

# **DĚTSKÁ ENDOKRINOLOGIE ČÁST II.**

---

**J. KYTNAROVÁ , KDDL 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 - bolesti hlavy
- Bitemporální hemianopie (GH, PRL) - tlak na chiasma

# GONADOTROPINY - LH, FSH

## FUNKCE

	ženy	muži
<b>LH</b>	↑ Syntéza estrogenů (Ovulace → rozvoj corpus luteum)	↑ Syntéza testosteronu v Leydigových bb.
<b>FSH</b>	Řízení vývoje 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 → telarche
- 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
- 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**  
hypogonitalismus (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 skoliosy, očních vad, řešení retence varlat...

# PWS - RŮSTOVÝ HORMON

---

- zvýšení růstového tempa, nárůst akrálních částí těla
- zvýšení množství svalové hmoty
- zvýšení svalové síly
- tělesná hmotnost se pouze léčbou GH nemění !
- snížení množství tukové tkáně, zmenšení tloušťky kožních řas (při dodržování redukční diety)
- zvýšení aktivity a vnímavosti
- **Laboratorní nálezy** - ↓ cholesterolu, ↑ HDL, hladina inzulínu beze změn
- **Nežádoucí účinky** - diabetogenní účinek nepotvrzen
- **Skolióza** (obezita + hypotonie + rychlý růst při léčbě GH)-nepotvrzen

# HYPERGONADOTROPNÍ HYPOGONADISMUS

Vrozený (dysgeneze, bloky steroidogeneze...)

Získaný (gonadektomie, záněty, radio či chemoterapie...)

## Hypergonadotropní hypogonadismus

	Chlapci	Dívky
Genetické příčiny	Klinefelterův syndrom (karyotyp 47, XXY nebo jeho varianty)	Turnerův syndrom (karyotyp 45, XO, mozaiky s linií 45,X, strukturální aberace X)
	XX male	
	Noonan syndrom	Noonan syndrom
Další příčiny primárního gonadálního selhání (testikulární/ovariální)	Gonadální dysgeneze	Gonadální dysgeneze
	Anorchie/kryptorchismus	Oophorectomie
	Stavy po ozáření	Stavy po ozáření
		Oophoritis
		Galaktosémie



# TURNERŮV SYNDROM

---

- Turnerův syndrom - 45, X nebo mozaika
- 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, krátky 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

---

<b>Novorozenecké období</b>	<b>Typická dysmorfie Lymfedémy Pterygium coli VCC, renální vady</b>
<b>Dětské období</b>	<b>Porucha růstu</b>
<b>Dospívání</b>	<b>Projevy gonadální dysgeneze (opožděná puberta)</b>

# 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 spíše 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**

# HYPERPROLAKTINÉMIE

---

- Příčiny:
- Adenom hypofýzy
- léze hypotalamo-hypofyzární stopky, mentální anorexie, léky.....
- Klinické příznaky:
- opožděná puberta
- galactorrhea
- galactorrhea - amenorrhea
- léčba: agonisté dopaminu (bromocriptine, pergolide)

# RŮSTOVÝ HORMON A RŮST

---

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

# LINEÁRNÍ RŮST

---

- vlivy prostředí
- nutriční (malnutrice)
- roční období (↑růstové tempo na jaře a v létě)
- tělesná aktivita
- genetické faktory
- výška rodičů
- pohlaví - muži jsou v průměru o 13 cm vyšší než ženy
- rasa

# RŮST

---

- 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 - s obezitou první příznak
- 4. Diabetes mellitus - špatně kompenzovaný, není diagnostický příznak,
- 4. Předčasná puberta, pseudopubertas praecox (CAH) - pozdní následek

# PORUCHY RŮSTU – SYSTÉMOVÉ CHOROBY

---

- **Psychosociální růstová retardace**
- **Nutriční** - kwasiorkor, marasmus, mentální retardace
- **Gastrointestinální**
  - **a. malabsorpce** - celiakie, nespecifické střevní záněty, cystická fibróza
  - **b. jaterní choroby**- chronická hepatitis, glykogenózy..
- **Srdeční** (závažné kongenitální srdeční vady)
- **Plicní** (cystická fibróza)
- **Renální** (chronická pyelonefritis, Fanconi sy, chronická renální insuficience)
- **Kostní metabolismus** - rachitis, vitamin D rezistentní křivice, osteogenesis imperfecta, achondroplasia, Turnerův syndrom)
- **Genetické vady** - chromosomální aberace

# IUGR/SGA

85% postnatální catch up růst

15% růstové selhání

Řada teorií

Centrální distribuce tuku

Včasná puberta

Časný metabolický syndrom

# Syndrom Noonanové

1: 1000 – 25000 narozených dětí

Dědičnost: AD, de novo, řada genů (8)

Malý vzrůst

Mírná PMR

Turner – like syndrom

Pterygia colli

Srdeční vady

Retence varlat u chlapců

# Silver – Russell Syndrom

1: 20 000

IUGR

Porucha růstu

Neprospívání-odmítání stravy

Typická facies

Hypoglykémie



# 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
- 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
- **Indikace léčby STH**
- Deficit růstového hormonu
- Turnerův syndrom
- Chronické renální selhání s růstovou poruchou
- Prader – Willi syndrom
- SGA/IUGR s postnatálním růstovým selháním

# 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, hyperplasie)
  -



# NADLEDVINY

---

- Adrenal cortex –mesoderm
- Zona glomerulosa –tvorba mineralokortikoidů
- Zona fasciculata, reticularis - glukokortikoidy
- Androgeny
- Dřeň nadledvin - ektoderm
- katecholaminy



# ACTH

---

- Účinky
- Kůra nadledvin
- stimuluje tvorbu
- glukokortikoidů,
- mineralokortikoidů a androgenů

# ACTH – REGULACE

---

- **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 hypoplázie

Tripple A syndrom, familiární deficit glukokortikoidů

Smith – Lemli-Opitz syndrom a další....

### Autoimunitní choroby

**Izolovaná autoimunitní adrenalitis**

Autoimunitní polyglandulární syndrom

### Infekce

**Meningokoková sepe** (Waterhouse-Friderichsen syndrom)

Tuberkulóza, AIDS...

### Další získané příčiny

**Oboustranné krvácení** (meningokoková sepe, traumatický porod, antikoagulační léčba...)

### Infiltrace

Amyloidóza, hemochromatóza, sarkoidóza.. (vzácně)

### Iatrogenní

Adrenalectomie – 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)

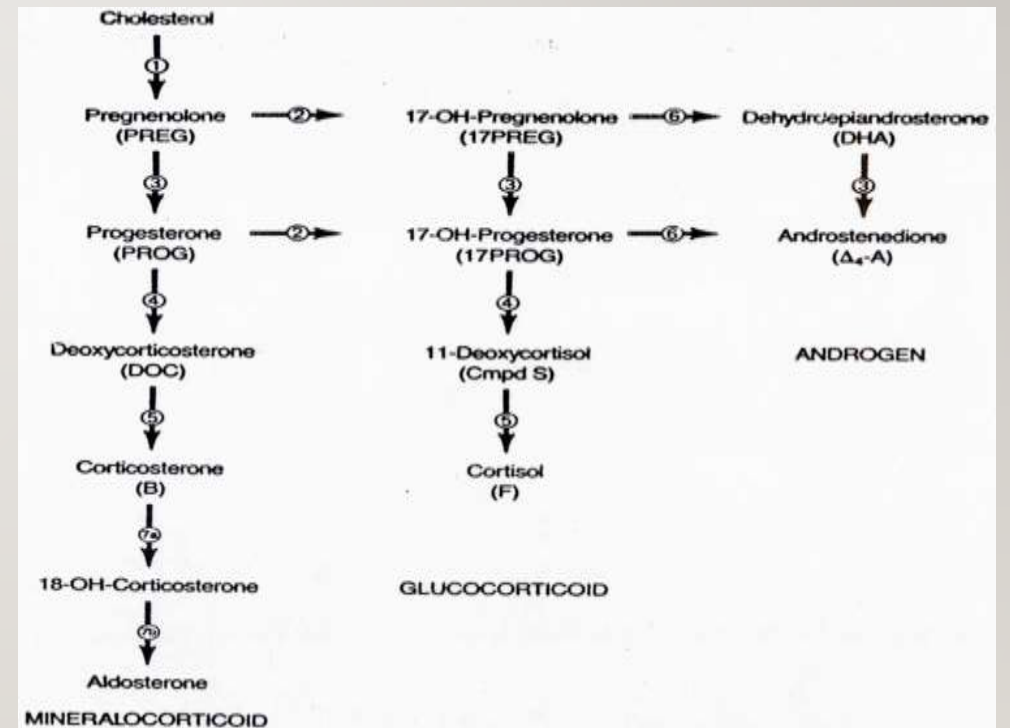
# ADRENÁLNÍ INSUFICIENCE

## KLINICKÉ PŘÍZNAKY

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

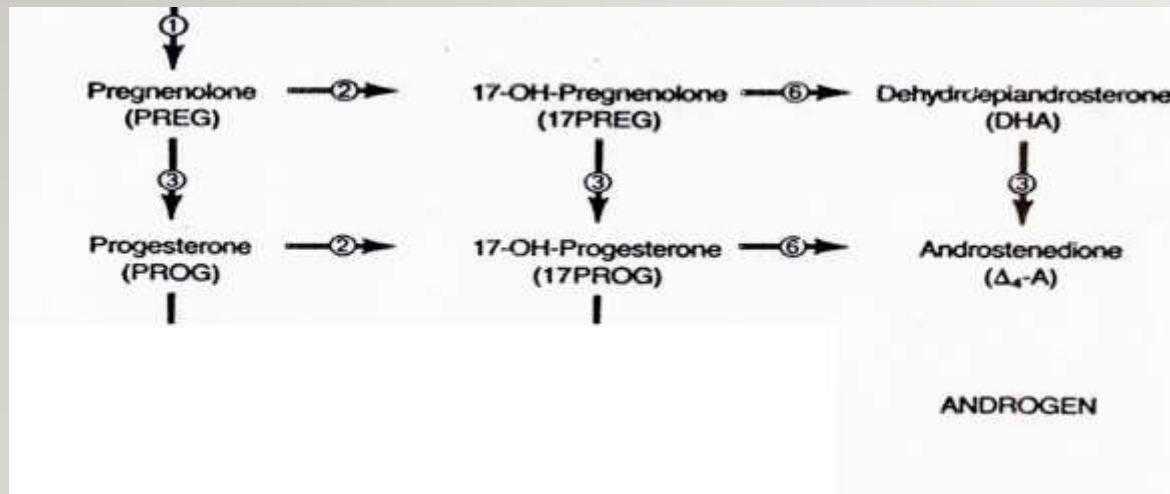
# KONGENITÁLNÍ ADRENÁLNÍ HYPERPLASIE (CAH)

- 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  $\beta$  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 (deficit gluko a mineralokortikoidů)*
- manifestace 4.-14. den života (do 3 měsíců)
- zvracení, neprospívání, letargie, dehydratace, hypotenze
- .... Náhlé úmrtí

# SIMPLE VIRILIZING CAH

---

- pseudopubertas praecox
- ve věku 2 - 4 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 - NEONATÁLNÍ SCREENING

---

- studie v Kanadě a MESPE
- 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/m<sup>2</sup> ve 3 stejných dávkách
- **2. Mineralokortikoidy** -Fludrokortison 0,15 - 0,2 mg/m<sup>2</sup>
- **3. NaCl 2-3 g denně**
- **Mortalita dětí s CAH**
  - (Swerdlow, 1998) - mortalita ve věku 1-4 let 18,3 x vyšší než ostatní populace, není zvýšená u starších dětí

# CAH - KONTROLA LÉČBY

---

- S-17 OHP, Na, K
- PRA
- ACTH
- Androstendion, Testosteron
- Lineární růst
- 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*
- **Biochemická** – amniocentéza, 17 OHP, karyotyp
- **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)

???

