA +++ a tTGA IgA 439 U/ml (N < 20) patognomonické pro celiakii. Jednoznačná thyreopatie potvrzena nebyla.

Hoch byl předán do péče dětské gastroenterologické ambulance v Brně. Podle telefonické informace od PLDD byl Toník ušetřen střevní biopsie na žádost matky a pro přesvědčivost kombinace klinických a laboratorních nálezů. Byla rovnou doporučena bezlepková dieta. Endokrinologickou kontrolu měl plánovanu na druhou polovinu ledna 2009.

Autoři chtěli tímto sdělením jednak navázat na svoji kazuistiku ze Dnů dětské endokrinologie v roce 2007 v Ostravě - případ dívky s Turnerovým syndromem, kdy byla diagnóza stanovena až na začátku puberty, poté co ji přerostla skoro o 5 let mladší sestra. Dalším důvodem byl záchyt celiakie v období posledního půl roku u dalších tří dětí ve věku 6 - 8 let, které byly rovněž odeslány k vyšetření praktickým dětským lékařem pro růstové selhávání. Všechny tyto případy jsou demonstrací známého faktu, že růst je sice velmi nespecifický, ale velmi senzitivní ukazatel zdravotního stavu dítěte.

## TEREZKA PO TRANSPLANTACI KOSTNÍ DŘENĚ

Zemková D.<sup>1</sup>, Šnajderová M.<sup>1</sup>, Koloušková S.<sup>1</sup>, Reichlová V.<sup>2</sup>, Keslová P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatrická klinika a <sup>2</sup>Klinika dětské hematologie a onkologie, FN Motol, Praha

Tereška byla ve věku 3,5 roku léčena pro akutní lymfoblastickou leukémií (ALL). Za 4 roky měla relaps ALL, proto podstoupila transplantaci kostní dřeně (HSCT) (ve věku 7,5 roku). V přípravě před HSCT měla celotělové ozáření (12 Gy) a VP 16 v dávce 60 mg/m<sup>2</sup>. K prvnímu endokrinologickému vyšetření přišla za 4 roky po HSCT, tehdy ve věku 11,5 roku. Nelišila od svých vrstevníků, měřila 148,5 cm (-0,25 SD), vážila 42,6 kg (0,4 SD), BMI 19,3 kg/m<sup>2</sup> (0,6 SD). Zpětným rozbořem dostupných údajů jsme zjistili zpomalení tempa puberty po jejím původně časném nástupu ve věku 9 r. Pohlavní vývoj byl hodnocen P3, M2 v souladu s kalendářním věkem, kostní věk byl podle TW3 RUS 11,7 r. Růstová dynamika byla prvé 3 roky po HSCT normální, místo očekávaného pubertálního růstového spurtu ale byla současná růstová rychlost pouze 4,3 cm/rok, odpovídající prepubertálnímu období. Proč Tereška nerostla? Sérová hladina IGF-I byla opakovaně v mezích normy. Příčinou nepostupujícího pohlavního vývoje byl hypergonadotropní hypogonadismus (LH 42,5 IU/l, FSH 124,7 U/l, estradiol 67 pmol/l), proto jsme zahájili postupnou estrogenizaci k navození pohlavního vývoje. Nyní je Tereška 6 let po HSCT, ve věku 13,4 roku měří 156,3 cm (-0,8 SD), má kostní věk TW3 RUS 13,7 r a pohlavní vývoj je P4, M4, zatím je premenarcheální. Přestože sérová hladina IGF-I po celou dobu sledování odpovídala věku a dosaženému stupni puberty při substituci estrogenu podle obvyklých léčebných schémat, neměla Tereška růstový spurt. V současné době můžeme počítat se zbytkovým růstem do 5 cm, její finální výška bude tedy v mezích populační normy, ale zhruba o 8 cm menší, než je očekávaná cílová výška podle rodičů. Tereška je typickým příkladem růstové retardace po onkologické léčbě. Ke ztrátě finální výšky dochází u onkologicky léčených pacientů zejména při kombinaci deficitu růstového hormonu a selhání funkce gonád. Tereščin příběh nás upozorňuje na nutnost pečlivého sledování pacientů po onkologické léčbě a včasné zahájení odpovídající léčby. Stále však zůstávají nedořešené otázky růstového selhání u celé řady onkologicky léčených pacientů.

## CO NAPOVĚDĚL OTEC

*Zapletalová J., Karásková E.*

*Dětská klinika LF University Palackého a FN Olomouc*

Tereška byla ve 20 měsících věku odeslána k endokrinologickému vyšetření s diagnózou postnatální růstová retardace navazující na IUGR. Narodila se ve 38. týdnu gravidity císařským řezem s váhou 2250 g a délkou 41 cm. Její maminka měřila 152,2 cm, a až na traumaticky amputovanou pravou nohu byla zdráva. Otec při prvním vyšetření nebyl, ale podle údajů matky neměl zdravotní potíže a byl o něco vyšší než ona. Tereška byla jejich prvním dítětem. Kojena byla 2 měsíce, vyvíjela se přiměřeně věku, nebývala vážněji nemocná, byla jen horší jedlík. V necelých 2 letech měřila 69 cm (-4,2 SDS), vážila 7,5 kg. Měla ještě neuzavřenou velkou fontanelu, nekompletní dětský chrup, kostní věk odpovídal 6 měsícům. Na základě laboratorních výsledků (protilátky proti tkáňové transglutamináze >300 U/ml a pozitivní antiendomysální protilátky, snížená hladina IGF 1 odpovídající -3 SDS vzhledem k věku a pohlaví) bylo vysloveno podezření na nesnášenlivost lepku a byla provedena enterobiopsie. Histologický nález vzorku střevní sliznice potvrdil celiakii. Ke sdělení diagnózy a poučení o bezlepkové dietě byli pozváni oba rodiče.

Překvapením bylo setkání s Tereščiným otcem, který byl svou výškou 150 cm nepřehlédnutelný: měl nápadně klenuté čelo, vpáčený kořen nosu, drobná akra (nosil boty č. 36). Jako hoch byl endokrinologem vyšetřován pro malý vzrůst, ale léčen byl jen D vitamínem a zvýšeným příjmem vápníku. Jeho matka a jeho sestra byly drobné

(142 cm). Při bezlepkové dietě byl Terezce zopakován hormonální screening (původně nízká hladina IGF 1 byla dávana do souvislosti s malnutricí) a provedeny odběry i u otce. Oba měli velmi nízkou hladinu IGF-I (T: 12 µg/l, O: 98 µg/l) i IGF BP3 (T: 960 ug/l, O: 1120 ug/l). Postimulační hodnoty růstového hormonu u děvčátka nepřesáhly 5 mIU/l. Hladinu ACTH, TSH a fT4, PRL má normální. Otec zatím vyšetřován nebyl.

Je velmi pravděpodobné, že v rodině jde o dědičný výskyt izolovaného deficitu růstového hormonu typ II (IGHD II.) Na rozdíl od typu IGHD IA a IB, je u něj popisován AD způsob dědičnosti, který je pravděpodobně způsoben tvorbou mutantní molekulou GH, která inhibuje dimerizaci receptoru pro GH a nedojde tak k přenosu signálu po vazbě na receptor. Pacienti mají hladiny GH nízké, ale prokazatelné.

Terezka je měsíc léčená růstovým hormonem a vzorek její DNA byl zaslán na analýzu, zda se jedná o mutaci *GHI* genu. Koincidence deficitu GH s celiakií je u ní náhodná.

### JÁRA S PULMONÁLNÍ STENÓZOU A VENDULKA S KARDIOMYOPATÍÍ. CO MAJÍ SPOLEČNÉHO?

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

*<sup>1</sup>Pediatriká klinika FNM a 2. LF UK, <sup>2</sup>Ústav biologie a molekulární genetiky FNM a 2.LF UK Praha*

Jára se narodil v 36. týdnu těhotenství, v r. 2001, sekci pro abrupci placenty. Poporodní adaptace byla komplikována časným asfyktickým syndromem, hyperbilirubinemií, byla patrná retence testes a zjištěna lehká oboustranná hydronefróza. Později byla diagnostikována stenóza pulmonální artérie. V kojeneckém věku byly problémy s krmením, chlapec měl opožděný psychomotorický vývoj, samostatná chůze od 2 let věku. Dominuje faciální dysmorfie. Je menšího vzrůstu, t.č. -1,8 SD, pásmo podle rodičovské výšky se ale pohybuje mezi 3.-75. percentilem. Vývoj je v širší normě. Později bylo zjištěno, že matka má stejný genetický problém jako syn.

Vendulka se narodila v 37. týdnu těhotenství, r. 2004, porod spontánní, záhlavím, poporodní adaptace byla zpočátku hodnocena jako fyziologická, několik hodin po porodu se objevila cyanóza, opakovaně zvracela, byla patrná hepatosplenomegalie a zjištěna hypertrofická kardiomyopatie levé komory a lehká valvární pulmonální stenóza. Pro rozvoj trombocytémie byla přeložena do FN Motol. Psychomotorický vývoj je opožděný, má faciální dysmorfii a je menšího vzrůstu, -2,5 SD.

Výše uvedené symptomy (pulmonární stenóza nebo kardiomyopatie, dysmorfické rysy obličeje a malý vzrůst) mají jednoho společného jmenovatele. Jde o syndrom Noonanové. Přibližně 50-62 % pacientů má valvulární pulmonální stenózu, 20 % hypertrofickou kardiomyopatii, jsou však možné i další srdeční vady. K nejčastějším dysmorfickým rysům patří hypertelorismus, ptóza víček, nízko nasedající ušní boltce. Syndrom může být spojen ještě s dalšími abnormitami. V současné době je možná molekulárně genetická diagnostika syndromu Noonanové. Onemocnění je autosomálně dominantně dědičné nebo vzniká mutace *de novo*. Přibližně 50 % pacientů nese mutaci v genu *PTPN11* (Vendulka v 13. *exonu* 1517A>C), gen je lokalizován v oblasti 12q22 chromosomu. Mutaci v *SOS1* genu nese asi 10 % pacientů (Jaroslav v 10. *exonu* R552G), další zatím zjištěné mutace jsou méně časté. *PTPN11* a *SOS1* kódují nonmenbranózní signalizační kaskádu RAS-MAP kinázy, která ovlivňuje celou řadu receptorů pro růstové faktory, cytokiny a hormony.

Dosavadní studie prokázaly, že růstový hormon urychluje růst dětí se syndromem Noonanové, proto se v současné době jedná o přijetí rutinní indikace pro tuto léčbu.



## ŠTÍTNÁ ŽLÁZA A DOSPÍVÁNÍ

ŽLUTÝ „PANKÁČ“

Češek J.

*Dětské oddělení, Chrudimská nemocnice, Chrudim*

Dominik je nyní již 18letý muž, který začal být na spádovém dětském oddělení sledovaný v 16,5 letech. Praktickým lékařem byl doporučen pro hyperbilirubinémii, kdy si po alkoholovém excessu všimnul ikterických sklér. V rodině má hyperbilirubinémii také otec. I ten je v lékařské dispenzarizaci. Matka je zdravá, sourozence Dominik nemá. Sestřenice ze strany matky má cystickou fibrózu. Osobní anamnéza je bez pozoruhodností, vážněji nestonal, v minulosti byl sledován pro spermatokélu a skoliózu. Studuje gymnázium, nesportuje, „je to slušný punker“. První vyšetření proběhlo v březnu 2007. Hodnota celkového bilirubinu byla 60  $\mu\text{mol/l}$ , hladiny jaterních transamináz a ceruloplazminu byly v referenčním rozmezí. UZ zobrazil hraniční velikost jater a difúzní hepatopatii. V září 2007 byla laboratorně prokázána dyslipidémie (cholesterol 6,66 mmol/l, LDL 5,1 mmol/l) a současně také elevace transamináz. V dubnu 2008 se objevily známky hemolýzy s poklesem hemoglobinu v krevním obraze a snížením haptoglobinu na 0,15 g/l. ALT stoupl na 1,26  $\mu\text{kat/l}$ , AST 2,47  $\mu\text{kat/l}$ , cholesterol na 8,18 mmol/l, VLDL na 5,75 mmol/l a LDL na 6,38 mmol/l. Na UZ byla narůstající hepatomegálie a volná tekutina v břišní dutině. Pro narůstající hepatopatii a dyslipidémii byl Dominik přijat ke komplexnímu vyšetření. Při přijetí v květnu 2008 udával ranní bolesti a ztuhlost dolních končetin, kterou ale „rozchodí“. Je prosáklý v obličejí, subikterický, spolužáci i učitelé poukazovali na chlapcovy zpomalené reakce, změnu chování a zhoršení školního prospěchu trvající již více než půl roku. Únavu nepocíťoval. Po přijetí na lůžko proběhlo komplexní vyšetření se zaměřením na jaterní metabolismus: v krevním obraze byla anémie a leukopenie. Koagulace byla bez poruchy. Byly zjištěny zvýšené hodnoty myoglobinu až 182  $\mu\text{g/l}$ , CK 122  $\mu\text{kat/l}$ , elevace CK MB, elevace kreatininu na 164  $\mu\text{mol/l}$ , ALT až 1,58  $\mu\text{kat/l}$  a AST 2,61  $\mu\text{kat/l}$ . Vyloučili jsme hepatotropní infekci. Další vyšetření se zaměřilo na autoimunitní onemocnění - protilátky ASCA, ANCA, EM, tTGM, anti M 2,4,9 blot, anti LKM 1, anti SLA, , anti hladký sval byly všechny v normě. Odpady mědi byly sniženy. Mezitím jsme obdrželi výsledky laboratorního vyšetření štítné žlázy, které se staly klíčem případu. TSH bylo nad 50 mIU/l, fT4 1,4 pmol/l (N>10), fT3 0,5 pmol/l. Anti TPO nad 1000 U/ml (N < 10), anti TGB 1503 IU/ml (N<100), anti TRAK nad 40 IU/l (N< 1,5). UZ štítné žlázy zobrazil normální volum a „difúzní parenchymovou lézi“. EKG zachytilo sinsusový rytmus 50/min. a oploštělé p a T vlny. Na UZ srdce byl malý fluidoperikard. Stav uzavíráme jako autoimunitní tyreoiditidu. Dominik začal být léčen L-thyroxinem v dávce titrované na 100 - 150  $\mu\text{g}$  denně. Cítí se dobře, během 1 měsíce se mu výrazně ulevilo. Během 3 měsíců se téměř normalizovaly biochemické hodnoty. Přetrvává zvýšená hladina bilirubinu a nižší počty leukocytů. Poslední laboratorní vyšetření byla provedena v lednu 2009: TSH 4,53 mIU/l, fT4 24,4 pmol/l. Upravili jsme dávku L-thyroxinu a předáváme Dominika do endokrinologické poradny pro dospělé.

Závěr: Pacient byl přes 1 rok sledován v gastroenterologické poradně pro narůstající hepatopatii a dyslipidémii. Při výrazném zhoršení stavu byl přijat na lůžko a vyšetřován pro poruchu jaterního metabolismu. Jednoduché vysvětlení stavu bylo příjemným ukončením případu.

## „BENIGNÍ“ PŘÍSTUP K „NEBENIGNÍ UZLINCE“ NA KRKU

*Finková M., Zikmund J., Hníková O.*

*Klinika dětí a dorostu 3. LF UK a FN Královské Vinohrady*

V září 2008 byla tehdy 11,5letá Denisa hospitalizována na ORL klinice FN Motol za účelem exstirpace výrůstků na bukáních sliznicích, horním rtu a na jazyku. Výkon v celkové anestezii proběhl bez komplikací. Histologicky se jednalo o dlaždicobuněčný papilom. Při kontrole již po propuštění bylo upozorněno na „uzlinku“ na krku s doporučením vhodnosti dalšího vyšetření. Na naší kliniku Denisa přichází až koncem listopadu 2008. Celkově drobná, kostra gracilní, nápadná facies s prominujícími rty a mírným hypertelorismem, štítná žláza zvětšená, asymetrická, dominuje levý lalok, lehce hmatné podčelistní uzliny oboustranně, prepubertální, ostatní interní nález v normě. Sonografickým vyšetřením prokazujeme solitární uzel v levém laloku štítné žlázy. Realizujeme tenkojehlovou biopsii štítné žlázy (FNAB) uzle levého laloku a krevní odběry – FW, KO, základní biochemii a cílené vyšetření na štítnou žlázu – vše v normě, kromě kalcitoninu 600 ng/l ( $N < 9,5$  ng/l). Cytologický nález je vysoce suspektní pro maligní nádor, nejspíše papilární karcinom, event. folikulární karcinom z cylindrických buněk a v diferenciální diagnóze i možnost medulárního karcinomu. Ihned proto indikujeme totální tyreoidektomii s revizí regionálních lymfatických uzlin. Podle výsledku histologického vyšetření se bude odvíjet další terapeutický postup, včetně prognózy.

## VAGINÁLNÍ KRVÁCENÍ

*Magnová O.*

*I. dětská interní klinika LF Masarykovy university a FN Brno*

Vaginální krvácení u dívek prepubertálním věku je vzácné a vyžaduje vždy kompletní přešetření dítěte k objasnění jeho etiologie. Krvácení může být sporadické i opakované či dokonce cyklické. Jeho příčina jak endokrinní, tak neendokrinní.

V oblasti neendokrinního krvácení je nejčastějším zdrojem krvácení zánětlivá vaginální sliznice, je však nutno vyloučit poranění či dokonce zneužití dítěte a cizí těleso v pochvě, nejzávažnějším zdrojem krvácení jsou zhoubné nádory pochvy.

Krvácení endokrinního původu může být následkem zevního podávání estrogenů, tvorby estrogenů v endokrinně aktivním tumoru nebo ovariální cystě nebo se může jednat o izolované předčasné menarche.

Izolované předčasné menarche je definováno jako stav cyklického vaginálního krvácení bez jiných známek puberty. Puberta nastupuje ve fyziologickém věku a nemá abnormní průběh, plodnost ženy není ovlivněna. Tato diagnóza je však akceptovatelná až po vyloučení jiných příčin krvácení.

Kasuistiky popisují několik dětí, které vyhledaly vyšetření s důvodem krvácení z rodidel a rozebírá jejich klinické a laboratorní nálezy ve vztahu k diferenciální diagnostice.

## DYSGENEZE GONÁD S PODIVNÝM CHROMOZOMEM

*Pleskačová J.<sup>1</sup>, Obermannová B.<sup>1</sup>, Šnajderová M.<sup>1</sup>, Novotná D.<sup>2</sup>, Koudová M.<sup>3</sup>, Kočárek E.<sup>3</sup>, Zemková D.<sup>1</sup>, Lebl J.<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup> II. dětská klinika LF Masarykovy university a FN Brno

<sup>3</sup> Ústav biologie a lékařské genetiky UK - 2. LF a FN Motol, Praha

Eva se narodila zdravým rodičům z 2. fyziologické gravidity v 39. týdnu (PH 2740 g, PD 47 cm). Nápadným nálezem byl virilizovaný genitál (Prader 3-4 – peniformní clitoris bez průběhu uretry, sinus urogenitalis, rozštěp labioskrotálních valů, variantně hmatné gonády bilaterálně). Hladina 17 hydroxyprogesteronu (17-OHP) byla v normě. Po aplikaci hCG stouply hladiny testosteronu z 11 na 16 nmol/l a došlo přechodně k zvětšení clitoridy. Cytogenetické vyšetření odhalilo mozaiku 45,X/46,XY.

Na naší klinice byla Eva poprvé hospitalizována ve třech měsících. Při přijetí měla LH 3,5 IU/l, FSH 6,5 IU/l, estradiol 40 pmol/l, progesteron 4,4 nmol/l, prolaktin 10,7 µg/l, testosteron 4,4 nmol/l, kortizol 489 nmol/l, 17OHP 14,5 nmol/l. Ultrazvukem byla zjištěna přítomnost dělohy, byla nasondována pochva. Ostatní orgány v dutině břišní byly bez patologického nálezu. Na echokardiografii byla zastižena lišta v oblasti isthmu aorty. Dívka byla menšího vzrůstu (-1,6 SD), zevní dysmorfické známky typické pro Turnerův syndrom nebyly přítomny. Cytogenetické vyšetření potvrdilo mozaiku, Y chromozom byl pseudodicentrický se dvěma centromerami a dvěma krátkými raménky ( tj. se dvěma kopiemi SRY genu).

Za hospitalizace se Evě uskřínula inguinální kýla. Bioptický vzorek z gonády odebraný během operace se histologicky jevil jako nezralé varle. Přítomnost tohoto nálezu lze vysvětlit dvojnásobnou náloží genu SRY, chromozom Y se nacházel ve 28 % buněk gonadální tkáně.

Byla stanovena diagnóza smíšené dysgeneze gonád a doporučeno vedení dítěte v ženském pohlaví. Vzhledem k přítomnosti Y chromozomu byla indikována gonadektomie.

U Evy byla dále diagnostikována v roce věku celiakie a hypogamaglobulinemie.

Co dívku v budoucnosti čeká? Feminizující plastika genitálu. Vzhledem k převažujícímu karyotypu 45,X také pravidelný screening na autoimunitní onemocnění a v případě potřeby léčba růstovým hormonem podobně jako u pacientek s Turnerovým syndromem. Celoživotní dodržování bezlepkové diety a prevence infekční endokarditidy. Hormonální substituční léčba zajistí Evě přirozené dívčí dospívání, navození menstruačního cyklu a vytvoří podmínky pro případnou budoucí in vitro fertilizaci.

## ZÁLUDNÝ PROLAKTIN

Novotná D.<sup>1</sup>, Rejdová I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> II. dětská klinika LF Masarykovy university a FN Brno

<sup>2</sup> Gynekologicko-porodnická klinika LF Masarykovy university a FN Brno

Pacientka byla do endokrinologické ambulance odeslána v 15 letech pro hyperprolaktinémii.

V rodině se nevyskytují závažná onemocnění ani endokrinopatie. V předškolním věku byla léčena na alergologii pro astma bronchiale, v 15 letech podstoupila tonzilektomii a adenotomii pro opakované angíny. Somatický vývoj byl lehce urychlen, menarche měla v 11 letech, zpočátku byly měsíčky slabší intenzity po 14 dnech. Ve 13 letech byl k regulaci cyklu gynekologem nasazen gestagen Duphaston, potíže na čas vymizely, ale po roce se objevila oligomenorea. Krátkodobě užívala hormonální substituční terapii, stav se opět upravil, ale během několika měsíců léčby přibrala 6 kg. Proto bylo od terapie upuštěno a bylo zahájeno podávání injekcí Agolutinu s Agofollinem. Menstruace se však již nedostavila. Na základě laboratorního nálezu zvýšené hladiny prolaktinu

36,4 µg/l (N 2,5 – 25) byl nasazen Cabergolin. Z ostatních laboratorních vyšetření byla nízká hladina estradiolu a progesteronu, lehce vyšší testosteron, hladina gonadotropinů vyšetřena nebyla. Po 4 měsících terapie byla dívka odeslána k vyšetření na endokrinologii. Dostavila se vyspělá dívka (171 cm a 71 kg) s přiměřeně vyvinutými sekundárními pohlavními znaky. Nápadné bylo zvětšení štítnice - II, volum podle sonografie 34 ml a difúzně nepravidelná struktura s vysokou vaskularizací. Laboratoř i klinika potvrdila autoimunitní tyreotoxikózu. Hladina prolaktinu byla v normě, vysoký estradiol (po Agofollinu ??) a nízký progesteron, LH 7,9 U/l a FSH 17,2 U/l. Vysadili jsme Cabergolin a zahájili terapii tyreostatiky. Postupně došlo k normalizaci hladin fT4, TSH, zmenšení štítnice, prolaktin byl nadále v normě. Asi po 2 měsících terapie došlo k vzestupu gonadotropinů na hodnoty kolem 100 U/l. Opakovaným laboratorním a gynekologickým vyšetřením byla potvrzena diagnóza primárního hypogonadizmu a nasazena substituční terapie estrogeny a gestageny. Jaká je tedy u naší pacientky příčina předčasného ovariálního vyhasnutí? Gonadální dysgeneze (46,XX, ovaria drobná bez folikulů), autoimunitní oophoritida (protilátky proti ováriím byly negativní), toxické poškození, rezistence ke gonadotropinům?

## DIABETES A VARIA

### CO MŮŽE SKRÝVAT HYPOGLYKÉMIE U NOVOROZENCE ?

*Poločková K.<sup>1</sup>, Šumník Z.<sup>2</sup>, Souček O.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Dětské oddělení, endokrinologická poradna NsP Karviná 4*

<sup>2</sup>*Pediatrická klinika UK - 2. LF a FN Motol, Praha*

U donošené Danielky s normální perinatální anamnézou (porodní míry 3490 g/50 cm) se za 36 hodin po porodu při přebalování náhle objevuje porucha vědomí s atonií a cyanózou. V krvi byla zjištěna hypoglykémie 1,02 mmol/l a byla zahájena léčba intravenózní glukózou. Po 6 hodinách při hodnotě glykémie 1,9 mmol/l nastupují generalizované křeče. Dítě bylo přeloženo do perinatologického centra, kde přes parenterální přívod glukózy v prvních dnech přetrvávají symptomatické hypoglykémie. Po přechodné stabilizaci stavu se rozvíjí pozdní novorozenecká infekce s nálezem *Enterococcus faecalis* v hemokultuře. Glykémie při propuštění kolísají mezi 2,7 - 4,5 mmol/l. Stav byl uzavřen jako novorozenecká seps s hypoglykémiami, z metabolických příčin byla vyloučena galaktosémie, po dalších příčinách endogenních hypoglykemií se nepátralo. Dívka předána do péče praktického dětského lékaře, kde byla po 9 dnech naměřena glykémie 1,5 mmol/l a dítě bylo přijato na spádové dětské oddělení. Při přijetí byla zjištěna glykémie 1,75 mmol/l, současně byl proveden odběr k vyloučení hormonálních příčin hypoglykémie. Hladina inzulínu v séru 12,2 mU/l potvrdila tušenou diagnózu novorozeneckého hyperinzulinismu. Následně bylo dítě přeloženo na specializované pracoviště. Zde byla zahájena terapie diazoxidem, která však přinesla pouze parciální efekt na zvýšení glykemií, proto byl po 14 dnech přidán octreotid. Na této léčbě došlo ke zlepšení glykemií, které neklesají pod 3 mmol/l. Dítě bylo po 28 dnech propuštěno domů na kombinované terapii diazoxidem a octreotidem s přídatkem Fantomaltu do každého jídla a doporučením pravidelné monitorace glykemií. Po měsíci za rehospitalizace byl postupně vysazen diazoxid, pacientka je v současné době na monoterapii Sandostatinem. Neurologický nález ukazuje lehkou centrální hypertonii, opožděné vzpřimování a lehký pravostranný hemisyndrom, proto byla zahájena léčebná rehabilitace Vojtovou metodou.

Novorozenecký hyperinzulismus je vzácné onemocnění, jejímž podkladem je neadekvátní produkce inzulínu vzhledem k aktuální glykémii. Příčinou jsou mutace genů kódujících nejčastěji struktury  $K_{ATP}$  kanálu beta buňky (Kir6.2 a SUR1). Základním terapeutickým přístupem je kromě léčby diazoxidem a octreotidem (sub)totální pankreatektomie v případě selhání konzervativní terapie.

## DEPRESE A DIABETES

*Hýbnerová J., Šumník Z.*

*Pediatrická klinika UK – 2. LF a FN Motol, Praha*

Sedmnáctiletá dívka onemocněla diabetem 1. typu v devíti letech. Do péče psychologa se dostala během letních prázdnin 2008, kdy byla hospitalizována kvůli radikálnímu zhoršení kompenzace DM (HbA1c byl 14,5 %) a defektu na patě pravé dolní končetiny v rámci syndromu diabetické nohy. Popisovala obtíže, které ji trápí posledních několik měsíců – ztratila zájem o všechno, co ji dříve bavilo, straní se kolektivu, často upadá do melancholické nálady. Cukrovka se pro ni stala nepodstatnou záležitostí, podle toho také vypadaly výsledky. Byla léčena inzulínovou pumpou, když jí docházel inzulín, zředila ho vodou, neřešila jídlo, nepřišla na ambulantní návštěvu k diabetologovi. Doma si jejích obtíží nikdo nevšimnul.

Dívka žije s matkou, jejím přítelem a pětiletými dvojčaty. Po narození sourozenců se pozornost matky přenesla na ně, přestala se zajímat o pacientku a její problémy, začaly se mezi nimi odehrávat konflikty. Domov popisuje jako místo, kde vedle sebe žijí lidé, kteří spolu nemluví. Důležitým faktorem z psychologického hlediska je skutečnost, že její vlastní otec spáchal sebevraždu zastřelením, pravděpodobně na podkladě deprese. Vzhledem k tomu, že klinicky i testově byly prokázány známky aktuální deprese, bylo provedeno psychiatrické konzílium se závěrem „středně těžká depresivní fáze“ a nasazena antidepressivní medikace (Sertralin).

I přesto, že bylo dívce doporučeno psychologické sledování i sledování na psychiatrii a dlouhodobá psychoterapie, několik měsíců nevyhledala žádnou pomoc, léky dokonce vysadila. Z hlediska diabetu se po hospitalizaci výrazně zlepšila. Po konzultaci na diabetologické ambulanci jí ošetřující lékař zprostředkoval psychiatrickou péči, začala docházet za psychologem. S půlročním odstupem je tedy možno vidět zlepšení v několika oblastech – diabetes, lehce ustupující depresivní symptomy a zlepšující se životní spokojenost. Stále ještě před námi zůstává otevřená výzva k řešení rodinných problémů a lepší motivaci v péči o sebe a svůj diabetes.

## APS-2 U 17LETÉHO CHLAPCE – KROK ZA KROKEM K DIAGNÓZE

*Malý J.<sup>1</sup>, Pomahačová R.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Endokrinologická ordinace, Sokolov*

<sup>2</sup>*Dětská klinika FN Plzeň*

Na dětské oddělení okresní nemocnice byl přijat 17letý Václav s 3denní anamnézou průjmu a opakovaného zvracení v alterovaném stavu, subhydratovaný, halucinující, neschopen dojít k lékaři. Po vyšetření lékařkou doma byl odeslán RZP.

Základní pracovní diagnózou byla akutní gastroenteritida bakteriální etiologie. Ve vstupních laboratorních vyšetřeních byla nalezena vysoká zánětlivá aktivita (CRP 231 mg/l, FW 24/47), hypotonie vnitřního prostředí (Na 124 mmol/l, Cl 87 mmol/l, osmolalita 268 mosmol/kg), elevace transamináz, urey, kyseliny močové. Byla

zahájena léčba plnými a posléze i hypertonicnými roztoky, i.v. ATB (Augmentin), po masivním výsevu herpesu i Herpesinem. Efekt léčby byl pomalý, zánětlivá aktivita dále stoupala (CRP 236 mg/l, FW 60/103), nedařila se úprava hyponatrémie a hypochlorémie. Po přechodném zlepšení a překladu na standardní oddělení opět pacient intermitentně zvracel, byl unavený, adynamický, pokračoval hmotnostní úbytek, celkem o 4 kg od příjmu.

Krevní tlak byl obtížně měřitelný (80/45 Torr), měl bradykardie, tiché ozvy. Pátrali jsme po event. centrální příčině zvracení – oční, MRI mozku – negativní nálezy. Dále byla zjištěna nápadně nízká hodnota kortisolu v moči, poté také v séru. V moči byla paradoxně převaha  $\text{Na}^+$  nad  $\text{K}^+$ . Byla stanovena diagnóza akutní adrenální insuficience.

Somaticky je chlapec vytáhlý až hubený, blondáček s četnými pihami a nečetnými většími pigmentovými skvrnami, suché ruce s hlubšími rýhami, s chabým až hypoplastickým svalstvem, řídkým světlým ochlupením, genitál dospělého typu. Pigmentace na gingivách nemá.

Byla zahájena léčba i.v. Hydrocortisonem, další den byl přidán mineralokortikoid Fludrocortison. Poté došlo k dramatickému zlepšení stavu, chlapec již nezvracel, začal jíst. Přechodně byla zjištěna elevace TSH, glykémie 10,3 mmol/l (podání Hydrocortisonu). Byl přeložen na DK do Plzně. Tam byla doplněna kompletní vyšetření. ACTH test potvrdil primární adrenální insuficienci (ACTH 2000 pg/ml, kortisol 41 nmol/l) autoimunní etiologie – pozitivita protilátek proti 21-hydroxyláze. Později byly také zjištěny pozitivní protilátky proti GAD a IA2. Při kontrole za 2 týdny po propuštění byla zachycena glykémie 28 mmol/l. Chlapec byl opět přijat do nemocnice v místě bydliště, glykémie byly vysoké, neměl ketoacidózu. Po informaci o pozitivitě autoprotilátek byla zahájena léčba insulinem. V dalším průběhu měl opakovaně elevace TSH při negativních tyroidálních autoprotilátkách a normálním sonografickým nálezem. Byl podán Euthyrox. Chlapec je v současnosti dále sledován v odborných ordinacích v Sokolově i Plzni.

Václavovi se daří poměrně dobře, pokračuje v učení, za necelý rok vyrostl 2 cm, přibral téměř 20 kg (z 47 na 67 kg), zesílil, nabral svalovinu. Při neuváženém zvýšení dávky Hydrocortisonu při banálním infektu došlo k výraznému zhoršení kompenzace diabetu. Poslední léčba - Hydrocortison 10 - 7,5 - 5 mg, Fludrocortison  $2 \times \frac{1}{2}$  tbl. á 0,1 mg, Euthyrox 75  $\mu\text{g}$ , inzulinový Actrapid 17 - 16 - 16 j, Lantus 20 j.

Diagnosticky stav uzavíráme jako autoimunní polyglandulární syndrom typu 2 – kombinace M. Addison, diabetes mellitus 1. typu, autoimunní tyreopatie.

O DAVIDOVI, KTERÝ NETOLEROVAL STRAVU (aneb – co všechno lze přežít)

*Čížek J.*

*Dětská klinika IPVZ, Nemocnice České Budějovice, a.s.*

Na samotném začátku to pro 15letého Davida nevypadalo vůbec dobře. Vracel se autem s partou kamarádů z diskotéky a měli těžkou havárii – vrazili do stromu na místě, kde David seděl. Výsledkem bylo polytrauma s devastujícím kraniocerebrálním poraněním (DAI, rozsáhlé kontuze mozku, epidurální krvácení, edém mozku, rozsáhlá poranění obličejové skeletu a baze lebny s herniací mozkové tkáně do vedlejších nosních dutin, poranění obou optiků ...). Stav se na začátku jevil jako zcela beznadějný. David však přežil. Překonal dlouhodobou plicní ventilaci, rozsáhlou dekompresní kraniotomii, zevní komorovou drenáž, těžkou sekundární purulentní meningitidu. Probral se k vědomí, obnovila se slovní komunikace, ale ... Navrácení kostí po dekompresi nebylo

zcela úspěšné – kostěné struktury se z větší části resorbovaly, přetrvává defekt. Zůstala oboustranná amauroza, hemiparéza, výrazný prefrontální syndrom.

V době, kdy se všechny životní funkce zlepšovaly, přetrvával problém s výživou. David netoleroval jakoukoli stravu p.o., nazogastrickou sondou ani řádně zavedenou jejunální sondou. Trvala výrazná nausea a antiperistaltika v oblasti horního GIT. Laboratorní nález byl obrazem panhypopituitarismu (diabetes insipidus jen přechodný). Po nasazení substituce hydrocortisonem a L-thyroxinem celkově David „rozkvetl“. Potravu začal tolerovat a bylo možno ukončit dlouhodobou TPN. Jeho další osud je nejasný. Centrální hypogonadismus a nedostatek GH není t.č. substituován.