

**Pracovní skupina dětské endokrinologie ČPS ČLS JEP a  
Dětské oddělení Klaudiánovy nemocnice v Mladé Boleslavi**

**14. dny dětské endokrinologie  
„Kazuistiky z dětské endokrinologie 2013“**

# **Sborník abstrakt**

**Mladá Boleslav, 25.-26.1.2013**

## **Partneři a sponzoři DDE 2013**

**Eli Lilly**

**Ferring**

**Ipsen**

**Merck Serono**

**Novo Nordisk**

**Pfizer**

**Sandoz**

**Magistrát města Mladá Boleslav**

**Zaměstnanecká zdravotní pojišťovna Škoda Mladá Boleslav**

## Symposium I. – růst a vývoj

### SPORTEM KU ZDRAVÍ

Aleksijević D, Zapletalová J

*Dětská klinika LF a UP Olomouc*

Růst a vývoj je velmi citlivým ukazatelem zdraví dítěte a jeho sledování patří mezi základní postupy při preventivních pediatrických prohlídkách i mimo ně. V jednotlivých obdobích se růst dítěte řídí danými pravidly a je ovlivněn řadou exogenních a endogenních faktorů, jejichž vzájemné působení se projeví na konečné dospělé výšce.

Jeden z důležitých exogenních faktorů ovlivňující významně růst a vývoj jedince je fyzická zátěž. Četné studie prokázaly, že koncentrace růstového hormonu se během cvičení mění. Vyplavování růstového hormonu je důležitou fyziologickou reakcí organismu na pohybovou aktivitu a závisí na délce a typu fyzické zátěže [1]. Dlouhodobé cvičení s maximální zátěží kombinované s psychickým stresem u vrcholových sportovců však vede v dětském věku k menší tělesné výšce než je dána genetickou predispozicí, což potvrzují i některé prospektivní studie [2].

Uvádíme kazuistiku mladého sportovce, který se do endokrinologické poradny dostal na doporučení lékaře tělovýchovného lékařství, pro závažnou a progredující růstovou retardaci.

1. DePalo E, et al. Effects of two different type sof exercise on GH/IGF axis in athletes. Is the free IGF-1 ratio a new investigative approach? *Clinica Chimica Acta* 2008, 387:71-74

2. Neoklis A et al. Final height in elite male artictic gymnasts. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012, 25: 3-4

### VESELÝ TRPASLÍK

Průhová Š, Dušátková P, Lebl J

*Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha*

Martin byl poslán na endokrinologické vyšetření pro malý vzrůst.

Narodil se jako druhé dítě zdravých rodičů ve 42. týdnu z fyziologického těhotenství vyvolávaným porodem záhlavím. Porodní hmotnost byla 3900 g a délka 53 cm. Nebyl kříšený, ale po porodu prošel mnoha hodinami fototerapie pro novorozenecký ikterus. V kojeneckém věku se vyvíjel dobře, jen začátek vývoje chrupu (v 16 měsících) a uzavírání velké fontanely (ve 20 měsících) byly opožděné. Po celé batolecí období byl jen minimálně nemocný.

Obj. ve věku 3 roky a 3 měsíce měl Martin 85 cm (-3,66SD) a 12 kg. Predikce dospělé výšky dle rodičů přitom byla na 40. - 95. percentil. Martin byl porodní délkou na 80. percentilu, postupně se ale propadal v růstovém grafu až na -3,66 SD. Při vyšetření byl Martin pohodový veselý chlapeček s proporcionálně malou postavou, nehmatnou štítnou žlázou, prepubertálním chlapeckým genitálem s varlátky 1/1ml. Na usměvavé tváři bylo nápadné

vysoké čelo a naznačeně sedlovitý kořen nosu, i když nelze popřít jistou podobnost s tatínkem.

V laboratorních výsledcích dominovala centrální hypotyreóza (TSH 0,992, fT4 5,88), nízká hladina IGF-1 (6 ug/l, tj. -1,73SD) a normocytární anémie. Zahájili jsme substituci hypotyreózy a následně byly provedeny stimulační testy na růstový hormon s maximálním vzestupem hladiny růstového hormonu na 1,05 ug/l a s plochou odpovědi kortizolu (max. 222 umol/l).

V MRI mozku byla zjištěna hypofýza vyklenující se na úroveň stropu tureckého sedla, na dynamických sekvencích je syčení hypofýzy ale spíše minimální, což by odpovídalo dle MRI přítomnosti adenomu. Souběžně probíhalo molekulárně-genetické vyšetření, které potvrdilo nález dvou mutací v genu PROP1 (IVS1+1G>T a 150delA), které Martin zdědil od maminky (150delA) a tatínka (IVS1+1G>T).

Závěr: Martin má deficit růstového hormonu a centrální hypotyreózu na podkladě vrozeného defektu genu PROP1. Z publikovaných dat je známá možnost časně vzniklé hyperplazie buněk hypofýzy, které mohou imitovat až tumor v této oblasti s útlakem okolních struktur. I když je Martin věkově nejmladší s tímto nálezem, lze předpokládat, že nález na MRI je v souladu s touto diagnózou. Martin se začal léčit růstovým hormonem a jeho reakce na tuto léčbu i při redukované dávce růstového hormonu je výborná.

*Molekulárně genetická analýza proběhla díky grantu IGA MZ NT13692.*

## **ANOFTALMIE A PORUCHA RŮSTU: SPOLEČNÁ GENETICKÁ PŘÍČINA ?**

Dušátková P, Zmítková Z, Simandlová M, Sedláček Z, Lebl J

*Pediatrická klinika a Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN v Motole, Praha*

Aleš, nyní čtyřletý chlapec, se narodil v 37. gestačním týdnu s in utero růstovou retardací (porodní váha 2060 g, délka 44 cm; <3. percentil) a bilaterální anoftalmií. Postnatálně nedošlo k urychlení růstu z důvodu později prokázaného deficitu růstového hormonu. Magnetická rezonance mozku prokázala bilaterální agenezi očí, absenci očních nervů a optických chiasmat. Adenohypofýza byla nedetekovatelná, ale neurohypofýza s hypofyzární stopkou byly normálně lokalizovány. U Aleše jsme rovněž zaznamenali poruchu sluchu.

Mezi geny ovlivňující současně morfogenezi oka i hypofýzy patří především transkripční faktory působící v časném embryonálním vývoji: *OTX2* (Orthodenticle homeobox 2), *SOX2* (SRY box-2) a *BMP4* (Bone Morphogenetic Protein 4). Genetické vyšetřování *OTX2* a *SOX2* pomocí metody přímé sekvenace však u Aleše neprokázalo přítomnost kauzální mutace. Až čipová analýza celého genomu odhalila *de novo* submikroskopickou delecii v oblasti 14q22q23 o délce 5,8 Mb, která zahrnovala i ztrátu genu *OTX2*.

Léčba Aleše růstovým hormonem v denní dávce 25 ug/kg byla úspěšná pouze částečně. Podařilo se sice zastavit pokračující růstovou retardaci, ale nedošlo k plnému catch-up růstu, který pozorujeme u jiných pacientů s těžkým deficitem růstového hormonu. Vliv na potenciál růstu u probanda mohou mít i další geny lokalizované do deletované oblasti genomu.

Mikrodelece genetického regionu 14q22q23 jsou asociovány s poruchami vývoje oka a dalšími symptomy, mezi nimiž dominuje růstová retardace, kterou lze však jen obtížně korigovat podáváním růstového hormonu.

*Podpořeno grantem IGA MZ NT13692.*

## **MENSTRUAČNÍ KRVÁCENÍ U DVOUMĚSÍČNÍ DÍVENKY**

Novotná D, Zerhau P, Magnová O, Vlahová Z, Vrzalová Z

*Pediatrická klinika, Klinika dětské chirurgie, ortopedie a traumatologie, Klinika radiodiagnostiky a Centrum molekulární genetiky a genové terapie FN Brno a MU*

Dvouměsíční dívka byla přeložena ze spádové nemocnice, kam byla přijata pro makroskopickou hematurii, středně zvýšené zánětlivé parametry, leukocyturii a nález cystického útvaru v malé pánvi. Při přijetí byla afebrilní, dobře komponovaná a vykazovala přiměřené hmotnostní přírůstky.

Narodila se ze III. nekomplikované gravidity s obvyklými porodními parametry ( 3700g / 50 cm). Z novorozeneckého screeningu byl u ní prokázán deficit 21-hydroxylázy s genotypem CYP21P/CYP21//c.290-13A/C>G a maskulinizací genitálu typu Prader III. Nasazenou terapii glukokortikoidy s dodávkou NaCl tolerovala velmi dobře. Hladina 17 hydroxyprogesteronu se normalizovala během tří týdnů. Po přijetí na kliniku byl na sonografii nález hematokolpometrie, dilatace pravého ureteru a cystických útvarů na ovariích, z nichž největší dosahoval velikosti 67x48x52 mm. Současně byla potvrzena a zahájena antibiotická léčba močová infekce. Doplněné CT břicha jednoznačně potvrdilo ovariální původ cystických útvarů, z nichž některé byly septované. V LHRH testu dosahovaly gonadotropiny pubertálních hodnot s lehkou dominancí FSH- obraz fyziologické „minipuberty“. Klidové hladiny estradiolu byly velmi vysoké. V celkové anestezii byla provedena dilatace uretrovaginální píštěle s vypuštěním vaginálního sanquinolentního obsahu a punkce největší ovariální cesty. Cytologické vyšetření neprokázalo onkologicky suspektní buňky. Vzhledem k progresi velikosti cesty během několika dalších dní, byla zvažována její laparoskopická fenestrace k prevenci torze ovaria, ale hladina estradiolu postupně klesala, krvácení z vulvy spontánně ustalo během 5 dnů, velikost cyst dále neprogredovala, proto byl zvolen konzervativní postup. Během dalších 14 dnů došlo zcela k vymizení cystických útvarů na ovariích a normalizaci hormonálních hladin. V závěru je diskutována možná etiologie tohoto krvácení a jeho souvislost se základním onemocněním.

## **CHLAPEC S NÁDOREM CNS A ZNÁMKAMI PŘEDČASNÉ PUBERTY**

Magnová O, Bobková A

*Pediatrická klinika a Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno*

Úvod. Předčasná puberta je u chlapců zpravidla organicky podmíněna, jedná se o gonadotropin independentní pubertu - pseudopubertu. Nejčastěji je vyvolána nádorovou produkcí pohlavních hormonů nebo CAH, u chlapců je i možná HCG stimulace LH receptoru Leydigových buněk.

Kasuistika: U 6,5 letého chlapce byly při pravidelném přeshetření 5 let po ukončení léčby pro monosystémovou formu LCH zjištěny známky rozvoje puberty. Klinicky byla přítomna zvětšená varlata na objem 5 ml, ochlupení PH3 dle Tannera, genitál v růstu, akné a zhrubnutí hlasu.

Nebylo přítomno urychlení kostního zrání – dle TW3 6,5 roku, růstová rychlost za poslední rok zvýšena na 7,8 cm/rok (1,9 SDS).

Provedená laboratorní vyšetření prokázala vysokou hladinu testosteronu 10 nmol/l s nárůstem až na 43 nmol/l. V LH-RH testu byla suprese gonadotropinů, CAH byl vyloučen. Zachycena zpočátku jen mírně zvýšená hladina  $\beta$ -HCG, iniciálně v séru 39 U/l (0-5), postupně nárůst na 160 U/l.

Zobrazovacími vyšetřeními nalezeno ložisko velikosti 2 cm v oblasti globus pallidum vlevo, biopticky potvrzen maligní germinální nádor, vzhledem k hladině  $\beta$ -HCG v likvoru 157 U/l nesplňoval kritéria pro sekretorickou formu (nad 500 U/l) s horší prognosou na vyléčení.

Z endokrinologického hlediska zavedena léčba cyproteron-acetátem a onkologové zahájili chemoterapii s plánovanou stereotaktickou radioterapií, již po 2 cyklech došlo k normalizaci jak  $\beta$ -HCG, tak testosteronu.

Diskuse: Nástup rozvoje sekundárních pohlavních znaků byl velmi rychlý, stejně jako nárůst hladiny  $\beta$ -HCG a testosteronu před zahájením chemoterapie. Zajímavá byla relativně nízká vstupní hladina  $\beta$ -HCG vzhledem ke hladině testosteronu.

## Symposium II. – glykémie

### NEOBVYKLÁ PŘÍČINA PORUCHY VĚDOMÍ U 15LETÉ DÍVKY

Krčková P, Pomahačová R, Malý J, Špidlenová K

*Dětská klinika FN Plzeň, Dětské oddělení Sokolov a Psychiatrická klinika FN Plzeň*

15letá Lucie dosud vážněji nestonala kromě anamnézy suicidálního pokusu při intoxikaci benzodiazepiny ve 14 letech věku. Matka dívky léčena inzulinovou pumpou pro diabetes mellitus 1. typu.

Lucie byla nalezena matkou v odpoledních hodinách s poruchou vědomí. Po příjezdu RZP byla naměřena těžká hypoglykémie 1,7 mmol/l a po intravenózní aplikaci 40 % glukózy došlo k úpravě stavu vědomí. Pacientka byla převezena na spádové dětské oddělení, kde ve vstupní laboratoři opět zachycena těžká hypoglykémie. Přes infuzní terapii 10 % glukózy došlo v den přijetí v nočních hodinách znovu k hypoglykémii s klinickou symptomatologií. V průběhu další hospitalizace již hypoglykémie zachyceny nebyly. Vzhledem k nejasné etiologii proběhlé těžké hypoglykémie byla pacientka, po vyloučení adrenální insuficience a thyreopatie, přeložena na Dětskou kliniku FN Plzeň k vyloučení organického hyperinzulinismu. V průběhu 36hodinového testu lačněním ale nedošlo k rozvoji hypoglykémie, což pro organický hyperinzulinismus není typické. Ze zajištěného vzorku krve odebraného při hypoglykémii byla potvrzena vysoká hladina inzulínu (3 000 mIU/l) a naopak suprese hladiny C-peptidu (0,031 nmol/l), což nás vedlo ke konečné diagnóze *hypoglycaemia factitia*. V průběhu hospitalizace na Psychiatrické klinice pacientka přiznala podání inzulínu.

Tato kazuistika znovu poukazuje na důležitost kompletních odběrů včetně hormonálních v akutním stavu při hypoglykémii.

### K ČEMU MŮŽE BÝT TAKÉ DOBRÁ INZULÍNOVÁ PUMPA ?

Šumník Z, Obermannová B, Dušátková P, Průhová Š, Lebl J

*Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha*

Petr byl přijat na naši kliniku ve věku 3,5 měsíců. Narodil se z 1. fyziologické gravidity, jeho porodní hmotnost i délka byly v normě (3220 g/50 cm, porod v termínu), bezprostřední poporodní adaptace byla bez komplikací. V prvních týdnech života si maminka všimla stavů apatie doprovázených zrudnutím a trvajících několik minut. Protože se frekvence i intenzita těchto epizod s věkem zvýrazňovaly, rodiče kontaktovali svého praktického dětského lékaře, který dítě odeslal do spádového dětského oddělení s podezřením na epilepsii. Zde byla v rámci metabolického screeningu vyšetřena též glykémie, která byla v záchvatu 1,8 mmol/l. Ostatní vyšetření byla v normě, včetně neurologického nálezu a EEG. Při opakování ataky byl proveden odběr hladin hormonů ovlivňujících glycidový metabolismus s následujícími výsledky: glykémie 1,6 mmol/l, růstový hormon 16,2 mIU/l, kortizol 44 nmol/l, IRI 11,3 mIU/l, C-peptid 530 pmol/l. Stav byl uzavírán jako suspektní hypopituitarismus a byla zahájena substituční terapie hydrokortizonem. Protože se však hypoglykémie na této terapii

neupravily a Petr vyžadoval vysoký přísun parenterální glukózy, byl přeložen na klinické pracoviště. Při přijetí byly laboratorně potvrzeny hypoglykémie s minimem 1,4 mmol/l, opakovanými odběry byl potvrzen hyperinzulinismus. Hladina růstového hormonu byla v atace 26 ug/l, kortizol (již bez substituce) 474 nmol/l. V prvních dnech jsme zahájili terapii diazoxidem v postupně stoupající dávce, na výši glykemií a potřebu glukózy to však prakticky nemělo vliv. Současně molekulárně genetické vyšetření prokázalo heterozygotní mutaci v genu *ABCC8* (R1436Q) kódujícího SUR1 podjednotku kaliového kanálu. Proto jsme tuto léčbu změnili za octreotid, na který zpočátku zareagoval výborně. Po několika dnech jsme byli nicméně nuceni postupně zvyšovat dávku a zkracovat intervaly podávání až na 40 mg/kg/den v 8 denních dávkách. Stále však docházelo k poklesům glykemií před následující dávkou octreotidu. Proto jsme se rozhodli zahájit jeho kontinuální podávání pomocí inzulinové pumpy. Na tuto změnu pacient zareagoval velmi dobře, dávku octreotidu jsme mohli snížit na 28 mg/kg/den a hypoglykémie se již nevyskytly. S odstupem několika týdnů bylo provedeno PET-CT, které prokázalo dvě ložiska zvýšené akumulace v hlavě a těle pankreatu. Chirurgické řešení by tedy bylo rizikové, proto pokračujeme v konzervativní terapii. Petr se prozatím vyvíjí velmi dobře, je trvale normoglykemický a jeho psychomotorický vývoj je výborný.

*Podpořeno grantem IGA MZČR č. NT 11402.*

## **PERZISTENTNÍ HYPOGLYKÉMIE U NOVOROZENCE**

Roženková K, Obermannová B, Průhová Š, Dušátková P, Lebl J, Šumník Z

*Pediatriká klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha*

Petra se narodila jako první dítě dvou zdravých rodičů z nekomplikované gravidity, v termínu indukovaným porodem záhlavím. Její porodní hmotnost byla 3800 g a porodní délka 51 cm. Nebyla kříšena a bezprostřední poporodní adaptace byla dobrá. Na konci čtvrté hodiny po porodu se objevil neklid a prošednutí a byla zjištěna hypoglykémie (1,3 mmol/l). Byl zahájen parenterální přívod glukózy a časně krmení mateřským mlékem, ale pro opakující se hypoglykémie bylo nutné přívod glukózy navýšit až na 13mg/kg/min. V laboratorních odběrech z doby hypoglykémie byla zjištěna vysoká hladina inzulínu (IRI 15,4mIU/l). Ostatní parametry včetně zánětlivých byly v normě.

Na naši kliniku byla Petra přeložena z novorozeneckého oddělení ve věku pěti dnů pro přetrvávající vysokou potřebu dodávky glukózy k zajištění normální glykémie. Při přerušení dodávky glukózy byla zachycena spontánní hyperinzulinemická hypoglykémie (1,8 mmol/l, IRI 13,3 mIU/l, C-peptid 1009 pmol/l a beta-hydroxybutyrát 0,1 mmol/l). Na základě těchto výsledků byla stanovena diagnóza perzistentní hyperinzulinemické hypoglykémie (PHHI). Zahájili jsme léčbu diazoxidem, která však neměla dostatečný efekt na prevenci hypoglykemických epizod. Proto byla po 2 dnech této terapie zahájena léčba somatostatinovým analogem octreotidem ve 4 denních dávkách s.c., která spolu s frekventním kojením vedla k udržení takřka normálních hladin glykemií bez nutnosti parenterálního přívodu glukózy. Paralelně probíhalo molekulárně genetické vyšetření, které zjistilo *de novo* heterozygotní mutaci Ser73delCCT v genu *HNF4A*, který kóduje transkripční faktor HNF-4 alfa.



Mutace v genu *HNF4A* v klasické formě způsobují vznik HNF4A-MODY diabetu. Bylo zjištěno, že až 56 % nositelů mutace má novorozeneckou makrosomii a 15 % nositelů transienční (někdy výrazné) hyperinzulinemické hypoglykémie s reakcí na diazoxid. V mladém věku lze bohužel u nositelů mutace očekávat rozvoj diabetu MODY. Na základě genetické diagnózy jsme ve 3 měsících věku znovu vyzkoušeli léčbu diazoxidem a v tomto případě bylo možné při postupném navyšování dávek diazoxidu vysadit léčbu octreotidem při udržení normoglykemií. V současné době je Petře 13 měsíců, glykémie má normální, dobře prospívá a její psychomotorický vývoj je přiměřený.

Díky včasnému molekulárně genetickému vyšetření je možné rozlišit jednotlivé příčiny vrozeného hyperinzulinismu a efektivně upravit diagnostické schéma i léčbu.

*Molekulárně genetické vyšetření bylo provedeno v rámci řešení grantu IGA NT 11402.*

### **HNF1beta - JENOM MODY ?**

Malina M, Dušátková P, Cinek O, Novotná D, Lebl J, Seeman T, Průhová Š

*Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha*

Mutace v genu *HNF1B* jsou prokázanou příčinou rozvoje diabetu typu MODY (maturity onset diabetes of the young). V poslední době se zjišťuje, že tento faktor ovlivňuje mnohem více než jen beta-buňku pankreatu.

**Kasuistika:** Nyní sedmnáctiletá pacientka bez významností v rodinné anamnéze. Již prenatálně zjištěny mnohočetné cysty na ledvinách charakteru autozomálně recesivní polycystózy, od 3. měsíce diagnostikována chronická renální insuficience, která velmi pomalu progredovala. V 15 letech zrychlená progresse renální insuficience pravděpodobně na podkladě pyelonefritidy, konstruována a.-v. fistule pro chronickou dialýzu. V 16 letech byla zahájena léčba růstovým hormonem pro renální nanismus, při pravidelné endokrinologické kontrole zjištěna hyperglykémie, vzhledem k současné polycystóze ledvin vysloveno podezření na syndrom renálních cyst a diabetu – MODY5. Léčba DM dietou. Na základě grantového projektu prokázána heterozygotní mutace R165H v genu *HNF1B*. V 16,5 letech zahájena chronická hemodialýza. V 17 letech byla pacientce transplantována ledvina od zemřelého dárce. V pooperačním průběhu vzhledem k MODY5 použit specifický imunosupresivní protokol s jen 4denním podáváním kortikoidů. Po transplantaci vzestup glykemií (max. 16 mmol/l) a nutnost přechodného podávání inzulínu nejspíše v souvislosti s vysokými dávkami kortikosteroidů a imunosupresivní léčby takrolimem.

Hepatocytární nukleární faktor beta, kódovaný genem *HNF1B* je zásadním transkripčním faktorem pro prenatální vývoj ledvin, pankreatu a jater a může působit vrozené strukturální a funkční poruchy těchto orgánů. Vedle známých geneticky podmíněných cystóz ledvin (autozomálně dominantní a recesivní polycystóza), se v poslední ukazuje, že mutace v genu *HNF1B* jsou častou příčinou různých cystických onemocnění ledvin. Mutace v genu *HNF1B* tedy mohou způsobovat velmi variabilní spektrum fenotypických projevů, vedle rozvoje diabetu typu MODY také cystózy ledvin.

*Podpořeno granty IGA NT11402 a MZ NT11457.*

## Symposium III. – nadledviny

### MUSÍ BÝT MYOPATIE VŽDY PŘÍZNAKEM PRIMÁRNÍHO SVALOVÉHO POSTIŽENÍ ?

Kytnarová J, Tesařová M, Beránková K, Hansíková H, Zeman J

*Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha*

Chlapec se narodil v termínu z 2. fyziologického těhotenství zdravých rodičů s porodní hmotností 3400 g, délkou 51 cm a dobrou poporodní adaptací. Od kojeneckého věku byl sledovaný pro hepatopatii. Psychomotorický vývoj byl v prvním roce hodnocen jako přiměřený, ve třech letech začal zakopávat, odmítal chůzi. Ve čtyřech letech byla zjištěna diskrétní myogenní léze a mírná mentální retardace. Při prvním vyšetření na našem pracovišti v 5 letech měřil 127,5 cm (+2,21 SDS), hmotnost byla 26 kg (BMI +0,28 SDS). V klinickém obraze dominovaly myopatie, mírná mentální retardace a hyperpigmentace. V laboratorních nálezech byla zjištěna mírná elevace kreatinkinázy (CK, 5, 22 ukat/l) a nulové hodnoty kortisolu. Po podání Synacthenu nedošlo k vzestupu sekrece kortisolu (4, 6,85, 5,22 nmol/l), basální hladina ACTH byla 2220 ng/l. Kostní věk dle TW3 odpovídal 7 letům. Jeho mladší sestra se narodila v termínu z 3. těhotenství s porodní hmotností 3050 g a délkou 51 cm, ve věku dvou let měřila 97 cm (+2,66 SDS), hmotnost byla 19,5 kg (BMI + 2,83 SDS). CK bylo 7, 32 ukat/l, kortisol po podání Synacthenu 21, resp. 15 nmol/l, ACTH 2412 ng/l. Kostní věk odpovídal 3,82 roku (+1,88 SDS). Laboratorní nálezy svědčily pro primární adrenální insuficienci. Starší sestra sourozenců zemřela ve věku dvou let na edém mozku v průběhu mírného respiračního infektu. Vzhledem k anamnéze bylo zvažováno onemocnění s autosomálně recesivní dědičností, klinický obraz vedl k podezření na familiární syndrom rezistence vůči ACTH. Molekulárně genetickým vyšetřením byla u obou dětí potvrzena mutace genu MC2R. Exony genu MC2R a přiléhající intronové oblasti byly vyšetřeny sekvenační analýzou a nalezeny dvě nukleotidové záměny. Mutace c.709T>G vytváří stop kodon a mutace c.-30115C>A se nachází v promotorové oblasti genu. Přítomnost obou mutací byla ověřena restriční analýzou u obou pacientů a též potvrzena u jejich rodičů. **Oba nemocné děti jsou složení heterozygoti pro mutace c.[709T>G];[-30115C>A]. Otec je heterozygotem pro mutaci c.[709T>G];[=]. Matka je heterozygotem pro mutaci c.[-30115C>A];[=].** Patogenita mutace c.-30115C>A byla ověřena expresní analýzou pomocí kvantitativního real-time PCR.

*S podporou grantu RVO-VFN64165/2012*

### CO MÁ SPOLEČNÉHO KONGENITÁLNÍ ADRENÁLNÍ HYPERPLAZIE A KONGENITÁLNÍ GLAUKOM ?

Veselý O, Nečasová M, Vrzalová Z

*Dětská endokrinologická ambulance, Svitavská nemocnice a.s., Centrum molekulární biologie a genové terapie, Dětská nemocnice, FN Brno a Ústav patologické fyziologie, LF UP Olomouc*

Lukášek (nar. v srpnu 2004 ) je chlapec, který se narodil s kongenitálním glaukomem, což je oční vada, která je kromě zvýšeného nitroočního tlaku spojená s přítomností opacit v rohovce, buphthalmem (zvětšené oční koule), anomáliemi přední oční komory, atrofií duhovky a především těžkou poruchou vizu. Sourozence nemá. Chlapec byl odeslán k vyšetření do naší endokrinologické ambulance obvodní lékařkou pro pubarché praecox, kterého si všimli koncem roku 2011. Při vstupním vyšetření u nás v dubnu 2012 chlapec výšky 123 cm (17. percentil, -1,0 SD), hmotnost 30 kg (hm/v +2,25 SD), Tanner: G1, PH2, testes ++, volum 2 ml oboustranně. Růstový dědičný potenciál 164 cm (-2,3 SD) ± 9 cm (-3,6 až -1,0 SD). Kostní věk dle rentgenologů + 4 roky, v protikladu k tomuto nálezu růstová křivka překvapivě nevykazovala akceleraci v růstu. Laboratorně bazální hladiny hormonů: LH pod 0,2 IU/L, FSH pod 1,0 IU/L, 17-OHP 8,5 nmol/L, DHEA-S 3,3 umol/L, androstendion 3,5 nmol/L. Proveden ACTH test: bazálně 17-OHP 12 nmol/L, kortisol 651 nmol/L, ACTH 180 ng/mL, po stimulaci 17-OHP 18 nmol/L, kortisol 963 nmol/L. Bazální hladiny ACTH a 17-OHP jsou tedy sice patologické, ale vzestup 17-OHP po stimulaci nebyl přesvědčivý. Současně s ACTH testem odebrána krev na genetické vyšetření, které nakonec potvrdilo podezření na late onset formu kongenitální adrenální hyperplazie při deficitu 21-hydroxylázy. Hoch je složený heterozygot mutací p.P30L a c.290-13A/C>G CYP21A2 genu. Výsledek konzultován s vyšším pracovištěm včetně kostního věku, který přehodnocen, urychlení činí jen 1 rok a 9 měsíců. Zahájena léčba hydrocortisonem v dávce 10mg/m2. Lukáš má ze strany matky dva bratrance: Giuliano (r. 93) měl diagnostikována CAH v roce 2000 při nálezu pubarche praecox na základě ACTH testu. Doplnili jsme nyní u něho genetickou analýzu s výsledkem heterozygot c290-13A/C>G v CYP21 genu. Dominik (r. 97) je u nás veden pro malý vzrůst a hypertrichosu, ale mutace v CYP21 genu u něho neprokázána.

A co má společného CAH a kongenitální glaukom? Nejčastější příčinou kongenitálního glaukomu je mutace CYP11B1 genu. Oba geny tedy patří do společné CYP rodiny. Obě onemocnění se rovněž dědí autozomálně recesivně. Zda je u našeho pacienta příčinou jeho poruchy zraku výše uvedená mutace v tuto chvíli nevíme. Máme předběžně domluvenou genovou analýzu na zahraničním pracovišti a v současné době čekáme na souhlas zdravotní pojišťovny, nicméně pevně věříme, že se s Vámi na konci ledna 2013 podělíme o výsledek, který by rodičům chlapce mohl poskytnout potřebné informace pro případné početí dalšího potomka.

Z kazuistiky Lukáše a jeho rodiny je patrné, že genetická vyšetření se stávají nedílnou součástí diagnostiky endokrinních i neendokrinních chorob.

## **DVOUMĚSÍČNÍ KOJENEC S TACHYKARDIÍ A HYPERTROFICKOU KARDIOMYOPATIÍ**

Fencel F, Stará V, Bláhová K, Lebl J, Šumník Z

*Pediatriká klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha*

2měsíční dívka z fyziologické gravidity a s nekomplikovanou perinatální anamnézou byla odeslána k hospitalizaci pro progredující hypertrofickou kardiomyopatii provázenou významnou tachykardií a zhoršeným prospíváním. Již v 1 měsíci věku byla praktickým dětským lékařem zachycena tachykardie až 200/min., při následném kardiologickém vyšetření byla echokardiograficky vyloučena strukturální srdeční vada, rytmus hodnocen jako

sinusová tachykardie, hypertrofie levé komory (LV) při prvním vyšetření přítomna nebyla. Během následujících 3 týdnů došlo postupně k rozvoji obrazu hypertrofické kardiomyopatie s nápadnou hypertrofií mezikomorového septa, s obstrukcí výtokového traktu LV a mitrální insuficiencí 2.-3. stupně. Při přijetí na naše pracoviště v klinickém nálezu dominovala tachykardie, systolický šelest 3/6, na kůži hlavy, trupu a částečně končetin byly přítomny mapovité hyperpigmentace s predilekcí na levé straně, nápadná byla cushingoidní facies. Mimo zhoršeného perorálního příjmu nebyly přítomny jiné klinické známky srdečního selhání. Při Holterovském monitorování byla průměrná tepová frekvence 160/min., maximální 234/min., rytmus i v maximu trvale sinusový. Krevní tlak byl v normě. Laboratorní vyšetření prokázala periferní hyperthyreózu (TSH 0,008 mIU/l, fT4 44,29 pmol/l, TRAK negativní), periferní hyperkortizolismus (kortizol 1224 nmol/l, ACTH 1 ng/l), významná byla elevace NT-proBNP jako markeru srdečního selhání. Na RTG snímku hrudníku byly patrné vícečetné strukturální změny obou humerů a žeber charakteru fibrózní dysplázie. Na základě klinického i laboratorního nálezu byla zřejmá diagnóza McCune-Albrightova syndromu. Byla zahájena terapie thyreostatiky (Thyrozol v úvodní dávce 0,8 mg/kg/den) a betablokátorů (Propranolol postupně navýšen do dávky 2 mg/kg/den). Uvedená terapie vedla v průběhu několika dní k poklesu tepové frekvence a normalizaci hladiny fT4. Následně doplněná MRI nadledvin prokázala mírné zvětšení levé nadledviny. Plánováno je izotopové vyšetření funkce nadledvin a následně bude zvážena možnost jednostranné adrenalektomie.

McCune-Albrightův syndrom se může vedle klasické triády (předčasná puberta, mapovité okrsky barvy café-au-lait a kostní fibrózní dysplázie) projevit i dalšími příznaky z endokrinní hyperfunkce, které mohou překvapit již v časném kojeneckém věku.

## **ELA, CO MĚLA HNĚDÉ SKVRNY NA RAMENI**

Malíková J, Obermannová B, Petruželková L, Kotalová R, Šumník Z, Lebl J

*Pediatriká klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha*

Šestitýdenní Ela s nevýznamnou rodinnou a perinatální anamnézou byla vyšetřována pro neonatální cholestázu a hepatopatii. Na UZ břicha a poté i na MRI jater byl zjištěn venózní shunt kmene portální žíly a pravé síně srdeční. Shunt byl uzavřen katetrizační metodou s následným zlepšením perfuze jater a s poklesem konjugované hyperbilirubinémie, nicméně se stacionární elevací aminotransferáz a GMT.

Ela byla znovu hospitalizována ve věku 14-ti měsíců s klinickými i laboratorními známkami periferní předčasné puberty. Anamnesticky byla zjištěna telarché, bělavé výtoky z pochvy a čtyři epizody vaginálního krvácení již od novorozeneckého období. Dále dle rodičů byly od narození přítomny skvrny charakteru café-au-lait a bolestivost v pravém kyčelním kloubu. V laboratoři byly jasné známky periferní předčasné puberty - vysoká hladina estradiolu a neměřitelně nízké hladiny LH a FSH a známky subklinické periferní hypertyreózy. Jiné endokrinopatie nebyly zachyceny. Při gynekologickém vyšetření byla popsána zvětšená děloha s výškou endometria 2mm a levostranná cysta ovária. Kostní věk byl urychlen o 12 měsíců. Pro velmi suspektní diagnózu Mc-Cune Albrightova syndromu (MAS) bylo provedeno vyšetření skeletu (rtg snímky a scintigrafie), kde byla popsána polyostotická fibrózní

dysplázie. Ela tedy splnila klinická kritéria MAS. Hepatopatie byla taktéž popsána jako jeden z možných projevů MAS.

Byla zahájena suprese periferní předčasné puberty Androcurem. Vzhledem k nelepšícímu se nálezů byla zvažována jak změna medikamentózní terapie, tak chirurgické odstranění cysty ovária. Do terapie byl nejdříve zaveden Anastrozol (inhibitor aromatáz) v dávce 1mg/den. Pro nedostatečný efekt byl k terapii Anastrozolem přidán Tamoxifen (antagonista estrogenového receptoru) v dávce 1mg/kg. Na kombinované léčbě došlo k poklesu hladiny estradiolu a normalizaci gonadotropinů, regresi cysty ovária a pubertálního vývoje, růstové tempo se zpomalilo. Postup léčby je ve shodě s recentními studiemi.

### **VŠE ZAČALO ENURÉZOU...**

Kaprová J, Obermannová B, Puchmajerová A, Malý J, Šumník Z, Lebl J, Šnajderová M

*Pediatriká klinika a Ústav biologie a lékařské genetiky UK 2. LF a FN v Motole, Dětské a novorozenecké oddělení Svitavské nemocnice*

Dívka se narodila v roce 1998 zdravým rodičům z gravidity komplikované Rh inkompatibilitou s nutností opakovaných fetálních transfuzí. Po porodu podstoupila výměnnou transfuzi a prodělala syndrom žlučové zátky. V dětství závažněji nestonala. V 11 letech se u dívky objevila sekundární enuréza. U praktického lékaře byla zjištěna lačná hyperglykémie (6,2mmol/l) a dívka byla přijata k dalšímu vyšetření na spádové lůžkové oddělení. Zde byl oGTT v normě, základní biochemické vyšetření bylo bez nápadností. Na ultrazvuku břicha byla popsána oboustranná expanze v oblasti nadledvin, tento nález potvrdila i magnetická rezonance. Dívka byla odeslána na naše pracoviště.

U pacientky byla zjištěna přes den mírná, v noci těžká systolicko-diastolická hypertenze s invertovaným cirkadiálním rytmem krevního tlaku. Hladina ACTH a steroidních hormonů nadledvin byly v normě. Hladiny katecholaminů v moči a metanefrinů v plazmě byly zvýšené a budily podezření na přítomnost feochromocytomu. Dívka podstoupila bilaterální enukleaci tumorů, histologické vyšetření potvrdilo feochromocytom. Protože bilaterální léze budí podezření z genetické predispozice, bylo doplněno molekulárně-genetické vyšetření na možné syndromy. Vyšetření prokázalo patogenní mutaci ve VHL (von Hippel-Lindau) genu. Dva roky po zákroku je dívka normotenzní, má normální funkci kůry nadledvin (ACTH test), metanefriny a katecholaminy jsou v mezích normy, PET CT neproказuje známky recidivy tumoru. Jiné obtíže, které by souvisely s von Hippel-Lindau syndromem dívka nemá. Celkový stav je dobrý, upravit se i původně nepravidelný menstruační cyklus.

## **Symposium IV. – dětský endokrinolog v nových rolích: jak pomoci transsexuálním mladistvým a chlapcům se sexuální agresí**

### **MUŽ ČI ŽENA, ŽENA ČI MUŽ ?**

Plášilová I

*Dětská klinika LF UK a FN Hradec Králové, endokrinologická ambulance Pardubice*

Pacientka s nevýznamnou rodinnou i osobní anamnézou byla odeslána na vyšetření do endokrinologické ordinace psychiatrem s diagnózou porucha pohlavní identity. Od první třídy o sobě hovoří jako o chlapci, učitelé, spolužáci a rodiče ji oslovují mužským jménem Alex. Její psychický stav se výrazně zhoršuje s počátkem rozvoje sekundárních pohlavních znaků, narůstá její agresivita, impulsivita. Dívka, rodiče i psychiatr se domnívají, že nástup menstruace výrazně zhorší její psychický stav.

První endokrinologické vyšetření ve věku 11,5 let neprokázalo žádné laboratorní ani klinické abnormality ve vývoji a dívka je odeslána do sexuologické ordinace. Podruhé se setkávám s dívkou ve věku 13,5 let, sexuologa v mezidobí s matkou nenavštívila, přichází na doporučení gynekologa s žádostí o zastavení pubertálního vývoje a zabránění nástupu menstruace. V tuto chvíli je zvažována léčba analogy gonadoliberinu, ale jedině v případě sexuologického vyšetření, které tuto léčbu doporučí jako součást komplexní léčby poruchy pohlavní identity FtM (female to male).

Porucha pohlavní identity v dětství má svá diagnostická kritéria rozdílná pro dívky a chlapce.

#### **Diagnostická kritéria pro chlapce / dívky:**

- dlouhodobé silné utrpení být chlapcem / dívkou, touha stát se dívkou / chlapcem
- dále musí být přítomen alespoň jeden z následujících znaků:
  - zaujetí typickými ženskými aktivitami, preference ženského oblečení, zaujetí pro dívčí koníčky, odmítání chlapeckých her a aktivit / averse vůči ženskému oblečení
  - odmítnutí mužských / ženských anatomických orgánů (když dospívají přejí si být ženou / mužem)
- dosud nezačala puberta
- porucha musí trvat alespoň 6 měsíců

Léčbu mladistvých s poruchou pohlavní identity lze rozdělit do tří stadií: plně reverzibilní léčba analogy gonadoliberinu, částečně reverzibilní léčba cross-sex hormonů a posledním stadiem jsou ireverzibilní chirurgické zákroky.

## **PORUCHY CHOVÁNÍ A SEXUÁLNÍ AGRESE**

Šnajderová M, Zemková D

*Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha*

Karel je spolu se svým bratrem v náhradní rodinné péči, do náhradní rodiny přišel ve věku 7,5 roku. Vlastními rodiči byl zanedbáván a zřejmě i týrán. Je již několik let sledován dětským psychiatrem pro hyperaktivitu a poruchy chování. Bral Risperin a později Buronil. Dochází též k sexuologovi pro sebeukájení (zjištěno po příchodu do náhradní rodiny) a nyní i pro sexuální agresi namířenou vůči mladšímu bratrovi. Předčasný sexuální zájem je orientován výhradně k chlapcům.

K našemu prvnímu vyšetření se dostavil s adoptivními rodiči ve věku 11 r 8 m. Sexuolog nás požádal o medikamentózní zástavu puberty, případně o snížení hladiny testosteronu k ovlivnění projevů sexuální agrese.

Rozborem anamnestických dat jsme zjistili předčasný nástup puberty s poměrně rychlou progresí. Při našem prvním vyšetření odpovídal vývoj podle Tannerovy stupnice P4, G4, objem varlat 20/20 ml. Laboratorní hodnoty byly v souladu s pokročilou pubertou: testosteron 14 nmol/l, FSH 3,8 IU/l, LH 2,9 IU/l, prolaktin 24,4 ug/l, IGF-I 583 (3,1 SD) ug/l. V LHRH testu: LHmax 27,2 IU/l a FSH max 6,5 IU/l. MR mozku neprokázalo odchylky od normy.

Ve svém sdělení diskutujeme pohled pediatrického endokrinologa a možnosti mezioborové spolupráce.

## **CHARAKTERISTIKY SEXUÁLNÍCH AGRESORŮ; ZKUŠENOSTI Z LET 2011-2012. PORUCHA Pohlavní identity u dítěte. KASUISTIKA FTM OD ČASNÉHO VĚKU**

Neumann D, Čihák F

*Dětská klinika LF a FN Hradec Králové a Dětské oddělení psychiatrické léčebny Havlíčkův Brod*

V první části uvádíme zkušenosti se skupinou osmi dospívajících sexuálních agresorů, doporučenými k blokádní terapii analogy gonadoliberinů. Dva z nich mají pozitivní rodinnou anamnézu. Biologické charakteristiky: Věk 13,2 – 17,0 roku. Jeden z chlapců má organické postižení CNS a VP shunt, dva rostou mezi 3. a 10. percentilem, 1 má opožděný nástup dospívání a pro IUGR byl léčený růstovým hormonem. Intelektové a psychologické charakteristiky: 4 mají mírnou mentální retardaci, 3 normální intelekt, 1 je gymnazista. Většina z nich má poruchu socializace. Stupeň agrese ve vztahu k věku: chlapci, kteří byli umístěni na uzavřené pedopsychiatrické oddělení v mladším věku splňují kritéria pro terapii skupiny 5 nebezpečnosti, ostatní skupiny 4 – 5. Sedmi chlapcům byla endokrinologem doporučena léčba a tak umožněno její soudní nařízení, 1 zůstal bez léčby. Charakteristiky agresorů jsou doplněné o popis komplexní terapie, možnosti získání vzdělání, umístění agresorů a spektrum vyšetření.

Ve druhé části je prezentován případ poruchy pohlavní identity v dětství směřující k transsexualismu FtM. Konzistentní vzorec chování byl od 2 let, rodina po vysvětlení přijala a dítě podpořila v jím vnímané pohlavní identitě. Dítě nemá psychotickou poruchu, má

definovaný karyotyp a hormonální prostředí organismu. Blokádní terapie analogy gonadoliberinů byla zahájena v 11,6 letech při B2/3. Je diskutováno načasování blokády a aplikace mezinárodních doporučení z roku 2009 (Hembree, JCEM 2009).



## Dítě, na které nikdy nezapomenu (I)

### PŘÍBĚH JARDY Z FRANCOVY LHOTY

Zapletalová J

*Dětská klinika LF UP a FN, Olomouc*

Historie podávání růstového hormonu dětem s jeho deficitem začala před 55 lety. Až do poloviny 80. let byl připravován extrakcí z kadaverózních hypofýz a jeho dostupnost byla v Československé socialistické republice problematická, přestože se čeští a slovenští patologové na sběru hypofýz aktivně podíleli a na našem území byl hormon extrahován a kvalitně purifikován. ČSSR tak sloužila jako zdroj růstového hormonu pro jiné země na úkor kvalitního léčení vlastních pacientů. Ti se museli spokojit s léčbou nedostatečnými dávkami, která byla často na dlouhou dobu přerušována.

Když se Jarda narodil, psal se rok 1969. Naši ordinaci poprvé navštívil v 11 letech a opouštěl ji po 30. roce věku. Jak se „česká cesta“ v historii léčby růstovým hormonem podepsala na jeho osudu uvádí „příběh pacienta, na kterého nikdy nezapomenu“.

*Literatura: J. Jenšovský, J. Lebl, J.S. Christiansen: Růstový hormon. Galén, 2000*

### BARBORKA S EPILEPSÍ

Koloušková S, Zemková D

*Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha*

Barborka se narodila z druhé nekomplikované gravidity, v termínu, spontánně, s hmotností a délkou 3010 g/51 cm. Poporodní průběh byl komplikován prolongovanou hypoglykemií s následným rozvojem sepse a výrazným ikterem. Stav byl úspěšně zvládnut a po 14 dnech šla Barborka konečně domů. V prvním roce prodělal celkem 3x febrilní křeče, pro nález na EEG byla zahájena antiepileptická léčba. Záchvaty se však i nadále opakovaly, proto byla ve 2 letech hospitalizována na neurologické klinice. Neurologické vyšetření bylo bez ložiskového nálezu, na EEG přítomny specifické grafoelementy. Ve 2 letech měřila 74 cm, vážila 10,4 kg, psychomotorický vývoj odpovídal širší normě, dobře mluvila, byla proporcionální, vztah váhy k výšce na 50. percentilu. Ve vstupních laboratorních výsledcích měla ráno nalačno bezpříznakovou hypoglykémii 2,6 mmol/l, následné hormonální vyšetření (TSH 2,4 mIU/l, fT4 6,8 pmol/l, kortizol 109 nmol/l, ACTH 5,6 ug/l IGF -I 12 ug/l) potvrdilo diagnózu panhypopituitarismu. Byla zahájena odpovídající léčba a Barborka se dobře vyvíjela. Od 4 let se již křeče neobjevovaly, neurolog začal snižovat antiepileptickou léčbu. Bohužel v 5 letech se při infektu s teplotami kolem 40 stupňů rozvinul metabolický rozvrat s hyponatrémií, hypoglykemií a metabolickou acidózou. Stav byl velmi závažný a pro Barborku neskončil dobře. Následně matka přiznala, že při dobrém klinickém stavu nechtěla Barborku dále zatěžovat hormonální léčbou a začala na základě doporučení léčitele endokrinní medikaci vysazovat. Ponechala pouze růstový hormon, jehož účinky byly jasně patrné. Kazuistika je

příkladem endokrinního onemocnění, které se může skrývat za falešnou diagnózou epilepsie a zároveň je příkladem tragického dopadu nerespektování doporučené léčby.

### **DÍVKA S MALÝM VZRŮSTEM**

Pomahačová R, Krčková P, Šubrt I, Jaklová R, Souček J

*Dětská klinika a Ústav lékařské genetiky FN Plzeň, Dětské oddělení Nemocnice Ostrov*

9letá Veronika byla odeslána k endokrinologickému dovyšetření pro malý vzrůst. Narodila se ve 36. týdnu těhotenství, kříšena nebyla, hraničně splňovala kritéria pro intrauterinní růstovou retardaci vzhledem ke gestačnímu věku. V rodinné anamnéze 33letá sestra matky Veroniky je po gonadektomii ve 13 letech věku pro syndrom testikulární feminizace.

Výškou 120 cm (-2,9 SDS) byla Veronika při našem prvovýšetření pod 3. percentilem, dle BMI 13,6 v pásmu snížené výživy. Její růst byl trvale plynulý pod 3. percentilem a po korekci na kostní věk 7 let byl růst v pásmu genetické predikce. V somatickém nálezu proporcionální postava, syndaktylie 2. a 3. prstu dolních končetin, suspektní levostranná tříselná kýla, dle Tannera M1, P1.

Provedená vyšetření vyloučila endokrinní poruchu, imunologie celiakie byla negativní. Doplněné cytogenetické vyšetření překvapivě potvrdilo mužský karyotyp 46, XY a hmatná rezistence v levém tříse byla verifikována jako testes. Test androgenní senzitivity svědčil pro insenzitivitu k androgenům. Dle ženského fenotypu se jednalo o kompletní androgenní insenzitivitu. Molekulárně genetické vyšetření potvrdilo mutaci v genu pro androgenní receptor, c.2495G>T p.(Arg832Leu) v exonu 7 s lokalizací na chromozomu X. Stejná mutace byla zjištěna u matky Veroniky a její babičky, které jsou přenašečkami syndromu kompletní androgenní insenzitivity. Toto zjištění nás vedlo k provedení cytogenetického vyšetření u mladší 5leté sestry Veroniky. U Lucie byl také potvrzen mužský karyotyp 46, XY. Obě sestry jsou v současné době po oboustranné gonadektomii. Postižená sestra matky Veroniky molekulárně genetické vyšetření nepodstoupila.

Uvádíme překvapivou konečnou diagnózu poruchy sexuální diferenciaci při vyšetření dítěte pro malý vzrůst. Potvrzení přenašečství mutace v genu pro androgenní receptor v rodině vede k úvaze, že se mohlo postižení obou dětí předejít. Babička Veroniky bohužel postižení své druhé dcery dlouho tajila.

### **PŘÍBĚH DÍVKY S NADHLEDEM**

Kalvachová B, Hradec J

*Endokrinologický ústav, Praha a Endokrinologická a diabetologická ordinace IDE CR, s.r.o., Chrudim*

Marie patří k nezapomenutelným pacientům z více důvodů - raritní diagnóza, složitost léčby v období puberty i v dalších 15 letech, její osobní statečnost, tolerance tělesných obtíží a vzdor překážkám a přes lékařské varování i dosažení rodinného štěstí. K endokrinologické konzultaci byla odeslána ve věku 12r7m pro nadměrný růst. Výška 184 cm, hmotnost 65 kg,

sexuální vývoj dle Tannera A2P3M2. Predikovaný 90. percentil opustila v 5 letech, do 9 let rostla na 97. percentilu, po 11. roce se její růstová rychlost dramaticky zvýšila. V osobní anamnéze ani v běžném schématu vyšetření nebylo u Marie nic pozoruhodného. Dostupné hormonální vyšetření v normě, pouze nativní hladina růstového hormonu vysoká (40,6 ng/ml), supresibilní při hyperglykemickém testu a nekonstantní během denního profilu. Popisy rtg lbi a nekontrastního CT mozku se shodly na kalcifikacích ve falx cerebri a normální konfiguraci selly. Kostní věk o rok urychlen, epifyzární růstové štěrby otevřené. V perimetru jen diskrétní omezení, fundus vpravo s neostrými okraji. Teprve NMR mozku prokázala balónovité zvětšení hypofýzy o průměru 10 mm s vysokým signálem intenzity, potvrzen sekrečně aktivní pituitární adenom. Radikální hypofyzektomie byla provedena transkraniální frontotemporální cestou šest týdnů po začátku diagnostického pátrání. Pooperační i následná hormonální substituce si žádala pravidelné kontroly, léčba růstovým hormonem zahájena po sedmi letech. Marie se šťastně vdala, partner se smířil s vidinou bezdětného manželství. Ona to však nevzdala. Druhý pokus umělého oplodnění se podařil, otěhotněla v 25 letech. Těhotenství komplikováno apendicitidou, za měsíc po operaci předčasně porodila v 27. týdnu holčičku 1030g/37cm s adnatní bilaterální intersticiální pneumonií. Následovalo náročné období intenzivní rehabilitační péče o dítě nyní téměř sedmileté, které spontánně dohonilo růstový handicap, prospívá, je dispenzarizováno pneumology. Od porodu Marie ještě prodělala boreliózu a jedenkrát Addisonskou krizi, je v částečném invalidním důchodu. Takto stručně popsany příběh s dobrým koncem zdaleka nemůže vystihnout obdivuhodné úsilí a energii, kterou do Mariina osudu vložila jak ona sama a její rodina, tak celá řada nejmenovaných kolegů-zdravotníků, kterým také patří, i za ni, náš dík. Přestože se na svět musí dívat z nadstandardní výšky, k životu přistupuje se stejným nadhledem a to je především její zásluha.

## **O CHLAPCI, KTERÝ ZAČAL STÁRNOU**

Zemková D, Dušátková P, Obermannová B, Kaprová J, Koloušková S, Šumník Z, Lebl J

*Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha*

Toníček přišel na naši kliniku pro neprospívání a růstovou retardaci ve věku 18 měsíců. Narodil se z druhého těhotenství ve 39. týdnu, s porodní váhou 3270g a délkou 46 cm. Délka byla vzhledem ke gestačnímu věku těsně pod normou. Prvé měsíce byly komplikovány kyčelní dysplazií, motorický vývoj byl jen mírně opožděn. Trpěl průjmovitými stolicemi a byl vyšetřován s podezřením na intoleranci různých potravin (lepku, bílkoviny kravského mléka, laktózy) bez diagnostického závěru. Vyšetření na naší klinice ve 20. měsíci při tělesné výšce 77 cm (-2,65 SD) ukázalo nízkou hodnotu IGF1 40 ug/l; clonidinový test prokázal deficit růstového hormonu. Při zobrazení magnetickou rezonancí byla popsána periventrikulární glióza a částečně prázdná sella. Léčba růstovým hormonem začala ve 23. měsíci. Zvýšení růstové rychlosti však bylo pouze dočasné, během léčby se navíc ještě zhoršil stav výživy. Rodiče si všimli vypadávání vlasů. Do popředí se začala dostávat chlapcova stigmatizace: nápadné podkožní žíly na hlavě, vystouplé oční bulby, mikrognatie, zobákovitý nos, vysoký hlas. Stigmatizace a průběh onemocnění vzbuzovaly podezření na progerii – Hutchinsonův-Gilfordův progeroidní syndrom (HGPS). Jedná se o vzácné autosomálně dominantní onemocnění, u něhož se stařecký fenotyp začíná rozvíjet do 2 let věku s mediánem dožití 13

let. Od roku 2003 je známo, že jeho příčinou jsou mutace v genu pro protein jaderných filament – lamin A (LMNA). Proto byla testována mutace, která je přítomna u 85 % pacientů s HGPS – substituce jedné báze G608G (GGC>GGT) v exonu 11 genu LMNA. Výsledek byl negativní. Pokračovali jsme proto sekvenováním všech exonů LMNA genu a byla zjištěna substituce v exonu 2 E145K (GAG>AAG), která byla již předtím popsána u jednoho pacienta. Léčba u pacientů s touto mutací není známa. HGPS patří do skupiny progeroidních syndromů, jejichž společným jmenovatelem je genetický defekt způsobující selhání reparačních mechanismů DNA. Mezi ně patří dále Wernerův, Bloomův, Cockaynův a Rothmund-Thompsonův syndrom, Fanconioho anemie a další.

*Podpořeno grantem IGA MZ NT13692.*

## **HYPOTYREOZA A SPAVÁ NEMOC**

Strnadel J, Novák V

*Klinika dětského lékařství a Klinika dětské neurologie, FN Ostrava*

Kazuistika představuje Tomáše H., patnáctiletého fotbalistu Polanky nad Odrou.

Poprvé přichází do naší endokrinologické v říjnu 2011. Ze všeho nejvíc jej trápí nadměrná únava, nejvíce bývá unavený o přestávce mistrovského fotbalového zápasu, když se směje společně se svými spoluhráči. Ve druhém poločase je zesláblý a unavený, podlamují se mu kolena, už více než měsíc rád spí i během dne, usíná v tramvaji, autobuse, jeho sny jsou nápadně živé.

Tomáš byl přechodně sledován pro srdeční šelest, migrénózní epizody, ty ale po dvou letech mizí. Matka matky byla vždy nápadněji unavená, matka chlapce je také dobrý spáč, spí ráda i třináct hodin denně. Má jizvu na krku, je po totální tyreoidektomii, pro toxický adenom, nyní na substituci Letroxem. Mladší bratr i otec jsou zcela zdraví.

Při prvním klinickém vyšetření vypadá unaveně, je hypomimický, padají mu víčka a vypadá, že brzy usne.

Při prvním vyšetření zjištěna nízká hladina fT4 6,5 pmol/l, TSH 4,02 mU/l, normální kortisolemie, normální krevní obraz, jen vyšší hladinu kreatinkinázy 3,44 ukat/l. Hoch neguje úraz či extrémní zátěž.

Nasazujeme Letrox, efekt léčby je dle Tomáše i jeho matky nedostatečný. Dál se podlamují kolena, dál spí i během dne. Chlapce odesíláme k neurologickému vyšetření.

EMG neprokazuje nervosvalovou lézi, neurologický status je v normě. Odeslán tedy k dalšímu vyšetření do naší spánkové laboratoře. Spavá nemoc je patřičně vyšetřena a hlavně se začíná léčit.

A tak se může s kamarády smát o přestávkách ve škole, i během poločasové přestávky.

## Dítě, na které nikdy nezapomenu (II)

### ADÉLA SE JEŠTĚ NEUZDRAVILA

Röschlová I, Kalvachová B

*Dětské oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku a Endokrinologický ústav, Praha*

Při vyslovení pojmu „Dítě, na které nikdy nezapomenu“, se mi okamžitě vybaví Adéla, nyní 34letá žena. Nejen proto, že jsem se podílela na diagnostické a léčebné péči o její chorobu s komplikovaným průběhem a složitou adaptací celé rodiny na ni, ale také proto, že mohu sledovat její život a chorobu i v dospělosti.

Pro nárůst hmotnosti, sekundární amenorheu, kožní změny, hypertrichózu, únavnost bylo u Adély ve 13 letech vysloveno podezření na Cushingův syndrom. Diagnózu potvrdily vysoké hladiny kortizolu bez zachovalého diurnálního rytmu (1182-1086-956 nmol/l). Diferenciální diagnostika příčiny pak byla složitá, terapie komplikovaná. Rychlá progresse klinických příznaků, nízké ACTH, suspekce na cystický tumor levé nadledviny dle MR, hodnoty kortizolu ze separovaných odběrů z renálních a suprarenálních žil vedly k rozhodnutí provést levostrannou adrenalectomii – histologicky neprokázán adenom, nýbrž makronodulární hyperplázie. Následně postupně v průběhu 4 let Adéla absolvovala pravostrannou adrenalectomii, radikální neurochirurgickou evakuaci tureckého sedla transsfenoidální cestou a stereotaktické ozáření Leksellovým gama-nožem pro Nelsonův syndrom. Komplikovaný průběh choroby měl na Adélu výrazný psychosociální dopad, celá rodina její nemoc velmi těžce prožívala.

V 18 letech přešla do péče endokrinologa – internisty na komplexní hormonální substituci, s hmotností 101 kg při 172 cm výšky.

Relativně stabilizovaný stav trval jen krátce, postupně narůstaly polymorfní klinické potíže - únava, nevykonnost, otoky nohou, bolesti hlavy, intermitentně nauzea, bolesti břicha, parestezie. Hmotnost oscilovala mezi 68 a 118 kg, měla trunkální obezitu, buffalo hump, náznak měsícovitého obličejce, vybledlé rozsáhlé strie na břicho, prsou, ramenou, stehnech, hypertrichózu bérců, hyperpigmentace celého těla.

Se stále větší četností se objevovaly stavy krátkého bezvědomí, někdy s pomočením či pokálením, amentní stavy, ataky minerálového rozvratu s hyponatremií, pro které byla často přijímaná na JIP spádových interních oddělení. Hodnoty ACTH, které po ozáření klesaly (4100 ng/l ... 10 ng/l), postupně začaly opět narůstat do tisícových hodnot (4823). Po stavu diluční hyponatremie s minerálovým rozvratem byla přeložena na pražské pracoviště, kde od té doby proběhlo několik diagnostických hospitalizací a stále dojíždí na pravidelné kontroly. Zdroj patologické nadprodukce ACTH nebyl nalezen ani v intrasellární oblasti ani jinde. Diagnostikován vícečetný ložiskový proces v obou lalocích jater, biopsie se ale nezdařila. Po opakovaných kontrolních zobrazovacích vyšetřeních uzavřeno jako hemangiomy. Zjištěna nejasná kostní ložiska (obratle, žebra, čelist) dle CT, MR, PET, scintigrafie, bez rtg korelátu. Zpočátku podezření na infiltraci patologickým procesem, po opakovaných MR páteře se diagnosticky zvažovala spíše přestavba kostní tkáně při hormonální dysfunkci či

hemangiomy, kostní proces je neprogresivního charakteru. Po neurologické stránce uzavřeno jako epilepsie se záchvaty parciálními komplexními, vs. symptomatická F laloku, na MR postmalatické a gliotické změny mesiálně vpravo a T polárně. Léčebně dostává Depakine. Dorsální protruze disku L4/L5 zatím sledována konzervativně. Pro mnohočetnou cholecystolitiázu provedena cholecystektomie. Hypercholesterolémie je řešena dietou, osteopenie podáváním vitamínu D a kalcia.

Adéla je svobodná, žije s rodiči, je invalidní (nikdy nepracovala). Je plně hormonálně substituovaná.

Kasuistika je nejen připomenutím složitosti diferenciální diagnostiky jednotlivých forem Cushingova syndromu, ale i pohledem na život našich endokrinologických pacientů po mnoha letech od počátku choroby a snad i zamyšlením, zda můžeme příště postupovat lépe a co vše ovlivňuje kvalitu života našich pacientů v dospělosti.

### **...ALE NAŠE ADÉLA SE KONEČNĚ NAVEČĚŘELA**

Lebl J, Koloušková S, Obermannová B, Šumník Z

*Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha*

Ve čtvrtek 20. prosince 2012 pozvali z lůžkové stanice KAR Stáňu Kolouškovou na konzilium k 17leté dívce, přivezené s těžkou poruchou vědomí (GCS 3) a křečemi, s hypoglykemií 1,1 mmol/l. Je prý léčena pro mentální anorexii, v noci požila trochu alkoholu a ráno zkolabovala. Stáňa doporučila laboratorní vyšetření k objasnění hypoglykémie.

V pátek 21. prosince nám přeložili Adélu jako stav po hypoglykémii nejasné etiologie. Adéla byla unavená, ale lucidní. Podělila se s námi o svůj příběh, který odpoledne doplnili její rodiče.

Adéla bývala výkonnostní sportovkyní. Na jaře 2012 sportu pro velkou únavu zanechala. Červenec strávila na brigádě ve skladu supermarketu. Časně vstávala a musela fyzicky hodně pracovat. Nevedlo se jí dobře. Často odbíhala zvracet. Téměř nemohla jíst. Podle popisu v časopisech pro mladé dívky začala věřit, že trpí mentální anorexií. Ztratila 7 kg váhy. Jednoho dne zkolabovala. V nemocnici jí změřili glykémii 1,9 mmol/l, ale po infuzi glukózy ji propustili domů. Rodiče zašli s Adélou k endokrinologovi dospělého věku. Ten stav označil za jasnou mentální anorexii. Adéla dostala od psychiatra recept na antidepresiva, ale léky moc nebrala.

Ve středu před Vánoci byla na maturitním plese. Popíjela umírněná množství alkoholu. Po after-party přišla do bytu spolužačky, kde se chtěly dospat. Bylo jí hodně špatně a zvracela. Maminka spolužačky, lékařka, usoudila, že dívky trochu přebraly. Adéla dopoledne upadla do bezvědomí a byla odvezena RZP na urgentní příjem.

Když jsme se Zdeňkem Šumníkem Adélu v pátek před Štědrým dnem poprvé uviděli, byla letně opálená. Prý už od dubna, kdy strávila jeden krásný den na plovárně. Stěžovala si, že kolem nehtů má ale pigmentu až moc. V podstatě se jí ale nová barva pleti docela líbí. V laboratorním informačním systému jsme si přečetli, že po hypoglykémii 1,1 mmol/l měla

Adéla na KAR hladinu inzulínu pod 0,2 mIU/l, C-peptidu 38 pmol/l, růstový hormon 14,1 ug/l a kortizol pod 5,5 pmol/l. Iontogram byl ještě vyrovnaný (Na 136, K 4,4). Chvilku jsme museli Adélu paradoxně přesvědčovat, že mentální anorexii nemá, že jejím problémem jsou nadledviny. Když jí vyhrkly slzy, slíbili jsme jí vcelku jednoduchou a účinnou léčbu. Ten večer se po první tabletě Hydrocortisonu konečně dobře navečeřela.

Adéla prožila Vánoce už doma. Rodiče i ona si postupně uvědomili, že od fatálního konce ji dělil malý krůček. Diagnóza Addisonovy nemoci a tablety Hydrocortisonu a Fludrocortisonu pro ni byly nejlepším vánočním dárkem roku 2012.

### **PŘÍBĚH SE ŠŤASTNÝM KONCEM**

Obermannová B, Dušátková P, Průhová Š, Zapletalová J, Rygl J, Lebl J, Šumník Z

*Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha, Dětská klinika FN Olomouc a Klinika dětské chirurgie 2. LF UK a FN v Motole, Praha*

Sofie se narodila z fyziologického těhotenství v 39. týdnu, její porodní hmotnost byla 4000 g, délka 52 cm (odpovídá LGA). V 38. hodině života prodělala stav prošetnutí a hypotonie, byla zjištěna hypoglykémie 1,1 mmol/l. Byla zahájena intravenózní aplikace glukózy, i přes vysoké dávky (až 13,8 mg/kg/min) se hypoglykémie objevovaly i nadále. 11. den života byla Sofie přijata na naše pracoviště. Při přijetí bylo přechodně přerušeno parenterální podávání glukózy, po 30 minutách byla zachycena neketotická hypoglykémie 1,1 mmol/l, v době ataky byl zjištěn IRI 13,7 mIU/l, beta-OH-butyrate 0,1 mmol/l. Tyto nálezy potvrdily diagnózu kongenitálního hyperinzulinismu.

Do 6. měsíců věku byla Sofie léčena farmakologicky, kombinací diazoxidu p.o. ve třech denních dávkách a octreotidu s.c. ve čtyřech denních dávkách. Současně byl nutný intenzivní monitoring glykemií a dle aktuální hodnoty fortifikace stravy maltodextrinem. I přesto se hypoglykémie intermitentně vyskytovaly. Psychomotorický vývoj byl v rámci širší normy, EEG bez specifických změn.

Molekulárně-geneticky byla u Sofie prokázána heterozygotní mutace v *ABCC8* genu ovlivňující splicing (IVS10-10T>G), stejná mutace byla prokázána i u otce dítěte, který je zdravý. U dívky se fenotyp projevil pravděpodobně na podkladě paternální uniparentální izidizomie vzniklé postzygoticky, projevující se fokálně v buňkách pankreatu. Podle této hypotézy jsme předpokládali fokální formu hyperinzulinismu, a proto jsme u Sofie provedli vyšetření PET CT s 18-F-DOPA, které potvrdilo ložisko v části těla a celé kaudě pankreatu.

Na podkladě tohoto vyšetření byla indikována parciální resekce pankreatu, která byla provedena ve věku 6 měsíců. Po operaci byla vysazena veškerá farmakologická léčba, další vývoj byl příznivý, glykémie byly zcela v normě.

Sofie je nyní ve věku 8 měsíců bez léčby, normoglykemická (hodnota HbA1c je 32 mmol/mol), prospívá dobře, její psychomotorický vývoj je normální.

*Molekulárně genetické vyšetření bylo provedeno v rámci řešení grantu IGA NT 11402.*

## **JAK SOUVISELA ŽLOUTENKA A ŽÍZEŇ SE ZÁVAŽNÝM ONKOLOGICKÝM ONEMOCNĚNÍM**

Petruželková L, Kotalová R, Fencel F, Bláhová K, Malíková J, Šumník Z, Kodetová D, Koloušková S, Lebl J

*Pediatrická klinika a Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN v Motole, Praha*

Šestnácti měsíční Míša s nevýznamnou rodinnou a perinatální anamnézou byl přijat pro hepatomegalii a obstrukční ikterus nejasné etiologie. V diferenciální diagnostice byly zvažovány infekční příčiny, metabolické vady, hematoonkologická onemocnění, autoimunitní etiologie i jiná vzácná onemocnění. Extenzivní vyšetření včetně MRCP, jaterní biopsie a biopsie kostní dřeně neodhalily příčinu obtíží.

S odstupem několika týdnů se nově objevila polydipsie s polyurií, které byly nejprve uzavírány jako návykové pití. Ve stejné době docházelo k postupné dystrofizaci, byly zachyceny intermitentní subfebrilie až febrilie a drobné kožní léze charakteru atopického ekzému. Pro další progresi cholestázy bylo provedeno ERCP s nálezem dilatace žlučových cest s přítomností vs. bilirubinových konkrementů, které nebylo možné odstranit endoskopicky a proto bylo rozhodnuto o operační revizi žlučových cest. Při výkonu byl odebrán znovu materiál k histopatologickému vyšetření, jehož výsledek byl nejednoznačný a nepřinesl konkrétní diagnózu. Po operačním výkonu došlo k poruše vnitřního prostředí charakteru hyperosmolární dehydratace. Klinické příznaky, laboratorní i zobrazovací vyšetření vedly k potvrzení diagnózy centrálního diabetu insipidu a k zahájení terapie Minirinem.

V dalším průběhu se u Míši rozvinuly klinické známky počínajícího chronického jaterního selhání a nově se objevila struma, hyperplazie levého laloku štítné žlázy. Ve vlasaté části hlavy se zvýraznily kožní léze, z nichž byla provedena biopsie, která přinesla definitivní diagnózu - histiocytóza z Langerhasenových buněk.

Pro progredující multiorgánové postižení s těžkou respirační insuficiencí s nutností intubace a umělé plicní ventilace byl Míša přeložen na ARK FNM, kde byla zahájena cílená chemoterapie, jejíž průběh byl komplikován opakovanými febrilními neutropeniemi a sepsí. Po ukončení prvního cyklu onkologické léčby podle protokolu došlo k ústupu kožních projevů, avšak progresi jaterního postižení nebyla léčbou ovlivnitelná. S přihlédnutím k celkovému stavu nemocného a nepříznivé onkologické prognóze nebyla indikována transplantace jater. Po krátké době stav vyústil v multiorgánové selhání a exitus letalis.

## **WAGR SYNDROM – KASUISTIKA**

Lisá L

*Endokrinologický ústav, Praha*

Pacient je sledován od narození pro nápadný hypogenitalismus, je mužského pohlaví, v rodině žádné závažné onemocnění. Narodil se z 2. těhotenství bez problémů, při narození zjištěna nesestouplá testes, malý hypospadický penis a naznačené rozštěpení skrota. Při genetickém vyšetření byl karyotyp 46XY. Při vyšetření urogenitálního traktu a sonografii dutiny břišní bylo vysloveno podezření na Wilmsův tumor, provedena levostranná



nefrektomie, histologicky byl tumor potvrzen. Dále provedena bilaterální gonadektomie, histologicky prokázána dysgenetická testes. Postupně zjištěna porucha ostrosti vidění, fotofobie, porucha mentálního vývoje. Chlapec absolvoval zvláštní školu. Nyní v postpubertálním věku měří 170 cm, váží 147 kg, BMI 47 kg/m<sup>2</sup>, TK 105/65 torr. Vzhledem k výrazné obezitě je někdy syndrom nazýván WAGRO. Laboratorní vyšetření: lipidy, HbA1c, glykémie, inzulin, C-peptid v normě, nízké hladiny testosteronu, dihydrotestosteronu a androstendionu. Rodina se chlapci velmi věnuje, dodržuje dietní opatření, podporuje jeho fyzickou aktivitu. Pacient užívá Undestor.

Diskutovanou otázkou bude příčina tohoto multiorgánového postižení.

### **JAK SKÁKÁNÍ NA TRAMPOLÍNĚ ZMĚNILO KLÁŘE ŽIVOT A DIAGNÓZU**

Souček O, Malcová H, Barna M, Nesnídal P, Štulík J, Lebl J, Šumník Z

*Pediatrická klinika a Spondylochirurgická klinika UK 2. LF a FN v Motole, Praha*

Desetiletá slečna léčená 2 roky pro polyartikulární JIA byla hospitalizována pro 10 dní trvající intermitentní bolest zad nereagující na perorální analgetika. Perinatální data stejně jako osobní anamnéza byly bez pozoruhodností až do věku 7 let, kdy byla dívka hospitalizována pro salmonelózu s následným rozvojem uretritidy a konjunktivitidy. Záhy se vyvinuly otoky kloubů a od 7,5 let začala být dívka léčená kortikoidy. Pro neuspokojivou klinickou odpověď byla po 4 měsících terapie přidána biologická léčba a methotrexat, kortikoidy byly v průběhu dalších 5 měsíců postupně zcela vysazeny, terapie methotrexatem byla ukončena po necelém roce podávání pro nežádoucí gastrointestinální příznaky. Bolest zad se u dívky objevila bezprostředně po skákání na trampolíně. Na RTG páteře byla popsána kompresivní fraktura obratle Th6, MR páteře prokázalo změnu signálu v daném obratli. Kostní denzita byla v normálním rozmezí vzhledem k věku (DXA: Z-skóre LS-BMD -1,0; pQCT: Z-skóre trabekulární denzity -1,5). Po vyloučení tuberkulózní etiologie (Quantiferon negativní) byla spondylochirurgie indikována repozice a zadní a přední déza Th5-Th7 ve dvou dobách. Obě operace proběhly bez komplikací, dívce se ulevilo. Histologicky byly v obratli popsány změny charakteru chronické osteomyelitidy a současně známky reparace. Po půl roce se u dívky objevila progredující bolest břicha, endoskopicky a histologicky byla prokázána Crohnova nemoc, proto byla upravena biologická léčba (etanercept na adalimumab) a přidán Sulfasalazin. V 11 letech pak začalo dívku kromě obou kolen a kotníků bolet intermitentně i sternoklavikulární skloubení vpravo, se střídavým úspěchem protizánětlivé a analgetické terapie. Vzhledem k rekurenci obtíží, mnohočetnému kloubnímu postižení, histologickému popisu vzorku obratlové tkáně a vyloučení bakteriální a tumorózní etiologie se u dívky nejpravděpodobněji jedná o chronickou rekurentní multifokální osteomyelitidu (CRMO) se střevními projevy, resp. o literárně popsanou asociaci CRMO a nespecifického střevního zánětu. Tuto raritní diagnózu (doposud několik desítek popsaných případů s CRMO) je třeba zvažovat u všech pacientů s nejasným skeletálním procesem, obzvláště lokalizovaným v obratlových tělech, ať už se projeví patologickou kompresí či nikoliv. Terapie onemocnění zahrnuje nesteroidní antirevmatika, chorobu modifikující antirevmatické léky, steroidy, bisfosfonáty a léky blokující TNF, u části pacientů je však klinická odpověď přesto neuspokojivá a onemocnění může mít invalidizující následky.

## CO MŮŽE ZNAMENAT TEPLOTA U KOJENCE ANEB DVOUMĚSÍČNÍ TRÁPENÍ RODIČŮ

Poločková K, Veselská K, Bláhová K

*Dětská endokrinologická poradna NsP Karviná 4, PLDD Petrovice u Karviné a Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha*

Ondra se narodil zdravým nepříbuzným rodičům z 1. nekomplikované gravidity (porodní míry 3920 g / 51 cm). Poporodní adaptace byla v normě, ikterus neměl, prospíval. Zpočátku plně kojen, poté pro nechutenství a neprosívání dokrmován OMM a živen uměle. Současně pozorován neklid a dráždivost dítěte. PMV probíhal fyziologicky.

Ve 3. týdnu života se objevují 2x denně teploty do 38,7 st.C se spontánním poklesem bez klinických projevů onemocnění. Dítě je opakovaně hospitalizováno na spádových dětských odděleních a kompletně vyšetřováno. Etologii potíží se nedaří prokázat, teploty vždy ustoupí po parenterální rehydrataci chlapce. Je léčen antibiotiky (z diagnostických rozpaků ?) i přes negativitu zánětlivých parametrů.

Ostatní laboratorní hodnoty jsou bez výraznějších odchylek, zpětně však zjišťujeme opakovaně vyšší hladiny Na a sérové osmolality v nepoměru s nízkou osmolalitou moče a její specifickou hmotností. V časovém odstupu 1 měsíce dochází i k vzestupu jaterních testů.

Mezi pobyty ve zdravotnických zařízeních dítě špatně váhově prospívá. Převažuje nápadné odmítání mléčných dávek, preference čaje, stolice, močení jsou v normě, diuréza dosahuje 1000 ml za den. Po propuštění se vždy po dvou dnech objevuje vzestup teploty s ranním maximem. Nevyžaduje podávání antipyretik. Při vzestupu teploty je dítě dráždivé, neklidné.

Vyjádřeno podezření na diabetes insipidus. Ve FN Motol byla diagnóza potvrzena. Koncentrační test s Minirinem nevedl ke zvýšení osmolality moče, uzavřeno jako forma nefrogenní.

Zahájena terapie hydrochlorothiazidem v dávce 1 mg/kg/den, zajištěn pravidelný přísun tekutin, hlavně v noci. Došlo k výraznému zlepšení laboratorních parametrů i celkového stavu. Dítě pije s chutí, prospívá, PMV odpovídá věku, jaterní testy se normalizují. Ranní vzestupy teploty se spontánním poklesem přetrvávají ještě půl roku.

Chlapec je sledován stran bilance tekutin a laboratorních parametrů, odborně veden v ambulanci dětské nefrologie FNM. Na zdárném průběhu onemocnění má velký podíl péče maminky.

Primární NDI je celoživotní onemocnění způsobené nedostatečnou odpovědí renálních tubulů na sekrecí ADH. Výsledkem je polyurie a polydypsie. V případě, že zabráníme epizodám dehydratace a hypernatremie, má dobrou prognózu.

## Symposium sester

### KONTINUÁLNÍ MONITORING GLUKÓZY VČERA A DNES

Šitová R

*Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha*

Kontinuální monitoring glukózy v domácím prostředí je velmi úspěšnou diagnostickou metodou poslední doby. V současnosti jsou v České republice pro naše pacienty k dispozici různé typy přístrojů dvou firem. Ve svém sdělení se pokusím porovnat jednotlivé přístroje z různých hledisek – přínosu diagnostického, léčebného, uživatelského komfortu, náročnosti edukace, složitosti ovládnutí, kvality zobrazení dat měření atd. Aktuální nabídku trhu dále doplním připomenutím přístrojů z dob nedávno minulých.

### DÍVKA, KTERÁ NESPALA

Maidlová M, Pomahačová R, Krčková P

*Dětská klinika FN a LF UK Plzeň*

13letá Simona byla odeslána k neurologickému vyšetření pro několik měsíců trvající bolesti hlavy, zad a končetin. Současně se objevily psychické problémy s depresivním laděním a s poruchou spánku. Neurologická příčina potíží byla vyloučena a pro zjištěnou hypokalémii 2,8 mmol/l byla dívka odeslána k pediatrickému vyšetření. Z doplněné anamnézy vyplynul v posledních dvou měsících vývoj hirsutismu, otoků tváří, víček a úporné slizniční kandidózy.

Výškou 154 cm byla Simona na 25. percentilu, dle BMI 16,8 kg/m<sup>2</sup> v pásmu snížené výživy. V klinickém nález u Simony kromě hirsutismu byl nápadný sklon k tvorbě hematomů, prosáknutí tváří a víček, pubertálně dle Tannera M2, P2, soor cavi oris, potvrzena systolicko-diastolická hypertenze. V růstové křivce jsme zjistili zpomalování růstového tempa již od 11 let věku. Znovu jsme potvrdili opakovaně těžkou hypokalémii, metabolickou alkalózu, což nás vedlo k podezření na volumovou hypertenzi. Následně provedená hormonální vyšetření svědčila pro hyperkortizolismus s narušeným diurnálním rytmem kortizolu, vysokým odpadem kortizolu močí za 24 hodin. Vysoká hladina ACTH (adrenokortikotropní hormon) ukazovala na centrální příčinu hyperkortizolismu. Grafické vyšetření mozku pak potvrdilo mikroadenom hypofýzy.

U Simony se tedy jednalo o časný záchyt Cushingovy choroby, která vedla ke všem klinickým důsledkům hyperkortizolismu se současně přítomnou patologickou nadprodukcí nadledvinových androgenů. Simona podstoupila úspěšnou transsfenoidální resekci adenomu hypofýzy v Ústřední vojenské nemocnici v Praze, která vedla k úpravě všech nepříznivých důsledků hyperkortizolismu a patologické nadprodukce nadledvinových androgenů.

## **PETRA A JEJÍ ZÁHADNÉ HYPOGLYKÉMIE**

Serafimovská A, Slavická E

*Pediatriká klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha*

Tématem prezentace je hypoglykémie nejasné etiologie. Kazuistika prezentuje průběh hospitalizace u 18leté pacientky opakovaně navštěvující lůžková oddělení na různých pracovištích pro polymorfní somatické stesky, v anamnéze anafylaktoidní reakce a pro algický syndrom dolní končetiny. Na naší klinice byla nejprve vyšetřována pro nejasné hyperglykémie, diabetes mellitus byl však dle dostupných vyšetření vyloučen. K poslední hospitalizaci přichází pro příznaky hypoglykémie, objevující se v kteroukoliv denní dobu. U pacientky proběhly rozsáhlé laboratorní vyšetření, avšak nebyla prokázána endokrinní ani jiná metabolická příčina opakovaných hypoglykemií. Vzhledem k normální hladině C-peptidu vylučující endogenní hypersekreci inzulínu vzniklo podezření na manipulaci s léky, konkrétně aplikaci inzulínu. Na základě této skutečnosti proběhla určitá opatření a již uvedené podezření se potvrdilo. Pacientka po pohovoru s psychiatrem tuto skutečnost přiznává, byl tedy diagnostikován Munchausenův syndrom.

## **MÉNĚ JE NĚKDY VÍCE**

Riedelová M, Kučerová R

*Pediatriká klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha*

Sofinka se narodila ve 39. týdnu těhotenství, p.h. 4000 g, délka 52 cm.

Druhý den byly opakovaně naměřeny hypoglykémie a 11. den života byla hospitalizována na naší klinice s podezřením na kongenitální hyperinzulinismus, který byl později laboratorně potvrzen. Nejdříve byla nasazena léčba diazoxidem (Proglycem), později octreotidem (Sandostatin s.c.). Navíc dostávala polysacharidy (Fantomalt) do jídla a na této léčbě byla propuštěna domů.

Při druhé hospitalizaci na naší klinice proběhlo plánované PET-CT. Zde bylo zjištěno fokální ložisko na přechodu těla a ocasu slinivky břišní. Byla indikována částečná pankreatektomie (odstranění ocasu a části těla pankreatu).

Díky této operaci bylo možno vysadit veškeré farmakologické přípravky a hypoglykémie zcela vymizely, což vedlo k vyššímu komfortu rodiny.

## **PORUCHY RŮSTU**

Anýžová J

*Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem*

Případ 4letého chlapce s těžkým selháním postnatálního tělesného růstu. Po komplexním vyšetření se ukázala být příčinou renální tubulární acidóza proximálního typu. Po alkalizaci dochází u chlapce ke zlepšování růstu a pozice v růstovém grafu. Případ ukazuje, jak je široká diferenciální diagnostika selhání růstu. Jak těžké selhání růstu může být při nepříznivých

podmínkách metabolismu a vnitřního prostředí (acidóza). Zázračný růst po kompenzaci příčiny i „bez léčby hormonů“.

### **PŘEDČASNÁ PUBERTA U ČTYŘMĚSÍČNÍ DÍVKY**

Konečná D, Rojová P, Málková K, Michálková K

*Dětská klinika a Radiologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc*

Michalka byla ve věku 4 měsíců odeslána PLDD ke gynekologickému vyšetření pro bolesti břicha a krvácení z genitálu. Gynekolog nebyl přítomen, proto děvčátko vyšetřeno pediatrem – vysloveno podezření na infekci močových cest (neklid, bolesti břicha, na pleně krvavá skvrna – krví zbarvená moč?). USG orgánů dutiny břišní a ledvin měla negativní. Byla ponechána bez léčby. Za 11 dnů došlo k recidivě krvácení. Dívku vyšetřil endokrinolog a zjistil zvětšení prsních žláz, zakrvácení zevního genitálu, urychlení tělesného růstu a kostní zralosti. Dětský gynekolog při vaginoskopii potvrzuje krvácení z pochvy. Při USG malé pánve popsána děloha 23 x 14 mm, znatelné endometrium 6 mm, ovaria s drobnými cystičkami. Laboratorní vyšetření potvrdila předčasnou pubertu centrálního typu (gonadotropin-dependentní). Indikováno nezbytné MRI vyšetření mozku, při němž se v oblasti hypotalamu zobrazuje oválný útvar velikosti asi 6x4 mm, nižší intenzity signálu – hamartom.

Hamartomy jsou nejčastější příčinou organicky podmíněné předčasné puberty (2-28% pacientů v ranném věku < 5 let). Jde o vrozené, non-neoplastické „tumor- podobné“ léze (heterotopní lokalizace šedé hmoty - neurony, gliální buňky), obvykle na spodině III. komory. Mají pravděpodobně fokální autonomní neuroendokrinní aktivitu.

Michalka je od 5 měsíců věku léčená analogy LHRH, které blokují hypotalamo-hypofyzo-gonadální osu. V současné době je 6 roků stará, vyvíjí se zcela přiměřeně ve srovnání s vrstevníky. MRI mozku je u ní prováděna co 2 roky, nález je stacionární.

*Literatura: M. Šnajderová, D. Zemková: Předčasná puberta. Galén, 2000*

### **NEKLASICKÁ KONGENITÁLNÍ ADRENÁLNÍ HYPERPLÁZIE U DVOU SESTER**

Nováková M

*PAČ, FN Brno*

Kongenitální adrenální hyperplasie (CAH) je geneticky podmíněné onemocnění, které vede ke snížené funkci enzymu 21-hydroxylázy v kůře nadledvin. Následkem této poruchy je snížená tvorba glukokortikoidů (a mineralokortikoidů) a nadbytečná tvorba androgenů. Klinicky se projevuje od těžké klasické formy se solnou poruchou a virilizací u dívek přes mírnou formu bez solné poruchy až po velmi lehkou, tzv. neklasickou.

Michaela byla odeslána k endokrinologickému vyšetření v 8 letech pro předčasný rozvoj pubického ochlupení od věku 7 let. Dosud to byla zdravá dívka, měřila 129,3 cm (0,1 SDS) hmotnost byla 20,7 kg. Bylo přítomno pubické ochlupení v oblasti nad symfýzou, řídké, PH2, bez známky růstu prsní žlázy, bez změn zevního ženského genitálu. Růstová křivka

neukazovala urychlení růstu, výškou odpovídala výšce dle rodičovské predikce, kostní zrání dle G-P bylo 8-8,5 let.

Byla mírně zvýšena basální hladina 17-OH progesteronu (15 nmol/l) a ACTH test jednoznačně potvrdil diagnosu CAH, stejně jako genetické vyšetření, kde byla nalezeny 2 mutantní alely: c.290-13A/C>G a chimérní CYP21P/CYP21.

Preventivně byla vyšetřena i její mladší 3letá sestra, tato neměla žádné známé virilizace, její růst byl pravidelný, taktéž nebylo urychleno kostního zrání. Basální 17 OH progesteron byl 49 nmol/l a následný ACTH test potvrdil CAH. Genetické vyšetření ukázalo identický nález jako u její starší sestry.

Dle korelace genotyp fenotyp bychom očekávali přechodovou formu mezi klasickou prostou virilizující a klasickou formou se solnou poruchou, nicméně aktuální klinický stav tomu neodpovídá. DNA analýza krve rodičů probíhá a může přinést osvětlení do této situace.

I při zavedení povinného screeningu CAH se můžeme se záchytem tohoto onemocnění setkat v pozdějším věku pacienta.

## Laureáti soutěže Pracovní skupiny dětské endokrinologie ČPS o nejlepší publikaci v mezinárodním písemnictví

### **2005: Bez rozdílu věku:**

**Votava F**, Torok D, Kovacs J, Moslinger D, Baumgartner-Parzer SM, Solyom J, Pribilincova Z, Battelino T, Lebl J, Frisch H, Waldhauser F: *Estimation of the false negative rate in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia*. Eur J Endocrinol, 2005; 152(6): 869-874

### **Věk do 35 let:**

**Šumník Z**, Koloušková S, Malcová H, Vavřinec J, Venháčová J, Lebl J, Cinek O: *High prevalence of coeliac disease in siblings of children with type 1 diabetes*. Eur J Pediatr, 2005; 164(1): 9-12

### **2006: Bez rozdílu věku:**

**Šumník Z**, Cinek O, Bratanic N, et al: *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, 2006; 20(4): 856-63

### **Věk do 35 let:**

**Hainerová I**, Torekov SS, EK J et al: *Association between Neuromedin U gene variants and overweight and obesity*. J Clin Endocrinol Metab, 2006; 91(12): 5057-63

### **2007: Bez rozdílu věku:**

**Al Taji E**, Biebermann H, Límanová Z, Hníková O, Zikmund J, Dame C, Grüters A, Lebl J, Krude H: *Screening for mutations in transcription factors in a Czech cohort of 170 patients with congenital and early-onset hypothyroidism: identification of a novel PAX8 mutation in dominantly inherited early-onset non-autoimmune hypothyroidism*. Eur J Endocrinol, 2007; 156: 521-529

### **Věk do 35 let:**

**Hainerová I**, Larsen LH, Holst B, Finková M, Hainer V, Lebl J, Hansen T, Pedersen O: *Melanocortin 4 Receptor Mutations in Obese Czech Children: Studies of Prevalence, Phenotype Development, Weight Reduction Response, and Functional Analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2007; 92(9): 3689-3696

### **2008: Bez rozdílu věku:**

**Obermannová B**, Banghová K, Šumník Z, Dvořáková HM, Betka J, Fencel F, Koloušková S, Cinek O, Lebl J: *Unusually severe phenotype of neonatal primary hyperparathyroidism due to a*

*heterozygous inactivating mutation in the CASR gene. Eur J Pediatr, 2008; doi10.1007/S00431-008-0794-y*

**Věk do 35 let:**

**Gonsorčíková L**, Průhová Š, Cinek O, Ek J, Pelikánová T, Jorgensen T, Eiberg H, Pedersen O, Hansen T, Lebl J: *Autosomal inheritance of diabetes in two families characterized by obesity and a novel H241Q mutation in NEUROD1. Pediatr Diabetes, 2008; 9 (Part II): 367-372*

**2009:** cena nebyla udělena

**2010: Bez rozdílu věku:**

**Průhová Š**, Dušátková P, Šumník Z, Koloušková S, Pedersen O, Hansen T, Cinek O, Lebl J: *Glucokinase diabetes in 103 families from a country-based study in the Czech Republic: geographically restricted distribution of two prevalent GCK mutations. Pediatr Diabetes, 2010; 11(8): 529-535*

**Věk do 35 let:**

**Pleskačová J**, Hersmus R, Oosterhuis JW, Setyawati BA, Faradz SM, Cools M, Wolffenbuttel KP, Lebl J, Drop SL, Looijenga LH: *Tumor risk in Disorders of Sex Development. Sex Dev, 2010; 4(4-5): 259-269*

**2011: Bez rozdílu věku:**

**Obermannová B**, Pfaeffle R, Zygmunt-Gorska A, Starzyk J, Verkauskiene R, Smetanina N, Bezlepkina O, Peterkova V, Frisch H, Cinek O, Child CJ, Blum WF, Lebl J: *Mutations and pituitary morphology in a series of 82 patients with PROP1 gene defects. Horm Res in Paediatrics, 2011; 76(5): 348-354*

**Věk do 35 let:**

**Souček O**, Lebl J, Šnajderová M, Koloušková S, Roček M, Cinek O, Rittweger J, Šumník Z:

*Bone geometry and volumetric bone mineral density in girls with Turner syndrome of different pubertal stages. Clin Endocrinol, 2011; 74: 445-452*

**2012 ???**