

DĚTSKÁ ENDOKRINOLOGIE ČÁST I.

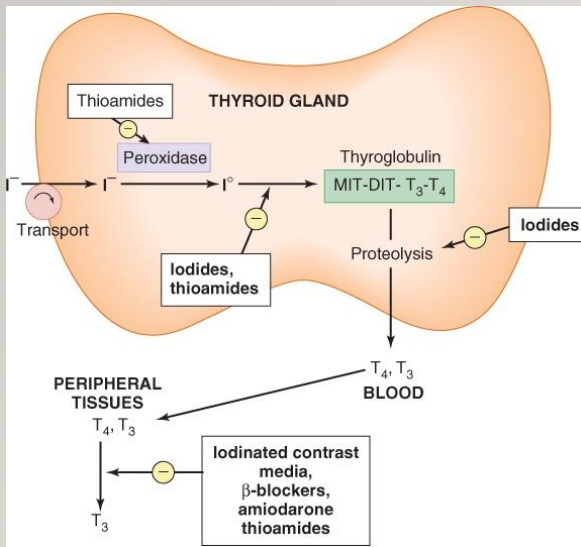
J. KYTNAROVÁ , KPDPM 1. LF UK A VFN



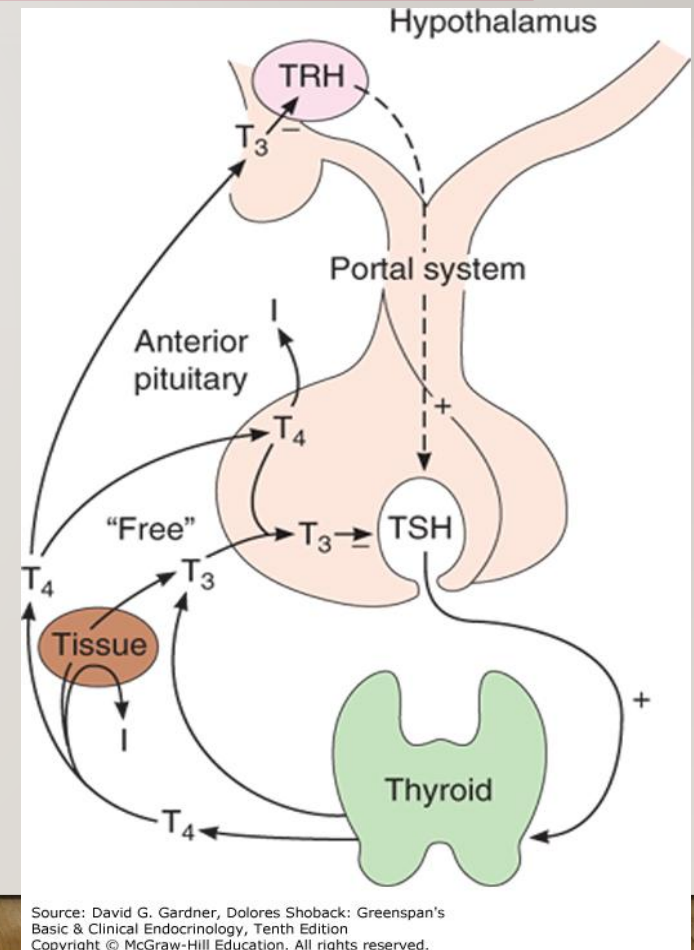
ŠTÍTNÁ ŽLÁZA

HORMONOGENEZE A REGULACE

- Substráty: jód a aminokyseliny
- Jód - 59-65%
- prohormon – tyreoglobulin
- thyroxin (T₄)
- 3,5,3'-triiodothyronin (T₃)
- T₃ 3-8x účinnější než T₄
- tvorba T₄/T₃ 3:1



Zdroj: <http://doctorsgates.blogspot.com/2011/01/>



PROJEVY TYREOPATIE

1. Zvětšení štítné žlázy

- Pohledem, pohmatem

2. Tlakové obtíže (autoimunitní zánět št. žlázy)

- Pokašlávání, pocit „knedlíku v krku“
- Nesnese na krku rolák, šálu.....

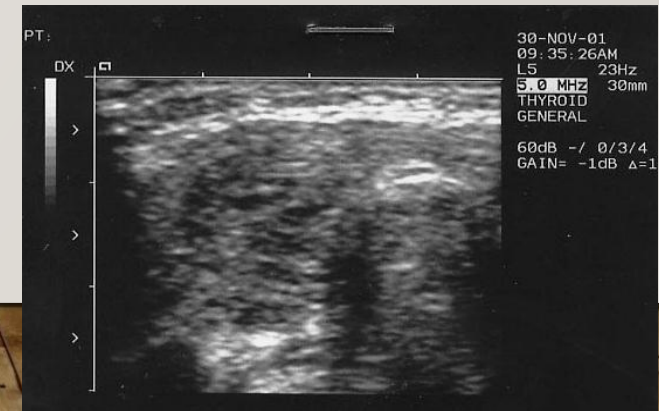
3. Příznaky alterace funkce štítné žlázy

- Hypofunkce, hyperfunkce

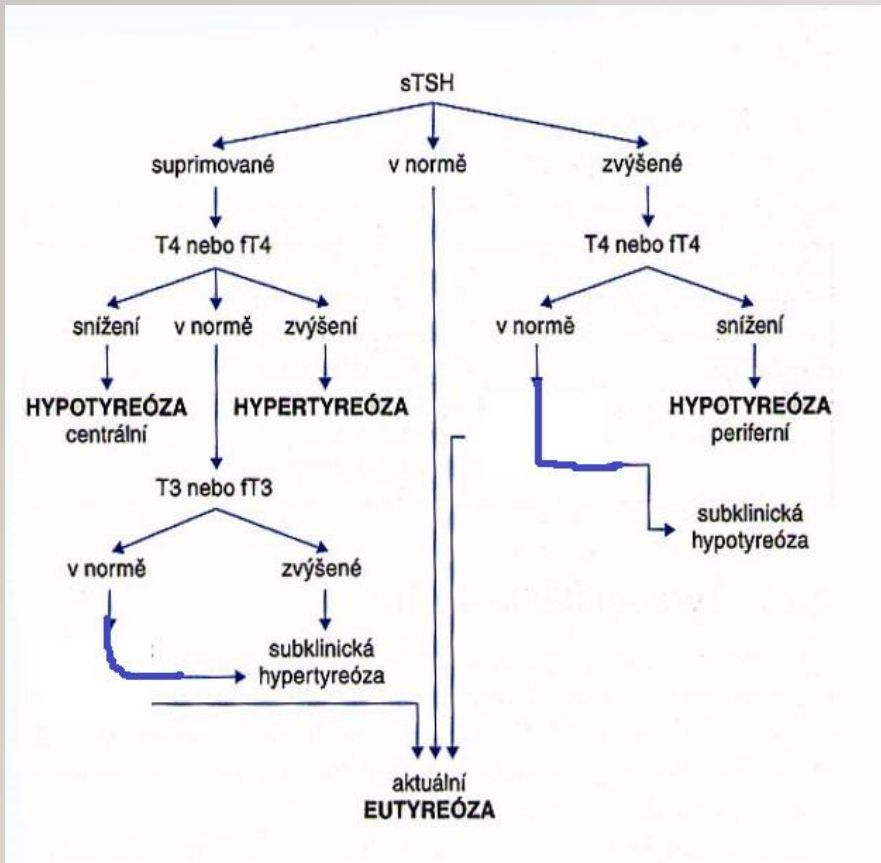


TYREOPATIE DIAGNOSTIKA

- Fyzikální vyšetření
- Klinické příznaky z poruchy funkce ŠŽ
- Struma – přítomnost strumy je vždy nutné ověřit sonograficky!!
- Sonografické vyšetření
- **velikost** – struma, fokální změny, struktura
- **struktura** - známky autoimunitního zánětu
 - ložiskové procesy



LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ



Protilátky

Anti TPO - proti peroxidáze (CLT 90%, GBT 86%)

Anti Tg - proti thyreoglobulinu (CLT 70%, GBT 30%)

CAVE! Jen při negativitě anti TPO

Dlouhodobé sledování PI nemá prognostický význam!

Není nutné je opakovat! (1x za 1-2 roky)

TRAK - TSH-R-Ab (stim)

CAVE! Pouze GB toxikóza, sledování dynamiky je účelné

Jen na okraj....

Racionální vyšetřování = cena jednotlivých testů

TSH 164 bodů, FT4 171 bodů

anti TPO 402 bodů

anti TG 384 bodů

TRAK 576 bodů

Pro srovnání: krevní obraz 26 bodů, cholesterol 21 bodů,

Zdroj: doporučený postup „Diagnostika a léčba tyreopatií“. Novelizace 2015. Límanová Z. a kol. Společnost všeobecného lékařství.

SCINTIGRAFIE - INDIKACE

1. Kongenitální hypotyreóza

- *ektopická lokalizace tyreoidální tkáně*
- *dyshormonogeneze*

2. Funkční stavu uzlu - autonomní produkce

3. Ca štítné žlázy – lokální rezidua po TTE, vzdálené metastázy

FNAB (PUNKCE TENKOU JEHLU)

Výhody

**jednoduchá, rychlá, levná
relativně neinvazivní
podstatné informace o tkáni št. žlázy
Genetika – somatické mutace**

Nevýhody

nerovná se histologií !!!!



STRUMA

***Nejčastější příčiny
zvětšení štítné
žlázy??***

PŘÍČINY ZVĚTŠENÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY

1. – 2. Nedostatek jódu X chronický autoimunitní zánět štítné žlázy

Zlepšení suplementace jódem

↓ výskyt difusní eufunkční strumy

↑ výskyt chronické autoimunní thyreoiditidy

(Němeček a kol., 2005)

X

3. Vrozené enzymatické defekty

4. Thyreotoxikóza Graves – Basedowova

5. Nádory.....

*Hill a Adamson, 1847, první
fotografie strumy. www.ganfyg.org*



JÓD

Doporučený příjem jódu (UNICEF, ICCIDD, WHO, 2007)

(Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43781/1/9789241595827_eng.pdf)

Věk	Doporučený příjem jódu (ug/den)
Předškolní děti (0-5 let)	90
Školní děti (6-12 let)	120
Dospívající a dospělí (nad 12 let)	150
Těhotné a kojící ženy	250

NEDOSTATEK JÓDU

„IODINE DEFICIENCY DISEASE“

nitroděložní vývoj

potraty, vrozené vady, ↑ perinat. mortalita

Novorozenci, kojenci

Endemický kretenismus, PMR, struma, hypotyreóza

děti

eufunkční struma, hypotyreóza, poruchy mentálních fcí

(prodloužená reakční doba), poruchy somatického vývoje, malý vzrůst,

spastická diplegie (zdroj: *Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination*. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43781/1/9789241595827_eng.pdf)

(Zdroj: Labhart A. *Clinical Endocrinology*, 1974)



NEDOSTATEK JÓDU

„IODINE DEFICIENCY DISEASE“

- ↓ počet zemí s jodovým deficitem,
- v roce 2007 a 2011 nebyla zaznamenána země se závažným jodovým deficitem
- 29,8% dětí školního věku (246 milionů)
- 37/128 států dostatečná iodizace alespoň v 90% domácností
- 39/128 států iodizace pokrývá méně než 50% populace
- 70% domácností po celém světě má přístup k iodizované soli
- (Zimmermann M.B., Andersson M. *Update on iodine status worldwide, Current Opinion in Endocrinology*, 2012,
- Andersson M, Zimmermann M.B. *ICCIDD, Global iodine nutrition: a remarkable leap forward in the past decade*, 2012)

POLITIKA JODIZACE

Jodizace v ČR od 50. let, změna 1994

Jodid (KI) → jodičnan,

25 mg/kg → 35 mg/kg (20 – 34 mg/kg)

jodizace potravinářské soli i dalších potravin

Nadbytek jodu

350 - 500 ug

„spouštěč“ autoimunitního onemocnění

jodací ↑ antigenicita TG

HYPOTYREÓZA

- **Vrozená**

1. **Dysgeneze štítné žlázy - 80-85% (*ageneze, ektopie, hypoplazie*)**
2. **Dyshormonogeneze**
3. **Centrální hypotyreóza (hypotalamus – hypofýza)**
4. **Transplacentární přenos strumigenů**
5. **Rezistence periferních tkání vůči hormonům ŠŽ.....**

KONGENITÁLNÍ HYPOTYREÓZA

KLINICKÉ PŘÍZNAKY (DYSGENEZE ŠŽ)

Při narození u 5-10% dětí

rozvoj v průběhu týdnů až 2- 3 měsíců

vyšší PH a PD

Otevřená malá fontanela

Protrahovaný ikterus

snížená fyzická aktivita, hybnost

hypotermie

SCREENING KONG. HYPOTYREÓZY

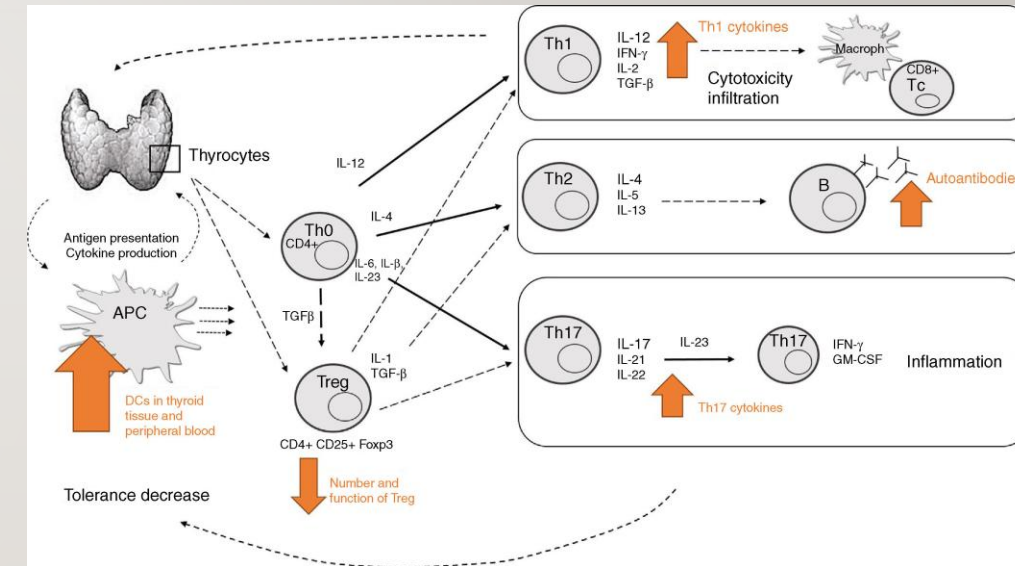
- Nejčastější ***léčitelná*** příčina PMR
- V ČR screening od roku 1985
- **Incidence**
- V ČR v roce 2016 1 : 3521 narozených dětí
- Celosvětově 1: 3000-4000 narozených dětí
- **TSH** 48.-72. hodina suchá kapka (filtrační papír)
- *Cave! Nezachytí* centrální hypotyreózu!

ZÍSKANÁ HYPOTYREÓZA PŘÍČINY

- **Chronická autoimunitní thyreoiditis**
- Centrální hypotyreóza (TRH/TSH)
- Thyroidectomie
- Léčba ¹³¹I
 - Strumigeny (nadbytek jodu, kobalt)
 - Infiltrace štítné žlázy (cystinóza, histiocytóza X)
 - Kraniospinální radioterapie

AUTOIMUNITNÍ TYREOPATIE (AITD) ETIOLOGIE A PATOGENEZE

- Genetické faktory (predispozice) (HLA systém)
- zevní prostředí („spouštěče“)
- **1. Infekční faktory (biologické)**
- Viry - enterovirus – coxsackie B, retroviry – GBT
- Bakterie – Yersinie, borreliosa,
- **2. Fyzikální a chemické faktory**
- **Léky** -Amiodaron, léky obsahující jod, , cytokiny, RTG kontrastní látky, psychofarmaka (lithium)
- Ionizující záření, kouření... volné radikály, chemické toxiny
- **3. psychická zátěž a stres**



Zdroj: Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms | Endocrinología y Nutrición (English Edition)

AITD - KLASIFIKACE

- **Chronická autoimunitní thyreoiditis (CLT) – Th1 buněčná autoimunitní odpověď**
- Hashimotova thyreoiditis (struma, uzlová přestavba)
- Chronická lymf. Thyreoiditis bez strumy a/nebo atrofií
- Chronická lymfocytární thyreoiditis dětí a adolescentů
- chronická fibrózní varianta
- poporodní thyreoiditis
- **Graves-Basedowova tyreotoxikóza – Th2 protilátková odpověď**

HYPOTYREÓZA – KLINICKÉ PŘÍZNAKY

K (kůže)	suchá hrubá kůže, myxedém, makroglosie, otoky, vlasy suché, hrubé, ochlupení prořídle měkké otoky v obličeji, prožloutlá kůže (příznak oteklého Eskymáka) tuhé prosáklé předloktí (příznak plechového předloktí)
L („labor“)	svalová slabost, únava, změna hlasu
M (metabolismus)	přírůstky na váze (← hromadění tekutiny v myxedému, hypometabolismus) snížená chuť k jídlu obstipace, intolerance zimy....
N (nervové)	zpomalenost, spavost
O (oběh)	bradykardie

(Upraveno dle: Šilink K, 1962)

HYPOTYREÓZA – KLINICKÉ PŘÍZNAKY ODLIŠNOSTI DĚTSKÉHO VĚKU

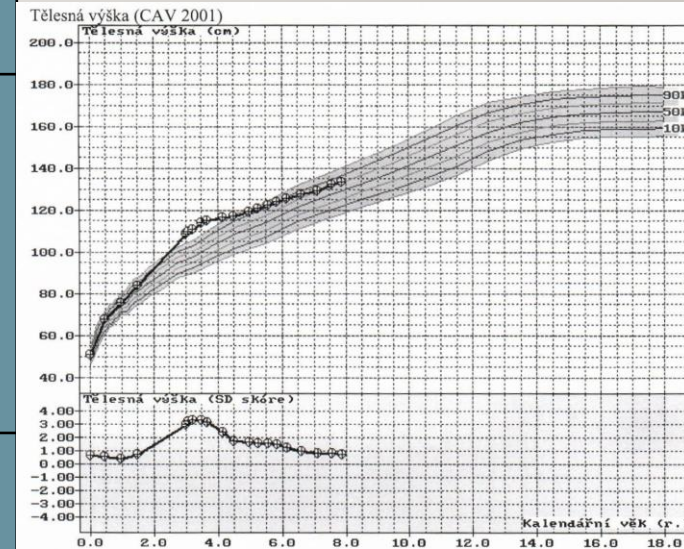
- **Snížení růstového tempa**
- **Opožd'ování puberty, kostního zrání**
- **Ireverzibilní poškození CNS do 3 let věku**

HYPERTYREÓZA -PŘÍČINY

Imunogenní	Graves – Basedowova choroba Hyperfunkční fáze Hashimotovy thyreoiditidy – tranzitorní
Autonomní produkce št. žlázy	Nodózní struma Toxický adenom
Iatrogenní	Medikace Nadbytek jódu
Centrální etiologie	Adenom hypofýzy se↑ sekrecí TSH
Ostatní - vzácně	Metastázy diferencovaného Ca štítné žlázy Neonatální hypertyreóza (transplacentární přenos TRAK) McCune-Albright syndrom

HYPERTYREÓZA - KLINICKÉ PŘÍZNAKY

K (kůže)	opocená vlhká kůže, třes, prořídnutí vlasů
L („labor“)	svalová slabost, myopatie
M (metabolizmus)	úbytky na váze při zvýšené chuti k jídlu četnější stolice intolerance tepla osteoporóza <i>Cave! Zrychlení růstového tempa v prepubertálním věku!</i>
N (nervové)	nervozita, podrážděnost, ↓ pozornost, třes, nespavost
O (oběh)	tachykardie, palpitace
P (oční)	protruze, orbitopatie



GBT - LÉČBA

- **1.Konzervativní**

- Thyreostatika – první lék volby
- Methymazol (thyrozol) 0,15- 0,5 mg/kg/den – jednou denně, po 4-6 týdnech ↓ dávky o 25-50%
- Délka terapie - dostatečně dlouhá > 3 roky
- **supresně -substituční** („block-replace“)
- Dlouhodobá remise (> 2 roky) – 20- 30%

- **2. Definitivní řešení**

- I: rekurence onemocnění, nedostatečný efekt léčby, nežádoucí účinky terapie, ženy plánující graviditu, non - compliance
- **ČR - totální thyreoidektomie (TTE)**
- **Evropa –**
- **1. RAI (radiojod 131I) - > 10 let věku** (v ČR KI v dětském věku - Atomový zákon, St. Úřad pro jadernou bezpečnost)
- **2. TTE**
- *(2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease – PubMed)*

NEONATÁLNÍ HYPERTYREÓZA

- 1. Transplacentární přenos TSH-R (stim) Pl
(aktivní GBT u matky), ale mohou být přítomny i po TTE, ablaci radiojodem...!!!
- 2. Aktivační mutace G proteinu (McCune-Albright syndrom)
- 3. Aktivační mutace TSH receptoru

Klinické příznaky

IUGR, hydrops foetalis

kraniostenóza

malé hmotnostní přírůstky, průjmy, zvracení

tachykardie, srdeční selhání, arytmie

hyperkinesa

neonatální GBT - odeznívá do 48 týdnů

DIABETES MELLITUS

- **Definice**

- skupina metabolických onemocnění charakterizovaných **chronickou hyperglykemií**

- **Příčiny**

- nedostatečná **sekrece** inzulínu
- Nedostatečné **působení** inzulínu (inzulinorezistence)
- kombinací obou předchozích příčin

- **Důsledky**

- Nedostatečné působení inzulínu v cílových tkáních → odchylky metabolismu sacharidů, tuků i proteinů

DIABETES MELLITUS

- Jedno z nejzávažnějších a nejčastějších metabolických onemocnění dětského věku
- ČENDA (Český národní registr dětského DM, ČDS JEP)
- **420 nově dg. dětí/rok 2019**
- **508 nově dg dětí/rok 2022** **424 nově dg dětí/rok 2023**
- **diabetická ketoacidóza (DKA)- 15% -70% dětí s první manifestací DM**

DIABETES MELLITUS - KLASIFIKACE

(ADA 1997, WHO 1998)

- Typ I (juvenilní, IDDM...)
 - destrukce β b.
- Typ II (NIDDM, maturity onset)
 - převážně inzulinorezistence s relativním nedostatkem inzulinu
- Gestační diabetes mellitus
- Další specifické typy

DALŠÍ SPECIFICKÉ TYPY DM

- Genetické defekty β buněk
 - MODY (tč. nejméně 14 genů), monogenní DM, mitochondriální DM
- Choroby pankreatu
 - cystická fibróza, pankreatitis, hemochromatóza, Tu..
- Infekce kong. Rubeola, CMV...
- Léky - glukokortikoidy, hormony ŠŽ, diazoxid, Dilantin....
- Endokrinopatie akromegalie, Cushing, pheochromocytom.....
- Genetické syndromy – Turner, Prader-Willi sy, Klinefelter, Down.....

CHARAKTERISTIKA DM I. A II.

	DM I	DMII
Věk manifestace	obvykle<30 let	obvykle>40 let
Hmotnost	Obezita neobvyklá	80% obézní
Genetika	Polygenní, HLA vázaná	Polygenní Non HLA vázaná
Protilátky proti β bb	++	-
Terapie inzulinem	Trvalá	Obvykle není potřeba
Komplikace	Časté	Časté
Frekvence (%)	90-95%	2% (kavkazská populace)

ETIOLOGIE DM I

- Imunogenní choroba -autoimunitní postižení β buňky (inzulitida)
- Destrukce β buněk
- **Protilátky:**
- ICA (protilátky proti β buňce)
- IA2 (proti tyrosin fosfatáze)
- GAD65 (proti dekarboxyláze glutamové kyseliny)
- IAA (proti inzulinu)
- ZnT8 (proti zinkovému transportéru 8)

GENETICKÉ VLIVY A VLIVY PROSTŘEDÍ

- **Genetické vlivy**
- Interakce řady genů , nejsilnější asociace s HLA (Human Leucocyte Antigen, hlavní histokompatibilní systém)
- zvýšené riziko HLA DR3 - DQA1*0501-DQB1*0201 , HLA DR4 - DQA1*0301 -DQB1*0302
- snížené riziko HLA DR2 - DQA1*0102 -DQB1*0302
- riziko u příbuzných prvního řádu - 15x ↑
- **Negenetické vlivy – vliv prostředí – „spouštěče“**
- Sezónní výskyt manifestace – více zima, podzim
- Infekce – enteroviry (Coxsackievirus B)
- Nutriční – délka kojení, kravské mléko, nitráty a nitrity...
- Faktory perinatální a časného dětství – vyšší věk matky, omezený kontakt s jinými dětmi....
- Hygienická teorie.....

PATOFYZIOLOGIE DM I

- ↓ sekrece inzulínu → katabolický stav
- → mobilizace energie ze svalů a tuku (↑ lipolýza a ↑ proteolýza)
- → ↑ AMK a FFA v játrech → ↑ glukoneogeneze
- ↑ ketogeneze
- 2. ↓ poměru ins/glukagon → ↑ ketony přímým vlivem na hepatocyty
- ↓ periferní utilizace glukózy a ketonů
- ↑ ketony (β hydroxybutyrát, acetoacetát) → **metabolická acidóza**

PRŮBĚH DM I A ROZVOJ KLINICKÉ MANIFESTACE

- **postprandiální hyperglykémie**
- **hyperglykémie na lačno** -pozdní příznak, vystupňovaná glukoneogeneze
- **glykosurie** - renální práh pro glukózu (10 mmol/l)
- osmotická diureza → **polyurie**, ztráty elektrolytů do moče,
- **dehydratace**
- kompenzační **polydypsie**

KLINICKÉ PŘÍZNAKY DM 1

- „Non-emergency“ (neurgentní) příznaky
- Rozvoj **enurézy** po předchozím „suchém“ intervalu, **polyurie**
- (mylně považovaná za infekci močových cest)
- Chronické **úbytky na váze**, nepřibývání u rostoucího dítěte
- Dráždivost, zhoršení školního prospěchu
- Perineální **kandidóza**, zejména u prepubertálních dívek
- Opakované **kožní infekce**
-

• Source: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022 . <https://www.ispad.org/page/ISPADGuidelines2022>

KLINICKÁ MANIFESTACE DM

- **Klinická manifestace DKA**
- Dehydratace
- Kussmaulovo dýchání (prohloubené), tachypnoe
- Nauzea, zvracení bolesti břicha připomínající NPB
- **Porucha vědomí**
- Acetonemický foetor ex ore
- **Šokový stav** (tachykardie, porucha periferní cirkulace, periferní cyanóza)
- Hypotenze (velmi pozdní příznak, u dětí vzácný)

(Zdroj: <https://www.ispad.org/page/ISPADGuidelines2022>)

DKA – BIOCHEMICKÁ KRITÉRIA

- Laboratorní definice DKA
 - hyperglykémie $> 11 \text{ mmol/l}$
 - $\text{pH} < 7,3$ nebo $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mmol/l}$
 - glykosurie, ketonémie, ketonurie
-
- Zdroj :*ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022 Compendium*
<https://www.ispad.org/?page=ISPADClinicalPract>

DIAGNOSTIKA DM V DĚTSKÉM VĚKU

- 1. Hyperglykémie (≥ 11.1 mmol/L) a klinické příznaky DM
- Nebo 2. glykémie na lačno ≥ 7.0 mmol/L.
- Nebo 3. OGTT – glukémie ≥ 11.1 mmol/L po 2 hodinách
- Nebo 4. HbA1c $\geq 6.5\%$
- Nejasné případy – **opakovaná měření glykémie!!** Nalačno/2 hodiny po jídle nebo glykemický profil
- *OGTT by neměl být indikován, pokud je možné dg DM stanovit náhodnou/lačnou/postprandiální glykemií (cave! Při testu hrozí významný vzestup glykémie!)*
- *OGTT - diagnostika jiných forem DM – DM 2. typu, monogenní DM*
- **Protilátky GAD, IA2, IAA, ZnT8, HbA1C**
- OGTT (gly na lačno > 7 mmol/l, za 2 hodiny $> 11,1$ mmol/l)

DKA – CÍLE LÉČBY

- Rehydratace – ztráty ECF – střední DKA 5-7%, závažná DKA 7-10%
 - Korekce acidózy - bikarbonát při $\text{pH} < 6,9$
 - Korekce iontových ztrát (K, Na)
 - Normalizace glykémie
 - Prevence komplikací léčby
-
- *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022 Compendium <https://www.ispad.org/?page=ISPADClinicalPract>*

DKA - LÉČBA

- Rehydratace
- **Volumexpanze** 10 – 20 ml/kg 1/1 FR 1-2 hodiny (šokový stav – 20 ml/kg 1/1 FR – bolusy)
- **Následná rehydratace**
- **Izotonické roztoky** - 1/1 FR, plasmalyte (4-6 hodin)
- Dále **hypotonické roztoky** (koncentrace stejná nebo vyšší než ½ FR) + ionty (KCl, KH₂PO₄)
- Rychlost: 50% ztrát prvních 8 hodin, 50% 16 hodin (výrazná hyperosmolalita > 340 mosmol/l – i > 48 h)
- rychlost 1,5 – 2x denní potřeby, vzácně ↑
- Při poklesu glykémie na 14 - 17 mmol/l – **5 -10% glukóza** s ionty

Cave: hyperchloremická metabolická acidóza při delším použití izotonických roztoků

DKA- LÉČBA INZULINEM

- Rychle působící inzulin nebo velmi rychle působící analog kontinuálně i.v. perfuzorem
- 1 – 2 hodiny po úvodní rehydrataci
- **Rychlost 0,05 – 0,1 IU/kg/h** (přechodně 0,2 IU/kg/h, dobrá citlivost 0,03 IU/l)
- **Ředění: 100 IU/1 ml** 0,5 ml do 50 ml 1/1 F, 1 ml/hod = 1 j/hod (0,1 ml do 10 ml 1/1FR)
- **Ideální pokles glykémie 2-5 mmol/hod**
- **Cave!! Pokud klesá glykémie rychle nebo je nízká před vyřešením DKA, ↑ množství podávané glukózy, nesnižovat dávku inzulinu!**
- **Glykémie udržovat kolem 11 mmol/l**

ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022 Compendium <https://www.ispad.org/?page=ISPADClinicalPract>



CÍLE LÉČBY DM 1. TYPU

- **Metabolická kompenzace** – prevence dlouhodobých chronických komplikací DM
- **Glykémie** na lačno 4 – 8 mmol/l, po jídle do 10 mmol/l
- Udržení přiměřené hmotnosti

HBA1C (glykovaný hemoglobin)

< 53 mmol/mol - ideální kompenzace
< 48 mmol/mol (remise, dostupnost
technologií)

CGM – 14 denní

>70% v očekávaném rozmezí (3,9 – 10 mmol/l)
< 4% pod 3,9 mmol/l
< 1% pod 3 mmol/l
< 25% nad 10 mmol/l
< 5% nad 13,9 mmol/l
➤ Variabilita (%CV, koef.Variab. ≤ 36%)

DM I – FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

- Inzulinová terapie – intenzifikovaný režim
- režim basál – bolus – inzulin s.c.
- 1-2 dávek dlouho působícího analoga
- 3x krátce působící inzulin (analog)
- Fixní X flexibilní režim – různý počet dávek krátkého inzulinu
- Dávka prepubertální děti 0,7 – 1,4 IU/kg /den (v parciální remisi < 0,5 IU/kg)
- puberta 1,2 -2 IU/kg/den
- 30 – 50% denní dávky formou „dlouhého“ bazálního inzulinu
- Inzulinová pumpa

NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA - STRAVA

- „regulovaná diabetická strava“ – nevyvolává dojem omezování a zákazů!
- Pouze 10% pacientů s DM I. typu dodržuje vždy (minimálně u 90% jídel) jídelní plán!
- Jídelní plán
- Pravidelnost – 3 hlavní jídla, 2 svačiny, 2. večeře x flexibilní režim
- Obsah sacharidů – poměrně přesný odhad sacharidů
- Výměnná jednotka - 1 VJ 10 g sacharidů



MONITORACE GLYKÉMIÍ

Kontinuální monitorace glykemií (CGM)

Flash glucose monitoring (FGM) (freestyle libre)

Glukometr pro domácí monitoraci

Měření – 6 x denně, tj. před hlavními jídly a před spaním

Slouží k rozhodnutí, jakou dávku inzulínu v daný okamžik podat (v závislosti na glykémii, předpokládaném jídle, fyzické aktivitě)

Jednou týdně – “velký glykemický profil“

Před hlavními jídly, hodinu po jídle, před spaním, 2x v noci

<https://www.ispad.org/page/ISPADGuidelines2022>

Na závěr trochu historie....

