

ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

Czech and Slovak
Pediatrics

ČASOPIS ČESKÉ PEDIATRICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ PEDIATRICKEJ SPOLOČNOSTI

VYDÁVÁ ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ



Zdeněk Sýkora: Linie č. 97, 1992



INDEXACE

EMBASE/Excerpta Medica,
Chemical Abstracts
EBSCO – Academic Search
Complete
Bibliographia medica
Čechoslovaca, SCOPUS
Seznam recenzovaných
neimpaktovaných periodik
Rada pro výzkum,
vývoj a inovace

SUPPLEMENTUM

s3

2022
ročník 77



ISSN 0069-2328

ngenla®

(somatogon)
injekční roztok
v předplněném peru



JEDNOU TÝDNĚ

- **Dlouhodobě působící růstový hormon podávaný jednou týdně¹**
- **Léčba dětí s deficitem růstového hormonu¹**

V porovnání s denně podávaným růstovým hormonem:

- ✓ **STEJNÁ ÚČINNOST²**
- ✓ **SROVNATELNÝ BEZPEČNOSTNÍ PROFIL²**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: Ngenla 24 mg, 60 mg; injekční roztok v předplněném peru. Složení: somatogonum 24 mg nebo 60 mg; a další pomocné látky. **Indikace:** Léčba dětí a dospívajících od 3 let s poruchou růstu v důsledku nedostatečné sekrece růstového hormonu. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 0,66 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jednou týdně subkutánní injekcí. Místo podání injekce se má při každém podání střídát. U pacientů přecházejících z denně podávaných léčivých přípravků s růstovým hormonem lze terapii somatogonem zahájit následující den po poslední denně podávané injekci. Při vynechání dávky musí být somatogon podán co nejdříve do 3 dnů; uplynul-li více než 3 dny, musí se vynechaná dávka přeskočit. Pro účely sledování hladiny IGF-1 musí být vzorky vždy odebrány 4 dny po aplikaci dávky. U pacientů, jejichž sérové koncentrace IGF-1 překročily průměrnou referenční hodnotu (více než 2 SDS), musí být dávka somatogonu snížena o 15 %. **Kontraindikace:** Precitlivlost na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku přípravku. Prokázaná nádorová aktivita - před zahájením léčby musí být protinádorová léčba ukončena. Akutní těžký stav s komplikacemi po otevřené operaci srdce, břicha, mnohočetným poúrazovým traumatem nebo při akutním respiračním selhání. **Zvláštní upozornění:** Léčba léčivými přípravky s růstovým hormonem může snižovat citlivost na inzulín; při léčbě může dojít k rozvoji/odhalení dříve nedagnostikované hypotyreózy či snížené sérové koncentrace kortizolu. U malého počtu pacientů byla hlášena intrakraniální hypertenze s edémem papily, ataxií, změnami ve zrakovém vnímání, bolestí hlavy, nauzeou a/nebo zvracením. Ve vzácných případech byla hlášena pankreatitida. Během léčby je třeba sledovat známky rozvoje skoliózy a projevy sklouznutí hlavičky femorální epifyzy. V případě potvrzení myozitidy (velmi vzácný nežádoucí příhoda, který může souviset s konzervační látkou metakresol) je třeba použít léčivý přípravek s růstovým hormonem bez obsahu metakresolu. U pacientů s předchozím maligním onemocněním je třeba věnovat pozornost příznakům relapsu. **Interakce:** U pacientů s diabetem mellitem může být při zahájení terapie somatogonem nezbytná úprava dávky léčivých přípravků s hypoglykemickým účinkem. U pacientek užívajících perorální terapii s obsahem estrogenu může být zapotřebí vyšší dávky somatogonu. Souběžná léčba glukokortikoidy může inhibovat účinky somatogonu podporující růst, proto pacientům s deficitem adrenokortikotropního hormonu má být substituční terapie glukokortikoidy pečlivě upravena. **Fertilita, těhotenství a kojení:** V průběhu těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci, se užívání přípravku nedoporučuje. Není známo, zda se somatogon/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: reakce v místě vpichu (např. bolest v místě vpichu, erytém, pruritus), bolest hlavy a pyrexie, tvorba protilátek proti léčivu. Časté: anémie, eozinofilie, hypotyreóza, alergická konjunktivitida, artralgie, bolest končetiny. **Předávkování:** Krátkodobé předávkování léčivými přípravky s růstovým hormonem může vést nejprve k hypoglykémii a následně k hyperglykémii. Dlouhodobé předávkování může způsobit známky a příznaky gigantismu a/nebo akromegalie. **Uchovávání:** V chladničce při teplotě 2 °C - 8 °C, v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** Vicedávkové jednorázové předplněné pero, které obsahuje zásobník s 1,2 ml injekčního roztoku. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EELG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/21/1617/001-002. **Datum poslední revize textu:** 15.03.2022. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.

Reference: 1. SPC Ngenla. 2. Deal C et al. Efficacy and safety of weekly somatogon vs daily somatropin in children with growth hormone deficiency: a phase 3 study. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Apr 11;dgac220. doi: 10.1210/clinem/dgac220.

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00, Praha 5
tel.: +420 283 004 111, fax +420 251 610 270, www.pfizer.cz

PP-NGE-CZE-0018



ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

ČASOPIS ČESKÉ PEDIATRICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ PEDIATRICKEJ SPOLOČNOSTI

VDÁVÁ ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

Czech and Slovak Pediatrics

Journal of Czech and Slovak pediatric societies

Published by Czech Medical Association of J. E. Purkyně

2022 | ROČNÍK/VOLUME 77 | ČÍSLO/NUMBER SUPPLEMENTUM S3 | ISSN 0069-2328



První číslo vyšlo 1. 4. 1946
pod názvem
PEDIATRICKÉ LISTY

ŠÉFREDAKTOR

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.

ZÁSTUPKYNĚ ŠÉFREDAKTORA

prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.

VÝKONNÍ REDAKTOŘI

MUDr. Jan David, Ph.D.

MUDr. Radana Kotalová, CSc.

ŠÉFREDAKTOR EMERITUS

prof. MUDr. Hana Hrstková, CSc.

REDAKČNÍ RADA

prof. MUDr. Peter Bánovčin, CSc.

prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.

prof. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.

doc. MUDr. Vladimír Bzdúch, CSc.

MUDr. Hana Cabrnachová, MBA

doc. MUDr. Peter Čížnár, CSc.

prof. MUDr. Pavla Doležalová, CSc.

MUDr. Martin Gregora

prof. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.

MUDr. René Hrdlička, Ph.D.

doc. MUDr. Petr Jabandžiev, Ph.D.

doc. MUDr. Jan Janota, Ph.D.

prof. MUDr. Jan Janoušek, Ph.D.

prof. Mgr. MUDr. Miloš Jeseňák, Ph.D., MBA

prof. MUDr. Alexander Jurko, Ph.D.

doc. MUDr. Miriam Kolníková, Ph.D.

MUDr. Gabriel Kolvek, Ph.D.

prof. MUDr. Karol Kráľinský, Ph.D.

doc. MUDr. Milan Kuchta, CSc., mim. prof.

doc. MUDr. Martin Wagner, Ph.D.

doc. MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D.

MUDr. Ivan Peychl

prof. MUDr. Petr Pohunek, CSc.

prof. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.

MUDr. Bohuslav Procházka

prof. MUDr. Michal Rygl, Ph.D.

doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D.

prof. MUDr. Jan Stary, DrSc.

prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.

prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.

doc. MUDr. Jana Trebatická, Ph.D.

prof. MUDr. Mirko Zibolen, CSc.



Zdeněk Sýkora: Linie č. 97 (1992)

GALERIE UMĚNÍ KARLOVY VARY,
FOTO BOŘIVOJ HOŘÍNEK

Máme-li jmenovat jednoho z nejoriginálnějších českých malířů 20. století, pak to bude Zdeněk Sýkora (1920–2011). Osobitostí svého díla i světovým věhlasem se řadí po bok Františka Kupky. Sýkora je představitelem geometrické malby, někdy je řazen mezi konstruktivní či konkrétní umělce. Jak ale Zdeněk Sýkora sám často uváděl, je jeho tvorba inspirována především přírodou a jejími zákonitostmi.

Jako jeden z prvních na světě zapojil do své tvorby už začátkem 60. let počítač. Při jeho programování spolupracoval se svým kamarádem matematikem. Sýkora v té době již několik let maloval struktury sestavené z geometrických elementů, jejichž vlastnosti a způsob jejich kombinování předem stanovil. Počítač jako pomocný prostředek hledal pozice elementů podle jím definovaných pravidel. V roce 1973 začal malovat liniové obrazy. Na rozdíl od struktury stanovil Zdeněk Sýkora pro své linie jako hlavní tvůrčí princip náhodnost. Vytvořil vlastní systém, jehož pomocí realizoval zdánlivý pohyb linií na plátně. Do tohoto systému dosazoval náhodná čísla, která získával házením kostkou nebo z generátoru

v počítači, a určoval jimi nejprve pouze směry, kterými se linie mohou pohybovat, později je přiřazoval všem parametrům linií, například začátkům, šířkám a také barvám. Výsledkem tohoto postupu jsou překvapivě různorodé a působivé obrazy plné energie. Jedním z nich je i reprodukováný obraz Linie č. 97.

Od 80. let, tedy v druhé polovině jeho tvůrčí dráhy, s ním na vývoji systému i na realizaci linií spolupracovala jeho žena Lenka. Ta zároveň spravuje jejich společný archiv a pečuje o Sýkorův odkaz.

Sýkora byl také tvůrcem monumentálních realizací v architektuře, např. skleněných obkladů větracích komínů Letenského tunelu nebo mozaiky na chodníku nizozemského města Gorinchem. Od 60. let se účastnil prestižních přehlídek světového konstruktivního umění, v roce 1968 se jako jeden z mála českých umělců představil na proslulé světové výstavě *documenta* (4) v západoněmeckém Kasselu. Je zastoupen v četných zahraničních sbírkách, a to nejen soukromých, ale i v předních světových muzeích, například v pařížském Centre Pompidou nebo vídeňském MUMOK.

LENKA SÝKOROVÁ, JULIANA BOUBLÍKOVÁ JAHNOVÁ

ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

Časopis České pediatrické společnosti
a Slovenskej pediatrickej spoločnosti
2022 | ročník/volume 77 |

číslo/number Supplementum S3

ISSN 0069-2328 (PRINT)

ISSN 1805-4501 (ON-LINE)

Vydavatel: Česká lékařská společnost J. E. Purkyně,
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Nakladatel: Galén, spol. s r. o., Na Popelce
3144/10a, 150 00 Praha 5, IČ 49356399

Odpovědná redaktorka: Mgr. Helena Kuthanová,
e-mail: kuthanova@galen.cz

Sazba a zlom: Petra Veverková, DTP Galén
(G421006)

Autor fotografie na obálce Bořivoj Hořínek

Tisk: Printo, spol. s r. o., Gen. Sochora 1379, 708 00
Ostrava-Poruba

Inzerce: Lenka Příhonská, Galén,
Na Popelce 3144/10a, 150 00 Praha 5,
tel.: 724 350 610, e-mail: prihonska@galen.cz

Předplatné: Časopis vychází 6× ročně;
cena jednotlivého výtisku 100 Kč,
cena celoroční předplatné 600 Kč

Členové České pediatrické společnosti: předplatné
v rámci členského příspěvku. Dotazy, změny v do-
ručování a reklamace Lenka Příhonská, Galén, tel.:
724 350 610, prihonska@galen.cz

Ostatní předplatitelé v České republice:
SEND Předplatné spol. s r. o., Ve Žlíbku 1800/77,
193 00 Praha 9
Kontakt pro zákazníky (všední dny 8.00–18.00 h)
tel.: 225 985 225, 777 333 370, www.send.cz

Nové předplatné, dotazy a reklamace:
send@send.cz

Předplatitelé ve Slovenské republice:
Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s.,
oddelenie inej formy predaja, Stará Vajnorská 9,
P.O.BOX 183, 830 00 Bratislava 3.
Infolinka: 0800 188 826,
e-mail: predplatne@abompkapa.sk,
www.ipredplatne.sk

Určeno odborné veřejnosti. Zasláné příspěvky se nevracejí. Nakladatel získá otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerce odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění.

Redakční uzávěrka pro toto číslo:

18. 10. 2022

Evidenční číslo MK ČR: E20795

Místo vydání: Praha

Číslo a datum vydání: Supl 3/2022, 4. 11. 2022

© Česko-slovenská pediatrie, 2022

© Galén, 2022

www.galen.cz | www.pediatrics.cz | www.sls-sps.sk
www.cls.cz

Obsah

2

ZE SBÍRKY MODERNÍHO
ČESKÉHO A SLOVENSKÉHO
UMĚNÍ

4

EDITORIAL

5 – 40

ODBORNÉ ČLÁNKY

41

MYSTICKÝ HAGIBOR
A JEHO MÍSTO V HISTORII
ČESKÉ PEDIATRIE

44

POKYNY PRO AUTORY

5 SOUBORNÝ REFERÁT

review article

Minipuberta –
významné a dosud
opomíjené období
pohlavního vývoje

*Minipuberty – an important
and still neglected period
of sexual development*

Jiřina Zapletalová

11 SOUBORNÝ REFERÁT

review article

Současný pohled
na etiologii vysokého
vzrůstu
dětí a dospívajících (1):
Syndromy spojené
s vysokým vzrůstem

*Current perspectives
on the aetiology of tall
stature in children and
adolescents (1): Syndromes
associated with tall stature*

Kateřina Adamovičová,
Lukáš Plachý, Jan Lebl,
Stanislava Koloušková,
Štěpánka Průhová

18 SOUBORNÝ REFERÁT

review article

Současný pohled
na etiologii vysokého
vzrůstu dětí
a dospívajících (2):
Nesyndromický vysoký
vzrůst

*Current perspectives on the
aetiology of tall stature in
children and adolescents (2):
Non-syndromic tall stature*

Kateřina Adamovičová,
Lukáš Plachý, Jan Lebl,
Stanislava Koloušková,
Štěpánka Průhová

24 SOUBORNÝ REFERÁT

review article

Endokrinní příčiny
obezity v dětství
a adolescenci

*Endocrine causes of obesity
in childhood and adolescence*

Renata Pomahačová,
Petra Paterová, Eva Nykodýmová,
Eva Sládková, Eva Skalická,
Josef Sýkora

30 SOUBORNÝ REFERÁT

review article

Nesoulad rodu a pohlaví
v dětství a adolescenci:
současné názory
a přístupy, situace
v České republice

*Children and adolescents with
gender incongruence: current
approaches and situation
in the Czech Republic*

Marta Šnajderová,
Jiřina Zapletalová, Olga Magnová,
Hana Fifková, Petr Weiss,
David Neumann

36 KRÁTKÉ SDĚLENÍ

short communication

První zkušenosti
s dlouhodobě působícím
růstovým hormonem

*First experience with
long-acting growth hormone*

Jan Lebl, Ledjona Toni,
Adriana Dankovčíková, Ludmila
Košťálová, Olga Magnová,
Stanislava Koloušková

Vážení kolegové, přátelé, pediatři z primární péče, z regionálních nemocnic i z klinik,

otevíráte další monotematické supplementum Česko-slovenské pediatrie. Tentokrát je věnováno aktuálním tématům dětské endokrinologie.

Ti z nás, kteří pracují v primární péči v pozici registrujícího praktického lékaře pro děti a dorost (PLDD), mají za úkol dlouhodobě sledovat růst a vývoj našich registrovaných dětí a dospívajících. V tomto nelehkém úkolu nám pomáhá medicínská zkušenost a znalosti fyziologického růstu a vývoje. Využíváme také jednoduché pomůcky, mezi které patří v první řadě percentilové grafy tělesné výšky a indexu tělesné hmotnosti. Díky tomu mezi mnoha zdravými dětmi nalézáme včas ty, které se od ostatních odlišují. Tento úkol je o to složitější, že poruchy růstu a vývoje „nebolí“ a zpravidla nemají akutní klinické příznaky. Přesto na jejich včasném rozpoznání záleží, jak také ukazují jednotlivé texty v tomto supplementu.

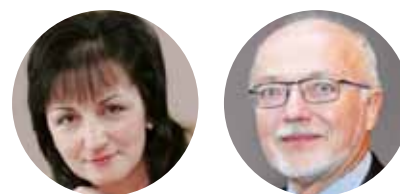
Často zvažujeme, které odchylky můžeme sledovat a řešit sami v naší ordinaci a v kterých situacích požádáme o spolupráci dětského endokrinologa. Klíčové informace by měly být shromážděny v naší dokumentaci registrujícího lékaře. Kvalifikovaný praktický lékař pro děti a dorost má být rodičům pomocníkem a rádcem i v otázkách růstu a vývoje a v případech potřeby průvodcem v celém systému zdravotní péče. Celou řadu situací posoudíme na základě pečlivého vyšetření a zvážení anamnestických informací nejlépe sami a kapacitu specializovaných ordinací ponecháme k řešení

komplikovaných a závažných případů. Současně ale víme, že zbytečný odklad správné diagnózy může dítěti způsobit celoživotní handicap – a v krajním případě ohrozit i jeho život. V současné době jsou mnohé z poruch růstu a vývoje řešitelné cílenou terapií, zdravotním následkům lze tedy v mnoha případech účinně předejít.

Pro spolupráci PLDD a dětského endokrinologa je nezbytná vzájemná informovanost, domluva o možných vyšetřeních, která lze provést ještě před odesláním dítěte na specializované vyšetření, a sdílení takto získaných výsledků. V tomto supplementu se společně seznámíme s novými pohledy na pohlavní zrání, a to včetně významného období tzv. minipuberty. Následují dva články o diagnostickém významu nadměrného růstu u fétu, novorozence, dítěte i dospívajícího. Další bohatě dokumentovaný text nás provede neobvyklými závažnými příčinami dětské obezity, které se mohou skrývat za diagnózou obezity prosté. Klíčové je také sdělení o narůstajícím počtu dospívajících, kteří nejsou spokojeni se svým rodem, resp. pohlavím. Novým možným léčebným intervencím se věnuje text o dlouhodobě působícím růstovém hormonu.

V závěru supplementa společně pohlédneme do minulosti – tentokrát do historie známé pražské lokality Hagibor, kde po mnoha turbulentních peripetiích více než 50 let sídlila Klinika dětí a dorostu Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Tam se psala část historie české pediatrie i dětské endokrinologie.

Pevné zdraví v podzimní sezoně
a poté příjemný advent a celý závěr letošního roku
vám přeji



HANA CABRNCHOVÁ A JAN LEBL

SOUBORNÝ REFERÁT

Minipuberta – významné a dosud opomíjené období pohlavního vývoje

Minipuberty – an important and still neglected period of sexual development

Jiřina Zapletalová

Dětská klinika,
Lékařská fakulta Univerzity
Palackého a FN Olomouc

SOUHRN

Zapletalová J. Minipuberta – významné a dosud opomíjené období pohlavního vývoje

Minipuberta je definována jako dočasná postnatální aktivace hypotalamo-hypofyzo-gonadální (HPG) osy. Ke spuštění činnosti HPG osy dochází během života celkem třikrát. Poprvé v polovině gestace, kdy se podílí na vývoji a na dozrávání pohlavních žláz. Následuje tzv. minipuberta, která začíná několik dnů po narození a trvá u chlapců 4–6 měsíců a u dívek 2–4 roky. Po „hormonálně klidovém“ dětství přichází klasické pohlavní dospívání s rozvojem sekundárních sexuálních znaků ve druhé dekádě života a je zakončeno kompletní maturací pohlavních žláz umožňující budoucí reprodukci. Existence minipuberty je známa téměř 50 let, ale stále není objasněn její úplný význam. Hladiny pohlavních hormonů dosahují v tomto období téměř k hodnotám dospělých jedinců. U chlapců roste penis, zvětšují se testes, v nichž proliferují zárodečné buňky, u dívek estradiol stimuluje růst prsních žláz a zrání ovariálních folikulů. Fyziologický průběh minipuberty je významný pro budoucí pohlavní vývoj a fertilitu. Toto období je současně několikaměsíčním „oknem příležitosti“ stanovení diagnózy některých vrozených poruch pohlavního vývoje. U chlapců s hypogonadotropním hypogonadismem i s případnou možností včasné léčby. Zvláštní pozornost zasluhuje klinické dopady průběhu minipuberty u předčasně narozených dětí a dětí narozených malých na svůj gestační věk. Minipuberta je považována za reálný „předobraz“ budoucího pohlavního vývoje.

Klíčová slova: minipuberta, hypotalamo-hypofyzo-gonadální osa, folikulostimulační hormon, luteinizační hormon, testosteron, estradiol, diagnostické okno

SUMMARY

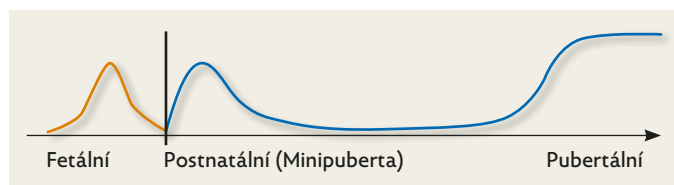
Zapletalová J. Minipuberty – an important and still neglected period of sexual development

Minipuberty is defined as temporary postnatal activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. The HPG axis is triggered three times during lifetime. The first time in the middle of gestation, when it participates in the development and maturation of the sex glands. This is followed by the so-called minipuberty, which begins a few days after birth and lasts 4-6 months in boys and 2-4 years in girls. After the „hormonally silent“ childhood comes classical sexual adolescence with the development of secondary sexual signs in the second decade of life and is completed by a complete maturation of the sex glands allowing future reproduction. The existence of mini-puberty has been known for almost 50 years, but its full meaning is still not clarified. Levels of sex hormones reach almost to the values of adult individuals during this period. In boys, the penis grows, testes increase in size, in which germ cells proliferate, in girls, estradiol stimulates the growth of mammary glands and the maturation of ovarian follicles. The physiological course of minipuberty is essential for future sexual development and fertility. At the same time, this period is several months' „window of opportunity“ of establishing a diagnosis of some congenital disorders of sexual development. In boys with hypogonadotropic hypogonadism, as well as with the possibility of early treatment. The clinical implications of minipuberty in premature babies and infants born young for their gestational age deserve special attention. Minipuberta is considered a real prediction of future sexual development.

Key words: minipuberty, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone, estradiol, diagnostic window

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, Ph.D.
Dětská klinika LF UP a FNO
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
jirina.zapletalova@fnol.cz



Obr. 1: **Schematické znázornění tří období aktivace HPG osy.**

Během fetálního života je maximum aktivity HPG osy zhruba v polovině gestace a postupně se snižuje směrem k termínu porodu. Při narození je její činnost nízká, osa se reaktivuje během 1. týdne života a dosahuje vrcholu za 1–3 měsíce, potom postupně klesá a je nízká během dětství až do období očekávané puberty ve 2. dekádě života. Upraveno dle Kuiri-Hanninen et al. 2014.⁽⁹⁾

ÚVOD

Jako pubertu označujeme klasické pohlavní dospívání, které fyziologicky probíhá ve druhé dekádě života a je důsledkem aktivace hypotalamo-hypofyzo-gonadální (HPG) osy. V této době dochází v hypotalamu k postupnému zvyšování tvorby gonadotropin-releasing hormonu (GnRH – gonadoliberinu), který se váže na receptory v gonadotropních buňkách předního laloku hypofýzy. Ty produkují gonadotropiny: folikulostimulační hormon (FSH) a luteinizační hormon (LH) s afinitou k receptorům v pohlavních žlázách (v ovariích a ve varlatech), v nichž se tvoří pohlavní hormony a dozrávají zárodečné buňky. Puberta je zakončena kompletní maturací pohlavních žláz umožňující budoucí reprodukci. Tento složitý proces je ovlivňován několika desítkami genů. Před klasickou pubertou dochází k dočasné aktivaci HPG osy ještě dvakrát: poprvé během fetálního života, podruhé časně postnatálně.^(1,2,3) Lidský jedinec tedy za svůj život žije „endokrinní“ puberty (obr. 1). Předkládaný článek shrnuje dostupné základní informace o druhé (dočasné) endokrinní pubertě, zvané „minipuberta“, která byla poprvé popsána již v polovině 70. let,⁽¹⁾ ale její úloha dosud není zcela objasněna.

PRENATÁLNÍ OBDOBÍ (FETÁLNÍ OBDOBÍ)

Období pohlavní diferenciace

Jde o komplexní geneticky a hormonálně podmíněný proces, který začíná v 6. týdnu gestace. Do té doby jsou pohlavní žlázy indiferentní a embryo má vyvinuty jak Wolffovy vývody (základ mužského vnitřního genitálu), tak mulleriánské vývody (základ vnitřního genitálu ženského). Zásadní roli v diferenciaci pohlavních žláz hraje karyotyp (46,XY nebo 46,XX). Přítomnost genů v sex determinující oblasti na chromozomu Y (SRY) určuje osud primitivní gonády – diferenciaci v testis, nepřítomnost SRY určuje její vývoj ženským směrem. U **chlapců** vlivem placentárního choriového gonadotropinu (hCG) (nezávisle na FSH a LH) dochází k diferenciaci testikulární tkáně a produkci specifických hormonů: Leydigovy buňky produkují testosteron,

který je metabolizován na aktivní dihydrotestosteron (DHT), Sertolliho buňky a anti-mulleriánský hormon (AMH). Vlivem testosteronu se mění Wolffovy vývody na mužský vnitřní genitál (epididymis, semenné vajíčky a duktus deferens), vazbou DHT na androgenní receptory v primordiálním urogenitálním sinu směřuje vývoj zevního genitálu mužským směrem. Působením AMH regredují mulleriánské vývody. Testosteron a AMH hrají tedy klíčovou roli v maskulinizaci zevního a vnitřního genitálu.^(4,5)

U **dívek** dávají mulleriánské vývody základ ženskému vnitřnímu genitálu – vejcovodům, děloze a horní třetině pochvy a Wolffovy vývody za nepřítomnosti testosteronu regredují. Ovaria nemají ve vývoji vnitřního a zevního genitálu žádnou úlohu.^(4,5)

Fetální HPG osa

GnRH neurony migrují z nazální plakody do hypotalamu během časně embryogeneze a jejich aktivita je regulována spoustou genů. HPG osa je aktivována až ve 2. trimestru a nahrazuje účinky placentárního hCG. U **chlapců** FSH stimuluje Sertolliho buňky a LH Leydigovy buňky. Dochází k růstu penisu, zvětšování varlat a v posledním trimestru gestace k jejich sestupu do skrota.^(2,3,6) Sestup varlete z intraabdominální polohy do skrota je dokončen zhruba v 35. týdnu gestace a je androgen dependentní.⁽⁷⁾

U **ženských plodů** není úloha fetálních gonadotropinů při vývoji ovarií zcela jasná: estrogeny jsou převážně placentárního původu – stimulují již intrauterinně růst prsních žláz a dělohy.^(2,3,7) Bylo prokázáno, že k vývoji folikulů dochází i u anencefalických plodů, ale při narození nedosahují velikosti folikulů u zralých plodů.⁽⁸⁾

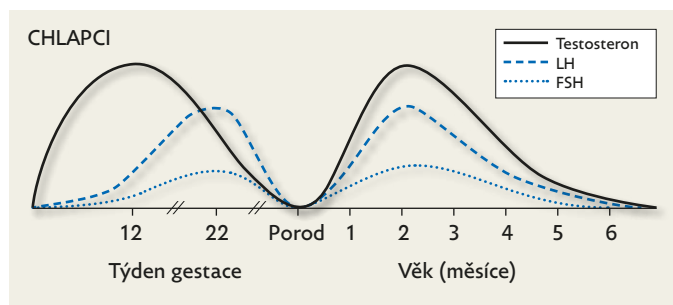
Hladiny FSH a LH dosahují u obou pohlaví svého vrcholu zhruba v polovině gestace a postupně klesají až k naprosté supresi vysokou koncentrací placentárních estrogenů v době porodu (donošení novorozenci). U ženských plodů jsou hladiny gonadotropinů během fetálního období vyšší než u mužských plodů a současně je vyšší FSH než LH. U mužských plodů je tomu naopak (obr. 2 a 3).^(3,8)

POSTNATÁLNÍ OBDOBÍ (MINIPUBERTA)

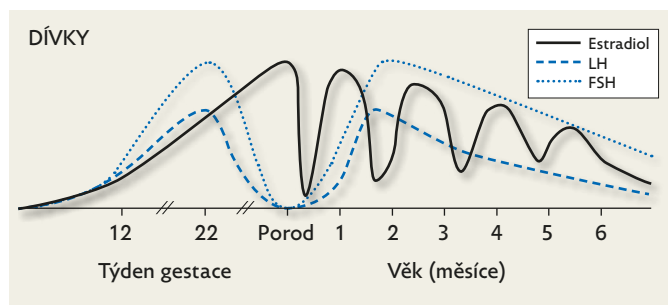
Postnatální tranzitorní aktivace HPG osy začíná brzy po narození a je také známa jako „druhá endokrinní puberta“ nebo „minipuberta“. Byla poprvé popsána v r. 1973 lyonskou endokrinoložkou Madelong Forestovou u jedinců mužského pohlaví.⁽⁹⁾ Po porodu dochází u novorozence k přerušení cirkulace placentárních hormonů, jejich clearance z oběhu, a tím během několika dnů k reaktivaci vlastní HPG osy.^(9–11)

Donošení novorozenci

U zdravých donošených novorozenců obou pohlaví jsou hladiny FSH a LH v pupečnickové krvi nízké inhibičním vlivem placentárních estrogenů a začínají se výrazně zvyšovat již několik hodin po narození. Svého vrcholu dosahují mezi 1. a 3. měsícem a potom postupně klesají. Odlišný trend



Obr. 2: Chlapci. Fyziologické hladiny FSH, LH a pohlavních hormonů během fetálního života a minipuberty. Na počátku nitroděložního života je tvorba testosteronu v gonádách stimulována placentárním hCG a po 9. týdnu gestace již endogenním LH produkovaným spolu s FSH v gonadotropních buňkách předního laloku hypofýzy. Hladiny gonadotropinů a testosteronu stoupají přibližně do poloviny gestace (v testes se objevují seminefrinní tubuly) a potom následuje jejich plynulý pokles až k termínu porodu (suprese stoupajícími hladinami placentárních estrogenů, které jsou nejvyšší v době porodu). Během minipuberty hodnoty FSH, LH a testosteronu stoupají k maximum v 1.–2. měsíci života. Po 6. měsíci následuje kompletní suprese osy až do počátku puberty. Upraveno podle Lanciotti et al. 2018.⁽¹⁰⁾



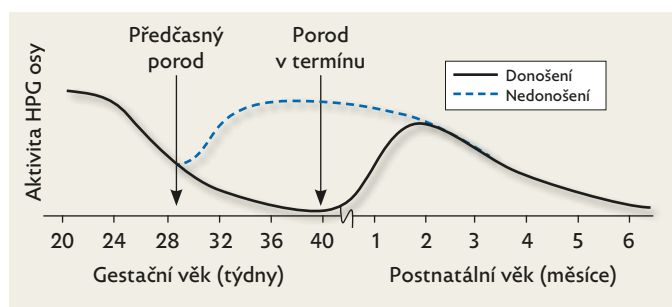
Obr. 3: Dívky. Fyziologické hladiny FSH, LH a pohlavních hormonů během fetálního života a minipuberty. K aktivaci HPG osy u dívek dochází kolem 9. týdne gestace. Hodnoty gonadotropinů jsou na vrcholu kolem 20. týdne (přítomnost ovariálních folikulů) a jsou mnohem vyšší než u chlapeckých plodů (zejména FSH), protože produkce estrogenů v ovariích je minimální. Veškeré estrogeny jsou placentárního původu. Následuje pozvolný pokles FSH a LH až k nedetekovatelným hodnotám v době termínu porodu (suprese stoupajícími hladinami placentárních estrogenů, které jsou nejvyšší v době porodu). Po narození se zvyšuje FSH, LH a estradiol do 2. měsíce věku a potom následuje pozvolný pokles FSH a LH s fluktuující hladinou estradiolu až do 18. měsíce věku. Hladiny FSH jsou u dívek daleko vyšší než hladiny LH v prenatálním období i během minipuberty a k prepubertálním hodnotám klesají až mezi 3. a 4. rokem. Upraveno podle Lanciotti et al. 2018.⁽¹⁰⁾

(tzv. sexuální dimorfismus) byl zaznamenán u chlapců a u dívek.^(9–12)

U chlapců jsou hladiny LH vyšší než FSH a dosahují dolní normy pubertálních hladin (obr. 2). Vlivem LH se ve varlatech zvyšuje počet Leydigových buněk, a tím i sekrece testosteronu až k hodnotám fertálních mužů. Od 3. měsíce podléhají fetální Leydigovy buňky apoptóze. Sertolliho buňky se působením FSH sice replikují, ale neexprimují androgenní receptor (AR), takže nedochází k jejich úplné maturaci. Produkují AMH a inhibin B.⁽¹³⁾ V důsledku proliferace Sertolliho, Leydigových buněk a seminefrinních tubulů dochází klinicky k přechodnému mírnému zvětšení objemu varlat (v průměru z 0,27 ml na 0,44 ml), které je patrné zejména při ultrazvukovém vyšetření a pozitivně koreluje s hladinou FSH.⁽¹⁴⁾ Vzestup testosteronu má vliv na růst penisu zejména během prvních tří měsíců života (cca +1mm/měsíc), dochází k jeho erekcím, skrotum je prosáknuté a pigmentované.⁽¹⁵⁾ Ke kožním projevům patří mírné ochlupení genitálu a hypertrofie mazových žláz s akné. Pokles hormonálních hladin k prepubertálním hodnotám je patrný od 4. měsíce života, současně ustupují výše popsané klinické příznaky.⁽¹²⁾ U chlapců bylo jednoznačně prokázáno, že vliv postnatální tranzitorní aktivace HPG osy se úzce váže k jejich budoucí reprodukční funkci. Výsledky longitudinální studie skandinávských autorů z r. 2022 potvrdily u 259 mužů ve věku 18–20 let, že výše hladiny testosteronu a poměr testosteron/LH v prvních 3 měsících života jsou významnými prediktory budoucí fertility (počet a motilita spermií).⁽¹⁶⁾ Výše postnatální hladiny testosteronu je rovněž spojena s chováním mužského typu již v batolecím období, což naznačuje roli postnatálních androgenů v neurobehaviorálním vývoji.⁽¹⁷⁾

U dívek je situace odlišná: sekrece gonadotropinů během minipuberty napodobuje sexuální dimorfismus sekrece gonadotropinů během druhé poloviny gestace. Tvorba FSH je během prvních tří měsíců vyšší než LH, který klesá podobně jako u chlapců během 4.–6. měsíce života, zatímco FSH přetrvává stabilně zvýšený až do období 3. a 4. roku života (obr. 3). Estradiol, který je v pupečnickové krvi u obou pohlaví vysoký (placentární a maternální zdroj), během prvních dnů po porodu klesá, tím dochází k uvolnění zpětné vazby a vlivem prudkého vzestupu gonadotropinů stoupá u dívek jeho endogenní (ovariální) produkce. Kolem 3. měsíce života mohou hladiny estrogenů kolísat v důsledku cyklické maturace a atrofie ovariálních folikulů.⁽¹²⁾ Volum ovarii stoupá zhruba šestnásobně až do 16. týdne života. Velké antrální folikuly mohou být patrné při USG vyšetření, často imitují ovariální cysty.^(12,18) Estrogeny stimulují cílové tkáně – prsní žlázy a dělohu. Při narození je u obou pohlaví možno palpatovat zvětšené prsní žlázy. Jde o důsledek intrauterinní stimulace placentárními estrogény. U chlapců během několika měsíců regredují, ale u dívek se mohou vlivem endogenní sekrece estradiolu prsní žlázy zvětšovat a persistovat až do 2 let věku.^(12,19)

Studie dánských autorů z r. 2018, která hodnotila hormonální profil u kohorty 1870 zdravých donošených dětí během minipuberty, prokázala, že k významným projevům sexuálního dimorfismu patří hladina AMH (u chlapců 100násobně vyšší než u dívek) a testosteronu (10násobek). Neméně důležitý ukazatel rozdílu mezi pohlavími je poměr LH/FSH. U chlapců dosahuje medián této hodnoty 1,4 (rozmezí 0,5 až 3,98), zatímco u dívek 0,02 (rozmezí 0,01 až 0,14). Nejvyšší hodnoty byly u jedinců mužského pohlaví mladších 3,5 měsíce věku, u starších dochází k postupnému poklesu v průměru o 11 % za měsíc.⁽¹²⁾



Obr. 4: Rozdíly v postnatální aktivitě HPG u donošených a předčasně narozených dětí. Aktivita fetální hypofýzy je nejvyšší v polovině gestace a klesá směrem k termínu porodu. Hladiny gonadotropinů v pupečnickové krvi jsou vyšší u předčasně narozených než u donošených dětí. Po narození vede absence placentárních estrogenů k reaktivaci HPG a hladiny gonadotropinů se u nich zvyšují významněji než u donošených. K poklesu dochází u nezralých dětí v době fyziologického termínu porodu, což potvrzuje skutečnost, že aktivita osy HPG je vývojově regulována. Upraveno podle Kuiri-Hanninen et al. 2014.⁽⁹⁾

Kromě aktivní produkce testikulárních androgenů se některé slabší androgenní steroidy, zejména dehydroepiandrosteron (DHEA), jeho sulfátový konjugát (DHEAS) a androstendion, tvoří u obou pohlaví během prvních postnatálních měsíců v **involuční fetální zóně** kůry nadledvin. Tyto hormony mají sice malý androgenní potenciál, ale mohou být přeměněny na silné androgeny v periferních cílových tkáních (kůže). Androgenní kožní projevy, jako je hypertrofie mazových žláz a akné, jsou běžnými nálezy během prvních měsíců života.⁽²⁰⁾

Předčasně narozené děti

Hladiny FSH a LH jsou u předčasně narozených dětí v pupečnickové krvi vyšší než u donošených novorozenců v důsledku náhlého přerušení fetální aktivity HPG osy, která fyziologicky klesá až v posledním trimestru gravidity. Po porodu se ale stejně jako u zralých novorozenců odblokuje absencí placentárních estrogenů zpětná vazba, a tím u nich přetrvává kumulativní hladina gonadotropinů vyšší (obr. 4). Kuiri-Hanninenová se spolupracovníky popsala zvýšené hladiny LH a testosteronu u předčasně narozených **chlapců** ve srovnání s donošenými a pozitivní korelaci mezi aktivací HPG osy a stupněm nezralosti.⁽²¹⁾ U předčasně narozených **dívek** je na rozdíl od chlapců extrémně vysoká hladina FSH způsobená pozdější maturací negativní zpětné vazby v důsledku nezralosti ovariální tkáně a u těžce nezralých děvčátek může způsobit až **ovariální hyperstimulační syndrom**, který byl poprvé popsán Sedinem v r. 1985.^(22,23) Klinicky se projevuje solitárními nebo mnohočetnými ovariálními cystami, edémem vulvy, růstem prsních žláz a vaginálním krvácením. Nevýžaduje žádnou léčbu, spontánně ustoupí během několika týdnů. FSH začíná klesat v době původního termínu porodu a postnatálně časově kopíruje snižování aktivity HPG osy donošených děvčátek. Tato změna se spojuje se zráním ovariálních folikulů a zvýšením hladin AMH

a estradiolu, což podporuje tvrzení že činnost HPG osy je vývojově regulována.⁽²²⁾

Klinické projevy aktivace HPG osy se u předčasně narozených dětí liší od donošených novorozenců. Estrogenní receptory v prsních žlázách jsou přítomny až od 30. týdne gestačního věku, což vysvětluje absenci palpovatelných prsních žláz těsně po narození u středně a těžce nezralých novorozenců obou pohlaví. V rámci minipuberty jsou ale projevy aktivace HPG osy u nezralých dětí výraznější než u dětí porozených v termínu: u chlapců je patrný rychlejší růst penisu a varlat a u dívek je nápadnější zvětšení prsních žláz a růst dělohy.^(21,22)

Děti narozené malé na svůj gestační věk (SGA)

Údaje o průběhu minipuberty u SGA jedinců nejsou jednoznačné. V největší prospektivní longitudinální studii z r. 2022 byly v tomto období u **SGA kojenců mužského pohlaví** popsány vyšší hladiny testosteronu, LH a vyšší poměr LH/FSH než u chlapců narozených s průměrnou délkou a hmotností na svůj gestační věk (AGA).⁽²⁴⁾ U **SGA dívek** byly nalezeny vyšší hladiny estradiolu a LH. Nálezy byly statisticky významnější u **SGA předčasně narozených**.^(21,22,24) Přechodí studie uváděly jak vyšší hladiny, tak i nižší hladiny FSH u SGA dětí obou pohlaví ve srovnání s AGA. Tyto nálezy bývají dávány do souvislosti s poruchami fertility.^(25,26) Z uvedeného je ale obtížné vyvodit jednoznačné závěry s ohledem na malé počty probandů a užití odlišných a často nesrovnatelných analytických metod. Je potvrzeno, že SGA děti mají zvýšené riziko vzniku metabolických a endokrinních onemocnění (snížená citlivost na inzulin, časný nástup dospívání, u žen hyperandrogenní stavy a anovulační cykly...)^(27,29) K ověření skutečnosti, že SGA děti vykazují významnější hormonální změny během minipuberty oproti AGA, a tím si nesou potenciální důsledky pro budoucí život, jsou nutné další kontrolované studie na větším počtu dětí.

Děti s poruchami pohlavního vývoje

Postnatální aktivace HPG osy byla studována i u pacientů s poruchami pohlavního vývoje. V období minipuberty se během prvních měsíců života nabízí možnost včasné diagnostiky nejen různých forem **hypogonadismu**, ale i **některých poruch sexuální diferenciaci**, a to ještě před nástupem klasického pohlavního dospívání. Vzorce hormonální tvorby (FSH, LH, AMH, testosteron, estradiol) jsou v období minipuberty a v období klasické puberty totožné, a jak již bylo zmíněno, vykazují významný rozdíl mezi pohlavími.⁽¹²⁾ V případě narození dítěte s odlišným vzhledem genitálu (u chlapců kryptorchismus, mikropenis, závažná hypospadiie; u dívek virilizace zevního genitálu...), ev. při podezření na genetické syndromy spojené s poruchou pohlavního vývoje (Praderův-Williho, Turnerův...) je možné využít tohoto „**diagnostického okna**“ k vyšetření spontánní hormonální sekrece a udělat tak první významný krok k určení gonadálního pohlaví, stanovení diagnózy hypogonadismu nebo poruch sexuální diferenciaci a částečně predikovat, jak bude

pohlavní vývoj jedince probíhat za dalších více než 10 let (věk nástupu očekávané puberty).^(11,29,31)

U **novorozeneých chlapců** s oboustranným kryptorchismem je těžké rozlišit, zda jde o anorchii, nebo intraabdominálně uložená testes. U anorchie jsou v důsledku nefunkční testikulární tkáně (syndrom testikulární regrese) vysoké hladiny FSH a LH a nízká hladina testosteronu, zatímco u **vrozeného hypogonadotropního hypogonadismu (HH)**, který se často prezentuje nesestoupnými varlaty a mikropenise (u 25 % pacientů), jsou nízké všechny tři parametry. HH může být izolovaný, ale i kombinovaný s chyběním jiných hypofyzárních hormonů (TSH, ACTH, STH). U těchto pacientů bývá často protrahovaný ikterus a jsou vystaveni riziku těžké hypoglykemie. U prosté oboustranné retence testes vykazuje hormonální profil přiměřené zvýšení gonadotropinů a testosteronu ve srovnání s jedinci stejného gestačního věku.^(31,32) U **převážné většiny dívek** s Turnerovým syndromem je typická gonadální dysgeneze s hypergonadotropním hypogonadismem, který je možno predikovat již v časném postnatálním období na základě nápadně vysoké hladiny FSH a LH.⁽³³⁾

Minipuberta je tedy „**diagnostickým oknem**“ pro včasné rozpoznání některých vrozených poruch pohlavního vývoje, zejména HH u chlapců. V poslední době je považována i za možné „**terapeutické okno**“, kdy se podáváním gonadotropinů napodobuje fyziologická minipuberta se stimulací Sertolliho a Leydigových buněk a zvyšováním hladiny testosteronu. Bezprostředním klinickým dopadem je růst penisu, zvětšování varlat a jejich případný sestup do skrota a jednoznačně pozitivní ovlivnění budoucí fertility.^(34,35)

MINIPUBERTA A TĚLESNÝ RŮST

Četné populační studie prokázaly, že v prvním půl roce života je tělesný růst a nárůst svalové hmoty odlišný u chlapců a u dívek.⁽³⁶⁾ Kiviranta se spolupracovníky zhodnotili přesné načasování a míru tohoto sexuálního dimorfismu u více než 18 000 dětí a potvrdili hypotézu, že nejvyšší rozdíl v růstové

rychlosti (RR) byl ve věku 1–2 měsíce spolu s vrcholem postnatální aktivace HPG osy, s významnou korelací s hladinami testosteronu. Pohlavní steroidy sice ovlivňují růst prostřednictvím osy růstový hormon – inzulinu podobní faktor 1 (GH – IGF-1), ale mají pravděpodobně i přímé účinky na růstovou ploténku prostřednictvím androgenních receptorů. Zde dochází k aromatizaci androgenů typu testosteronu (C19) na estrogény, které se na regulaci tělesného růstu významně podílejí.⁽³⁷⁾ Tento nálezný částečně objasňuje novou biologickou extragonadální roli minipuberty. Výsledky studie potvrzují skutečnost, že chlapci s vrozeným izolovaným HH rostou v časném postnatálním období pomaleji než zdraví jedinci a naopak svou RR vyrovnávají, pokud jsou jim v rámci terapeutického okna podávány gonadotropiny nebo testosteron.⁽³⁸⁾

ZÁVĚR

I přes četné studie věnující se prenatální a postnatální regulaci činnosti HPG osy stále není plně objasněn význam „druhé endokrinní puberty“ (minipuberty). V kontextu teorie peri- a postnatálního programování je fyziologický průběh minipuberty považován za důležitý pro budoucí reprodukční zdraví, tělesný růst i neurobehaviorální vývoj.⁽³⁹⁾ Zvláštní pozornost a další výzkum si zaslouží předčasně narozené a SGA děti, u kterých je HPG osa v tomto období aktivována výrazněji a déle. Biologická role této hyperaktivity pro budoucí život zůstává dosud nejasná. Hormonální změny provázející minipubertu jsou jednoznačně rozdílné mezi pohlavími. Tento sexuální dimorfismus dává možnost využít unikátní několikaměsíční okno pro stanovení včasné diagnózy u jedinců s podezřením na poruchu pohlavního vývoje a u některých typů chlapeckých hypogonadismů i možnost terapeutického zásahu ke zlepšení budoucí fertility. Zatím nebyla nalezena odpověď na otázku, proč se osa na konci minipuberty spontánně „vypne“ a zůstává nečinná přibližně jednu dekádu až do období klasické puberty. |

LITERATURA

1. Forest MG, Cathiard AM, Bertrand JA. Evidence of testicular activity in early infancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37(1): 148–151.
2. Winter JS, Faiman C, Hobson WC, et al. Pituitary-gonadal relations in infancy. Patterns of serum gonadotropin concentrations from birth to four years of age in man and chimpanzee. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40(4): 545–551.
3. Kaplan SL, Grumbach MM. Pituitary and placental gonadotrophins and sex steroids in the human and sub-human primate fetus. *Clinics Endocrinol Metab* 1978; 7(3): 487–511.
4. Hughes IA. Minireview: Sex differentiation. *Endocrinology* 2001; 142(8): 3281–3287.
5. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med* 2004; 350(4): 367–378.
6. Takagi S, Yoshida T, Tsubata K, et al. Sex differences in fetal gonadotropins and androgens. *J Steroid Biochem* 1977; 8(5): 609–620.
7. Virtanen HE, Cortes D, Rajpert-De Meyts E, et al. Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism. *Acta Paediatrica* 2007; 96(5): 622–627.
8. Baker TG, Scrimgeour JB. Development of the gonad in normal and anencephalic human fetuses. *J Reprod Fertil* 1980; 60(1): 193–199.
9. Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr* 2014; 82(2): 73–80.
10. Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, et al. Up-to-date review about minipuberty and overview on hypothalamic-pituitary-gonadal axis activation in fetal and neonatal life. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 23(9): 410.
11. Bizzarri C, Cappa M. Ontogeny of hypothalamus-pituitary gonadal axis and minipuberty: an ongoing debate? *Front Endocrinol* 2020; 11: 187.
12. Johannsen TH, Main KM, Ljubicic ML, et al. Sex differences in reproductive hormones during mini-puberty in infants with normal and disordered sex development. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(8): 3028–3037.
13. Busch AS, Ljubicic ML, Upners EN, et al. Dynamic changes of reproductive hormones in male minipuberty: temporal dissociation of Leydig and Sertoli cell activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(6): 1560–1568.

14. **Kuijper EA, van Kooten J, Verbeke JJ, et al.** Ultrasonographically measured testicular volumes in 0-to 6-year-old boys. *Hum Reprod* 2008; 23(4): 792–796.
15. **Boas M, Boisen KA, Virtanen HE, et al.** Postnatal penile length and growth rate correlate to serum testosterone levels: a longitudinal study of 1962 normal boys. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(1): 125–129.
16. **Henriksen LS, Petersen JH, Skakkebaek NE, et al.** Serum testosterone levels in 3-month-old boys predict their semen quality as young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(7): 1965–1975.
17. **Hines M, Spence DR, Kung KTF, et al.** The early postnatal period, mini-puberty, provides a window on the role of testosterone in human neurobehavioural development. *Curr Opin Neurobiol* 2016; 38: 69–73.
18. **Chin HB, Baird DD, Kaplan SL, et al.** Characterization of ovarian development in girls from birth to 9 months. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2021; 38: 75–82.
19. **Kuiri-Hänninen T, Haanpää M, Turpeinen U, et al.** Postnatal ovarian activation has effects in estrogen target tissues in infant girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12): 4709–4716.
20. **Kuiri-Hänninen T, Haanpää M, Turpeinen U, et al.** Transient postnatal secretion of androgen hormones is associated with acne and sebaceous gland hypertrophy in early infancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(1): 199–206.
21. **Kuiri-Hänninen T, Seuri R, Tyrväinen E, et al.** Increased activity of the hypothalamic-Pituitary-Testicular axis in infancy results in increased androgen action in premature boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1): 98–105.
22. **Kuiri-Hänninen T, Kallio S, Seuri R, et al.** Postnatal developmental changes in the pituitary-ovarian axis in preterm and term infant girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(11): 3432–3439.
23. **Sedin G, Bergquist C, Lindgren PG.** Ovarian hyperstimulation syndrome in preterm infants. *Pediatr Res* 1985; 19(6): 548–552.
24. **Pepe G, Calafiore M, Velletri MR, et al.** Minipuberty in born small for gestational age infants: A case control prospective pilot study. *Endocrine* 2022; 76(2): 465–473.
25. **Ibáñez L, Valls C, Cols M, et al.** Hypersecretion of FSH in infant boys and girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5): 1986–1988.
26. **Nagai S, Kawai M, Myowa-Yamakoshi M, et al.** Gonadotropin levels in urine during early postnatal period in small for gestational age preterm male infants with fetal growth restriction. *J Perinatol* 2017; 37(7): 843–847.
27. **Deng X, Li W, Luo Y, et al.** Association between small fetuses and puberty timing: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14(11): 1377–1388.
28. **Tack LJW, van der Straaten S, Riedl S, et al.** Growth, puberty and testicular function in boys born small for gestational age with a nonspecific disorder of sex development. *Clin Endocrinol* 2022; 96(2): 165–174.
29. **Renault CH, Højrup Ch, Aksglaede L, et al.** Minipuberty of human infancy „A window of opportunity to evaluate hypogonadism and differences of sex development?“ *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 25(2): 84–91.
30. **Quinton R, Mamoojee Y, Jayasena CN, et al.** Society for endocrinology UK guidance on the evaluation of suspected disorders of sexual development: emphasizing the opportunity to predict adolescent pubertal failure through a neonatal diagnosis of absent minipuberty. *Clin Endocrinol* 2016; 86(2): 305–306.
31. **Grumbach MM.** A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5): 3122–3127.
32. **Swee DS, Quinton R.** Congenital hypogonadotrophic hypogonadism: minipuberty and the case for neonatal diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 97. doi: 10.3389/fendo.2019.00097
33. **Ljubicic ML, Busch AS, Upners EN, et al.** A biphasic pattern of reproductive hormones in healthy female infants: The COPENHAGEN Minipuberty Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(9): 2598–2605.
34. **Papadimitriou DT, Chrysis D, Nyktari G, et al.** Replacement of male minipuberty. *J Endocr Society* 2019; 3(7): 1275–1282.
35. **Bougnères P, François M, Pantalone L, et al.** Effects of an early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with a continuous subcutaneous infusion of recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6): 2202–2205.
36. **Davis SM, Kaar JL, Ringham BM, et al.** Sex differences in infant body composition emerge in the first 5 months of life. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 32(11): 1235–1239.
37. **Kiviranta P, Kuiri-Hänninen T, Saari A, et al.** Transient postnatal gonadal activation and growth velocity in infancy. *Pediatrics* 2016; 138(1): e20153561.
38. **Varimo T, Hero M, Laitinen EM, et al.** Childhood growth in boys with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Pediatr Res* 2016; 79(5): 705–709.
39. **Lucaccioni L, Trevisani V, Boncompagni A, et al.** Minipuberty: looking back to understand moving forward. *Front Pediatr* 2021; 18(8): 612235. doi: 10.3389/fped.2020.612235

SOUBORNÝ REFERÁT

Současný pohled na etiologii vysokého vzrůstu dětí a dospívajících (1):

Syndromy spojené s vysokým vzrůstem

Current perspectives on the aetiology of tall stature in children and adolescents (1): Syndromes associated with tall stature

Kateřina Adamovičová, Lukáš Plachý, Jan Lebl, Stanislava Koloušková, Štěpánka Průhová

Pediatrická klinika,
2. lékařská fakulta Univerzity
Karlovy a Fakultní nemocnice
v Motole

SOUHRN

Adamovičová K, Plachý L, Lebl J, Koloušková S, Průhová Š. Současný pohled na etiologii vysokého vzrůstu dětí a dospívajících (1): Syndromy spojené s vysokým vzrůstem

Vysoký vzrůst je definován jako tělesná výška vyšší než +2 směrodatné odchylky (SD) pro daný věk a pohlaví. Etiologie vysokého vzrůstu může být genetická či negenetická. Mezi geneticky podmíněné formy řadíme především syndromický vysoký vzrůst, zejména syndromy Marfanův, Klinefelterův, Beckwithův–Wiedemannův, Sotosův, Simpson–Golabiho–Behmelové, Malanův, Weaverův a Proteův, dále syndromy spojené s trisomií gonozomů (47,XXX a 47,YYY), syndrom fragilního X, ale také homocystinurii. Syndromický vysoký vzrůst diagnostikujeme na základě typických klinických příznaků a diagnózu zpravidla potvrzujeme genetickým vyšetřením.

Syndromický vysoký vzrůst může být spojen se zvýšeným onkologickým rizikem (např. rizikem nefroblastomu nebo hepatoblastomu) či s vyšším kardiovaskulárním rizikem, které vyplývá z konkrétní genetické příčiny vysokého vzrůstu. Pacienti s vysokým vzrůstem by tedy měli být podrobně vyšetřeni, aby mohla být konkrétní rizika včas odhalena.

Klíčová slova: vysoký vzrůst, etiologie vysokého vzrůstu, syndromy spojené s vysokým vzrůstem

SUMMARY

Adamovičová K, Plachý L, Lebl J, Koloušková S, Průhová Š. Current perspectives on the aetiology of tall stature in children and adolescents (1): Syndromes associated with tall stature

Tall stature is defined as body height more than +2 standard deviations (SD) for age and sex. The aetiology of tall stature can be genetic or non-genetic. Syndromic tall stature belongs to the genetic causes - e.g. Marfan syndrome, Klinefelter syndrome, Beckwith- Wiedemann syndrome, Sotos syndrome, Simpson-Golabi-Behmel syndrome, Malan syndrome, Weaver syndrome, Proteus syndrome, as well as syndromes caused by gonosomal trisomy (47,XXX, 47,YYY) or fragile X syndrome and homocystinuria etc. The diagnostics of tall stature is based on clinical evaluation of the typical signs and molecular genetic examination.

Syndromologic tall stature can be associated with higher oncologic (eg. higher risk of nephroblastoma or hepatoblastoma) or cardiovascular risks. The particular risks are based on the specific genetic cause of tall stature. Tall patients should be examined in detail so that the concrete risks can be revealed in time.

Key words: tall stature, aetiology of tall stature, syndromes associated with tall stature

Výzkum etiologie a rizik
vysokého vzrůstu probíhá
s podporou grantu AZV
MZČR NU21-07-00335.

Korespondenční adresa:

MUDr. Kateřina Adamovičová
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
katerinaadamovicova@email.cz

ÚVOD

Vysoký vzrůst (VV) je definovaný jako výška větší než +2 směrodatné odchylky (SD) pro daný věk a pohlaví,⁽¹⁾ což u českých mužů odpovídá výšce větší než 194,2 cm a u českých žen výšce větší než 179,9 cm. Finální výška je dána komplexní souhrou faktorů genetických, hormonálních, environmentálních a nutričních, které v závěru vedou ke konečné výšce člověka.^(2,3)

V některých případech je vysoký vzrůst spojen s dalšími jasně definovanými patologickými znaky – jedná se o tzv. **syndromický vysoký vzrůst**, který bývá podmíněn geneticky. Společným znakem části těchto syndromů je celkově větší ochota buněk k množení, což je spojeno s vyšším onkologickým rizikem. Tyto syndromy mají sice svůj typický fenotyp, nicméně ne vždy jsou tyto znaky u jednotlivých pacientů spolehlivě vyjádřeny. Vysoký vzrůst může být jediným dominujícím fenotypovým znakem, který nás následně díky genetickému vyšetření může vést k diagnóze. Včasné zjištění genetické příčiny vysokého vzrůstu následně umožní včasné zahájení onkologického skríningu či kardiologického vyšetření a může být pro daného jedince i život zachraňující.

CHROMOZOMÁLNÍ ABERACE JAKO PŘÍČINA VYSOKÉHO VZRŮSTU

Klinefelterův syndrom

Klinefelterův syndrom (KS) je typicky charakterizován karyotypem 47,XXY, případně s větším počtem X chromozomů, např. 48,XXXY apod. U zhruba 10 % pacientů lze nalézt chromozomální mozaiku (např. 46,XY/47,XXY). Incidence tohoto syndromu je 34 / 100 000.⁽⁴⁾ V dětství se tito pacienti vyznačují postupně nastupujícím vysokým vzrůstem následovaným rozvojem hypergonadotropního hypogonadismu. Vývoj sekundárních pohlavních znaků nebývá zpočátku opožděný, ale růst testes většinou nedosáhne plně pubertální velikosti a zůstává maximálně na velikosti 8–10 ml. Současně se může rozvinout gynekomastie. Celkově je fenotyp variabilní, může se vyskytovat klinodaktylie, hypertelorismus, svalová hypotonie, dysplazie loketního kloubu či gotické patro. Často se u těchto pacientů také setkáváme s ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), labilitou až agresivním chováním.^(1–3,5) Stupeň mentálního postižení se zhoršuje se zvyšujícím se počtem X chromozomů v karyotypu. V dospělosti jsou tito muži vysocí, bez hormonální léčby mají typicky eunuchoidní vzhled a jsou infertilní. Výjimku mohou tvořit pacienti s mozaikovým karyotypem.⁽³⁾

XXX syndrom

Ženy s tímto syndromem mají karyotyp 47,XXX, popř. mozaiku (např. 46,XX/47,XXX, 47,XXX/48,XXXX a podobně). Incidence tohoto syndromu je 6 / 100 000.⁽⁴⁾ Charakteristické rysy zahrnují zvýšený lineární růst během dětství, vysokou



Obr. 1: Arachnodaktylie horní končetiny u pacienta s Marfanovým syndromem

výšku v dospělosti, hypertelorismus, epikanty, klinodaktylii, rozšířené oční štěrby, hypotonii, kloubní hypermobilitu, vrozenou dysplazii kyčelního kloubu, předčasné ovariální selhání, vrozené srdeční defekty, EEG abnormality, příp. epilepsii a opožděný psychomotorický vývoj, především opoždění řeči. Může se vyskytovat porucha pozornosti. Fertilita je zachována.⁽⁵⁾

XY syndrom (Jakobův syndrom)

Jedná se o geneticky podmíněné onemocnění, jehož nositelé mají karyotyp 47, XYY, popř. jeho mozaiku. Incidence výskytu tohoto syndromu je 9 / 100 000.⁽⁴⁾ Tito pacienti se mohou vyznačovat specifickými rysy, někteří však žádný specifický fenotyp nemají a diagnóza je stanovena náhodně např. při vyšetření pro vysoký vzrůst. Mezi další charakteristické rysy tohoto syndromu patří poruchy učení a chování, makroorchie, hypertelorismus a makrocefalie. Častěji se objevuje astma, porucha autistického spektra či epileptiformní záchvaty. Někteří pacienti trpí infertilitou.⁽⁷⁾

DALŠÍ GENETICKÉ SYNDROMY SPOJENÉ S VYSOKÝM VZRŮSTEM

Marfanův syndrom

Marfanův syndrom (MFS) je autozomálně dominantně dědičné (AD) onemocnění. MFS je způsoben mutací v genu pro fibrilin (*FBNI*), ve 25 % mutací vzniklou *de novo*, v 75 % je přenesen od jednoho z rodičů. Gen kóduje glykoprotein extracelulární matrix, který je součástí mikrofibril důležitých pro elasticitu a normální funkci tkání. Předpokládá se, že jejich narušení vyvolá příznaky typické pro Marfanův syndrom, mezi které patří kromě vysokého vzrůstu také dlouhé končetiny s arachnodaktylií (obr. 1 a 2), hypermobilita kloubů, kyfoskolióza, gotické patro, dislokace čočky a anomálie srdce a cév (např. dilatace až aneurysmata aorty, prolaps mitrální chlopně). Proto by dítě s marfanoidním habitem mělo být vždy pečlivě vyšetřeno kardiologem s cílem předejít náhlé disekci aneurysmatu či jiným život ohrožujícím



Obr. 2: Arachnodaktylie dolní končetiny u pacienta s Marfanovým syndromem

kardiovaskulárním komplikacím.^(5,6) Typické znaky, které vedou k podezření na Marfanův syndrom, shrnují tab. 1 a 2.⁽⁸⁾

Mutace v *FBN1* byly popsány také u dalších stavů podobných Marfanovu syndromu, jako jsou Shprintzenova–Goldbergová kraniosynostóza a Loeysov–Dietzův syndrom.⁽⁹⁾ Tito pacienti mají skeletální a kardiovaskulární marfanoidní symptomy, ale nevyskytují se u nich oční změny. Za zmínku také stojí Bealsův syndrom (kongenitální kontraktuální arachnodaktylie), který se také vyznačuje marfanoidním habitem, ale vzniká na základě mutace v genu *FBN2* ovlivňující funkci fibrillinu 2.⁽¹⁰⁾

Tab. 1: Revidovaná Ghentova kritéria pro diagnózu Marfanova syndromu (MFS) a přidružených stavů

V případě negativní rodinné anamnézy je stanovena dg. MFS, když platí alespoň 1 z následujících případů:	V případě pozitivní rodinné anamnézy (RA) je stanovena dg. MFS, když platí alespoň 1 z následujících případů:
1) Dilatace aorty ($Z \geq 2$) a EL = MFS*	5) EL a pozitivní RA = MFS
2) Dilatace aorty a <i>FBN1</i> = MFS	6) Systémové skóre ≥ 7 a pozitivní RA = MFS
3) Dilatace aorty a systémové skóre nad 7 = MFS*	7) Dilatace aorty ($Z \geq 2$ nad 20 let, $Z \geq 3$ pod 20 let) + pozitivní RA = MFS*
4) EL a <i>FBN1</i> se známou aortální dilatací = MFS	
EL s nebo bez systémového skóre nad 7 a s <i>FBN1</i> mutací bez známé aortální dilatace nebo bez <i>FBN1</i> = ELS	
Aortální dilatace ($Z < 2$) a systémové skóre** (< 5) bez ELS = MVPS	

*Cave: bez rozlišovacích znaků svědčících pro SGL (Shprintzenův–Goldbergův syndrom), LDS (Loeysov–Dietzův syndrom) nebo vEDS (vaskulární forma Ehlersova–Dahnlosova syndromu) a po TGFRB1/2 vyšetření lze provést kolagen testing, pokud je indikováno.

**Viz tab. 2

EL – ectopia lentis, ELS – ectopia lentis syndrom, *FBN1* – mutace ve fibrillinu 1, MVPS – syndrom prolapsu mitrální chlopně, RA – rodinná anamnéza, SGL – Shprintzenův–Goldbergův syndrom, LDS – Loeysov–Dietzův syndrom, vEDS – vaskulární forma Ehlersova–Dahnlosova syndromu

Sotosův syndrom

Sotosův syndrom je AD dědičné onemocnění, v 90 % případů na podkladě mutace v *NSD1* genu.⁽¹¹⁾ *NSD1* protein působí na methyltransferázu ovlivňující metylaci histonů, což má za následek změnu exprese genů ovlivňujících růst.⁽¹²⁾ V důsledku narušení těchto procesů dochází k rozvoji Sotosova syndromu. Prenatálně a v dětství jsou pacienti disproporční, rodí se velcí na svůj gestační věk a mají velký obvod hlavičky. Už během raného dětství urychlují růst a kostní zrání. Díky časnému nástupu puberty, který vede k předčasnému uzavření růstových plotének, nemusí být dospělá výška nadměrná, i když zůstává v pásmu nadprůměru.^(11,13) Charakteristické rysy zahrnují dolichocefalii, makrocefalii, prominující vysoké čelo, gotické patro, úzký protáhlý obličej s malou bradou, velké ruce a chodidla (obr. 3). Pacienti mohou mít lehkou až středně těžkou mentální retardaci a celoživotně zvýšené riziko vzniku solidních nádorů (neuroblastom, sakrokocygeální teratom, presakrální ganglioneurom, malobuněčný karcinom plic) i hematologických onemocnění (zejména akutní lymfoblastická leukemie).⁽¹¹⁾

Malanův syndrom

Malanův syndrom se pro svůj fenotyp někdy označuje jako Sotos-like syndrom, popř. Sotos 2 syndrom, ale vzniká na rozdílném molekulárním podkladě. Je způsoben heterozygotní mutací nebo delecí v genu *NFIX*.⁽⁵⁾ Přesná role genu *NFIX*

Tab. 2: Skórování systémových znaků

Znamení zápěstí + znamení palce	3
Znamení zápěstí	1
Znamení palce	1
Pectus cavatum	2
Pectus excavatum	1
Asymetrický hrudník	1
Deformita calcaneu + talu	2
Planus valgus	1
Durální ektazie	2
Protruze acetabula	2
Snížený HS/DS a zvýšený paže/výška a žádná skolióza	1
Skolióza nebo torakolumbální kyfóza	1
Faciální znaky (3/5) – dolichocefalie, enoftalmie, pokleslé oční štěrbiny, hypoplazie lícnicích kostí, retrognacie	1
Kožní strie	1
Myopie > 3 dioptrie	1
Prolaps mitrální chlopně	1

Maximum bodů: 20; skóre ≥ 7 indikuje systémové poškození.

HS/DS – poměr horního tělního segmentu k dolnímu tělnímu segmentu



Obr. 3: **Dívka s typickými rysy Sotosova syndromu v obličeji** (Rodiče pacientky poskytli souhlas s publikováním fotografie)



Obr. 5: **Pacient se Simpsonovým–Golabiho–Behmelovým syndromem** (Rodiče pacienta poskytli souhlas s publikováním fotografie)

v procesu vzniku Malanova syndromu není zatím zcela objasněna. Růstový vzorec je stejný jako u Sotosova syndromu.⁽¹¹⁾

Beckwithův–Wiedemannův syndrom

Beckwithův–Wiedemannův syndrom (BWS) vzniká nejčastěji v důsledku poruchy imprintingu, ale může také vznikat na podkladě bodových mutací AD dědičných v genu *CDKN1*.⁽⁵⁾ Pokud vzniká na podkladě poruchy imprintingu, dojde ke vzniku uniparentální paternální disomie chromozomální oblasti 11p15.5. To změni expresi imprintovaného genu *IGF2* (exprese maternální alely je normálně potlačena) a důsledkem je nadměrná produkce *IGF-2*.⁽¹⁴⁾ *IGF-2* reguluje spolu s inzulinem fetální růst. Již během druhé poloviny gestace význam *IGF-2* klesá a je nahrazen tvorbou *IGF-1*. Prenatální i pokračující postnatální nadprodukce *IGF-2* má za následek makrosomii, asymetrický nadměrný vzrůst (tzv. hemihypertrofii), makroglosii (obr. 4), defekty břišní stěny, neonatální hyperinzulinemickou hypoglykémii, visceromegalii,



Obr. 4: **Dívka s Beckwithovým–Wiedemannovým syndromem a typickou makroglosií** (Rodiče pacientky poskytli souhlas s publikováním fotografie)

renální malformace a nevus flammeus v obličeji. Tito pacienti mají vyšší riziko embryonálních tumorů (např. Wilmsova tumoru či hepatoblastomu). Pacienti rostou v dětství větší růstovou rychlostí, i v dospělosti často vyrostou nad rodičovskou predikci a mohou splňovat kritéria vysokého vzrůstu. Kostní věk bývá během růstu urychlen. Předpokládá se, že 85 % BWS vzniká *de novo*, zbylých 15 % je AD dědičných.^(3,5,15)

Simpsonův–Golabiho–Behmelové syndrom

Simpsonův–Golabiho–Behmelové syndrom (SGBS) je X-vázaný geneticky podmíněný syndrom – postihuje tedy pouze chlapce. Vyznačuje se mnohočetnými vrozenými anomáliemi, makrosomií a nadměrným růstem, makrocefalií (obr. 5), organomegalii, nadpočetnými bradavkami a orgánovými malformacemi srdce, ledvin, gastrointestinálního a močopohlavního ústrojí. Může být častěji spojen s brániční kýlou.^(16,17) Je spojen s vyšším rizikem tumorů, především Wilmsova. Ženy jsou přenašečky, které většinou nerozvinou projevy syndromu nebo je mají pouze mírné.^(5,14) SGBS vzniká na podkladě ztráty funkce *GPC3* genu (kóduje protein glypikan 3), který je lokalizován na Xq26.3. Vzácně může vzniknout na podkladě patogenní varianty genu *GPC4* (kóduje protein glypikan 4).⁽¹⁷⁾

Homocystinurie

Homocystinurie je vzácné metabolické onemocnění s autosómně recesivní (AR) dědičností, které vzniká na podkladě poruchy aktivity enzymu cystathion β -syntázy v důsledku mutací genu *MAHCC* na chromozomu 21q22.3. Cystathion β -syntáza zajišťuje přeměnu homocysteinu na cystathion. V důsledku narušení funkce cystathion β -syntázy dochází ke zvýšení hladin homocysteinu, který interaguje s *FBN1* genem, což vysvětluje fenotypovou podobnost homocystinurie a Marfanova syndromu. Pacienti s tímto onemocněním mají marfanoidní habitus, ale současně mívají IQ na dolní hranici normy nebo lehce pod normou, vyšší riziko psychiatrických

Tab. 3: Přehled syndromů spojených s vysokým vzrůstem

Syndrom	Gen	Pozice	Dědičnost	Prenatální růst	Makrosomie	Urychlení KV	Plodnost	Klinické projevy
Marfanův syndrom	<i>FBN1</i>	15q21.1	AD	ano	ne	ne	ano	Dlouhé končetiny, arachnodaktylie, hypomuskulatura, anomálie srdce a cév, hypermobilita kloubů, ektopia lentis
Loyesův–Die-tzův syndrom	<i>TGFRB1/ TGFRB2/ SMAD3</i>	9q22.33/ 3p24.1/ 15q22.33	AD	N/A	ne	ne	ano	Jako MS ale bez očních projevů
Sotosův syndrom	<i>NSD1</i>	5q35.3	AD	ano	ano	ano	ano	Makrocefalie, dolichocefalie, špičatá brada, různá forma PMR, zvýšené onkologické riziko
Malanův syndrom	<i>NFIX</i>	19p13.2	AD	ano	ano	ano	ano	Sotos-like syndrom (projevy viz Sotosův syndrom)
Beckwithův–Wiedemannův syndrom	<i>ICR1/KC-NQ1OT1 CDKN1C</i>	11p15.5/ 11p15.5/ 11p15.4	AD	ano	ano	ano	ano	Makrosomie, hemihypertrofie, visceromegalie, Wilmsův tumor, hepatoblastom, obecně vyšší onkologické riziko
Simpsonův–Golabiho–Behmelove syndrom	<i>GPC3</i>	Xq26.3	XR	ano	ano	N/A	ano	Makrosomie, visceromegalie, VVV srdce, ledvin, GIT, močopohlavního ústrojí, zvýšené onkologické riziko (zejména Wilmsův tumor)
Homocystin-urie	<i>MAHCC</i>	21q22.3	AR	N/A	ne	ne	ano	Marfanoidní habitus, zvýšené riziko tromboembolie a osteopenie, vyšší riziko psychiatrických poruch, ectopia lentis, IQ na dolní hranici normy
Proteův syndrom	<i>AKT1</i>	14q32.33	NA	N/A	ano	ano	ano	Makrocefalie, tumory podkoží, akromegalické rysy, fronto-temporální exostóza, zvýšené onkologické riziko
Weaverův syndrom	<i>EZH2</i>	7q36.1	AD	ano	ano	N/A	ano	Makrocefalie, nadměrný růst, zatlačený kořen nosu, hypertelorismus, zvýšené onkologické riziko, opožděný PMR, nižší IQ
Tatton-Brownové–Rahmanův syndrom	<i>DNMT3A</i>	2p23.3	AD	ano	ano	N/A	ano	Makrocefalie, snížené IQ, hypermobilita kloubů, PMR různé závažnosti, riziko AML
Cohenův–Gibsonův syndrom	<i>EED</i>	11q14.2	AD	N/A	N/A	ano	ano	Poruchy intelektu, faciální dysmorfismus, skeletální abnormality – velké ruce, rozšířené metafýzy dlouhých kostí, kamptodaktylie, skolióza, anomálie krční páteře
ECDM	<i>NPR2</i>	9p13.3	AD	ano	N/A	N/A	ano	Genua valga, skolióza, dysplazie kyčelního kloubu, dlouhé ruce a chodidla s arachnodaktylií a klinodaktylií malíčku
Syndrom fragilního X	<i>FMR1</i>	Xq27.3	XD	N/A	N/A	N/A	ano	Mentální retardace, poruchy autistického spektra, úzkosti, agresivita, poruchy řeči, dlouhý, hubený obličej, makrocefalie, prominující uši a mandibula, makroorchie a kloubní hypermobilita

AD – autozomálně dominantní dědičnost, ADHD – porucha pozornosti s hyperreaktivitou, AML – akutní myeloidní leukémie, AR – autozomálně recesivní dědičnost, ECDM – epifyzeální chondrodysplazie typ Miura, GIT – gastrointestinální trakt, IQ – inteligenční kvocient, KV – kostní věk, MS – Marfanův syndrom, NA – not applicable, v literatuře nejsou dostupná data, PMR – psychomotorická retardace, XR – X recesivně vázaná dědičnost

poruch, osteopenii a zvýšené riziko tromboembolie. Stejně jako u Marfanova syndromu i toto onemocnění nese riziko dislokace čočky.^(5,18)

Syndrom fragilního X chromozomu

Syndrom fragilního X se vyznačuje fragilitou v subterminální části dlouhých ramen chromozomu X. Více než 200 hypermethylovaných repeticí CGG tripletů vede ke ztrátě funkce *FMR1* genu na Xq27.3, což vede ke ztrátě produkce FMRP proteinu zodpovědného za propojování synapsí. Pacienti rostou rychleji v prepubertálním období, avšak během puberty se růstová rychlost snižuje a v dospělosti nebývají nápadně vysokí. Muži jsou postiženi dvakrát častěji než ženy, u žen navíc příznaky jsou méně výrazné, neboť ztrátu funkce genu v jednom chromozomu X mohou částečně kompenzovat funkcí druhého chromozomu X. V klinickém obraze většinou dominuje mentální retardace, porucha autistického spektra, anxiózní porucha, agresivita a porucha řeči. Z charakteristických rysů bývá zřetelný dlouhý, hubený obličej, makrocefalie, prominující uši a mandibula, makroorchie a kloubní hypermobilita. Pacienti také mohou mít strabismus, být obézní nebo mít nejrůznější gastrointestinální obtíže.^(3,5)

Proteův syndrom

Proteův syndrom je vzácné onemocnění, které je způsobeno převážně aktivační mutací v *AKT1* nebo *PTEN* genu. Kromě vysokého vzrůstu se vyznačuje makrocefalií s frontotemporální exostózou, velkýma rukama a chodidly a zvýšeným rizikem vzniku nádorového onemocnění či tromboembolie.⁽⁵⁾

Weaverův syndrom

Tento syndrom se vyznačuje prenatálním a postnatálním nadměrným růstem, makrocefalií a hypertelorismem. Typické jsou velké uši, zatlačený kořen nosu či deformity kloubů.⁽³⁾ Pacienti mají také zvýšené onkologické riziko, často opožděný psychomotorický vývoj a nižší IQ. Tento syndrom vzniká na podkladě mutace v genu *EZH2*, který kóduje histon-methyl transferázu, enzym pomáhající při tvorbě heterochromatinu a také zajišťující remodelaci heterochromatinu, která je nezbytná pro buněčné dělení.^(3,5,13) Pacienti s Weaverovým syndromem patří v dospělosti mezi nejvyšší osoby vůbec.

Tatton-Brownové–Rahmanův syndrom

Tento syndrom vzniká na podkladě ztráty funkce *DNMT3A* genu, který kóduje DNA methyltransferázu 3- α zapojenou do epigenetické regulace. Typické znaky zahrnují nadměrný prenatální i postnatální růst, vysoký vzrůst, makrocefalii a snížené IQ. Fenotypově může být snadno zaměnitelný se Sotosovým, Malanovým nebo Weaverovým syndromem, proto je k diagnostice nezbytné molekulárně genetické vyšetření.⁽⁵⁾

Cohenův–Gibsonův syndrom

Tento vzácný syndrom spojený s nadměrným vzrůstem vzniká na podkladě heterozygotní mutace v genu *EED* na chromozomu 11q14. Je asociován s poruchami intelektu, faciálním dysmorfismem a skeletálními abnormalitami, jako jsou velké ruce, rozšířené metafýzy dlouhých kostí, kamptodaktylie, skolióza a anomálie krční páteře. Může být nápadná hypotonie a problémy s chůzí. Kostní věk bývá urychlen. Může fenotypově připomínat Weaverův syndrom.⁽¹⁹⁾

Epifyzeální chondrodysplazie – typ Miura (ECDM)

Jedná se o extrémně vzácné genetické onemocnění s AD dědičností, které bylo dosud celosvětově popsáno pouze u několika jedinců, do dubna 2019 bylo známo celkem 8 pacientů s tímto onemocněním.⁽¹⁹⁾ Hlavním fenotypovým rysem je vysoký vzrůst, dále genua valga, skolióza, dysplazie kyčelního kloubu, dlouhé ruce a chodidla s arachnodaktylií (především značně dlouhé a široké palce na chodidle) a klinodaktylií malíčku. ECDM vzniká v důsledku heterozygotní mutace v genu *NPR2*, který kóduje NPR-B vázící CNP. Nadprodukce CNP nebo aktivační mutace v *NPR2* způsobuje vysoký vzrůst.⁽²⁰⁾

ZÁVĚR

Syndromy spojené s vysokým vzrůstem jsou v populaci vzácné. Jejich včasná diagnóza může pacientům zachránit život vzhledem k vyššímu onkologickému riziku, které většina výše uvedených syndromů přináší. Úkolem dětského endokrinologa je rozpoznat případné syndromické známky vysokého vzrůstu, odlišit je tak od familiárního či tzv. idiopatického vysokého vzrůstu a případně zajistit pacientovi genetické vyšetření. |

LITERATURA

1. Meazza C, Gertosio C, Giaccherio R, et al. Tall stature: a difficult diagnosis? Ital J Pediatr 2017; 43(1): 66.
2. Albuquerque E, Scalco RC, Jorge A. Management of endocrine disease: Diagnostic and therapeutic approach of tall stature. Eur J Endocrinol 2017; 176(6): 339–353.
3. Leung AKC, Leung AAC, Hon KL. Tall stature in children. Adv Pediatr 2019; 66: 161–176.
4. Berglund A, Stochholm K, Gravholt CH. The epidemiology of sex chromosome abnormalities. Am J Med Genet 2020; 184(2): 202–215.
5. Corredor B, Dattani M, Gertosio C, Bozzola M. Tall stature: a challenge for clinicians. Curr Pediatr Rev 2019; 15(1): 10–21.
6. Lebl J, Al Taji E, Koloušková S, et al. Dětská endokrinologie a diabetologie. Praha: Galén 2016: 112–114, 124–132.
7. Sood B, Clemente Fuentes RW. Jacobs syndrome. In: StatPearls. StatPearls Publishing 2022. Accessed February 5, 2022.
8. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet 2010; 47(7): 476–485.

9. **MacCarrick G, Black JH, Bowdin S, et al.** Loeys–Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med* 2014; 16(8): 576–587.
10. **Tunçbilek E, Alanay Y.** Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1(1): 20.
11. **Edmondson AC, Kalish JM.** Overgrowth syndromes. *J Pediatr Genet* 2015; 4(3): 136.
12. **Weinberg DN, Papillon-Cavanagh S, Chen H, et al.** The histone mark H3K-36me2 recruits DNMT3A and shapes the intergenic DNA methylation landscape. *Nature* 2019; 573(7773): 281–286.
13. **Sotos JF.** Sotos syndrome 1 and 2. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 12(1): 2–16.
14. **Lebl J, Plachý L, Bláhová K, et al.** Nadměrný růst u dětí a dospělých: nový klinický pohled, nové geny, nové fenotypy. *Čas lék čes* 2017; (5): 233–241.
15. **Shuman C, Beckwith JB, Weksberg R.** Beckwith-Wiedemann syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds.). *GeneReviews®*. University of Washington: Seattle 1993. Accessed February 25, 2022.
16. **Plachý L, Elblova L, Neuman V, et al.** For Debate: The significance of etiologic diagnosis in neonates with overgrowth syndromes. Lesson learned from the Simpson- Golabi- Behmel syndrome. 2018; (1): 1–7.
17. **Tenorio J, Arias P, Martínez-Glez V, et al.** Simpson-Golabi-Behmel syndrome types I and II. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 138.
18. **Hubmacher D, Sabatier L, Annis DS, et al.** Homocysteine modifies structural and functional properties of fibronectin and interferes with the fibronectin-fibrillin-1 interaction. *Biochemistry* 2011; 50(23): 5322–5332.
19. **Sequerra Amram Cohen A, Gibson WT.** EED-related overgrowth. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds.). *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle 1993. Accessed February 25, 2022.
20. **Kenis V, Melchenko E, Mazunin I, et al.** A new family with epiphyseal chondrodysplasia type Miura. *Am J Med Genet A* 2021; 185(1): 112–118.

SOUBORNÝ REFERÁT

Současný pohled na etiologii vysokého vzrůstu dětí a dospívajících (2): Nesyndromický vysoký vzrůst

Current perspectives on the aetiology of tall stature in children and adolescents (2): Non-syndromic tall stature

Kateřina Adamovičová, Lukáš Plachý, Jan Lebl, Stanislava Koloušková, Štěpánka Průhová

Pediatrická klinika,
2. lékařská fakulta Univerzity
Karlovy a Fakultní nemocnice
v Motole

Výzkum genetických příčin
vysokého vzrůstu je podpořen
grantovou agenturou
AZV NU21-07-00335.

SOUHRN

Adamovičová K, Plachý L, Lebl J, Koloušková S, Průhová Š. Současný pohled na etiologii vysokého vzrůstu dětí a dospívajících (2): Nesyndromický vysoký vzrůst

Nesyndromický vysoký vzrůst může vzniknout v důsledku nadprodukce růstového hormonu, hypertyreózy, obezity, hypogonadismu, předčasné puberty či jako konstituční urychlení růstu. Mezi nesyndromický vysoký vzrůst řadíme také některé stavy vzniklé na základě genetické příčiny – familiárně vysoký vzrůst či vzácněji pituitární gigantismus včetně X-vázaného akrogigantického syndromu (XLAG syndrom). Vzácně provází vysoký vzrůst také neurofibromatóza 1. typu či glukokortikoidovou rezistenci. Po vyloučení častějších endokrinopatií jsou v klinické praxi pacienti zařazeni pod popisnou diagnózu „familiární vysoký vzrůst“ či „konstituční urychlení růstu“. V poslední době se ukazuje, že i nesyndromický vysoký vzrůst může vznikat na základě monogenní příčiny, kterou lze nalézt pouze pomocí detailního genetického vyšetření s pečlivým klinicko-genetickým zhodnocením.

Klíčová slova: vysoký vzrůst, nadprodukce růstového hormonu, FIPA, XLAG, familiárně vysoký vzrůst

SUMMARY

Adamovičová K, Plachý L, Lebl J, Koloušková S, Průhová Š. Current perspectives on the aetiology of tall stature in children and adolescents (2): Non-syndromic tall stature

Non-syndromic tall stature can be caused by growth hormone overproduction, hyperthyroidism, obesity, hypogonadism, precocious puberty or as constitutional growth acceleration. There are conditions caused by a genetic cause as well such as non-syndromic tall stature, typically familial tall stature or, more rarely, pituitary gigantism, which includes X-linked acrogigantism (XLAG). Tall stature can rarely occur in neurofibromatosis type I or in glucocorticoid resistance. After excluding the common endocrinopathies the patients are, in clinical practice, assigned as “familial tall stature” or “constitutional growth acceleration”. Recently, there have been findings showing that non-syndromic tall stature can be caused by a monogenic cause, which can only be found by detailed genetic testing with precise clinical-genetic evaluation.

Key words: tall stature, growth hormone overproduction, FIPA, XLAG, familial tall stature

Korespondenční adresa:

MUDr. Kateřina Adamovičová
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
katerinaadamovicova@email.cz

ÚVOD

Vysoký vzrůst je definován jako tělesná výška větší než +2 směrodatné odchylky (SD) pro daný věk a pohlaví.⁽¹⁾ Finální výška je dána souhrou faktorů genetických, hormonálních, nutričních a environmentálních, které v závěru vedou ke konečné výšce člověka.^(2,3)

Na postnatálním růstu se nejvíce podílí růstový hormon (GH, growth hormone), který působí přímo na tkáň přes svůj receptor nebo prostřednictvím stimulace tvorby IGF-1 (inzulinu podobný růstový faktor 1). Ten se váže spolu s IGF-BP3 (vazebný protein 3. typu pro IGF) a ALS (acidolabilní podjednotka) do ternárního komplexu, který zajišťuje jeho delší životnost.⁽⁴⁾ Novější poznatky ukázaly, že oblast řízení růstu daleko přesahuje působení osy GH-IGF-1 a tato osa je pouze jedním z regulačních systémů, které řídí procesy v růstové chrupavce.⁽⁵⁾ Na regulaci růstu se významně podílejí také faktory zánětu a další hormony, ale také parakrinní faktory, jako např. fibroblastové růstové faktory (FGFs),^(6–9) kostní morfogenetické proteiny (BMPs),^(10,11) PTHrP (parathormone related protein), signalizační kaskády WNT (wingless), IHH (indian hedgehog)⁽¹²⁾ a CNP-NPR2 (C typ natriuretického peptidu – natriuretický peptidový receptor 2),^(11–13) molekuly extracelulární matrix a intracelulární proteiny.

Nesyndromický vysoký vzrůst u dítěte může mít endokrinní příčinu, jako je hypertyreóza, hypogonadismus, předčasná puberta, nadprodukce růstového hormonu či obezita. U většiny dětí ale nedokážeme určit konkrétní příčinu vysokého vzrůstu, a tyto děti tak dostávají diagnózu „idiopatický, resp. familiární vysoký vzrůst“ či „konstituční urychlení růstu“. V poslední době se ukazuje, že i nesyndromický vysoký vzrůst může vznikat na základě monogenní příčiny, kterou lze prokázat nejlépe metodami sekvenování nové generace. Ty dokáží odhalit konkrétní patogenní varianty a pečlivým klinicko-genetickým zhodnocením posoudit jejich vztah k růstové poruše.⁽¹⁴⁾ V současné době přibývá studií zaměřených na vysoký vzrůst, které podobné metody využívají a díky nimž se posunuje vnímání etiologie i u familiárních poruch růstu.⁽¹⁵⁾

NADPRODUKCE RŮSTOVÉHO HORMONU

Nadprodukce růstového hormonu (GH) je u dětí vzácná. Bývá způsobena adenomem hypofýzy (obr. 1) produkujícím GH (tzv. somatotropinomem). Adenom může být sporadický nebo geneticky podmíněný. Nativní cirkulující hladiny GH a IGF-1 jsou vysoké.

Nadprodukcí GH potvrdíme nedostatečným poklesem GH v supresním orálním glukózovém testu, při kterém po dobu 5 hodin koncentrace GH v krvi neklesne pod 1 µg/l. V případě nadprodukce GH před uzavřením růstových plotének vzniká gigantismus (nadměrný, trvale se zrychlující růst), spojený často s urychleným kostním věkem (obr. 2).

Po uzavření růstových štěrbin se nadprodukce GH projeví rozvojem akromegaloidních rysů (zvětšení rukou a nohou, hrubé rysy v obličeji – prominující nadočnicové oblouky a lícni kosti, prognacie, zvětšování nosu, uší, rtu a jazyka). Velké adenomy mohou navíc být spojeny s poruchami zraku,

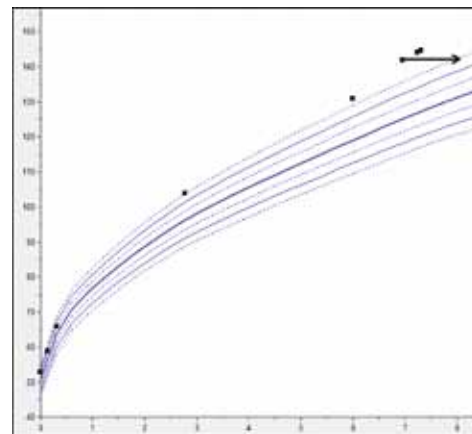


Obr. 1: Magnetická rezonance hypofýzy u chlapce s mikroadenomem, v tomto případě se somatotropinomem. V důsledku dlouhodobé nadměrné koncentrace GH došlo k rozvoji vysokého vzrůstu, což následně vedlo k tomuto nálezu na MR hypofýzy.

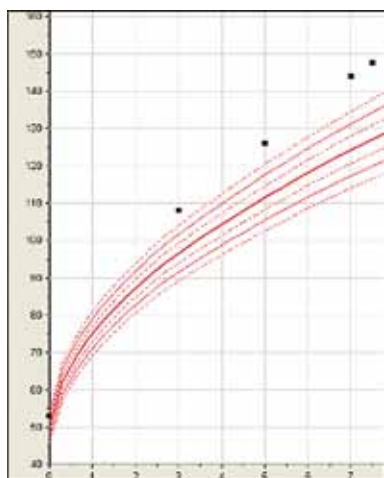
výpadky v zorném poli (typicky bitemporální hemianopsií), bolestí hlavy a dalšími symptomy nitrolební hypertenze.⁽³⁾

Familiární izolované pituitární adenomy (FIPA)

Stav označený jako FIPA je definován přítomností pituitárního adenomu jakéhokoli typu u alespoň dvou členů rodiny bez klinických či genetických známek syndromického onemocnění.⁽¹⁶⁾ FIPA se dědí autozomálně dominantně (AD) s variabilní penetrancí. Dělí se na homogenní typ se stejným typem tumoru v rámci jedné rodiny a heterogenní typ s různým typem adenomů u různých členů rodiny. Nejčastějším typem adenomu v rámci FIPA je prolaktinom (37,5 %), následovaný somatotropinomem (35 %) s nadprodukcí GH a vysokým vzrůstem a/nebo akromegalií, popř. je také možná kombinace somatotropinoprolaktinomu (6,5 %). Asi 20 % FIPA je způsobeno mutací v genu *AIP* (obr. 3), v 80 % zůstává molekulárně genetická příčina zatím neznámá.^(17,18) *AIP* gen kóduje protein důležitý v mnoha regulačních a funkčních kaskádách. Mechanismus vedoucí ke vzniku adenomů



Obr. 2: Růstový graf chlapce se somatotropinomem, kde můžeme dle vyznačené černé šipky sledovat urychlení kostního věku a postupné zvyšování růstové rychlosti



Obr. 3: Růstový graf dívky s patogenní variantou genu *AIP* vedoucí k vysokému vzrůstu, který je patrný na růstovém grafu setrvalým růstem nad 97. percentilem

ale nebyl doposud spolehlivě objasněn. Zajímavé je, že AIP protein mimo jiné interaguje s receptorem AHR, který se účastní metabolismu xenobiotik. Dle proběhlé studie byla zjištěna asociace závažnější formy akromegalie s horší odpovědí k farmakoterapii u pacientů s genetickými variantami v genu *AHR* žijícími ve znečištěných oblastech oproti pacientům s akromegalií a genetickými variantami v *AHR*, kteří žijí v oblastech s menším znečištěním životního prostředí.⁽¹⁹⁾

X-LAG

X-vázaný akrogigantický syndrom je velmi vzácná porucha spojená s pituitárním gigantismem. Syndrom je X-dominantně dědičný a je spojen s pituitární hyperplazií nebo s pituitárním adenomem produkujícím růstový hormon, často v kombinaci s nadměrnou sekrecí prolaktinu. Syndrom se objevuje spíše sporadicky, ale je možný také jeho familiární výskyt (poté spadá pod již zmíněný FIPA syndrom) a vykazuje X-vázanou dědičnost. X-LAG syndrom je spojen s velmi časně nastupujícím nadměrným růstem. Postižení chlapci mají od raného věku známky akromegalie.⁽²⁰⁾ X-LAG syndrom je způsoben duplikací v oblasti Xq26.3, která zahrnuje gen *GPR101*. Ten kóduje receptor spářený s G-proteinem. Nadměrná exprese tohoto genu zřejmě vede ke vzniku pituitárního adenomu. Vzácně se u mužů s X-LAG syndromem nachází mozaikový duplicismus, kdy jen část buněk je postižena duplicitou na Xq26.3. U pacientů s X-LAG byla zjištěna zvýšená hladina GHRH, což vede k úvahám o možné dysregulaci na hypothalamické úrovni.⁽²¹⁾

Carneyův komplex

Carneyův komplex je multiorgánová porucha, která je ve většině případů způsobena mutací genu *PRKAR1A*. Ta způsobí ztrátu funkce regulační podjednotky α 1. typu cAMP-dependentní proteinové kinázy. Důsledkem jsou charakteristické kožní léze (pihy, lentiginózní skvrny a skvrny café-au-lait), myxomy, ale také primární pigmentové nodulární onemocnění kůry nadledvin, tumory štítné žlázy, testes a hypofýzy.

To je často spojené s nadprodukcí prolaktinu a GH a s následným rozvojem pituitárního gigantismu.⁽¹⁸⁾

DALŠÍ ENDOKRINNÍ PŘÍČINY VYSOKÉHO VZRŮSTU

Obezita

Obezita bývá spojena s urychlením růstu. Obézní děti mají zvýšenou produkci ghreluinu, který stimuluje tvorbu GH. Ghrelin se produkuje převážně ve fundu žaludku, jeho malá část ale také vzniká v hypothalamu, hypofýze, ledvinách či dalších orgánech. Funkce ghreluinu spočívá především ve stimulaci chuti, ale zároveň se účastní regulace sekrece GH pomocí GHS receptoru.⁽²⁾ Předpokládá se, že na urychlení růstu se podílí i nadměrný přísun kalorií. Na druhou stranu obezita indukuje také časnější dospívání, které ve svém důsledku vede k časnějšímu uzavření růstových šterbin a ukončení růstu. Obézní děti mohou mít proto v průběhu dětství urychlený růst spojený s urychlením kostního věku, dospělá výška ale bývá normální.^(1,2)

Tyreotoxikóza

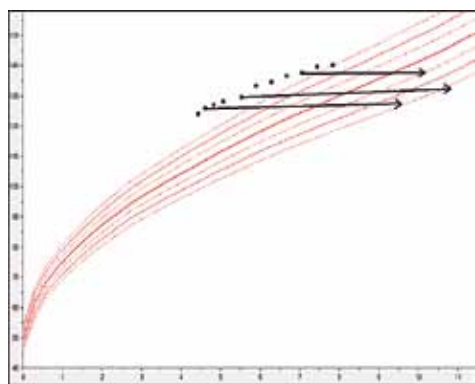
Nadměrná nabídka tyreoidálních hormonů tkáním je spojena s urychlením růstu a současně urychlením kostního věku.⁽²⁾ Předpokládá se, že tyreoidální hormony působí synergicky s IGF-1.⁽³⁾ V případech tyreotoxikózy dominují ostatní klinické projevy, jako je nadměrné pocení, hubnutí, zvýšená střevní motilita aj., které dovedou dítě nebo dospívajícího k lékaři. Po normalizaci hladin tyreoidálních hormonů se normalizuje i také růst. Výsledná výška tedy nebývá ovlivněna.^(2,3)

Hypogonadismus

Hypogonadální stavy vedou k vysokému vzrůstu v důsledku pozdějšího uzavření růstových plotének, které se uzavírají u obou pohlaví především pod vlivem estrogenů.⁽²⁾ Vysoký vzrůst vzniká díky prodloužení doby růstu.^(3,16) Nebývá nápadný v době dětství, ale projeví se až v době pozdní puberty a mladé dospělosti. Nicméně v současné době by měli hypogonadální jedinci být zachyceni včas na základě úplného chybění nebo nedostatečné progresy puberty.

Předčasná puberta

Centrální gonadotropin-dependentní předčasná puberta vzniká v důsledku předčasné aktivace osy hypothalamus–hypofýza–gonády a vede k rozvoji sekundárních pohlavních znaků u dívek před 8. narozeninami a u chlapců před 9. narozeninami.⁽³⁾ Periferní předčasná puberta vzniká na podkladě autonomní produkce pohlavních hormonů, která je nezávislá na ose hypothalamus–hypofýza–gonády.⁽³⁾ U obou typů předčasné puberty dochází s rozvojem dospívání k pubertálnímu růstovému urychlení spojenému s urychleným kostním zráním, což vede přechodně k nadměrnému růstu



Obr. 4: Růstový graf dívky s pubertás praecox. Urychlení kostního věku je vyznačeno černými šipkami.

(obr. 4). Finální dospělá výška u neblokované puberty však je významně snížena vlivem předčasného uzavření růstových štěrbin.⁽³⁾

Familiárně vysoký vzrůst

Familiárně vysoký vzrůst (FVV) je dle dostupné literatury nejčastější příčinou vysokého vzrůstu.^(3,16) Je definován jako kombinace vysokého vzrůstu dítěte a zároveň vysoké postavy alespoň jednoho rodiče (u muže >194,2 cm, u ženy >179,9 cm). Děti z rodin s FVV rostou v rámci rodičovské predikce, pohybují se v percentilovém grafu ve stejné pozici v rámci celého růstového období a jejich růstová rychlost bývá na horní hranici normy. Kostní věk je úměrný věku chronologickému nebo může být mírně urychlen.⁽¹⁶⁾ V klasickém konceptu je FVV považován za polygenně podmíněný stav, kdy vysoký rodič i rychle rostoucí dítě nesou podobnou kombinaci variant většího množství různých genů zapojených do regulace růstu, které každá jednotlivě nemají výrazný efekt na fenotyp, ale jejich kombinace vede k vysoké postavě.

V poslední době se začínají objevovat práce, které dokládají, že heterozygotní mutace v jednotlivých genech ovlivňujících růstovou ploténku nebo různé regulační kaskády mohou v případě AD dědičnosti samy o sobě vést k FVV (jedná se o monogenně podmíněné stavy). V některých případech je monogenně vysoký vzrůst způsoben mutacemi ve stejných genech, které v případě opačného efektu způsobují vzrůst malý. Příkladem může být inaktivační heterozygotní mutace v genu *FGFR3* (receptor 3 pro fibroblastový růstový faktor), jehož aktivační mutace vedou k malému vzrůstu.⁽¹¹⁾ Podobně může vysoký vzrůst způsobit nadměrná exprese natriuretického peptidu typu C (CNP), důležitého parakrinního regulátoru růstové ploténky, resp. aktivační mutace pro jeho receptor NPR2. Inaktivační mutace v tomto genu naopak vedou k malé postavě.⁽⁴⁾ Dalším příkladem je deficit genu *SHOX*, vedoucí k malému vzrůstu, naopak nadměrný počet jeho kopií vede k vysoké postavě, jako je tomu i u Klinefelterova nebo triple X syndromu⁽³⁾ nebo u geneticky prokázaných stavů duplikace oblastí obsahujících gen *SHOX*.

Konstituční urychlení růstu

Konstituční urychlení růstu je diagnóza, kterou dostává jinak zdravé rychle rostoucí dítě v případě, že je běžně dostupnými metodami vyloučena známá příčina vysokého vzrůstu. Dle literatury se jedná o druhou nejčastější příčinu vysokého vzrůstu.⁽³⁾ Při narození mívají děti normální porodní délku a váhu, ale růstová rychlost se postupně začne zvyšovat. Již během 2.–4. roku se děti dostávají na vysoká percentilová pásma růstového grafu. Růstová rychlost ale dále nestoupá a děti rostou na stejném percentilu po celé růstové období. Kostní věk může být urychlen.^(1,15) Na rozdíl od dětí s familiárně vysokým vzrůstem tyto děti často významně překračují rodičovskou predikci. U některých se následně vyvine časná puberta, což jejich finální výšku znormalizuje. Nicméně některé děti svoje rodiče přerostou, aniž by byla zřejmá příčina. Současné generace dětí totiž svoje rodiče již většinou nepřerůstají, protože sekulární trend se v posledních desetiletích významně zpomalil a průměrná výška dospělých se za poslední desetiletí mění již jen minimálně. Nabízí se otázka, zda by podrobnější molekulární genetické vyšetření dokázalo odhalit změnu, která za nápadně vysokým vzrůstem těchto dětí stojí. V publikované studii Pagani et al. byla prokázána korelace mezi vysokým vzrůstem a zvýšenou expresí receptoru pro GH, který může být považován za jednu z příčin vzniku konstitučního urychlení růstu.⁽²²⁾

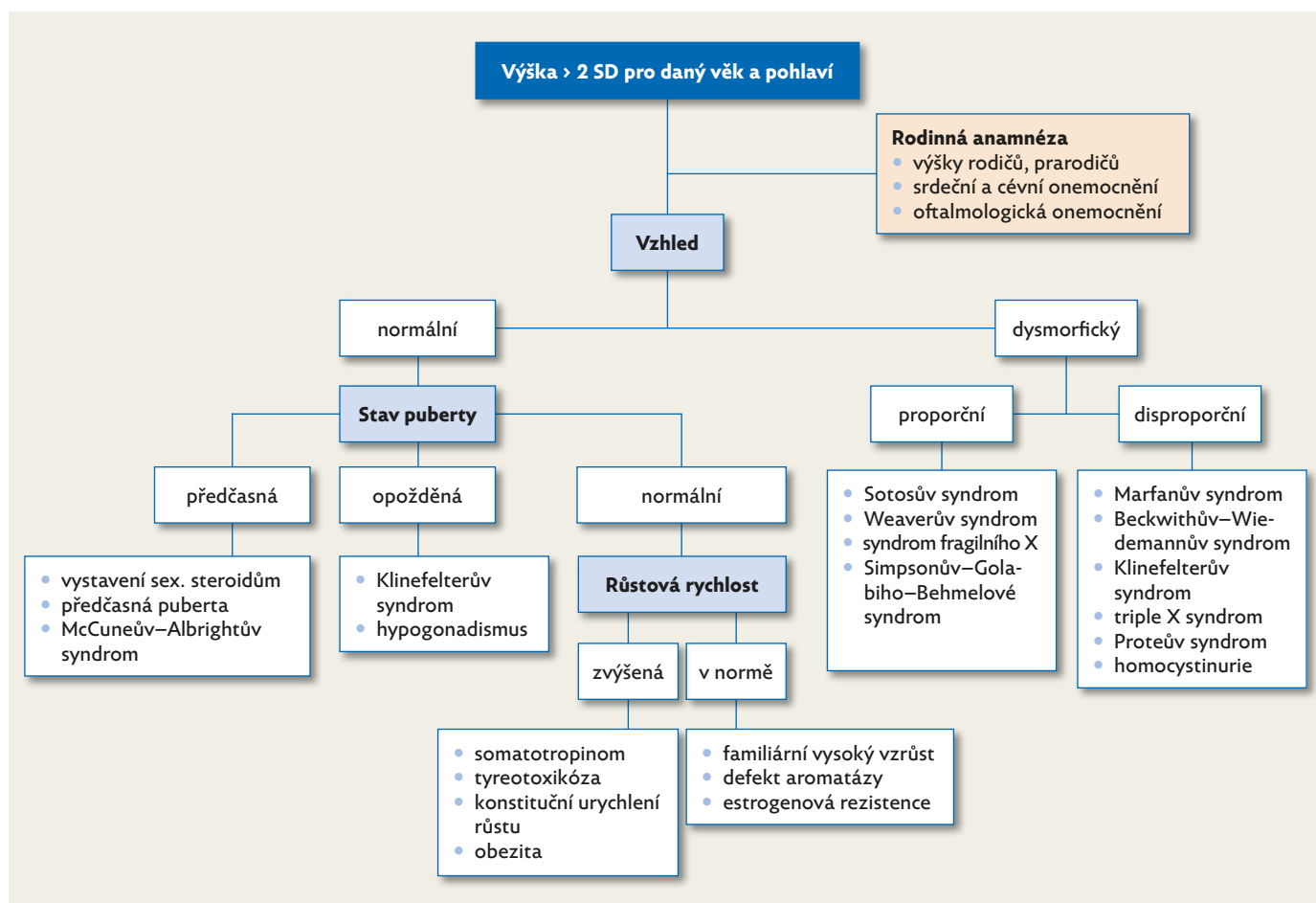
VZÁCNÉ PŘÍČINY VYSOKÉHO VZRŮSTU

Velmi vzácně se může vysoký vzrůst objevit u dítěte s neurofibromatózou 1. typu (NF1), AD onemocněním s multisystémovými projevy, u kterého dojde k rozvoji gliomu hypotalamu. Etiologie vysokého vzrůstu není v tomto případě úplně objasněna, protože naprostá většina pacientů s NF1 má naopak menší vzrůst nebo nižší dospělou výšku, často způsobenou časnou pubertou s malým růstovým výšvihem.⁽²³⁾ Další vzácnou příčinou vysokého vzrůstu je familiární glukokortikoidová rezistence. Jedná se o AR poruchu, která vede k rezistenci k ACTH v nadledvinách způsobující izolovaný deficit kortizolu s vysokými hladinami ACTH. Mechanismus vzniku vysokého vzrůstu na základě zvýšené sekrece ACTH není zatím přesně objasněn.^(24,25)

SOUČASNÉ DIAGNOSTICKÉ ALGORITMY

Pacienti s vysokým vzrůstem přicházejí k odbornému vyšetření obecně méně často než pacienti s malým vzrůstem, protože vysoká výška se považuje ve společnosti spíše za benefit. Nicméně především dívky mohou vysokou výšku vnímat jako nežádoucí. Vyšetřování příčin vysokého vzrůstu je ale důležité u obou pohlaví. Ačkoli zjištění příčiny nemusí vést k zajištění léčby, je i přesto důležité k vyloučení příčin vyžadujících intervenci.⁽¹⁵⁾

Každé dítě s růstem nad 97. percentilem by mělo být vyšetřeno erudovaným dětským endokrinologem. Jak bylo popsáno výše, ani děti z rodin s FVV by neměly být vyloučeny z vyšetřovacího programu. Zvláště pozdě diagnostikované



Obr. 5: Diagnostický algoritmus u dítěte s vysokým vzrůstem v ambulanci dětského endokrinologa – upraveno dle⁽¹⁶⁾

pituitární adenomy u FIPA jsou smutným příkladem zbytečně odloženého vyšetření u vysokých dětí vysokých rodičů.

Diagnostický algoritmus nyní zahrnuje tyto kroky:

- 1) Celkové zhodnocení růstu dítěte v percentilovém grafu, posouzení růstové rychlosti a proporcionality růstu.
- 2) Posouzení vývoje puberty a kostního věku.
- 3) Stanovení hladiny pohlavních hormonů a hormonů štítné žlázy.
- 4) Stanovení hladiny nativního GH a IGF-1, případně supresního orálního glukózového tolerančního testu při podezření na nadprodukcí GH.
- 5) Vyšetření karyotypu i bez klinického podezření na syndromy spojené s abnormálním počtem chromozomů.
- 6) U pacientů se známkami mentální retardace, autismu, příp. s vrozenými vývojovými vadami je vhodné provedení molekulárně genetického vyšetření dle indikace klinického genetika (např. geny *FMR1* a *NSD1*).
- 7) U pacientů s marfanoidním habitem vyšetření genu *FBN1*, oftalmologické a kardiologické vyšetření a stanovení hladin homocysteinu.
- 8) Další vyšetření – např. zobrazení CNS dle předchozích výsledků.

- 9) Výzkumně mohou být využity některé z moderních molekulárně genetických vyšetření k podrobnějšímu stanovení genetické příčiny VV.

Diagnostické schéma je znázorněno na obr. 5.

ZÁVĚR

Vysoký vzrůst je společensky přijatelnější než malý vzrůst, a je proto méně často důvodem k odbornému vyšetření. Příčiny nesyndromického vysokého vzrůstu jsou různé, některé mohou být spojeny s potenciálními riziky pro další vývoj a život dítěte. Úkolem dětského endokrinologa je tato onemocnění včas odhalit a adekvátně je řešit. Výzkum regulace dětského růstu a jeho patologií v posledních letech významně postoupil a umožňuje nám lépe pochopit nejen příčiny, ale i důsledky změn, které k nadměrnému vzrůstu vedou. Díky novým diagnostickým metodám za pomoci např. metod sekvenování nové generace máme možnost odhalit některé genetické příčiny vysokého vzrůstu a popsat detailně i jemné změny fenotypu a další rizika, která se s vysokým vzrůstem vážou. |

LITERATURA

1. **Meazza C, Gertosio C, Giaccherio R, et al.** Tall stature: a difficult diagnosis? *Ital J Pediatr* 2017;43(1):66.
2. **Albuquerque E, Scalco RC, Jorge A.** Management of endocrine disease: Diagnostic and therapeutic approach of tall stature. *Eur J Endocrinol* 2017; 176(6): 339–353.
3. **Leung AKC, Leung AAC, Hon KL.** Tall stature in children. *Adv Pediatr* 2019; 66: 161–176.
4. **Wei C, Gregory JW.** Physiology of normal growth. *Paediatrics Child Health* 2009; 19(5): 236–240.
5. **Baron J, Säwendahl L, De Luca F, et al.** Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11(12): 735–746.
6. **Lazarus JE, Hegde A, Andrade AC, et al.** Fibroblast growth factor expression in the postnatal growth plate. *Bone* 2007; 40(3): 577–586.
7. **Liu Z, Lavine KJ, Hung IH, Ornitz DM.** FGF18 is required for early chondrocyte proliferation, hypertrophy and vascular invasion of the growth plate. *Dev Biol* 2007; 302(1): 80–91.
8. **Mancilla EE, De Luca F, Uyeda JA, et al.** Effects of fibroblast growth factor-2 on longitudinal bone growth. *Endocrinology* 1998; 139(6): 2900–2904.
9. **Hung IH, Yu K, Lavine KJ, Ornitz DM.** FGF9 regulates early hypertrophic chondrocyte differentiation and skeletal vascularization in the developing stylopod. *Development Biol* 2007; 307(2): 300–313.
10. **Nilsson O, Parker EA, Hegde A, et al.** Gradients in bone morphogenetic protein-related gene expression across the growth plate. *J Endocrinol* 2007; 193(1): 75–84.
11. **De Luca F, Barnes KM, Uyeda JA, et al.** Regulation of growth plate chondrogenesis by bone morphogenetic protein-2. *Endocrinology* 2001; 142(1): 430–436.
12. **Hannema SE, van Duyvenvoorde HA, Premsler T, et al.** An activating mutation in the kinase homology domain of the natriuretic peptide receptor-2 causes extremely tall stature without skeletal deformities. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12): 1988–1998.
13. **Miura K, Kim OH, Lee HR, et al.** Overgrowth syndrome associated with a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 (NPR2) gene. *Am J Med Genet A* 2014; 164 A (1): 156–163.
14. **Chan Y, Holmen OL, Dauber A, et al.** Common variants show predicted polygenic effects on height in the tails of the distribution, except in extremely short individuals. *PLoS Genet* 2011; 7(12): e1002439.
15. **Plachy L, Dusatkova P, Maratova K, et al.** Familial short stature—a novel phenotype of growth plate collagenopathies. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2021; 106(6): 1742–1749.
16. **Corredor B, Dattani M, Gertosio C, Bozzola M.** Tall stature: a challenge for clinicians. *Curr Pediatr Rev* 2019; 15(1): 10–21.
17. **Vasilev V, Daly AF, Trivellin G, et al.** Hereditary endocrine tumours: current state-of-the-art and research opportunities: The role of AIP and GPR101 in familial isolated pituitary adenomas (FIPA). *Endocr Rel Cancer* 2020; 27(8): T77–T86.
18. **Beckers A, Petrossians P, Hanson J, Daly AF.** The causes and consequences of pituitary gigantism. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(12): 705–720.
19. **Cannavo S, Ragonese M, Puglisi S, et al.** Acromegaly is more severe in patients with AHR or AIP gene variants living in highly polluted areas. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(4): 1872–1879.
20. **Daly AF, Lysy PA, Desfilles C, et al.** GHRH excess and blockade in X-LAG syndrome. *Endocr Rel Cancer* 2016; 23(3): 161–170.
21. **Beckers A, Lodish MB, Trivellin G, et al.** X-linked acro-gigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses. *Endocr Rel Cancer* 2015; 22(3): 353–367.
22. **Pagani S, Radetti G, Meazza C, Bozzola M.** Analysis of growth hormone receptor gene expression in tall and short stature children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30(4): 427–430.
23. **Carmi D, Shohat M, Metzker A, Dickerman Z.** Growth, puberty, and endocrine functions in patients with sporadic or familial neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *Pediatrics* 1999; 103(6): 1257–1262.
24. **Meimaridou E, Hughes CR, Kowalczyk J, et al.** Familial glucocorticoid deficiency: New genes and mechanisms. *Mol Cell Endocrinol.* 2013; 371(1–2): 195–200.
25. **Savage MO, Lebrethon MC, Blair JC, et al.** Growth abnormalities associated with adrenal disorders and their management. *Horm Res* 2001; 56 Suppl 1: 19–23.

SOUBORNÝ REFERÁT

Endokrinní příčiny obezity v dětství a adolescenci

Endocrine causes of obesity in childhood and adolescence

Renata Pomahačová, Petra Paterová, Eva Nykodýmová, Eva Sládková, Eva Skalická, Josef Sýkora

Dětská klinika, Lékařská fakulta
a Fakultní nemocnice v Plzni,
Univerzita Karlova v Praze

SOUHRN

Pomahačová R, Paterová P, Nykodýmová E, Sládková E, Skalická E, Sýkora J. Endokrinní příčiny obezity v dětství a adolescenci

Nejčastějším typem dětské obezity, která se vyvíjí v důsledku kombinace genetických a environmentálních faktorů, je obezita prostá. Příčinou sekundární obezity mohou být, vedle vzácných genetických forem obezity a vlivu některých léků, endokrinní choroby, mezi které patří hypotyreóza, Cushingův syndrom, deficit růstového hormonu, hypogonadismus, pseudohypoparatyreóza typu 1a, inzulinom, hypotalamická obezita a syndrom polycystických ovarií. Časně odhalení endokrinní příčiny obezity vede ke snížení morbidity a v některých případech i mortality těchto dětí. Úkolem lékaře je tyto stavy mezi ostatními obézními dětmi rozpoznat a řešit. Při vyšetření příčiny obezity je, vedle rodinné a osobní anamnézy, důležité klinické a laboratorní vyšetření, zhodnocení růstové křivky a křivky BMI (body mass index). Popisujeme patofyziologické mechanismy odpovědné za rozvoj obezity u jednotlivých endokrinopatií, typické klinické a laboratorní nálezy, patologické růstové křivky a křivky vývoje BMI vedoucí k jejich diagnóze.

Klíčová slova: sekundární obezita, hypotyreóza, Cushingův syndrom, deficit růstového hormonu, hypogonadismus, pseudohypoparatyreóza typu 1a, inzulinom, hypotalamická obezita, syndrom polycystických ovarií

SUMMARY

Pomahačová R, Paterová P, Nykodýmová E, Sládková E, Skalická E, Sýkora J. Endocrine causes of obesity in childhood and adolescence

The most common type of childhood obesity is simple obesity which develops as a result of a combination of certain genetic and environmental factors. Secondary obesity is caused by rare genetic forms of obesity, by certain drugs and by the following endocrine diseases: hypothyroidism, Cushing's syndrome, growth hormone deficiency, hypogonadism, pseudohypoparathyroidism type 1a, insulinoma, hypothalamic obesity and polycystic ovary syndrome. Early detection of the endocrine cause of obesity leads to a reduction in morbidity and, in some cases, mortality in these children. Doctors must diagnose secondary obesity, distinguish it from simple obesity, and treat it accordingly. When examining causes of obesity, not only personal medical history, but also the family medical history is necessary; clinical examination and the evaluation of the child's growth curve and BMI (body mass index) are crucial. This text describes pathophysiological mechanisms resulting in endocrinopathy-related obesity, as well as typical clinical and laboratory findings, pathological growth and BMI curves confirming a specific endocrinopathy.

Key words: secondary obesity, hypothyroidism, growth hormone deficiency, Cushing's syndrome, hypogonadism, pseudohypoparathyroidism type 1a, insulinoma, hypothalamic obesity, polycystic ovary syndrome

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Renata Pomahačová, Ph.D.
Dětská klinika FN a LF UK Plzeň
Alej Svobody 80
323 00 Plzeň
pomahacova@fnplzen.cz

ÚVOD

Obezita je definována zmnožením tukové tkáně v organismu. Celosvětová epidemie dětské obezity je způsobena obezitogenním zevním prostředím. S nárůstem dětské obezity současně stoupá prevalence metabolických komplikací, které zahrnují dyslipidemii, jaterní steatózu, hypertenzi a diabetes mellitus 2. typu. Obezita v dětství a adolescenci je rizikovým faktorem pro vývoj obezity a kardiovaskulárních chorob v dospělém věku.^(1–3)

K zajištění přiměřené tělesné hmotnosti je nutná rovnováha mezi příjmem a výdejem energie. Příjem energie je dán dostupností stravy a individuálním jídelním chováním. Na výdeji energie se podílí aktivní tělesný pohyb a bazální termogeneze. K vývoji nadváhy a obezity tedy dochází při pozitivní energetické bilanci, kdy energetický příjem převáží nad energetickým výdejem.^(1,3,4)

Nejčastějším typem dětské obezity je obezita prostá, kde vedle genetických faktorů hraje roli narušené jídelní chování a nedostatek tělesného pohybu. Příčinou sekundární obezity mohou být, vedle vzácných genetických forem a vlivu některých léků, endokrinní choroby, mezi které patří hypotyreóza, Cushingův syndrom (CS), deficit růstového hormonu (RH), hypogonadismus, pseudohypoparatyreóza typu Ia (PHP Ia), inzulinom, hypotalamická obezita a syndrom polycystických ovarií.^(1,4–6)

Popisujeme patofyziologické mechanismy odpovědné za rozvoj obezity u jednotlivých endokrinopatií, typické klinické a laboratorní nálezy, patologické růstové křivky a křivky BMI (body mass index) vedoucí k jejich diagnóze.

HYPOTYREÓZA

Nejčastější příčinou získané primární hypotyreózy je chronická lymfocytární tyreoiditida (CLT). K vývoji nadváhy a obezity vede těžká a dlouhotrvající nekompenzovaná primární hypofunkce štítné žlázy, kdy vedle typicky vysoce elevované hladiny TSH (tyreotropní hormon) je již snižena hladina fT4 (volný thyroxin).^(1,2,4,6,7)

Z patofyziologického hlediska se na vývoji obezity podílí snížený bazální metabolismus s poklesem energetického výdeje a myxedém s ukládáním mukopolysacharidů v podkoží a retencí vody.^(2,4–6)

Mezi klinické symptomy těžké hypotyreózy patří, kromě myxedému, progredující BMI a naopak zpomalování až zástava růstu, únava, zpomalené psychomotorické tempo, opožděná puberta, nepravidelný menstruační cyklus, zimomřivost, padání vlasů, obstipace a kardiální symptomatologie s bradykardií, hypotenzí a perikardiálním výpotkem.^(1,2,7)

S těžkými klinickými symptomy hypotyreózy přichází především děti s atrofickými formami CLT s nehmotnou strumou, což vede většinou k pozdní diagnóze onemocnění.⁽⁷⁾

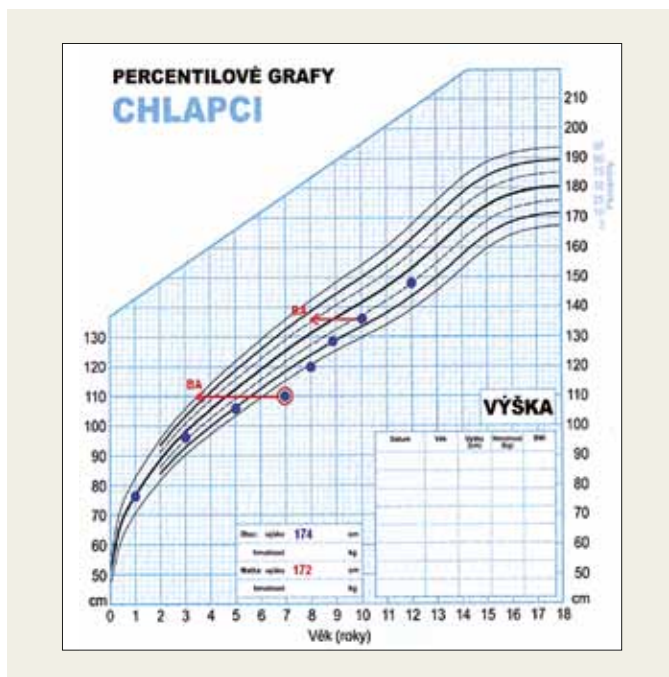
Fotodokumentace demonstrovuje fenotyp 7letého pacienta s těžkou primární nekompenzovanou hypotyreózou při atrofické formě CLT před léčbou a při léčbě levothyroxinem (obr. 1 a 2). Růstová křivka ukazuje zpomalování růstu od 5 let věku a urychlení růstu při léčbě (obr. 3).



Obr. 1: Facies s myxedémem u 7letého pacienta s těžkou nekompenzovanou primární hypotyreózou při atrofické formě chronické lymfocytární tyreoiditidy (foto archiv autorů)



Obr. 2: Normalizace fenotypu s ústupem myxedému při léčbě levothyroxinem u 7letého pacienta s těžkou primární hypotyreózou při chronické lymfocytární tyreoiditidě (foto archiv autorů)



Obr. 3: Růstová křivka s růstovou retardací u 7letého pacienta s těžkou primární hypotyreózou při chronické lymfocytární tyreoiditidě. Od 5 let věku je patrný přechod z 25. pod 3. percentil. Při léčbě levothyroxinem vidíme růstovou akceleraci. (foto archiv autorů)

CUSHINGŮV SYNDROM

Převažující příčinou Cushingova syndromu u dětí nad 5 let věku je ACTH (adrenokortikotropní hormon) produkující mikroadenom hypofýzy (Cushingova nemoc), s hlavním výskytem v pubertě a adolescenci.^(8–10)

Z patofyziologického hlediska je příčinou hmotnostních přírůstků endogenní hyperkortizolismus, který vede ke zvýšené lipogenezi nejen v oblasti obličeje, ale také v oblasti centrální (abdominální) tkáně a k hyperfagii.^(1,2,4–6)

Mezi klinické symptomy CS v dětském věku patří progredující BMI, zpomalování růstu, patologická nadprodukce adrenálních androgenů s vývojem předčasné izosexuální pseudopuberty u chlapců, předčasné heterosexuální pseudopuberty nebo hirsutismu u dívek a opožděná nebo nepostupující pravá puberta. Dalšími symptomy jsou měsícovitý obličej, purpurové strie, hematomy, atrofie svalů, arteriální hypertenze s hypokalemií, porucha v sacharidovém

metabolismu, osteoporóza a vzácně psychické změny s depresi a poruchou spánku.^(2,7,8,10,11)

Pro diagnózu CS svědčí narušený diurnální rytmus sekrece kortizolu s chyběním fyziologického poklesu noční hladiny kortizolu v séru, vysoký odpad kortizolu močí za 24 hodin a chybění adekvátní supresibility v hladině kortizolu po podání dexamethasonu. Zvýšená nebo normální hladina ACTH ukazuje na centrální etiologii CS a suprimovaná hladina ACTH na příčinu v nadledvině.^(2,8,11)

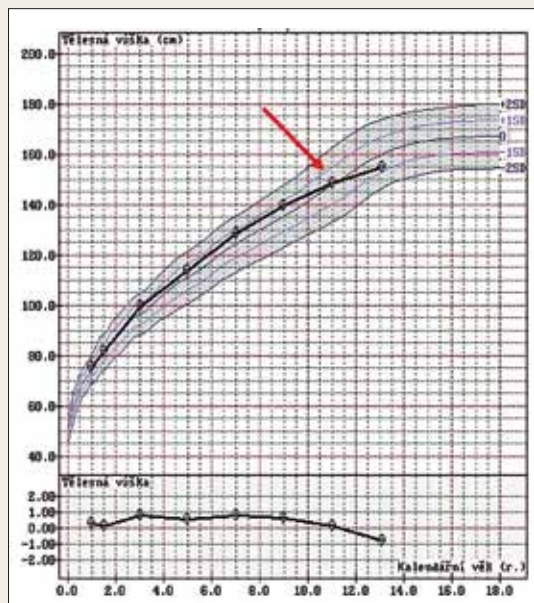
V praxi se můžeme setkat s plně vyjádřeným klinickým obrazem CS a s neúplným obrazem CS v iniciální fázi onemocnění. Fotodokumentace (obr. 4) demonstruje 11letého pacienta s typickým obrazem CS včetně obezity, purpurových strií, měsícovitého obličeje, izosexuální pseudopuberty s pokročilým sexuální ochlupením, nárůstem penisu, ale s prepubertálními testes. Růstová křivka ukazovala zpomalování růstu a současně progredující BMI od 9 let věku. Indikací k vyšetření u pacienta byla progredující obezita. Fotodokumentace (obr. 5) naopak ukazuje neúplný obraz CS u 13leté dívky. Prvotní indikací k vyšetření byla svalová slabost, deprese, porucha spánku a těžká arteriální hypertenze s hypokalemií. V době stanovení diagnózy v klinickém obraze dominoval měsícovitý obličej, hirsutismus, zvýšená tvorba hematomů a opožděná puberta. Strie se začaly postupně tvořit na dolních končetinách a abdominálně docházelo ke zvýšené lipogenezi. Růstová křivka ukazuje zpomalování růstu od 11 let věku (obr. 6).



Obr. 4: 11letý pacient s plně rozvinutým obrazem Cushingova syndromu včetně obezity, purpurových strií, měsícovitého obličeje, izosexuální pseudopuberty a poruchy růstu (foto archiv autorů)



Obr. 5: 13letá pacientka v iniciální fázi onemocnění s neúplným obrazem Cushingova syndromu. Dominoval měsícovitý obličej, zvýšená tvorba hematomů, opožděná puberta a porucha růstu. (foto archiv autorů)



Obr. 6: Patologická růstová křivka se zpomalením růstu 2 roky před stanovením diagnózy Cushingova syndromu u 13leté pacientky s iniciálními symptomy onemocnění (foto archiv autorů)

DEFICIT RŮSTOVÉHO HORMONU

Deficit růstového hormonu je vrozený nebo získaný a může být izolovaný nebo kombinovaný s deficitem dalších hypofyzárních hormonů. Příčinou vrozeného deficitu RH je porucha morfogeneze hypofýzy (např. septooptická dysplazie) nebo porucha diferenciacie hypofýzy, nejčastěji při defektu genu *PROPI*. Příčinou získaného deficitu RH jsou nádory střední čáry mozku, radioterapie, trauma nebo zánět.^(1,7)

RH hraje významnou roli v regulaci energetického výdeje, tělesného složení, kostní denzity a tukového metabolismu. RH stimuluje lipolýzu a proteosyntézu. Deficit RH proto vede ke změně v tělesném složení s úbytkem svalové hmoty a nadbytkem tukové tkáně v oblasti trupu, takže tyto děti vypadají jako obézní, ale jejich BMI může být v normě. Neléčený deficit RH provází zvýšené kardiovaskulární riziko, proto dnes u těžkého deficitu pokračujeme v léčbě redukovanou dávkou RH po ukončení růstu.^(1,2,4–6)

Fotodokumentace ukazuje typickou změnu v tělesném složení s nadbytkem tukové tkáně v oblasti trupu a s úbytkem svalové hmoty u 15letého pacienta s panhypopituitarismem při cystě z Rathkeho výchlípky (obr. 7). Ke změně v tělesném složení vedl těžký deficit růstového hormonu a současně centrální hypogonadismus.



Obr. 7: 15letý pacient s panhypopituitarismem při cystě z Rathkeho výchlípky. Typická změna v tělesném složení s nadbytkem tukové tkáně adominálně a s úbytkem svalové hmoty v důsledku těžkého deficitu růstového hormonu a pohlavních hormonů při hypogonadismu. (foto archiv autorů)



Obr. 8: Pacientka s pseudohypoparatyreózou typu Ia. Typický fenotyp s obezitou a kulatým obličejem (foto archiv autorů)

HYPOGONADISMUS

Pohlavní hormony podporují mobilizaci viscerálního tuku, ovlivňují proteosyntézu a kostní denzitu. Jejich deficit vede ke změně v tělesném složení s úbytkem svalové hmoty a rozvojem viscerální obezity s rizikem vývoje metabolického syndromu a s tím souvisejícím kardiovaskulárním rizikem.⁽⁴⁾

PSEUDOHYPOPARATYREÓZA TYPU IA

PHP Ia je způsobena inaktivační mutací v genu *GNAS1* kódujícím α -podjednotku G-proteinu, který zprostředkovává přenos hormonálního signálu v buňce. Pacienti mají rezistenci vůči parathormonu (PTH), což se laboratorně projeví hypokalcemií, hyperfosfatemii při paradoxně vysoké hladině PTH a rezistenci k TSH, která vede k primární hypotyreóze většinou s mírnou elevací TSH do 10 mIU/l a nižší hladinou fT4. Mohou mít rezistenci k dalším hormonům působícím přes G-protein.^(1,4,6,7)

Z patofyziologického hlediska je příčinou časného vývoje obezity od kojeneckého věku porucha na úrovni melanokortinového receptoru 4. typu (MCR4) anorexigenní osy, kdy je v důsledku poruchy funkce α -podjednotky G-proteinu narušena fyziologická postreceptorová signalizace. Fyziologická aktivace MCR4 vede ke sníženému příjmu potravy a ke zvýšenému energetickému výdeji, takže pacienti s PHP Ia mají snížený bazální metabolismus a trpí hyperfagií.⁽¹²⁾

Somatické odchylky u PHP Ia, které se nazývají Albrightova hereditární osteodystrofie (AHO), zahrnují kromě obezity malou postavu, kulatý obličej, kožní a podkožní kalcifikace, zkrácené především IV. metakarpy a metatarzy, může být přítomen mentální defekt a katarakta.^(1,4,6,7,12)



Obr. 9: Kalcifikace v oblasti paty u pacienta s pseudohypoparatyreózou typu Ia (foto archiv autorů)



Obr. 10: Zkrácené IV. metatarzy u pacientky s pseudohypoparatyreózou typu Ia (foto archiv autorů)

Fotodokumentace demonstruje typický fenotyp s obezitou a kulatým obličejem u pacientky s molekulárně geneticky potvrzenou PHP Ia (obr. 8). Kalcifikace v oblasti paty a zkrácené IV. metatarzy u pacientů jsou dalšími příznaky PHP Ia (obr. 9 a 10). U pacientky vedl k diagnóze časný vývoj obezity od kojeneckého věku, primární hypotyreóza nejasné etiologie a drobné kalcifikace v oblasti stehna a paty verifikované ve 3 letech věku. Laboratorní vývoj rezistence k PTH s hypokalcemií, hyperfosfatemii a elevací PTH byl zachycen ve 3 letech věku. Matka dítěte trpí pseudopseudohypoparathyreózou s klinickými známkami AHO, ale bez přítomnosti hormonální rezistence.

HYPOTALAMICKÁ OBEZITA

K hypotalamické obezitě vedou organické léze v oblasti III. mozkové komory s poškozením ventromediálního hypotalamu, kde je uloženo centrum sytosti, což vede k hyperfagii. Příčinou může být tumor nebo operační výkon v oblasti hypotalamu, radioterapie, zánět, vrozené vývojové anomálie nebo trauma.^(1,2,4,5) Pacienti s hypotalamickou obezitou mají často další endokrinopatie, jako je deficit růstového hormonu, předčasná nebo opožděná puberta a centrální diabetes insipidus.⁽²⁾ Hypotalamická obezita se vyvíjí přibližně u 50 % dětí po operaci kraniofaryngeomu.^(2,13,14)

INZULINOM

Inzulinom (nezidiom) je ve většině případů benigní adenom vycházející z β -buněk Langerhansových ostrůvků produkujících inzulin. Klasickým projevem jsou ranní lačné hypoglykemie v důsledku nekontrolované nadprodukce inzulinu. Dominují neuroglykopenické symptomy (bolesti hlavy, diplopie, zhoršené vidění, změny chování, porucha řeči a porucha vědomí s křečemi). Méně často mají pacienti projevy aktivace sympatoadrenálního systému (pocení, palpitace, tachykardie). Typický je ústup potíží po požití sacharidu. Těžká hypoglykemie může mít fatální následky.^(1,4,7)

Dlouhotrvající hyperinzulinismus vede k hmotnostním přírůstkům vlivem zvýšeného energetického příjmu při opakovaných hypoglykemiích a současně zvýšené lipogeneze při nadprodukci inzulinu.^(4,5)

SYNDROM POLYCYSTICKÝCH OVARIÍ

Syndrom polycystických ovarií (PCOS) je definován jako zvýšená hladina androgenů v kombinaci s nepravidelným menstruačním cyklem ve smyslu oligomenorey nebo sekundární amenorey. Diagnózu podporuje nález typické morfologie polycystických vaječníků. Mezi klinické známky hyperandrogenního stavu patří hirsutismus, akné nebo alopecie. Obezita s rozvojem metabolického syndromu je přítomna u 60 % pacientů s PCOS.⁽⁶⁾

DISKUSE

Endokrinopatie tvoří mezi dětmi s nadváhou a obezitou minoritní skupinu, ale důsledkem jejich pozdní diagnózy může být vysoká morbidita a v některých případech mortalita je-dince.^(1,2,4,5–7)

Při vyšetření dítěte s vývojem nadváhy a obezity je důležité, kromě anamnézy a klinického vyšetření, zhodnocení růstové křivky a křivky vývoje BMI. Zpomalení růstu a naopak stoupající BMI je typické pro těžkou nekompenzovanou primární hypotyreózu, Cushingův syndrom a deficit růstového hormonu. Klinické vyšetření již může vést k podezření na endokrinopatii (např. cushingoidní habitus; myxedém nebo struma u hypotyreózy; kožní a podkožní kalcifikace, zkrácené IV. metakarp a metatarzy u PHP Ia).^(1,2,4,6,7)

Upozorňujeme na atrofické formy CLT, kdy struma není hmatná a tyto děti proto většinou přichází již s těžkými symptomy hypotyreózy včetně poruchy růstu (obr. 1 a 3). Po normalizaci hormonálních hladin dochází k růstové akceleraci, ale v peripubertálním období často vidíme současně rychlý nástup puberty s možným dopadem na nižší finální výšku dítěte.

Obezita u dětí s CS nemusí mít typicky abdominální charakter, ale může být generalizovaná (obr. 4). V dětství a adolescenci můžeme pacienty zachytit ve fázi plně rozvinutého obrazu CS nebo v iniciální fázi onemocnění s neúplně vyjádřeným klinickým obrazem. Zpomalení růstu a vývoj měsícovitého obličeje jsou prvními příznaky endogenního hyperkortizolismu (obr. 5 a 6). Podle našeho pozorování předchází vývoji měsícovitého obličeje zpomalení růstu, proto u dětí s růstovou retardací nejasné etiologie je třeba v diferenciální diagnóze zvažovat vývoj endogenního hyperkortizolismu. V diagnóze CS může pomoci fotodokumentace dítěte potvrzující vývoj cushingoidního habitu v časovém období.⁽¹⁵⁾

Léčba RH vede k normalizaci tělesného složení s nárůstem svalové hmoty a svalové síly, proto u malých dětí s vrozeným deficitem RH vidíme současně posun v jejich psychomotorickém vývoji. U těžkého deficitu RH pokračujeme v léčbě po ukončení růstu z metabolické indikace.

U dítěte s časným vývojem obezity v kojeneckém věku je v diferenciální diagnóze třeba myslet na PHP Ia a pátrat po příznacích AHO a primární hypotyreóze (obr. 8, 9 a 10). Primární hypotyreóza bývá u PHP Ia většinou mírná s TSH do 10 mIU/l, ale z praxe upozorňujeme na možnost i významné elevace TSH. Časné stanovení diagnózy PHP Ia umožňuje také podchytit vývoj hypokalcemie, a zabránit tak život ohrožujícím hypokalcemickým křečím.

Anamnéza tumoru, operace, vývojové anomálie nebo radioterapie v oblasti hypotalamu je naopak suspektní z hypotalamické obezity.^(1,2,4,5) Z praxe víme, že tento typ obezity lze obtížně ovlivnit. U dítěte s náhle vzniklou hyperfagií bychom měli na možnost hypotalamické obezity myslet a zvážit provedení magnetické rezonance mozku. Nezapomínejme, že malé nádory se mohou časně projevit pouze endokrinní poruchou bez nitrolební hypertenze.

ZÁVĚR

Pro prostou obezitu dítěte je typická pozitivní rodinná zátěž obezitou a zvýšené BMI většinou již od batolecího věku s postupnou progresí do obezity. Naopak náhle vzniklá a rychle progredující nadváha, obezita nebo změna v tělesném složení s úbytkem svalové a nadbytkem tukové tkáně může

signalizovat přítomnost endokrinopatie. Kromě anamnézy a klinického vyšetření by lékaře k podezření na endokrinní poruchu měla vést současně přítomná růstová retardace, opožděná nebo předčasná puberta a předčasná pseudopuberta. Nezapomínejme na iniciační fáze onemocnění s chyběním plně rozvinutého obrazu endokrinopatie. |

LITERATURA

1. Lebl J, Al Taji E, Koloušková S, et al. Dětská endokrinologie a diabetologie. 1. vyd. Praha: Galén 2016.
2. Stipančić G, Požgaj Šepić M. Secondary causes of obesity in children and adolescents. *Central Eur J Paed* 2018; 14(1): 1–11.
3. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society Clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(3): 709–757.
4. Karam JG, McFarlane SI. Secondary causes of obesity. *Therapy* 2007; 4(5): 641–650.
5. Crocker MK, Yanovski JA. Pediatric obesity: etiology and treatment. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58(5): 1217–41.
6. Mason K, Page L, Balikcioglu PG. Screening for hormonal, monogenic, and syndromic disorders in obese infants and children. *Pediatr Ann* 2014; 43(9): e218–e224.
7. Pomahačová R., Kalvachová B. Dětská endokrinologie do kapsy. 3. vyd. Praha: Maxdorf 2021.
8. Stratakis CA. An update on Cushing syndrome in pediatrics. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018; 79(3): 125–131.
9. Storr HL, Alexandraki KI, Martin L, et al. Comparisons in the epidemiology, diagnostic features and cure rate by transsphenoidal surgery between paediatric and adult-onset Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(5): 667–74.
10. Savage MO, Storr HL, Chan LF, et al. Diagnosis and treatment of pediatric Cushing's disease. *Pituitary* 2007; 10(4): 365–71.
11. Savage MO, Storr HL. Pediatric Cushing's disease: Management Issues. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(2): 171–5.
12. Oliveira EM, Keogh JM, Talbot F, et al. Obesity-associated *GNAS* mutations and the melanocortin pathway. *N Engl J Med* 2021; 385(17): 1581–1592.
13. Bereket A, Kiess W, Lustig RH, et al. Hypothalamic obesity in children. *Obes Rev* 2012; 13(9): 780–98.
14. Müller HL, Bueb K, Bartels U, et al. Obesity after childhood craniopharyngioma: German multicenter study on preoperative risk factors and quality of life. *Klin Padiatr* 2001; 213(4): 244–9.
15. Pomahačová R. Cushingův syndrom v dětském věku. *Čes-slov Pediat* 2015; 70(3): 190–192.

SOUBORNÝ REFERÁT

Nesoulad rodu a pohlaví v dětství a adolescenci: současné názory a přístupy, situace v České republice

Children and adolescents with gender incongruence: current approaches and situation in the Czech Republic

Marta Šnajderová¹, Jiřina Zapletalová², Olga Magnová³, Hana Fifková^{4,5}, Petr Weiss^{6,7}, David Neumann⁸

¹Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a FN Motol, Praha

²Dětská klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a FN Olomouc

³Pediatrická klinika, FN Brno

⁴Sexuologická a psychologická poradna, Praha

⁵Dětská sekce Sexuologické společnosti ČLS JEP

⁶Sexuologický ústav, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

⁷Katedra psychologie Filozofické fakulty Univerzity Karlovy, Praha

⁸Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a FN Hradec Králové

SOUHRN

Šnajderová M, Zapletalová J, Magnová O, Fifková H, Weiss P, Neumann D. Nesoulad rodu a pohlaví v dětství a adolescenci: současné názory a přístupy, situace v České republice

Během posledních let došlo k výraznému nárůstu nových případů dětí a adolescentů s nesouladem rodu a pohlaví. Většina z nich je ve věku 15–17 let. Mnozí jedinci vyhledávají na doporučení sexuologa endokrinologickou péči. Příčina stoupajícího trendu není zcela jasná, liší se i některé postoje k navrženým postupům. Tento přehledový článek shrnuje současné přístupy a názory na péči o děti a adolescenty s nesouladem rodu a pohlaví, uvádí též současný stav v České republice.

Klíčová slova: nesoulad rodu a pohlaví, adolescence, současné názory, terapeutické přístupy

SUMMARY

Šnajderová M, Zapletalová J, Magnová O, Fifková H, Weiss P, Neumann D. Children and adolescents with gender incongruence, current approaches, situation in the Czech Republic

In recent years, there has been a significant increase in new cases of children and adolescents with gender incongruence. Most of them are aged 15–17. Many individuals seek endocrine care on the recommendation of a sexologist. The cause of the rising trend is not entirely clear, some attitudes to the proposed procedures also differ. This overview article summarizes current approaches and opinions on the care of children and adolescents with gender incongruence, and also presents the current situation in the Czech Republic.

Key words: gender incongruence, adolescence, current opinions, therapeutic approaches

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Marta Šnajderová, CSc.
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5-Motol
marta.snajderova@lfmotol.cuni.cz

ÚVOD

Počet jedinců s nesouladem mezi vrozeným (biologickým) pohlavím a prožívaným rodem v posledních letech významně stoupá. V zahraniční odborné literatuře se setkáváme s termíny genderová inkongruence, genderová dysforie, transgender, transsexualismus.

V České republice (ČR) nyní používáme označení *nesoulad rodu a pohlaví v dětství* nebo *nesoulad rodu a pohlaví v adolescenci a v dospělosti*, vyjadřující neshodu mezi

prožívaným rodem a vrozeným pohlavím. V některých případech může být nesoulad zjevný již u prepubertálních dětí.⁽¹⁾ Významně nyní převažují jedinci narození jako biologické ženy s normálním ženským pohlavním vývojem, ale s mužskou genderovou (pohlavní) identitou. V posledních padesáti letech se počet nových případů významně zvýšil. Metaanalytická studie uvádí prevalenci 4,6 : 100 000 jedinců, explozivní nárůst je patrný zejména v posledním desetiletí.

Objasnění příčin tohoto trendu je předmětem intenzivního zkoumání. Mění se přístup k osobám s poruchou rodové identity, zlepšuje se jejich sociální přijetí a „destigmatizace“, přibývají jedinci v péči sexuologa a endokrinologa.^(2,3)

Pokroky v diagnostice umožňují lépe porozumět příčinám a reagovat při doporučeních k léčbě. Byly přijaty mezinárodní doporučené postupy pro blokování probíhající puberty i pro navození a udržení pohlavního vývoje ve smyslu „prožívaného rodu“ pomocí hormonů opačného pohlaví.⁽⁴⁾

Zájem lékařské veřejnosti o problematiku nesouladu rodu a pohlaví roste. Výzvou k dalšímu intenzivnímu výzkumu jsou nedostatečné znalosti příčin a dlouhodobých léčebných dopadů v somatické i psychické oblasti, kde se názory některých autorů navzájem liší.^(3,5,6)

Děti a adolescenti vyžadují specifický přístup. Mimořádnou pozornost zasluhují také jedinci, kteří se v průběhu přeměny rozhodnou léčbu ukončit nebo tak učiní za několik let po úplném dokončení přeměny, případně svůj rod změnili opakovaně. Zvláštní skupinou jsou ti, kteří svou identitu specifikují mimo binární systém muž–žena (nebinární identita); tato problematika není předmětem tohoto sdělení.

SOUČASNÉ PŘÍSTUPY V DĚTSKÉM VĚKU A ADOLESCENCI

Diagnózu *nesouladu mezi vrozeným (biologickým) pohlavím a prožívaným rodem (genderem)* stanovuje a potvrzuje sexuolog ve spolupráci s dalšími odborníky (vývojovým psychologem, psychiatrem). Nezbytná je nejen erudice všech členů odborného týmu a znalost problematiky genderové dysforie a inkongruence, ale i znalost vývojové problematiky dětského věku a adolescence. „Nesoulad rodu a pohlaví“ jako stav nahrazuje v MKN-11, kapitola 17,⁽⁷⁾ původní diagnózu MKN-10 „porucha pohlavní identity“ F64.⁽⁸⁾

Péče o děti a dospívající s nesouladem mezi genetickým (vrozeným) rodem a pohlavím vyžaduje:

- vytvoření příznivých podmínek pro přijetí diagnózy v rodině a v sociálním prostředí (škola, přátelé), utváření prostoru pro vyjádření „já“ a uplatnění v nové roli u mladého jedince procházejícího přeměnou rodu (genderu).^(9–11) Léčba zahrnuje a zohledňuje i další aspekty – depresi, sebepoškozování, sebevražedné tendence, verbální a psychické reakce okolí a další.
- respektování spektra a proměnlivosti problematiky dospívajících s nesouladem rodu.⁽¹²⁾ Lékařská podpora a míra intervence se mohou lišit. Ne všichni jedinci touží po fenotypovém přechodu, hormonech nebo operacích. Péče o dospívající závisí na rodové identitě jedince, dosaženém pohlavním vývoji a specifických cílech a potřebách konkrétního jedince. Přístup je individuální.
- u lékařů méně erudovaných v problematice nesouladu pohlaví a rodu konzultovat pacienty se zkušenějšími kolegy.

OBLASTI MOŽNÉ INTERVENCE

Intervenční postupy jsou nefarmakologické (péče o duševní zdraví, změna fenotypu – sociální přechod) nebo farmakologické (hormonální terapie). Završením přeměny rodu jsou u většiny pacientů **výhradně v dospělosti** zákroky chirurgické.

Duševní zdraví

Preferují se přístupy takzvané „afirmativní“, jejichž cílem je přijmout diagnózu, odstranit předchozí sociální diskriminaci, dosáhnout přizpůsobení a odstranit další odlišnosti od jiných osob. Jiné přístupy se v současnosti považují za méně vhodné nebo zcela nevhodné. Zejména u dětí před pubertou se používá strategie „wait and watch“, vyčkávat a pozorovat vývoj názorů a projevů jedince v průběhu času. Stejný postup **bez hormonální léčby** se nyní doporučuje i u značně „rizikových“ jedinců s diagnózou v adolescenci. Ti tvoří novou kategorii označovanou jako ROGD (rapid onset gender dysphoria). Podrobněji se těmito jedinci zabýváme v dalším textu.

Nedoporučuje se takzvaná „redirekce“, což je snaha postupně odstranit genderově odlišné projevy a citění. Za nevhodnou se považuje takzvaná „reparativní terapie“ (také nazývaná konverzní terapie, používaná v 70. letech 20. století), údajně schopná „vyléčit“ transgenderovou identitu.^(13–15)

Změna fenotypu

O zástavu dosavadního pohlavního vývoje a získání tělesných znaků prožívaného rodu žádá většina adolescentů s poruchou rodové identity. **Zejména v této oblasti je prostor k úzké spolupráci sexuologa a dětského endokrinologa.**

Tato oblast má tři etapy, jimiž jsou:

- **Sociální přechod**

Představuje reverzibilní etapu, kdy dospívající jedinec žije částečně nebo úplně v preferované genderové roli. Jedná se o takzvaný *real life test*. To se odráží v oblečení, změně účesu, vystupování v prožívaném rodu, obvykle i přijetí nového jména, používání make-upu a úpravách oděvu zakrývajících projevy puberty (bandáž pro skrytí vývoje prsů, úprava polohy penisu a varlat tak, aby nebyly vidět, nošení epitéz k „simulaci“ částí těla), případně též používání pomůcek umožňujících močení ve stoje u transgender mužů (jedinců narozených jako biologické ženy). Pacient získává možnost pozorovat a hodnotit své představy a pocity, rodiče a poskytovatelé zdravotní péče sledují jeho reakce.⁽¹¹⁾ Studie prokázaly zmírnění deprese a úzkosti v porovnání s dětmi bez sociálního přechodu.^(16,17) Tato etapa je významná i z hlediska přijetí dítěte nebo dospívajícího v komunitě. Poskytovatelé zdravotní péče pomáhají vytvořit plán sociální transformace (informace rodině, přátelům, škole, spolužákům, sociálním kontaktům, dopad na vzdělání, jak reagovat na šikanu, jak se vyrovnávat se sociálními předsudky). Lékařská dokumentace je podkladem pro změnu jména, pohlaví (rodu) a dalších úředních dokumentů.

• **Hormonální intervence**

Hormonální léčba spočívá v **blokování puberty a následném přidání hormonů opačného pohlaví**. Jejím cílem je navodit somatickou přeměnu, ale efekt se projevuje též v oblasti psychické. Má negativní dopad na fertilitu (funkce gonád včetně vývoje gamet je potlačena, dopad je i v oblasti vývoje reprodukčních orgánů).

K **blokadě puberty** se u dětí a adolescentů s trvající dysforií doporučují analoga gonadoliberinu. Začátek léčby má být po 14. roce při manifestaci dysforie v dětství se zhoršením potíží s nástupem puberty. Sekulární trend je u některých dětí příčinou začátku puberty v mladším věku, hranice 14 let tedy neplatí absolutně. Podstatný a nezbytný je průkaz probíhající izosexuální puberty, nejméně stadium M2 (B2) pro vývoj prsů u dívek, u chlapců nejméně G2 (objem varlat alespoň 4 ml) podle Tannerovy stupnice.⁽¹⁸⁾ Blokování antiandrogeny, blokátory receptorů nebo jinými preparáty je u adolescentů s nesouladem rodu sice možné, ale nepovažuje se za vhodné.⁽⁴⁾ Pokud je blokáda analogem gonadoliberinu z nějakého důvodu ukončena, po odeznění suprese následuje pohlavní vývoj v původním biologickém směru (stav je tedy reverzibilní).

Hormony opačného pohlaví podle prožívaného rodu (estrogeny nebo androgeny) se k hormonální blokadě obvykle přidávají v 16 letech).⁽⁴⁾ Jsou možné i individuální výjimky. Délka blokády bez hormonů opačného pohlaví nemá být delší než 2–2,5 roku. Dávka hormonů se zvyšuje postupně, pomaleji u dětí s dlouhou anamnézou (od dětství), se začátkem blokády v časně fázi puberty. Postup pro léčebnou taktiku je obdobný jako při indukci puberty při hypogonadismu. Pokud je ale anamnéza krátká a k manifestaci rodového nesouladu došlo až v pozdní pubertě nebo po pubertě, hormony opačného pohlaví se přidávají po úvodních 3–6 měsících blokády analogem gonadoliberinu a navyšování je rychlejší. Dávka pro dospělé je v takových případech obvykle nastavena v průběhu 6–12 měsíců. Pokud byla v této fázi léčba ukončena (hormonální blokáda a hormony opačného pohlaví), vlastní produkce pohlavních steroidů se obnoví, ale určitý vliv předchozí léčby přetrvává (není zcela reverzibilní). Důvody k ukončení léčby mohou být různé (zdravotní, psychické, porušování léčebného režimu, pacient si přeje léčbu ukončit, léčba nepřináší žádoucí efekt, trvá nebo horší se sebepoškozování a sebevražedné chování, objevily se kontraindikace k léčbě a jiné).

Před zahájením léčby hormony opačného pohlaví musí u všech pacientů s krátkou i dlouhou anamnézou předcházet posouzení a přehodnocení sexuologem a psychologem (přináší blokáda psychickou úlevu?, objevily se jiné obtíže?, jaký je současný psychický stav?).

Asi dvě třetiny adolescentů s pokročilejšími stadii puberty při zahájení blokády prožívají po podání samotných analog gonadoliberinu různé intenzivní symptomy nedostatku pohlavních hormonů (analogie postmenopauzálního syndromu). S doplněním hormonů opačného pohlaví tyto symptomy vymizí.

Na hormonální léčbu existují různé názory. Blokování puberty vede u mnoha pacientů (ne u všech) ke zklidnění

a zlepšení psychického stavu a přináší též delší čas pro mladého jedince k ujasnění rodové identity.⁽¹⁹⁾ Hormony opačného pohlaví navozují očekávaný a velmi žádaný vývoj sekundárních pohlavních znaků podle prožívaného rodu.⁽²⁰⁾ U transgender mužů (biologických žen) vede léčba k sekundární amenoree, prohloubení hlasu, rozvoji mužského typu ochlupení, akné, klitoromegalii a k rozvoji virilního typu svaloviny. U transgender žen (biologických mužů) je patrné zmenšení objemu a tumescence penisu a objemu gonád, ustávají erekce a ejakulace, je rovněž patrný vliv na růst a kvalitu vlasů, zpomaluje se růst vousů. Změny se objevují postupně, lze je objektivně klinicky a laboratorně sledovat spolu s ustupujícími pocity dysforie a upevňováním pohlavní identity. Dopad na somatický vývoj i na psychiku je lepší, pokud je diagnóza časná a léčba zahájena v počátečních stadiích puberty. Ne všichni adolescenti ale hormonální léčbu již v počátcích puberty vyžadují. Je-li hormonální intervence zahájena u biologicky mužských jedinců (trans dívek) až ve finální fázi puberty, nelze již ovlivnit výšku hlasu, laryngeální prominenci (Adamovo jablko), výšku a vývoj skeletu ani zabránit vývoji mužského typu ochlupení v obličejí a na těle.⁽¹⁰⁾ U biologických žen (trans chlapců) s pokročilou pubertou nevede podávání testosteronu k ovlivnění vývoje (velikosti) prsů a zásadní změně typu postavy.

Mimořádnou pozornost vyžaduje již zmíněná **riziková a specifická skupina adolescentů z kategorie takzvaných ROGD**. Jedná se výlučně o biologické dívky (trans chlapce) s manifestací v pozdní pubertě nebo po pubertě, bez předchozí anamnézy, často s rysy psychopatologie, které vedou k nutkavému sebepoškozování. Právě tato skupina v posledních letech explozivně narůstá. Příčina není zcela jasná, nelze vyloučit vliv sociálních sítí, snahy jedince o odlišnost, reakci na šikanu a zneužívání v předchorobí, život v mužské roli je jimi vnímán jako výhodnější. Mají větší riziko „detranzice“, Turban et al. uvádějí 13 % jedinců v kohortě 17 151 osob vyžadujících zastavení léčby a návrat k výchozímu pohlaví a rodu. Jako důvod je uváděna diskriminace, specifický problém (duševní trauma, zneužití, psychická porucha...) nebo lépe by se cítili v natálním pohlaví.⁽²¹⁾ Medikamentózní a většinou i operativní léčba provedená při přeměně ale návrat ad integrum neumožňuje. U rizikových jedinců se proto doporučuje vyčkávací přístup, zahájení hormonální léčby až po dosažení plnoletosti i déle, nefarmakologické postupy, život podle prožívaného rodu (jméno, oblečení, oslovení), nezbytná je pravidelná spolupráce s psychoterapeutem a obvykle i psychiatrem (sebeпошкоzování, psychotické rysy osobnosti).^(22,23)

CHIRURGICKÉ ZÁKROKY

Jsou výhradně v dospělosti žádaným završením přeměny rodu u většiny jedinců. Odstranění pohlavních žláz a reprodukčních orgánů, operativní přeměna genitálu ve smyslu prožívaného rodu jsou stavem nevratným, vedoucím k ukončení plodnosti. Podle legislativy většiny států jsou takové

zákroky možné až po dosažení plnoletosti. Někteří pacienti podstupují též rekonstrukci hrudníku (v mužském směru u transgender mužů) a zvětšení prsů (u transgender žen). Před dosažením dospělosti je v odůvodněných případech (dívky s velkými prsy procházející přeměnou v mužském směru) možné zmenšení prsů a příslušná úprava hrudníku. Podrobný výčet a rozbor možných zákroků chirurgické intervence není cílem tohoto sdělení.

POSTUPY U DĚTÍ PŘED PUBERTOU A PO NÁSTUPU PUBERTY

Pouze u menšiny prepubertálních dětí přetrvává problém rodového nesouladu do dospělosti (jen asi v 10–27 %), proto má být přístup v tomto věku výlučně psychologický.⁽²⁴⁾ Pokud se jedná o závažnou dysforii a dítě není schopno adekvátně fungovat v rodině, v sociální a vzdělávací oblasti, může pomoci sociální přechod (možnost vyjádřit genderovou identitu používáním zvoleného křestního jména, oblečení...). Možnost negativní reakce okolí a obavy o bezpečnost dítěte (včetně šikany, obtěžování, odmítání, izolace a násilí) musí být v rovnováze s tím, do jaké míry je dítě schopno žít v rozporu se svým cítěním. Již v tomto věku se může projevit vliv sociálních sítí.⁽¹¹⁾

Při dysforii přetrvávající po nástupu puberty je diagnóza téměř vždy nepochybná.⁽²⁵⁾ V takových případech lze **pubertu již od počátku léčebně pozastavit** (analogem gonadoliberinu jako při léčbě centrální předčasné puberty). Cílem je zmírnit psychický „stres“ (dysforii) spojený s rozvojem sekundárních pohlavních znaků a poskytnout dítěti delší čas do rozhodnutí o případné změně pohlaví.

POSTUPY U ADOLESCENTŮ

Požadavky na léčbu a představy o možnostech léčby se u dospívajících mohou značně lišit. Někteří jedinci preferují zpočátku „nelékařské“ postupy. Volí změnu účesu, oblečení, jména, osobního zájmena. Jiní se naopak od počátku rozhodnou pro částečně reverzibilní postupy (blokádu puberty a podávání hormonů „potvrzujících rod“), sociální přechod volí až později. Může tomu tak být i vzhledem k obavám z reakce okolí (obtěžování, šikana, fyzické násilí). Potřeby a názory jednotlivce je nutno respektovat.

Hormonální léčba usnadňuje přechod do nové rodové role.⁽¹⁸⁾ Hormonální blokáda spolu s podáváním hormonů opačného pohlaví jsou indikovány, pokud adolescent léčbu vyžaduje a splňuje kritéria k léčbě (probíhající nebo ukončená puberta, trvající nesoulad vnímaného rodu a natálního pohlaví horšící se s postupem puberty).⁽²⁶⁾ Kontraindikace hormonální léčby jsou v období puberty a adolescence poměrně vzácné. Postupy léčby již byly v detailech popsány.

Současné výzkumy ukazují vyšší riziko výskytu sebevražedných myšlenek a pokusů u transgender adolescentů.⁽²⁷⁾ Zastánci „blokovaní“ puberty zdůrazňují příznivé účinky na psychiku dospívajících, zdraví, kvalitu života a fyzický

vzhled v souladu s požadovanou genderovou rolí.⁽¹⁹⁾ Prodlužuje se také čas pro uvědomění a upevnění sexuální identity. Interpretace závěrů však vyžaduje určitou opatrnost. Vzestupný trend psychických problémů, sebevražedných myšlenek a sebepoškozování není v současné době typický jen pro mládež s genderovou dysforií. Jsou ale i názory vyjadřující určité pochybnosti a možnost stanovení nesprávné diagnózy.^(28,29) Diskuse v etické rovině zahrnují možný dopad zastavení puberty i na vývoj sociálních vazeb, postavení jedince mezi vrstevníky, navazování sociálních vztahů a další aspekty spojené s psychickým vývojem v pubertě. Následky je nutno spatřovat i v somatické oblasti (vliv na kostní metabolismus, další tkáně a orgány).⁽³⁰⁾

SOUČASNÁ SITUACE A POSTUPY V ČESKÉ REPUBLICE

Výrazný nárůst nových případů je v posledních letech pozorován i v ČR. Mezi rokem 2011 a 2016 se počet dětí a dospívajících s transgenderovou problematikou téměř ztrojnásobil a do roku 2020 téměř zdesetinásobil.⁽¹⁾ V ambulanci specializované endokrinologa pro dětský věk je ČR v současné době hormonálně léčeno 140 jedinců. To patrně neodpovídá skutečným počtům všech adolescentů v ČR s nesouladem rodu a pohlaví. Někteří se zatím k svému problému nepřihlásili, a nejsou proto odborně sledováni, jiní jsou jen v péči sexuologa, psychologa nebo psychiatra, případně endokrinologa pro dospělé. Lze předpokládat, že většinu z nich tvoří rychle narůstající riziková skupina s manifestací ve věku 15–17 let (ROGD). V posledním roce byla proto v ČR vytvořena pracovní skupina endokrinologů a sexuologů, jejímž cílem je nastavení a sjednocení postupů v péči o adolescenty s neshodou rodu a pohlaví, v souladu s mezinárodními doporučeními.⁽⁴⁾

Situaci ztěžují některé objektivní skutečnosti, jako například nedostatek dětských psychologů a psychiatrů k zabezpečení a pokrytí pravidelné péče o mladé jedince s genderovou dysforií. Rezervy jsou též v informovanosti a proškolení pediatrů v problematice transgenderové medicíny i v povědomí laické veřejnosti o této problematice.

V současné době je snaha rozšířit specializovanou endokrinologickou péči o děti a dospívající o další klinická pracoviště dětské endokrinologie. To povede ke zlepšení regionálního pokrytí specializované péče.

Hlavní odpovědnost za diagnózu a indikaci léčebného postupu má sexuolog v úzké spolupráci s dalšími odborníky, zejména vývojovým psychologem, psychiatrem a endokrinologem.

Před zahájením jakéhokoliv léčebného postupu je nutno řádně, srozumitelně a úplně informovat rodiče a pacienta o podstatě navržených léčebných postupů, možných rizicích a dopadech včetně ztráty budoucí fertility (možnost uchování gamet k budoucím reprodukčním účelům, pokud to umožňuje současná legislativa a pacient má o to zájem). Tato povinnost náleží sexuologovi v podobě písemného **informovaného souhlasu** (v modifikované podobě připojí informovaný souhlas i endokrinolog). Jedná se o důležitou

součást zdravotnické dokumentace, po získání podpisu obdrží informovaný souhlas v kopii pacient a jeho zákonný zástupce.

Úkolem endokrinologa pro dětský věk je v první řadě vyjádření k diagnóze a vyloučení případné hormonální poruchy, která by mohla diagnózu genderové dysforie zpochybnit.

Předpokladem k převzetí pacienta do péče je nejméně 6 měsíců trvající real life test (viz sociální přechod). **Sexuolog** garantuje trvání pacientových obtíží a jejich zhoršování s postupem puberty. Současně hodnotí psychickou stabilitu pacienta a jeho schopnost posoudit svůj stav a vyjádřit se k postupům přeměny. Úzce spolupracuje s **psychologem**, ideálně s vývojovým psychologem.

Endokrinolog posuzuje celkový zdravotní stav (nezbytná je podrobná zpráva praktického lékaře pro děti a dorost). Zhodnotí dosažený stupeň pohlavního vývoje, vyjádří se k případným překážkám léčby (kontraindikace). Vyhledává a vyloučí stavy zpochybňující diagnózu (například hyperandrogenní stavy u trans chlapců). V případě anamnestického rizika tromboembolické nemoci indikuje hemokoagulační vyšetření. U biologických dívek se doporučuje ultrasonografické vyšetření dělohy a ovarií.

Při léčbě je u pacienta komplexně sledován jeho tělesný vývoj (několikrát ročně) a laboratorní parametry: hormonální profil, parametry krevního obrazu (u trans chlapců má hematokrit význam pro kontrolu bezpečnosti léčby) a biochemismus séra (lipidy, jaterní testy). Ultrasonografické vyšetření prsů u trans dívek se doporučuje za 2 roky po dosažení plné dávky estrogenů.

Medikamentózní léčba je v ČR (obdobně jako v jiných státech) v této indikaci off-label (není uvedena v SPC). Zdravotní pojišťovny blokádu puberty analogem gonadoliberinu všeobecně akceptují a hradí z prostředků veřejného

zdravotního pojištění na základě žádosti schválené Pracovní skupinou pro léčbu adolescentů s transsexualitou analogem gonadoliberinu a doložené indikací k léčbě od sexuologa a endokrinologa. Hormony opačného pohlaví si u nás obvykle hradí pacient. Hormonální léčbu podává a upravuje endokrinolog, blokáda analogem gonadoliberinu má být podávána až do operativního odstranění gonád v dospělosti, čímž je přeměna rodu oficiálně završena

ZÁVĚR

Rostoucí počet nových případů dětí a dospívajících s nesouladem rodu a biologického pohlaví si vynutil urgentní potřebu věnovat této oblasti medicíny náležitou pozornost. Zlepšuje se přístup společnosti k těmto jedincům a jejich sociální přijetí s následnou destigmatizací. Na druhou stranu je nutné objasnit příčiny stoupajícího trendu nových případů, především u jedinců ze skupiny takzvaných ROGD se zvýšeným rizikem následné detranzice. Je nutno si uvědomit že u takových jedinců ale není definitivní úprava k výchozímu stavu možná.

Jedinci s nesouladem rodu a biologického pohlaví vyžadují pravidelnou péči sexuologa, endokrinologa a dalších odborníků. Síť specializovaných pracovišť bylo nutné adekvátně rozšiřovat.

I přes značné pokroky je dosud mnoho nezodpovězených otázek, jako jsou dlouhodobé následky potlačení puberty, vliv hormonů opačného pohlaví na metabolismus, rostoucí skelet, vývoj mozku a psychiku. Rezervy jsou též v přístupu k zachování plodnosti a duševního zdraví.

Diagnostické a léčebné postupy musí být voleny přísně individuálně na základě aktuálních medicínských poznatků ve prospěch dětí a dospívajících s poruchou rodové identity. |

LITERATURA

1. Neumann D, Fífková H, Zapletalová J, et al. Pohlavní/rodová neshoda v dětství. *Ces-slov Pediat* 2022; 77(3): 170–174.
2. Butler G, De Graaf N, Wren B, et al. Assessment and support of children and adolescents with gender dysphoria. *Arch Dis Child* 2018; 103(7): 631–636.
3. Kyriakou A, Nicolaidis NC, Skordis N. Current approach to the clinical care of adolescents with gender dysphoria. *Acta Biomed* 2020; 91(1):165–175.
4. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(11): 1–35.
5. Vance SR Jr, Rosenthal SM. Treating transgender youth: pushing the dialogue forward. *J Adolesc Health* 2015; 57(4): 357–358.
6. Vrouenraets LJ, Fredriks AM, Hannema SE, et al. Early medical treatment of children and adolescents with gender dysphoria: an empirical ethical study. *J Adolesc Health* 2015; 57(4): 367–73.
7. Mezinárodní klasifikace nemocí, 11. revize. Dostupné na: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f411470068>. [15. 3. 2022]
8. World Health Organisation 2016, ÚZIS ČR 2017. MKN-10: Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů, 10. revize. Dostupné na: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246208/9788074721687-V1-cze.pdf>
9. Olson KR, Durwood L, DeMeules M, et al. Mental health of transgender children who are supported in their identities. *Pediatrics* 2016; 137: e20153223.
10. Olson KR, Gülgöz S. Early findings from the transyouth project: Gender development in transgender children. *Child Dev Perspect* 2018; 12: 93.
11. Durwood L, McLaughlin KA, Olson KR. Mental health and self-worth in socially transitioned transgender youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017; 56: 116.
12. Lykens JE, LeBlanc AJ, Bockting WO. Healthcare experiences among young adults who identify as genderqueer or nonbinary. *LGBT Health* 2018; 5: 191.
13. World Professional Association for Transgender Health (WPATH). WPATH Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender Nonconforming People. 7th Version. Dostupné na: www.wpath.org/documents/Standards%20of%20Care_FullBook_1g-1.pdf [Accessed on November 27, 2012].
14. Streed CG Jr, Anderson JS, Babits C, et al. Changing medical practice, not patients – putting an end to conversion therapy. *N Engl J Med* 2019; 381: 500–502.
15. Turban JL, Beckwith N, Reisner SL, et al. Association between recalled exposure to gender identity conversion efforts and psychological distress and suicide attempts among transgender adults. *JAMA Psychiatry* 2020; 177(1): 68–76.
16. Yunger JL, Carver PR, Perry DG. Does gender identity influence children's psychological well-being? *Dev Psychol* 2004; 40(4): 572–582.
17. Zucker KJ. Gender identity disorder in children and adolescents. *Annu Rev Clin Psychol* 2005; 1: 467–492.

18. **Cohen-Kettenis PT, Steensma TD, de Vries AL.** Treatment of adolescents with gender dysphoria in the Netherlands. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2011; 20: 689–700.
19. **Giovanardi G, Morales P, Mirabella M, et al.** Transition memories: experiences of trans adult women with hormone therapy and their beliefs on the usage of hormone blockers to suppress puberty. *J Endocrinol Invest* 2019; 42(10): 1231–1240.
20. **Spack NP, Edwards-Leeper L, Feldman HA, et al.** Children and adolescents with gender identity disorder referred to a pediatric medical center. *Pediatrics* 2012; 129(3): 418–425.
21. **Bauer GR, Lawson ML, Metzger DL.** Do clinical data from transgender adolescents support the phenomenon of “rapid onset gender dysphoria”? *J Pediatr* 2022; 243: 224–227.
22. **Irwing MS.** Detransition among transgender and gender-diverse people—an increasing and increasingly complex phenomenon. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; v tisku.
23. **Turban JL, Loo SS, Almazan AN, et al.** Factors leading to “detransition” among transgender and gender diverse people in the United States: a mixed-methods analysis. *LGBT Health* 2021; 8(4): 273–280.
24. **Steensma TD, McGuire JK, Kreukels BP, et al.** Factors associated with desistence and persistence of childhood gender dysphoria: A quantitative follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52: 582–590.
25. **De Vries AL, Steensma TD, Doreleijers TA, et al.** Puberty suppression in adolescents with gender identity disorder: a prospective follow-up study. *J Sex Med* 2011; 8: 2276–2283.
26. **Skordis N, Kyriakou A, Dror S, et al.** Gender dysphoria in children and adolescents: an overview. *Hormones (Athens)* 2020 19(3): 267–276.
27. **Grossman AH, D’Augelli AR.** Transgender youth: Invisible and vulnerable. *J Homosex* 2006; 51: 111–128.
28. **Viner RM, Brain C, Carmichael P, et al.** Sex on the brain: Dilemmas in the endocrine management of children and adolescents with gender identity disorder. *Arch Dis Child* 2005; 90(Suppl II): A78.
29. **Kreukels BP, Cohen-Kettenis PT.** Puberty suppression in gender identity disorder: The Amsterdam experience. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 466 suppression 472.
30. **Vlot MC, Klink DT, den Heijer M, et al.** Effect of pubertal suppression and cross-sex hormone therapy on bone turnover markers and bone mineral apparent density (BMAD) in transgender adolescents. *Bone* 2017; 95: 11.

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

První zkušenosti s dlouhodobě působícím růstovým hormonem

First experience with long-acting growth hormone

Jan Lebl¹, Ledjona Toni¹, Adriana Dankovčíková², Ludmila Košťálová³, Olga Magnová⁴, Stanislava Koloušková¹

¹Pediatrická klinika,
2. lékařská fakulta Univerzity
Karlovy a FN Motol, Praha

²Klinika dětí a dorostu,
Detská fakultná nemocnica,
Košice

³Detská klinika,
Lekárska fakulta Univerzity
Komenského a Národný ústav
detských chorôb, Bratislava

⁴Pediatrická klinika, FN Brno

SOUHRN

Lebl J, Toni L, Dankovčíková A, Košťálová L, Magnová O, Koloušková S. První zkušenosti s dlouhodobě působícím růstovým hormonem

Růstový hormon se používá v léčbě již 65 let. I když se změnila výrobní technologie, molekula léku zůstala stejná. Podává se ve formě každodenních podkožních injekcí, léčba trvá obvykle řadu let a pro dítě i rodinu může představovat významnou zátěž. V současné době jsou na prahu klinického použití tři modifikované molekuly dlouhodobě působícího růstového hormonu (long-acting growth hormone, LAGH) určené k podávání jednou týdně, které mají růstový účinek srovnatelný s přirozeným růstovým hormonem. Lonaepsomatropin je pegylovaná promolekula přechodně konjugovaná s nosičem, ze které se rovnoměrně uvolňuje nativní růstový hormon. Somapacitan má v molekule růstového hormonu zaměněnou jednu aminokyselinu, na kterou se ukotví mastná kyselina s navázaným plazmatickým albuminem. Má významně prodloužený poločas, během kterého dochází k postupné konverzi na aktivní molekulu. Somatrogon má molekulu fúzanou s přirozeným lidským peptidem (CTP technologie), což zpomaluje renální i jaterní eliminaci a sedminásobně prodlužuje poločas účinku. Zúčastnili jsme se mezinárodní multicentrické klinické studie k posouzení zátěže léčbou somatrogonem ve srovnání s každodenním růstovým hormonem. Pomocí standardizovaných dotazníků byl ve skupině 87 dětí zjištěn při léčbě somatrogonem významný pokles subjektivně vnímané zátěže pro dítě a rodinu na jednu třetinu ve srovnání s každodenní injekcí. LAGH bude brzy novou alternativou pro léčbu dětí s některými formami malého vzrůstu.

Klíčová slova: růstový hormon, dlouhodobě působící růstový hormon, lonaepsomatropin, somapacitan, somatrogon

SUMMARY

Lebl J, Toni L, Dankovčíková A, Košťálová L, Magnová O, Koloušková S. First experience with long-acting growth hormone

Therapeutic use of growth hormone spans back over 65 years. The drug molecule remained unchanged, despite a switch in production technology. It is being administered in form of subcutaneous daily injections for multiple years in most patients, which may represent a significant burden for the child and his/her family. Three modified molecules of long-acting growth hormone (LAGH) with once weekly administration have been developed and are approaching clinical use. Their growth effect is equivalent to daily growth hormone injections. Lonaepsomatropin is a pegylated pro-molecule temporarily conjugated with a carrier, allowing regular release of native growth hormone. Somapacitan has one amino acid substitute in growth hormone molecule, serving as an anchor for a fatty acid with bound plasmatic albumin. Its substantially prolonged half-life allows gradual conversion into active molecule. Somatrogon is growth hormone fused with natural human peptide (CTP technology) which slows down its renal and hepatic clearance and prolongs sevenfold its half-life. We participated at an international multicentre clinical study to test treatment burden of somatrogon administration in comparison to daily growth hormone, using standardised questionnaires. The cohort of 87 children and their families reported significantly declined treatment burden during somatrogon therapy to one third in comparison to daily injections. LAGH will soon become a novel treatment option for children with some forms of short stature.

Key words: growth hormone, long-acting growth hormone, lonaepsomatropin, somapacitan, somatrogon

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
Jan.Leb1@Lfmotol.cuni.cz

Poděkování. Problematiku růstového hormonu řeší pracoviště autorů s podporou grantu AZV NV18-07-00283. Klinickou studii subjektivního vnímání zátěže léčbou somatrogonem jednou týdně ve srovnání s každodenní injekcí rhGH navrhla a podpořila společnost Pfizer.

Růstový hormon se používá jako lék již 65 let.⁽¹⁾ Po celou tuto dobu se pacientům podává stejná molekula lidského růstového hormonu (hGH), i když výrobní postup se mezitím zcela proměnil. Do roku 1985 se růstový hormon získával extrakcí z kadaverózních lidských hypofýz, v roce 1985 byl registrován ke klinickému použití první přípravek vyráběný biotechnologicky – rekombinantní technologií. Touto metodou se rekombinantní lidský růstový hormon (rhGH) vyrábí dosud.^(2,3)

V současné době je připraveno k použití několik přípravků růstového hormonu s modifikovanou molekulou, které není nutné podávat injekčně s.c. denně, ale které mají srovnatelný účinek při s.c. podání jednou týdně.

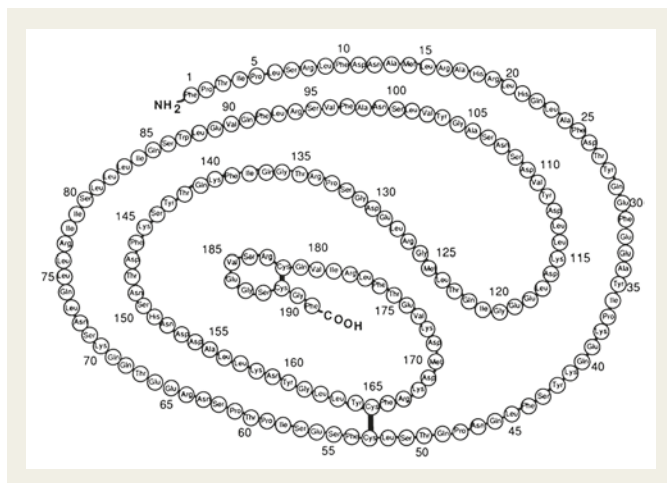
FYZIOLOGIE RŮSTOVÉHO HORMONU

Přirozený hGH je peptidová molekula s jedním řetězcem o délce 191 aminokyselin. Její terciární strukturu dotváří jeden disulfidický můstek (obr. 1). Růstový hormon patří mezi hormony s **pulzatilní sekrecí** (obr. 2), která je řízena souhrou tří hypotalamických regulačních peptidů – growth hormone-releasing hormonu (GHRH), somatostatinu a ghrelinu. Po vyplavení ze somatotrofních buněk hypofýzy do krve má hGH **poločas účinku 17 minut**, protože se rychle vylučuje ledvinami. Jak ukazuje graf přirozené sekrece hGH na obr. 2, po naprostou většinu dne i podstatnou část noci hladina nepřesahuje 10 µg/l, což je obvyklá minimální arbitrální hodnota pro průkaz dostatečné produkce. Stanovení růstového hormonu z jednoho krevního odběru tedy zpravidla neodliší dítě s normální nebo se sníženou sekrecí – hladina bude v obou případech nízká. K diagnostice sekrece růstového hormonu používáme **stimulační testy**.

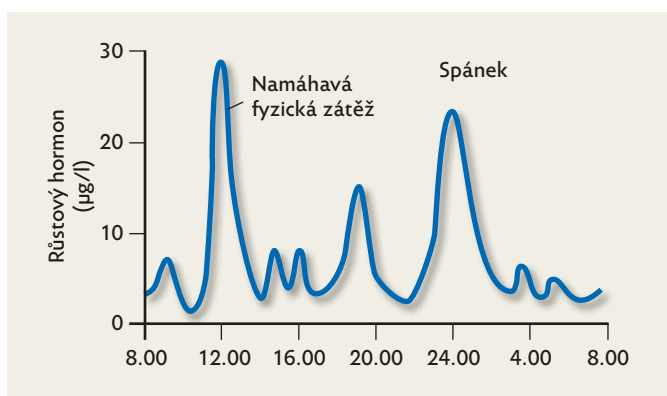
Receptor pro růstový hormon (GHR) je homodimer, složený ze dvou totožných podjednotek. Molekula hGH se váže na jeho extracelulární část (doménu). Tato vazba změní vzájemnou orientaci obou složek homodimeru – obě části navzájem rotují (obr. 3). Tím se aktivuje napojená JAK2 kináza a cestou JAK-STAT signalizační kaskády uvnitř buňky se následně změní genová transkripce v buněčném jádře. Tímto mechanismem se předává informace nesená růstovým hormonem cílovým buňkám.^(4,5)

SOUČASNÉ LÉČENÍ RŮSTOVÝM HORMONEM

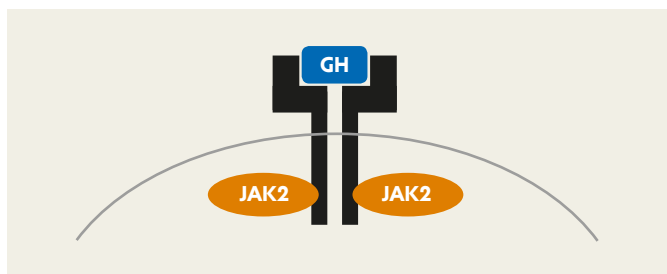
Mezi roky 1957 a 1985 se k léčbě používal výhradně růstový hormon extrahovaný z kadaverózních lidských hypofýz. V té době se přípravek podával obvykle třikrát týdně i.m., děti chodily na injekce do ordinace svého dětského lékaře. Od zavedení biotechnologické výroby rhGH v roce 1985 začal být přípravek k dispozici v potenciálně neomezených množstvích a velká pozornost byla věnována optimalizaci jeho užití.^(6,7) Studie ukázaly, že **každodenní s.c. injekce večer před spaním** jsou nejen příjemnější, ale také účinnější než dřívější podávání třikrát týdně i.m.⁽⁸⁾ O něco lépe napodobují přirozenou pulzatilní sekreci růstového hormonu



Obr. 1: Molekula lidského růstového hormonu



Obr. 2: Diurnální variace sekrece růstového hormonu. Růstový hormon se vyplavuje do krve pulzatilně. V první fázi spánku sekrece vrcholí. Přes den je silným podnětem pro vyplavení růstového hormonu namáhavá fyzická zátěž.



Obr. 3: Homodimer receptoru pro růstový hormon. Vazbou molekuly růstového hormonu (modře) se spouští JAK-STAT signalizační kaskáda, která přeneše informaci do buněčného jádra, kde změní transkripční chování buňky.

s zestupem v prvních hodinách spánku – poločas molekuly rhGH po s.c. podání je 3,5 hodiny.

Léčba růstovým hormonem je **dlouhodobá**. Trvá zpravidla od stanovení diagnózy do ukončení růstu, u pacientů

s těžší nedostatečností vlastní sekrece dokonce i v dospělosti. Klinická zkušenost a následně i řada studií prokázala, že při léčbě růstovým hormonem postupně **klesá adherence a compliance**. Je to způsobeno nejen únavou z mnohaletého léčení a nepohodlím každodenních injekcí, ale také opožděným účinkem léčby – příznivý vliv na růst je patrný až v horizontu týdnů či měsíců, což je pro dítě i adolescenta obtížné pojmout. I když se vynechání jednotlivých dávek bezprostředně neprojeví, bylo jasně dokumentováno, že nedostatečná adherence snižuje účinek léčby.

Jen 30 % pacientů je plně compliantních, tj. vynechá méně než 1 dávku za týden. Adherence klesá zvláště u adolescentů – také proto často končí růst s nižší výškou, než je jejich individuální predikce dle rodičů i populační průměr.

Pro měření adherence lze použít několik metod – pouhý zápis podaných dávek, elektronické přístroje se záznamem aplikovaných injekcí, sledování spotřeby léku či počítání vrácených použitých ampulí či per. Tyto metody ukázaly, že **non-adherence kolísá mezi 21–70 %**, u většiny pacientů je tedy významná a vede k poklesu růstové rychlosti.^(9,10)

KONCEPT DLOUHODOBĚ PŮSOBÍCÍHO RŮSTOVÉHO HORMONU (LAGH)

Vývoj dlouhodobě působícího růstového hormonu (long-acting growth hormone, LAGH) vychází z předpokladu, že nižší četnost injekcí přinese nejen příjemnější léčení, ale zlepši adherence.

Zájem o dlouhodobě působící růstový hormon je dokonce starší než výroba rhGH – již v éře extrakčního růstového hormonu se zkoušela gelová suspenze s obsahem extrahovaného léku (tab. 1). Nevedla ale k účinným systémovým koncentracím hGH a od dalších pokusů s LAGH bylo na řadu let upuštěno.⁽¹¹⁾

V roce 1999 schválila FDA první skutečný LAGH – **Nutropin Depot™**, rhGH enkapsulovaný do mikrokuliček z biokompatibilního a biodegradabilního polyaktid-koglykolidového polymeru. Podával se jednou nebo dvakrát za měsíc.⁽¹²⁾ Výroba byla ukončena v roce 2004 pro lokální reakce v místě vpichu a pro technologické výrobní obtíže (viz tab. 1).

V minulých 20 letech se hledaly další cesty prodloužení biologické účinnosti rhGH. Ukázalo se, že přípravky založené na principu podkožního depo rhGH mají tendenci vyvolávat lokální lipoatrofie.^(13,14) Pro děti s deficitem růstového hormonu jsou registrované dva podkožní přípravky

s pomalým s.c. uvolňováním, určené k aplikaci jednou týdně – jeden v Jižní Koreji a jeden v Číně.⁽¹⁵⁾ V Evropě se neuplatnily.

V současné době jsou v Evropě a v USA v závěrečné fázi klinického zkoušení nebo na prahu klinického použití tři přípravky LAGH (viz tab. 1). Jednou z metod prodlouženého účinku je princip **promolekuly** přechodně **konjugované s nosičem**, ze které se předvídatelně a rovnoměrně uvolňuje nativní růstový hormon (**lonapegsomatropin, Skytrofa®**).⁽¹⁶⁾

Druhou možností je **záměna aminokyseliny v molekule rhGH**, která ukotví mastnou kyselinu, na niž se nekovalentně, a tedy **reverzibilně naváže plazmatický albumin (somapacitan, Sogroya®)**.⁽¹⁷⁾ Tento postup významně zpomalí clearance léku z krevního oběhu a umožní postupnou konverzi na aktivní molekulu. Podobný princip byl použit u inzulínů detemir a degludec a také u liraglutidu a semaglutidu (obr. 4).

Třetí cestou je fúzní protein se sekvencí převzatou z jiných cirkulujících proteinů (**somatogon, Ngenla®**). Somatogon je rhGH **fúzovaný s třemi kopiemi karboxyl-terminálního peptidu (CTP)** β-podjednotky lidského choriového gonadotropinu (hCG) o velikosti 47,5 kDa. Jedná se tedy o spojení s přirozeným lidským peptidem, který pro člověka není antigenní.⁽¹⁸⁾ Právě díky CTP má přirozený hCG prodloužený poločas na hodiny ve srovnání s přirozenou molekulou luteinizačního hormonu (LH) s poločasem v řádu minut.

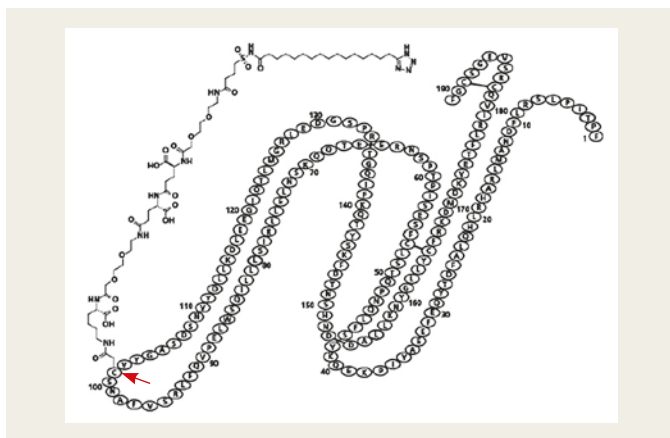
Technologie CTP zpomaluje eliminaci – prodloužení hydrofilního terminálu snižuje renální a hepatální clearance. Somatogon má **poločas účinku 28,2 hodiny**, sedmkrát delší než rhGH.

Fúzní proteiny ale mají vyšší molekulární hmotnost, což může omezit průnik do méně prokrvených tkání včetně tuku, kosti a růstové ploténky. Proto se během klinických studií nejdříve hledala bioekvivalentní dávka, která zajistí růstový účinek srovnatelný s rhGH.⁽¹⁹⁾

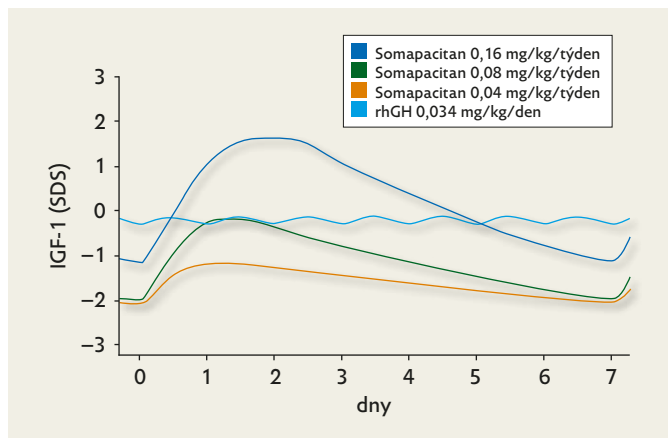
Všechny tyto tři molekuly byly navrženy a testovány tak, aby je bylo možné aplikovat jednou týdně a aby měly účinek srovnatelný s rhGH. Je přirozené, že po podávání injekce jednou týdně se mění profil hladin IGF-1 jinak než u každodenní injekce rhGH (obr. 5).⁽²⁰⁾ U všech tří molekul byly ve fázi 3 klinického zkoušení prokázány příznivé parametry účinnosti a bezpečnosti.⁽²¹⁾ Somatogon byl jako první molekula LAGH v únoru 2022 registrován v EU a v ČR pro léčbu dětí a dospívajících s deficitem růstového hormonu od 3 let věku.

Tab. 1: **Metody prodloužení účinku rhGH a příklady jednotlivých molekul**

Technologie prodloužení poločasu rhGH	Generický, případně prodejní název	Doba vzniku a výroby
Hydrogel	–	před 1979
Mikrokuličky	Nutropin Depot™	1999–2004
„Pegylace“ – konjugace s polyetylglykolem (PEG)	Lonapegsomatropin – Skytrofa®	současnost
Záměna aminokyseliny k ukotvení mastné kyseliny a následná vazba na albumin	Somapacitan – Sogroya®	současnost
Fúze s peptidem na C-terminálu	Somatogon – Ngenla®	současnost



Obr. 4: Schematické znázornění molekuly somapacitanu. V původní molekule rhGH byla na pozici 101 zaměněna aminokyselina (označena šipkou). Na tuto aminokyselinu je ukotvena mastná kyselina, na kterou se nekovalentně reverzibilně váže plazmatický albumin.



Obr. 5: Kolísání hladin IGF-1 (SDS) v průběhu jednoho týdne po třech různých dávkách somapacitanu a po každodenní injekci rhGH. Model vytvořený podle skutečných měření u pacientů ve studiích. Upraveno dle⁽²⁰⁾

NOVÉ VÝZVY PŘI LÉČBĚ LAGH

Miller se spolupracovníky nedávno formulovali několik bodů, které označili jako nové výzvy při léčbě LAGH.⁽¹⁴⁾

Pootevřenou otázkou zůstává **interpretace hladin IGF-1** při potřebě upravovat dávkování LAGH či monitorovat spolupráci při léčení. Zatímco při každodenní injekci rhGH jsou hladiny IGF-1 v průběhu dne stabilní, při injekci LAGH jednou týdně má hladina IGF-1 specifickou dynamiku – dosahuje vrcholu a poté po zbytek týdne klesá (viz obr. 5).⁽²⁰⁾ K posouzení účinku je tedy třeba znát odstup od injekce v okamžiku krevního odběru a mít k dispozici podklady pro standardní konverzi změřené hodnoty.

Jinou otázkou je skutečný **vliv nižšího počtu injekcí na adherenci**. I když léčba LAGH vypadá ve srovnání s každodenní injekcí atraktivně, nevíme, zda skutečně zlepši adherenci. Příčiny nízké adherence a compliance jsou komplexní – nejen každodenní aplikace. Navíc u některých dětí **nemusí být LAGH přínosem** – u dětí s těžkým deficitem růstového hormonu se může vrátit riziko hypoglykemie v době klesajícího účinku. A konečně – zatímco možnost recidivy či rozvoje tumoru je při každodenních injekcích rhGH a při stabilním IGF-1 nízké až zanedbatelné, zatím nejsou k dispozici údaje o účinku LAGH u dětí s anamnézou onkologického onemocnění.

SUBJEKTIVNÍ VNÍMÁNÍ ZÁTĚŽE LÉČBOU

Naše první zkušenosti s LAGH vycházejí ze studie **subjektivního vnímání zátěže léčbou** u dětí, které dostávaly somatogon jednou týdně ve srovnání s každodenní aplikací klasického rhGH. Mezinárodní multicentrické studie se zúčastnilo 87 dětí s deficitem růstového hormonu ve věku 3–17 let a dlouhodobě zavedenou léčbou, z toho 21 v našich čtyřech centrech v Česku a na Slovensku. Děti dostávaly v náhodném pořadí střídavě 12 týdnů každodenní injekci rhGH a 12 týdnů LAGH somatogon jednou za týden. Rodiče a starší děti hodnotili standardními dotazníky zátěž, jakou léčba pro dítě a rodiče představuje. Celkové skóre zásahu léčby do života bylo během podávání somatogonu třetinové (8,63 proti 24,13 bodu). Zlepšení bylo zřejmé ve většině parametrů, zejména v ukazatelích „spokojenost s celkovou zkušeností z léčby“ a „přání pokračovat ve stejném léčebném schématu“.⁽²²⁾ Subjektivně tedy vnímají možnost léčit přípravkem LAGH děti i rodiče příznivě. |

LITERATURA

1. **Raben MS.** Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 901–903.
2. **Reh CS, Geffner ME.** Somatotropin in the treatment of growth hormone deficiency and Turner syndrome in pediatric patients: a review. *Clin Pharmacol* 2010; 2: 111–122.
3. **Ranke MB, Wit JM.** Growth hormone – past, present and future. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 285–300.
4. **Brooks AJ, Waters MJ.** The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 515–525.
5. **Waters MJ.** The growth hormone receptor. *Growth Horm IGF Res* 2016; 28: 6–10.
6. **Albertsson-Wikland K, Westphal O, et al.** Daily subcutaneous administration of human growth hormone in growth hormone deficient children. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 89–97.
7. **Ranke MB.** Clinical experience with authentic recombinant human growth hormone. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1986; 325: 90–92.
8. **Kastrup KW, Christiansen JS, Andersen JK, et al.** Increased growth rate following transfer to daily sc administration from three weekly im injections

- of hGH in growth hormone deficient children. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983; 104: 148–152.
9. **Cutfield WS, Derraik JGB, Gunn AJ, et al.** Non-compliance with growth hormone treatment in children is common and impairs linear growth. *PLoS One* 2011; 6: e16223–e16223.
10. **Kapoor RR, Burke SA, Sparrow SE, et al.** Monitoring of concordance in growth hormone therapy. *Arch Dis Child* 2008; 93: 147–148.
11. **Lippe B, Frasier SD, Kaplan SA.** Use of growth hormone-gel. *Arch Dis Child* 1979; 54: 609–613.
12. **Johnson OL, Cleland JL, Lee HJ, et al.** A month-long effect from a single injection of microencapsulated human growth hormone. *Nat Med* 1996; 2: 795–799.
13. **Cai Y, Xu M, Yuan M, et al.** Developments in human growth hormone preparations: sustained-release, prolonged half-life, novel injection devices, and alternative delivery routes. *Int J Nanomedicine* 2014; 9: 3527–3538.
14. **Miller BS, Velazquez E, Yuen KCJ, et al.** Long-acting growth hormone preparations – current status and future considerations. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e2121–e2133.
15. **Luo X, Hou L, Liang L, et al.** Long-acting PEGylated recombinant human growth hormone (Jintrolong) for children with growth hormone deficiency: phase II and phase III multicenter, randomized studies. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: 195–205.
16. **Thornton PS, Maniatis AK, Aghajanova E, et al.** Weekly lonapegsomatropin in treatment naïve children with growth hormone deficiency: the phase 3 height trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 3184–3195.
17. **Thygesen P, Andersen HS, Behrens C, et al.** Nonclinical pharmacokinetic and pharmacodynamic characterisation of somapacitan: A reversible non-covalent albumin-binding growth hormone. *Growth Horm IGF Res* 2017; 35: 8–16.
18. **Fisher DM, Rosenfeld RG, Jaron-Mendelson M, et al.** Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of MOD-4023, a long-acting human growth hormone, in growth hormone deficiency children. *Horm Res Paediatr* 2017; 87: 324–332.
19. **Zelinska N, Iotova V, Skorodok J, et al.** Long-acting C-terminal peptide-modified hGH (MOD-4023): Results of a safety and dose-finding study in GHD children. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1578–1587.
20. **Sävendahl L, Battelino T, Brod M, et al.** Once weekly somapacitan vs daily GH in children with GH deficiency: results from a randomized phase 2 trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e1847–e1861.
21. **Allen DB, Merchant N, Miller BS, et al.** Evolution and future of growth plate therapeutics. *Horm Res Paediatr* 2021; 94: 319–332.
22. **Maniatis AK, Carakushansky M, Galcheva S, et al.** Treatment burden of weekly somatrogen vs daily genotropin in children with growth hormone deficiency: a randomized study. *J Endocr Soc* 2022; in press.

Mystický Hagibor a jeho místo v historii české pediatrie

Na rozhraní pražských Královských Vinohrad, Strašnic a Žižkova, pár kroků od Nového Židovského hřbitova s hrobem Franze Kafky, se nachází lokalita zvaná Hagibor. Má význačné místo mimo jiné v historii české pediatrie.

Hagibor, hebrejsky „vítěz“ či „hrdina“, je kout někdejší pražské periferie, majetek Židovské obce, kde nejprve v letech 1909–1911 vznikla podle návrhu architekta a stavitele Viktora Kafky Židovská útluna ve stylu moderního klasicismu s prvky secese (obr. 1). K budově patřila rozsáhlá zahrada. V další části areálu byla sportoviště – základna židovského sportovního klubu Hagibor, jehož jméno se pak přeneslo na celou oblast i na budovu útulny.

Hagibor měl v turbulentním 20. století pohnuté osudy. Na počátku 2. světové války sloužil jako nouzová škola a útluk pro osiřelé židovské děti a byl posledním místem v Praze, kde si židovské děti mohly hrát nebo se scházet, i když musely docházet i z odlehlých částí města pěšky. V jídelně byla na přelomu let 1942/43 poprvé provedena dětská opera *Brundibár* Hanse Krásy na libreto Adolfa Hoffmeistera. Pár měsíců poté se většina tvůrců i dětských interpretů bohužel sešla znovu – v terezínském ghettu (obr. 2). Uvedením v Terezíně opera *Brundibár* světově proslula.

V létě 1944 se stal z Hagiboru pracovní tábor pro zpracování slidy. Německá okupační správa sem na nucené práce přemístila židovské „míšence prvního stupně“ a muže i ženy ze smíšených manželství. Na hřištích vyrostly dřevěné baráky, z nichž některé přetrvaly jako šatny, skladiště a konečně jako útočiště bezdomovců do nedávné doby. Táborem prošlo kolem 3500 lidí, mezi nimi herec Oldřich Nový a spisovatel a kreslíř Ondřej Sekora, autor Ferdý Mravence, kteří měli židovské manželky. Po válce zde byl internační tábor pro tzv. kolaboranty a odsunované Němce. Poté byl areál vrácen Židovské obci a krátce sloužil jako útluk pro její staré a nemocné členy, ale po roce 1948 byl státem vyvlastněn.



Obr. 1: Budova Hagibor, postavená ve stylu moderního klasicismu s prvky secese v letech 1909–1911 podle návrhu architekta Viktora Kafky. Kresba někdejší pacientky Kliniky dětí a dorostu. (z archivu autora)

„Všeobecná veřejná nemocnice Císaře a Krále Františka Josefa okresu Vinohradského a Žižkovského“, dnešní Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, založená roku 1902, neměla po prvních padesát let svoje dětské oddělení. Potřeba pediatrického pracoviště byla naléhavá jednak s rozvojem lékařské péče o děti po 2. světové válce, jednak s rozdělením pražské lékařské fakulty a vznikem samostatné Lékařské fakulty hygienické (dnešní 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy) s výukovou lůžkovou základnou právě ve vinohradské nemocnici (tehdy Fakultní nemocnici v Praze 10 – FN10).



Obr. 2: Uvedení dětské opery Hanse Krásy (vpravo nahoře) na libreto Adolfa Hoffmeistera v terezínském ghettu (obrázky z veřejných webových stránek)



Obr. 3: Prof. MUDr. Jiřina Čížková-Písařovicová, DrSc. – první žena, která získala profesuru na Univerzitě Karlově (z archivu autora)



Obr. 5: Prof. MUDr. Olga Hníková, CSc. – zakladatelka novorozeneckého screeningu vrozené hypotyreózy (z archivu autora)

Založením dětské kliniky byla v roce 1952 pověřena prof. Jiřina Čížková-Písařovicová, která patřila k významným osobnostem české pediatrie 20. století. Z několika budov, které byly pro vznik dětské kliniky k dispozici, nakonec padla volba na Hagibor. První lůžka Kliniky dětí a dorostu byla zprovozněna 2. listopadu 1953 a v roce 1959 dosáhla klinika kapacity 80 lůžek, měla samostatné rentgenové pracoviště a laboratoř.

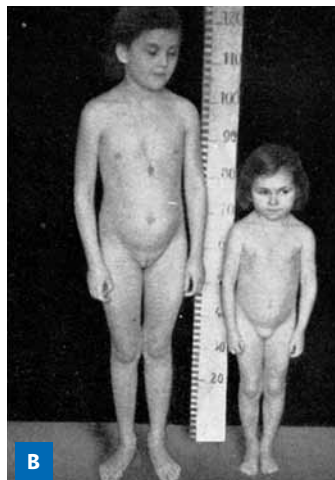
Paní profesorka MUDr. Jiřina Čížková-Písařovicová, DrSc. (1908–1994; obr. 3) byla první ženou, která získala profesuru na Karlově univerzitě (1955). Na Hagibor přišla z klinik na Karlově, kde se již věnovala dětem a dospívajícím s endokrinními poruchami a diabetem. Monografií *Klinická endokrinologie dětského věku* (1954) de facto etablovala československou pediatrickou endokrinologii. Její knížka dodnes pomáhá porozumět, odkud v tomto oboru přicházíme a kam směřujeme. Obsáhlá fotografická příloha připomíná pozapomenuté klinické obrazy rozvinutých endokrinopatií, mimo jiné vrozené hypotyreózy nebo „hypofyzárního nanismu“ (obr. 4a,b). Několik generací pediatriů vysoce oceňovalo i její *Diferenciální diagnostiku nemocí dětského věku* (1966), která zůstávala dlouho

v českém písemnictví ojedinělá. Paní profesorka byla známou a váženou osobností i v zahraničí, o čemž svědčí její členství v britské Royal Society of Medicine a jmenování expertkou pro péči o mládež při WHO.

Její spolupracovnicí byla po několik desetiletí doc. MUDr. Bohunka Blehová, CSc. (1917–1996). Věnovala se problematice vrozených metabolických vad a významně se zasloužila o zavedení plošného screeningu fenylketonurie, našeho prvního novorozeneckého screeningu. Bohaté klinické zkušenosti s dětmi s vrozenými metabolickými vadami shrnula v monografii *Oligofrenie a demence v pediatrické praxi* (1968), kterou napsala spolu s britským neuropatologem Leonardem Cromem. Kniha se stala výzvou k včasné detekci dětí s fenylketonurií. Pilotní studii screeningu fenylketonurie ukončila doc. Blehová právě před 50 lety, v roce 1972, a otevřela tak pro děti s fenylketonurií perspektivu kvalitního života bez mozkového postižení. Celostátní novorozenecký screening fenylketonurie poté začal v roce 1975. Jen za prvních 30 let screeningová laboratoř v suterénu budovy Hagibor vyšetřila bezmála 2,5 milionu suchých krevních kapek odebraných novorozencům. To umožnilo rozpoznat 250 dětí s klasickou fenylketonurií a zahájit včas speciální dietní léčbu, která je uchránila před nezvratným mentálním postižením a umožnila jim vést plnohodnotný život.

Na téže klinice zavedla paní profesorka Olga Hníková (1931–2017; obr. 5) novorozenecký screening kongenitální hypotyreózy (1985). Sám jsem měl vzácnou příležitost působit zde s kamarádem a inspirativním spolupracovníkem docentem Felixem Votarem, duchovním otcem novorozeneckého screeningu kongenitální adrenální hyperplazie (2006) a cystické fibrózy (2009), a spolu se Štěpánkou Průhovou, Danielou Čihákovou, Evou El-Lababidi, Irenou Aldhoon Hainerovou a dalšími jsme zde položili základy pro genetickou diagnostiku monogenních onemocnění v dětské endokrinologii a diabetu. Se studenty a na ranním hlášení jsme se setkávali v bývalé jídelně, později posluchárně, kde o desítky let dříve uvedl Hans Krása s židovskými dětmi premiéru *Brundibára*.

Hagibor byl počátkem 90. let restituován Židovské obci, ale Klinika dětí a dorostu ukončila zdejší provoz po mnoha průtazích až v roce 2006. Po následné náročné rekonstrukci a dostavbě financované Lauderovou nadací je zde dnes Domov sociální péče Hagibor, určený především někdejšími oběti holocaustu (obr. 6). Soudobou nízkou přístavbu v zahradě projektoval Jan Línek. Východně od této části areálu vzniklo v letech 2007–2009 nové sídlo Rádia Svobodná Evropa / Rádia Svoboda podle projektu studia Cigler-Marani. Nápis



Obr. 4: Výběr z rozsáhlé obrazové přílohy monografie prof. Čížkové-Písařovicové *Klinická endokrinologie dětského věku* (1954). (A) „Pacient J. K. kong. hypothyroidismus 15 r. starý“; (B) „Pacientka V. J. hypofyzární nanismus 10 r. st. ve srovnání se stejně starou dívkou“.



Obr. 6: **Současný stav budovy Hagibor po přestavbě financované Lauderovou nadací** (foto autor)

LIBERTY/SVOBODA před budovou, jehož jazyková varianta se mění podle úhlu pohledu, navrhl renomované newyorské designérské studio C&G Partners (obr. 7). Snad tato budova právě v lokalitě Hagibor symbolizuje novou éru naší země, kdy pomáháme ke svobodě těm, kterým zůstává zatím odepřena.

JAN LEBL



Obr. 7: **Budova Rádia Svobodná Evropa / Rádia Svoboda na bývalých pozemcích židovského sportovního klubu Hagibor, v místě baráků pracovního tábora z roku 1944** (foto autor)

LITERATURA

Lebl J, Hníková O, Hejmanová L, Votava F. 50 let Kliniky dětí a dorostu 3. lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Edice Almanach medicíny, sv. 7. Praha: Galén 2002.

Lukeš Z. Psí vycházky 5. Fenomén Vinohradská třída. Praha: Nakladatelství Lidové noviny 2016

Pokyny pro autory ČESKO-SLOVENSKÁ PEDIATRIE

(zkratka pro citování Ces-slov Pediat)

Uvěřejňujeme původní vědecko-výzkumné práce, klinická pozorování a krátká původní sdělení z příslušných oborů, přehledné referáty, editoriały, zprávy z vědeckých sjezdů a studijních pobytů, dopisy redakci, úvodníky a osobní zprávy.

Náležitosti nezbytné k přijetí práce k publikování

- ▶ K publikaci v časopise Česko-slovenská pediatrie jsou přijímány příspěvky v českém, slovenském a anglickém jazyce. Autor souběžně s nabídnutou prací doručí na níže uvedenou e-mailovou adresu prohlášení, v němž potvrdí, že práce nebyla a nebude zadána k publikování v jiném časopise a že autor s jejím uveřejněním v Česko-slovenské pediatrii souhlasí. Užívaná odborná terminologie, zkratky a symboly musí odpovídat platným normám.
- ▶ Autor uveřejněného článku v rubrice „Oficiální stanovisko České nebo Slovenské pediatrické společnosti a jejich pracovních skupin (sekcí)“ musí písemně prohlásit, že článek je publikován s vědomím předsedy ČPS nebo SPS nebo vedoucího pracovní skupiny (sekcce).

Posouzení nabízené práce

- ▶ Práce je po stránce formální a odborné posouzena 1–2 anonymními oponenty, a na základě jejich posudku rozhodne definitivně vedoucí redaktor o jejím přijetí či nepřijetí k uveřejnění.
- ▶ Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné úpravy, eventuálně zkrácení rukopisu. Autor je povinen reagovat na připomínky recenzního řízení. Nevyžádané rukopisy a přílohy se nevracejí.

Forma dodání příspěvku

- ▶ Výhradně v elektronické podobě.
- ▶ Grafy a obrázky/fotodokumentaci je nutné umístit do samostatných souborů - ne vkládat do powerpointu a wordu!

Formát textu a příloh

- ▶ Text práce musí být napsán v některém z běžných textových editorů (v operačním systému Windows, ne Macintosh), nejlépe ve formátu .doc.

- ▶ Tabulky a grafy by měly být ve formátu .xls (MS Excel), v případě grafů včetně zdrojových dat.
- ▶ Fotodokumentace ve formátu .jpg nebo .tif, v potřebném tiskovém rozlišení minimálně 300 dpi; redakce zajistí vyretušování identifikačních údajů pacientů (jméno, RČ, páska přes oči), pokud není přiložen písemný souhlas rodičů s jeho zveřejněním.

Struktura původní práce

Délka prací

Rozsah abstraktu: 200–250 slov.

Rozsah původní práce (bez abstraktu, literárních odkazů a příloh): maximálně 3000 slov. Rozsah krátkého sdělení: maximálně 1500 slov.

1. **Stručný, jasný a výstižný název článku**, podtitul pouze v případě nutnosti.
2. **Celé jméno autora/autorů** a přesný název a adresa pracoviště autora/autorů.
3. **Adresa, e-mail, mobilní telefon prvního autora** (nebo kontaktní osoby) pro komunikaci a korektury.
4. **U původních prací se přikládá strukturovaný souhrn v českém/slovenském a anglickém jazyce** – Název práce, Cíl studie (Objective), Metody (Methods), Výsledky (Results), Závěry (Conclusion); rozsah souhrnu by neměl přesahovat 250 slov.
5. **Klíčová slova** (key words) se uvádějí pod souhrnem na zvláštním řádku. Doporučený rozsah 3 až 10 slov, mají podat výstižně hlavní problematiku, o které se pojednává.
6. **Styl vlastního textu** by měl odpovídat zvyklostem v biomedicínských časopisech s následujícími kapitoly: Úvod, Metody, Výsledky, Diskuse, Závěry.
7. **Literatura** – uvádí se pouze literatura, z níž autor čerpal informace či podněty, a nebo s níž srovnává vlastní výsledky (předpokládá se nejvýše 30 citací, větší na ne starších pěti let); je vhodné omezit autocitace; smí obsahovat jen skutečné prameny, tj. publikace, na něž se autor v textu odvolává; odkazy na literaturu jsou v textu uváděny arabskou číslicí v kulatých závorkách v horním indexu a citovaná literatura v textu je v seznamu citací („Literatura“) řazena podle pořadí

dí výskytu v textu, nikoli podle abecedního pořadí jmen prvního autora.

a) monografická publikace

Kršek P, Zumrová A, et al. Základy dětské neurologie. 3. vyd. Praha: Galén 2021; 214.

Ogilvy-Stuart A, Midgley P. Practical Neonatal Endocrinology. Cambridge: University Press, 2006; 218.

b) příspěvek v monografické publikaci

Šumník Z, Souček O. Diagnostika a terapie rachitid. In: Lebl J, Šumník Z, Souček O, et al. Onemocnění skeletu u dětí. Motolské pediatrické semináře 4. Praha: Galén 2019: 15–23.

Yaffe SJ, Aranda JV. Pediatric pharmacology. In: Assael B, Rusconi F, eds. Amino-glycoside Antibiotics. 2nd ed. Philadelphia: Saunders 1992: 244–251.

c) příspěvek ve sborníku

Dunovský J. Úmluva o právech dítěte a práva dětí v České republice. In: Sborník z 1. mezinárodní konference o dětských právech. České Budějovice: Zdravotně sociální fakulta JU 2003: 5–15.

e) článek v časopise

Lebl J, Koloušková S, Toni L, et al. Syndrom Noonanové a další RASopatie: Etiologie, diagnostika a terapie. Ces-slov Pediat 2020; 75(4): 219–226.

f) příspěvek na internetu

Horák J. Standardní diagnostický a terapeutický postup u genetické (hereditární) hemochromatózy. [online]. Dostupné na: <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=43>.

8. **Přílohy s popisky** (tabulky, grafy, obrázky); přílohy je vhodné umístit až za text práce (tj. až za literaturu) v náležitém pořadí; v textu vyznačte místa, kam vložit grafické přílohy (obr. 1, graf 1, schéma 1...).
9. **Zkratky** užívejte v omezené míře, každou zkratku je třeba vysvětlit; fyzikální a biochemické hodnoty uvádějte v jednotkách SI.

Rukopisy přijímáme prostřednictvím redakčního systému na www.cs-pediatric.cz

Adresa vedoucího redaktora časopisu:

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.

Pediatrická klinika 2. LF UK

FN v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

e-mail: jan.lebl@lfmotol.cuni.cz

Růstový hormon

Váš pomocník pro sledování
a vyhodnocování správného růstu

- Odborná poradna pro děti i dospělé
- Informace pro pacienty
- Růstové grafy
- Články a novinky

**Mějte zdravý růst dětí
pod kontrolou.
My vám s tím rádi
pomůžeme.**



Navštivte

rustovyhormon.cz



meditorial+

Propojujeme odbornost
s výhodami online médií



Bude to fungovat?

Dlouhodobá léčba přípravkem Genotropin® také pozitivně ovlivňuje lipidový metabolismus, svalovou sílu a fyzické schopnosti.¹

Účinnost léčby růstovým hormonem Genotropin® potvrzena napříč 5 pediatrickými indikacemi¹:

- 1** Poruchy růstu způsobené nedostatečnou sekrecí růstového hormonu (growth hormone deficiency, GHD)
– Dosažení genetického výškového potenciálu²
- 2** Děti malého vzrůstu, které se narodily malé na svůj gestační věk (SGA)
– Dosažení růstového výšvihu a normalizace konečné výšky³
- 3** Turnerův syndrom
– Normalizace výšky a navození puberty ve vhodný čas⁴
- 4** Prader-Willi syndrom (PWS)
– Zlepšení růstu a skladby těla⁵
- 5** Chronická renální insuficience
– Prepubertální růstový výšvih a normalizace výšky⁶

Zkrácená informace o přípravku: GENOTROPIN 16 IU (5,3 mg), 36 IU (12 mg), prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok. **Složení:** somatropinum 16 IU (5,3 mg) nebo 36 IU (12 mg); a další pomocné látky. **Indikace:** Děti: Poruchy růstu spojené s: nedostatečnou sekrecí růstového hormonu (GHD), Turnerovým syndromem (TS), chronickou renální nedostatečností (CRI). Poruchy růstu u dětí, které se narodily malé na svůj gestační věk (SGA), s porodní váhou a/nebo délkou pod -2SD, u kterých se nedostaví růstový výšvih /catch-up growth/ (HV SDS < 0 během posledního roku) do 4 let věku nebo později. U Prader-Willi syndromu (PWS) ke zlepšení růstu a skladby těla. Dospělí: Substituční terapie u dospělých s výrazným deficitem růstového hormonu (RH). **Dávkování a způsob podání:** Dávkování je individuální. Injekce se podává podkožně a místo vpichu se má střídát, aby se předešlo atrofii tukové tkáně. U dětí: GHD 0,025-0,035 mg/kg/den, PWS 0,035 mg/kg/den, TS 0,045-0,050 mg/kg/den, CRI 0,045-0,050 mg/kg/den, SGA 0,035 mg/kg/den. U Dospělých s deficitem RH: 1) pokračujících v léčbě GHD od dětství je doporučená dávka 0,2-0,5 mg/den, s úpravami dle koncentrace IGF-I. 2) u pacientů s deficitem RH vzniklým v dospělosti by měla být léčba zahájena nízkými dávkami 0,15 - 0,3 mg denně s úpravami dle koncentrace IGF-I v séru. Cílem léčby u dospělých je koncentrace IGF-I v rozmezí 2 SDS s korekcí na věk. U pacientů nad 60 let se léčba zahajuje dávkou 0,1-0,2 mg/den a zvyšuje se individuálně. **Kontraindikace:** Precitlivlost na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku přípravku. Prokázaná nádorová aktivita - před zahájením léčby musí být protinádorová léčba ukončena. Podpora růstu u dětí s uzavřenými epifyzami. Akutní kritický stav s komplikacemi, vzniklými v souvislosti s otevřenou operací srdce, břišní operací, mnohočetným porážovým traumatem nebo při akutním respiračním selhání. **Zvláštní upozornění:** Léčbu zahajuje a vede lékař s příslušnou kvalifikací a zkušeností v diagnostice a léčbě pacientů s indikací k použití RH. V případě myositidy (velmi vzácný nežádoucí účinek) je třeba použít přípravek Genotropin bez metakresolu. Pacienti musí být sledováni z důvodu možné glukózové intolerance. U pacientů s diabetes mellitus při nasazení somatropinu je někdy nutné upravit dávku inzulínu. Během léčby může dojít k hypotyreóze, epifyzeolýze v oblasti velkých kloubů. U těžkých nebo opakujících se bolestí hlavy, poruchách zraku, nevolnostech a/nebo zvracení, je vhodné vyšetření očního pozadí pro možnost vzniku edému papily. Velmi vzácně byly hlášeny případy leukémie, možný je také rozvoj pankreatitidy. U pacientů s PWS: musí být léčba vždy spojena s dietou s nižším příjmem kalorií. Před zahájením léčby je třeba vyhodnotit příznaky obstrukce horních cest dýchacích. Měly by být sledovány známky skoliózy. Při CRI se léčba zahajuje při poklesu renální funkce pod 50 % normy. Při transplantaci ledvin je nutno léčbu přerušit. **Interakce:** Při terapii glukokortikoidy je nutné pečlivě sledovat růst a vyhodnotit případný vliv léčby na růst. Podávání somatropinu může zvyšovat clearance sloučenin, které jsou metabolizovány izoenzymy cytochromu P450. **Fortilita, těhotenství a kojení:** V průběhu těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které neužívají antikoncepci, se užívání přípravku nedoporučuje. V případě kojení je nutná opatrnost. **Nežádoucí účinky:** periferní edém, ztuhlost kosterního svalstva, artralgie/myalgie a parastézie, přechodné lokální kožní reakce, tvorba protilátek, syndrom karpálního tunelu, gynekomastie. **Předávkování:** Akutní předávkování by zpočátku mohlo vyvolat hypoglykémii a následně pak hyperglykémii. Dlouhodobé předávkování by mohlo způsobit projevy a příznaky shodné se známými účinky nadbytku lidského růstového hormonu. **Uchovávání:** V chladničce při teplotě 2 °C - 8 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem, chraňte před mrazem. **Balení:** Dvoukomorová zásobní vložka s lyofilizátem a rozpouštědlem (modrá určená pro aplikátor GenotropinPen 5,3, fialová pro GenotropinPen 12) nebo předplněné pero GoQuick 5,3 a GoQuick 12. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, ČR. **Registrační číslo:** 56/167/89-B-C/C. **Datum poslední revize textu:** 15.07.2022. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznámte s úplnou informací o přípravku.

REFERENCE: 1. Souhrn údajů o přípravku Genotropin. 2. Cutfield W. et al. Final Height in Idiopathic Growth Hormone Deficiency: the KGS Experience. Acta Paediatr 1999; 428(Suppl): 72-75. 3. De Zegher F. et al. Growth Hormone Treatment of Children Born Small for Gestational Age: Growth Responses with Continuous and Discontinuous Regimens over 6 Years. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(8): 2816-2821. 4. Ranke MB, Price DA, Reiter EO (eds): Growth Hormone Therapy in Pediatrics - 20 Years of KGS. Turner Syndrome - Growth Hormone Treatment. Basel, Karger, 2007, pp 326-331. 5. Lindgren AC, Ritzen EM. Five Years of Growth Hormone Treatment in Children with Prader-Willi Syndrome. Acta Paediatr 1999; 433(Suppl): 109-111. 6. Haffner D., et al. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. NEJM 2000; 343: 923-930.