

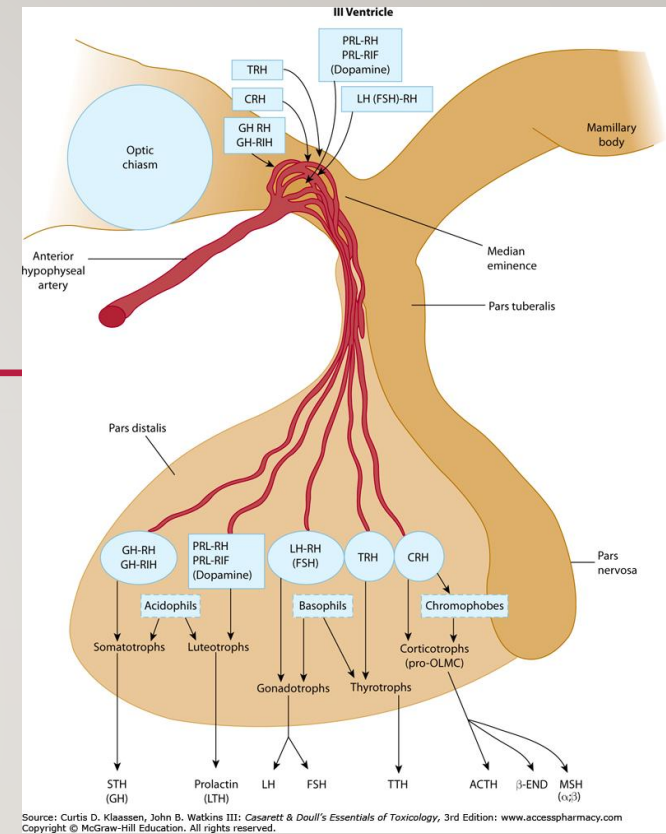
DĚTSKÁ ENDOKRINOLOGIE II.

J. KYTNAROVÁ , KPDPM 1. LF UK A VFN



ADENOHYPOFÝZA

- TSH
- gonadotropiny - LH, FSH
- PRL (prolaktin)
- STH (GH, růstový hormon)
- ACTH (adrenokortikotropní hormon)



ADENOHYPOFÝZA

KLINICKÁ MANIFESTACE

- 1. Porucha endokrinní funkce
 - a. **Hypofunkce** - všechny hormony (panhypopituitarismus)
 - - 1 nebo 2 hormony (častěji kongenitální)
 - b. **Hyperfunkce** - obvykle 1 (2) hormony
- 2. Lokální příznaky
 - Bolesti hlavy - tlak tumoru
 - Bitemporální hemianopie (GH, PRL) - tlak na chiasma

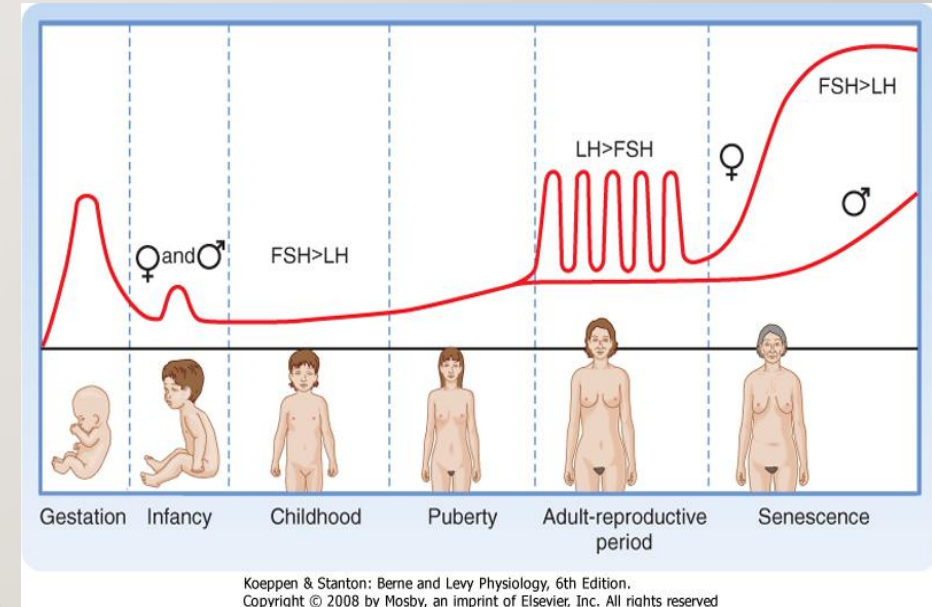
GONADOTROPINY - LH, FSH

FUNKCE

	ženy	muži
LH	↑ Syntéza estrogenů Ovulace → rozvoj corpus luteum	↑ Syntéza testosteronu v Leydigových bb.
FSH	Vývoj ovariálních folikulů	↑ Spermatogeneze ↑ Růst varlat

GONADOTROPINY – DYNAMIKA HLADIN

- „Minipuberta“
- Aktivace osy hypotalamus – hypofýza - gonády po narození vysoké hladiny gonadotropinů 4 - 6 měsíců
- Klidové období - pokles do nízkých hodnot do doby očekávaného nástupu puberty
- **Význam**
- Sestup varlat, růst penisu
- Absence minipuberty u chlapců- mikropenis, retence varlat
- u dívek telarche, ↑ hladiny mohou být 2-3 roky
- Postmenopausální hodnoty u dívek s gonadální dysgenezí 2-3 roky po narození (Turnerův syndrom)



HYPOGONADOTROPNÍ HYPOGONADISMUS

- **Kongenitální**
- Dysfunkce hypothalamu, hypofýzy
- Izolovaný nebo kombinovaný deficit
- Vrozené vady středových struktur CNS
- Některé genetické syndromy
- Mutace více než 50 genů (KAL1, HESX1, KISS1, DAX 1..)
- Kombinovaný deficit hormonů – např. PROP1 gen
- **Získaný** - tumor, trauma, autoimunitní hypophysitis, degenerativní onemocnění, záření
- **Funkční** - chronická onemocnění, mentální anorexie

HYPOGONADOTROPNÍ HYPOGONADISMUS GENETICKÉ SYNDROMY

Kallmanův syndrom - XR

- Prevalence 1/7 500
- hypogonadismus
- hypoosmie až anosmie
- Laurence-Moon-Biedlův syndrom - AR
- Cerebellární ataxie, spastická paraplegie, PMR, polydaktylie, obesita, retinitis pigmentosa, hypopituitarismus, malý vzrůst..)

PRADER - WILLIHO SYNDROM (PWS)

- 1 /10 000-16 000 narozených dětí
- Genetika
- delece 15. chromosomu 11q-13q paternální (70%)
- (maternální delece – Angelmanův syndrom)
- uniparentální disomie (25-30%)
- Porucha imprintigu (1-3%)

PWS – KLINICKÉ PŘÍZNAKY

- Hypotonie – ustupující
- Neprospívání v kojeneckém věku
- kraniofaciální dysmorfie
- Protáhlá lebka, úzké čelo
- Mandlové oči
- Kapří ústa
- Akromikrie

PWS – KLINICKÉ PŘÍZNAKY

- Hyperfágie od 2.-3. roku
- Obezita – centrální, závažná
- Mentální retardace
- Malý vzrůst
- Hypogonadismus, hypogenitalismus
- Metabolický syndrom
- Syndrom spánkové apnoe

PWS - PATOFYZIOLOGIE

-
- Porucha v hypotalamo-hypofyzární oblasti
 - Regulace příjmu potravy - hypothalamus
 - Nedostatečná sekrece růstového hormonu
 - Hypogonadotropní hypogonadismus
hypogenitalismus (malý zevní genitál), retence varlat,
opožděná nebo neúplná puberta
 - Deficit ACTH? – *(parciální, cca 60% nemocných)*

PWS - LÉČBA

- Redukce hmotnosti
 - ↓energetického příjmu
 - ↑fyzické aktivity
 - bariatricko – metabolická chirurgie
- Růstový hormon
- Substituce pohlavními hormony
- Psychické problémy, škola
- Korekce skoliózy, očních vad, řešení retence varlat...

PWS - RŮSTOVÝ HORMON

- ↑ růstové tempo, nárůst akrálních částí těla
- ↑ množství svalové hmoty
- ↑ svalové síly
- tělesná hmotnost (BMI) se pouze léčbou GH nemění !
- ↓ množství tukové tkáně, ↓ tloušťky kožních řas (při dodržování redukční diety)
- ↑ aktivity
- **Laboratorní nálezy** - ↓cholesterolu, ↑ HDL, inzulin beze změn

HYPERGONADOTROPNÍ HYPOGONADISMUS

Hypergonadotropní hypogonadismus

	Chlapci	Dívky
Genetické příčiny	Klinefelterův syndrom (karyotyp 47, XXY a jeho varianty)	Turnerův syndrom (karyotyp 45, XO, mozaiky...)
	XX male	
	Syndrom Noonanové	Syndrom Noonanové
	Gonadální dysgeneze	Gonadální dysgeneze
Další příčiny – získané	Anorchie/kryptorchismus	Ovarektomie
	Stavy po ozáření	Stavy po ozáření
		Adnexitis

TURNERŮV SYNDROM

- **1/ 2000 -2500** narozených dívek
- **Genetika**
- Monosomie 45,XO
- Mozaika 45,XO/46, XX nebo 45, XO/46, XY
- Strukturální aberace X chromozomu

Karyotyp 45X0/46XX

TS – KLINICKÁ MANIFESTACE

Příznak	Výskyt (%)
Malý vzrůst (ztráta SHOX genu)	95 -100%
Gonadální dysgeneze	95 - 98%
Pterygium coli, krátký krk	80%
Lymfedémy – kongenitální	51%
Pigmentové névy	45%
Vrozené vady uropoetického traktu	40-60%
Vrozené srdeční vady	25%
AITD	25-60%
celiakie	10%

Další příznaky: široký hrudník, epicanty, cubiti valgi, rekurentní otitidy, myopie.....)

TS – KLINICKÁ MANIFESTACE

Novorozenecké období	Kraniofaciální dysmorfie Lymfedémy Pterygium coli VCC, renální vady
Dětské období	Porucha růstu
Dospívání	Projevy gonadální dysgeneze (opožděná puberta)

TS – LÉČBA – MALÝ VZRŮST

20. století

Malé dávky estrogenů, anabolické steroidy

Zlepšení růstového tempa

Předčasný uzávěr růstových štěrbin

Elongace dolních končetin podle Ilizareva

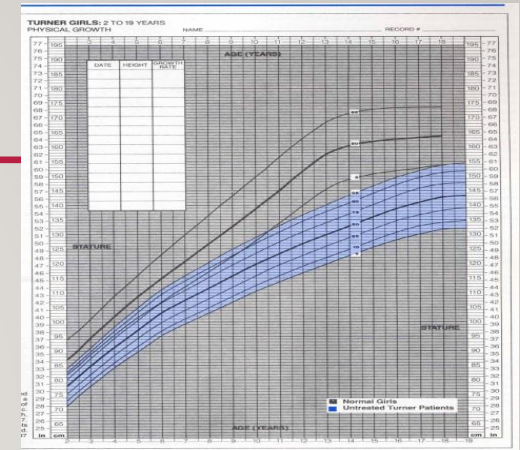
Růstový hormon

1960 - První použití, extrahovaný GH, použití sporadické

Polovina 80. let – rekombinantní růstový hormon

Farmakologické dávky (asi 2x vyšší než substituční)

1991 - V ČR registrovaná indikace k léčbě GH

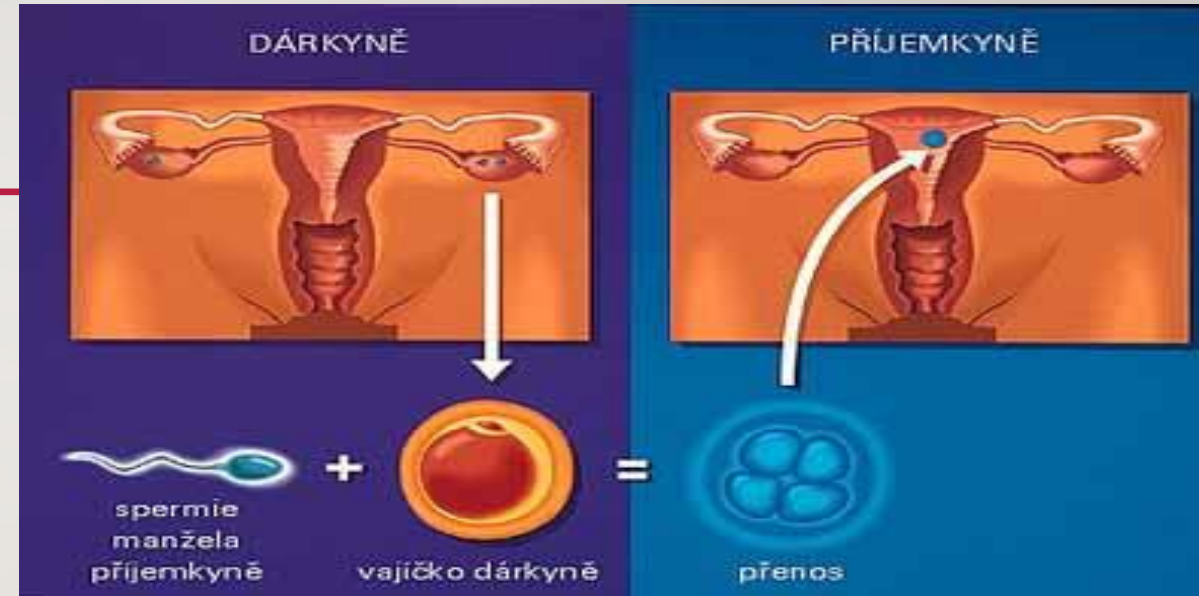


TS – LÉČBA OVARIÁLNÍ DYSFUNKCE

- Cíl léčby
- Rozvoj sekundárních pohlavních znaků
- Navození menstruačního cyklu
- Zajištění růstu vnitřních rodidel
- Zachování kostní denzity
- Prevence CVD a metabolických onemocnění

TS – ASISTOVANÁ REPRODUKCE

- Sterilita u žen s TS v 95 – 98%
- Dárcovství oocytů → možnost prožít těhotenství a založit kompletní rodinu!



TS – DLOUHODOBÉ VÝSLEDKY LÉČBY

- **Společensky přijatelná výška (i nad 160 cm!)**
- časné zahájení léčby GH
- léčba v optimální dávce a schématu
- koordinace léčby se zahájením substituce pohlavními hormony (nejprve miniestrogenizace)
- **Puberta a menstruační cyklus**
- **Možnost založení rodiny**



RŮSTOVÝ HORMON A RŮST

- Účinky STH
- **Růst** – nepřímý účinek prostřednictvím IGF-I na chondrocyty
- **Anabolický efekt** - ↑proteosyntézy, ↑ svalové hmoty
- ↑ lipolýzy
- **Kontraregulační hormon inzulinu**, ↑glukoneogenezy
- Sérové hladiny - STH uvolňován ve vlnách, hladiny značně kolísají během dne!
- dospělí - < 2 mIU/l, mladí muži > 100 mIU/l

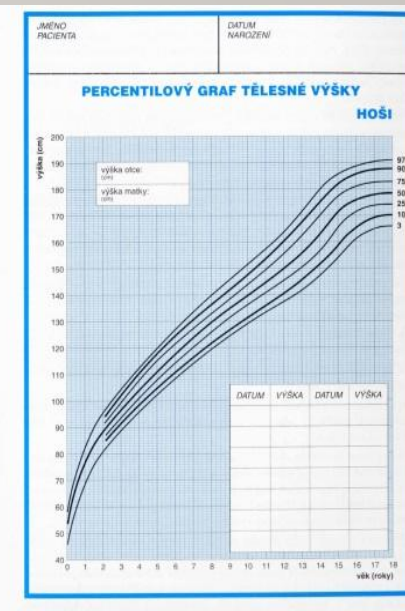
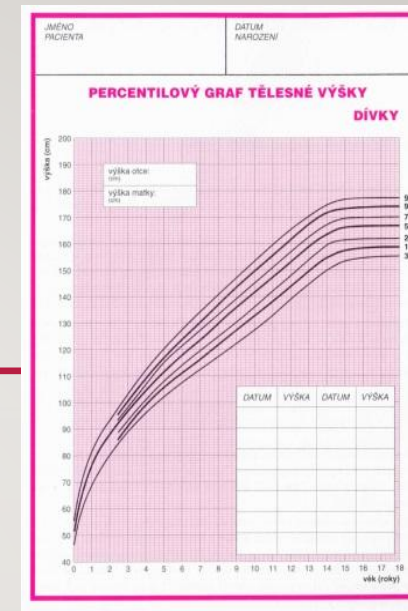
LINEÁRNÍ RŮST

- Genetické faktory
- Výška rodičů
- Pohlaví - muži jsou v průměru o 13 cm vyšší než ženy
- Rasa
- Vlivy prostředí
- nutriční (malnutrice)
- tělesná aktivita
- roční období (↑růstové tempo na jaře a v létě)



RUST

- Výška (percentilové grafy – VI. CAV, národní studie)
- Růstová křivka od narození
- Růstové tempo (cm/rok)
- **Očekávané pásmo růstu dle genet. dispozic**
- **Midparentální výška** (+3 cm - sekulární trend)
- Výška matky + výška otce/2
- chlapci: O - výška, M- výška + 13
- dívky: O - výška - 13, M - výška
- Kostní věk – RTG levé ruky, BA/CA



MALÝ VZRŮST

- **Familiární malý vzrůst**
- BA není opožděný
- Růstové pásmo odpovídá předpokládanému
- Cave! Nepoznané AD onemocnění u rodiče?
- **Konstituční opoždění růstu a puberty**
- opožděné kostní zrání
- opožděný nástup puberty u jinak zdravých dětí
- familiární výskyt

MALÝ VZRŮST- ENDOKRINNÍ PŘÍČINY

- Endokrinní poruchy – zpomalení růstového tempa!
- 1. Deficit STH - první příznak
- 2. Hypotyreóza - může být první příznak
- 3. Hyperkortizolémie (Cushingova ch.) - s obezitou první příznak
- 4. Předčasná puberta, pseudopubertas praecox (CAH) - pozdní následek

PORUCHY RŮSTU – SYSTÉMOVÉ CHOROBY

- **Psychosociální růstová retardace**
- **Nutriční** - mentální retardace, podvýživa (kwashiorkor)
- **Gastrointestinální**
 - **a. malabsorpce** - celiakie, nespecifické střevní záněty, cystická fibróza
 - **b. jaterní choroby**- chronická hepatitis, glykogenózy
- **Kardiovaskulární** (závažné kongenitální srdeční vady)
- **Plicní** (cystická fibróza)
- **Renální** (chronická pyelonefritis, Fanconi sy, chronická renální insuficience)
- **Kostní metabolismus** - rachitis, osteogenesis imperfecta, achondroplázie, Turnerův syndrom)
- **Genetické choroby** - chromosomální aberace

FGR/SGA

85% postnatální catch up růst

15% růstové selhání

Řada teorií

Centrální distribuce tuku

Včasná puberta

Časný metabolický syndrom

Syndrom Noonanové

1: 1000 – 2 500 narozených dětí

Dědičnost: AD, de novo

RASopatie: geny signální dráhy

RAS/MAPK

Malý vzrůst

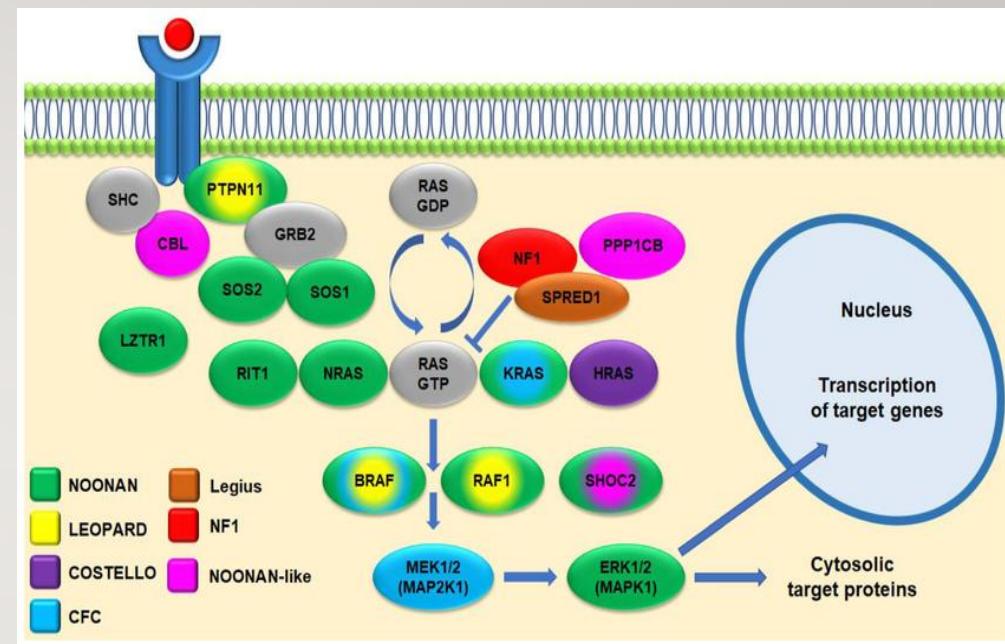
Mírná PMR

Turner – like syndrom

Pterygia colli

Srdeční vady

Retence varlat u chlapců



Zdroj: Schematic representation of the RAS/MAPK pathway in RASopathies.... | Download Scientific Diagram

Silver – Russell Syndrom

1: 20 000

FGR

Porucha růstu

Neprospívání-odmítání stravy

Typická facies

Hypoglykémie

Kazuistika – 15 letá dívka - diagnóza?

Nynější onemocnění: dívka, 15 letech
2 roky (od 13 let) léčená **pro mikrocytární anémii**
Zpomalení růstového tempa asi od 9 let
Nástup puberty ve 14,5 letech

Objektivní nález: výška 158,5 cm (13. percentil), růstové tempo 3,5 cm/rok!, váha 43.2 kg, BMI 17,2 (10 .percentil)
TK 132/67, TF 104/min
Kůže bledá, Tanner M2, P1,

BA : 12,29 r, tj. pod 1. percentil

Laboratorní nálezy:

CRP.: **52,2** mg/l, **FW 22/58**

Krevní obraz- Leu: $7,02 \cdot 10^9/l$, Ery: $4,70 \cdot 10^{12}/l$, HB: **83** g/l, HTC: **0,300** l, MCV: **63,8** fl, Plt: **431** $10^9/l$,



Fekální kalprotektin 453 ug/g(↑)

MRI enterografie:

Závěr: Nález odpovídá víceetážovému postižení tenkého a tlustého střeva u m. Crohn.

Histologie

Závěr: V odběru z rektu zastiženy ojediněle mikrogranulomy. Charakter výše popsaných změn nevylučuje klinicky suspektní Crohnovu chorobu, pokud pro ni svědčí klinický průběh.

Závěr: morbus Crohn



RŮSTOVÁ PORUCHA - VYŠETŘENÍ

- **1. Antropometrie**
- **Výška** pod 3. percentil vzhledem ke CA a/nebo
- **snížené růstové tempo** (pod 25. percentil/ pod 4 cm/rok)
- **2. Anamnéza**
- prenatální a perinatální insult
- porodní váha, délka, růstová křivka
- strava, stolice
- rodinná anamnéza malého vzrůstu, opoždění puberty

RŮSTOVÁ PORUCHA - VYŠETŘENÍ

- FW, krevní obraz
- Biochemie
- Moč chemicky, mikroskopicky, event. kultivace
- fT4, TSH
- IGF1
- Protilátky proti endomysiu
- Dívky - cytogenetické vyšetření, event. PAR1 (SHOX gen)
- Kostní věk
- Podezření na deficit STH - dynamické testy - klonidin, arginin, inzulin...
- MRI CNS

DEFICIT STH – PŘÍČINY

- **Vrozený deficit**
- Poruchy morfogeneze hypofýzy (zpravidla sdružené vývojové anomálie)
- Poruchy diferenciacie hypofýzy (např. PROP1, POU1F1)
- Izolovaný deficit STH - geny přímo řídící syntézu STH
- **Získaný deficit**
- Tu ve střední čáře (kraniofaryngeom, germinom, gliom optiku)
- Histiocytóza z Langergansových buněk
- Radioterapie
- Trauma, hydrocefalus.....

DEFICIT STH – KLINICKÉ PŘÍZNAKY

- novorozenci - hypoglykémie
- - porodní délka, hmotnost normální
-
- starší děti - růstová retardace
- - snížení růstového tempa
- - relativní centrální obezita
- - nezralý obličej („panenka“), prominující frontální kosti, široký kořen nosu)
- - BA a nástup puberty opožděný

DEFICIT STH -LÉČBA

-
- **Terapie** - rekombinantní STH denně s.c. večer, depotní 1x týdně
 - **Indikace léčby STH**
 - Deficit růstového hormonu
 - Turnerův syndrom
 - Chronické renální selhání s růstovou poruchou
 - Prader – Willi syndrom
 - FGR s postnatálním růstovým selháním
 - Syndrom Noonanové

NADMĚRNÝ VZRŮST

- Familiární vysoký vzrůst
- Kongenitální
 - Cerebrální gigantismus (Sotos sy)
 - Weaverův syndrom
 - Beckwith-Wiedemannův syndrom
 - Marfanův syndrom (AD)
 - Homocystinurie (AR)
 - Klinefelterův syndrom (47, XXY)
- Získané - hypertyreóza
 - - předčasná puberta
 - - nadměrná sekrece STH (akromegalogigantismus) (adenom hypofýzy)
 -

NADLEDVINY

- Adrenal cortex –mesoderm
- Zona glomerulosa – mineralokortikoidy
- Zona fasciculata, reticularis – glukokortikoidy
- - androgeny
- Dřeň nadledvin - ektoderm
- katecholaminy

ACTH – REGULACE

- **ACTH –stimulace kůry nadledvin**
- (gluko-, mineralokortikoidy, androgeny)
- **Regulace sekrece ACTH**
- 1. Vrozený diurnální rytmus
- 2. Uzavřená negativní zpětná vazba
- 3. Otevřená zpětná vazba - stress
- **hladiny ACTH - 10-60 ng/l**
- vrchol v 5-8 hodin ráno, nejnižší hladiny - ve 24 hodin

ADRENÁLNÍ INSUFICIENCE

PRIMÁRNÍ

Vrozené genetické choroby	Kongenitální adrenální hyperplázie Adrenoleukodystrofie Adrenální hypoplazie Familiární deficit glukokortikoidů Smith – Lemli-Opitz syndrom a další....
Autoimunitní choroby	Izolovaná autoimunitní adrenalitis Autoimunitní polyglandulární syndrom
Infekce	Meningokoková seps (Waterhouse-Friderichsen syndrom) Tuberkulóza, AIDS...
Další získané příčiny	Oboustranné krvácení (meningokoková seps, traumatický porod, antikoagulační léčba...)
Infiltrace	Amyloidóza, hemochromatóza, sarkoidóza.. (vzácně)
Iatrogenní	Adrenalektomie – oboustranná, medikace....

ADRENÁLNÍ INSUFICIENCE SEKUNDÁRNÍ

Vrozené nebo genetické formy

Vývojové anomálie CNS
Kombinovaný deficit hormonů hypofýzy (např. PROP1)
Izolovaný deficit ACTH

Získané formy

Tumory hypofýzy a hypotalamu (adenom, kranyofaryngeom, cysty...)
Trauma CNS
Operace /ozáření hypofýzy
Infekce/infiltrace (meningitida, hemochromatóza, histiocytóza X a další)

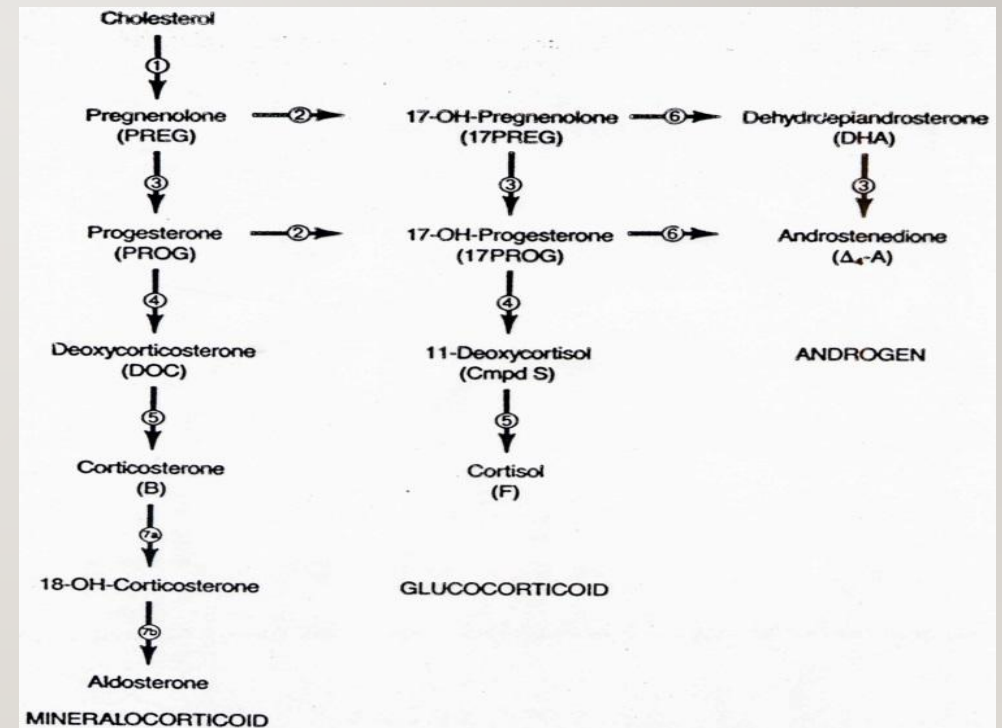
ADRENÁLNÍ INSUFICIENCE

KLINICKÉ PŘÍZNAKY

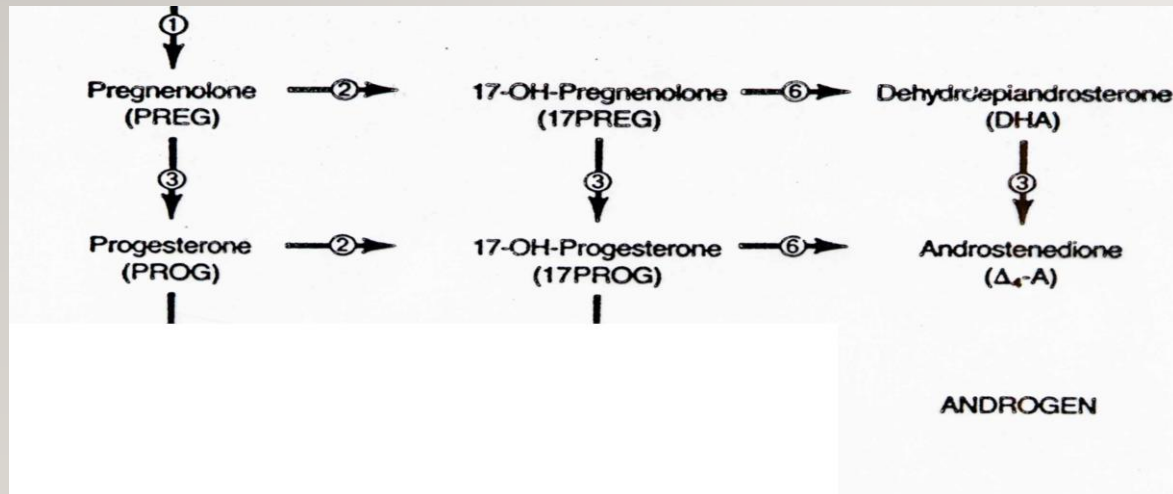
Klinické příznaky	Laboratorní nález
Deficit glukokortikoidů	
Únava, slabost Nechutenství, úbytek na váze Nausea, zvracení Svalové bolesti	Hypoglykémie
Deficit mineralokortikoidů	
Svalová slabost Dehydratace, úbytky na váze Hypotenze touha po soli	Hyponatrémie, hyperkalémie, acidóza
Deficit adrenálních androgenů	
Snížení pubického a axilárního ochlupení	
Zvýšená koncentrace ACTH	
Hyperpigmentace	

KONGENITÁLNÍ ADRENÁLNÍ HYPERPLASIE (CAH)

- AR dědičnost, 6. chromosom, CYP21 gen
- enzymatický defekt adrenální steroidogeneze
- Evropa 1: 10 000 – 1: 15 000, ČR 1: 12 000
- (Eskymáci na Aljašce 1: 280)
- deficit 21 hydroxylázy > 90%
- deficit 11 hydroxylázy 5%
- 5% deficit 3 β hydroxylázy < 2%



CAH-DEFICIT 21-HYDROXYLÁZY



↓ hladiny gluko a mineralokortikoidů

↑ hladiny androgenů (↑ prekursorů nad „blokem“)

Formy

„salt wasting“ (SW, „se solnou poruchou“) – 75%

„simple virilizing“ (SV, „prostá virilizující“) – 25%

„nonclassic“ (NC, „neklasická“)

„late-onset“ (LO, „pozdní“)

SALT -WASTING FORMA CAH

- Klinické příznaky:
- *dívky - virilizace zevního genitálu*
- (intrauterinně ↑ hladiny androgenů) → vyšetření a terapie
- *chlapci - normální zevní genitál*
- *salt -wasting krize – „solná porucha“*
- (deficit gluko a mineralokokortikoidů)
- manifestace 4.-14. den života (do 3 měsíců)
- zvracení, hmotnostní stagnace, úbytky na váze, apatie, dehydratace, hypotenze, porucha vědomí
- Náhlé úmrtí

SIMPLE VIRILIZING PROSTÁ VIRILIZUJÍCÍ FORMA CAH

- pseudopubertas praecox
- ve věku 2 - 7 let
- zvýšené růstové tempo
- urychlený kostní věk
- předčasný rozvoj sekundárních pohlavních znaků (pubarche, prepubertální velikost varlat)
- předčasný uzávěr růstových štěrbin - konečná výška oproti predikci malá

CAH - LABORATORNÍ NÁLEZY

- **V období krize**
- ↓ hladiny kortisolu, aldosteronu v období krize
- hyponatremie, hyperkalemie, hypoglykémie
- ↑ hladiny ACTH
- ↑ hladiny **17-hydroxyprogesteronu**,
- ↑ androstendionu, testosteronu
- **Mimo krizi, v nejasných případech - ACTH dynamický test**

CAH - NOVOROZENECKÝ SCREENING

- studie v Kanadě a MESPE (Kovacs et al, 2001, středoevropské státy)
- až 25% chlapců s SW-CAH může zemřít pod chybnou diagnózou
- **17-hydroxyprogesteron** ze suché kapky - „cut off“ - **90 nmol/l**
- **100% sensitivita pro SW**
- až 1/3 SV zůstává nezachycena!!!

CAH - ZÁSADY LÉČBY

- Prevence adrenální insuficience
- Zajištění normálního růstu a puberty
- Zajištění normálního sexuálního života a fertility
- Genetické poradenství
- Léčba -hormonální substituce
- rekonstrukční operace genitálu
- genetické poradenství

CAH -LÉČBA

Substitučně-supresní léčba

1. **Glukokortikoidy** - Hydrokortison 8-12 (20) mg/m²
ve 3 stejných dávkách
2. **Mineralokortikoidy** - Fludrokortison 0,15 - 0,2 mg/m²
3. NaCl 2-3 g denně

CAH - KONTROLA LÉČBY

- S-17 OHP, Na, K
- PRA
- ACTH
- Androstendion, Testosteron
- Růstové tempo
- Sekundární pohlavní znaky
- Kostní věk

CAH – CHIRURGICKÁ LÉČBA

- Rekonstrukční operace genitálu – feminizující genitoplastika
- 1. Počáteční výkon ve věku 2-3 let (batolecí věk)
- 2. Další operace ve věku 12-14 let
- Není nutná při mírné virilizaci
- Doporučena u závažné virilizace (Prader >3)
- Nízko nasedající ústí pochvy – jednoznačně
- Vysoko ústící pochva – věk diskutabilní (délka studií, změna chirurg. Postupů, porovnání výsledků komplikací...)
- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP. **Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.** J Clin Endocrinol Metab. Sep 2010;95(9):4133-60. [\[Medline\]](#).

CAH –GENETICKÉ PORADENSTVÍ

- Rodiče – další těhotenství
- *Prenatální diagnostika*
- **Molekulárně genetická** – choriové klky, mutace CYP 21 genu
- ***Možnosti řešení***
- Ukončení těhotenství
- Prenatální léčba - stále experimentální
- Dítě – v budoucím partnerském svazku

NADPRODUKCE GLUKOKORTIKOIDŮ

CUSHINGŮV SYNDROM/CHOROBA

Sekundární (centrální) Cushingova choroba	Adenom hypofýzy Nejčastější příčina endogenní nadprodukce u dětí > 7 let
Primární (Cushingův syndrom)	Exogenní - podávání glukokortikoidů Endogenní – funkční Tu kůry nadledviny

NADPRODUKCE GLUKOKORTIKOIDŮ CUSHINGŮV SYNDROM/CHOROBA

- Klinické příznaky
- **centrální obezita a růstová retardace**
- změny chování, emoční labilita deprese
- slabost
- měsíčkovitý obličej
- Hypertrichóza
- hypertenze
- Striae, atrofie kůže, modřiny
- Osteoporóza
- Hyperglykémie
- Poruchy menstruačního cyklu

**NADPRODUKCE
GLUKOKORTIKOIDŮ
LABORATORNÍ
DIAGNOSTIKA**

24-hodinový sběr moče –
volný kortisol

Ztráta diurnálního rytmu - sérový kortisol
ráno a o půlnoci

Dexamethasonový supresní test
(krátký x dlouhý,
nízko x vysoko dávkovaný)

???

