

5
2017/156

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Z OBSAHU:

Nadměrný růst u dětí a dospělých:
nový klinický pohled, nové geny, nové fenotypy
[Lebl J. et al.](#)

Diagnostika a další péče o pacienty s tyreoidálními uzly:
doporučení American Thyroid Association 2015
modifikované pro podmínky České republiky
[Jiskra J.](#)

Adrenokortikální insuficience
[Kršek M.](#)

Hypogonadismus u mužů a jeho léčba
[Hána V. et al.](#)

Léčba hypofyzárních adenomů
[Ježková J., Marek J.](#)

Shoda čistě náhodná – Josef Charvát a Ctibor Blatný
(Československý rozhlas, 21. 8. 1967)

Biologické aspekty ADHD (hyperkinetické poruchy)
a poruch chování v dětském a adolescentním věku,
vybrané preventivní aspekty
[Paclt I., Přibilová N.](#)

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ



ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

VEDOUcí REDAKTOR

MUDr. Petr Sucharda, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

REDAKČNÍ RADA

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
předseda redakční rady
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. RNDr. Jiří Beneš, CSc.
Ústav biofyziky 1. LF UK
Salmovská 1, 120 00 Praha 2

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.
Interní ambulantní oddělení - osteocentrum,
Ústřední vojenská nemocnice
U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6

prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní
medicíny (KARIM) 2. LF UK FNM a IPVZ
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

MUDr. Otto Herber
Ordinace praktického lékaře pro dospělé
Nerudova 686, 278 01 Kralupy nad Vltavou

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.
II. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr.h.c.
Osteocentrum LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11, 128 01 Praha 2

prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

MUDr. Alena Šteflová, Ph.D., MPH
Kancelář WHO v ČR
Rytířská 31, 110 00 Praha 1

prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.
Farmakologický ústav 2. LF UK
Plzeňská 221/130, 150 00 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Trč, CSc., MBA
Klinika dětské a dospělé ortopedie
a traumatologie 2. LF UK a FNM
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc.
Ústav klinické biochemie a laboratorní
diagnostiky 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

OBSAH

Editorial

Kršek M. 232

Přehledové články

Lebl J. et al. Nadměrný růst u dětí a dospělých: nový klinický pohled, nové geny, nové fenotypy 233

Jískra J. Diagnostika a další péče o pacienty s tyreoidálními uzly: doporučení American Thyroid Association 2015 modifikované pro podmínky České republiky 241

Kršek M. Adrenokortikální insuficience. 252

Hána V. et al. Hypogonadismus u mužů a jeho léčba. 258

Ježková J., Marek J. Léčba hypofyzárních adenomů 266

Paclt I., Příbilová N. Biologické aspekty ADHD (hyperkinetické poruchy) a poruch chování v dětském a adolescentním věku, vybrané preventivní aspekty 271

Dějiny lékařství

Shoda čistě náhodná – Josef Charvát a Ctibor Blatný (Československý rozhlas, 21. 8. 1967) 279

Eliška O. et al. Nikolaj Ivanovič Pirogov: myslitel 283

Osobní zprávy 285

CONTENTS

Editorial

Kršek M. 232

Review articles

Lebl J. et al. Overgrowth in children and in adults: novel clinical view, novel genes, novel phenotypes 233

Jískra J. Management of patients with thyroid nodules: American Thyroid Association guidelines in the setting of Czech Republic 241

Kršek M. Adrenal insufficiency 252

Hána V. et al. Male hypogonadism and its treatment. 258

Ježková J., Marek J. Treatment of pituitary adenomas 266

Paclt I., Příbilová N. Biologic aspects of ADHD and conduct disorders in childhood and adolescence, selected preventive aspects 271

History of medicine

Accordance purely accidental – Josef Charvát and Ctibor Blatný (Czechoslovak Radio, 21st august 1967). 279

Eliška O. et al. Nikolay Ivanovich Pirogov: thinker 283

Personal news 285

<http://www.cls.cz>

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, z. s., Praha 2017

ČASOPIS LÉKAŘŮ ČESKÝCH

Online verze časopisu na: www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych

Registrací získáte přístup k plné on-line verzi časopisu a do jeho archivu.

Kontakt pro dotazy: info@prolekare.cz nebo +420 602 244 819



Vedoucí redaktor:
MUDr. Petr Sucharda, CSc.

Redaktor:
Mgr. Martin Čermák

**Vydává: Česká lékařská společnost
Jana Evangelisty Purkyně, z. s.**
Sokolská 31, 120 26 Praha 2

Pro ČLS JEP připravuje MeDitorial, s. r. o.
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Výroba a tisk
Ocean Design

Inzerce: ČLS JEP, z. s.
Sokolská 31, 120 00 Praha 2
tel.: +420 224 266 223
e-mail: nto@cls.cz; cзма@cls.cz

V ČR rozšiřuje: Nakladatelství Olympia, s. r. o.
Werichova 973, 252 64 Velké Přílepy

V SR: Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.
Stará Vajnorská 9, P. O. BOX 183, 830 00 BRATISLAVA
Infolinka: 0800 188 826, www.ipredplatne.sk
Email: info@ipredplatne.sk, objednavky@ipredplatne.sk

Vychází: 8krát ročně
Předplatné: na rok pro ČR je 800,00 Kč,
SR 43,20 €, jednotlivé číslo 100 Kč, SR 5,40 €.

**Informace o předplatném podává
a objednávky předplatitelů přijímá:**
ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,
tel.: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz

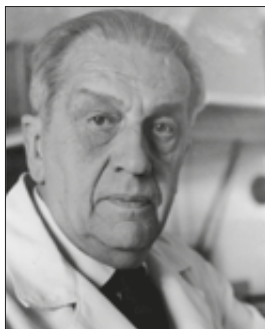
Rukopis byl předán do výroby 25. 9. 2017.
Zaslané příspěvky se nevracejí.
Otištěné příspěvky autorů nejsou honorovány,
autoři obdrží bezplatně jeden výtisk časopisu.

**Příspěvky do Časopisu lékařů českých
procházejí zdvojeným recenzním řízením.
Articles published in the Journal of Czech
Physicians are subject to double review.**

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučně nakladatelské právo k jeho užití. Vydavatel a redakční rada upozorňují, že za obsah a jazykové zpracování inzerátů a reklam odpovídá výhradně inzerent. Žádná část tohoto časopisu nesmí být kopírována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na mechanických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv a vydavatelského oprávnění

Zasílání rukopisů – viz pokyny pro autory:
www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-pokyny

120 let od narození profesora Josefa Charvátá



Každý obor má svého „národního zakladatele“, ale málokde je jedna osobnost tak nezpochybnovaná a nezpochybnitelná, jako v případě české endokrinologie a Josefa Charvátá.

O významných osobnostech bývá v dnešní době známo a napsáno vše podstatné již krátce po jejich úmrtí. Ne tak o Josefu Charvátovi. Teprve v posledních 15 letech – především díky úsilí jeho současného následovníka

ve funkci přednosty 3. interní kliniky, prof. Štěpána Svačiny, ale také historiků, nakladatelských redaktorů a vstřícnosti rodiny – vycházejí Charvátovy paměti a deníky a také vzpomínky pamětníků. Díky prof. Svačinovi redakce získala několik rozhlasových nahrávek, z nichž jsem pro toto číslo *Časopisu lékařů českých* vybral a přepsal tu, která vznikla přesně před 50 lety, 21. srpna 1967. Podle mého názoru je mimořádně cenná tím, že účastníci – a prof. Charvát to výslovně zmiňuje – nebyli na téma, zda by zase dělali svou vědu, kdyby se znovu narodili, předem připraveni. Zatímco prof. Blatný je mnohomluvný, místy impulzivně komentuje svého partnera, ale na druhé straně se snaží vnášet tehdy aktuální „politická“ témata, profesor Charvát se svojí typickou pomalou dtkou (kterou bohužel přepis nemůže zprostředkovat) rozvážně hledá formulace a potom je díky svému mimořádnému rozhledu dokládá příklady – a to na lékaře přeci jen trochu překvapivě – třeba z oblasti atomové fyziky.

Některá témata jsou pochopitelně věčná – a jistě k nim patří i problematika univerzality a specializace. Přesto je pozoruhodné, jak jsou Charvátovy názory použitelné po dlouhých padesáti letech. Způsob, kterým v pár větách dokázal popsat význam širokého rozhledu (univerzalizmu, kolem kterého se řeč točí) pro klinické rozhodování, je obdivuhodný: *Já jsem musel velmi často rozhodovat sám, v krátké době, bez poradců a bez velkých pomůcek, zejména v noci, když šlo o náhlé příhody a tak. [...]*

*Ale když pak nakonec půjde o to, že někdo stůně a je potřeba rozhodnout, no tak to já myslím, že mám před nimi výhodu, že to není jenom těmi léty, ale že to je tímto univerzalizmem. A hned se dotýká dalšího, i po padesáti letech živého problému: *My ho totiž dneska potřebujeme pro výuku na vysoké škole. Výzkum a výuka jsou dvě věci. Jako učitele-internisty potřebuju lidi se značně širokou zkušeností; pro výzkum to může být člověk, který čím dál více ví víc o méně věcech, jestli jsem to dobře řekl.**

Měl jsem to štěstí, že jsem profesora Charvátá zažil osobně, i když jen jako medik a jeden z nejmladších lékařů kliniky (když jsem měl ze 30. na 31. ledna 1984 službu na klinice a jako jeden z prvních se dozvěděl o náhlém úmrtí pana profesora doma, byl jsem necelé tři roky po promoci). Byl osobností, kterých jsem za svůj dosavadní život potkal jen pár. Bylo to dáno nejen jeho odbornou erudicí a mezinárodním rozhledem, ale především ohromnými životními zkušenostmi. Chlapec ze zcela chudé rodiny, který ještě jako gymnazista neplánoval studium lékařství, natož akademickou dráhu. Tři roky na bojištích první světové války, věznění a pobyt v koncentračním táboře na počátku té druhé (naštěstí krátký), zkušenosti z vedení Junáka (českých skautů), ale i ze zednářské lóže. Zvolení do funkce rektora Univerzity Karlovy, které se už ale nemohl ujmout, odvolání z místa přednosty kliniky, být maskované předpisem o nově zavedené věkové hranici, kterou v té době již překročil... Nepochybně mu nebyla zapomenuta ani závěrečná slova zmíněného rozhovoru: *Nejhorší nepřítel pokroku je monopol, ať je to ve vědě nebo v čemkoli jiném. My to konečně vidíme i ve službách a ve veřejném životě. Jak má někdo na něco monopol, tak to nejde.*

Profesor Josef Charvát byl nositelem státních vyznamenání, expertem WHO, na druhé straně (podle většiny pamětníků) vynikajícím šéfem, bavičem s kytarou a (to mohu potvrdit sám) famózním vypravěčem...

Výběr příspěvků k připomenutí tohoto významného výročí jsem měl velmi usnadněn více než 35 lety strávenými na klinice prof. Charvátá – on tu svým způsobem s námi stále je; nebo to tak alespoň mnoho z nás ještě cítí.

Petr Sucharda

Vážené kolegyně, vážení kolegové,
do rukou se Vám dostává nové číslo Časopisu lékařů českých věnované endokrinologii. Jak možná tušíte, toto téma není vybrané náhodou. V letošním roce uplynulo 120 let od narození profesora Josefa Charváta, který je nejen zakladatelem moderní české endokrinologie, ale též jedním z nejvýznamnějších českých lékařů 20. století. V medicíně propagoval komplexní a dynamický přístup a spojení klinické praxe s výzkumem. Jeho význam ovšem široce překračuje hranice medicíny a má svůj rozměr politický, společenský a kulturní.

První endokrinologické poznatky se pak dokonce datují k roku 400 př. n. l., kdy Aristoteles popsal vliv kastrace na zpěvné ptáky. Již v roce 100 n. l. Galén na základě pitev primátů popsal štítnou žlázu. Další významný vývoj v poznání anatomie a funkce lidského těla probíhal v období renesance, kdy je potřeba zmínit přínos Leonarda da Vinci, Michelangela Buonarrotiho, Giovanniho da Calcara a Andrease Vesalia. Novodobá endokrinologie pracuje s termínem hormon od roku 1905, kdy ho poprvé použili Ernest H. Starling a William Maddock Bayliss.

V současné době se však endokrinologie nezabývá pouze onemocněními a poruchami žláz s vnitřní sekrecí a poruchami sekrece klasických hormonů, její záběr je daleko širší. Studuje nejen poruchy sekrece hormonů, lymfokinů a cytokinů a jejich endokrinní účinky, ale i jejich účinky parakrinní a autokrinní, lokální sekreci a působení prakticky ve všech orgánech, tkáních a buňkách lidského těla a samozřejmě jejich vzájemné vztahy. Endokrinologie tak v současné době patří mezi nemnoho tzv. integrujících obo-

rů medicíny týkajících se celého lidského těla, všech jeho systémů a vzájemných regulací. Základy endokrinologie by proto měli ovládat lékaři všech odborností.

V této souvislosti je zarážející, jak je endokrinologie někdy opomíjena nejen představiteli ministerstva zdravotnictví a zdravotními pojišťovnami, ale též odbornou veřejností. Například v otázkách k atestaci ze všeobecného praktického lékařství je endokrinologii věnována pouze jediná (na téma tyreopatie a tyreotoxická krize). Vidíme tak, že nejen u veřejnosti laické, ale i odborné je představa endokrinologie redukována na štítnou žlázu a její onemocnění a případně na povědomí o několika málo dalších vzácnějších endokrinologických chorobách. Ano, onemocnění štítné žlázy jsou nejčastější a musí je ovládat každý lékař. Nicméně choroby dalších žláz s vnitřní sekrecí, byť vzácnějších, ovlivňují činnost a funkci prakticky všech systémů lidského těla a jejich projevy patří do diferenciální diagnostiky řady chorobných stavů.

Snahou České endokrinologické společnosti ČLS JEP je proto kromě jiného zdůrazňovat důležitost endokrinologie pro medicínu, zvyšovat povědomí lékařů všech oborů o endokrinologii a onemocněních žláz s vnitřní sekrecí a postupně tak vracet endokrinologii na výsluní současné medicíny, kam rozhodně patří. Věřím, že s našimi snahami by souhlasil a podporoval je i pan profesor Charvát. V čísle Časopisu lékařů českých, které se Vám nyní dostává do rukou, jsme chtěli ukázat, jak je endokrinologie pestrá a důležitá, a věřím, že si v něm každý z Vás najde to své.

prof. MUDr. Michal Kršek, CSc..
2. interní klinika 3. LF UK a FNKV

Nadměrný růst u dětí a dospělých: nový klinický pohled, nové geny, nové fenotypy

Jan Lebl, Lukáš Plachý, Květa Bláhová, Lenka Elblová, Filip Fencel, Stanislava Koloušková, Štěpánka Průhová

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 233–240

SOUHRN

Nové genetické poznatky pomáhají přesněji porozumět etiopatogenezi syndromů s nadměrným růstem u dětí i dospělých. Mezi syndromy nadměrného růstu u fetu a novorozence patří dva častější – Beckwithův-Wiedemannův (BWS) a Sotosův – a několik vzácných, např. Simpsonův-Golabiové-Behmelové (SGBS) a Weaverův. Nejsou spojeny s nadprodukcí růstového hormonu. Jejich nositelé mohou být ohroženi hypoglykemií (zejména u BWS), vrozenými vývojovými vadami a mají vysoké onkologické riziko v dětství. Cílený onkologický screening významně zlepší prognózu.

Rychlý růst pokračuje i postnatálně, ale dospělá výška bývá normální. Příčinou syndromů nadměrného růstu v dětství a adolescenci bývá hormonální nadprodukce. Vedle předčasné produkce pohlavních hormonů a hypertyreózy se může rozvinout gigantismus či akrogigantismus při nadprodukcí růstového hormonu z pituitárního adenomu, často familiárního typu (FIPA – familiární izolovaný pituitární adenom). U 15–25 % rodin jsou příčinou FIPA autosomálně dominantně dědičné mutace genu *AIP*, který kóduje nádorový supresor *AIP* (*aryl hydrocarbon receptor-interacting protein*). X-vázaný akrogigantismus (X-LAG) je způsoben mutacemi genu *GPR101* nebo mikroduplicacemi oblasti Xq26. *GPR101* kóduje receptor spojený s G-proteinem s neznámým ligandem. Pro X-LAG jsou typické torpidní makroadenomy hypofýzy s vysokou penetrancí. Pituitární tumor s nadprodukcí růstového hormonu může být důsledkem mutací nejméně 10 dalších genů. Gigantismus u dospělosti je důsledkem neléčeného či neúspěšně léčeného hypofyzárního adenomu v dětství. U některých mediálně známých gigantů současnosti i minulosti byly prokázány patogenní varianty genů *GPR101* nebo *AIP*.

KLÍČOVÁ SLOVA

adměrný růst, syndromy nadměrného růstu, Beckwithův-Wiedemannův syndrom, Sotosův syndrom, Simpsonův-Golabiové-Behmelové syndrom, gigantismus, akrogigantismus, GPR101, AIP

SUMMARY

Lebl J., Plachý L., Bláhová K., Elblová L., Fencel F., Koloušková S., Průhová Š. Overgrowth in children and in adults: novel clinical view, novel genes, novel phenotypes

Novel genetic findings allow to more reliably elucidate the aetiology and pathogenesis of overgrowth syndromes in children and in adults. The relatively prevalent overgrowth syndromes in fetuses and neonates include Beckwith-Wiedemann (BWS) and Sotos syndromes; in addition, several rare conditions may occur e.g. Simpson-Golabi-Behmel and Weaver syndromes. These syndromes are not connected with overproduction of growth hormone. Their carriers are at risk of hypoglycaemia (in BWS), of congenital malformations and of childhood tumours. Targeted oncologic screening may improve the outcomes.

Despite rapid growth even postnatally, the final height is mostly normal. In childhood and adolescence, the increased growth velocity results from hormonal overproduction – of precocious production of sexual hormones, hyperthyroidism, or of growth hormone overproduction due to pituitary adenoma that may lead to gigantism or acrogigantism and may be familiar (familial isolated pituitary adenoma; FIPA). In 15–25 % of affected families, FIPA is caused by autosomal dominantly inherited mutations of *AIP* gene encoding a tumour suppressor protein named *AIP* (*aryl hydrocarbon receptor-interacting protein*). X-linked acrogigantism (X-LAG) is due to *GPR101* gene mutations or microduplications of Xq26 chromosomal region. *GPR101* encodes G-protein coupled receptor with unknown ligand. X-LAG is associated with recurrent and highly-penetrant pituitary macroadenomas. Mutations of additional at least 10 genes may lead to pituitary tumour with growth hormone overproduction. Gigantism in adults results from untreated or insufficiently treated pituitary adenoma in childhood. Some of the well-known current or past giants were found to carry pathogenic genetic variants of *GPR101* or *AIP*.

KEYWORDS

overgrowth, overgrowth syndromes, Beckwith-Wiedemann syndrome, Sotos syndrome, Simpson-Golabi-Behmel syndrome, gigantism, acrogigantism, GPR101, AIP

ÚVOD

Nadměrný růst bývá definován jako **tělesná výška nad 97. percentilem** a/nebo **růstová rychlost nad 75. percentilem** pro daný věk a pohlaví.

Nadměrný růst je v pediatrické klinické praxi důvodem k návštěvě lékaře vzácněji než růst nedostatečný, protože fyziologická varianta vyšší postavy (*tall-normal*) je s výjimkou extrémních případů vnímána jako společensky výhodná.

Ostatně ve Spojených státech amerických je tělesná výška jedním z prediktorů volebního úspěchu: Ve 26 amerických prezidentských volbách během posledních 100 let (1916–2016) pouze sedmkrát zvítězil menší z obou kandidátů, přičemž vítěz byl v průměru o 1 palec (cca o 0,4 SD tělesné výšky) vyšší než poražený kandidát (1).

Předpokládáme, že i na tzv. fyziologických variantách vysoké postavy se podílejí určité genové varianty – vyvolávají

však podstatně menší výzkumný zájem než varianty postavy malé (2). V některých případech je však vysoký vzrůst zjevně abnormální a zasluhuje podrobnou diagnostiku a adekvátní terapii. Z etiopatogenetického i z didaktického hlediska rozdělíme tyto situace podle věkového kontextu na 3 skupiny:

1. syndromy nadměrného růstu u fétu a novorozence
2. syndromy nadměrného růstu v dětství a adolescenci
3. paralely syndromů nadměrného růstu v dospělosti

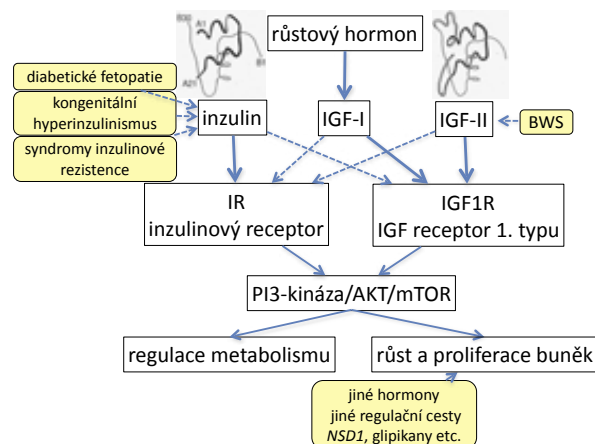
SYNDROMY NADMĚRNÉHO RŮSTU U FÉTU A NOVOROZENCE

Stavy s prenatálním začátkem nadměrného růstu jsou poměrně vzácné (incidence nejčastějších z nich, Sotosova a Beckwithova-Wiedemannova syndromu, činí 1 : 10–15 000), ale ve svých důsledcích závažné. Některé ohrožují své nositele **hypoglykemií** s rizikem poškození mozku, jiné zvyšují **onkologické riziko** (3–5). Genetické mechanismy syndromů nadměrného růstu umožňují lépe porozumět vzájemnému prolínání účinků inzulínu podobných růstových faktorů (IGFs – *insulin-like growth factors*) a inzulínu, ale také regulaci buněčného růstu, buněčné proliferace, apoptózy a onkogeneze.

Inzulínový receptor a 1. typ receptoru IGF jsou heterotetramery se dvěma podjednotkami α a dvěma podjednotkami β (2). Jsou strukturálně podobné a částečně homologní, proto mají částečnou zkříženou afinitu ke svým ligandům (obr. 1).

Vysoké hladiny inzulínu *in utero* (**diabetická fetopatie, kongenitální hyperinzulinismus**) proto vedou nejen k nadměrným přírůstkům hmotnosti plodu, ale vazbou inzulínu na receptor IGF narůstá také fetální délka. U některých **syndromů inzulinové rezistence** (pseudokromegalie) jsou zablokované metabolické účinky inzulínu, vysoké hladiny inzulínu ovšem vedou k nadměrnému růstu do délky a rozvoji akromegaloidních rysů (6).

Naopak nadměrná exprese genu IGF2 (kóduje fetální růstový promotor IGF-II) u **Beckwithova-Wiedemannova syndromu** (BWS) způsobí nejen nadměrný růst, ale vazbou na inzulínový receptor vyvolá také hypoglykemie. Současně se



Obr. 1 Signalizační kaskáda inzulínu, IGF-I a IGF-II. Inzulínový receptor a 1. typ receptoru pro IGF jsou podobné a částečně homologní, proto mají částečnou zkříženou afinitu ke svým ligandům. Při vysokých hladinách inzulínu (syndromy vrozené inzulinové rezistence, ale také diabetická fetopatie) proto dochází k nadměrnému růstu do délky; nadměrná exprese IGF-II (u Beckwithova-Wiedemannova syndromu) způsobuje nejen nadměrný růst, ale také hypoglykemie.

u BWS nadměrně exprimuje také INS (gen pro inzulín), takže účinky obou hormonů se prolínají a lze je obtížně odlišit (7).

BECKWITHŮV-WIEDEMANNŮV SYNDROM (BWS)

Beckwithův-Wiedemannův syndrom má příznačný fenotyp s umbilikální kýlou, makroglosií a gigantismem, který se projevuje již *in utero* (tab. 1, obr. 2). Příčinou jsou genetické, ale častěji epigenetické změny (**imprinting**) v oblasti 11p15.5 – v úseku chromosomu, kde jsou geny pro růstové faktory. V této oblasti může být trisomie s duplikaturou od otce nebo paternální disomie se ztrátou mateřského chromosomu.

Tab. 1 Klinické příznaky Beckwithova-Wiedemannova syndromu. Údaje o četnosti příznaků jsou odvozeny z několika větších sestav pacientů.

Příznak	% případů
Makroglosie	95
Kraniofaciální anomálie	80
Visceromegalie	80
Anomálie pupečníku	75
Anomálie boltců	70
Vyšší porodní hmotnost	60
Postnatální gigantismus	60
Obličejový naevus flammeus	60
Hypoglykemie	30–50
Srdeční vada	20



Obr. 2 Novorozenecká fotografie dívky s Beckwithovým-Wiedemannovým syndromem. Rodila se plánovanou sekci pro makrosomii ve 34. týdnu těhotenství s porodní hmotností 3750 g a délkou 54 cm (A). Táž dívka ve věku 2,5 měsíce. Je nápadná makroglosie, pupeční kýla a objemné břicho v důsledku organomegalie (B).

Tab. 2 Riziko vzniku tumoru u jednotlivých novorozeneckých syndromů nadměrného růstu

Syndrom	Riziko tumoru	Typy tumorů	Věk při diagnóze
Beckwithův-Wiedemannův	8,8 %	Wilmsův (43 %), hepatoblastom (20 %), adrenokortikální karcinom (9 %), rhabdomyosarkom (8 %), neuroblastom (6 %), pankreatoblastom (4 %) aj.	90 % do 7 let 99 % do 10 let
Simpsonův-Golabiové-Behmelové	8–10 %	Wilmsův (44 %), hepatoblastom (22 %), hepatocelulární karcinom (11 %), gonadoblastom (11 %), neuroblastom (11 %)	nejčastěji do 8 let
Perlmanův	40 %	výhradně Wilmsův	?
Weaverův	8,7 %	neuroblastom (50 %), endodermální sinusový tumor vaječníku (25 %), sakrokokcygeální teratom (25 %)	?
Sotosův	3 %	lymfomy (15 %), Wilmsův (15 %), sakrokokcygeální teratom (15 %), akutní leukemie (15 %), neuroblastom (10 %) aj.	většinou až po 5. roce



Obr. 3 Dvě ložiska nefroblastomu v pravé ledvině (označena šipkou) u 17měsíční dívky s Beckwithovým-Wiedemannovým syndromem při CT zobrazení

V kritické oblasti se nadměrně exprimují **geny** *INS* (kóduje inzulin) a *IGF2*. Je také narušena exprese **tumor-supresorových genů** *CDKN1C* a *H19* (3, 4).

Zásadním problémem dětí s BWS jsou **hyperinzulinemické hypoglykemie**, vrozené srdeční vady a vysoká prevalence **embryonálních nádorů** v útlém věku (tab. 2, obr. 3). I po narození pokračuje rychlý, avšak nikoliv extrémní růst.

Mortalita dětí s BWS během prvního roku života je vysoká – dosahuje 20–25 %. Příčinou časného úmrtí může být nedonošenost, srdeční vady, hypoglykemie nebo nádory. Toto riziko může poněkud omezit důsledně prováděný onkologický screening (tab. 3). Intelektový vývoj závisí zejména na poškození hypoglykemiemi. Po překonání kojeneckého období již vývoj bývá poměrně příznivý, hypoglykemie ustupují. Dospělá výška je zpravidla normální (3–5).

Tab. 3 Doporučený onkologický screening u jednotlivých novorozeneckých syndromů nadměrného růstu

Klinické vyšetření – 4× ročně ve věku 0–4 roky, poté 2–3× ročně.
Tumor-markery v séru (alfa-fetoprotein a hCG), katecholaminy v moči – 3× ročně u dětí s BWS a SGBS ve věku 0–4 roky, 1–2× ročně později (a u ostatních syndromů).
KO + diff. – u Sotosova syndromu 3× ročně po celé dětství; u ostatních syndromů 1× ročně.
Moč chemicky a sonografie břicha – časná detekce Wilmsova tumoru u Perlmanova syndromu, BWS a SGBS 3–4× ročně ve věku 0–7 let a 1–2× ročně poté.
Rtg hrudníku – 1× ročně.

PSEUDOAKROMEGALIE

Pseudoakromegalie je stav s akromegaloidním fenotypem, inzulinovou rezistencí, střední polypózou a suprimovanými hladinami IGF-I (6). Příčinou je postreceptorový defekt inzulinové signalizace, který narušuje metabolickou signalizační dráhu cestou inzulinového receptoru, ale zachovává prorůstovou (mitotickou) signalizaci cestou receptoru IGF 1. typu (srovn. obr. 1).

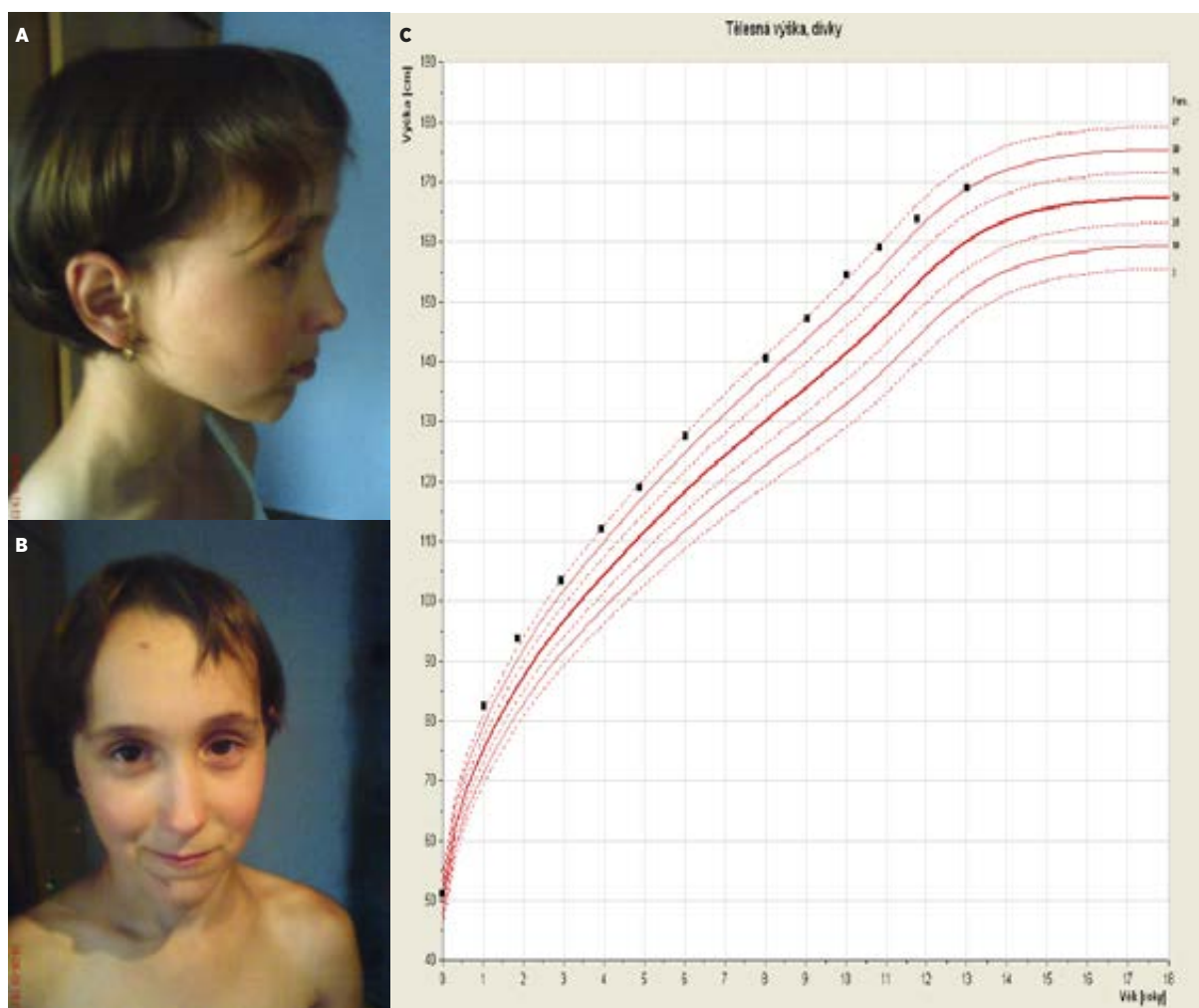
SOTOSŮV SYNDROM

Nositelé Sotosova syndromu mají dlouhý úzký obličej, vysoké čelo, začervenalé tváře a malou bradu. Po nadměrném růstu ve fetálním období pokračuje růstová akcelerace i v dětství, dospělá výška je ale normální. Postupně se rozvíjí makrocefalie (obr. 4). Bývá přítomna hypotonie s mírným vývojovým opožděním, lehký až střední intelektový deficit, porucha vývoje řeči a poruchy chování – časté jsou ADHD (*attention deficit and hyperactivity disorder*), fobie, obsese, nutkavé a impulzivní chování. U 25 % dětí se rozvine epilepsie. K dalším klinickým problémům patří skolióza, křeče, poruchy sluchu a zraku, některé vrozené vývojové odchylky. Mírně zvýšené je onkologické riziko (tab. 2).

Příčinou Sotosova syndromu jsou mutace **genu** *NSD1* (*nuclear receptor binding SET domain protein 1*), který kóduje **transkripční faktor** přímo zodpovědný za genovou expresi, včetně genů zúčastněných v regulaci růstu a vývoje (8, 9).

SIMPSONŮV-GOLABIOVÉ-BEHMELOVÉ SYNDROM (SGBS)

Simpsonův-Golabiové-Behmelové syndrom je vázaný na chromosom X. Postižení chlapci se často rodí s makrosomií a jejich rychlý růst a hmotnostní přírůstky mohou pokračovat i po narození. Fenotyp je variabilní – závažné formy jsou letální, nositelé mírnějších forem s různou tíží klinického postižení žijí



Obr. 4 Dívka se Sotosovým syndromem na podkladě heterozygotní patogenní mutace genu *NSD1*.

Byla vyšetřena pro nadměrný vzrůst a makrocefalii – obvod hlavy byl v 10 letech +4,4 SD. Typický je také dlouhý úzký obličej, vysoké čelo, začervenalé tváře a malá brada (A, B). Růstová křivka této dívky ukazuje kontinuální vysoký růst po celé dětství kolem 97. percentilu, významně nad predikci podle výšky rodičů (C).

do dospělosti. Typické faciální rysy zahrnují hypertelorismus, makrostomii (velká široká ústa), makroglosii, široký antevertovaný nos a poruchy uzávěru patra. V pozdějším věku má obličej hrubé rysy a bývá označován jako „buldočí tvář“. Na hrudníku mohou být nadpočetné prsní bradavky, na břiše diastáza přímých břišních svalů a umbilikální hernie. Někdy se chlapci rodí s brániční kýlou, vrozenou srdeční vadou, nefro-, hepato- a splenomegalií (obr. 5). Intelektový vývoj je variabilní (10–13).

Tyto děti mají významně zvýšené onkologické riziko, u 8–10 % se objeví některý z embryonálních tumorů, především nefroblastom a hepatoblastom (tab. 2 a 3) (14).

Příčinou jsou mutace nebo delece genu *GPC3*, který kóduje glypikan 3, vzácně genu *GPC4* kódujícího glypikan 4. Glypikany jsou heparansulfátové proteiny uchycené na buněčné membráně, které pomáhají akumulovat ligandy pro určité membránové receptory. Tím se významnou měrou podílejí na regulaci buněčného růstu, proliferace a apoptózy.

WEAVERŮV SYNDROM

Weaverův syndrom se projevuje makrosomií, někdy ve spojení s makrocefalií a mírným intelektovým deficitem. Pro *facies* jsou charakteristické široké čelo, hypertelorismus, velké nízko posazené boltce a mikrognacie. Může docházet ke svalovým kontrakturám s deformitami kloubů, zvláště prstů rukou i nohou, které omezují hybnost, a ke kyfoskolióze. Svalový tonus může být snížený i zvýšený, může být přítomná umbilikální hernie. Také nositelé Waeverova syndromu mají v útlém dětství zvýšené onkologické riziko (tab. 2 a 3).

Příčinou Waeverova syndromu jsou mutace genu *EZH2*, který kóduje enzym **histon-methyltransferázu**. Její methylční aktivita usnadňuje tvorbu heterochromatinu a tím potlačuje expresi genů. Histon-methyltransferáza také zajišťuje remodelaci chromosomového heterochromatinu nutnou pro buněčné dělení (9, 15).

SYNDROMY NADMĚRNÉHO RŮSTU V DĚTSTVÍ A V ADOLESCENCI

Nadměrný růst s vysokou růstovou rychlostí v dětství a dospívání je zpravidla důsledkem **hormonální nadprodukce**. Příčinou může být předčasná **produkce sexuálních steroidů** v dětství (*pubertas praecox* nebo *pseudopubertas praecox*) – v těchto případech zpravidla upoutá dříve pozornost předčasný pubertální vývoj než nadměrný růst.

K růstovému urychlení vede také **nadprodukce hormonů štítné žlázy** (Gravesova-Baseowova tyreotoxikóza, autonomní hyperfunkční uzel štítné žlázy nebo ojediněle ektopická nadprodukce tyreoidálních hormonů – tzv. *struma ovarii*). I v těchto případech příznaky hypertyreózy upoutají pozornost jako první, ještě před rozvojem nadměrného růstu (16).

Klasikou příčinou nadměrného růstu je **nadprodukce růstového hormonu** s klinickým obrazem **gigantismu**. Ten může být provázen prvky akromegalie – **akromegalogigantismus** (akrogigantismus), které se zvyrazňují s věkem nebo objevují v průběhu dospívání a později. Příčinou nadměrné výroby růstového hormonu je zpravidla **hypofyzární adenom** – sporadický nebo familiární (FIPA – **familiární izolovaný pituitární adenom**) (17).

FIPA – FAMILIÁRNÍ IZOLOVANÝ PITUITÁRNÍ ADENOM (AUTOSOMÁLNĚ DOMINANTNÍ)

Geneticky podmíněné familiární formy hypofyzárních adenomů se dědí autosomálně dominantně. Jejich genová podstata je v současné době předmětem intenzivního výzkumu. U 15–25 % rodin s FIPA jsou příčinou patogenní varianty **genu AIP**. U ostatních autosomálně dominantních forem zatím genetická příčina objasněna nebyla.

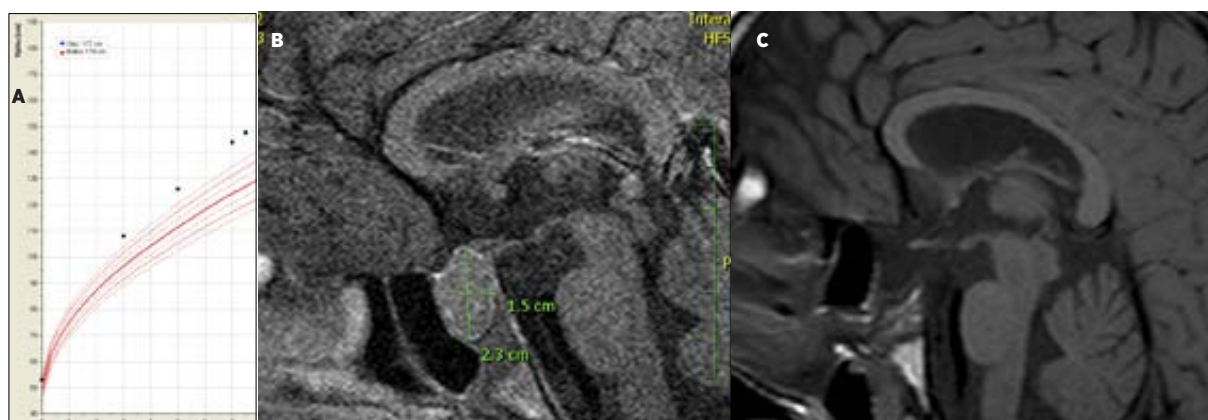
Gen AIP kóduje bílkovinu reagující s aryl-hydrokarbovým receptorem (*aryl hydrocarbon receptor-interacting protein*). AIP protein působí jako **nádorový supresor** – brání nadměrné proliferaci buněk adenohipofýzy. Mutace genu AIP naruší schopnost proteinu AIP regulovat buněčný růst a proliferaci, což vede ke zmnožení buněk a ke vzniku adenomu (18).

Adenomy se při nosičství mutací AIP projeví zpravidla v mladém věku, často již v dětství, a jsou obecně větší než tumory bez přítomnosti mutací AIP. V 90 % případů produkují růstový hormon, někdy společně s prolaktinem. 9 % z nich produkuje pouze prolaktin, 1 % má jinou hormonální produkci (17, 18).

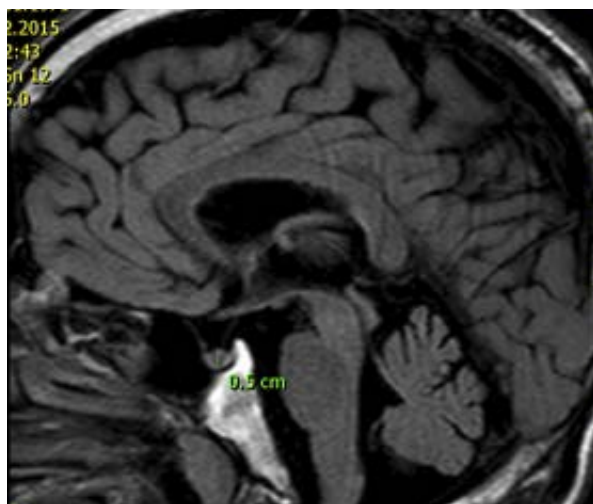
Obr. 6a–b znázorňují nadměrný růst a morfologii pituitárního makroadenomu u dívky staré 7,5 roku s patogenní mutací v genu AIP. Tumor byl endoskopicky extirpován



Obr. 5 Typická *facies* u 18měsíčního chlapce se Simpsonovým-Golabiové-Behmelové syndromem na podkladě patogenní mutace genu *GPC3* (A). Chlapec se rodil *large-for-gestational-age*, měl vrozenou brániční kýlu, která i přes časný uzavěr později recidivovala (CT plic, označena šipkou – B), a abnormální zakřivení ukazováčků (kamptodaktýlii – C). V 18 měsících byl diagnostikován hepatoblastom levého jaterního laloku velikosti 40×40 mm (označen šipkou – D).



Obr. 6 7,5 roku stará dívka s vysokou růstovou rychlostí od prvních let života (A). Příčinou byla nadprodukce růstového hormonu při makroadenom hypofýzy (velikost 23×15 mm) (B). Dívka je nositelkou patogenní mutace genu *AIP*, jež vede k časně formě gigantismu. Adenom byl odstraněn endoskopicky transnazálním přístupem na neurochirurgickém pracovišti Ústřední vojenské nemocnice v Praze (C – 3 měsíce po endoskopickém operačním výkonu).



Obr. 7 MRI 46letého muže s patogenní mutací genu *AIP* – otce dívky s gigantismem dokumentované na obr. 6. Tento muž má mikroadenom hypofýzy velikosti 5 mm, endokrinně němý.

transnazální cestou pod MRI kontrolou (obr. 6c – stav po exstirpaci). Dívka měla již při diagnóze makroadenom centrální hypotyreózu, po výkonu se rozvinul panhypopituitarismus.

U tatínka této dívky jsme prokázali shodnou patogenní mutaci genu *AIP*. Ve věku 46 let měřil 177 cm a při vyšetření magnetickou rezonancí (obr. 7) jsme našli pituitární mikroadenom velikosti 5 mm, endokrinně němý. I u jiných rodin bylo zjištěno, že nosičství patogenní mutace *AIP* se může projevit také hormonálně a klinicky němým mikroadenomem.

X-VÁZANÝ AKROGIGANTISMUS

Mutace genu *GPR101*, který je lokalizován na chromosomu X v oblasti **Xq26**, a mikroduplikace v této oblasti způsobují gigantismus s akromegálií. Gen *GPR101* kóduje receptor spojený s G-proteinem, jehož ligand je zatím neznámý (19).

X-vázaný akrogigantismus (X-LAG – *X-linked acrogigantism*) je charakterizován normální porodní hmotností, ale poté navazuje časná růstová akcelerace (často již kolem 1 roku, nejpozději do 5 let věku) v důsledku nadměrné produkce růs-

tového hormonu, jež bývá spojena s nadprodukcí prolaktinu. Příčinou je makroadenom hypofýzy s vysokou penetrancí, který je rezistentní k běžné terapii, brzy recidivuje a vyžaduje opakované neurochirurgické intervence ve spojení s medikamentózní léčbou kabergolinem nebo pegvisomantem, případně s radioterapií.

Právě vysoká penetrance těchto adenomů může způsobovat klinicky extrémní formy akrogigantismu (20).

DALŠÍ GENY SPOJENÉ S HYPOFYZÁRNÍMI TUMORY

Nejméně 10 dalších genů je spojeno s rizikem hypofyzárního tumoru. Patří mezi ně *MEN1*, *PRKARIA*, *PRKACB*, *CDKN1B*, *DICER1* a geny ze skupiny *SDH* (A, B, C, D a *AF2*). **Sukcinátdehydrogenáza** (*SDH*) je enzymový komplex složený ze 4 hlavních podjednotek A, B, C a D. Je lokalizovaný na vnitřní mitochondriální membráně a je součástí citrátového cyklu i dýchacího řetězce. Germinální mutace obou alel kódujících genů vedou k syndromu familiárního paragangliomu, v případě heterozygotní mutace způsobí somatická inaktivace druhé alely deficit kódované podjednotky, destabilizaci celého komplexu a ztrátu jeho enzymatické funkce, což zásadním způsobem ovlivňuje riziko onkogeneze.

Kromě genů ze skupiny *SDH* se u mutací všech dalších uvedených genů může hypofyzární tumor projevit již v dětském věku a dospívání. Patogenní varianty *PRKARIA* způsobují **Carneyho komplex**, patogenní varianty *DICER1* vedou ke vzniku **hypofyzárního blastomu** s Cushingovou nemocí ve věku do 2 let. K dalším možným projevům patří mimo jiné pleuropulmonální blastom.

Adenom hypofýzy s nadprodukcí růstového hormonu se také může objevit u některých dětí s **McCuneovým-Albrightovým syndromem** v důsledku buněčného chimerismu s mutací *GNAS* (21).

JINÉ PŘÍPADY NADMĚRNÉHO RŮSTU V DĚTSKÉM VĚKU A DOSPÍVÁNÍ

Nadměrný vzrůst s narušenou proporcionalitou může být důsledkem **primární poruchy metabolismu poживa** nebo důsledkem **hypogonadismu**.

Mezi poruchy spojené s disproporcionalním nadměrným vzrůstem (tj. s dlouhými končetinami) patří **Marfanův syndrom**, **homocystinurie**, **Klinefelterův syndrom** nebo jiné formy **hypogonadismu** (16).



Obr. 8 Královna Alžběta II. v roce 1962 před kostrou „irského obra“ Charlese Byrnea v Hunterově muzeu v londýnském sídle *Royal College of Surgeons*. Svůj dojem komentovala s královskou pokorou slovy „*One feels very small...*“.

PARALELY SYNDROMŮ NADMĚRNÉHO RŮSTU V DOSPĚLOSTI

Před érou moderní medicíny vedla neléčená nadprodukce růstového hormonu v dětství ke gigantismu v dospělosti. V některých částech světa k tomu dochází i dnes. Takoví lidé potom zaujímají pomyslné první příčky mezi „nejvyššími muži světa“ v Guinnessově knize rekordů. Nejvyšší muž současnosti s výškou 251 cm je nositelem mutace v genu *GPR101*, která způsobuje urputnou a obtížně léčitelnou formu gigantismu (20). Spekuluje se o tom, že nositeli *GPR101* mutací mohli být další slavní giganti minulosti.

„Irský obr“ Charles Byrne, známý pod uměleckým jménem O'Brien, se narodil v roce 1761 v Littlebridge v Severním Irsku. Proslavil se v 80. letech 18. století v Londýně, kde se předváděl jako kuriozita. Zemřel ve 22 letech v důsledku problémů s alkoholem. Údajně měřil více než 8 stop (244 cm). Podle kostry je však zřejmé, že měřil 7 stop a 7 palců (231 cm). Po smrti získal Byrneovo tělo chirurg John Hunter. Kostru vystavuje Hunterovo muzeum v londýnském sídle *Royal College of Surgeons* (obr. 8).

Prof. Marta Korbonitsová si vypůjčila Byrneův zub a extrahovala z něj DNA. Zjistila, že Byrne měl mutaci genu *AIPR304** (22). Stejnou mutaci mají současní pacienti s gigantismem a akromegalií v Ulsteru v Severním Irsku. Jejich předkové pocházejí z několika blízkých vesnic, ve kterých byl historicky zaznamenán nápadně častý výskyt gigantismu. V jedné z těchto vesnic trávil jedno léto spisovatel Jonathan Swift a našel tam zřejmě inspiraci ke svému příběhu o Gulliverovi mezi Liliputy. Profesorka Korbonitsová se svým týmem nakonec analýzou haplotypů prokázala, že ancestrální mutace *R304** pochází od společného předka, který žil přibližně před 66 generacemi (23).

Matematickým výpočtem bylo zjištěno, že tuto mutaci může nést 200–300 žijících osob, z nichž většina o ní neví. Včasná genetická diagnóza by u nich umožnila odhalit a řešit hormonální nadprodukcí ještě před klinickými projevy akromegalie či gigantismu. Rozsáhlá osvětová akce v Ulsteru, při které byl zájemcům nabídnut odběr krve v několika krytých parkovištích supermarketů, vedla k identifikaci dalších 153 současných nositelů „Byrneovy“ mutace (24).

ZÁVĚR

Nadměrný růst dětí se nyní dostává do popředí zájmu dětských endokrinologů. Správná klinická diagnóza spojená s genetickou diagnostikou přináší nové léčebné možnosti a umožňuje cílený screening zaměřený na včasnou detekci nádorů u fetálních a novorozeneckých syndromů nadměrného růstu, případně na rozpoznání presymptomatických nosičů genové mutace v rodinách s FIPA. Dokáže tak zlepšit kvalitu života nebo dokonce zachránit život při včasné diagnostice onkologického onemocnění.

Problematiku genetické podmíněnosti růstu autoři řeší s podporou grantu Agentury pro zdravotnický výzkum (AZV) Ministerstva zdravotnictví ČR č. 16-31211A.

Literatura

1. Heights of presidents and presidential candidates of the United States. Dostupné na: https://en.wikipedia.org/wiki/Heights_of_presidents_and_presidential_candidates_of_the_United_States
2. Kiess W, Kratzsch J, Krus T et al. Genetics of human stature: insight from single gene disorders. *Horm Res Paediatr* 2011; 76(Suppl. 3): 11–13.
3. Edmondson AC, Kalish MK. Overgrowth syndromes. *J Pediatr Genet* 2015; 4: 136–143.
4. Visser R, Kant SG, Wit JM, Breuning MH. Overgrowth syndromes: from classical to new. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009; 6: 375–394.
5. Lapunzina P. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review. *Am J Med Genet* 2005; 137: 53–71.
6. Flier JS, Moller DE, Moses AC et al. Insulin-mediated pseudoacromegaly: clinical and biochemical characterization of a syndrome of selective insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1533–1541.
7. Tan TY, Amor DJ. Tumour surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome and hemihyperplasia: a critical review of the evidence and suggested guidelines for local practice. *J Pediatr Child Health* 2006; 42: 486–490.
8. Sotos JF. Sotos syndrome 1 and 2. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 12: 2–16.
9. Opitz JM, Weaver DW, Reynolds JF jr. The syndromes of Sotos and Weaver: reports and review. *Am J Med Genet* 1998; 79: 294–304.
10. Weichert J, Schrorer A, Amari F et al. A 1Mb-sized microdeletion Xq26.2 encompassing the *GPC3* gene in a fetus with Simpson-Golabi-Behmel syndrome Report, antenatal findings and review. *Eur J Med Genet* 2011; 54: 343–347.
11. Waterson J, Stockley TL, Segal S, Golabi M. Novel duplication in *glipican-4* as an apparent cause of Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Am J Med Genet* 2010; 152A: 3179–3181.
12. Cottureau E, Mortemousque I, Moizard MP et al. Phenotypic spectrum of Simpson-Golabi-Behmel syndrome in a series of 42 cases with a mutation in *GPC3* and review of the literature. *Am J Med Genet* 2013; 163C: 92–105.
13. Tenorio J, Arias P, Martínez-Glez V et al. Simpson-Golabi-Behmel syndrome types I and II. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 138–145.
14. DeBraun MR, Ess J, Saunders S. Simpson-Golabi-Behmel syndrome: progress toward understanding the molecular basis for overgrowth, malformation, and cancer predisposition. *Mol Genet Metab* 2001; 72: 279–286.
15. Tatton-Brown K, Murray A, Hanks S et al. Weaver syndrome and *EZH2* mutations: clarifying the clinical phenotype. *Am J Med Genet* 2013; 161A: 2972–2980.
16. Albuquerque EV, Scalco RC, Jorge AA. Management of endocrine disease: diagnostic and therapeutic approach of tall stature. *Eur J Endocrinol* 2017; 176: R339–R353.

17. Hernández-Ramírez LC, Gabrovská P, Dénes J et al. Landscape of familial isolated and young-onset pituitary adenomas: prospective diagnosis in *AIP* mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: E1242–E1254.

18. Hernández-Ramírez LC, Trivellin G, Stratakis CA. Role of phosphodiesterases on the function of aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP) in the pituitary gland and on the evaluation of *AIP* gene variants. *Horm Metab Res* 2017; 49: 286–295.

19. Naves LA, Daly AF, Dias LA et al. Aggressive tumor growth and clinical evolution in a patient with X-linked acro-gigantism syndrome. *Endocrine* 2016; 51: 236–244.

20. Beckers A, Lodish MB, Trivellin G et al. X-linked acrogigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22: 353–367.

21. Rostomyan L, Daly AF, Petrossians P et al. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22: 745–757.

22. Chahal HS, Stals K, Unterländer M et al. *AIP* mutation in pituitary adenomas in the 18th century and today. *N Engl J Med* 2011; 364: 43–50.

23. Salvatori R, Radian S, Diekmann Y et al. In-frame seven amino-acid duplication in *AIP* arose over the last 3000 years, disrupts protein interaction and stability and is associated with gigantism. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: 257–266.

24. Radian S, Diekmann Y, Gabrovská P et al. Increased population risk of *AIP*-related acromegaly and gigantism in Ireland. *Hum Mutat* 2017; 38: 78–85.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
Tel.: 224 432 000, 224 432 001
e-mail: jan.lebl@lfmotol.cuni.cz

pr Lékaře.cz

- + on-line vzdělávání lékařů a lékárníků
- + kurzy ohodnoceny kredity ČLK
- + kurzy napříč specializacemi
- + absolvování kurzů zdarma

Více na www.prolekare.cz/kreditované-kurzy



Informace a kontakt:

Andrea Opletalová
info@prolekare.cz
MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Diagnostika a další péče o pacienty s tyreoidálními uzly: doporučení American Thyroid Association 2015 modifikované pro podmínky České republiky

Jan Jiskra

3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 241–251

SOUHRN

Tyreoidální uzly jsou časté. Naprostá většina z nich jsou uzly benigní bez hormonální nadprodukce. Základním vyšetřením u tyreoidálních uzlů je vyloučení tyreoidální dysfunkce a ultrazvuk ke správnému posouzení, které uzly mají být vyšetřeny aspirační biopsií tenkou jehlou (FNAB) s následnou cytologií. V indikaci k FNAB se zvažují zejména velikost uzlu, vzhled uzlu při vyšetření ultrazvukem a klinické rizikové faktory. Z důvodu lepší standardizace dalšího postupu a zlepšení péče o pacienty s minimalizací nežádoucích důsledků z podhodnocení (přehlédnutí malignita) i nadhodnocení (zbytečné operace) by měl být výsledek FNAB kategorizován podle rizika malignity. Jako nejvhodnější se k tomuto účelu jeví tzv. klasifikace Bethesda, ačkoliv ani ona, zejména z důvodu problematické kategorie III, není optimální.

KLÍČOVÁ SLOVA

tyreoidální uzel, karcinom štítné žlázy, ultrazvuk, aspirační biopsie tenkou jehlou, klasifikace Bethesda

SUMMARY

Jiskra J. Management of patients with thyroid nodules: American Thyroid Association guidelines in the setting of Czech Republic

Thyroid nodules are common finding. Most of them are of benign origin without thyroid dysfunction. Diagnosis is based on evaluation of thyroid function by assessment of serum thyroid stimulating hormone, and ultrasound for the purpose to identify the nodules which should be referred to fine needle aspiration biopsy (FNAB). The nodule size, ultrasound pattern and clinical risk factors should be considered before the FNAB is performed. The FNAB results should be categorized based on the risk of malignancy to improving a standardization of the patient's management and minimizing number of false negative and false positive FNAB results. The most appropriate categorizing system seems to be Bethesda classification, although it is not completely optimal mainly because of controversial Bethesda III category.

KEYWORDS

thyroid nodule, thyroid cancer, ultrasound, fine needle aspiration biopsy, Bethesda classification

ÚVOD

Prevalence tyreoidálních uzlů je vysoká (až 76 % u běžné neselektované populace) a s nárůstem počtu prováděných zobrazovacích metod v oblasti krku stále stoupá. Většinou tedy jde o náhodné nálezy – incidentalomy. Zhoubných nádorů je mezi náhodně diagnostikovanými uzly maximálně 5–10 %. Kromě toho se ukazuje, že papilární karcinom (u nás nejčastější, představuje 80–90 % všech zhoubných nádorů štítné žlázy) náhodně diagnostikovaný jako mikrotumor (< 1 cm) bez známek extratyreoidální invaze má u většiny pacientů (> 90 %) dokonce i bez léčby velmi dobrou prognózu, danou jeho indolentním chováním.

Růst tumoru je zejména u starších osob ve většině případů pomalý a tumor progreduje do klinicky manifestního stadia jen u malého podílu pacientů. Proto je všeobecný trend ke konzervativnějšímu a méně invazivnímu postupu, což se týká jak terapie, tak diagnostiky. Klíčovými nástroji

schopným určit, které uzly vyžadují aspirační biopsii tenkou jehlou (FNAB) s následnou cytologií (FNAC) a které uzly stačí sledovat, je ultrazvuk (UZ).

Na druhou stranu je třeba mít na paměti, že malé procento (< 5 %) papilárních mikrokarcinomů má od počátku agresivní chování s extratyreoidální invazí a často i vzdálenými metastázami. Naštěstí se ale jedná o vzácné případy. Odlišit agresivní varianty od indolentních forem v počáteční fázi (ještě před extratyreoidální invazí) zobrazovací metody neumějí. Přínosem může být molekulární genetické vyšetření na základě FNAB, kde především mutace BRAF je negativním prognostickým markerem u papilárního karcinomu štítné žlázy (PTC). U každého pacienta s tyreoidálním uzlem/uzly se má zhodnotit anamnéza a symptomy (klinické rizikové faktory), provést palpační vyšetření krku včetně vyšetření lymfatických uzlin a má být proveden specializovaný UZ štítné žlázy a krku a TSH v séru.

1. INDIKACE K FNAB A KATEGORIZACE ULTRAZVUKOVÉHO NÁLEZU PŘI PRVNÍM VYŠETŘENÍ

V indikaci k FNAB se zvažuje:

- UZ charakter uzlu (většinu uzlů lze zařadit do jedné z 5 kategorií – tab. 1) a UZ suspektní známky malignity (tab. 2);
- velikost (> 1 cm, > 1,5 cm, > 2 cm);
- patologické lymfatické uzliny na krku a jiné známky extratyreoidální invaze (viz bod 8);
- klinické rizikové faktory (tab. 3).

Tab. 1 Kategorizace tyreoidálního uzlu na ultrazvuku podle ATA

Benigní vzhled	cystoid (obr. 1)
Uzel s velmi nízkou suspekci	spongiformní uzel (obr. 2)
Uzel s nízkou suspekci	izo- nebo hyperechogenní solidní uzly (obr. 6)
Uzel se střední suspekci	hypoechogenní solidní uzly (obr. 8)
Uzel s vysokou suspekci	hypoechogenní solidní uzly s alespoň jedním dalším suspektním znakem (tab. 2, obr. 9 a 10)

Pozn.: Podrobný popis jednotlivých kategorií je v textu. Podobnou podrobnější klasifikací je TIRADS (Thyroid Image-Reporting and Data System), která však odbornými společnostmi dosud nebyla oficiálně přijata.

Tab. 2 Ultrazukové suspektní známky malignity tyreoidálního uzlu

Solidní hypoechogenní uzel – homogenní textura – nehomogenní textura („sůl a pepř“) ¹
Nepravidelný okraj uzlu (infiltrativní ² nebo mikrolobulární růst)
Mikrokalcifikace ³
Vyšší než širší v transverzální rovině
Přerušovaná (rim) kalcifikace na obvodu uzlu
Přítomnost patologických LU
Extratyreoidální šíření

Pozn.: ¹Solidní uzel s nehomogenní texturou charakteru „sůl a pepř“ (střídají se nepravidelné oblasti nižší a vyšší echogenity, někdy až charakteru chobotů odlišné echogenity, které budi dojem nepravidelně smíchané soli a pepře, obr. 11); jde o obraz maligního růstu.

²Nutno odlišit od situace, kdy má uzel špatně definovaný okraj a setřelé ohraničení proti okolí, což je běžné u benigních uzlů v polynodózní strumě (obr. 12).

³Odlišit od koloidních agregací a hyperechogenních sept v spongiformních uzlech a cystoidech (obr. 3 a 4).

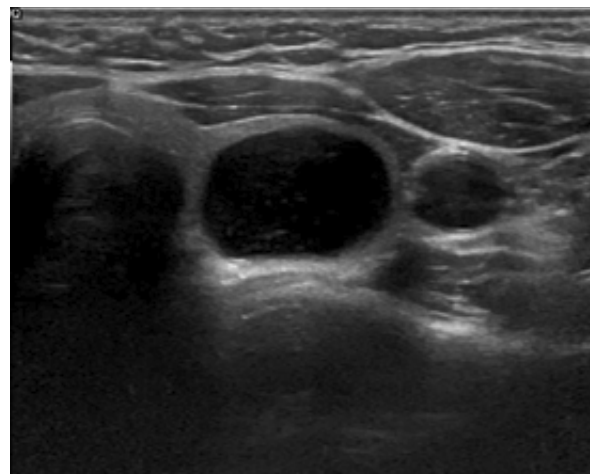
Tab. 3 Klinické rizikové faktory malignity tyreoidálního uzlu

Radiační expozice
Karcinom štítné žlázy v rodinné/osobní anamnéze
Kalcitonin > 100 pg/ml, MEN2
Palpační nález na krku a/nebo příznaky suspektní z malignity
Zvýšené vychytávání ¹⁸ FDG v uzlu
„Letitá struma“ na dlouhodobé terapii tyreostatiky
Věk ¹
Jakékoliv jiné podezření z malignity

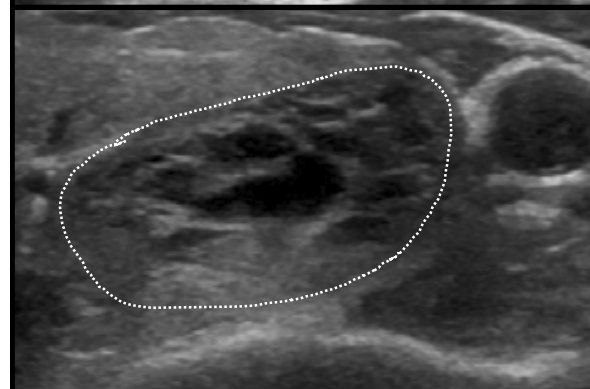
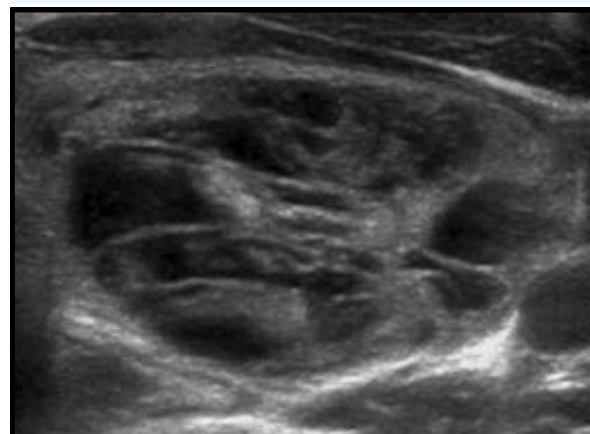
Pozn.: ¹Na základě recentních dat se u diferencovaných tyreoidálních mikrokarcinomů klinicky významný maligní charakter uzlu manifestuje častěji u mladších osob (< 40 let), naopak u starších osob (≥ 60 let) ve většině případů diferencovaný mikrokarcinom neprogreduje do klinicky významného onemocnění.

1.1 KATEGORIE „BENIGNÍ VZHLED UZLU (CYSTOID)“

Jde o cystoidy, riziko malignity je téměř nulové (obr. 1). Diagnostická FNAB není indikovaná s výjimkou případů, kdy UZ není schopen s jistotou odlišit, že jde o dutinu vyplněnou tekutinou nebo o silně hypoechogenní až anechogenní uzel. Evakuační FNAB je indikována pouze u symptomatických cystoidů nebo z kosmetických důvodů. Asymptomatické cystoidy ≤ 1 cm není třeba kontrolovat UZ, u asymptomatických cystoidů > 1 cm není shoda, zda mají být kontrolovány UZ; pokud ano, pak ne dříve než za 2 roky.



Obr. 1 Benigní vzhled uzlu (cystoid). Riziko malignity < 1 %.



Obr. 2 Příklady uzlů s velmi nízkou suspekci (spongiformní uzly). Riziko malignity < 3 %.

1.2 KATEGORIE „UZEL S VELMI NÍZKOU SUSPEKČÍ“

Riziko malignity uzlů s velmi nízkou suspekčí je < 3 %. Patří sem tzv. spongiformní uzel, pro který je v UZ obrazu typický vzhled mycí houby, v řezu jsou patrné mnohočetné drobné či větší anechogenní dutiny vyplněné tekutinou (koloidem), oddělené hyperechogenními septy (obr. 2). V anechogenních dutinách nebo při jejich stěnách jsou často přítomné koloidní agregace (obr. 3), které se mohou někdy spolu s hyperechogenními septy (obr. 4) zaměnit za mikrokalcifikace. Koloidní agregace bývají okrouhlého tvaru (mikrokalcifikace jsou naopak často třískovité) a mívají tzv. artefakt ocasu komety (obr. 3).

Mikrokalcifikace jsou na rozdíl od hyperechogenních sept a koloidních agregací přítomné v solidních uzlech (obr. 9A). U uzlů s velmi nízkou suspekčí ≤ 2 cm není FNAB indikovaná, pokud nejsou známky extratyreoidální invaze a/nebo patologické lymfatické uzliny. V závislosti na ostatních rizikových faktorech (tab. 3), komorbiditách, očekávané délce života a preferenci pacienta se FNAB zvažuje u uzlů > 2 cm, avšak i v těchto případech je lze jen sledovat. Asymptomatické uzly ≤ 1 cm s nízkou suspekčí není třeba kontrolovat UZ, u asymptomatických uzlů > 1 cm není shoda, zda mají být kontrolovány UZ; pokud ano, pak ne dříve než za 2 roky.

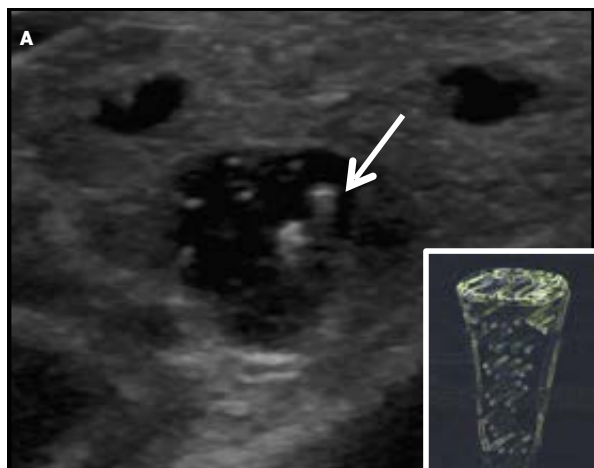
Pozn.: malé spongiformní uzly (< 1 cm) s drobnými cystoidními dutinkami je někdy obtížné odlišit od hypoechogenních solidních uzlů, zejména pokud UZ nemá dostatečnou rozlišovací schopnost, která je daná zejména frekvencí



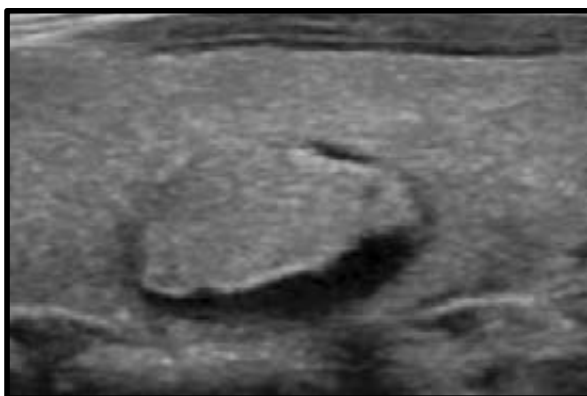
Obr. 4 Hyperechogenní septa ve spongiformním uzlu. Riziko malignity < 3 %.



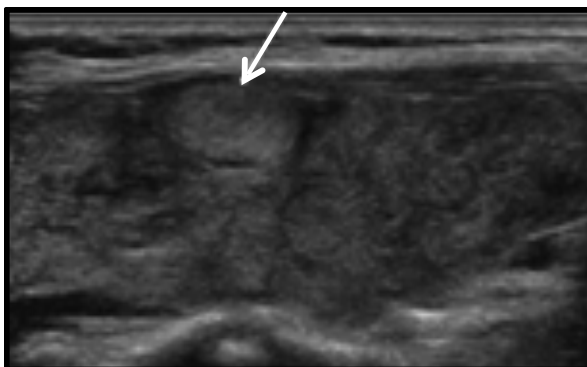
Obr. 5 Uzel s nízkou suspekčí. Riziko malignity 5–10 %.



Obr. 3 Koloidní agregace v cystoidu (A, comet tail artefact) a spongiformním (B) uzlu. Riziko malignity < 1 % resp. < 3 %.



Obr. 6 Smíšený solidně-cystoidní uzel s nízkou suspekčí.



Obr. 7 Uzel s nízkou suspekčí v terénu chronické lymfocytární tyreoiditidy. Riziko malignity 5–10 %.

(nejméně 12 MHz), počtem měničů sondy, případně možností harmonického zobrazení.

1.3 KATEGORIE „UZEL S NÍZKOU SUSPEKČÍ“

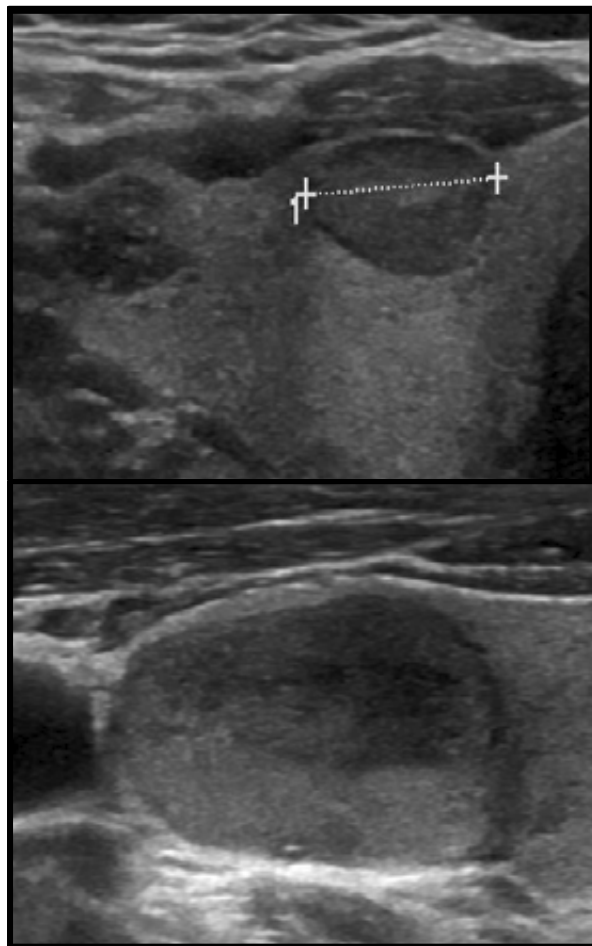
Riziko malignity činí 5–10 %.

Patří sem:

- solidní nebo hyperechogenní uzel (nemá charakter spongiformního uzlu) izoechogenní s pravidelným okrajem, často s hypo- či anechogenním lemem (obr. 5);
- smíšený uzel, který má v různém poměru zastoupenou solidní izo- nebo hyperechogenní komponentu a cystoidní komponentu (obr. 6);
- izo- nebo hyperechogenní uzel v terénu chronické lymfocytární tyreoiditidy (je izoechogenní s okolním zánětlivě změněným parenchymem a často je obtížné najít jeho přesné hranice) (obr. 7).

Tyto uzly jsou indikovány k FNAB:

- při velikosti > 1,5 cm;
- jsou-li přítomné známky extratyreoidální invaze nebo patologické lymfatické uzliny, protože by mohlo jít o vzácný agresivní folikulární/onkofolikulární karcinom invazivní i při malé velikosti (většinou se naštěstí folikulární/onkofolikulární karcinomy stávají invazivními až při dosažení určité velikosti (obvykle > 2 cm).



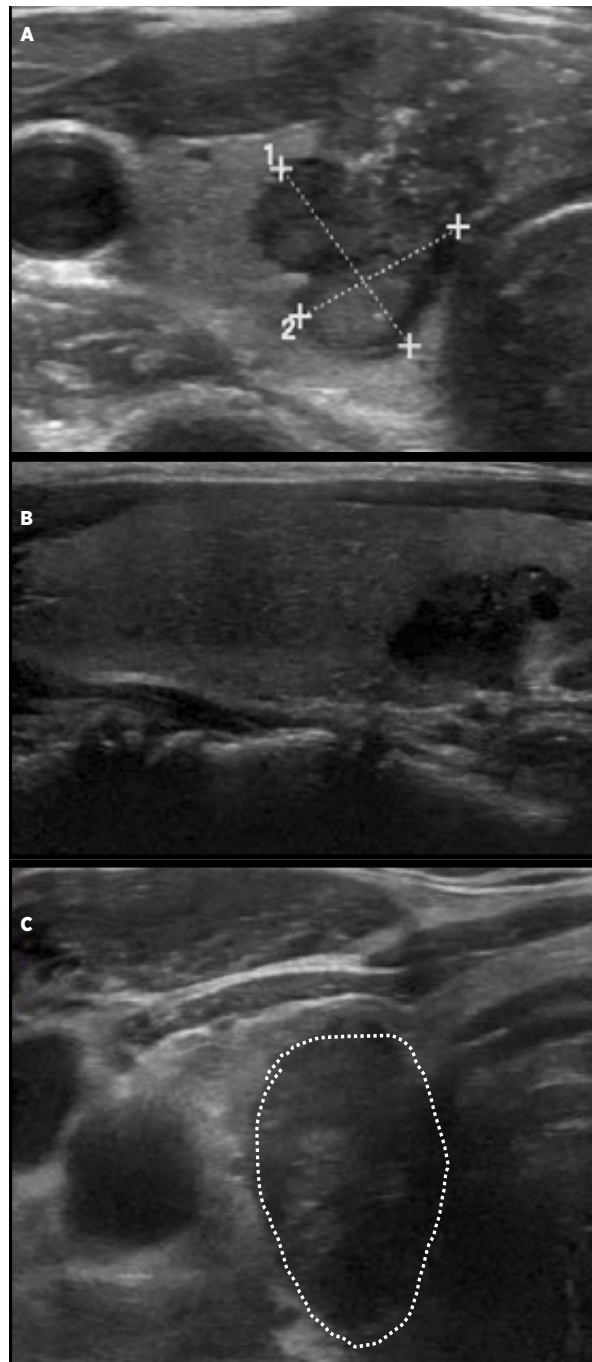
Obr. 8 Příklady uzlů se střední suspekčící (solidní hypoechogenní, bez další suspekčních znaků). Riziko malignity 10–20 %.

1.4 KATEGORIE „UZEL SE STŘEDNÍ SUSPEKČÍ“

Riziko malignity činí 10–20 %.

Patří sem:

- pravidelný solidní hypoechogenní uzel (obr. 8);
- solidní hypoechogenní komponenta smíšeného uzlu (echogenita je zřetelně nižší než okolní tyreoidální parenchym) bez dalších UZ suspekčních znaků (tab. 2).



Obr. 9 Příklady uzlů s vysokou suspekčící (A – solidní, hypoechogenní, nepravidelný tvar, tkáňové mikrokalcifikace, extratyreoidální invaze ventrálním směrem; B – solidní hypoechogenní, nepravidelný tvar, C – vyšší než širší v transverzální rovině). Riziko malignity 70–90 %.

Tyto uzly jsou indikovány k FNAB:

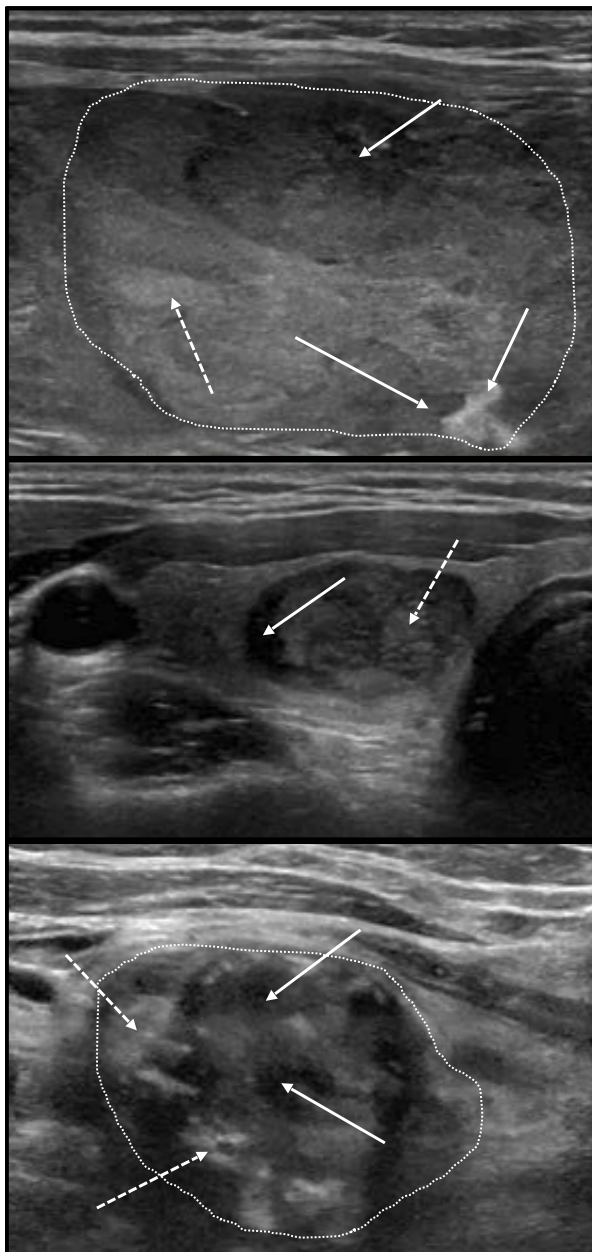
- při velikosti >1 cm;
- jsou-li přítomné známky extratyreoidální invaze nebo patologické lymfatické uzliny.

1.5 KATEGORIE „UZEL S VYSOKOU SUSPEKČÍ“

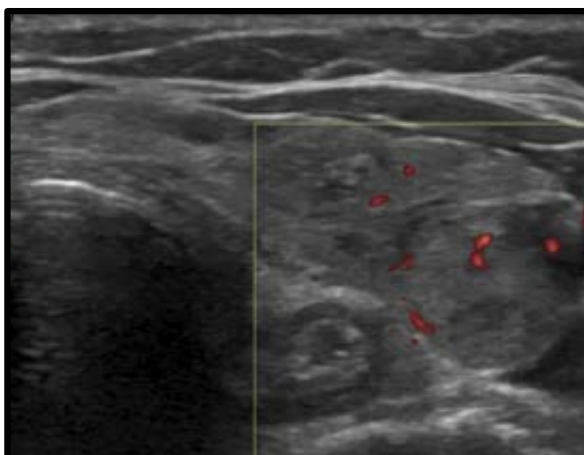
Riziko malignity činí 70–90 %.

Patří sem:

- solidní hypoechogenní uzel nebo solidní hypoechogenní komponenta smíšeného uzlu (echogenita je zřetelně



Obr. 10 Příklady uzlů s vysokou suspekci charakteru „sůl a pepř“. Střídají se nepravidelné oblasti nižší echogenity (plné šipky) a vyšší echogenity (přerušované šipky), někdy až charakteru chobotů odlišné echogenity, které budí dojem nepravidelně smíchané soli a pepře. Riziko malignity 70–90 %.



Obr. 11 Špatně definovaný okraj většinou mnohočetných uzlů bez dalších suspektních známek (nelze přesně určit jejich hranice). Jeden uzel přechází v druhý a normální parenchym je uzly zcela nahrazen uzly. Riziko malignity 5–10 %.

nižší než okolní tyreoidální parenchym) s alespoň jedním dalším UZ suspektním znakem: nepravidelný okraj uzlu (infiltrativní, makro- či mikrolobulární), mikrokalcifikace, uzel vyšší než širší v transverzální rovině, přerušovaná obvodová (rim) calcifikace (tab. 2, obr. 9);

- solidní uzel s nehomogenní texturou charakteru „sůl a pepř“ (nepravidelně se střídají oblasti nižší a vyšší echogenity, někdy až charakteru chobotů odlišné echogenity, které budí dojem nepravidelně smíchané soli a pepře, obr. 10).

Tyto uzly jsou indikovány k FNAB:

- při velikosti > 1 cm (při velikosti ≤ 1 cm je třeba zvažovat FNAB zejména u mladších či jinak rizikových osob);
- jsou-li přítomné známky extratyreoidální invaze nebo patologické lymfatické uzliny.

Pozn.: infiltrativní, makro- či mikrolobulární okraj uzlu je třeba odlišit od „špatně definovaného“ okraje uzlu, kdy nelze určit jeho přesné hranice. To je časté u benigních mnohočetných uzlů u polynodózní strumy/přestavby (obr. 11) nebo v terénu chronické lymfocytární tyreoiditidy (obr. 7).

1.6 KATEGORIE „NEURČITÝ/NEZAŘADITELNÝ UZEL“

Uzel nelze zařadit do žádné z výše uvedených kategorií. Důvodem je špatná vyšetřitelnost daná nízkou kvalitou přístroje, habitem pacienta (nemožnost záklonu hlavy, vysoká vrstva tuku na krku apod.), nevhodným uložením uzlu (např. retrosternálně zasahující uzel) nebo nevhodnými podmínkami vyšetření (orientační vyšetření u lůžka s nemožností zatemnění místnosti apod.), eventuálně nezkušeností/nízkou erudiicí vyšetřujícího.

Tyto uzly jsou indikovány k FNAB při velikosti > 1 cm nebo je indikován superkonziliární UZ.

1.7 INDIKACE K FNAB U MNOHOČETNÝCH UZLŮ

Každý uzel > 1 cm by měl být posuzován zvláště podle stejných pravidel jako u solitárních uzlů. Individuální riziko malignity pro pacienta je u solitárních uzlů stejné jako u mnohočetných uzlů. U mnohočetných uzlů s nízkou nebo velmi nízkou suspekci, které kompletně nahrazují normální parenchym (klasická polynodózní přestavba/struma), je riziko malignity nízké. V těchto případech se provádí FNAB

Tab. 4 Další postup u uzlů, které nesplňují kritéria pro indikaci FNAB

Vysoká suspekce	< 1 cm	UZ kontrola za 6–12 měsíců (není-li významný růst ¹ či změna charakteru uzlu, pak další kontrola za 12–24 měsíců, jinak FNAB)
Nízká a střední suspekce	0,5–1,5 cm	UZ kontrola za 12–24 měsíců (není-li významný růst ¹ či změna charakteru uzlu, pak další kontrola za 3–5 let, jinak FNAB)
	< 0,5 cm	UZ kontrola není nutná (pokud UZ, pak ne dříve než za 2 roky)
Velmi nízká suspekce a cystoidy	≤ 1 cm	UZ kontrola není nutná
	> 1 cm	??? (pokud UZ, pak ne dříve než za 2 roky) ²

Pozn.: ¹Viz tab. 11.

²Není jasné, zda je u asymptomatických cystoidů a uzlů s velmi nízkou suspekci > 1 cm UZ kontrola vůbec nutná, u symptomatických uzlů se UZ kontrola provádí podle klinické potřeby.

Tab. 5 Bethesda klasifikace cytologických nálezů u tyreoidálních uzlů

I	nediagnostický nebo nedostatečný vzorek (méně než 6 skupin po 10 tyreocytech)
II	benigní
III	atypie/folikulární léze nejistého významu (AUS, FLUS)
IV	folikulární neoplazie nebo podezření na ni (uvést, zda onkocytární)
V	podezření z malignity
VI	Maligní

Tab. 6 Další postup u výsledku FNAB Bethesda I. Riziko malignity činí 2–4 %¹.

První nedidiagnostická FNAB	vysoká suspekce	opakovat FNAB co nejdříve
	ostatní	opakovat FNAB během 3 měsíců ² , zvažovat in-site cytologii ³
Opakovaně nedidiagnostická FNAB	vysoká suspekce, růst ⁴ , > 4 cm	diagnostická operace
	ostatní	sledování (UZ kontroly za 6, 12, 24 měsíců) nebo operace ⁵

Pozn.: ¹Celkové riziko malignity je v kategorii Bethesda I relativně malé (1–2 %); u uzlů, které byly operovány, bylo 9–32 %, což je ale ovlivněno selekčním zkreslením.

²Podle některých autorů je vhodné opakovat FNAB ne dříve než za 3 měsíce, z důvodu možného rizika falešně pozitivního nálezu při reparativních změnách po předchozí punkci; dostatek důkazů pro tento postup ale není.

³Zhodnocení reprezentativnosti vzorku přítomným patologem během FNAB.

⁴Kritéria významného růstu jsou uvedeny v tab. 11.

⁵Zvážit lze v těchto případech i poměr rizik, nákladů a benefitů *core-cut* biopsie (je málo senzitivní pro papilární karcinom) nebo molekulárního vyšetření, pro efektivitu těchto metod však není dostatek dat.

Tab. 7 Další postup u výsledku FNAB Bethesda II. Riziko malignity činí průměrně 1–2 %¹.

Vysoká suspekce	opakovat UZ a FNAB během 1 roku (je-li FNAB opakovaně benigní, je riziko malignity minimální)	
Nízká a střední suspekce	opakovat jen UZ za 1–2 roky, v případě růstu a/nebo nového UZ suspektního znaku opakovat FNAB (v případě růstu lze jen opakovat UZ)	
Velmi nízká suspekce	1× FNAB benigní	UZ ne dříve než za 2 roky ²
	2× FNAB benigní	další kontroly UZ ³ ani FNAB nejsou nutné

Pozn.: ¹Průměrný podíl falešně negativních 1–2 % lze hodnotit jako relativně malý; pokud je FNAB ze stejného uzlu hodnocena ≥ 2× jako Bethesda kategorie II, je riziko malignity minimální.

²Efektivita UZ k hodnocení růstu jako indikátoru přehlédnuté malignity není známá (spíše je limitovaná), nicméně kontrolní UZ obvykle provádíme (iniciálně za 2 roky a dále za 3–5 let, pokud je uzel stabilní, nebo dříve, pokud dojde k progresi).

³UZ provádíme pouze u rostoucích uzlů nebo když se objeví příznaky z lokálního tlaku; UZ kontroly s cílem hodnotit riziko malignity nejsou indikovány.

největšího uzlu, pokud je > 2 cm, alternativním postupem jsou UZ kontroly bez FNAB (iniciálně za 1–2 roky a dále za 3–5 let).

2. DALŠÍ POSTUP U UZLŮ, KTERÉ NESPLŇJÍ KRITÉRIA PRO FNAB

Je uveden přehledně v tab. 4.

3. KATEGORIZACE VÝSLEDKU FNAB A DALŠÍ POSTUP

Z důvodu lepší standardizace dalšího postupu a zlepšení péče o pacienty s minimalizací nežádoucích důsledků z podhodnocení (přehlédnutá malignita) i nadhodnocení (zbytečné operace) by měl být výsledek FNAB kategorizován podle rizika malignity. Jako nejvhodnější se k tomuto účelu jeví tzv. klasifikace Bethesda (tab. 5), ačkoliv ani ona, zejména z důvodu problematické kategorie III, není optimální. Další postup u jednotlivých kategorií Bethesda je podrobně popsán v tab. 6–10. Zjednodušeně řečeno, ve většině případů u kategorií Bethesda I a III opakujeme FNAB, u kategorie II sledujeme uzel ultrazvukem a v případě významného růstu uzlu (tab. 11) a/nebo změny charakteru uzlu indikujeme opakování FNAB; u kategorie IV indikujeme operaci (hemí- nebo totální tyreoidektomií) zejména s cílem histologického ověření uzlu a u kategorií V a VI indikujeme totální tyreoidektomií jako terapeutický výkon.

4. TYREOIDÁLNÍ STIMULAČNÍ HORMON V SÉRU

Je-li TSH suprimovaný, doplní se fT3, fT4, protilátky proti receptoru TSH v séru a scintigrafie ^{99m}Tc-technecianem (¹²³I u nás není běžně k dispozici) a dále se pokračuje v léčbě

Tab. 8 Další postup u výsledku FNAB Bethesda III. Riziko malignity činí 6–48 %.

Doporučení ATA 2015:		
Postup závisí na klinických a UZ rizikových faktorech, velikosti uzlu a preferenci pacienta a na základě současných poznatků nelze jednoznačně preferovat žádný z níže uvedených možných postupů:		
– sledovat UZ		
– opakovat FNAB		
– indikovat diagnostickou operaci		
– zvážit vyšetření molekulárních markerů v punktátu, pokud je dostupné		
Doporučení pro podmínky České republiky ²		
Opakovat FNAB, zvážit doplnění kalcitoninu a/nebo molekulárních markerů		
Opakovaně Bethesda III	nízká a velmi nízká suspekce a velikost ≤ 2 cm	diagnostická operace nebo sledovat UZ
	střední a vysoká suspekce nebo velikost > 2 cm	diagnostická operace
Opakovaná FNAB Bethesda II, IV, V nebo VI	postup dle tab. 7, 9 nebo 10	

Pozn.: ¹Riziko malignity v kategorii Bethesda III je odlišné v jednotlivých centrech (průměrně 16 %) a významně závisí na erudici cytopatologa. ²Protože riziko malignity je v jednotlivých centrech u kategorie Bethesda III velmi variabilní (6–48 %), závisí postup na zkušenostech centra (např. v centru s rizikem malignity 48 % je namísto operace, naopak v centru s rizikem malignity 6 % lze uzel sledovat UZ); riziko malignity ovšem stoupá, pokud je kategorie Bethesda III stanovena opakovaně.

Tab. 9 Další postup u výsledku FNAB Bethesda IV. Riziko malignity činí 14–33 %.

Téměř vždy operace.	
Zvážit vyšetření kalcitoninu a/nebo molekulárních markerů, pokud jsou pochybnosti o rozsahu operačního výkonu.	
Hemityreoidektomie	<ul style="list-style-type: none"> • normální druhý lalok • UZ – střední nebo nízká suspekce • negativní kalcitonin • negativní molekulární markery
Totální tyreoidektomie	<ul style="list-style-type: none"> • bilaterální uzly • UZ – vysoká suspekce • interně polymorbidní/rizikový pacient • pozitivní kalcitonin • pozitivní molekulární markery

Tab. 10 Další postup u výsledku FNAB Bethesda V a VI. Riziko malignity činí 53–87 % u Bethesda V a 94–100 % u Bethesda VI.

Téměř vždy operace.	
Doporučení ATA 2015	
Bethesda V	doplnit molekulární markery (k upřesnění rozsahu operačního výkonu – totální vs. hemityreoidektomie)
Bethesda VI	totální tyreoidektomie
Doporučení pro podmínky České republiky	
U obou kategorií téměř vždy totální tyreoidektomie	
Nový předoperační UZ (podrobné vyšetření, případně extratyreoideální invaze včetně lymfatických uzlin)	
Zvážit vyšetření kalcitoninu a/nebo molekulárních markerů (jen když jsou pochybnosti o indikci nebo rozsahu operačního výkonu)	
Někdy zvažovat těsný monitoring bez operace:	
<ul style="list-style-type: none"> • když jde o very low risk tumor (mikropapilární karcinom < 1 cm, bez extratyreoideální invaze na krku, bez vzdálených metastáz, nejde o radiogenní karcinom, není u osob < 60 let, je negativní RA a OA pro tyreoideální karcinom) • když je vysoké chirurgické riziko nebo relativně krátká očekávaná délka života • když je třeba dříve řešit jiné závažné onemocnění • někdy v graviditě (zvažovat odložení operace po porodu) • ve všech výše uvedených případech musí jít o diferencovaný karcinom bez extratyreoideální propagace 	

Tab. 11 Kritéria významného růstu uzlu

Významný růst	nárůst objemu minimálně o 50 % nebo zvětšení ve 2 rozměrech uzlu minimálně o 20 %, nejméně však o 2 mm v průběhu 6 měsíců	opakovat FNAB, zvažovat operaci
Nevýznamný růst	méně než významný růst (může být na vrub inter- a intra-personální variability)	kontrola UZ za půl roku až 1 rok a při další kontrole případnou progresi sčítáme

hypertyreózy dle zvyklostí. Je-li uzel hyperfunkční a hyperakumulující, je riziko malignity sice minimální a podle ATA FNAB není nutná, v podmínkách České republiky se většinou i přesto indikace k FNAB řídí velikostí a UZ charakterem uzlu.

Je-li TSH zvýšený, léčíme hypotyreózu. Vyšší riziko malignity bylo v retrospektivních studiích prokázáno i u uzlů s TSH v horním pásmu normy, nicméně nejsou důkazy, že by léčba levothyroxinem s cílem snížit TSH do dolního pásma normy toto riziko snížila, a proto ji nelze u eutyroidních pacientů rutinně doporučit.

5. MOLEKULÁRNÍ DIAGNOSTIKA

ATA doporučuje zvážit molekulární vyšetření z FNAB u pacientů s kategorií Bethesda III a IV. U kategorií V a VI může molekulárně genetické vyšetření přispět k odhadu agresivity u PTC, pokud jsou pochybnosti o indikaci či radikalitě chirurgického výkonu. ATA však současně uvádí, že není známa efektivita ani nákladová efektivita molekulárně genetického vyšetření z FNAB, a důrazně také doporučuje, aby bylo prováděno výhradně v certifikovaných laboratořích.

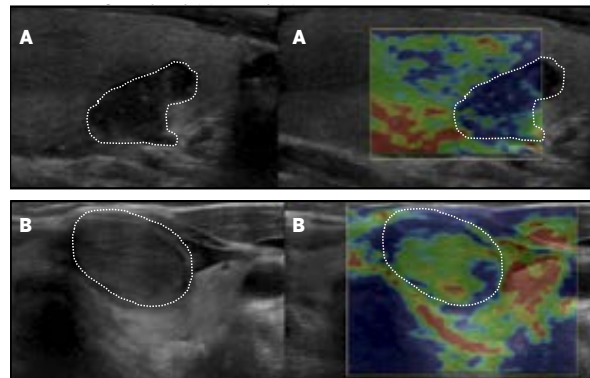
Existují dva základní přístupy k molekulárnímu vyšetření z FNAB (tab. 12). Prvním je průkaz různé exprese většího množství genů – např. *gene expression classifier* (GEC, s analýzou 167 genů) a druhým je detekce mutací či přeskupení v hlavních příčinných genech (BRAF, NRAS, HRAS, KRAS, RET/PTC1, RET/PTC3 a PAX8/PPAR γ) pomocí *real-time* PCR či sekvencí, např. využitím komerčně nabízených panelů. V ČR je na specializovaných pracovištích v praxi dostupné využití panelů, které sice nemají dostatečnou senzitivitu, aby v kategoriích III a IV spolehlivě vyloučily malignitu a uchránily tak před operací, lze je však v těchto kategoriích zvážit k odhalení přehlédnutého PTC, což může změnit radikalitu operačního výkonu (z diagnostické hemityroidiektomie na totální tyroidiektomii). ATA u kategorií III a IV vyšetření pomocí komerčních panelů nedoporučuje a preferuje zvažovat GEC, který má lepší senzitivitu, avšak není v ČR dostupný. Panely genů či samostatné stanovení mutace BRAF lze také zvažovat u cytologie s výsledkem PTC (Bethesda V či VI) jakožto významného prognostického markeru agresivity a horší prognózy.

Pokud je klinické podezření na medulární karcinom a diagnózu se nepodaří stanovit jinak (FNAB, sérový kalcitonin), lze zvažovat vyšetření kalcitoninu z FNAB nebo molekulární vyšetření somatických mutací v protoonkogenu

RET (příčina až 50 % sporadických a téměř 100 % familiárních MTC) z FNAB ve specializovaném centru.

6. ELASTOGRAFIE A DALŠÍ POMOCNÉ ZOBRAZOVACÍ TECHNIKY

Elastografie je aktuálně považována za pomocnou vyšetřovací metodu, která vychází z teoretického předpokladu, že benigní uzly jsou měkké a maligní tuhé (obr. 12). Diagnostická přesnost elastografie byla v provedených studiích velmi variabilní. V jedné studii byla dokonce horší než u konvenčního B-mode ultrazvuku. Nevýhodou elastografie je velká interpersonální variabilita a fakt, že dostatečná spolehlivost metody je pouze u vybraných uzlů – obvykle u solidních v jinak normální štítné žláze.



Obr. 12 Elastograficky tuhý (A) a měkký (B) uzel

Podle našich zkušeností je elastografie přínosná zejména u solidních uzlů velikosti 0,5–2 cm, u kterých jsou pochybnosti, zda indikovat FNAB, nebo není jasný další postup při nedignostické FNAB. Naopak není přínosná u uzlů v terénu polynodózní strumy a/nebo autoimunitní tyreoiditidy, příliš malých (< 1 cm) a příliš velkých (> 3 cm), s mikrokalciifikacemi, v těsném vztahu k průdušnici a často ani u uzlů u pacientů příliš astenických nebo naopak obézních, kdy přesnému vyšetření brání anatomické poměry. Elastografie rozhodně nenahrazuje konvenční B-mode ultrazvuk a měla by se provádět pouze u vybraných vhodných uzlů, kde lze očekávat relativně spolehlivý výsledek.

Tab. 12 Možnosti preoperačního vyšetření molekulárních markerů

<p>Sekvenační panely (především pro geny BRAF, RASy, RET/PTC, PAX8/PPARγ) či stanovení jednotlivých genů¹</p>	<ul style="list-style-type: none"> • vysoká specifita BRAF a RET/PTC pro papilární karcinom (99%), mutace RET pro medulární karcinom • nízká a variabilní senzitivita (44–100 %, nelze použít k vyloučení malignity) • ze zvážit u Bethesda V a VI, když jsou pochybnosti o rozsahu a radikalitě operačního výkonu², nebo v pooperační diagnostice • ze zvážit u Bethesda III a IV, kde ale není optimální senzitivita pro malignitu ani specifita pro folikulární karcinom a není známá efektivita vyšetření³
<p>Expresní panel GEC (<i>gene expression classifier</i>, 167 genů)⁴</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zamýšlen k použití u Bethesda III a IV k vyloučení malignity • dobrá senzitivita a negativní prediktivní hodnota • ATA doporučuje zvážit u Bethesda III a IV

Pozn.: ¹V ČR dostupné ve specializovaných centrech.

²Např. při zvažování preventivní disekce krčních lymfatických uzlin v centrálním kompartmentu apod.

³Nelze použít k vyloučení malignity, lze ho však v těchto kategoriích zvážit k odhalení případného přehlédnutého papilárního karcinomu, což může změnit radikalitu operačního výkonu (z diagnostické hemityroidiektomie na totální tyroidiektomii), byť nákladová efektivita takového postupu není známá.

⁴V ČR není dostupný.

Hodnocení intenzity a charakteru vaskularizace uzlu není u tyreoidálních uzlů dostatečně spolehlivé a ATA je mezi rizikové faktory nezařazuje. Význam má ověření úplné absence vaskularizace u benigních cystoidů. Podobně absence anechogenního lemu není dle ATA považována za rizikový faktor, nicméně platí, že jeho přítomnost svědčí pro benigní uzel (často u kategorie „uzel s nízkou suspekci“, bod 1.3).

V preoperační diagnostice je doporučeno CT s kontrastem nebo MRI krku jako pomocná metoda u pacientů s klinicky lokálně pokročilým tumorem (s klinicky zjevnou invazí do okolí a do krčních lymfatických uzlin).

V preoperační diagnostice s cílem zhodnocení rizika malignity tyreoidálních uzlů se nedoporučuje provádět 18FDG-PET ani scintigrafii z důvodu nedostatečné přesnosti.

7. KALCITONIN

Z důvodu nedostatku dat nedal panel ATA 2015 doporučení rutinně vyšetřovat sérový bazální kalcitonin u tyreoidálních uzlů, ale ani ho nestanovovat. Vyšetření bazálního kalcitoninu bez stimulačního testu není dostatečně efektivní, přináší příliš velké množství výsledků v nediagnostickém pásmu a podle některých studií vedlo ke zbytečným operacím.

Další problém je s referenčními mezemi a *cut-offs*, které nejsou standardizované. V současné době není dostupný pentagastrin, takže se ke stimulaci používá kalcium, avšak standardizace kalciového testu není optimální. Referenční

meze a navrhované *cut-offs* bazálního a stimulovaného kalcitoninu jsou uvedeny v tab. 13, nicméně mohou se lišit v závislosti na použité metodě. Aktuálně nelze doporučit rutinní vyšetřování bazálního kalcitoninu u všech uzlů, avšak provádí se v případě klinického či cytologického podezření na medulární karcinom štítné žlázy (MTC) a může být užitečné k upřesnění rozsahu výkonu u uzlů, které jsou indikovány k operaci (Bethesda IV, V a VI), eventuálně v případě diagnostických rozpaků (opakovaně Bethesda I či III).

Pokud je klinické podezření na MTC a diagnózu se nepodaří stanovit jinak (FNAB, sérový kalcitonin), lze zvažovat vyšetření kalcitoninu z FNAB nebo molekulární vyšetření somatických mutací protoonkogenu RET (příčina až 50 % sporadických a téměř 100 % familiárních MTC) z FNAB ve specializovaném centru.

8. SUSPEKTNÍ LYMFATICKÉ UZLINY NA KRKU A JINÉ ZNÁMKY EXTRATYREOIDÁLNÍ INVAZE

Ultrazvuk lymfatických uzlin hodnotí velikost a strukturu. Z hlediska strukturálních změn rozlišujeme uzliny benigního, neurčitého a suspektního charakteru (tab. 14, obr. 13). Přibližné *cut-offs* pro patologické velikosti lymfatických uzlin jsou uvedeny v tab. 15, nicméně samotné zvětšení neznamena automaticky infiltraci a je třeba současně hodnotit velikost i charakter. Metastázy tyreoidálního karcinomu se typicky nacházejí v kompartmentech VI, II, III, IV a V (obr. 14).

Tab. 13 Referenční meze a *cut-offs* pro pozitivní kalcitonin

Horní limit referenčního rozmezí	ženy	5 ng/l
	muži	11 ng/l
Cut-offs pro pozitivní bazální kalcitonin ¹	> 100 ng/l	MTC
	> 2násobek horního referenčního limitu (ženy > 10 ng/l, muži > 22 ng/l)	dif. dg. MTC nebo CCH (nutno doplnit stimulační test)
Cut-offs pro stimulační test s kalcie ² (2 ml calcium gluconicum 10% na 10 kg hmotnosti /maximálně 20 ml/ i. v. během 5 minut, krevní odběr na kalcitonin 5 minut po ukončení aplikace)	> 100 ng/l	MTC
	ženy 30–100 ng/l	CCH
	muži 50–100 ng/l	CCH

Pozn.: ¹Pozitivní výsledek testu znamená buď medulární karcinom štítné žlázy (MTC), nebo hyperplazii C buněk (CCH); hyperplazie C buněk je sice prokázanou prekancerózou u nositelů mutace v protoonkogenu RET, avšak u osob bez mutace není její klinický význam jasný a není prokázané, že jde o prekancerózu.

²Pentagastrin není k dispozici.

Tab. 14 Ultrazvuková charakteristika krčních lymfatických uzlin

Benigní charakter	<ul style="list-style-type: none"> zachovaný hilus oválný tvar, normální velikost (tab. 15) žádná nebo jen hilová vaskularizace žádné suspektní znaky
Neurčitý charakter	<ul style="list-style-type: none"> absence hilu zvětšení (tab. 15) zvýšená centrální vaskularizace
Suspektní charakter (alespoň 1 z následujících znaků)	<ul style="list-style-type: none"> mikrokalifikace částečně cystický vzhled periferní nebo difúzně zvýšená vaskularizace hyperechogenní oblasti mimo hilus podobné tyreoidální tkáni

Tab. 15 *Cut-offs* velikosti pro patologické lymfatické uzliny na krku

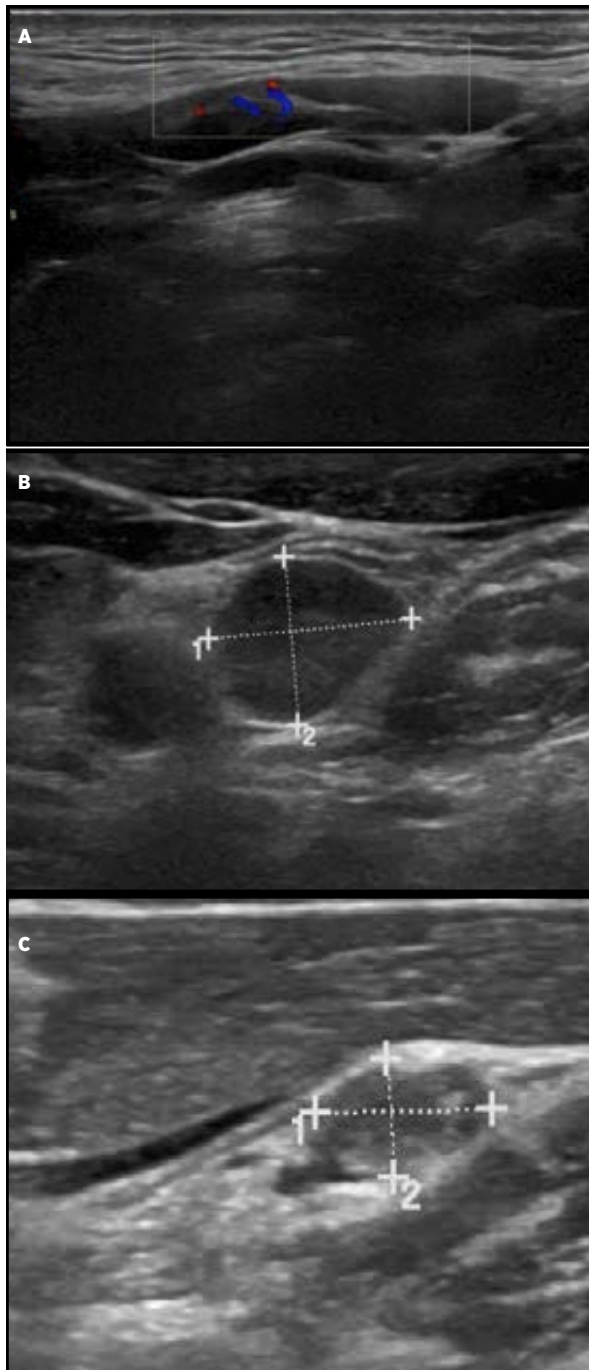
Předoperačně	> 8–10 mm v nejmenším rozměru	<ul style="list-style-type: none"> • > 8 mm v kompartmentech III, IV a VI • > 10 mm v kompartmentu II
Po tyreoidální ablacii pro karcinom	> 5–7 mm v nejmenším rozměru	<ul style="list-style-type: none"> • > 5 mm v kompartmentech III, IV a VI • > 7 mm v kompartmentu II

V předoperační diagnostice je u zvětšených suspektních lymfatických uzlin indikovaná FNAB z uzliny a cytologické vyšetření, případně stanovení tyreoglobulinu z uzliny. Na rozdíl od pacientů po tyreoidální ablacii, kde byla dle ATA 2015 za *cut-off* pro pozitivní tyreoglobulin v uzlině navržena hodnota 1 ng/ml, je v preoperační diagnostice vyšetření tyreoglobulinu z punktátu uzliny obtížně hodnotitelné. Podle jedné z prací byl *cut-off* při normální štítné žláze 32 ng/ml, což ovšem nelze považovat za hodnotu obecně platnou.

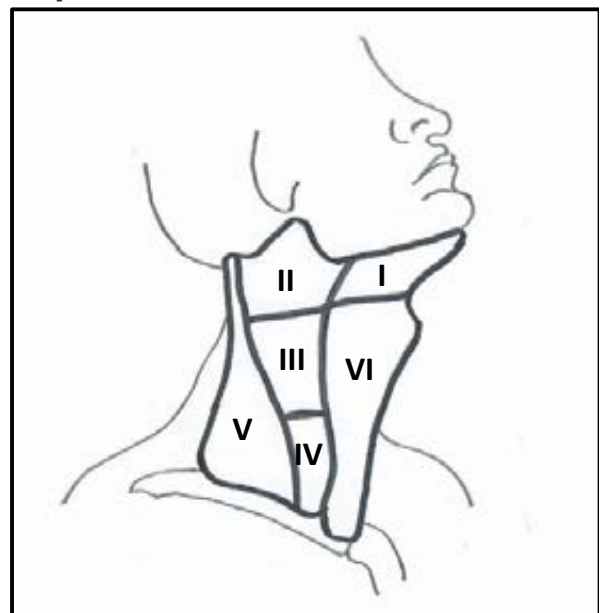
9. TERAPIE BENIGNÍCH TYREOIDÁLNÍCH UZLŮ A CYSTOIDŮ

Supresní terapie levothyroxinem se u benigních tyreoidálních uzlů u eutyroidních pacientů nedoporučuje, protože má větší rizika než prospěch. V terénu tyreoidálních uzlů je na místě léčba hypotyreózy včetně subklinické (zejména je-li příčinou chronická lymfocytární tyreoiditida), pokud nepřeváží rizika terapie levothyroxinem (opatrnost je nutná zejména u starších pacientů). U osob s TSH v horním pásmu normy lze u rostoucích uzlů a/nebo symptomatických uzlů a/nebo uzlů v terénu chronické lymfocytární tyreoiditidy zvažovat i izohormonální (euthyroxinemickou) terapii.

U symptomatických benigních uzlů je třeba zvažovat chirurgické řešení (alternativní postupy, jako jsou radiofrekvenční či laserová ablace nebo ablace vysokofrekvenčním ultrazvukem se provádějí pouze v některých centrech a jejich efektivita a nákladová efektivita nejsou známy). Asymptomatické uzly se někdy doporučují operovat při velikosti > 4 cm, dostatečná data pro tento postup však nejsou k dispozici.



Obr. 13 Ultrazvukový obraz lymfatické uzliny benigního (A), neurčitého (B) a maligního (C) charakteru



Obr. 14 Kompartmenty krčních lymfatických uzlin

Symptomatické recidivující cystoidy a uzly s dominantní cystoidní složkou s benigní FNAB ze solidní složky lze jako alternativu operace po předchozí evakuaci sklerotizovat alkoholem (v některých centrech je sklerotizace cystoidů metodou první volby). Pokud jsou cystoidy evakuovány, doporučuje se odeslat aspirovanou tekutinu k cytologickému vyšetření, ačkoliv výtěžnost je mnohem horší než u nátěru na sklíčko a nejsou k dispozici kritéria pro reprezentativnost ani data o přesnosti a spolehlivosti tohoto vyšetření. Asymptomatické cystoidy stačí sledovat.

Seznam použitých zkratk

ATA	American Thyroid Association
FNAB	tenkojehlová aspirační biopsie
FNAC	tenkojehlová aspirační cytologie
UZ	ultrazvuk
TSH	tyreoidální stimulační hormon
ft4	volný thyroxin
ft3	volný trijodthyronin
¹⁸FDG-PET	pozitronová emisní tomografie s ¹⁸ fluorodeoxyglukózou
PTC	papilární karcinom štítné žlázy
MTC	medulární karcinom štítné žlázy

Literatura

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al.** 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force On Thyroid Nodules And Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(1): 1-133.
- Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L et al.** 2013 European Thyroid Association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013; 2(3): 147-159.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

doc. MUDr. Jan Jiskra, Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
Tel.: 224 962 919, 224 962 958
e-mail: jan.jiskra@lf1.cuni.cz

pr  Lékárníky.cz

- + on-line vzdělávání lékárníků a farmaceutů
- + kurzy ohodnoceny body ČLnK
- + registrace a celý vstup je zdarma

Více na www.prolekarniky.cz/kreditovane-kurzy



Informace a kontakt:

Andrea Opletalová
info@prolekarniky.cz
MeDitorial, s.r.o. Lékařský dům,
Sokolská 31/490, 120 26 Praha 2

Adrenokortikální insuficience

Michal Kršek

2. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Čas. Léč. čes. 2017; 156: 252–257

SOUHRN

Adrenokortikální insuficience (AI) je endokrinní porucha, která je charakterizována sníženou sekrecí kortisolu kůrou nadledvin. I v případech, kdy je AI správně diagnostikována a léčena, je spojena s významně zvýšenou morbiditou a mortalitou a s poklesem kvality života. Tento přehledový článek shrnuje základní poznatky o klinickém obrazu, diagnostice, diferenciální diagnostice a léčbě, které jsou nezbytné pro lékaře téměř všech specializací k tomu, aby bylo možné zlepšit prognózu pacientů s AI.

KLÍČOVÁ SLOVA

hypofýza, nadledviny, kortisol, nedostatečnost

SUMMARY

Kršek M. Adrenal insufficiency

Adrenal insufficiency (AI) is an endocrine disorder characterized by a decrease in cortisol secretion in adrenal cortex. AI even if properly diagnosed and treated is connected with a significant increase in morbidity and mortality and a decrease in quality of life. This review article summarizes basics of clinical presentation, diagnosis, differential diagnostic and treatment necessary for physicians of nearly all specialties and for improvement of the prognosis of patient suffering from AI.

KEYWORDS

pituitary, adrenal, cortisol, insufficiency

ÚVOD

Adrenokortikální insuficiencí (AI) nazýváme onemocnění způsobené nedostatečnou produkcí a sekrecí hormonů kůry nadledvin a jejich nedostatečným působením na cílové buňky, tkáně a orgány lidského těla. Podle tíže deficitu a rychlosti rozvoje AI rozdělujeme na akutní a chronickou, parciální a totální nebo na absolutní a relativní. V užším slova smyslu rozumíme pod pojmem AI stavy spojené s nedostatečnou sekrecí a nedostatečným působením glukokortikoidů a mineralokortikoidů, případně androgenů.

Periferní (primární) AI poprvé popsal v roce 1855 Thomas Addison a toto onemocnění se nyní nazývá Addisonovou chorobou (1). Před zavedením přípravků glukokortikoidů do klinické praxe byla AI smrtelným onemocněním. V dnešní době dovedeme substituovat nedostatek glukokortikoidů

i mineralokortikoidů a přiblížit tak život pacientů s AI a jeho kvalitu životu zdravých jedinců.

I přes tyto pokroky je však AI stále onemocněním, které je spojeno se statisticky významně zvýšenou morbiditou a mortalitou a se zkrácenou očekávanou dobou života (2). Příčin tohoto stavu je řada. Mezi hlavní patří, že i přes dodržování zásad glukokortikoidní léčby je část pacientů dlouhodobě mírně předávkována glukokortikoidy a tím se pravděpodobně zvyšuje jejich morbidita a mortalita, především kardiovaskulární. Na druhé straně je část pacientů vystavena riziku tzv. addisonské či hypokortikální krize tím, že je nedostatečně nebo pozdě zvýšena dávka glukokortikoidů v zátěžových situacích. V následujícím textu proto budou uvedeny základní poznatky o AI včetně rozboru zásad substituční léčby.

Tab. 1 Příčiny primární adrenokortikální insuficience (upraveno dle: Stewart & Newell-Price, 2016)

Autoimunitní	<ul style="list-style-type: none"> • sporadická • autoimunitní polyglandulární syndrom 1. typu • autoimunitní polyglandulární syndrom 2. typu
Infekční	<ul style="list-style-type: none"> • tuberkulóza • mykózy • cytomegalovirus • HIV
Metastatické tumory	
Infiltrace	<ul style="list-style-type: none"> • amyloidóza • hemochromatóza
Adrenální hemorhagie	• sepse (meningokoková sepse – Waterhouseův-Friderichsenův syndrom)
Adrenoleukodystrofie	
Kongenitální adrenální hypoplazie	<ul style="list-style-type: none"> • mutace genu <i>DAX1</i> (<i>NROB1</i>) • mutace steroidogenetického faktoru-1 (<i>SF1</i>)
Rezistence vůči adrenokortikotropnímu hormonu (ACTH)	<ul style="list-style-type: none"> • mutace genu <i>MC2R</i> • mutace genu <i>MRAP</i> • mutace genu <i>AAAS</i> (<i>triple A syndrome</i>)
Bilaterální adrenaektomie	

Tab. 2 Příčiny sekundární adrenokortikální insuficience (upraveno dle: Stewart & Newell-Price, 2016)

Hypopituitarismus	
Morfologické poškození hypofýzy	<ul style="list-style-type: none"> • hypofyzární nádory, stavy po jejich léčbě (chirurgické, záření) • hypofyzární apoplexie • granulomatózní postižení (tuberkulóza, sarkoidóza, eozinofilní granulom) • metastázy do hypofýzy (karcinom prsu, bronchogenní karcinomy) • postpartální infarzace (Sheehanův syndrom) • iradiace selární oblasti
Funkční adrenokortikální insuficience	<ul style="list-style-type: none"> • terapie glukokortikoidy • odstranění ACTH produkujícího tumoru • odstranění kortisol produkujícího tumoru
Izolovaný deficit ACTH	<ul style="list-style-type: none"> • idiopatický • lymfocytární hypofyzitida • mutace genu <i>TPIT (TBX19)</i> • mutace genu <i>PCSK1</i> (defekt procesingu POMC) • mutace genu pro POMC
Vícečetné hormonální deficity	<ul style="list-style-type: none"> • mutace genu <i>HESX1</i> • mutace genu <i>LHX4</i> • mutace genu <i>SOX3</i> • mutace genu <i>PROPI</i>

ETIOLOGIE A PATOGENEZE

Podle úrovně, na které v regulační ose hypotalamus – hypofýza – nadledviny (HPA) dochází k poruše, rozdělujeme AI na častější primární (periferní), kdy dochází k poruše na úrovni kůry nadledvin, a sekundární (centrální), kdy dochází k poruše na úrovni hypotalamo-hypofyzární, a podkladem je tedy nedostatečná sekrece adrenokortikotropního hormonu (ACTH) a následně nedostatečná stimulace sekrece glukokortikoidů v kůře nadledvin.

Primární příčiny AI jsou nejčastější a v ekonomicky rozvinutých zemích je vedoucí příčinou autoimunitní destrukce kůry nadledvin. Podmínkou vzniku primární AI je destrukce kůry obou nadledvin a primární AI je charakterizována nedostatečnou sekrecí jak glukokortikoidů, tak mineralokortikoidů. Shrnutí příčin primární AI je uvedeno v tab. 1 (3).

Sekundární příčiny AI jsou málo časté a prvotní je zde nedostatečná sekrece ACTH. Na klinickém obrazu se proto podílí především nedostatečná sekrece glukokortikoidů. Sekrece mineralokortikoidů, která je pod regulačním vlivem renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAS), je alterovaná jen minimálně. Shrnutí příčin sekundární AI je uvedeno v tab. 2 (3).

KLINICKÝ OBRAZ

Addison ve své publikaci z roku 1855 příznaky AI velmi dobře popsal a dá se říci, že tato charakteristika platí až do dnešní doby: „*anemie, celková malátnost a vyčerpanost, významná slabost srdeční činnosti, dráždivost žaludku a typická změna barvy kůže*“ (1). Existují však rozdíly mezi chronickou a akutní a primární a sekundární AI.

CHRONICKÁ ADRENOKORTIKÁLNÍ INSUFICIENCE

Klinické příznaky AI se vyvíjejí zpravidla pomalu a nenápadně. Zpočátku jsou mírné a nespecifické, a pokud na AI nepomýšlíme nebo po ní cíleně nepátráme, zůstává dlouho nerozpoznána. Zpočátku je obvykle přítomná zvýšená únavnost a snížená výkonnost, později se připojuje nechutenství,

nauzea či zvracení, hubnutí, bolesti břicha, zácpa (někdy ale i průjmy), posturální hypotenze, a pokud nemoc není léčena, stav může vyústit v klinický obraz akutní AI.

U primární AI se navíc objevují hyperpigmentace, charakteristicky v místech exponovaných slunečnímu záření, v palmárních rýhách (obr. 1), v oblasti *linea alba*, periareolárně, perigenitálně, v místech jizev a na sliznicích (tzv. grafitové skvrny). Hyperpigmentace jsou způsobené zvýšenou sekrecí molekuly proopiomelanokortinu (POMC), jejíž součástí je mj. ACTH a α -MSH (melanocyty stimulující hormon), které stimulují tvorbu pigmentu v melanocytech. U periferní AI autoimunitní etiologie mohou být hyperpigmentace kombinované s vitiligem (obr. 2). Klinické příznaky primární AI jsou shrnuty v tab. 3 (3).

Klinický obraz sekundární AI se od primární liší tím, že nejsou přítomné hyperpigmentace (sekrece POMC, a tedy ACTH a α -MSH je nízká) a bývají méně a později vyjádřené příznaky mineralokortikoidního deficitu (funkce *zona glomerulosa* nadledvin a RAS je zachována).



Obr. 1 Dlaně s hyperpigmentovanými dlaňovými rýhami u pacientky s Addisonovou chorobou (z archivu autora)



Obr. 2 Ruce pacienta s Addisonovou chorobou, respektive autoimunitním polyglandulárním syndromem 2. typu s viditelnými hyperpigmentacemi kontrastujícími s vitiligem (z archivu autora)

Tab. 3 Klinické příznaky chronické primární adrenokortikální insuficience (upraveno dle: Stewart & Newell-Price, 2016)

	Příznaky	Frekvence (%)
Subjektivní obtíže	slabost, únava	100
	nechutenství	100
	gastrointestinální příznaky	92
	- nauzea	86
	- zvracení	75
	- zácpa	33
	- bolesti břicha	31
	- průjem	16
	chuť na slané	16
	posturální závratě	12
	bolesti svalů a kloubů	13
Objektivní známky	hubnutí	100
	hyperpigmentace	94
	hypotenze	88-94
	vitiligo	10-20
Laboratorní nálezy	minerálová dysbalance	92
	- hyponatremie	88
	- hyperkalemie	64
	- hyperkalcemie	6
	hyperazotemie	55
	anemie	40
	eozinofilie	17

AKUTNÍ ADRENOKORTIKÁLNÍ INSUFICIENCE

Akutní adrenokortikální insuficience je někdy nazývána též adrenální (či adrenokortikální) krizí. Jedná se o život ohrožující stav charakterizovaný akutním nedostatkem glukokortikoidu kortisolu. Může být první manifestací AI nebo se vyvíjí u již známé AI v důsledku rychle se rozvíjejícího nepoměru mezi sekrecí a potřebou glukokortikoidů.

Ke klinickému obrazu akutní AI patří: extrémní slabost a únava, hypotenze a tachykardie s rozvojem šokového stavu, bolest břicha, nauzea a zvracení, zvýšená tělesná

teplota, poruchy vědomí od zmatenosti a somnolence až po delirantní stav a koma. Laboratorně nacházíme hyponatremii, hyperkalemii, známky prerenální hyperazotemie, sklon k acidóze, hypoglykemií, u déletrvající předchází AI normocytární anemii.

U pacientů s akutní AI můžeme často vystopovat precipitující faktor, který k jejímu rozvoji vedl. K takovým faktorům může patřit např. infekční onemocnění, úraz, chirurgický výkon a další zátěžové situace (4).

DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Prvním stupněm diagnostiky AI je průkaz snížené sekrece kortisolu. Základním testem je stanovení ranní koncentrace sérového nebo plazmatického kortisolu za podmínky, že pacient neužívá glukokortikoidy. U pacientů na substituční léčbě hydrokortisonem nebo kortisonem je doporučeno vyzázení nejméně 24 hodin před odběrem krve. Koncentrace ranního kortisolu za těchto podmínek < 140 nmol/l svědčí pro AI, koncentrace > 500 nmol/l ji vylučují. U akutní AI je doporučeno odebrat krev na stanovení kortisolu před zahájením léčby glukokortikoidy, odběr však nesmí vést k oddálení zahájení léčby.

U pacientů s podezřením na AI je doporučeno provést konfirmační dynamický (stimulační) test. Americká *The Endocrine Society* doporučuje provedení zkráceného ACTH (synacthenoového, cortrosynového, tetrakosaktidového) testu ve variantě s podáním 250 µg 1-24 ACTH i. v. Test s nižší dávkou (1 µg) je doporučen jen při nedostatku 1-24 ACTH (v klinické praxi jsou však používány častěji testy s nižší dávkou, 10 nebo 1 µg). Při normálních bazálních koncentracích kortisolu přesahují koncentrace ve 30. nebo 60. minutě po stimulaci hodnotu 500 nmol/l. Nižší hodnoty svědčí pro AI (5).

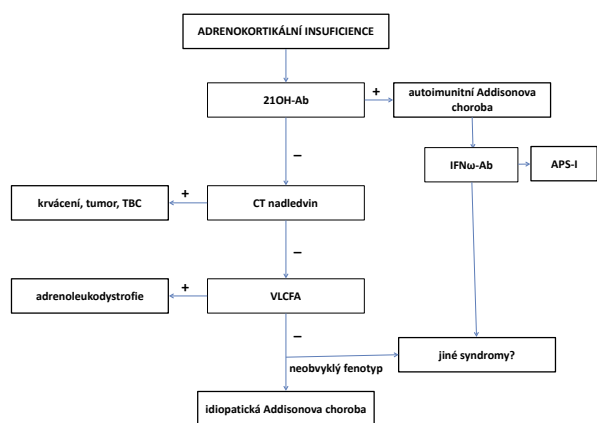
Dalším dynamickým stimulačním testem, který je považován za zlatý standard v posouzení funkce celé osy HPA, je test s inzulinovou hypoglykemií (inzulinový toleranční test). Principem je dosažení hypoglykemie (< 2,2 mmol/l), která je silným stimulem aktivity osy HPA. Hodnota glykemie < 2,2 mmol/l je důležitá pro spolehlivé fungování testu. Po bazálních odběrech na stanovení koncentrace kortisolu podáváme i. v. inzulin v dávce obvykle 0,1-0,2 IU/kg. Každých 10 minut po dobu 40 minut kontrolujeme glykemií a krev na stanovení kortisolu odebíráme po 30, 60 a 90 minutách od aplikace inzulinu. Za normální výsledek testu považujeme koncentrace kortisolu za 30 nebo 60 minutách po stimulaci > 500 nmol/l. Nižší hodnoty svědčí pro AI. Pro bezpečné provedení testu je důležité respektování kontraindikací (epilepsie, ischemická choroba srdeční) a přítomnost zdravotnického personálu (sestra, lékař), který má s testem zkušenosti (5).

K rozlišení primární a sekundární AI používáme stanovení plazmatických koncentrací ACTH. Vycházíme ze dvou nezávislých stanovení ráno nalačno, opět za podmínky, že pacient neužívá glukokortikoidy nebo že je v dostatečném předstihu vysadil. Zvýšené plazmatické koncentrace ACTH (dle použité diagnostické soupravy obvykle > 80 pg/ml) svědčí pro primární AI, hodnoty v mezích normy nebo snížené svědčí pro sekundární AI.

U primární AI následuje vyšetření k odhalení příčiny. Ačkoliv je nejčastější příčinou primární AI v rozvinutých zemích autoimunitní postižení nadledvin, je nutné vzít do úvahy i další, méně časté možnosti. Návrh algoritmu diferenciální diagnostiky primární AI je uveden na obr. 3 (7).

Při zobrazení nadledvin je metodou první volby výpočetní tomografie (CT). Magnetická rezonance (MRI) má srovnatelnou výpovědní hodnotu, nepředstavuje zátěž rentgenovým zářením a nemá rizika reakce podání jodové kontrastní látky, je ovšem dražší a méně dostupná.

Diferenciální diagnostika sekundární AI začíná zobrazením hypotalamo-hypofyzární oblasti. Metodou první volby je MRI. CT používáme jen vzácně při kontraindikaci MRI, protože jeho výpovědní hodnota je výrazně nižší.



Obr. 3 Algoritmus diferenciální diagnostiky Addisonovy choroby (periferní AI) (upraveno dle: Husebye et al., 2014)

Pozn.: 21OH-Ab = protilátky proti 21hydroxyláze; APS-I = autoimunitní polyglandulární syndrom 1. typu; CT = výpočetní tomografie; IFN ω -Ab = protilátky proti interferonu ω ; VLCFA = mastné kyseliny s velmi dlouhým řetězcem; TBC = tuberkulóza.

PŘIDRUŽENÉ CHOROBY

Nedílnou součástí diagnostiky a diferenciální diagnostiky je vyloučení přidružených poruch a chorob.

Tab. 4 Autoimunitní polyglandulární syndromy (APS)

APS-I	APS-II	Výskyt (%)
<ul style="list-style-type: none"> • hypoparatyreóza • mukokutánní kandidóza • adrenokortikální insuficience • dystrofie nehtů • hypoplazie zubní skloviny • hypogonadismus 	<ul style="list-style-type: none"> • adrenokortikální insuficience • autoimunitní tyreoiditida • diabetes mellitus 1. typu 	> 40
<ul style="list-style-type: none"> • malabsorpce • alopecie • perniciózní anemie • autoimunitní tyreoiditida • autoimunitní hepatitida 		10–40
<ul style="list-style-type: none"> • vitiligo • Sjögrenův syndrom • adenohypofyzitida • diabetes mellitus 1. typu 	<ul style="list-style-type: none"> • hypogonadismus • vitiligo • alopecie • perniciózní anemie • myasthenia gravis • celiakie • revmatoidní artritida • Sjögrenův syndrom 	< 10

U autoimunitní Addisonovy choroby musíme myslet na možnost přítomnosti autoimunitních polyglandulárních syndromů (APS), APS-I a APS-II. Přehled APS a jejich součástí je uveden v tab. 4.

U sekundární AI musíme u pacienta vyšetřit případnou koincidence s dalšími deficitem hormonů předního laloku hypofýzy nebo i centrálním diabetem insipidem. Při morfologickém poškození hypofýzy je koincidence deficitní sekrece ACTH s dalšími deficitem častá, protože v době vzniku deficitu ACTH je již obvykle přítomen deficit růstového hormonu, deficit gonadotropinů (hypogonadotropní hypogonadismus) a deficit sekrece tyreotropního hormonu (TSH) (centrální hypotyreóza). Pokud je přítomen selektivní deficit sekrece ACTH, musíme pomýšlet na možnost lymfocytární hypofyzitidy.

LÉČBA

Základem léčby AI je hormonální substituční léčba glukokortikoidy, u nás používáme syntetický kortisol (hydrokortison), v některých zemích se používá kortison-acetát. Bazální dávka hydrokortisonu (dostatečná k substituci za normálního klidového režimu) se u dospělých jedinců pohybuje mezi 10 a 25 mg denně a rozdělujeme ji do několika – zpravidla 3 – dílčích dávek: ráno (ihned po probuzení), v poledne (ve 12.00) a v podvečer (kolem 16. hodiny). Nejvyšší dávku podáváme ráno. Možné režimy hydrokortisonu jsou např. 15-5-5; 10-5-5; 10-5-2,5; 7,5-5-2,5 (v mg). Hormonální substituční léčba hydrokortisonem nesmí být nikdy přerušena a musí být zvyšována v zátěžových (stresových situacích).

Zátěžovými situacemi jsou koincidující onemocnění, zejména onemocnění provázená febriliemi, traumata, zvýšená fyzická zátěž apod. Při onemocněních provázených zvýšenou tělesnou teplotou dávky hydrokortisonu zdvojnásobujeme při teplotě do 38 °C, ztrojnásobujeme při teplotě mezi 38 a 39 °C, případně podáváme dávky 100–200 mg denně i. v. či i. m. u těžkých horečnatých stavů (nad 39 °C). Dalšími typickými zátěžovými situacemi jsou invazivní výkony; základní situace a doporučené dávky v těchto situacích jsou uvedeny

Tab. 5 Dávky hydrokortisonu u chirurgických výkonů, stomatologických výkonů, při porodu a při dalších invazivních výkonech
(upraveno dle: www.addisons.org.uk)

Výkon/procedura	Před výkonem	Po výkonu
Velké chirurgické výkony s dlouhým zotavením	100 mg hydrokortisonu i. m./i. v. bezprostředně před anestézií.	100 mg hydrokortisonu i. m./i. v. každých 6 hodin do obnovení perorálního příjmu. Poté po dobu dvou dnů dvojnásobek běžné perorální dávky, poté snížení na chronickou dávku.
Velké chirurgické výkony s rychlým zotavením	100 mg hydrokortisonu i. m./i. v. bezprostředně před anestézií.	100 mg hydrokortisonu i. m./i. v. každých 6 hodin po dobu 24–48 hodin, poté po dobu 24–48 hodin dvojnásobek běžné perorální dávky, poté snížení na chronickou dávku.
Vaginální porod	100 mg hydrokortisonu i. m./i. v. na začátku porodu.	Zdvojnásobení dávky po dobu 24–48 hodin po porodu, poté snížení na chronickou dávku.
Malé chirurgické a velké stomatochirurgické výkony	100 mg hydrokortisonu i. m./i. v. bezprostředně před anestézií.	Zdvojnásobení dávky po dobu 24 hodin, poté snížení na chronickou dávku.
Invazivní výkony na střevech vyžadující podání laxativ	Přijetí k hospitalizaci odpoledne před výkonem, podání 100 mg hydrokortisonu i. m./i. v. a podávání hydratačních infuzí. Dávku 100 mg hydrokortisonu opakovat před začátkem výkonu.	Zdvojnásobení dávky po dobu 24 hodin, poté snížení na chronickou dávku.
Ostatní invazivní výkony	100 mg hydrokortisonu i. m./i. v. bezprostředně před výkonem.	Zdvojnásobení dávky po dobu 24 hodin, poté snížení na chronickou dávku.
Stomatologické výkony	Jedna ranní dávka navíc 1 hodinu před výkonem.	Zdvojnásobení dávky po dobu 24 hodin, poté snížení na chronickou dávku.
Drobné výkony	Obvykle není nutné.	Podat navíc 20 mg hydrokortisonu při příznacích hypokortikalismu.

Pozn.: V tabulce jsou uvedena obecná doporučení dle jednoho z více zdrojů či doporučení. Jedná se o orientační doporučení s tím, že substituční dávka musí být individualizována na každého jedince a na každou specifickou situaci a průběh onemocnění.

v tab. 5 (7). U stavů spojených se zvracením a intenzivními průjmy je nutné parenterální podávání hydrokortisonu ve zvýšených dávkách a podání hydratačních infuzí.

Pacient musí být důkladně edukován a vybaven průkazkou hypokortikálního pacienta se základními instrukcemi. Monitorování glukokortikoidní substituce je obtížné a neexistuje žádný spolehlivý parametr, podle kterého bychom mohli dávkování glukokortikoidů upravovat. Klíčové je posouzení klinického obrazu, neměly by být přítomné klinické známky hyperkortisolismu ani hypokortikalismu. Někteří autoři doporučují monitorování denního profilu sérového nebo slinného kortisolu (7). Vzhledem k tomu, že u sekundární AI je z velké části zachovalá produkce mineralokortikoidů, je možné v substituční léčbě pacientů se sekundární AI používat i selektivní glukokortikoidy (prednison či methylprednison) v ekvipotentní dávce.

Mineralokortikoidní léčba je nezbytná u primární AI s cílem udržení normálního arteriálního krevního tlaku a minerálové rovnováhy. Používáme syntetický mineralokortikoid 9 α -fludrokortison, který podáváme v 1 denní (obvykle ranní) dávce pohybující se mezi 50 a 200 μ g. Některé doporučené postupy doporučují zvýšení dávky v situacích spojených s vyššími ztrátami tekutin a minerálů, například při vysoké venkovní teplotě a namáhavých sportovních výkonech. Substituci mineralokortikoidů posuzujeme podle klinického obrazu, arteriálního krevního tlaku a mineralogramu (7).

Léčba androgeny by přicházela do úvahy u žen s kombinovanou AI a deficitem ovariálních androgenů. Současná doporučení však rutinní substituci androgenů u žen většinou

nedoporučují. Potenciálním slabým androgenem vhodným pro podání ženám by byl dehydroepiandrosteron v dávce 10–50 mg denně (5, 7).

Léčba adrenokortikální krize (akutní AI) vzhledem k tomu, že se jedná o život ohrožující stav, vyžaduje monitorování základních životních funkcí a pobyt na jednotce intenzivní péče. Je indikované bezprostřední podání 100 mg hydrokortisonu i. v. nebo i. m. následované kontinuálním i. v. podáváním hydrokortisonu v celkové denní dávce 200 mg. Alternativně je možné podávat 50 mg hydrokortisonu každých 6 hodin. Zároveň musíme doplnit cirkulující volumen infuzemi fyziologického roztoku 0,9% NaCl. Pacienti s akutní AI obvykle vyžadují podání 4–6 l během 24 hodin. Vzhledem ke sklonu k hypoglykémii je často indikované současné podávání glukózy. Hyperkalemie a acidóza se při této léčbě většinou spontánně dobře upravují. Při hyperkalemii bychom neměli společně s glukózou podávat inzulin (nebo jen velmi opatrně), protože pacienti s hyperkortisolismem jsou na něj zvýšeně citliví a hrozí nebezpečí těžké hypoglykemie. Zároveň s léčbou akutní AI musíme léčit precipitující onemocnění, pokud je známé (4).

ZÁVĚR

Adrenokortikální insuficience je závažným onemocněním, které je i přes současné možnosti substituční léčby spojené se zvýšenou morbiditou a mortalitou. Pacienti by proto měli být sledováni specialistou endokrinologem, nezbytná je podrobná edukace o zásadách substituční terapie

a o tom, jak léčbu upravovat v konkrétních situacích. Zároveň je nutné pacienty vybavit kartičkou hypokortikálního pacienta se základními informacemi. Akutní adrenokortikální insuficience je život ohrožujícím stavem vyžadujícím komplexní léčbu na jednotce intenzivní péče. Zásady substituční léčby adrenokortikální insuficience musejí znát lékaři všech odborností.

Autor prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsem ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Literatura

- Addison T.** On the constitutional and local effects of the supra-renal capsules. *Samuel Highley*, London UK, 1855.
- Bensing S, Hulting AL, Husebye ES et al.** Epidemiology, quality of life and complications of primary adrenal insufficiency: a review. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: R107–116.
- Stewart PM, Newell-Price JDC.** The adrenal cortex. In: Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P, Kronenberg HM (eds.). *Williams Textbook of Endocrinology* (13th ed.). *Elsevier*, Philadelphia, 2016: 489–588.

4. Arlt W and Society for Endocrinology Clinical Committee. Emergency management of acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) in adult patients. *Endocr Connect* 2016; 5: G1–G3.

5. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 101: 364–389.

6. Yanase T, Tajima T, Katabami T et al. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline. *Endocr J* 2016; 63: 765–784.

7. Husebye ES, Allolio B, Arlt W et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med* 2014; 275: 104–115.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.

2. interní klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10

Tel.: 267 162 710

e-mail: michal.krsek@fnkv.cz

Hypogonadismus u mužů a jeho léčba

Václav Hána, Mikuláš Kosák, Václav Hána jr.

3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 258–265

SOUHRN

Příčiny mužského hypogonadismu jsou různé a tím je dán rovněž jeho rozdílný klinický obraz, diagnostika i léčba. Hypogonadismus u mužů negativně ovlivňuje nejen plodnost, ale též psychiku, kardiovaskulární systém, pevnost skeletu, erytropoezu, proteosyntézu, lipidogram a řadu metabolických funkcí. Diagnostika může být v některých situacích obtížná a stejně tak volba optimálního léčebného preparátu vyžaduje určitou klinickou zkušenost. Cílem tohoto přehledu je poskytnout základy pro porozumění uvedenému tématu od symptomů přes diagnostiku až po léčbu a její přínosy i rizika.

KLÍČOVÁ SLOVA

mužský hypogonadismus, testosteron, infertilita

SUMMARY

Hána V., Kosák M., Hána V. jr. Male hypogonadism and its treatment

Male hypogonadism can be of various etiology and that reflects its clinical manifestation, diagnostics and treatment. Male hypogonadism leads not only to decreased fertility, but influences the cardiovascular system, mood changes, bone fragility, lipids and other metabolic functions. Diagnosis of hypogonadism can be cumbersome, as well as the choice of optimal hormonal supplementation. The aim of this article is to summarize the basics from symptoms, diagnosis and treatment of male hypogonadism.

KEYWORDS

male hypogonadism, testosterone, infertility

ÚVOD

Hypogonadismus je definován jako snížená funkce varlat v oblasti sekrece androgenů nebo spermiogeneze. V klinické praxi je nejčastěji posuzován deficit androgenů. Prevalence symptomatického hypogonadismu bez ohledu na etiologii se odhaduje na 2–13 % v populaci nad 40 let věku a velmi pravděpodobně často ani není diagnostikován (1, 2).

Hypogonadismus zaznamenává zvýšenou pozornost odborné i laické veřejnosti zejména v posledních dvou de-

kádách, protože deficitu androgenů je přisuzován podíl na projevech stárnutí. Tato myšlenka a možnost vcelku jednoduše testosteron organismu dodávat vedla k obrovskému nárůstu spotřeby testosteronu od konce 20. století, a to především v USA. V letech 2001–2011 došlo v důsledku přímé kampaně farmaceutických firem a zavedení konceptu andropauzy k trojnásobnému vzestupu preskripce testosteronových preparátů v USA (3). Přitom je z některých studií zřejmé, že není vždy laboratorně doložena jasná indikace k substituci

Tab. 1 Vrozené příčiny centrálního hypogonadismu, poruch sekrece a účinků hormonů hypotalamu a hypofýzy

Vývojové a genetické příčiny	Deficit hormonů
Genetická příčina <ul style="list-style-type: none"> • Kallmannův syndrom (mutace na chromosomu <i>X/KAL1</i>, mutace <i>FGFR1/KAL2</i>, <i>PROKR2/KAL3</i>, <i>PROKR2/KAL4</i>, dále <i>FGF8</i>, <i>CHD7</i>, <i>SEMA3A</i>, <i>HS6ST1</i>, <i>WDR11</i>) • idiopatický hypogonadotropní hypogonadismus • Syndrom Praderův-Williho • Syndromy Lawrenceův-Moonův a Bardetův-Biedlův 	FSH, LH FSH, LH FSH, LH LH, FSH, někdy vasopresin
Patologie receptoru <ul style="list-style-type: none"> • receptor GnRH • leptin a receptor leptinu • polymorfismus promotoru genu pro receptor FSH 	LH, FSH LH, FSH menší účinek FSH
Strukturální <ul style="list-style-type: none"> • hypoplazie, aplazie hypofýzy 	kterýkoliv hormon
Defekt transkripčních faktorů <ul style="list-style-type: none"> • PRO1 • HESX1 • LHX3 • DAX1 	GH, prolaktin, TSH, LH, FSH, ACTH GH, prolaktin, TSH, LH, FSH, ACTH GH, prolaktin, TSH, LH, FSH kortikoidy, LH, FSH
Mutace hormonů <ul style="list-style-type: none"> • FSH beta • polymorfismus promotoru genu <i>FSH</i> • LH beta 	FSH relativní snížený FSH LH

Tab. 2 Získané příčiny hypopituitarismu (modifikováno dle: Hána, 2014 [36])

Nádory a cysty	hypofyzární adenom, kraniofaryngeom, paraselární tumor (cysty – Rathkeho, dermoidní; meningeom, germinom, gliom, ependymom, chondrom), hamartom hypotalamu, metastázy, leukemie, lymfom
Trauma a záření	operace v selární a supraselární krajině i vzdálené operace mozku, úraz mozku, subarachnoidální krvácení, perinatální trauma, ozáření hypofýzy
Zánět nebo infiltrace, infekce	hypofyzitida, histiocytóza z Langerhansových buněk, sarkoidóza, hemochromatóza, Wegenerova granulomatóza, Takayasuova choroba, meningitida, encefalitida, absces, tuberkulóza, parazitární infekce (<i>Toxoplasma gondii</i>), virová infekce (<i>cytomegalovirus</i>), infekce plísněmi a houbami (<i>Aspergillus</i> , <i>Histoplasma</i>)
Cévní	aneurysma, apoplexie, poporodní ischemická nekróza hypofýzy – Sheehanův syndrom, arteriitida
Funkční poruchy	malnutrice, extrémní fyzický či psychický stres, těžké celkové onemocnění (akutní onemocnění, chronické renální nebo jaterní selhání), hormonální – hyperprolaktinémie
Léky	dlouhodobý abúzus androgenů, anabolických steroidů, estrogeny
Jiné	<i>empty sella</i> , z neznámé příčiny (idiopatický)

androgeny a preskripce je podložena jen nespecifickými symptomy.

Z pohledu laické veřejnosti vede cesta od podezření k nákupu preparátů, avšak z hlediska *evidence-based medicine* je situace složitější, a to jak z hlediska hodnocení příčiny hypogonadismu, tak i volby odpovídající léčby a potenciálních rizik léčby. Tento článek má poskytnout základní informace o definování hypogonadismu; *off-label* podávání androgenů není předmětem tohoto sdělení.

ETIOLOGIE HYPOGONADISMU

Rozlišujeme centrální, periferní a smíšené formy hypogonadismu a formy vrozené a získané.

CENTRÁLNÍ HYPOGONADISMUS

Centrální etiologii lze ještě rozdělit na hypotalamickou a hypofyzární (tab. 1 a 2).

Nejčastější organickou centrální příčinou je hypofyzární adenom a jeho léčba.

Jak je zmíněno i v textu tabulky, velkou skupinu hypogonadismů tvoří funkční poruchy gonadotropní osy spojené s jinými celkovými závažnými onemocněními. Typická je v dnešní době obezita těžšího stupně, která bývá spojena s vyšší konverzí testosteronu aromátázou v tukové tkáni na estradiol a ten na centrální úrovni suprimuje sekreci GnRH a LH a FSH. U obézních se uplatňují i další vlivy jako zvýšení

celkových zánětlivých parametrů (např. IL-1 β , TNF- α) a leptinu, které též inhibují celou osu (4).

Z klinického hlediska je nejsložitější posuzování snížených koncentrací testosteronu v souvislosti se závažnými komorbiditami (obezita, těžší celkové onemocnění, depresivní stavy a další) a s vyšším věkem. Pokud se hodnotí jen kritéria biochemická (celkový testosteron < 10 nmol/l), pak je zjišťován biochemický hypogonadismus až u 23 % mužů ve věku 40–79 let. Při současném hodnocení biochemických kritérií (celkový testosteron < 8 nmol/l nebo 8–11 nmol/l a současně volný testosteron < 220 pmol/l) i klinických projevů deficitu androgenů, u kterých byla prokázána statisticky významná závislost na hladině testosteronu (pokles libida a ranních erekcí, erektilní dysfunkce), prokazujeme tento hypogonadismus s pozdním nástupem (LOH – *late-onset hypogonadism*) jen u 2 % neselektovaných mužů v uvedené věkové kategorii. Takto doporučená kritéria pro LOH vyplynula z *European Male Aging Study* (5).

PERIFERNÍ HYPOGONADISMUS

Příčiny vrozeného i získaného periferního hypogonadismu jsou uvedeny v tab. 3.

Nejčastější příčinou mužského hypogonadismu je Klinefelterův syndrom, jehož prevalence se odhaduje na 1500/1 milion mužů. Některé studie ukazují, že až 2/3 mužů s Klinefelterovým syndromem nejsou diagnostikovány vzhledem k nenápadnému fenotypu, v němž je konstantní

Tab. 3 Primární (periferní, hypergonadotropní) hypogonadismus u mužů (modifikováno dle: Hána, 2014 [36])

Vrozený	<ul style="list-style-type: none"> • chromosomové defekty – Klinefelterův syndrom; muž 46,XX; Downův syndrom • kryptorchismus • vrozená bilaterální anorchie • genetické defekty: syndrom Noonanové, mutace genu pro receptor LH, mutace genů pro enzymy steroidogeneze, mutace steroidogenního akutního regulačního proteinu (StAR), Steinertova myotonická dystrofie a další neurodegenerativní onemocnění, mutace genu pro receptor FSH u mužů (vede jen k postižení semenotvorných tubulů) • aplazie germinálních buněk (<i>Sertoli-cells only</i> syndrom) • gonadální dysgeneze
Získaný	<ul style="list-style-type: none"> • orchitida: nejčastěji virová při příušnicích (dále echovirus, arboviry B), kapavka, autoimunitní postižení, lepra, hemochromatóza (častěji centrální etiologie hypogonadismu) • trauma, cévní léze (torze nebo poškození tepny, varikokéla), paraplegie • toxické vlivy (olovo, abúzus alkoholu a tabáku), farmaka (např. antiepileptika) • chemoterapie a radiace • autoimunitní postižení • bilaterální orchiektomie (z indikace onkologické nebo psychiatrické) • ve stáří

jen malá velikost varlat (do 25 mm), a protože se varlata dnes při standardním klinickém vyšetření převážně nevyšetřují.

KLINICKÝ OBRAZ

Klinické projevy hypogonadismu jsou závislé na věku (resp. období prenatálního vývoje), ve kterém porucha vznikla, a na porušení jedné či obou funkcí varlat (produkce spermií a testosteronu). Při kompletním deficitu testosteronu již od prvního trimestru se vyvíjí ženský zevní genitál. Pokud je parciálně zachována sekrece testosteronu v prvním trimestru prenatálního vývoje, je projevem neúplná virilizace zevního genitálu – od mikropenisu po hypospadii při pouze mírném deficitu. Pokud vznikne hypogonadismus v dětství, je jeho projevem chybějící nebo inkompletní puberta. Objem testes je menší, penis je kratší, je snížené množství svalové hmoty, nevyvíjí se charakteristické ochlupení a mužská vlasová hranice, je zpomalený růst vousů, nevyvíjí se larynx a tím zůstává i vyšší poloha hlasu. Pro prepubertálně vzniklý hypogonadismus je také charakteristický eunuchoidní habitus s tělesnou disproporcí (výška dolní části těla po pubis je delší než horní část a rozpažené končetiny o více než 5 cm přesahují celkovou tělesnou výšku).

V dospělosti vzniklý hypogonadismus se nejčastěji manifestuje sexuálními poruchami – snížením libida, poruchami erekce (poklesem kvality a frekvence erekce) a infertilitou. Dále se může deficit testosteronu projevit poklesem vitality, dysthymii se sklonek k depresím, zhoršením paměti a schopnosti koncentrace. Pokles objemu svalové hmoty a úbytku vousů (snížená frekvence holení) se vyvíjí nekonstantně a s delší latencí od vzniku deficitu. Manifestace hypogonadismu v dospělosti je také závislá na délce trvání deficitu. Pokles výkonnosti a libida se dostaví již v řádu dnů až týdnů, zatímco úbytek ochlupení, svalové hmoty a kostní denzity vzniká v delším časovém horizontu (řádově roky), přičemž zaleží samozřejmě také na závažnosti deficitu. Návaly horka a pocení se vyskytují jen v některých případech, typicky v počátečních stadiích a při náhlém vzniku (například po kastraci).

Kromě výše dotčených efektů má testosteron řadu metabolických účinků – na erytropoezu, tukovou tkáň, kost, metabolismus lipidů, proteinů i sacharidů. Dlouhodobý deficit tedy vede i k projevům daným absencí těchto účinků, jako je osteoporóza, anémie (normocytární, normochromní), tělesné složení (abdominální obezita) atd. Při fyzikálním vyšetření mužů s hypogonadismem vzniklým v dospělosti můžeme (nekonstantně) zjistit redukci ochlupení. Změna objemu varlat při hypogonadismu vzniklém v dospělosti nastává spíše u primárního hypogonadismu a bývá spojena s postižením semenotvorných kanálků, jež tvoří největší

objem testes. U sekundárních poruch je redukce objemu varlat obvykle minimální. Redukce objemu prostaty při hypogonadismu je také nekonstantním nálezem. Gynekomastie jako projev hypogonadismu je typicky spojena s primárním hypogonadismem.

Řada z uvedených symptomů mužského hypogonadismu je poměrně nespecifická. Screeningové vyšetření na nedostatek testosteronu se neukázalo být ekonomicky efektivní. Dle americké *Endocrine Society* je vhodné pomýšlet na deficit testosteronu v konkrétních situacích (tab. 4) (2).

Pro zhodnocení přítomnosti symptomů mužského *late-onset* hypogonadismu existuje také řada dotazníků (např. AMS – *Aging Male Symptom Score*; ADAM – *Androgen Deficiency in Aging Male*), nicméně pro nízkou specifickou nejsou doporučeny pro používání v praxi (6).

LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA

Základem diagnostiky mužského hypogonadismu je – vedle rozpoznání klinických příznaků deficitu testosteronu, které jsou však do určité míry nespecifické – laboratorní stanovení. Hlavním biochemickým parametrem je koncentrace celkového testosteronu v krevním séru. Vzhledem k fyziologické diurnální variabilitě jeho sekrece je třeba odběr provést v ranních hodinách (konkrétně mezi 8. a 10. hodinou), kdy sekrece testosteronu fyziologicky dosahuje vrcholu. V případě snížené hladiny testosteronu (< 300 ng/dl = 10,5 nmol/l) je třeba provést minimálně 1, ale lépe 2 kontrolní odběry. Za jednoznačně nízkou hodnotu je považována hodnota celkového testosteronu < 7 nmol/l, naopak hodnota > 12,5 nmol/l s velkou pravděpodobností vylučuje deficit testosteronu (7).

Nezbytnou součástí laboratorního vyšetření při podezření na hypogonadismus je kromě stanovení testosteronu také stanovení hladiny gonadotropinů. To je zásadní k objasnění příčiny – zda jde o primární, nebo sekundární hypogonadismus, přičemž zvýšená koncentrace LH či FSH nad normu dle konkrétní laboratoře (resp. > 8 IU/l) svědčí pro primární (periferní) hypogonadismus, naopak nízká či normální hodnota LH a FSH při nízkém testosteronu svědčí pro sekundární (centrální) příčinu. Stanovení gonadotropinů by mělo být nejdříve součástí vyšetření při podezření na hypogonadismus současně s testosteronem i z toho důvodu, že poměrně velké procento pacientů s Klinefelterovým syndromem má, zejména v nižším věku, normální hladinu testosteronu (v dolní polovině normy) a k diagnóze nás tak přivede právě zvýšená koncentrace gonadotropinů.

Dosud nedořešenou otázkou je problematika norem pro specifické skupiny. Konkrétně zda je pokles testosteronu s věkem fyziologickým jevem, nebo zda je nižší celkový testosteron ve vyšším věku dán komorbiditami. Ve studii

Tab. 4 Stav spojené s vysokou prevalencí nízkého testosteronu a ve kterých je doporučeno provést stanovení sérového testosteronu.

Onemocnění postihující oblast tureckého sedla (zejména nádor v této oblasti, stav po radioterapii neurokrania)
Užívání medikace, u které je známo, že může ovlivnit produkci testosteronu (dlouhodobá kortikoterapie, léčba opiáty s prodlouženým uvolňováním)
Infekce HIV doprovázená poklesem tělesné hmotnosti
Terminální fáze renálního selhání, resp. hemodialýza
Středně těžká až těžká CHOPN
Infertilita
Osteoporóza či nízkozátěžová zlomenina, zejména u mladších jedinců
DM 2. typu

Massachusetts Male Aging Study s neselektovanou skupinou náhodně vybraných mužů byly stanoveny dolní hranice pro testosteron (2,5. percentil) dle věkových skupin: 8,7 nmol/l pro muže mezi 40. a 49. rokem, 7,5 nmol/l pro věk 50–59 let, 6,8 nmol/l pro 60–69 let a 5,4 nmol/l pro věkovou skupinu 70–79 let. Na druhou stranu ve stejné kohortě mělo až 50 % mužů ve věku 70–79 let hladinu testosteronu > 15,1 nmol/l (8). Stejně tak není jasné, zda ztráta diurnální variability sekrece testosteronu je fyziologickým projevem stárnutí, či nikoliv. Zdraví jedinci s dobrou fyzickou kondicí totiž mají zachovanou diurnální rytmicitu sekrece testosteronu i v 7. dekádě života.

Celkový sérový testosteron je hlavní sledovaný parametr, nicméně v řadě situací může být hladina celkového testosteronu ovlivněna změnou vazebných proteinů – zejména globulinu vázícího pohlavní hormony (SHBG – *sex hormone-binding globulin*), na který se váže cca 45 % testosteronu poměrně silnou vazbou na rozdíl od slabší vazby albumin – testosteron, která představuje asi 50 % testosteronu. Volnou frakci tvoří 0,5–3 % celkového testosteronu. Mezi stavy, u kterých dochází ke zvýšení hladiny SHBG, patří: věk, deficit androgenů, léčba estrogény, tyreotoxikóza, jaterní cirhóza, deficit růstového hormonu. Naproti tomu ke snížení vedou hyperinzulinemie, obezita, léčba androgeny, hypotyreóza, hyperkortisolismus, nefrotický syndrom, akromegalie a vrozené genetické příčiny.

Přesné stanovení volné (biologicky aktivní) frakce testosteronu se provádí pomocí tzv. ekvilibrační dialýzy (která se kombinuje k dosažení přesnosti s metodou LC-MS/MS), což je však pro svoji náročnost postup v praxi nepoužívaný. Běžně dostupné imunoanalytické metody stanovení volného testosteronu mají rozdílnou spolehlivost a jejich přínos při srovnání se stanovením celkového testosteronu je sporný; veškerá existující doporučení tak nedoporučují volný testosteron takto stanovený v klinické praxi využívat.

Alternativně lze stanovovat hladinu „biologicky dostupného testosteronu“ (*bioavailable testosterone*), tedy volného testosteronu a frakce testosteronu vázaného na albumin. K odhadu volné frakce testosteronu lze také použít různé

matematické modely. K těm patří tzv. *free androgen* (testosteron) *index* (FAI), který je však poměrně nespolehlivý a má své uplatnění spíše při hodnocení hyperandrogenních stavů u žen. Pokud chceme vypočítat hodnotu volného testosteronu, pak je pro praxi nejvhodnější vzorec vycházející z vazebné konstanty testosteronu k SHBG a albuminu, který dobře koreluje s hladinou volného testosteronu získanou pomocí ekvilibrační dialýzy (9). Výpočet volného testosteronu lze provést řadou dostupných vzorců. Odhad volného testosteronu lze stanovit např. podle tohoto jednoduchého vzorce (10):

$$\text{volný testosteron (\% z celkového testosteronu)} = 6,11 - 2,38 \log_{10}(\text{SHBG})$$

Komplikovanější výpočet biologicky dostupného a volného testosteronu podle Vermeulenovy rovnice lze provést po zadání hodnoty celkového testosteronu, SHBG a albuminu na volně dostupném *on-line* kalkulatoru na stránkách *International Society for the Study of the Ageing Male* (www.issam.ch).

Vedle samotné koncentrace testosteronu v krvi je důležitým faktorem ovlivňujícím účinek testosteronu ve tkáních citlivost androgenního receptoru. To je samozřejmě obtížné kvantifikovat běžnými laboratorními metodami, nicméně jednou z metod hodnocení polymorfismu receptoru pro androgeny je stanovení počtu tripletů CAG, resp. GGC. Dle řady prací existuje negativní korelace mezi počtem tripletů CAG a biologickým účinkem testosteronu včetně efektu substituční léčby.

Kromě hodnocení deficitu testosteronu je nedílnou součástí diagnostiky mužského hypogonadismu i hodnocení fertility. Základem je samozřejmě hodnocení spermioqramu dle kritérií WHO. Zjištěné parametry spermioqramu u konkrétního jedince však, podobně jako koncentrace testosteronu, vykazují intraindividuální variabilitu. K hodnocení mužské fertility pomocí spermioqramu by tak ideálně bylo vhodné vycházet ze 3 vzorků odebraných za definovaných podmínek, přičemž hodnocení by mělo být prováděno ve stejné laboratoři. Kromě klasických parametrů analýzy ejakulátu jsou nově zkoumány např. známky poškození DNA. Existují snahy najít další markery mužské fertility, nicméně

Tab. 5 Fyziologické hodnoty relevantních hormonů používané na pracovišti autorů

LH	0,57–12,0 U/l
FSH	0,95–12,0 U/l (suspekce již na 8 U/l)
Prolaktin (přepočít: $\mu\text{g/l} \times 21,2 = \text{mIU/l}$)	
• muži	2,1–17,7 $\mu\text{g/l}$
• děti 0–14 let	2,1–17,0 $\mu\text{g/l}$
Testosteron	
• muži	9,5–30 nmol/l
SHBG Muži	
• 0–2 d	22,2–65,2 nmol/l
• 2 d – 1 m	42,7–108,0 nmol/l
• 1 m – 12 r	76,0–137,0 nmol/l
• 12–18 let	44,0–113,0 nmol/l
• 18 let a více	12,0–75,0 nmol/l
Spermioqram	<ul style="list-style-type: none"> • objem > 1,5 ml • pH > 7,2 • spermie > $15 \times 10^6/\text{ml}$ • celkový počet spermií > 39×10^6 • > 40 % pohyblivých • > 32 % progresivně pohyblivých • > 4 % morfologicky normálních

například v experimentálních pracích používaný inhibin B nemá v klinické praxi očekávaný přínos.

Genetické vyšetření používáme jednak v diagnostice příčiny hypogonadismu v případě periferního hypogonadismu (vyšetření karyotypu při podezření na Klinefelterův syndrom), jednak při suspekci na geneticky podmíněný hypogonadotropní hypogonadismus (tab. 1).

LÉČBA HYPOGONADISMU U MUŽŮ

Cílem léčby mužského hypogonadismu je převážně zajištění substituce androgeny. Méně často je cílem dosažení fertility.

SUBSTITUCE ANDROGENY

Podávání androgenů je indikované u každého pacienta s prokázaným deficitem androgenů, pokud nelze dosáhnout úpravy hypogonadismu jiným způsobem (například léčbou hyperprolaktinémie D2 agonisty) a pokud nejsou přítomny kontraindikace této léčby. U těžkého deficitu androgenů je obvykle příčina známa. U hypogonadismu s pozdním nástupem (LOH) je indikace k léčbě dána nejen biochemickými kritérii, ale současně i přítomností klinických příznaků, u nichž je prokázaná závislost na koncentracích testosteronu (viz etiologie hypogonadismu výše). U pacientů s hypogonadismem způsobeným závažnými komorbiditami je nutné indikaci k zahájení léčby posoudit v souvislostech se základním onemocněním a tíží deficitu a zvážit hodnocení efektu i délku léčby (např. při onemocnění HIV s hubnutím). Lze-li, je vhodné zaměřit základní léčebná opatření na příčinu – například na léčbu obezity.

Cílem substituční léčby deficitu androgenů je zajištění jejich klinických a metabolických účinků v celém jejich spektru (viz klinické projevy deficitu androgenů), obnovení kvality života a předcházení důsledkům dlouhodobého nedostatku androgenů (osteoporóza a podobně). Přípravky uvedené v tab. 6 jsou k dispozici v České republice.

Jednotlivé formy podání i preparáty mají své výhody a nevýhody. U muskulárně podávaných preparátů, které vyžadují častější aplikaci, se setkáváme s výraznějším kolísáním hladin testosteronu. Nejmenší je u testosteron-undekanoátu aplikovaného i. m. jednou za 3 měsíce, ale vyžaduje podání kvalifikovaným personálem (sestrou) a mimořádně vzácně je popisováno riziko tukové mikroembolizace do plic

a anafylaxe. U transdermálních preparátů je výhodná vlastní aplikace pacientem, menší fluktuační hladin testosteronu. Je však potřeba upozornit na možnou významnou variabilitu v transdermální absorpci gelů a dle kontrol koncentrace testosteronu dávkování upravit. Jako nežádoucí účinek se může objevit podráždění pokožky, případně může dojít k přenosu gelu na partnerku.

I když v ČR nejsou na trhu transdermální náplasti, ve světě jsou používány. Je u nich popisována iritace pokožky až u 1/3 pacientů a podobně jako u gelů je potřeba dávkování upravit dle klinického obrazu a koncentrací testosteronu. Na trh přišly nové gelové přípravky s vyšší koncentrací testosteronu a lepší tolerancí (Fortesta 2% gel, Testocur 2,5% gel, Androforte 5), případně testosteron v roztoku k aplikaci axilárně (Axiron). Ve Francii a Belgii je k dispozici gel s dihydrotestosteronem. Perorální preparát testosteron-undekanoátu je potřeba podávat s jídlem s obsahem tuku, aby došlo k lepší resorpci. Ve vývoji je dle literárních zpráv nově upravený preparát testosteron-undekanoátu k perorálnímu podání, který bude zajišťovat vlastní emulgaci.

Dále jsou mimo ČR k dispozici preparáty testosteronu s resorpcí přes sliznici dutiny ústní (Striant).

LÉČBA INFERTILITY

Fertilitu lze farmakologicky indukovat u centrálních forem hypogonadismu. U hypotalamické formy (např. u Kallmannova syndromu) můžeme indukovat spermiogenezi podáváním GnRH nebo preparátů s účinkem LH a FSH. U hypofyzární etiologie lze použít pouze indukci pomocí preparátů s účinkem LH a FSH. V některých případech (spíše při velikosti testes > 8 cm² a s pozdějším nástupem hypogonadismu) někdy stačí samotný efekt LH. Chceme-li podávat ke stimulaci GnRH, je nutné zajistit podávání pulzativně pomocí pumpy. V ČR není tolik vhodných pacientů, takže z ekonomických důvodů není možné tuto léčbu GnRH zajistit. Vzácnou indikaci k léčbě FSH představují jedinci s polymorfismem promotoru genu FSH nebo genu pro receptor FSH, kteří mají normální hormonální spektrum, ale na nedostatečné spermiogenezi se uplatňuje nedostatečný efekt „relativně“ nižšího FSH (v pásmu normy) nebo menší efekt FSH a z něho vyplývající snížená spermatogeneze, resp. zhoršená fertilita (11–13).

Léčba preparáty s účinky gonadotropinů vyžaduje dobrou compliance a trpělivost pacienta, protože se aplikují 2–3× týdně,

Tab. 6 Androgeny k substituční léčbě v České republice (podle: Hána, 2014 [36])

Název léku, aplikační forma	Účinná látka	Výrobce	Obvyklé dávkování	Nevýhody
Sustanon 250 inj., i. m.	testosteron-propionát + fenylpropionát + izokaproát + dekanoát	Organon, NL	1 amp. i. m. 1× za cca 2–3 týdny	vysoké vzestupy hladiny testosteronu po aplikaci
Nebido 1000 mg, i. m.	testosteron-undekanoát	Bayer Schering, SRN	2. dávka po 6 týdnech, další dávky à 12 týdnů	vysoký doplatek pacienta v ČR
Undestor cps. PMS – Testosterone p. o.	testosteron-undekanoát	Organon, NL Pharmascience Inc., Canada	2–4 cps. denně	krátký biologický poločas, nepravidelná absorpce, nutnost několika denních dávek
Testim 50 mg transdermální gel	Testosteron	Ferring Pharm., CZ	50–100 mg denně	iritace pokožky, možnost přenosu na partnerku
Androgel 50 mg, gel v sáčku	testosteron	Lab. Besins Internat., Francie	1–2 sáčky denně	iritace pokožky, možnost přenosu na partnerku

medián délky léčby do dosažení prvních spermií v ejakulátu je cca 7–8 měsíců a do dosažení spontánní gravidity 28,2 měsíce (15). Efektivitu léčby a zkrácení doby do dosažení gravidity lze zlepšit kryokonzervací spermií a využitím metod asistované reprodukce.

K indukci fertility u pacientů s kongenitálním deficitem gonadotropinů se ukazuje jako výhodné předléčení 2 měsíce preparátem s účinkem FSH před zahájením léčby hCG. Tento postup vede k rychlejší indukci Leydigových buněk i spermiogeneze (16).

V tab. 7 jsou uvedeny způsoby léčby fertility. Léčba GnRH, hCG (účinek LH), hMG (účinek FSH + mírně LH), rhFSH, D₂ agonisty (při hyperprolaktinémii) mají jednoznačně prokázané pozitivní výsledky u jasných centrálních forem. Léčba selektivními modulátory estrogenních receptorů (SERM) a inhibitory aromatázy (IA) patří do kategorie empirické léčby založené na určitých studiích s pozitivními výsledky a je podávána zejména u idiopatické infertility. U těchto preparátů chybí výsledky dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studií a ve většině případů jde o léčbu *off-label* (výjimku představuje klomifen, který má schválení v ČR i pro muže, v jiných zemích však nikoliv). Vzhledem k indikaci léčby je pravděpodobné, že nikdy nebude možné uskutečnit zaslepené placebem kontrolované studie na dostatečně velkém vzorku jedinců (odhaduje se, že by bylo potřeba provést studie se 700 pacienty). V praxi jsou i preparáty z těchto skupin podávány a z metaanalýzy studií se SERM autoři došli k závěru, že jako empirická léčba pro idiopatickou mužskou infertility mohou zvýšit počet spontánních gravidit, zvýšit koncentraci spermií a motilitu spermií (17). Léčba inhibitory aromatázy je teoreticky indikovaná u pacientů s oligospermii se sníženým poměrem testosteron/estradiol. Placebem kontrolované zaslepené studie v tomto směru však chybí a lze těžko předpokládat, že se je někdy podaří na dostatečně velkém vzorku pacientů uskutečnit.

Jestliže se nedaří dosáhnout gravidity přirozenou cestou, bývá indikovaná mikroskopická extrakce spermií a užití dalších metod asistované reprodukce. Před extrakcí spermií je jednoznačně indikované dostatečně dlouhé podávání gonadotropinů u hypogonadotropního hypogonadismu (vývoj spermie trvá téměř 3 měsíce). Na bázi empirie jsou někdy podávány SERM a IA u neobstrukční oligoastenospemie.

Určitým doporučením pro praxi může být publikovaný názor prof. Anawalta na volbu jednotlivých postupů u subfertilních pacientů různých skupin (18): Při deficitu gonadotropinů (nízký testosteron, Gn nízké nebo na dolní hranici normy) je jednoznačně podávání gonadotropinů. Není však indikované u idiopatické infertility nebo periferní léze. U obézních je základem léčby redukce hmotnosti změnou životního stylu, případně s pomocí bariatrické chirurgie. Někdy může být vhodné podání inhibitoru aromatáz u obézních při nižším poměru estradiol/testosteron (19). Potenciálním rizikem IA je pokles estradiolu a možný negativní vliv na skelet, a nedoporučuje se proto podávání IA déle než 1 rok. Při abúzu anabolik po jejich následném vysazení mohou přetrvávat nízké gonadotropiny a zde mohou pomoci gonadotropiny nebo SERM. U iatrogenního Cushingova syndromu nebo při léčbě opioidy, když je není možné vysadit, lze zkusit gonadotropiny, IA či SERM (18).

BENEFITY LÉČBY ANDROGENY U HYPOGONADÁLNÍCH MUŽŮ

Při léčbě androgeny u hypogonadálních mužů lze očekávat zlepšení libida, erektilní funkce, svalové síly a tělesného složení (pokles tukové hmoty, nárůst netukové hmoty, zlepšení kostní denzity), stimulaci erytropoezy a zlepšení psychiky, případně paměti a celkové zlepšení kvality života.

RIZIKA LÉČBY ANDROGENY

Rizika androgenní léčby zahrnují polyglobulii, vzestup prostatického specifického antigenu a zhoršení stávajících onemocnění prostaty (včetně benigní hyperplazie prostaty), gynekomastii, kožní projevy (zvýšená tvorba mazu a akné a podráždění pokožky u transdermálních preparátů), případně zhoršení syndromu spánkové apnoe. Exogenní podávání androgenů vede k útlumu gonadotropní osy a spermiogeneze, a je proto kontraindikované u mužů, jejichž cílem je fertilita.

Nejvíce informací je ze 3 oblastí potenciálních nežádoucích příhod: kardiovaskulárních, prostatických a erytropoezy.

LÉČBA ANDROGENY A KARDIOVASKULÁRNÍ ÚČINKY

Studie se zdravými muži prokázaly, že vyšší koncentrace endogenního testosteronu je spojena s lepším kardiovasku-

Tab. 7 Farmakologická léčba infertility (některé dávky modifikovány na podmínky v ČR)

Látka	Dávka a aplikace	Indikace
GnRH	5–20 µg/pulz/1–2 hod pumpou s. c.	hypotalamická etiologie, léčba v centrech
hCG	3× týdně 1500 s. c. nebo 2× týdně 5000 s. c.	deficit GnRH a Gn defekt GnRH rec.
hMG	75–300 IU s. c. 3× týdně	GnRH a Gn deficit
rhFSH	100–300 IU s. c. 3× týdně	GnRH a Gn deficit
D ₂ agonisté	bromokryptin 2,5–5 mg/den p. o. kabergolin 0,5–7 mg/týden p. o.	u hyperprolaktinémie, prolaktinomů
Inhibitory aromatázy	anastrozol 1 mg/den p. o. letrozol 2,5 mg/den testolakton 100–200 mg/den	<i>off-label</i> <i>off-label</i> <i>off-label</i>
SERM (selektivní modulátory estrogenních receptorů)	klomifen 50 mg/den p. o. tamoxifen 20 mg/den p. o. teromifen 60 mg/den p. o. raloxifen 60 mg/den p. o.	<i>off-label</i> (výjimka – v ČR schválen) <i>off-label</i> <i>off-label</i> <i>off-label</i>

lárním profilem, jako jsou vyšší hladiny HDL cholesterolu a nižší TK (20). Také metaanalýza studií starších mužů ukázala, že nízké koncentrace endogenního testosteronu jsou asociovány se zvýšeným rizikem kardiovaskulární mortality (22). To potvrdily i další studie.

Před několika lety ovšem byly publikovány studie (23–26), které poukázaly na zvýšené kardiovaskulární riziko u mužů, kterým byl předepsán testosteron. Tyto studie vyvolaly velký ohlas v odborném i v populárním tisku a americký Úřad pro kontrolu léků a potravin (FDA) doplnil k možným rizikům i varování před zvýšeným výskytem kardiovaskulárních onemocnění (včetně infarktu myokardu a cévní mozkové příhody) při léčbě testosteronem a vyhlásil plán zhodnocení kardiovaskulární bezpečnosti při léčbě testosteronem. Tyto studie vyvolaly silnou reakci ze strany oponentů, kteří poukázali na metodologické i statistické nedostatky a zpochybnili jejich závěry (vysoký věk pacientů a závažné komorbidity, malý a nepřesně definovaný soubor pacientů, design studie nebyl zaměřen na KV rizika a další). Podrobná metaanalýza velkého počtu studií ukázala na nezvýšené kardiovaskulární riziko při léčbě testosteronem (27). Na stranu bezpečného KV profilu testosteronových preparátů lze přiřadit i další studie, jež pozorovaly snížení mortality při léčbě testosteronem (28).

V současnosti můžeme shrnout, že nejsou jasné důkazy pro zvýšení kardiovaskulárního rizika při léčbě testosteronem a je potřeba provést dlouhodobou a adekvátně velkou kontrolovanou randomizovanou studii. Než budeme mít k dispozici výsledky takového výzkumu, je zatím vhodné s pacienty tato potenciální rizika diskutovat.

LÉČBA TESTOSTERONEM A KARCINOM PROSTATY

Prostata je androgen-dependentní tkáň. Vzhledem k vyšším koncentracím dihydrotestosteronu (DHT) v prostatě je DHT považován za hlavní androgen ovlivňující proliferaci prostaty. Tato skutečnost vedla k obavám z možné indukce onemocnění prostaty při léčbě testosteronem. Studie ovšem ukázaly, že léčba hypogonadálních mužů testosteronem nevede k lineárnímu vzestupu PSA v závislosti na dávce, a pokud nejsou koncentrace testosteronu před léčbou extrémně nízké, ani nezvyšuje koncentrace testosteronu a DHT v prostatě. Dále je potřeba si uvědomit, že výskyt karcinomu prostaty stoupá ve vyšším věku, kdy dochází k poklesu koncentrace testosteronu.

Metaanalýzy randomizovaných placebem kontrolovaných studií neprokázaly, že by léčba testosteronem vedla ke vzniku jakéhokoliv onemocnění prostaty včetně karcinomu prostaty nebo benigní hyperplazie prostaty (30).

Není ani prokázáno, že by léčba testosteronem vedla k progresi subklinického karcinomu prostaty v manifestní formu, i když některé kazuistiky tuto možnost naznačovaly (31).

Výskyt karcinomu prostaty byl při užívání testosteronu stejný jako v populaci. Podávání testosteronu však může demaskovat latentní karcinom prostaty, protože PSA stoupá při léčbě testosteronem a to vede k indikaci urologických vyšetření a biopsií prostaty. Podobně léčba testosteronem hypogonadálních pacientů sama o sobě nevede k obstrukčním mikčným obtížím, ale může zvětšit objem prostaty na úroveň eugonadálních mužů.

Můžeme shrnout, že nejsou k dispozici jasné důkazy o tom, že normalizace původně snížené koncentrace testosteronu v séru má nežádoucí důsledky na prostatu.

Jiná je situace v případě lokálně progredujícího nebo celkově progredujícího karcinomu prostaty, kde je prokázáno, že testosteron stimuluje růst a zhoršuje příznaky. Proto je v této situaci testosteron kontraindikovaný a je podávána antiandrogenní léčba.

POLYCYTEMIE

Testosteron stimuluje erythropoezu a v období puberty u chlapců stoupá hemoglobin o 15–20 %. Hypogonadismus vede k poklesu v červeném krevním obrazu. Při léčbě testosteronem se může vyvinout polycytemie, zejména u starších mužů při léčbě injekčními preparáty (6). Vyšší riziko je též u pacientů s jinou příčinou sekundární polycytemie, například při CHOPN. Současné studie podporují hypotézu, že riziko polycytemie závisí na formě podání, dávce a farmakokinetice testosteronu, kdy se uplatňuje délka trvání suprafyziologických koncentrací. Nejvyšší výskyt polycytemie (hematokrit > 0,50) je pozorován při léčbě krátkodobě působícími muskulárně podávanými preparáty testosteronu (až 40–67 %), nižší je při aplikaci gelů (12,8 %) nebo dlouhodobě působícího testosteron-undekanoátu podávaného intramuskulárně (7 %) a nejnižší u perorálního testosteron-undekanoátu (0,003 %) (32). Dále byl zjištěn pozitivní vztah mezi senzitivitou androgenního receptoru (vyšší senzitivita při nižším počtu opakování sekvence CAG) a stimulací erythropoezy (33).

Vzestup hematokritu nad normu může vést k zvýšení viskozity a k trombotickým komplikacím, jako jsou CMP, infarkt myokardu, hluboká žilní trombóza nebo plicní embolie. Dosud však nemáme žádné randomizované prospektivní studie, které by prokázaly přímý vztah mezi testosteronem indukovanou polycytemií a tromboembolickými příhodami. V metaanalýze randomizovaných kontrolovaných studií Corona et al. ve vztahu k léčbě testosteronem a kardiovaskulárnímu riziku uzavřeli, že nyní známá data nepodporují kauzální souvislost mezi substitucí testosteronem a nežádoucími kardiovaskulárními příhodami, když je hypogonadismus řádně diagnostikován a substituční léčba správně podávána (34).

Doporučuje se, aby muži s hematokritem (hct) > 0,50 před zahájením léčby byli podrobněji vyšetřeni, protože u nich je vyšší riziko vzestupu hct nad 0,54 v průběhu léčby. Další rizikové faktory, které přicházejí v úvahu, jsou trombofilní stavy jako leidenská mutace faktoru V, antifosfolipidový syndrom, mutace protrombinového genu, vysoké koncentrace faktoru VIII, případně homocysteinu. U rizikových skupin je indikována volba preparátů s nižším rizikem vzestupu hct. Při vzestupu hct nad 0,54 při léčbě se doporučuje léčbu přerušit nebo provést venepunkci, dokud hct neklesne pod 0,50. Následně lze obnovit léčbu v nižších dávkách.

Jsou doporučeny pravidelné kontroly krevního obrazu před léčbou, za 3–4 a 12 měsíců po zahájení léčby a dále 1× ročně.

SYNDROM SPÁNKOVÉ APNOE

Muži se středně těžkým až těžkým SAS mají podle některých studií na malém souboru zvýšené riziko zhoršení SAS při léčbě zejména suprafyziologickými dávkami testosteronu. Pokud jsou však koncentrace testosteronu udržovány ve středním pásmu normy, nezdá se, že by mělo ke zhoršení SAS dojít (35).

ZÁVĚR

I když obsah tohoto článku není zaměřen na podávání androgenů *off-label*, je třeba upozornit na vyšší rizika spo-

jená s jejich abúzem. Možnost nákupu přes internet vede k tomu, že si je kupují muži, u nichž není jasně prokázán hypogonadismus, a ještě vyšší rizika lze předpokládat při abúzu ve vysokých dávkách, například v kulturistice. Rizika abúzu vysokých dávek androgenů zahrnují kardiovaskulární onemocnění, jaterní onemocnění, infertilitu nebo změny nálady (deprese, agresivita). V případě redukce vysokých dávek testosteronu nebo přerušování jeho užívání se mohou rozvinout deprese, podrážděnost, únava, nespavost a pokles libida.

Seznam použitých zkratk

ACTH	adrenokortikotropní hormon
DHT	dihydrotestosteron
FAI	free androgen index
FSH	folikuly stimulující hormon
GH	růstový hormon
GnRH	gonadotropin uvolňující hormon
hct	hematokrit
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
IA	inhibitor aromatázy
LH	luteinizační hormon
LOH	hypogonadismus s pozdním nástupem
SERM	selektivní modulátor estrogenních receptorů
SHBG	globulin vážící pohlavní hormony

Literatura

- Zarotsky V, Huang MY, Carman W et al. Systematic literature review of the risk factors comorbidities and consequences of hypogonadism in men. *Andrology* 2014; 2(6): 819–834.
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6): 2536–2559.
- Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ et al. Trends in androgen prescribing in the United States 2001 to 2011. *JAMA Intern Med* 2013; 173(15): 1465–1466.
- Mihalca R, Fica S. The impact of obesity on the male reproductive axis. *J Med Life* 2014; 7(2): 296–300.
- Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1508–1516.
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al. Investigation treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(5): 507–514.
- Diver MJ. Analytical and physiological factors affecting the interpretation of serum testosterone concentration in men. *Ann Clin Biochem* 2006; 43(Pt. 1): 3–12.
- Mohr BA, Guay AT, O'Donnell AB, McKinlay JB. Normal bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62(1): 64–73.
- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666–3672.
- Nanjee MN, Wheeler MJ. Plasma free testosterone – is an index sufficient? *Ann Clin Biochem* 1985; 22(Pt. 4): 387–390.
- Grigороva M, Punab M, Zilaitienė B et al. Genetically determined dosage of follicle-stimulating hormone (FSH) affects male reproductive parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(9): E1534–E1541.
- Tüttelmann F, Laan M, Grigороva M et al. Combined effects of the variants FSHB -211G>T and FSHR 2039A>G on male reproductive parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(10): 3639–3647.
- Ferlin A, Vinanzi C, Selice R et al. Toward a pharmacogenetic approach to male infertility: polymorphism of follicle-stimulating hormone beta-subunit promoter. *Fertil Steril* 2011; 96(6): 1344–1349.
- Selice R, Garolla A, Pengo M et al. The response to FSH treatment in oligozoospermic men depends on FSH receptor gene polymorphisms. *Int J Androl* 2011; 34(4): 306–312.
- Liu PY, Baker HW, Jayadev V et al. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(3): 801–808.
- Dwyer AA, Sykiotis GP, Hayes FJ et al. Trial of recombinant follicle-stimulating hormone pretreatment for GnRH-induced fertility in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(11): E1790–E1795.
- Chua ME, Escusa KG, Luna S et al. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology* 2013; 1(5): 749–757.
- Anawalt BD. Approach to male infertility and induction of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(9): 3532–3542.
- Roth MY, Amory JK, Page ST. Treatment of male infertility secondary to morbid obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(7): 415–419.
- Barrett-Connor EL. Testosterone and risk factors for cardiovascular disease in men. *Diabetes Metab* 1995; 21(3): 156–161.
- Khaw KT, Barrett-Connor E. Blood pressure and endogenous testosterone in men: an inverse relationship. *J Hypertens* 1988; 6(4): 329–332.
- Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA et al. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10): 3007–3019.
- Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE et al. Association of testosterone therapy with mortality myocardial infarction and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 2013; 310(17): 1829–1836.
- Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One* 2014; 9(1): e85805.
- Basaria S, Coviello AD, Travison TG et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010; 363(2): 109–122.
- Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med* 2013; 11: 108.
- Morgentaler A, Miner MM, Caliber M et al. Testosterone therapy and cardiovascular risk: advances and controversies. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(2): 224–251.
- Shores MM, Smith NL, Forsberg CW et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2050–2058.
- Cheetham TC, An J, Jacobsen SJ et al. Association of testosterone replacement with cardiovascular outcomes among men with androgen deficiency. *JAMA Intern Med* 2017; 177(4): 491–499.
- Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M et al. Clinical review 1: adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2560–2575.
- Loughlin KR, Richie JP. Prostate cancer after exogenous testosterone treatment for impotence. *J Urol* 1997; 157: 1845.
- Ohlander SJ, Varghese B, Pastuszak AW. Erythrocytosis following testosterone therapy. *Sex Med Rev* 2017 May 16, S2050–0521(17)30041–0, doi: 10.1016/j.sxmr.2017.04.001.
- Zitzmann M, Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(10): 3844–3853.
- Corona G, Maseroli E, Rastrelli G et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(10): 1327–1351.
- Calof OM, Singh AB, Lee ML et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1451–1457.
- Hána V. Endokrinologie pro praxi. Maxdorf, Praha, 2014.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Václav Hána, CSc.

3. interní klinika – klinika endokrinologie
a metabolismu 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2
Tel.: 224 962 997
e-mail: vhana@lf1.cuni.cz

Léčba hypofyzárních adenomů

¹Jana Ježková, ¹Josef Marek, ²Manuela Vaněčková

¹3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

²Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Čas. Léč. čes. 2017; 156: 266–270

SOUHRN

Hypofyzární adenomy jsou nejčastější tumory selární oblasti. V jejich terapii se kombinují postupy neurochirurgické, radiační a medikamentózní. Ve vybraných případech je možným přístupem i observace pacienta. U akromegalie, Cushingovy choroby a TSH produkujících adenomů je metodou volby neurochirurgický výkon. V léčbě rezidua adenomu se uplatňuje ozáření Leksellovým gama nožem, do nástupu účinku gama nože je podávána medikamentózní léčba. Velké a progredující afunkční adenomy necháváme operovat; pokud jsou dostatečně vzdálené od optických struktur, je možné jejich ozáření. U prolaktinomů je primární léčbou medikamentózní léčba dopaminergními agonisty. Při léčbě hypofyzárních adenomů je nezbytná mezioborová spolupráce endokrinologa, neurochirurga a radiochirurga.

KLÍČOVÁ SLOVA

hypofyzární adenom, akromegalie, Cushingova choroba, prolaktinom, gama nůž, hypopituitarismus

SUMMARY

Ježková J., Marek J., Vaněčková M. Treatment of pituitary adenomas Pituitary adenomas are the most common tumours of the sellar region. A combination of neurosurgery, radiation and pharmacological approaches are applied for the treatment of pituitary adenomas. In certain cases, patient observation is another option. Neurosurgery is the first-choice treatment for acromegaly, Cushing's disease and TSH secreting adenomas. Leksell gamma knife irradiation is used in the treatment of tumour residues. Until the effect of the irradiation is evident, pharmacological treatment must be administered. Large and/or growing non-functioning pituitary adenomas are operated. Irradiation is possible if there is sufficient distance between the margin of the adenoma and the optic pathway. The primary therapy for prolactinomas is pharmacological treatment with dopamine agonists. Multidisciplinary collaboration among endocrinologists, neurosurgeons and radiosurgeons is necessary in the treatment of pituitary adenomas.

KEYWORDS

pituitary adenoma, acromegaly, Cushing's disease, prolactinoma, gamma knife, hypopituitarism

ÚVOD

Hypofyzární adenomy jsou nejčastější expanzivní procesy, které se vyskytují v selární a supraselární oblasti. Prevalence výskytu hypofyzárních adenomů činí v pitevních souborech 14,4 %, v radiologických studiích (CT a MR) 22,5 % (1). Pokud se vychází z dat průřezových epidemiologických studií, pak se výskyt klinicky diagnostikovaných adenomů pohybuje mezi 57 a 94/100 000 obyvatel. Nejčastějším typem adenomu jsou prolaktinomy (57–66 %), následují klinicky afunkční adenomy (15–28 %), akromegalie (růstový hormon produkující adenomy) (11–13 %) a Cushingova choroba (ACTH produkující adenomy) (2–6 %). Výjimečně se vyskytují tyreotropinomy (TSH produkující adenomy) a funkční gonadotropinomy (LH a/nebo FSH produkující adenomy) (2, 3).

Z diagnostikovaných adenomů je nutné léčit adenomy s klinickými projevy. Patří k nim makroadenomy (adenomy > 1 cm), jež ohrožují nebo by svým růstem mohly ohrozit okolní struktury (útlak zrakových nervů a drah s poruchou zorného pole, porušení funkce okoohybných nervů s rozvojem diplopie a ptózy a poškození funkce zdravé hypofyzární tkáně s rozvojem hypopituitarismu různého stupně), a adenomy s hormonální nadprodukcí.

V léčbě hypofyzárních adenomů máme k dispozici postupy neurochirurgické, radiační a medikamentózní. Často je nutná vzájemná kombinace těchto léčebných modalit. Výjimkou jsou prolaktinomy s převažující léčbou medikamentózní.

Úspěšnost neurochirurgické léčby je ovlivněna několika faktory. Důležitá je velikost a lokalizace adenomu. Je známo, že 30 % adenomů hypofýzy roste invazivně. Rozhodující je vztah adenomu a kavernózního splavu, protože v případě

kompletní propagace do kavernózního splavu není radikální reseke adenomu dosažitelná (4). Výsledek je ovlivněn zkušeností neurochirurga a technickým vybavením pracoviště. Za zkušeného je považován neurochirurg, který operuje alespoň 50 hypofyzárních adenomů ročně. Úspěšnost a radikalita operace je zlepšena při použití endoskopického endonazálního přístupu a intraoperační magnetické rezonance (iMRI).

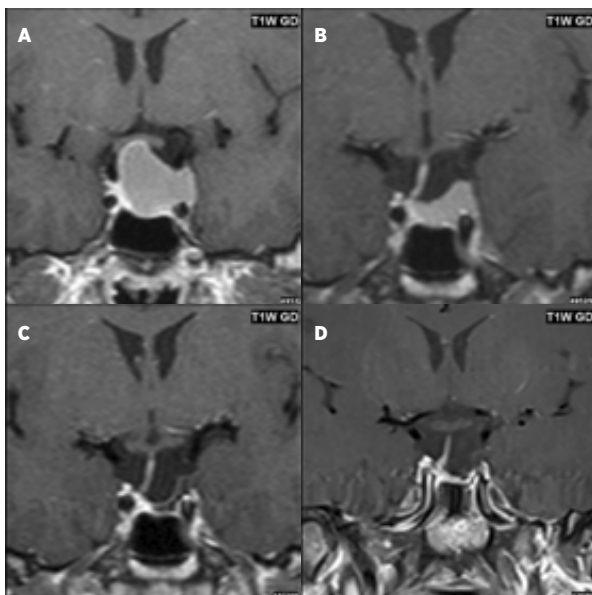
V radiační léčbě se uplatňuje většinou stereotaktická léčba pomocí Leksellova gama nože, méně často lineární urychlovač (LINAC) nebo kybernetický nůž (CyberKnife). Léčba gama nožem je možná při splnění následujících podmínek: velikost adenomu je únosná pro ozáření gama nožem (průměr hormonálně aktivního adenomu do 2,5 cm, afunkčního adenomu do 3 cm), adenom není v kontaktu se zrakovou dráhou, je možné jej na magnetické rezonanci odlišit od zdravé hypofyzární tkáně a není cystický (5). Nejvíce obávanou komplikací léčby gama nožem je poškození zdravé hypofyzární tkáně. Rozvoji hypopituitarismu je možné předejít, pokud je ozařovací dávka na zdravou hypofýzu < 15 Gy a na hypofyzární stopku < 17 Gy (6).

PROLAKTINOMY

Adenomy se sekrecí prolaktinu se projevují u žen infertilitou, poruchami menstruačního cyklu a galaktoreou, u mužů poklesem libida a potence a infertilitou, výjimečně gynekomastií a vzácně galaktoreou. Makroprolaktinomy se manifestují i příznaky z lokální expanze.

Je nutné upozornit, že zvýšená hladina prolaktinu nemusí vždy znamenat diagnózu prolaktin secernujícího adenomu hypofýzy. Rozhodující je koncentrace prolaktinu. Hladina

prolaktinu > 250 µg/l, pokud se nejedná o gravidní ženu, znamená téměř jistou diagnózu prolaktinomu, MRI se zaměřením na turecké sedlo adenom obvykle potvrdí. Pokud je hladina prolaktinu nižší, může se jednat buď o prolaktinom, nebo o afunkční expanzivní proces, tzv. pseudoprolaktinom, způsobující hyperprolaktinémii útlakem hypofyzární stopky. Jestliže na základě stanovení prolaktinu nelze odlišit prolaktinom od pseudoprolaktinomu (šedá zóna 100–250 µg/l), je na místě terapeutický test s podáním dopaminergních agonistů (DA). Rozlišení je důležité pro další léčebnou strategii: při podávání DA dochází u pravého prolaktinomu k normalizaci prolaktinémie, zmenšení tumoru v MRI obrazu a zlepšení nálezu na perimetru při poruše zorného pole.



Obr. 1 28letý pacient s prolaktin secernujícím makroadenomem hypofýzy: před léčbou dopaminergními agonisty (A); zmenšení adenomu při léčbě DA po dobu 3 měsíců (B); další zmenšení při léčbě DA po dobu 1 roku (C) a 2,5 roku (D)

Vyskytnout se může i hyperprolaktinémie jiného než hypofyzárního původu při současné existenci drobné afunkční hypofyzární expanze (incidentalomu) nebo naopak drobný prolaktinom nemusí být na MRI detekovatelný.

Metodou volby u prolaktinomů (i makroprolaktinomů s útlakem zrakové dráhy) je medikamentózní léčba dopaminergními agonisty receptorů D2. V současné době máme v České republice k dispozici 3 přípravky v tabletové formě: bromokryptin (2,5 mg) s dobou trvání účinku 8–12 hodin, kabergolin (0,5 mg) s dobou trvání účinku delší než 168 hodin a chinagolid (pro úvodní léčbu 50 µg + 25 µg, dále 70 µg a 150 µg) s dobou trvání účinku 24 hodin. Dávky používané k léčbě prolaktinomů jsou individuální. S ohledem na dosažení dobré tolerance medikamentózní léčby je nutné podávání léku ve vzestupných dávkách, po jídle, zpravidla na noc. Z nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytují nauzea až zvracení, ortostatická hypotenze, pocety slabosti, méně často bolesti hlavy, kongesce nosní sliznice, zácpa, psychické změny (úzkost, deprese), manifestace psychotických příznaků, poruchy spánku. Ve většině případů je léčba tolerována dobře. Léková intolerance je popisována u 12 % pacientů léčených bromokryptinem a pouze u 3 % léčených kabergolinem (7, 8).

Léčba kabergolinem vede k normalizaci prolaktinémie u 80–90 % mikroprolaktinomů a 80 % makroprolaktinomů (9–11). Při použití dostatečně vysokých dávek kabergolinu je rezistence prolaktinomů vzácná. U většiny adenomů dochází i k výraznému zmenšení velikosti prolaktinomu a u mikroprolaktinomů může dojít i k jejich vymizení (12, 13).

Asymptomatická hyperprolaktinémie u žen se neléčí. Ženy s mikroprolaktinomem ve fertilním věku se léčí podáváním dopaminergních agonistů. Pokud je žádoucí gravidita, musejí být hladiny prolaktinu přísně normální. U žen neplánujících graviditu je alternativou léčby dopaminergními agonisty podávání hormonální antikoncepce k úpravě hypogonadismu, s nutností pravidelného sledování hladin prolaktinu pro riziko růstu adenomu. U pacientů s makroprolaktinomem je léčba dopaminergními agonisty nezbytná.

U žen s mikroprolaktinomem se léčba dopaminergními agonisty v graviditě přerušuje. U žen s makroprolaktinomem je potřebné postupovat individuálně. Po graviditě vymizí přibližně 20 % mikroprolaktinomů.

U prolaktinomů se neurochirurgická léčba neuplatňuje jako metoda první volby. Je známo, že po operaci makroprolaktinomů se dosáhne dlouhodobé normoprolaktinémie pouze v 30 % případů (14). Neurochirurgická léčba je indikovaná při akutním větším krvácení do adenomu nebo při vzniku píštěle s likvoreou. U farmakorezistentních prolaktinomů nebo nemocných netolerujících medikamentózní léčbu volíme chirurgickou či radiační terapii.

AKROMEALIE

Akromegalie je relativně vzácné onemocnění způsobené nejčastěji adenomem produkujícím růstový hormon. Zvýšená sekrece růstového hormonu a inzulínu podobného růstového faktoru (IGF-I – *insulin-like growth factor 1*) zvyšuje morbiditu a mortalitu nemocných kardiiovaskulárními, respiračními a metabolickými účinky.

Základem léčby akromegalie je terapie chirurgická. U intraselárních mikroadenomů vede neurochirurgická léčba k odstranění tumoru a normalizaci hormonální aktivity akromegalie v 75–95 % případů. U pacientů s neinvazivními makroadenomy (bez invaze do kavernózního splanu nebo kostních struktur) je to však pouze přibližně 40–68 % a tato úspěšnost se dále snižuje u tumorů o velikosti > 2 cm (15–17).

Pokud nedojde k úplné resekci tumoru a normalizaci hormonální aktivity, může být v závislosti na lokalizaci a velikosti rezidua indikována reoperace nebo radiační léčba.

V případě, že je neurochirurgický operační výkon kontraindikován nebo pacientem odmítnut, se radiochirurgická terapie uplatňuje jako primární. V některých indikacích, ke kterým patří závažná kardiální dekompenzace nebo obstrukce horních dýchacích cest, se doporučuje podávání medikamentózní léčby (analog somatostatinu) před operačním výkonem.

V radiační léčbě se používá především stereotaktická radioterapie pomocí Leksellova gama nože. Po ozáření rezidua tumoru hypofýzy je nutné počítat s tím, že k normalizaci hormonální aktivity dochází v průběhu několika let. V naší sestavě pacientů s akromegalií léčených gama nožem dosáhlo hormonální normalizace do 8 let po ozáření 85 % a u všech došlo k zástavě růstu nebo ke zmenšení tumoru hypofýzy, respektive jeho rezidua (18). Do uplatnění efektu ozáření je nutné podávání medikamentózní léčby.

V medikamentózní léčbě jsou k dispozici dopaminergní agonisté, analoga somatostatinu a antagonisty růstového hormonu.

Z dopaminergních agonistů je v léčbě akromegalie účinný pouze kabergolin. Hormonální normalizace je u pacientů s nižší aktivitou akromegalie s hodnotami koncentrací IGF-I < 750 µg/l dosahováno ve 20–30 % případech (19, 20).

Většina STH produkujících adenomů si zachovává citlivost k inhibičnímu účinku somatostatinu. V současné době užívaná somatostatinová analoga jsou depotní formy oktreotidu a lanreotidu, které se váží a působí především prostřednictvím somatostatinových receptorů typu 2 a 5. Preparáty s pomalým uvolňováním podáváme obvykle jednou za 4 týdny, u lanreotidu v dávce 60–120 mg a u oktreotidu v dávce 20–30 mg (zřídka více). Mezi nežádoucí účinky patří především břišní diskomfort a průjem v prvních dnech po aplikaci, tyto obtíže však po několika aplikacích u většiny pacientů ustupují. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je vznik cholecystolitiázy (převážně *sludge* nebo mikrolitiáza) až u 30 % léčených pacientů (21). K normalizaci růstového hormonu a IGF-I dochází u 50–70 % nemocných, ke zmenšení tumoru hypofýzy u 66 % (22).

U 42–50 % pacientů rezistentních na samotná somatostatinová analoga může kombinace SSA s kabergolinem zlepšit výsledek léčby (19). U pacientů rezistentních k léčbě dopaminergními agonisty a somatostatinovými analogy je indikovaná léčba blokátorem receptorů pro růstový hormon – pegvisomantem – podává se buď samostatně nebo častěji v kombinaci se somatostatinovými analogy. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je hepatopatie s elevací jaterních enzymů, ve většině případů pouze tranzitorní (23).

ACTH PRODUKUJÍCÍ ADENOMY

Endogenní hyperkortisolismus je způsoben v 70 % případech nadprodukcí ACTH (adrenokortikotropní hormon) v hypofýze (Cushingova choroba), v absolutní většině případů adenomem (v 85 % mikroadenomem, vzácně hyperplazií kortikotropních buněk a velmi vzácně karcinomem).

Hyperkortisolismus je spojen s vysokou morbiditou a mortalitou, především na kardiovaskulární onemocnění v důsledku aterosklerotických změn.

Metodou volby léčby ACTH produkujících adenomů je neurochirurgické odstranění tumoru. Operační výkon vede k vyléčení 73–76 % mikroadenomů a 43 % makroadenomů (24), k recidivě však dochází v 15–66 % případů v období 5–10 let po operaci (25). Pokud neurochirurgická léčba nevede k hormonální normalizaci a magnetická rezonance prokáže reziduum, bývá dalším léčebným krokem radiační léčba, nejčastěji ozáření Leksellovým gama nožem. Do uplatnění efektu gama nože je podávána medikamentózní léčba. V naší skupině pacientů s Cushingovou chorobou léčených gama nožem dosáhlo hormonální normalizace 81 % (26).

K farmakologické léčbě jsou používány blokátory steroidogeneze metyrapon (250 mg) a ketokonazol. Metyrapon lze získat individuálním dovozem. K nežádoucím účinkům patří gastrointestinální obtíže, hepatopatie, u žen rozvoj hirsutismu a akné. U ketokonazolu je možná *magistraliter* příprava v lékárně. Z nežádoucích účinků se může projevit hepatotoxicita, u mužů pak v důsledku blokáce tvorby androgenů pokles libida a gynekomastie. U části pacientů působí snížení sekrece ACTH z buněk tumoru kabergolin. Přímo na buňky hypofyzárního tumoru působí somatosta-

tinový analog pasireotid. Jeho nejzávažnějším nežádoucím účinkem je vyvolání poruchy glukózové tolerance až rozvoj diabetu mellitu (27). Často je potřeba podávat kombinovanou medikamentózní léčbu.

Pokud se nedaří normalizovat hormonální aktivitu uvedenými způsoby, je možné indikovat (v současné době již vzácně) bilaterální adrenalektomii.

TSH SECERNUJÍCÍ ADENOMY

Jedná se o vzácné hypofyzární adenomy. Pro onemocnění jsou typické klinické příznaky hypertyreózy různého stupně. Metodou volby je neurochirurgický výkon. Před operací hypofýzy se doporučuje upravit hyperfunkční stav tyreostatiky. Symptomy je možné ovlivnit podáváním betablokátorů. Tyretropinomy jsou obvykle velké adenomy, proto bývá úplného odstranění adenomu s dlouhodobou remisí dosaženo jen u 40 % nemocných (28), recentní studie však udávají úspěšnost až u 80 % pacientů (29, 30). V případě parciálního operačního výkonu nebo recidivy adenomu je doporučována reoperace, medikamentózní léčba nebo radioterapie.

Tyretropinomy jsou obvykle velmi citlivé na léčbu depotními somatostatinovými analogy lanreotidem a oktreotidem. K hormonální normalizaci dochází v 85–95 % případů (31, 32), tedy podstatně častěji než u akromegalií. Ke zmenšení velikosti adenomu dochází v 50 % případů (33). Na našem pracovišti dáváme přednost ozáření pooperačních reziduí – pokud je to možné, tak Leksellovým gama nožem. Somatostatinová analoga užíváme v mezidobí mezi ozářeními gama nožem a jeho účinkem. Podobně jako u jiných hypofyzárních adenomů je s ohledem na riziko recidivy onemocnění nutná dlouhodobá dispenzarizace.

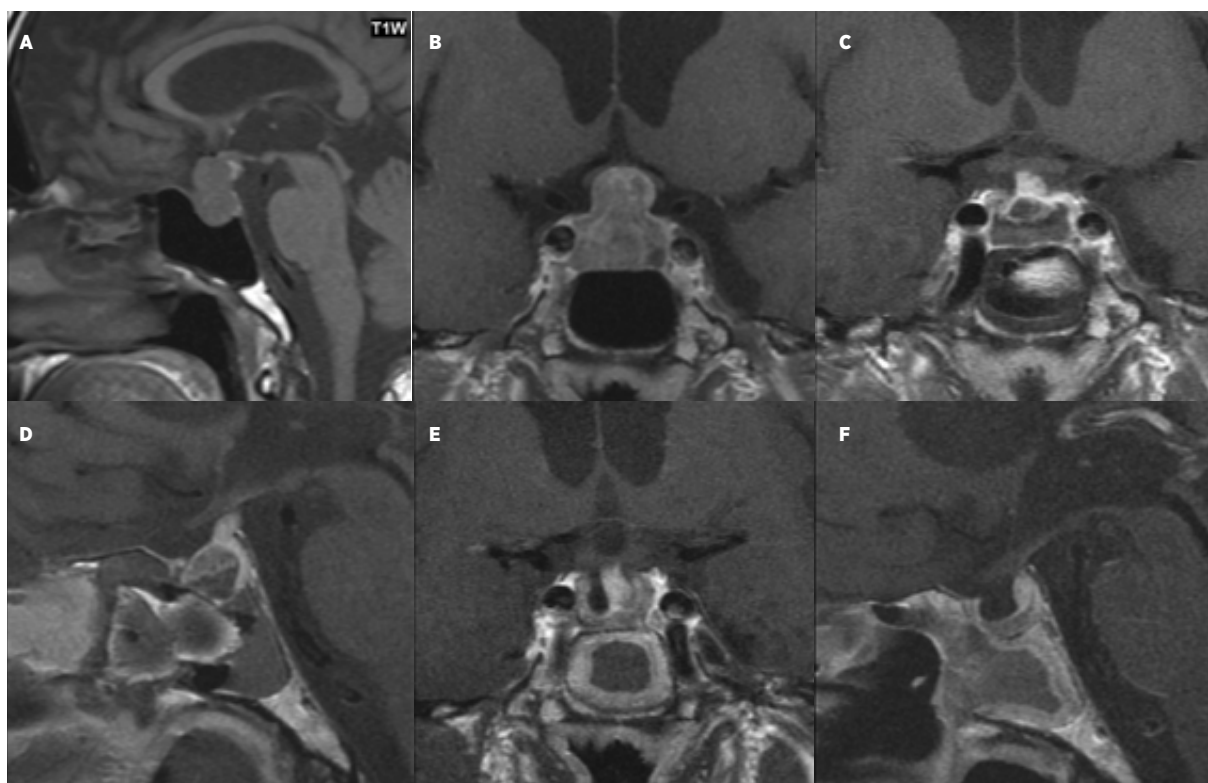
KLINICKY AFUNKČNÍ ADENOMY

Přístup ke klinicky afunkčním adenomům je závislý na jejich velikosti, lokalizaci a růstu. K růstu mikroadenomu do velikosti makroadenomu dochází v 7–10 % případů, některé mikroadenomy se naopak zmenšují. U makroadenomů dochází k růstu v 7–51 %, rychlost zvětšování je velmi variabilní, u starších nemocných rostou adenomy 2,5× pomaleji (34, 35). Je nutné zmínit, že první klinickou známkou afunkčního hypofyzárního adenomu může být krvácení do adenomu, vyskytuje se až u 10 % makroadenomů (36).

Afunkční mikroadenomy, jež nejeví dynamiku růstu, pouze sledujeme. Indikací k léčebnému zásahu u makroadenomů jsou větší velikost s extraselárním, zejména supraselárním šířením s útlakem optických nervů nebo těsným vztahem k nim, bolesti hlavy a růst tumoru v průběhu sledování, případně rozvoj hypopituitarismu.

Operační léčba je indikovaná u adenomu v blízkosti zrakové dráhy a chiasmatu a u objemných tumorů. Ostatní adenomy lze ozářit Leksellovým gama nožem, pokud je splněno kritérium velikosti (adenom < 3 cm) a jsou-li dobře ohraničené na magnetické rezonanci. Léčen by měl být každý klinicky afunkční adenom > 2 cm a i menší adenomy výrazně progredující v růstu. U pacientů s pooperačním reziduem je možné v 50 % případů očekávat nový růst, který může vzniknout i několik let od operace (37). Větší rezidua jsou indikovaná k ozáření gama nožem, menší je nutné dlouhodobě sledovat.

U afunkčních adenomů vede farmakologická léčba dopaminergními agonisty (kabergolinem) ke zmenšení tumoru ve 30 % případů, přínosná je především u rizikových pacientů



Obr. 2 67letý pacient s afunkčním makroadenomem se supraselární propagací s tlakem chiasmatu a panhypopituitarismem (A, B), 1. den po operaci (C, D) a 4 měsíce po operaci (E, F) – magnetická rezonance bez průkazu rezidua tumoru, po stránce hormonální došlo k úpravě panhypopituitarismu.

vyššího věku neúnosných k operačnímu řešení (38). Afunkční makroadenomy je nutné sledovat celoživotně, protože k růstu může dojít i po mnoha letech.

Seznam použitých zkratk

ACTH	adrenokortikotropní hormon
DA	dopaminergní agonisté
FSH	folikulostimulační hormon
IGF-I	inzulinu podobný růstový faktor 1
LH	luteinizační hormon
MRI	magnetická rezonance
SA	somatostatínová analoga
STH	somatotropní hormon
TSH	tyreoideu stimulující hormon

Literatura

- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004; 101 (3): 613–619.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study on the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12): 4769–4775.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol* 2010; 72(3): 377–382.
- Netuka D, Masopust V, Beneš V. Léčba adenomů hypofýzy. *Česk Slov Neurol N* 2011; 74/107 (3): 240–253.
- Liščák R. Adenom hypofýzy. In: Liščák R. (ed.). *Radiochirurgie gama nožem*. Grada Publishing, Praha, 2009: 114–127.
- Marek J, Ježková J, Hána V et al. Is it possible to avoid hypopituitarism after irradiation of pituitary adenomas by the Leksell gamma knife? *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 169–178.
- Rains CP, Bryson HM, Fitton A. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinemia and inhibition lactation. *Drugs* 1995; 49: 255–279.
- Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinemia and inhibition lactation. *Drug Saf* 1996; 14 (4): 228–238.
- Colao A, di Sarno A, Pivonello R et al. Dopamine receptor agonists for treating prolactinomas. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 787–800.
- Webster J, Piscitelli G, Polli A et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhoea. Cabergoline comparative study group. *N Engl J Med* 1994; 331(14): 904–909.
- Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F et al. Prolactinoma resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(3): 876–883.
- Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P et al. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003; 349 (21): 2023–2033.
- Colao A, Di Sarno A, Landi ML et al. Long-term and low-dose treatment with cabergoline induces macroprolactinoma shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3574–3579.
- Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27(5): 485–534.
- Kaltsas GA, Isidori AM, Florakis D et al. Predictors of the outcome of surgical treatment in acromegaly and the value of the mean growth hormone day curve in assessing postoperative disease activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1645–1652.
- Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical "cure". *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 379–387.

- 17. Ludecke DK, Abe T.** Transsphenoidal microsurgery for newly diagnosed acromegaly: a personal view after more than 1.000 operations. *Neuroendocrinology* 2006; 83: 230–239.
- 18. Ježková J, Marek J, Hána V et al.** Gamma knife radiosurgery for acromegaly. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 588–595.
- 19. Sandret L, Maison P, Chanson P.** Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1327–1335.
- 20. Abs R, Verhelst J, Maiter D et al.** Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 374–378.
- 21. Murray RD, Melmed S.** A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2957–2968.
- 22. Giustina A, Mazziotti G, Torri V et al.** Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS One* 2012; 7: e36411.
- 23. Van der Lely AJ, Biller BM, Brue T et al.** Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1589–1597.
- 24. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM et al.** Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 639–648.
- 25. Aranda G, Ensenat J, Mora M et al.** Long-term remission and recurrence rate in a cohort of Cushing's disease: the need for long-term surveillance. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 549–559.
- 26. Marek J, Ježková J, Hána V et al.** Gamma knife radiosurgery for Cushing's disease and Nelson's syndrome. *Pituitary* 2015; 18 (3): 376–384.
- 27. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J et al.** A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 914–924.
- 28. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L et al.** Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 1996; 17: 610–638.
- 29. Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K et al.** Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. *J Neurosurg* 2014; 121: 1462–1473.
- 30. Kirkman MA, Jaunmutkane Z, Brandner S et al.** Active and silent thyroid-stimulating hormone-expressing pituitary adenomas: presenting symptoms, treatment, outcomes, and recurrence. *World Neurosurg* 2014; 82: 1224–1231.
- 31. Kuhn JM, Arlot S, Lefebvre H et al.** Evaluation of the treatment of thyroid-secreting pituitary adenomas with a slow release of the somatostatin analog lanreotide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1487–1491.
- 32. Caron P, Arlot S, Bauters C et al.** Efficacy of the long-acting octreotide formulation (octreotide-LAR) in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2849–2853.
- 33. Beck-Peccoz P, Persani L.** Medical management of thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2002; 5: 83–88.
- 34. Karavitaki N, Collinson K, Halliday J et al.** What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas? *Clin Endocrinol* 2007; 67: 938–943.
- 35. Dekkers OM, Hammer S, de Keizer RJ et al.** The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 217–224.
- 36. Wakai S, Fukushima T, Teramoto A et al.** Pituitary apoplexy: its incidence and clinical significance. *J Neurosurg* 1981; 55: 187–193.
- 37. Woollons AC, Hunn MK, Rajapakse YR et al.** Non-functioning pituitary adenomas: indications for postoperative radiotherapy. *Clin Endocrinol* 2000; 53(6): 713–717.
- 38. Pivonello R, Matrone C, Filippella M et al.** Dopamine receptor expression and function in clinically functioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1674–1683.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

MUDr. Jana Ježková, Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2

Tel.: 224 966 695

e-mail: jana.jezkova@vfn.cz

Biologické aspekty ADHD (hyperkinetické poruchy) a poruch chování v dětském a adolescentním věku, vybrané preventivní aspekty

Ivo Paclt, Nikol Přibilová

Psychiatrická klinika I. LF UK a VFN v Praze

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 271–278

SOUHRN

Biologické aspekty etiologie ADHD a poruch chování, včetně jejich souvislostí s užívanou farmakoterapií, představují, vedle faktorů prostředí a problémů v meziosobní interakci v rodině, základ pochopení etiopatogeneze uvedených poruch a poruch příbuzných (např. tiková porucha, obsedantně kompulzivní porucha u dětí). Uvedené poznatky o neurovývojových poruchách dokládají výrazné pokroky ve znalostech příčin onemocnění, v jejich léčbě a tím také v možnostech prevence.

KLÍČOVÁ SLOVA

vývoj, ADHD, poruchy chování, neurobiologie, prevence

SUMMARY

Paclt I., Přibilová N. Biologic aspects of ADHD and conduct disorders in childhood and adolescence, selected preventive aspects

Next to environmental factors and problems with interpersonal interaction in family represent developmental findings the basic of understanding these disorders (ADHD, conduct disorders, obsessive-compulsive disorders, tic disorders etc.). Knowledge of neurodevelopmental disorders represent new possibilities of prevention and treatment.

KEYWORDS

development, ADHD, conduct disorders, neurobiology, prevention

ÚVOD

Neurovývojové poruchy se projevují charakteristickými syndromy, které se mohou v průběhu let měnit, takže zpočátku hovoříme o ADHD, kde dominující poruchou je porucha pozornosti, později se objevují příznaky poruch chování, kde je vedoucím příznakem agresivita, a nakonec se mohou objevit příznaky tikové poruchy nebo OCD (obsedantně-kompulzivní poruchy).

Přesto se zdá, že hlavní neurovývojovou linií jsou poruchy typu ADHD (hyperkinetická porucha) a různých forem poruch chování, proto se v dalším textu zaměříme na postižení základních charakteristik těchto dvou poruch, nejen z hlediska klinického, včetně farmakoterapie, ale také z hlediska etiopatogenetického, které bezprostředně souvisí s možností prevence. Budeme se zabývat genetickými aspekty, perinatálním obdobím, problematikou attachmentu a citové deprivace a některými výsledky zobrazovacích metod. Vedle literárních údajů uvedeme také některé vlastní výsledky.

ADHD (HYPERKINETICKÁ PORUCHA)

Hyperkinetická porucha (ADHD) se vyskytuje u 6–8 % dětské populace (1). Hlavními charakteristikami této choroby jsou porucha pozornosti, hyperaktivita a impulzivita, specifickým příznakem je porucha pozornosti. ADHD je pojímána jako psychiatrická porucha začínající v dětském věku, s převládající biologickou etiologií. U části pacientů s ADHD je zřetelný kognitivní deficit.

Co můžeme vidět u nepozorného dítěte?

- Neudrží pozornost při úkolu nebo při hře.
- Nesoustředí se na detail, pracuje ledačoby, s chybami, zabývá se při jednom úkolu ještě jinými aktivitami.
- Neposlouchá instrukce, dělá zbrklé závěry.
- Často se zdá, že neposlouchá, když se na něj přímo hovoří.
- Neumí si naplánovat úkoly, hravé aktivity.
- Odmítá se angažovat v aktivitách, které vyžadují soustředěné duševní úsilí a trpělivost.
- Ztrácí potřebné pomůcky do školy, hračky.
- Okamžitě reaguje na vnější podněty.
- Zapomíná na denní aktivity, které má splnit.

Co můžeme vidět u hyperaktivního dítěte?

- Často bezděčně pohybuje rukama nebo nohama nebo se vrtí na místě.
- Opouští své místo, pobíhá po třídě v době, kdy se očekává, že bude sedět.
- Pobíhá nebo popochází v situacích, kdy je to nevhodné (u dospívajících dětí nebo dospělých se takové chování může omezit na subjektivní pocity neklidu).
- Neumí si hrát, má problém s hrami, které vyžadují klid a ticho.
- Stále se ptá, stále mluví, stále je jako na pochodu.

Co můžeme vidět u impulzivního jedince?

- Nezdvořilivě, mnohomluvně, často vyhrkne odpověď dříve, než byla dokončena otázka.
- Mívá problém vyčkat, až na něj přijde řada.
- Často přerušuje ostatní nebo se jim plete do hovoru.

ADHD v dospělosti

- ADHD přetrvává asi u 40–50 % osob do dospělosti.
- Významné charakteristiky jsou uvedeny níže. Dominující je vždy porucha pozornosti a krátkodobé paměti.

Vývojové aspekty ADHD v dospělosti

- Kombinovaná nebo hyperaktivně impulzivní forma ADHD přechází v 70–80 % do adolescence a později do dospělosti, objevuje se i jako dif. dg. bipolární porucha.
- 25–50 % dětí s opoziční poruchou přechází do adolescence a dospělosti, objevují se antisociální poruchy osobnosti a poruchy chování. Stoupá riziko abúzu alkoholu.
- V adolescenci a dospělosti u ADHD jsou 3× častější autonehody.
- U adolescentů trpících ADHD v kombinaci s CD je častější abúzus drog a alkoholu.
- Adolescenti s ADHD 3× častěji opakují ročník nebo končí studium.

Významné z hlediska prognózy ADHD v dospělosti je rozdělení na dva následující typy:

1. typ – mírné známky onemocnění s převahou poruchy pozornosti.

2. typ – kontinuální průběh – u 40 % pacientů zůstává výraznější symptomatika, která přináší více problémů v životě s rysy hyperaktivity, impulzivitu a poruch pozornosti, časté problémy v zaměstnání, ztráty zaměstnání, konflikty s partnery apod., častá komorbidita s poruchami nálady, zejména depresemi.

FARMAKOTERAPIE ADHD

Methylfenidát

Methylfenidát se váže jen z 15 % na bílkoviny plazmy, velmi snadno proniká hematoencefalitickou bariérou a vyskytuje se ve větší koncentraci v CNS než v plazmě. Užívaná dávka je 10–50 mg na den. Účinek léku na chování se projeví již v průběhu absorpce, tj. 30 min po požití, a trvá 3–4 hodiny. Poločas vylučování činí 3–4 hodiny.

Účinek na chování klesá dříve, než poklesne hladina methylfenidátu v plazmě, a souvisí s poklesem dopaminu v extracelulárním prostoru, který je zřetelně rychlejší než pokles methylfenidátu v plazmě (*clockwise hysteresis*). *Peak* methylfenidátu v plazmě vzniká poprvé po půl hodině, T_{max} (maximální dosažená koncentrace) se objevuje za 2,5 hod a T_1 (poločas) látky se objeví po 3,5 hod. Většina pacientů vykazuje lineární vztah mezi dávkou a individuální behaviorální odpovědí.

Stimulancia pozitivně ovlivňují některé kognitivní funkce. Doporučené dávkování pro předškolní děti: 2,5–30 mg/den. Stimulancia nejsou doporučována u dětí mladších 3 let věku (vyšší dávky – 20–30 mg – jsou efektivnější), nezbytné je postupné titrování dávky. I když se jedná o indikaci *off-label*, jsou k dispozici četné kontrolované studie s pozitivními výsledky (2). K závažným a velmi vzácným komplikacím patří arytmie, kožní změny, hepatotoxicita a některé další.

Atomoxetin

Atomoxetin byl původně zkoušen jako antidepresivum. Antidepresivní účinek však nemá. Klinický nástup je opožděn nejčastěji na dobu 14 dnů až 3 týdnů. Mechanismus účinku: preparát zvyšuje transmissi noradrenalinu, částečně také dopaminu. Dávkování činí 1–1,2 mg/kg/den. Stejně jako u methylfenidátu je nutná zvýšená opatrnost u pacientů

s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze. Preparát se u nás v současnosti užívá u pacientů starších 5 let a také u dospělých, kde by měla být podávána dávka do 90 mg *pro die*.

Nízké dávky antipsychotik patrně blokují presynaptické inhibiční receptory a tím paradoxně zvyšují dopaminergní transmissi. Zatímco stimulancia vykazují výrazný dopaminergní účinek (zvyšují zejména dopaminergní transmissi, blokují dopaminový transportér kódovaný genem *DAT1*), atomoxetin zvyšuje noradrenergní transmissi (selektivně blokuje noradrenergní transportér).

V centrálním nervovém systému dochází v dětství k postupnému dozrávání noradrenergních a dopaminergních neuronů; noradrenergní transmise se v průběhu dospívání zvyšuje a dopaminergní transmise se snižuje. Noradrenalin zvyšuje relevantní signály a dopamin potlačuje signály irelevantní. Modifikuje se funkce v rozhodujících strukturách CNS, bazálních gangliích, *locus coeruleus* a prefrontálním a parietálním kortexu.

Klonidin

Klonidin je centrálně působící antihypertenzivum – alfa₂-noradrenergní receptorový agonista působící preferenčně na presynaptické alfa₂ neurony. Inhibuje uvolňování noradrenalinu v mozku, což je pravděpodobně mechanismus účinku, kterým působí u hyperkinetického syndromu a u poruch chování (3). Plazmatický *peak* se objevuje za 3–5 hodin po požití, poločas vylučování činí u dospělých 12–16 hodin, u adolescentů 8–12 hodin a u dětí před pubertou 4–6 hodin. Látka je kompletně vyloučena z těla za 24 hodin. Lék se podává v dávce 4 mg/den.

Kontraindikace: Anamnestické údaje nebo v současnosti přítomná depresivní porucha, současně přítomná nebo v anamnéze se vyskytující kardiovaskulární porucha (3). Po podání léku zejména společně s methylfenidátem se mohou objevit tachykardie nebo změny tlaku. Je třeba konstatovat, že o klonidinu v dětském věku již bylo publikováno více prací, přesto však jsou zdůrazňována možná rizika, a proto není preparát v řadě zemí (včetně České republiky) ani *off-label*. V léčbě ADHD a poruch chování je zdůrazňován jeho antiagresivní účinek. Často je indikován společně s methylfenidátem.

U hyperkinetického syndromu je doporučovaná dávka 4–5 µg/kg/den, rozdělená do 4 dílčích dávek (4). Výsledky u hyperkinetického syndromu jsou často rozporné a klonidin – na rozdíl od stimulancií a dalších léků užívaných v léčbě hyperkinetického syndromu – nezlepšuje dráždivost a hostilitu, ale příznivě působí z hlediska frustrační tolerance a poruch spánku. Autor se domnívá, že nejvhodnější je podávat klonidin v kombinaci s methylfenidátem u dětí s výraznou hyperaktivitou a s poruchami spánku. Dávkování doporučuje stejně jako Wilens et al. (5), kteří léčili více než 100 dětí s poruchami spánku a používali následující dávkování: pro děti od 4 do 17 let dávku od 0,05 mg, kterou postupně zvyšovali až do dosažení klinického účinku (do dávky 0,4 mg), u dětí do 10 let pouze 0,025 mg. Léky podávali půl hodiny před spaním a zaznamenali dobrý klinický účinek. Klonidin musí být postupně vysazován v průběhu nejméně 4 dnů vzhledem k možné hypertenzní reakci a dalším příznakům spojeným s vysazením léku, jakými jsou agitovanost, neklid a bolesti hlavy.

GENETICKÉ ASPEKTY ADHD

Hyperkinetický syndrom je 5× častější u příbuzných ADHD v 1. linii než u kontrolní skupiny rodin zdravých dětí

(6). Pokud byl srovnáván výskyt hyperkinetické poruchy u biologicky příbuzných a adoptivních sourozenců ADHD pacientů, byly získány následující údaje: hyperaktivita a poruchy chování byly nalezeny u 47–53 % biologicky příbuzných a u 9–13 % biologicky nepříbuzných dětí (7). Konkordance monozygotních versus dizygotních hyperkinetických dvojčat byla 50–80 % pro monozygotní dvojčata a 0–33 % pro dizygotní (8, 9). Dědičnost ADHD kolísá mezi 0,75 a 0,98, což je vysoce signifikantní pro genetickou etiologii ADHD (10).

V současné době je známo více než 40 dopaminergních, noradrenergických, serotoninergních a GABA-ergických genů. Nejdůležitější kandidátské geny jsou *DRD2*, *DRD4*, *DAT1* (*dopamine transporter gene*).

Dopaminergní systém DRD2 – biochemické markery

Stimulans methylfenidát inhibuje presynaptický uptake dopaminu. Okolo 70 % dětí a adolescentů s ADHD pozitivně reaguje na stimulancia (11). Abnormálně nízká hladina kyseliny homovanilové (HVA) byla nalezena v cerebrospinalním mok (CSF) dětí s ADHD ve srovnání se zdravými kontrolami (12). Castellanos et al. (13) vyšetřili CSF u 29 chlapců ve věku 6–12 let s hyperkinetickým syndromem. Nalezli hladinu HVA nižší v cerebrospinalním moku u ADHD pacientů a značné snížení této hodnoty bylo překvapivě spojeno s nižším stupněm hyperaktivity. U dospělých s ADHD chybí spojení mezi sníženou plazmatickou hladinou a přítomností symptomů hyperkinetického syndromu, ale vysoká hladina HVA v cerebrospinalním moku dospělých s ADHD predikuje špatnou odpověď na methylfenidát (14).

Absence polymorfismu *DRD2* u experimentálních myší měnila lokomoci, extrémně zvyšovala hyperaktivitu a snižovala odpověď na očekávanou odměnu (*reward behaviour*) – experimentální model ADHD (15). Koncentrace HVA v cerebrospinalním moku stoupá po podání stimulantů (16). Koncentrace HVA v cerebrospinalním moku roste současně se zvyšující se denzitou *DRD2* jako odpověď na stimulancia (17). Korelace byla také popsána u genotypu *DRD2 A1* spolu se zvyšujícím průtokem krve v CNS u dětí s ADHD (v *putamen* a dalších strukturách). Genotypy a alelické frekvence polymorfismu *TaqIA* genu *DRD2* byly statisticky významně rozdílné mezi skupinou ADHD (6–13 let) a kontrolní skupinou 6–13 let ($n = 40$) (18). V jiných nezávislých studiích Šerý a Drtílková vyšetřili celkem 178 chlapců ve věku 7–13 let a srovnali je s kontrolami 108 nepříbuzných zdravých chlapců (19). *DRD2* korelovali k ADHD ($p < 0,008$, $p < 0,02$). Tyto výsledky jsme replikovali ve studii kontrol a případů (*case-control study*), při srovnání 100 dětí s ADHD kombinovaného typu a 100 kontrolních dětí, vždy ve věku 6–11 let (20). Riziko ADHD je významně větší u homozygotů uvedených alel (u genu *DRD2* 54,8×).

V další studii jsme vyšetřili 586 nepříbuzných chlapců ve věku mezi 6 a 13 lety (21). ADHD skupina sestávala z 269 chlapců a kontrolní skupina z 317 chlapců. Srovnání genotypových frekvencí ukázalo statisticky vysoce signifikantní diferenci mezi oběma skupinami $p < 0,0001$. Statisticky významný rozdíl byl také nalezen mezi srovnávanými alelickými frekvencemi $p < 0,0001$, kde alela *A1* měla 4,359× větší riziko ADHD. V rodinné studii vyšetřili 164 dětí ze 125 rodin a nenalezli zvýšení transmise *TaqI* alely *A1* (22). Todd et al. rovněž nepotvrdili v rodinné studii korelaci *DRD2* a ADHD (23). Nicméně v některých genomových rodinných studiích kandidátských polymorfismů byly zjištěny pozitivní výsledky a trendy (24–26).

DRD4

DRD4 je gen s vysokým stupněm genetické variability, ovlivňující postsynaptické působení dopaminu (27) 48 bp a 16 *amino acid repeat* polymorfismus je důležitý při kódování 4. cytoplazmatické smyčky (*loop*) odpovědné za stavbu (vznik) guanin nukleotidových proteinů (28). Alela 7 kóduje inhibici intracelulární adenylátcyklázy a tím potlačuje odpověď na dopamin. Variace v genu *DRD4* je patrně asociována s postsynaptickou receptorovou subsenzitivitou k dopaminu (29). Percentuální snížení denzity v prefrontální šedé hmotě je korelováno s polymorfismem *DRD4* a rovněž byla popsána asociace mezi ventrálním prefrontálním kortexem a *DRD4* receptorem a kognitivními dysfunkcemi (30). Alela 7 byla nalezena u 41 % pacientů s ADHD oproti 21 % u kontrol. Dvě nezávislé studie popsaly u normálních subjektů vztah mezi přítomností alely 7 *DRD4*, psychomotorickou instabilitou a impulzivitou (31, 32). Řada dalších autorů potvrdila asociaci *DRD4* a ADHD (33, přehled). Li et al. 2006 uvádějí v metaanalýze 33 studií OR 1,34 (1,23–1,45) (34). El-Faddagh et al. sledovali děti od narození do 11 let v longitudinální studii a zjistili, že polymorfismus 48-bp VNTR v exonu 3 genu *DRD4* je asociován s přetrváváním ADHD po 11. roce věku (35).

DAT1

Význam genu *DAT1* souvisí s mechanismem účinku stimulantů, které blokují dopaminový transportér kódovaný tímto genem a tím zvyšují koncentraci dopaminu v synaptické štěrbině (16). Dopaminový transportér *DAT1* je odpovědný za transport dopaminu přes presynaptickou membránu zpět do nervové buňky. Stimulancia inhibují transport dopaminu a tyto léky vedou ke zvýšení dopaminu na synaptické štěrbině. Studie na myších prokázaly vyšší míru hyperaktivity u kmene s mutací genu *DAT1* vedoucí ke změně funkce transportéru dopaminu ve srovnání s normální populací zvířat (36).

V naší *case-control* studii jsme zjistili u 100 dětí s ADHD kombinovaného typu bez komorbidit ve věku 6–10 let ve srovnání se 100 dětmi kontrolními asociací mezi přítomností rizikové alely v genu *DAT1* (OR 1,6) spolu s dalšími polymorfismy a zvýšením rizika ADHD (20).

Noradrenergní systém – DBH

Noradrenergní systém – DBH úzce souvisí s dopaminovým systémem prostřednictvím enzymu dopamin-beta-hydroxylázy (DBH). Jedná se o enzym zodpovědný za konverzi dopaminu na noradrenalin. Zpětnovězbu DBH inhibuje tyrosin-hydroxylázu, která redukuje produkci dopaminu. Ten je lokalizován ve vezikulách obsahujících catecholaminy adrenergických a noradrenergických buněk (37). Pokud je DBH defektní, změna poměru dopamin/adrenalin může způsobit hyperaktivitu. Nízká aktivita DBH je v plazmě spojena s vymizením cirkulujícího proteinu DBH. Ten je uvolňován v odpovědi na stimulaci (38).

V moči u chlapců s ADHD byla ve srovnání se zdravými kontrolami nalezena nižší koncentrace 3-methoxy-4-hydroxyfenylglykolu (MHPG) (39). Yasong et al. (40) sledovali 64 chlapců s ADHD a 30 normálních kontrol a zjišťovali hladiny noradrenalinu a poměr NE/MHPG v séru. Obě tyto parametry byly u hyperkinetických dětí sniženy, zatímco hodnoty HVA byly zvýšené. U pacientů, kteří pozitivně reagovali na podání stimulantů, byly vyšší hodnoty MHPG než u nonrespondérů. Hladiny noradrenalinu byly významně nižší než u skupiny s mírným stupněm této poruchy.

Dysfunkce nebo nepoměr mezi dopaminergním a noradrenergickým systémem neurotransmiterů může mít klíčovou roli v patofyziologii ADHD. Metaanalýza všech provedených studií vykazala asociaci mezi ADHD a polymorfismu 5'TaqI (OR 1,33; 95% CI 1,11–1,59). Wigg et al. 2002 (41) prokázali významný vztah polymorfismů G444A, TaqI a CA(n) str v rodinách s ADHD. Hawi et al. 2003 (42) našli slabě zvýšenou transmissi alel 444A v rodinách s ADHD.

PERINATÁLNÍ PATOLOGIE

K častým perinatálním etiologickým faktorům patří nezralost novorozence a cerebrální ischemie, které působí deficit dopaminergní a noradrenergní transmise. Vysoce rizikový je abúzus drog a alkoholu matkou. Největší riziko představuje kouření v těhotenství.

ZOBRAZOVACÍ METODY U ADHD

Výsledky zobrazovacích metod ukázaly abnormity u dětí s ADHD ve srovnání se zdravými dětmi (43). Často užívané techniky jsou DTI (*diffusion tensor imaging*), mozková volumetrie a spektroskopie. Nejčastější abnormity jsou nalézány v *corpus callosum*, *gyrus cingulatus*, *nucleus caudatus*, *cerebellum*, *striatum* a frontální a temporální kortex. Technika DTI je schopná postihnout v korových oblastech neuronální dysfunkce spojené s ADHD, které nezachytí konvenční MRI. Konvergentní výsledky byly zachyceny zejména u prefrontálního kortexu, *nucleus caudatus*, *globus pallidus*, *corpus callosum* a *cerebellum* (44).

Castellanos et al. 2002 (45) sledovali 152 dětí s ADHD obou pohlaví a 139 kontrol prospektivně po dobu 10 let. Každý pacient byl alespoň 4× vyšetřen MRI a 49 pacientů s ADHD bylo vyšetřeno ještě před nasazením stimulací. Pacienti užívající stimulancia vykazali určité rozdíly oproti pacientům, kteří tyto preparáty neužívali. Ti měli menší objem *nucleus caudatus*, pacienti užívající medikaci měli menší objem šedé hmoty v *nucleus caudatus* ve srovnání s kontrolami. Z uvedeného vyplývá, že i v případě dlouhodobé léčby zůstávají významné rozdíly zjistitelné zobrazovacími metodami, nicméně rozdíly mezi dětmi s ADHD a dětmi zdravými se v průběhu léčby zmenšují. Je tedy zřejmé, že studium morfometrie bazálních ganglií přináší dobrý základ pro korelaci s výsledky genetických studií včetně predikce účinku methylfenidátu u pacientů s ADHD.

Frodl et al. (46) v metaanalýze 11 studií u 175 dětí a adolescentů našli zvýšený objem *putamen* a *globus pallidus* vlevo a dále zjistili, že léčba stimulací normalizuje tuto reverzibilní asymetrii a u dětí takto léčených se tato asymetrie nevyskytuje. Obdobné výsledky získali rovněž Czerniak et al. (47), kteří uzavírají, že methylfenidát částečně normalizuje abnormální změny objemu v jednotlivých strukturách mozku, zejména v bazálních gangliích. Giedd et al. (48) ukázali vývojové změny tloušťky šedé hmoty vyšetřené magnetickou rezonancí a doložili, že objem šedé hmoty nejprve s věkem stoupá a od 7–8 let začíná postupně klesat. Tento vývoj je u dětí s ADHD o 3–5 let opožděn (49).

Uvedené výsledky potvrzují pozitivní biologický účinek farmakoterapie u dětí s ADHD a pro další detailnější studium uvedené problematiky by byla optimální vývojová studie při srovnání dětí s ADHD se zdravými.

PROGNÓZA

ADHD se u poloviny pacientů upravuje v období dospívání, mezi 13. a 15. rokem, u části pacientů (40–50 %) přechází do dospělosti, s modifikovanými příznaky. Poruchy chování

někdy vymizí okolo 10. roku věku, jindy přecházejí do dospělosti. K významným faktorům u dospělých pozitivně ovlivňujícím prognózu a charakter onemocnění patří kognitivní kontrola (sebekontrola) se schopností potlačit nežádoucí chování na základě požadavků sociálního prostředí (30).

Ve výzkumu ADHD nebo poruch chování se v poslední době uplatňuje přístup, který definuje tzv. intermediální fenotyp (30, 45). Tento přístup užívá jako vztahovou veličinu (k hyperaktivní poruše nebo poruše chování), fenotypový znak, který je významně spojen s poruchou, v tomto případě s ADHD (30, 50), a vyskytuje se v rodinách probandů (včetně jedinců, kteří nejsou postiženi hyperkinetickou poruchou).

Výrazná citová deprivace provázená poruchou přichylnosti (*attachment*) může napodobit příznaky ADHD, výrazná bývá vznětlivost na straně jedné a citlivost a úzkostnost na straně druhé.

PORUCHY CHOVÁNÍ

Hlavními příznaky poruch chování jsou opozičnictví a agresivita, odvozenými příznaky jsou výbuchy zlosti, tyranizování okolí, ničení majetku, zakládání ohně, záškoláctví, lhaní atd. Léčba probíhá nejen formou psychoterapie (KBT), ale také farmakologicky (stimulancia, atypická neuroleptika, lithium a stabilizátory nálad). Úspěšnost obou modalit se pohybuje okolo 30–40 %, v léčbě je nezbytná účast celé rodiny.

Prevalence je udávána velmi různě, mezi 1,8 a 16 % u chlapců a 0,8 a 9,2 % u dívek. Následně se mohou vyskytnout afektivní poruchy, problémy se sociální izolací, drogové závislosti a další. Antisociální projevy po 19. roce jsou již extrémně stabilní, zatímco stabilita poruch chování po 10. roce věku se výrazně mění. Poruchy chování často souvisí s postupně se formující poruchou osobnosti, zejména s projevem agresivními a anetickými. U dětí a dospívajících je podobně jako u ADHD výrazně snižená schopnost inhibice související s neschopností zastavit akci, která právě probíhá, a produkovat adekvátní odpověď. Tyto charakteristiky souvisejí s přítomností impulzivitu, která je jinak v psychopatologii vzácná; je zde asociace s přítomností polymorfismů DRD2 a vyskytují se také u takových poruch jako je trichotillomanie a kleptománie.

Agresivní jedinci jsou často rozdělováni na 2 skupiny: skupinu agresorů PIP, která se vyznačuje chladným uvažováním a agresivitou bez emočního doprovodu, a RADI, kde má agresivita spíše reaktivní a obranný ráz a je často provázena komorbidní úzkostí. Jiným dělením antisociálních projevů bývá členění na skupinu OVER, kde je brachiální agresivita provázena hyperaktivitou a záchvaty *temper tantrum*, které se vyznačují malou účastí v sociálně patologických aktivitách, a skupinu COVERT, jež je pravým opakem – zde se vyskytují projevy vandalizmu, alkoholismu, disociální party apod.

FARMAKOTERAPIE PORUCH CHOVÁNÍ

Farmakoterapie poruch chování musí být vždy součástí komplexního přístupu k pacientovi a jeho rodině. Nejčastěji užívanými preparáty v léčbě poruch chování u dětí a adolescentů jsou risperidon, methylfenidát, dextroamfetamin, atomoxetin, karbamazepin, buspiron a některé další léky (51, 52).

Diagnóza poruch chování má četné komorbidity (ADHD, depresivní porucha, bipolární porucha, drogové závislosti). Většina uváděných farmak je často vhodná i pro pacienty s těmito komorbiditami.

Risperidon

V posledních několika letech došlo k výraznému rozvoji užití atypických neuroleptik. Používání typických antipsychotik (chlorpromazin, levopromazin, haloperidol atd.) v této indikaci ustoupilo do pozadí vzhledem k možným rizikům rozvoje nežádoucích účinků. Atypická neuroleptika, zejména risperidon, jsou užívána v relativně nízkých dávkách (0,5–1 mg až 2 mg/den). Ostatní atypická antipsychotika nebyla podrobena dostatečnému počtu kontrolovaných studií nebo nejsou kontrolované studie k dispozici vůbec. Kromě antipsychotik uvedených výše bývá užíván tiaprid v dávce 50–200 mg/den. Tento lék nevykazuje antipsychotický účinek a jeho užití v uvedené indikaci nebylo prokázáno kontrolovanou studií.

V poslední době bylo provedeno několik zásadních studií, které se zabývaly déleodobým podáváním risperidonu u dětí a adolescentů. Reyes et al. (53) studovali skupinu dětí a adolescentů (5–17 let) s poruchami chování a s výraznými projevy agresivity a impulzivity. Studie zahrnovala 527 subjektů z 8 zemí, Belgie, Německo, Velká Británie, Španělsko, Nizozemsko, Polsko a Jižní Afriky. Pacienti byli léčeni v 6týdenní otevřené studii, na kterou navazovala 6měsíční dvojité slepá placebo kontrolovaná studie. V uvedených 6 měsících byl počet relapsů na risperidonu velmi výrazně nižší než na placebo ($p < 0,001$). Riziko relapsu bylo na placebo 2,24× vyšší než na risperidonu. Dávkování bylo 0,25 mg/den u dětí s menší hmotností než 50 kg a 0,5 mg/den u dětí s hmotností vyšší než 50 kg. V 3–5 dnech bylo možno dávku zvýšit o 0,25 mg u první skupiny nebo 0,5 mg/den u druhé skupiny. Vzestup hladiny prolaktinu, případně gynekomastie se vyskytla u 10 pacientů a vzestup hmotnosti byl nízký. Celkově byl lék dobře tolerován.

Reyes-Harde et al. (54) sledovali 48 dětí ve věku 7–15 let s poruchami chování a mentální retardací (IQ 35–84), kterým byla podávána vyšší dávka risperidonu 1,44–3,89 mg/den. Všichni pacienti dokončili jednoruční kontrolovanou studii, nežádoucí účinky byly mírné. U 5 dětí se objevily extrapyramidové příznaky, významný vzestup prolaktinu se vyskytl u 4 dětí. Nebyly zjištěny žádné změny na EKG. Došlo k významnému poklesu projevů agresivity a dalších příznaků poruch chování ($p < 0,001$). Mírné nebo žádné projevy poruch chování mělo 38 dětí.

Turgay publikoval 6týdenní otevřenou studii podávání risperidonu dětem a adolescentům ve věku 7–15 let ($n = 527$) (55). Na tuto otevřenou fázi navazovala 6týdenní jednoduše slepá studie ($n = 436$), dávkování risperidonu se pohybovalo mezi 1,44 a 3,89 mg/den. Ani při tomto vyšším dávkování nebyly pozorovány častější extrapyramidové příznaky nebo výraznější vzestup hladin prolaktinu. V řadě studií se ukázalo, že risperidon zlepšuje nejen dysforické, ale i depresivní příznaky u dětí s poruchami chování a příslušnými komorbidity.

Findling sledoval v 8týdenní otevřené studii quetiapinu farmakokinetiku a změny příznaků poruch chování u 17 dětí ve věku 6–12 let v průměrné dávce 150 mg/den, rozmezí dávek 75–300 mg/den (56). Poločas vylučování byl 3,9 hodiny, nebyly zjištěny žádné významnější nežádoucí příznaky, u pacientů došlo k zřetelnému zlepšení poruch chování. Přesto je vhodné před začátkem podávání risperidonu provést vyšetření prolaktinu a jeho kontrolu po 3 týdnech podávání léku.

Risperidon a prolaktin: Odběr po snídani, alespoň 2 hodiny po probuzení, normální hodnota prolaktinémie je do 30 µg/l. Indikovaná kontrola před léčbou a po zavedení terapie. Optimální dávka okolo 1–2 mg/den.

U adolescentních pacientů užívajících vyšší dávky antipsychotik může docházet k vzestupu body mass indexu (BMI), zejména při léčbě olanzapinem a risperidonem, vzestupu hladiny triglyceridů, celkového cholesterolu a LDL cholesterolu. Toto riziko stoupá s dávkou uvedených antipsychotik. Přichází v úvahu nejspíše u psychotických pacientů léčených vyššími dávkami, u kterých zároveň dochází k vzestupu leptinu. Přesto však i u pacientů léčených nízkými dávkami risperidonu je občasné sledování uvedených parametrů plně indikované, zejména v případě vzestupu BMI (57).

Aripiprazol

Aripiprazol je parciální agonista D_2 a 5-HT_{1A} a antagonist 5-HT₂. Nezvyšuje prolaktinémii, nepůsobí prokonvulzivně a neprodlužuje interval QT, nezvyšuje hmotnost. Je užíván v léčbě schizofrenních poruch podobně jako ostatní antipsychotika 2. generace. Jedná se o perspektivní antipsychotikum v naší ambulanci praxi. Jako nežádoucí účinek se může objevit nauzea, kterou lze dobře korigovat.

Lék může vykazovat extrapyramidové příznaky v závislosti na dávce, zcela nežádoucí je pak jeho kombinace s alkoholem.

Stabilizátory nálady

Valproát se užívá zejména ke kontrole impulzivního chování u poruch chování. Dávkování 15–60 mg/kg/den, je třeba intermitentně kontrolovat hladinu vzhledem k možnosti rozvoje hematologických, hepatálních a metabolických poruch.

GENETICKÉ ASPEKTY U PORUCH CHOVÁNÍ

Gabel et al. (58) sledovali hladinu MHPG u dětí s hyperkinetickým syndromem a poruchami chování a zjistili, že byla zvýšena u dětí s poruchami chování v prepubertálním věku. Hodnoty MHPG byly po 12. roce sniženy. Hladina HVA byla snižena zřetelně více u prepubertálních dětí s poruchami chování než u dětí s poruchami chování starších 12 let.

Snížená aktivita DBH v séru a v moči byla nalezena u pacientů s hyperkinetickým syndromem a nesocializovanou poruchou chování a u dětí depresivní poruchou. Autoři zjistili, že nízká aktivita DBH nepřímou korelaci se závažností symptomatiky ADHD (21, 59–64). Zatím existuje jen málo studií, nicméně byla pozorována pozitivní asociace u pacientů s ADHD kombinovaného typu a s nesocializovanou poruchou chování (17, 58, 61, 62, 64–67).

Nízká aktivita serotoninu bývá spojována jak ve zvířecích, tak i lidských studiích se zjištěním impulzivity, agrese a desinhibičního chování. V současnosti byla popsána společná delece 44-bp v promotorové oblasti serotoninového transportéru, který způsobuje redukci transkripce a nižší koncentraci transportérového proteinu. Což může být role polymorfismu 5-HTTLPR u dětského destruktivního chování.

Waldman et al. (68) vyšetřili transportní gen DAT1 u ADHD, ODD a CD 123 rodin, přičemž užívali techniku TDT. Nalezli signifikantní spojení mezi 10. alelou DAT1 a hyperaktivitou – impulzivitou. Dále vyšetřili 74 probandů s ADHD, 79 jejich sourozenců a kontrolní soubor 49 dvojčat a potvrdili uvedené výsledky.

Genotyp DAT1 souvisí se změnami ve striatu u pacientů s ADHD, které lze zachytit zobrazovacími metodami. Signifikantně vyšší počet homozygotních alel 10/10 DAT1 byl nalezen u pacientů s ADHD, komorbidní poruchou chování nebo Touretteovým syndromem.

Tab. 1 Korelace symptomatiky poruch chování a genetických nálezů (dle: Gabel et al. 1993 [58])

Geny	ADHD	TS	OCD	Abúzus	Nepozornost	Impulzivita	Agresivní chování	Vyhledávání nových podnětů
<i>DRD1</i>	--	--	ne	++ (alkohol) + (nikotin)	ne	ne	+	+
<i>DRD2/ANKK1</i>	M -	+/-	--	M + (alkohol) M - (nikotin) ++ (opiáty)	+/-	++	++	M -
<i>DRD3</i>	--	--	--	-- (alkohol) ++ (nikotin)	+	+	+	M +
<i>DRD4</i>	M +	+/-	++	+/- (alkohol) ++ (nikotin) +/- (opiáty)	+/-	+/-	+	M +
<i>DRD5</i>	M +	--	ne	- (nikotin) + (opiáty)	+/-	ne	ne	+
<i>TH</i>	M -	-	ne	+/- (alkohol) ++ (nikotin)	ne	ne	-	+
<i>MAOA</i>	M -	++	+/-	+/-	+/-	+	M +	--
<i>COMT</i>	M -	--	M + (muži)	+/-	+/-	+	++ (u ADHD)	+/-
<i>DAT1 (SLC63A)</i>	M +	+/-	--	--	++	+/-	+/-	M -
<i>NET (SLC62A)</i>	M -	--	-	-- (alkohol) + (stimulanty)	+/-	ne	ne	+/-

ZOBRAZOVACÍ METODY U PORUCH CHOVÁNÍ

Patologické struktury podle zobrazovacích metod souvisejí s výraznou insuficiencí v oblasti empatie, zejména jde o oblast amygdaly a anteriorního inzulárního kortexu. Empatie je tím defektnější, čím více je strukturálně změněná amygdala. Přítomen je též deficit emocionální regulace, kterou zajišťuje orbitální kortex a *anterior cingulate cortex*, rovněž funkčně souvisí s orbitofrontálním kortexem. Nejvýraznější patologické nálezy jsou u dospělých kriminálních psychopátů. U řady pacientů se souběžně vyskytují rizikové psychosociální faktory, které se taktéž podílejí na výsledném chování (psychické nebo sexuální zneužívání dítěte).

ZÁVĚR

Podrobná znalost řady biologických aspektů ADHD a poruch chování umožňuje vyjádřit se k prevenci onemocnění z různých pohledů – z pohledu genetika, neonatologa, pediatra, dětského neurologa, dětského klinického psychologa a dětského psychiatra. V oblasti genetiky se v poslední době ukazuje jako velmi významný věk rodičů, a to nejen matky, ale také otce. Reprezentativní studie ukazují vzestup výskytu závažných pedopsychiatrických onemocnění, jako je infantilní autismus a dětská schizofrenie v rodinách s vyšším věkem obou rodičů, tedy i jen jednoho z nich, otce nebo matky. Při genealogických studiích vidíme příznaky ADHD, ovšem i poruch chování nejen u dítěte, ale často alespoň u jednoho z rodičů.

Standardní možnost farmakoterapie nejen dětí, ale i dospělých může být vhodnou prevencí konfliktních situací komplikujících výchovu dítěte jak ze strany dětí samotných, tak také ze strany rodičů, které je možné adekvátně léčit.

Osvětová práce by měla přinést podrobnou znalost matek ještě před otěhotněním: alkohol, drogy a hlavně kouření mohou být příčinou rozvoje ADHD, sníženého intelektu u dětí apod. Taková osvěta je důležitá zejména u dosud zanedbávaných skupin obyvatelstva, neboť výsledné předpoklady dětí často nejsou způsobené ani tak špatným sociálním prostředím, ale spíše patologickým působením alkoholu nebo drog.

Je známo, že jenom zhruba 40 % dětí, které jsou vystaveny uvedeným perinatálním rizikům, onemocní hyperkinetickou poruchou. Diferencovaná péče o děti s touto anamnézou v pediatrii je nepochybně zásadní, nicméně také výzkum příčin toho, proč se jen u některých dětí rozvinou uvedené poruchy, může být velmi důležitý. Včasná zahájení farmakologické léčby a psychologické práce s celou rodinou u pacientů s ADHD je velmi důležité, neboť je prevencí výraznějších poruch chování, poruch úzkostných a depresivních a sníženého sebehodnocení. Farmakologická léčba pacientů s poruchami chování doplňuje KBT psychoterapii a zlepšuje prognózu těchto pacientů.

V poslední době je možné léčit dospělé s ADHD a zlepšit tak jejich krátkodobou paměť a pozornost a tím také posílit jejich sebehodnocení a pozici v partnerských vztazích a v zaměstnání. Rovněž komorbidní poruchy jako například deprese se u těchto pacientů zlepšují, pokud jsou zároveň léčeny problémy vyplývající z ADHD u dospělých. Je tedy zřejmé, že podrobně popsané aspekty biologie u pacientů s ADHD a poruchami chování jsou perspektivní z hlediska prognózy nejen v dětství a adolescenci, ale také v dospělosti.

Publikace byla podpořena projekty PROGRES Q06/LF1 a PROGRES Q27/LF1.

Literatura

1. Polanczyk G, Jansen P. Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008; 17: 245–260.
2. Greenhill LL, Kollins S, Abikoff H et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 1284–1293.
3. Hunt RD, Lau S, Ryu J. Alternative therapies for ADHD. In: Greenhill LL, Osamn BB (eds.). Ritalin: Theory and patient management. *Mary Ann Liebert*, New York, 1991: 75–95.
4. Hunt RD. Treatment effects of oral and transdermal clonidine in relation to methylphenidate. An open pilot study in ADD-H. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 111–114.
5. Wilens TE, Biederman J, Spencer T. Clonidine for sleep disturbances associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 424–426.
6. Biedermann J, Munir K, Knež D et al. A family study of patients with attention deficit disorder and normal controls. *J Psychiatr Res* 1986; 20: 263–284.
7. Safer DJA. Familial factor in minimal brain dysfunction. *Behav Genet* 1973; 3: 175–186.
8. Stevenson J. Evidence for a genetic etiology in hyperactivity in children. *Behav Genet* 1992; 22: 337–344.
9. Hechtman L. Genetic and neurobiological aspects of attention deficit hyperactivity disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci* 1994; 19: 193–201.
10. Edelbrock C, Rende R, Plomin R, Thompson LA. A twin study of competence and problem behaviour in childhood and early adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 1995; 36: 775–785.
11. Spencer T, Biederman J, Wilens T et al. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 409–432.
12. Shaywitz BA, Cohen DJ, Bowers MB. CSF monoamine metabolites in children with minimal brain dysfunction: evidence for alteration of brain dopamine. *J Pediatr* 1977; 90: 67–71.
13. Castellanos FX, Giedd JN, Eckburg P et al. Quantitative morphology of the caudate nucleus in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1791–1796.
14. Ernst M. Presynaptic dopaminergic activity in adults and children with ADHD by PET and (fluorine-18) fluorodopa. Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *IBC*, Boston, 1997.
15. Maldonado R, Saiard A, Valeverde O et al. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature* 1997; 388: 586–589.
16. Volkow ND, Ding U, Fowler JS et al. Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in human brain. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 456–463.
17. Comings DE. Genetics of ADHD. *IBC's International Conference on Dopaminergic Disorders Novel Approaches for Drug Discovery and Development*, Boston, 1997.
18. Šerý O, Theiner P, Hladilová R et al. Geny pro Il-6 a DRD2 souvisejí s hyperkinetickou poruchou. *Česká a slovenská psychiatrie* 2003; 99: 404–409.
19. Šerý O, Drtílková I, Theiner P et al. Polymorphism of DRD2 gene and ADHD. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27: 236–240.
20. Kopečková M, Paclt I, Petrásek J et al. Some ADHD polymorphisms (in genes DAT1, DRD2, DRD3, DBH, 5-HTT) in case-control study of 100 subjects 6–10 age. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 246–251.
21. Paclt I, Drtílková I, Kopečková M et al. The association between TaqI A polymorphism of ANKK1 (DRD2) gene and ADHD in the Czech boys aged between 6 and 13 years. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31: 131–136.
22. Rowe DC, Van den Oord EJ, Stever C et al. The DRD2 TaqI polymorphism and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 580–586.
23. Todd RD, Lobos EA. Mutation screening of the dopamine D2 receptor gene in attention-deficit hyperactivity disorder subtypes: preliminary report of a research strategy. *Am J Med Genet* 2002; 114: 34–41.
24. Lasky-Su J, Neale BM, Franke B et al. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 1345–1354.
25. Lasky-Su J, Anney RJL, Neale BM et al. Genome-wide association scan of the time to onset of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 1355–1358.
26. Brookes K, Xu X, Chen W et al. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 934–953.
27. Civelli O, Bunzow JR, Grandy DK et al. Molecular biology of the dopamine receptors. *Eur J Pharmacol* 1991; 207: 277–286.
28. Lichter JB, Barr CL, Kennedy JL et al. A hypervariable segment in the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 767–773.
29. Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S et al. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem* 1995; 65: 1157–1165.
30. Durston S. Imaging genetics in ADHD. *Neuroimage* 2010; 53: 832–838.
31. LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 121–124.
32. Smalley LS. Genetic influences in childhood-onset psychiatric disorders autism and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1276–1282.
33. DiMaio S, Grizenko N, Joober R. Dopamine genes and attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 27–38.
34. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet* 2006; 15: 2276–2284.
35. El-Faddagh M, Laucht M, Maras A et al. Association of dopamine D4 receptor (DRD4) gene with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in a high-risk community sample: a longitudinal study from birth to 11 years of age. *J Neural Transm (Vienna)* 2004; 111: 883–889.
36. Giros B, Jaber M, Jones SR et al. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 1996; 379: 606–612.
37. Kemper CM, O'Connor DT, Westlund KN. Immunocytochemical localization of dopamine-beta-hydroxylase in neurons of the human brain stem. *Neuroscience* 1987; 23: 981–989.
38. Viveros H, Somjen GG. Magnesium-calcium antagonism in the contraction of arterioles. *Experientia* 1968; 24: 457–459.
39. Brown GL, Ebert MH, Hunt RD, Rapoport JL. Urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and homovanillic acid response to d-amphetamine in hyperactive children. *Biol Psychiatry* 1981; 16: 779–787.
40. Yasong D, Linyan S, Xuerong L. Measurement of serum catecholamines in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Chin J Psychiatry* 1998; 31: 30–33.
41. Wigg K, Zai G, Schachar R et al. Attention deficit hyperactivity disorder and the gene for dopamine beta-hydroxylase. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1046–1048.
42. Hawi Z, Lowe N, Kirley A et al. Linkage disequilibrium mapping at DAT 1, DRD 5 and DBH narrows the search for ADHD susceptibility alleles at these loci. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 299–308.
43. Pastura G, Mattos P, Gasparetto EL, Araújo AP. Advanced techniques in magnetic resonance imaging of the brain in children with ADHD. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69: 242–252.
44. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 1361–1369.
45. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: The search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 617–628.
46. Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125: 114–126.
47. Czerniak SM, Sikoglu EM, King JA et al. Areas of the brain modulated by single-dose methylphenidate treatment in youth with ADHD during task-based fMRI: a systematic review. *Harv Rev Psychiatry* 2013; 21: 151–162.
48. Giedd JN, Snell JW, Lange N et al. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4–18. *Cereb Cortex* 1996; 6: 551–560.
49. Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 1154–1163.

- 50. Aron AR, Poldrack RA.** The cognitive neuroscience of response inhibition: relevance for genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1285–1292.
- 51. Bielsa A.** Conduct disorder: Treatment. Abstracts book. *16th World Congress of the IACAPAP*, Berlin, 2004: 40–41.
- 52. Mohler B.** The place of the psychotropic drugs with violent adolescents. Abstracts book. *16th World Congress of the IACAPAP*, Berlin, 2004: 147–148.
- 53. Reyes M, Buitelaar J, Augustyns I, Eerdeken M.** Risperidone prevents relapse of disruptive behavioral disorders in children and adolescents of average intelligence: a 6-month trial of risperidone versus placebo. Programme and abstracts book. *Pediatric CNS Educational Symposium*, Vídeň, 2005: 26.
- 54. Reyes-Harde M, Croonenberghs J, Augustyns I, Eerdeken M.** Risperidone in children with disruptive behavior disorders: 2 years of data. Programme and abstracts book. *Pediatric CNS Educational Symposium*, Vídeň, 2005: 24.
- 55. Turgay A.** Treatment of disruptive behaviour disorders. Programme and abstracts book. *Pediatric CNS Educational Symposium*, Vídeň, 2005: 24.
- 56. Findling RL.** The acute effectiveness and pharmacokinetics of quetiapine in conduct disorder. *AACAP/CACAP, Scientific Proceedings*, Toronto, 2005: 176.
- 57. Correll Ch.** Changes in body composition and serum lipids in children and adolescents treated with second generation antipsychotics. *16th World Congress of the IACAPAP*, Berlin, 2004.
- 58. Gabel S, Stadler J, Bjorn J et al.** Biodevelopmental aspects of conduct disorder in boys. *J Child Psychol Hum Dev* 1993; 24: 125–141.
- 59. Rappaport J, Quinn P, Lambrecht F.** Minor physical anomalies and plasma dopamine-beta-hydroxylase activity in hyperactive boys. *Am J Psychiatry* 1974, 131: 386–390.
- 60. Koudelová J, Paclt I, Mourek J, Trojan S.** Variability in dopamin-beta-hydroxylase activity in plasma of rats (the effect of age and of hypoxia in plasma of children with mental disorders). In: Van Loun CR, Kvetňanský K, McCarthy R, Axelrod J (eds.). *Stress: Neurochemical and Humoral Mechanisms. Gordon and Break Science Publishers S. A.*, New York, 1989: 967–974.
- 61. Rogeness GA, Crawford L, McNamara A.** Plasma dopamine-beta-hydroxylase and preschool behaviour in children with conduct disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 1989; 20: 149–156.
- 62. Rogeness GA, Maas JW, Javors MA et al.** Attention deficit disorder symptoms and urine catecholamines. *Psychiatry Res* 1989; 27: 241–251.
- 63. Galvin M, Ten Eyck R, Shekhar A et al.** Serum dopamine-beta-hydroxylase and maltreatment in psychiatrically hospitalized boys. *Child Abuse Negl* 1995; 19: 821–832.
- 64. Galvin M, Stilwell BM, Shekhar A et al.** Maltreatment, conscience functioning and dopamine-beta-hydroxylase in emotionally disturbed boys. *Child Abuse Negl* 1997; 21: 83–92.
- 65. Paclt I, Koudelová J.** Activity of the dopamine-beta-hydroxylase (DBH) in experiments in animals, in norms and in humans suffering with special developmental dopaminergic disorders. *IBC ADHD conference*, Boston, 1997.
- 66. Comings DE, Gade Andavolu R, Gonzales N et al.** Additive effect of three noradrenergic genes (ADRA2A, ADRA2C, DBH) on attention deficit hyperactivity disorder and learning disabilities in Tourette's syndrome subjects. *Clin Genet* 1999; 55: 160–172.
- 67. Bowden CL, Deutsch CK, Swanson JM.** Plasma dopamine-beta-hydroxylase and platelet monoamine oxidase in attention deficit disorder and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27: 171–174.
- 68. Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A et al.** Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1767–1776.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Ivo Paclt, CSc.
 Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
 Ke Karlovu 11, 128 08 Praha 2
 Tel.: 224 965 316
 e-mail: ivopaclt@seznam.cz

Shoda čistě náhodná – Josef Charvát a Ctibor Blattný

(Československý rozhlas, 21. 8. 1967)

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 279–282

prof. MUDr. Josef Charvát, DrSc. (1897–1984)

Profesor vnitřního lékařství na Univerzitě Karlově, zakladatel a přednosta 3. interní kliniky Lékařské fakulty UK (později Fakulty všeobecného lékařství, dnes 1. lékařské fakulty UK) v letech 1945–1970, zakladatel československé endokrinologie.

Jak sám uvádí ve svých pamětech, pocházel z velmi chudé rodiny, s rodiči a dvěma sourozenci se tísnili v jednopokojovém bytě bez příslušenství, elektřiny a tekoucí vody. Jeho otec, kovář s minimálním vzděláním, ale touhou po vědění, ho vždy podporoval; rozhodující však byla Charvátova píle a jistě i nadání, se kterými studoval jak obecnou školu v Bubenči, tak klasické gymnázium v Truhlářské ulici. Dával kondice, sám se naučil anglicky a francouzsky. Na vysokoškolské studium zprvu neměl ani pomyslení, jednak kvůli ekonomické situaci, jednak si ani tolik nevěřil. Místo v Hlávkových kolejích mu nakonec umožnilo odstěhovat se z domova a v roce 1916 začít studium medicíny. To bylo hned po prvním semestru ukončeno povoláním k těžkému dělostřelectvu; do října 1918 absolvoval pět velkých ofenziv na třech různých frontách.

Promoval v červnu 1923, a protože na místo na psychiatrii, které se chtěl věnovat, nebyla v Praze naděje, přihlásil se do konkurzu na II. interní kliniku prof. Pelnáře – a uspěl. Začal se věnovat tehdy zcela novému oboru – endokrinologii – a opakuje se situace z gymnaziálních let: Charvát s klinickou ani univerzitní kariérou nepočítá

a výzvou k habilitaci je překvapen. Ještě jako docent po několika zahraničních pobytech v Paříži, Londýně, Cambridge a Bělehradě si počátkem 30. let vyhlédl uvolněný primariát v Hradci Králové. Ale prof. Pelnář mu zkrátka odejít nedovolil; záhy, v roce 1933, byl Charvát jmenován mimořádným profesorem.

Na jaře 1939 se uvolnilo místo vedoucího polikliniky a Charvát ihned inicioval stavbu nové budovy na Karlově náměstí. 1. září byl ovšem zatčen, protože jako starosta Junáka se pokusil zapojit skauty do obrany vlasti a později pracoval v odbojové skupině Úvod. Následující 3 měsíce vypadají jako vystřížená z nějaké bondovky – gestapem byl považován za agenta Intelligence Service, z Pankráce převezzen do Dachau a Buchenwaldu a nakonec osvobozen – nejspíše na intervenci Alberta Göringa, (nevlastního?) bratra hitlerovského maršála (2). Zbytek války prožil relativně klidně – do roku 1942 jako přednosta polikliniky, pak jako „soukromý konzultant“.

9. května 1945 na výzvu revolučního národního výboru zabrahl s pomocí skupiny barikádníků I. německou interní kliniku a „krátkou cestou“, jak sám uvádí, ji přejmenoval na 3. interní kliniku, kterou vedl až do roku 1970. Roku 1946 byl jmenován řádným profesorem a později doktorem honoris causa Univerzity Karlovy. Na jaře 1969 se stal zvoleným, ale nikdy neúřadujícím rektorem. I po roce 1970 zůstal na klinice a až do roku 1981 zde vedl Laboratoř pro endokrinologii a metabolismus.

prof. Ing. Dr. Ctibor Blattný, DrSc. (1897–1978)

Český botanik a fytopatolog, básník a publicista.

Po ukončení studií na Vysoké škole zemědělského a lesního inženýrství v Praze odhalil původce choroby *Peronospora* na chmelu a nalezl proti němu ochranu. V roce 1924 nastoupil do Ústavu pro ochranu rostlin Státních výzkumných ústavů zemědělských v Praze a působil zde do roku 1947. V letech 1947–51 pracoval ve Výzkumném

ústavu chmelařském v Žatci a následně v oddělení fytopatologie Biologického ústavu ČSAV v Praze. Ústav experimentální botaniky ČSAV v Praze řídil v letech 1962–1968. Profesorem na Vysoké škole zemědělské v Praze se stal ve svých 70 letech, v roce 1967. Kromě odborných knih a článků psal také hudební kritiky, fejetony a básně a roku 1927 napsal spolu s E. F. Burianem libreto k jeho opeře „Bubu z Montparnassu“ (1).

Redaktorka: Nazvali jsme náš třicetiminutový pořad „Shoda čistě náhodná“. Musím přiznat, že jsme měli použít spíše množného čísla – „shody“. Posuďte sami: oba vědci, kteří budou v pořadu hovořit, jsou sedmdesátníci. Akademik Josef Charvát zakončil sedmou desítku let 6. srpna a akademik Ctibor Blattný oslaví sedmdesátiny 8. září. Oba jsou lékaři – pan profesor Charvát léčí lidi a pan profesor Blattný má jako pacienty rostliny. Jeden pracuje na Karlově náměstí a druhý v ulici Ke Karlovce. A oba jsou báječní lidé v tom nejlidštějším slova smyslu. Oba jsou z nejlepších rozhlasových autorů. Oba byli tak hodní, že se tu sešli v rozhlasovém studiu a pustili se do úvah o tom, jestli by dělali zase svou vědu, kdyby se znovu narodili, o svých začátcích, o specializaci ve vědě, o snění ve vědě a také o konkurenci ve vědě... Po kratičkém dávný si přednosti začíná akademik Blattný.

Blattný: Tak tedy já, vzhledem k tomu, že jsem bělejší na hlavě než Vy – já bych chtěl říct, že jsem na mou duši pravděpodobně trefil na to, co jsem chtěl dělat. Jsem taky klinik, jenomže moje klinika byla trochu širší než (zaváhání) soudruha profesora akademika Charváta a já jsem měl tu celou kliniku zelenou – přírodu, toho nečlověka.

Zdá se mi, že jsem celý život dělal to, co jsem chtěl dělat. Poslední čas mám dojem, že už nedělám to, co jsem měl

dělat. Především že jsem neudělal to, co jsem mohl udělat. Já byl přílišným takzvaným univerzalistou – tenkrát byly takové časy, že člověk musel dělat celkem všechno. Já jsem dělal fytopatologii jako takovou, patologii rostlin, ovšem dneska jsou na to specialisti – jeden dělá mykologii, druhý jánevímco, třetí dělá virologii a čtvrtý abiotické patogeny – no tak jim trochu závidím. Oni mohou jít daleko víc do hloubky než já a já se zabývám dneska hlavně úřadováním jako ředitel velkého ústavu a prosím nezlobte se na mne nijak, ale já to musím tak říct, že na tu vlastní vědeckou práci mně chybí moc času. Mohu tomu věnovat strašně málo času. Já to jednou počítal, myslím, že to je takovejch 2, 3, maximálně 5 procent mého času – to je hrozně málo. A zdá se mi, že nejsem využitý, že nedělám to, co bych měl, poněvadž určité zkušenosti po těch letech člověk přece má, nějak mu to ještě pořád celkem slušně myslí.

Víte, ono zkušenosti a chuť do práce, to je skoro neoddělitelné. Ten hluboký zájem o věci, ten ještě mám. Já bych nějak nerad mluvil o tom, co ještě mi všechno zbývá udělat, to udělám, až teprve budu sto pět let starý. Je to hrozně, když

to mám říct, ale já jsem teprve sedmdesát. Mám několik velikých problémů před sebou, především veliký problém o virózách dlouhověkových rostlin. Dlouhověkové rostliny, to myslím třeba dřeviny, jako jsou ovocné stromy nebo duby, kde jsem našel virózy dubu. Víte, tam je inkubační doba až pět let, u některých dokonce až sedm let. Někdy mi připadá, že je tady nějaká analogie s člověkem, to je taky takový dlouhověkový organismus, také známe takové virózy, které jsou po řadu let latentní anebo je jejich inkubační doba mnohaletá. A možná, jestliže je rakovina skutečně virového původu, že by to mohla být virová choroba. Někdy si myslím, že tuto otázku musím ještě dořešit, ale poněvadž to je tak dlouhá doba, potřebuji na to řadu let. Doufám, že mi to přeci jenom dojde.

A druhá věc, která mne zajímá, jsou zase ty nejnižší rostliny – to jsou kapradiny, to jsou mechy, to jsou houby, kde se zabývám spíš načisto teoretickými záležitostmi, především kdy viry vznikly. A to je otázka teoreticky, ale nakonec i prakticky závažná. Tak nebyl jsem už sám a nejsem sám, kdo našel viry u hub, kdo našel viry u kapradin, jsou to Japonci, Američané, Angličané, kteří to dělají takřka současně se mnou. A doufám, že tato celá velká, skoro bych řekl dost revoluční nauka snad přeci jenom dospěje, ale rád bych ji dělal víc než těch 2 až 5 procent svého času.

Ale na druhé straně ta specializace, ta hluboká, naprostá specializace, kdy se člověk může věnovat něčemu od A až do Zet, ta mně velmi chyběla a chybí mi dosud. Já to musím poctivě říct, ten univerzalizmus mne trochu sváděl, ovšem bohužel pro vedoucího pracovníka nezbyvá nic jiného než být univerzalistou, víte.

Charvát: Já bych do toho taky řekl pár slov. Já jsem taky sedmdesát jako Vy, takže jsme se sešli, tak bych řekl, na stejné úrovni a taky jsem si musel nějak tu svou cestu nejdřív hledat. Tož já se přiznám, že jako chlapec jsem chtěl být strojuvůdcem, já to neměl tak jasné, že budu dělat medicínu. Ale později, když jsem na medicínu šel, tak ani pak jsem neměl před sebou úplně přímou cestu. Podívejte, já to bral z několika konců. Nejprve jsem byl rok na chirurgii, pak dva roky na interně, pak jsem šel na psychiatrii, pak jsem se zase k té interně vrátil, ale dřív jsem byl ještě na farmakologii.

Já se nějak hledal, ale nezapomeňme, kdy jsme oba začínali: vždyt po té první válce, když jsem se vrátil z fronty, medicína nebyla zdaleka tak pokročilá jako dneska. Byla vlastně založená jenom na morfologii, toho funkčního tam bylo minimálně a pojem biochemie byl skoro neznámý. Já a mnozí moji vrstevníci jsme tenkrát cítili, že to nějak není to pravé, že my věcem nerozumíme. Tehdy jsme to doslova ohmatávali ze všech stran.

A bych to zkrátím: Já naprosto nelituju toho, že jsem šel tak, jak jsem šel. Ale protože ta první řada, ta na to většinou nějak doplatí, no tak já jsem taky musel doplatit tím, že jsem dělal řadu věcí současně. Ale moji žáci dneska, těm už jsem já udělal lepší možnost – na těch už nepožaduju, aby dělali všechno možné současně a najednou, ti už se specializují do hloubek; taky dospěli mnohem dál, než jsem mohl dospět já, a to je v pořádku, pane profesore. Kdyby ti mladší nebyli chytřejší, než jsme my, tak bychom to všechno mohli zavřít (*Blattný: Já jsem strašně rád, že znají víc než já.*), to by byl konec pokroku. Tak to je v pořádku. Čili já toho nelituju.

Já jsem se ovšem snažil a snažím se, řekněme, využít této nucené univerzality, když to tak mohu nazvat, k tomu, abych se pokusil teď na stará kolena pochopit člověka, patogenezi jeho potíží a stonání z trochu širších hledisek, než je banální příčina a následek – ono to tak v životě není, prosím,

to je vždycky velmi složitá interakce a neonemocní člověk jenom proto, že něco na něho dolehlo; někdy také proto, že se tomu brání. Tedy člověk může onemocnět z imunity a ne z infekce, že ano, například. Ta věc je mnohem složitější a já se dneska pokouším dostat se na kloub adaptacím člověka na všechno možné, počínaje infekcemi, konče sociálním prostředím. Měl bych to říct dnes už pomalu obráceně, poněvadž to sociální prostředí je dneska pomalu významnější v patogenezi nemocí u nás než to prostředí fyzikální.

No já na tu otázku celkem nebyl připraven, nemám to příliš srovnané, ale v krátkosti bych řekl: Zprv nelituju toho, co jsem si vybral. Kdybych se znova narodil, zas bych na tu medicínu šel a pravděpodobně za dnešních možností a okolností bych tu cestu měl mnohonásobně snazší, než jsem měl tenkrát, poněvadž tenkrát nebylo takových možností, jaké jsou dnes. Ale možná zase obráceně, že bych se tak moc nemusel prát s věcmi, jako tenkrát (*Blattný: Že by to nebylo tak zajímavý...*), možná, že by to nebylo tak zajímavé. Ono je české přísloví „Ať jsem bit, jen když se peru“, takže ono na tom taky něco je. Tak zkrátka dobře, já prosím jsem optimista, jakživ jsem byl optimista a jsem i dneska optimista, nelituju toho, co bylo, naopak; a myslím, že do budoucna to pro mou školu, smím-li to tak říct, má velmi příznivé vyhlídky.

Blattný: Ale tímhle bychom jistě nechtěli říct, že bychom nějak chtěli účtovat, tedy to já bych ještě nechtěl, rozhodně ne. I když se nějakým způsobem změním, já nevím, třeba půjdu do důchodu nebo co, tak bych ještě pořád rád pracoval – a budu pracovat, a velmi tvrdě. A zdá se mi, že potom se možná uvolním z některých věcí a potom že mi to třeba půjde trochu lépe. Víte, ono to, že jsem pracoval na té velmi široké bázi a potom pomalinku se specializoval – já jsem se na mou duši vlastně stal tím virologem, takovým čistým virologem, ve svých padesáti letech, dříve ne. X let jsem dělal přitom fytopatologickou mykologii a já nevím co všechno, a hlavně zákony, patřilo to k tomu taky, všechna nařízení – a to mi nikterak nevadilo, poněvadž jsem dělal tu živou praxi. A já se tím trošku chlubím, že jsem taky trošku vyšel z mnoha let aplikované patologie, čili z ochrany rostlin, a potom teprve přišel k té základní vědě. Dneska se to dělá opačně – já nevím, jestli je to zcela správné.

Charvát: Já myslím, že Vám mohu dát analogii z medicíny, aspoň z vnitřního lékařství. Já jsem přece mezi těma dvěma válkami vlastně žádnou gáži nepobíral, to se tenkrát takhle nedělalo, byl jsem profesorem, ale nehonoraným. Pracoval jsem celé dopoledne na klinice a v laboratořích a potom odpoledne byla soukromá praxe, tak jsem si vydělal, co jsem potřeboval – ale nejedná se o tu finanční otázku. Já jsem v té soukromé praxi musel osobně přebírat zodpovědnost za lidi, za pacienty – to, co dnešní lékaři neznají nebo skoro neznají, poněvadž vždycky tu odpovědnost přebírá ústav nebo nějaká instituce. Já musel velmi často rozhodovat sám, v krátké době, bez poradců a bez velkejch pomůcek, zejména v noci, když šlo o náhlé příhody a tak. Tohle mne automaticky přivedlo k mnoha, řekněme, výhodám, které mám dosud, i když už tu praxi dávno nedělám, které já mám dosud proti těm mladším (*Blattný: Cítíte se osobně zodpovědný...*) – no a snad i tomu někdy lépe rozumím. Neříkám prosím vás, že bych bůhvíjak vynikal, ale toto je jeden z momentů toho univerzalizmu, o kterém jste mluvil, který taky k něčemu je.

Já jsem žádné moc veliké věci nevymyslel, abych bůhvíjaké objevy provedl, že ano, to ti mladí vymyslí objevy. Ale když pak nakonec půjde o to, že někdo stůně a je potřeba

rozhodnout, no tak to já myslím, že mám před nimi výhodu, že to není jenom těmi léty, ale že to je tímto univerzalizmem. My ho totiž dneska potřebujeme pro výuku na vysoké škole. Výzkum a výuka jsou dvě věci. Jako učitele-internisty potřebuju lidi se značně širokou zkušeností; pro výzkum to může být člověk, který čím dál více ví víc o méně věcech, jestli jsem to dobře řekl.

Blattný: Správně. Stále víc a více specializován.

Charvát: Jo, ale řekl bych: stále víc ví, ale o menším počtu věcí, třeba už jen o jedné věci, víc a víc. To je pro ten hluboký výzkum naprosto nutné – čili my musíme pravděpodobně obě ty větve nějak podporovat a potřebovat vedle sebe. Já jsem se taky vždycky snažil, abych měl ve svém kolektivu lidí obou typů. Teprve když to mám dohromady, tak to funguje. Mimochodem mezi náma, když tu tak sedíme – když tam já nejsem, tak to funguje ještě líp, než když tam jsem. (*smích obou*)

Poněvadž to je právě to, že se mi podařilo tak šťastně dát dohromady (*Blattný: Oba tyhle směry...*) oba ty směry, ty tam musí být. To jsou ti univerzalizisté – prosím já mluvím za medicínu, ono to možná ve vašich naukách bude trochu jiné. Ale já tam mám ty univerzalizisty, kteří báječně dovedou kurýrovat. Pak tam mám některé vynikající vědce, kterým bych toho moc kurýrovat nedal. (*smích obou, Blattný: Výborně!*) Oni to taky vědí a moc se do toho nehrnou.

A teprve když se z toho udělá tenhle sumář, tak ta klinika je jako celek k něčemu dobrá. Představte si tu hrůzu, kdybych tam měl jenom výzkumníky – to bych se bál... tam pustit nemocný lidi. No tak ne, já to beru všechno s humorem, že jo, jistě to tak chápete, ale chtěl jsem říct, že je velmi nebezpečné – nebo by bylo velmi riskantní – chtít nějak plánovat jednu linii nebo tak... Jisto je, že – to se netýká jenom medicíny a netýká se jen Vašeho oboru – ve všem našem výzkumu jsme vlastně mohli začít pořádný výzkum teprve před 15 lety. Teprve v roce 1952 se zřídily první ústavy jenom pro výzkum, do té doby se to dělalo prakticky, jak se dneska říká, na koleně – tak to nejde. Víte, věda a výzkum potřebuje ohromné prostředky, a ty nebyly.

Blattný: Nebyly a jsou teprve od zřízení akademie, musíme to poctivě říct. (*Charvát: A rezortních ústavů – to bylo '52, '53.*) Ano, to byl ten veliký čin, který vlastně teprve to výzkumnictví pozvedl. Ale chtěl bych Vám říct: Myslím, že se nemýlím, ale to, co jste Vy říkal, že to platí stejně i v zahraničí, pokročilem zahraničí.

Charvát: Jo, jenomže mají delší tradici. Oni nezačínali '52, oni začínali '22, dejme tomu. Oni začínali po první válce.

Blattný: Teď Vás nějak přeruším – já si myslím, my jsme se trochu zasnili, skutečně jsme snili a někdy skutečně sním o vědě. Já jsem si tuhle uvědomoval, že člověk musí nějakým věcem ve vědě taky věřit. Představte si, to je něco strašného, když člověk řekne „věřit ve vědě“. (*Charvát: Proč?*) Ale já si myslím, že musím věřit na něco, o čem jsem bezpečně, objektivně a seriózně přesvědčen, že to je pravda ve vědeckém usilování. A to věřím i tehdy, i kdyby většina byla proti! A tak jsem se stal virologem, když 99 % lidí bylo proti. Já si myslím, že toto snění o vědě není marná věc, i vědec musí snít o nějakých ideálech, o určitých věcech, a o takových věcech, které může ohmatat, omakat takovýmto způsobem. Mám pravdu, nebo nemám pravdu?

Charvát: Pane profesore... (*Blattný: Někdy si vytýkám, že jsem fantast!*) Nejste – já jsem začal dělat endokrinologii v době, kdy se slovo hormony pomalu nesmělo ani vyslovit, to máte jedno.

Blattný: Tak jsem rád, že jsem nebyl sám... Mně to vytýkali, že jsem se někdy zasnil tímto způsobem, ale já si myslím, že to je zapotřebí.

Charvát: A to je nezbytný...

Blattný: Když jsme začali dělat prostředí, vědu – ne, dneska se tomu říká krajina, prostředí, člověk to čte o těch architektch, ale když jsme s akademikem Málkem začali brojit proti špatnému ovzduší, vodě a tak dále, tak nám také říkali, že jsme fantastové. Ale ono už to přineslo dobré výsledky. Bylo to trochu snění, trochu snění o tom, že potřebujeme taky čistý vzduch, že nemůžeme žít v poušti, v takzvané civilizaci uprostřed zničené krajiny. Já myslím, že to je taky povinností vědeckého pracovníka, trochu snít...

Charvát: Podívejte, největší snílkové, smím-li to tak nazvat, byl dejme tomu takový Niels Bohr. Když si Niels Bohr vysnil, jak vypadá atom vodíku, tak se mu smáli. Fyzikové s ním tenkrát nechtěli mluvit. Když Heisinger [*miní zřejmě Wernera Heisenberga – pozn. red.*] nebo Einstein vyhlášovali svoje principy, no tak to byli blázni takzvaní, kteří si něco vyдумali. Ta koncepce, ta idea – když tam není idea, tak to bylo jenom pouhé registrování faktů. Jestli se já nemýlím, tak už Francis Bacon před více než třemi sty lety řekl, že věda nemůže být pouhé registrování pozorovaných faktů... to by nešlo dobře.

Pane profesore, možná dostaneme nějaké výhružné dopisy. (*Blattný: Já je dostávám občas.*) Ono to vypadá totiž takhle: Že moderní člověk nemá jako hlavní znak jenom to racionální – to je krásné, vymyslet si logaritmy a já nevím co, vymyslet si diferenciální rovnice a tak dále, to intelektuální, to je úžasné. Zapomíná se někdy, že přinejmenším z 50 procent, ale já bych řekl víc, mnohem víc, že jsme tvorové emoční (*Blattný: Říkáte to krásně a já jsem Vám za to moc povděčen.*) a že lidstvo bez těch emocí by pravděpodobně přestalo být lidstvem a... Ovšem ty emoce mohou prosím být různé, můžou být dobré i špatné, ale ty emoce si nemůžeme odmyslet, ty emoce jsou pravděpodobně z 10 případů devětkrát příčinou našich skutků – a ne logická racionální úvaha. My si to možná ani vždycky neuvědomujeme – když já přejdu ulicí na druhou stranu, tak to patrně nemělo racionální důvod, ale emoční, protože na jedné straně svítí sluníčko, na druhé ne, dejme tomu, nebo něco takového.

Tak já myslím, že to snění ve vědě, že k tomu taky patří. Já jsem to nedávno napsal v jednom článku, že člověk je snílek, který si přeje srovnat si svět do nějakého systému, který by mu vyšel, aby to bylo harmonické a aby to mělo vnitřní krásu, víte. Nakonec – jakpak se objevila antihmota: Bylo to neousměrné, nebylo to hezké, něco tomu chybělo. Tak dlouho do toho fyzici rejpalí, až ty antičástice našli. Čili to je příklad snění a jaksi představy, že svět má nějakou harmonii, že je nějaká symetrie v něm a něco takového. No já nejsem fyzik, radši už kvůli těm dopisům, co asi budeme dostávat, se toho pustím.

Blattný: Nevadí, ale byla to velice krásné a moc Vám jsem za to povděčen, poněvadž já tvrdím, že bez fantazie, bez moudré fantazie není vůbec žádná věda možná. Ale nejenom myslím v těch reálných věcech, v těch objevech a takových věcech, ale dokonce i v organizaci. I v organizaci jsem pevně přesvědčen, že člověk musí fantazírovat, že si musí vysnit ty věci. Teď jsem měl znovu tu příležitost, no tak hovořím o tom konkrétně, že ve vědě je třeba soutěže, zrovna tak jako všude. Teďka máme to moderní řízení, soustavu moderního řízení, já to vidím i ve vědě, že musíme tuhle tu věc udělat. Já jsem i organizačně snílek, potřebujeme konkurenci a já



Busta prof. Josefa Charváta od akad. sochařky Zdenky Štěpánové.
Foto: Petr Sucharda

budu strašně rád, až bude našemu ústavu konkurovat nějaký ústav na vysoké škole. Ano, dobře dotovaný, výborně dotovaný lidmi, aparaturou a dá se mu taky příležitost, nebudou to jenom pedagogové a budou moci dělat také to, co vysoké školy vždycky dělaly – vědu. A budu pevně přesvědčen, že to bude ku prospěchu oběma. Čili myslím si, že i v organizaci se musí do určité míry, abych tak řekl, fantazírovat, snít, tvořit dopředu věci, které ještě nejsou. Mám pravdu, nebo nemám?

Charvát: Máte. Nejhorší nepřítel pokroku je monopol, ať je to ve vědě nebo v čemkoli jiném. My to konečně vidíme i ve službách a ve veřejném životě. Jak má někdo na něco monopol, tak to nejde. Když nejsou aspoň dva, kteří by soutěžili – souhlasím.

Blatný: Soutěž – a je třeba ji vybudovat a budeme jenom rádi, když ji uděláme. (*gong*)

přepis Petr Sucharda

Literatura

1. cs.wikipedia.org/wiki/Ctibor_Blattný
2. **Burke WH.** Thirty four. *Wolfgeist Ltd.*, London, 2009.



2.
celostátní konference
ambulantní péče
«Nové trendy»

2112017
PRAHA

Místo konání: Na Pankráci 1690/125, 140 00 Praha 4

Registrace: www.ambulance2017.cz



Nikolaj Ivanovič Pirogov: myslitel

¹Oldřich Eliška, ²Jiří Knobloch, ³Josef Stingl

¹Anatomický ústav 1. LF UK v Praze

²emeritní profesor 1. lékařské fakulty UK

³Ústav anatomie 3. LF UK v Praze

Čas. Lék. čes. 2017; 156: 283–284

Nikolaj Ivanovič Pirogov se narodil v Moskvě 25. listopadu 1810 (13. listopadu 1810 pravoslavného kalendáře), zemřel 5. prosince 1881 (23. listopadu 1881) na svém statku ve Višni (dnes Vinice na Ukrajině). První část textu (viz ČLČ 4/2017) mapovala jeho dráhu vojenského chirurga a dalšího z průkopníků oboru anatomie. Ve druhé části se zaměříme na přesah Pirogova jakožto originálního myslitele své doby.

V květnu 1881 vážně nemocný Pirogov odjel na svůj statek ve Višni, kde se snažil dopsat své dílo „Otázky života“ s podtitulem „Deník starého lékaře“ (česky 1911 s doslovem dr. J. Semeráda), na kterém začal pracovat v listopadu 1879. Zařadil do něj i své názory filozofické, medicínsko-přírodovědecké a společenské, z nichž některé sepsal již o 25 let dříve.

NÁZORY MEDICÍNSKO-PŘÍRODOVĚDECKÉ

Pirogov, který pilně a houževnatě studoval po celý život, si uvědomoval nedokonalý stav poznání své doby. Touha po poznání byla v jeho případě úzce spjatá s mimořádně činnou prací, analýzou zkušeností a syntézou získaných poznatků. Stovky anatomicky odpitvaných těl, operace na mrtvolách, vivisekce a experimenty na zvířatech vyúsťují v dokonalou, rychlou, fyziologicky prováděnou operační techniku a v řadu originálních chirurgických postupů. Zvládal až neuvěřitelné množství práce, požadoval ji po druhých a výjimku neudělal ani v případě svého milovaného učitele, chirurga v Derptu Ivana Filipoviče Meuera, kterého synovsky miloval a vážil si ho. Charakterizoval ho jako vzácnou osobnost, výborného pianistu a talentovaného lenocha (myšleno medicínsky).

Již jako student na Moskevské univerzitě kriticky hodnotil zastaralé názory a neznalost některých profesorů, často přednášejících z učebnic 70 let starých. Na Pirogova působí hlavně neznalost anatomicko-fyziologických poznatků. Tyto poklesky nepromíjí ani tehdejší hvězdám na evropském medicínském nebi. Kritizuje a hodnotí profesory německé univerzity v Berlíně, například prof. Johanna Nepomuka Rusta (narozeneho v Javorníku, kde je i pochován), anatoma, chirurga a očního lékaře, za jeho neznalosti anatomie břicha a kostí. Kritice za ignorování anatomie neušel ani Johann Friedrich Dieffenbach (1792–1847), dobrý plastický chirurg, ale špatný obecný chirurg.

Na druhé straně si vážil Konrada Martina von Langenbecka z Göttingenu pro jeho chirurgické a anatomické znalosti, Karla Ferdinanda von Gräffeho (1787–1840), virtuózního chirurga (otec známějšího oftalmologa Albrechta von Gräffe), Fridricha Schlemma (1795–1858) – jemného anatoma, se kterým spolupracoval, dále Karla Rokitského (1804–1878), výborného patologického anatoma z Vídně, původem Čecha z Hradce Králové. Pirogov měl také v úctě fyziologa a anatoma, profesora Johannese Müllera z Berlína,

který tam založil anatomicko-fyziologickou školu. Müller spojoval mikroskopická pozorování s fyziologickými a chemickými poznatky a snažil se vyložit zákony života na fyziálním podkladu.

Během pobytu v Německu ve 30. letech se Pirogov setkává s hegelovskou dialektikou, začínající pronikat i do přírodních věd. Pirogov byl hluboce přesvědčen, že hnací silou vědy je metoda. Píše: „Kdyby profesor byl němý, nechtě učí příkladem, prací, skutečnou to metodou výuky.“ Chirurg má být dorostlý, to je být znalý věci a vyoperovaný: „Chirurgus debet esse adolescens.“ Zamýšlí se nad vědomím a svědomím chirurga vůči pacientovi, nad otázkou, zda operovat, či neoperovat, respektive zda poskytnout možnost volby pacientovi s vysvětlením proč operovat. Přiznával i své omyly.

NÁZORY FILOZOFICKÉ

Pirogovovo filozofické nazírání je směsicí materialismu a idealismu. Píše, že hmota je nekonečná stejně jako prostor, čas, síla a život. Věří, že síla, která je beztvárá, přechází ve hmotu a naopak. Hmota může a nemusí mít tvar. Na tehdejší dobu jde o moderní, byť nedokonalé nazírání na dualismus energie a hmoty. Pirogovův názor na prvotnost hmoty je dnešním pohledem objektivně idealistický.

Vědomí pokládá za vlastnost nehmotné substance, životního principu. Proti Descartovu „*cogito, ergo sum*“ (myslím, tedy jsem) staví „*sentio, ergo sum*“ (cítím, tedy jsem). Podle Pirogova „já“ není produktem myšlení, nýbrž citění. Rozdělují smyslové a rozumové poznání. Polemizuje s dialektickými záklony a otázkami příčiny a účinku, nutnosti a nahodilosti. Diskutuje o náhodě, zda je to Bůh, nebo důsledek dění, jehož příčiny nám dosud nejsou známy. Přiznává, že v mládí v nahodilost nevěřil a že v ni uvěřil až ve stáří.

Rozum a fantazie jsou podle Pirogova nerozlučitelné. Bez fantazie by nám ani rozum Koperníkův a Newtonův nedal světový názor. Píše: „*Domnívám se, že mozek jest výhradním orgánem individuálního vědomí, naše myšlení závisí na mozku natolik, pokud jest orgánem slova a pocitů, nabývaných rozličnými orgány. Ale ani mozek, ani ostatní orgány nepocítují sebe samy vědomě. Vědecký pokrok činí zkušenost a pozorování přesnějšími, zdokonaluje smysly pozorujícího, pomáhá zaměřovat, jak možno nejlépe jeden smysl za druhý. Blahodárnou iluzí pro nás jest naše nezvratné přesvědčení o svobodě naší vůle, myšlenky a svědomí.*“

Na základě všech dříve uvedených úvah se Pirogov dopracovává k otázkám náboženství a víry. Rozděljuje vzdělance, univerzitní vědce a intelektuály podle náboženského přesvědčení do tří kategorií: První jsou skeptičtí ve vědě, upřímní ve víře – uvádí fyziologa v Göttingenu Rudolfa Wagnera (1805–1864) nebo fyziologa-darwinistu v Ženevě Karla Vogta (1817–1895), který se směl možnosti spojit víru s výsledky vědy a nazýval to složitým účetnictvím duše. Druhá kategorie učenců podle Pirogova přizpůsobuje své vědecké přesvědčení

náboženskému. Třetí kategorie nevěří v nic. Cituje Voltaira, který se ptal lékařů „*Našel jste někdy doktore při svém bádání nesmrtelnou duši mezi měchýřem a konečným?*“ Pirogov sám nikdy nehořoval pro náboženství jako takové. Do kostela kromě dětství chodil jen výjimečně. Odsuzoval církevní dogmatismus, doktrinářství a náboženství jako politiku církve a označil tento svůj postoj k oficiálnímu náboženství za „*zánik mého obřádného náboženství*“.

Věřil však v ideál víry a boha si transformoval do „*svrchovaného vesmírného rozumu a svrchované vůle, což jsou synonyma pro existenci nekonečného věčného principu a světové myšlenky*.“ Pirogov byl dualistou, na jedné straně uznával formy existence hmoty, na druhé popíral prvotnost hmoty a nahradil ji idejemi.

NÁZORY SPOLEČENSKÉ

Pirogov patřil k té části ruské inteligence, která byla nespokojena s bídou ruského lidu, ale nedovedla najít východisko. Věřil v zachování monarchie v čele s panovníkem, kterého považoval za hlavní symbol pořádku. Neschvaloval anarchistické hnutí a atentát na cara Alexandra II. na jaře 1881 ani myšlenky komunismu, neviděl v nich řešení. Byl nešťastný z proletarizace ruského rolníka, jeho zaoštalosti, bídy a z toho pramenících revolučních nálad; chtěl proto jeho postavení zlepšit. Za zlo považoval nevzdělanost. Publikoval články, ve kterých kritizoval nedostatečné školství pro chudé a podpořil vzdělávání žen. Kritizoval byrokracii, podvody, nedokonalou pozemkovou reformu.

Byl upřímným vlastencem, miloval ruský národ a ruskou řeč. V té době bylo samozřejmostí, že ruská inteligence uměla francouzsky nebo německy, díky tomu se jeho publikace a monografie dostaly do povědomí celého evropského kulturního světa. Měl úctu ke kultuře a vědomostem jiných národů, na druhé straně odsuzoval povýšenecký postoj pobaltských Němců k Rusům a ruské vládě, která přitom tyto Němce protežovala. Nelíbilo se mu německé, ale ani ruské nacionální vlastenectví, buršácké studentské souboje, které končily někdy i smrtí.

Pirogov bojoval proti protekci při jmenování a ustanovení docentů a profesorů. Prosazoval, aby profesori v každém dalším konkurzu na vedoucí pozice museli pro udržení profesorského místa předložit výzkumné práce. Sám zanechal 52 publikací medicínských (z toho 10 monografií) a 40 prací z oblasti školství.

PIROGOV – HUMANISTA

Pirogov cítil s nemocnými a zraněnými ve válce. Snažil se zmenšit utrpení a bolest operovaných technicky dokonalejšími a rychlémi operačními výkony – až do krymské války se operovalo bez narkózy. Proto obdivoval zručnou a rychlou operativu von Gräffeho a Langenbecka a souhlasil s Rouxem, který vyčítal anglickým chirurgům zdlouhavé operace šokující pacienty ukrutnou bolestí. K nemocným a raněným přistupoval s laskavostí a příznivě na ně působil. Soucit se u Pirogova umocňoval s věkem. Sám byl v mládí zastáncem vivisekci na zvířatech, které se prováděly bez narkózy, ve stáří tyto experimenty zavrhoval dokonce i s éterem.

RODINNÝ ŽIVOT

Pirogov se v roce 1842 oženil s Kateřinou Berezinovou, která pocházela ze šlechtické rodiny. Zemřela ve věku 24 let

při porodu druhého syna. Zdrčen hledal ženu, která by pomohla s výchovou dětí a stala se jejich náhradní matkou. Měl štěstí, tohoto úkolu se zhostila mladá baronesa Alexandra Bistromová, která se v červnu 1850 za Pirogova provdala a zajistila mu šťastný rodinný život až do jeho smrti.

POSLEDNÍ DNY

Pirogov ještě v roce 1880 operoval, ale jeho zdraví se pomalu horšilo. Třetího května 1881 Moskva oslavovala 50 let jeho lékařské činnosti. Dostává se mu nejvyšších poct a oslavuje ho prakticky celé Rusko. K této příležitosti ho car Alexandr III. pozval na Moskevskou univerzitu. Během pobytu byl Pirogov vyšetřen pro zdravotní obtíže a bylo u něj zjištěno nádorové onemocnění, nejspíše jícnu. Ke zprvu navrhované operaci nedošlo, v říjnu se objevily metastázy. Umírá 5. prosince 1881 ve večerních hodinách a byl balzamován technikou, kterou sám vyvinul.

Přál si být pochován ve svém sadu, ale to nebylo možné. Byl pohřben 24. ledna 1882 do rodinné hrobky, nad kterou byl významným architektem Syčugovem postaven kostelík pojmenovaný „Nikolaj Zázračný“. Hrob byl navštěvován řadou významných osobností. Balzamování bylo dokonale tak, že ještě v roce 1928 vypadala jeho tvář podobně jako na fotografiích. Ve 30. letech minulého století však byl hrob poničen vandaly a byl ukraden kord, dar rakouského císaře Františka Josefa. V letech 1945 a 1946 byla pod vedením profesora Sinělnikova provedena rekonstrukce těla (Sinělnikov 1956). V roce 1979 bylo tělo rebalzamováno v laboratoři mauzolea V. I. Lenina (Kulčickij 1980).

VYZNAMENÁNÍ A „DRUHÝ ŽIVOT“

Nikolaj Ivanovič Pirogov byl roku 1847 zvolen dopisujícím členem ruské akademie věd, obdržel řadu cen a jako jeden z prvních čestné členství Spolku českých lékařů, založeného v roce 1862. Za svou činnost byl vyznamenán organizací Mezinárodního červeného kříže. Car Alexandr II. ho chtěl v roce 1876 jmenovat ministrem kultury, což Pirogov odmítl.

Čtyři roky po Pirogovově smrti byla založena společnost nesoucí jeho jméno. Na jeho počest se konaly Pirogovovy sjezdy lékařů. Byl několikrát portrétován, také slavným Iljou Repinem. V roce 1947 byly postaveny jeho pomníky v Petrohradě a v Moskvě a byl natočen válečný historický film s názvem „Pirogov“, ke kterému složil hudbu Dimitrij Šostakovič. Pirogov byl zvěčněn na poštovních známkách v roce 1949 a znovu při příležitosti 150. výročí narození. Jeho jméno nese od roku 1976 asteroid číslo 2506.

Literatura uvedena v první části práce

(Čas lék čes 2017; 155(4): 214–221).

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Oldřich Eliška, DrSc.

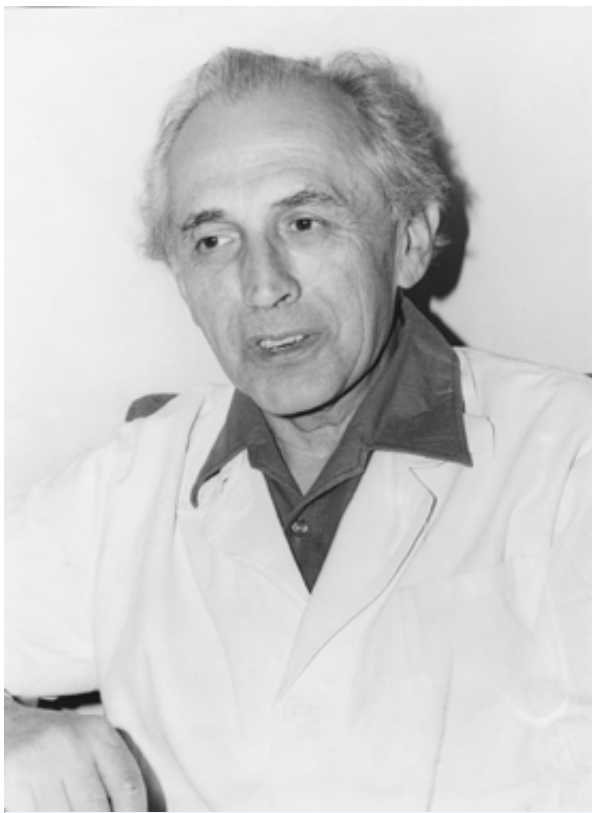
Anatomický ústav 1. LF UK

U nemocnice 3, 120 00 Praha 2

Tel.: 604 756 994

e-mail: oldrich.eliska@lf1.cuni.cz

Sto let od narození doc. MUDr. Adolfa Zeleného



doc. MUDr. Adolf Zelený (21. 9. 1917 – 3. 5. 1991), IHE Praha 1976

V tomto roce by se dožil sta let docent MUDr. Adolf Zelený, zakládající osobnost české ergonomie.

Narodil se 21. září 1917 v Litoměřicích, maturoval na gymnáziu v Praze a od roku 1936 studoval na Lékařské fakultě UK v Praze. Již za studií se věnoval fyziologii jako volontér a demonstrátor Fyziologického ústavu u prof. Viléma Laufbergera. Později pracoval pod vedením dalších významných osobností – prof. Vratislava Kruty a prof. Františka Karáaska. Během okupace působil jako laborant nebo asistent v několika nemocnicích. Od roku 1940 do 1944 byl zaměstnán ve fyziologickém oddělení Ústavu lidské práce, kde se již orientoval na fyziologii práce pod vedením doc. Eduarda Beny. U něj se naučil práci s vědeckými poznatky, experimentálním přístupům a ověřování výsledků statistickými metodami. Spolu s ním také publikoval v roce 1943 v Časopisu lékařů českých jednu z prvních prací „Optimální nácvik při střední tělesné práci“. Jeho první článek „Zotavování po tělesné práci“ vyšel o rok dříve ve Sborníku České akademie technické.

Studium medicíny dokončil po válce. Promoval v roce 1946 a pokračoval v práci na Fyziologickém ústavu UK v Praze jako asistent. Poté ve velice skromných poválečných pod-

mínkách zakládal Fyziologický ústav Lékařské fakulty UK v Plzni. Jeho přednostou pověřeným přednášením a zkoušením byl jmenován v lednu 1947. V nově zřízeném ústavu zahájil – vedle experimentálních studií – také výzkumnou činnost v oblasti fyziologie práce.

Experimentální výzkum ústavu v oboru neurofyziologie a neurofarmakologie byl zaměřen na biologicky aktivní látky v nervové tkáni, vliv farmak na reaktivitu CNS a ontogenezi vyšší nervové činnosti. Do farmakologického výzkumu spadala mimo jiné studie vlivu cytostatik na březí laboratorní myši.

Další a podstatnou oblastí vědecké činnosti ústavu bylo studium reakcí na fyzickou práci v průmyslu a lesnictví přímo v místech, kde dělníci pracovali. Ve spolupráci s Ing. Rudolfem Stolaříkem z Výzkumného ústavu lesnického na Zbraslavi se docent Zelený několik let věnoval sledování fyziologických reakcí lesních dělníků na energetický výdej při různých způsobech práce. Výzkum byl zaměřen také na fyzické zatížení, výživu, nemocnost a únavu. Závěry byly později podkladem pro zavádění nových technologických postupů a úpravu režimu práce v lesním hospodářství. Podílel se rovněž na stanovení příslušných limitů a hledání optimálních podmínek práce v průmyslové výrobě. Tehdy se zapojil do řešení celostátního úkolu „Vliv práce v horkých provozech na organismus člověka“. Sledoval hlavně otázky vodní bilance, výměny minerálních látek a oxidace alkoholu u dělníků v lisovně Škodových závodů v Plzni. Výsledky tohoto výzkumu se pak staly součástí závěrečné zprávy „Organizace práce, pitný režim a výživa v horkých provozech“.

Rozsah jeho plzeňské činnosti učitele a vědce byl široký. Za 15 let svého působení v Plzni vychoval mnoho studentů se zájmem o fyziologii i úspěšných vědců. Z této generace pocházel prof. MUDr. Vladimír Zavázal, DrSc., prof. MUDr. Jaroslav Šterzl, DrSc., a mnoho dalších. Se svými spolupracovníky v Plzni publikoval 35 původních prací, 13 učebních textů a 25 souborných referátů, příležitostných a populárně vědeckých prací. Z jeho textů se učili studenti medicíny i lékaři v přípravě k atestaci z oboru hygieny práce a nemocí z povolání.

V roce 1962 odešel z Plzně do tehdejšího Ústavu hygieny práce a chorob z povolání v Praze (ÚHPCHP), do funkce vedoucího nově zakládaného odboru fyziologie práce jako nástupce doc. MUDr. Eduarda Beny. Docent Bena patřil k zakladatelům oboru fyziologie práce v našich zemích (vynadoboval např. první laboratoř fyziologie práce). Adolf Zelený rozšiřoval odborný rozsah pracoviště v disciplínách, jako je psychologie práce, průmyslová antropometrie, hygiena práce, průmyslový design a další, což také přispělo ke vzniku oboru ergonomie. Později založil a vedl Výzkumnou skupinu ergonomie Centra hygieny práce a nemocí z povolání Institutu hygieny a epidemiologie (IHE), ve které pracovala celá plejáda známých fyziologů a ergonomů, například MUDr. Prokop Hyška, CSc., doc. MUDr. Karel Luštinec, CSc., PhDr. Oldřich Matoušek, CSc., PhDr. Aleš



Docent Zelený (sedící druhý zprava) v kolektivu spolupracovníků Ústavu fyziologie Lékařské fakulty UK v Plzni v roce 1955



Docent Zelený (vlevo) s PhDr. Oldřichem Matouškem při oponentuře měření v České televizi v roce 1975

Hladký, CSc., MUDr. Sylva Gilbertová, CSc., MUDr. Karel Podlešák, CSc., MUDr. Aleš Mikiska, CSc., a další. S nimi také publikoval další z celkového počtu více než 155 prací.

Celoživotním zaměřením doc. Zeleného bylo studium lidské práce a poznávání kvalitativních a kvantitativních nároků práce a pracovních podmínek na člověka, boj proti vnuceným polohám a tempům. Cílem bylo přizpůsobení pracovního prostředí a techniky fyziologickým, psychologickým a antropometrickým limitům člověka. Výsledky jeho úsilí se promítly také do rozvoje oboru fyziologie práce v působnosti hygienické služby. Metodicky vedl oddělení fyziologie práce krajských hygienických stanic. Pod jeho vedením byly vypracovány příslušné hygienické předpisy a normy.

V 80. letech se činnost jeho skupiny zaměřila na psychofyziologii práce, například na problematiku hygieny práce na pracovištích s obrazovkovými a zobrazovacími jednotkami. Souborné referáty v této problematice, publikované v *Pracovním lékařství*, nahrazovaly po dlouhá léta hygienickou směrnici pro tato pracoviště. Hodnotily také pracovní zatížení a změny exkrece katecholaminů u členů symfonického orchestru a operních pěvců nebo psychickou zátěž hlasatelů Českého rozhlasu.

Svoji odbornost uplatňoval i na mezinárodní úrovni. V roce 1965 byl jmenován členem československé delegace pro přípravnou konferenci Mezinárodního úřadu práce (ILO - *International Labour Organisation*) v Ženevě o maximálně přípustné hmotnosti přenášených břemen. Byl zvolen místopředsedou této konference. V následujícím roce se zúčastnil konference ILO jako člen československé vládní delegace. V letech 1968 a 1969 pracoval jako expert ILO pro obor ergonomie v centru pro výchovu řídicích kádrů v Sofii. V 70.

letech se pak podílel na zakládání mezinárodní spolupráce členských zemí Rady vzájemné hospodářské pomoci (RVHP) v oboru ergonomie. Byl spoluorganizátorem řady ergonomických konferencí v Praze a dalších státech východního bloku. Jeho pracovní skupina se podílela na řešení mezinárodního projektu I - 37 RVHP „Vědecké základy ergonomických norem a požadavků“. Byl jeho koordinátorem na národní i mezinárodní úrovni.

Rozsáhlá byla také jeho činnost na poli České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Několik funkčních období byl předsedou České společnosti pracovního lékařství ČLS JEP a desítky let byl předsedou komise fyziologie práce této společnosti. Několik let byl předsedou ergonomické komise při Ústřední sekci pro vědeckou organizaci práce. Do roku 1988 byl po dobu 6 let vedoucím redaktorem časopisu *Pracovní lékařství*. Za svou dlouholetou práci byl oceněn udělením Čestné medaile České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně za zásluhy o lékařskou vědu, čestného členství Československé společnosti pracovního lékařství ČLS JEP a také čestného členství ČLS JEP.

Jeho působení zasahovalo i mimo lékařské kruhy. Byl členem Československé vědeckotechnické společnosti (ČVTS) a několik let předsedou její ergonomické komise. I zde byl oceněn čestným uznáním za mimořádné úsilí o rozvoj komitétu pro vědecké řízení ČVTS.

Adolf Zelený zemřel po těžké postupující nemoci ve věku 73 let dne 3. května 1991. Jeho odkazu si váží nejen jeho dosud žijící spolupracovníci, ale i další pokračovatelé v oboru.

Olga Krytůfková, Helena Procházková

Prof. MUDr. Pavel Mareš, DrSc., osmdesátiletý



První polovina července je nabitá významnými dny. Kromě oslav příchodu Cyrila a Metoděje a uctění památky mistra Jana Husa to je i americký Den nezávislosti nebo státní svátek Francouzské republiky. Památným dnem Vývojové epileptologie by mohl být 13. červenec, kdy se v roce 1937 narodil mezinárodně uznávaný vědec Akademie věd ČR, profesor Univerzity Karlovy, milovník koček a neuvěřitelný hráč basketbalu.

Pavel Mareš po maturitě vystudoval Fakultu dětského lékařství Univerzity Karlovy a po promoci v roce 1961 nastoupil na neurofyziologické oddělení Ústavu výzkumu vývoje dítěte Fakulty dětského lékařství UK, kde se mimo jiné věnoval výzkumu zrakových evokovaných potenciálů u dětí. Současně pracoval jako vědecký pracovník Fyziologického ústavu ČSAV, kde byl po dva roky školencem proslulého doktora Jana Bureše (1926–2012). V roce 1970 obhájil kandidátskou a v roce 1991 doktorskou disertaci. Od roku 1968 až do roku 2001 vedl Laboratoř neuropatofyziologie (nyní Laboratoř vývojové epileptologie). V letech 1995–2003 byl ředitelem Fyziologického ústavu AV ČR.

Jeho vědecká kariéra je úctyhodná. *In extenso* (až na malé výjimky v angličtině v mezinárodních časopisech) publikoval více než 400 prací z oblastí výzkumu vývojových zvláštností epileptických fenoménů a vývojové neurofarmakologie. K průlomovým a nejvíce citovaným patří práce věnovaná výzkumu vývoje korového epileptického ohniska a přenosu aktivity mezi hemisférami (1973) a zejména pak práce popisující vypracování modelu věkově vázaného typu záchvatů (1992), který dodnes slouží jako základ modelů epileptických encefalopatií časného věku.

Z jeho pedagogické kariéry stojí za zmínku, že v rámci pregraduální výuky přednášel na ústavech fyziologie či patofyziologie všech tří pražských lékařských fakult a jako školitel dovedl k úspěšné obhajobě 28 postgraduálních studentů (z nich již 3 dosáhli titulu profesora a 8 docenta na Univerzitě Karlově).

Svou pečlivostí a houževnatostí byl ve vědecké práci vzorem i nám všem, kteří jsme sice nebyli jeho přímými žáky, ale snažili jsme se ho dohnat a pokud možno i předehnat (ale to se zatím nikomu z nás nepodařilo).

Pozoruhodný je výčet ocenění, kterých se mu zatím dostalo: nejvyšší ocenění ČSAV (1974, 1985, 1988), Cena Čs. společnosti pro EEG (1984, 1986), Čestná medaile České fyziolo-

gické společnosti (1987), *American Epilepsy Society Award as Distinguished Basic Scientist* (1989), *Ambassador for Epilepsy* (1995), *Honorary Member of the Polish League Against Epilepsy* (1996), Cena České neurologické společnosti (1997), Čestný člen České fyziologické společnosti (1997), Laufbergerova medaile ČFS (2012), Purkyňova medaile AV ČR (2014) a *European Epileptology Award* (2016). V roce 2002 byl zvolen členem České lékařské akademie.

Profesor Mareš je členem 4 odborných společností v rámci České lékařské společnosti JEP, dále členem *International Brain Research Organization* (IBRO), *American Epilepsy Society* a *International Society of Developmental Neurosciences*. Mimo jiné byl zvolen do prestižních funkcí mezinárodních vědeckých společností: *Commission on Neurobiology* ILAE (1992–2005), *European Advisory Group* ILAE (1990–1999) a EUREPA (1993–1997). Působil v redakčních radách prestižních zahraničních časopisů: *Epilepsia* (1995–1998), *Epilepsie Blatter* (1992–2009), *Epilepsy and Behavior* (od roku 2001), *Epileptology* (od roku 2008), *Pharmacological Reports* (od roku 2009).

Více než 30 let působí v České lize proti epilepsii, v letech 1995–1999 byl jejím prezidentem a především jeho zásluhou se v roce 1999 konal 23. mezinárodní kongres o epilepsii.

Z výše uvedeného vyplývá, že jubilant nepochybně patří k nejuznávanějším osobnostem české vědy ve světě. Současně je i vynikajícím učitelem a mimořádným vzorem pro své spolupracovníky a žáky. Proto bych mu rád za vše, co dokázal, poděkoval jménem České ligy proti epilepsii a Univerzity Karlovy, ale také osobně. Pokud se mi něco v epileptologii podařilo, je to především jeho zásluha. Za všechny, kteří si Pavla vážíme a máme ho rádi, mu do dalších let přeji, aby ho neopouštělo zdraví a skvělý smysl pro humor.

Quod bonum, felix, faustum, fortunatumque sit!

Vladimír Komárek



Prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., sedmdesátníkem



Jaromír Hradec se narodil 29. srpna 1947 v Čestíně, malé obci nedaleko od Zruče nad Sázavou. Studium všeobecného lékařství dokončil na Fakultě všeobecného lékařství (nyní 1. LF) UK v Praze v roce 1971. Po promoci pracoval nejprve jako aspirant na Ústavu biochemie FVL UK. Také jeho kandidátská disertační práce, kterou obhájil v roce 1977, byla ještě věnována biochemické problematice a nesla název

„Melanocyty stimulační hormony – klinická a laboratorní studie“.

Od roku 1976 až dosud pracuje na 3. interní klinice – klinice endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze. Postupně zde složil atestaci z interny 1. a 2. stupně, v roce 1981 se stal odborným asistentem, v roce 1987 habilitoval v oboru vnitřní lékařství, profesorem pro tento obor byl jmenován v roce 2004.

Celý profesní život Jaromíra Hradce je úzce spjatý s kardiologií, především s echokardiografií, intenzivní koronární péčí, problematikou srdečního selhání a farmakoterapií kardiiovaskulárních chorob. Spolu s prof. MUDr. Janem Petráškem, DrSc., u nás jako první publikoval v roce 1980 skriptu s názvem „Echokardiografie“ věnované této diagnostické metodě. Byl sekundářem na jedné z prvních koronárních jednotek v republice a dlouholetým vedoucím intermediárního kardiologického oddělení kliniky. V kardiologickém zaměření jej formovaly i pobyty na významných zahraničních pracovištích: v letech 1986–1987 pracoval jako *research fellow* kardiologického oddělení Georgetownské

univerzity ve Washingtonu a v kardiiovaskulární výzkumné laboratoři *Cedars-Sinai Medical Center* v Los Angeles a v roce 1992 v *Department of Cardiological Sciences St. Georges Hospital and Medical School* v Londýně.

Kardiologické aktivity logicky přivedly prof. Hradce i mezi členy České kardiologické společnosti (ČKS), kde se stal členem výboru a v letech 1999–2005 byl i předsedou ČKS. Významně se podílel na inovaci Národního kardiiovaskulárního programu, stanovách ČKS, programech výročních sjezdů v Brně i na vzniku doporučených postupů ČKS.

V této době zastával i významné funkce v Evropské kardiologické společnosti (ESC). Byl členem výboru ESC, předsedou *Fellows Committee* a členem *Guidelines Committee* ESC. Za mnohaletou práci byl vyznamenán stříbrnou medailí ESC, v roce 2015 zlatou medailí ČKS prof. Libenského a v roce 2017 Cenou za celoživotní přínos kardiologii.

Profesor Hradec je nejen skvělým kardiologem, ale i všestranným internistou. Je oblíbeným pedagogem, aktivním v pregraduální i postgraduální výchově lékařů. Je autorem tří monografií a mnoha kapitol v učebnicích a monografiích. Jeho přednášky jsou hojně navštěvované. Jsou vždy pečlivě připravené, srozumitelné, výborně podané a dokumentované a pokaždé přinášejí velké množství aktuálních informací o dané problematice. Proto je také často zvaným a oblíbeným řečníkem i předsedajícím na řadě odborných akcí. V současné době je stále aktivní jako místopředseda Asociace srdečního selhání ČKS, člen výboru Pracovní skupiny kardiiovaskulární farmakoterapie a předseda odborové rady pro kardiologii vědecké rady ČLK.

Profesor Jaromír Hradec si jistě zaslouží velké poděkování za vše, co dosud pro českou i evropskou kardiologii vykonal, a nezbývá než mu popřát do dalších let pevné zdraví, hodně štěstí a spokojenosti.

Jiří Král

Přednáškový sál Lékařského domu po rekonstrukci znovu otevřen

Dne 13. září 2017 byl po celkové rekonstrukci slavnostně otevřen přednáškový sál v suterénu Lékařského domu, sídle České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně.

Po rozsáhlé havárii vodovodního potrubí v Sokolské ulici, která loni vážně poškodila také technická podlaží Lékařského domu, muselo dojít k obnově vzduchotechnického zařízení. Tato nepříjemná událost byla tedy současně využita k celkové modernizaci přednáškového sálu a přilehlých prostor.

Kapacita sálu zůstala nezměněna, poskytuje 110 míst. Sál dostal nové akustické obklady a osvětlení svítidly LED.

Vyměnila se podlahová krytina a křesla dostala nové čalounění. Proběhly rovněž úpravy 1. suterénu, kde byly plně zrekonstruovány pánské a dámské toalety a šatna. Veškeré prostory jsou nyní pokryty Wi-Fi signálem.

Sál slouží zejména k pořádání akcí odborných společností ČLS JEP, ale v případě volné kapacity ho lze pronajmout rovněž dalším subjektům.

(čls)



Foto: archiv ČLS JEP

Slavnostní pásku přestříhl MUDr. Cyril Mucha v doprovodu ředitelky sekretariátu ČLS JEP paní Evy Ponocné.

28. kongres

ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI

JANA

EVANGELISTY

PURKYNĚ



**věnovaný 230. výročí narození
Jana Evangelisty Purkyně**

7. – 8. 12. 2017, Praha

7. 12. Senát PČR

8. 12. Lékařský dům

HLAVNÍ TÉMATA KONGRESU:

- Jan Evangelista Purkyně
- Purkyňovské tradice
- Purkyňovy objevy a dnešek
- JEP a perspektivy jednotlivých lékařských oborů

www.cls.cz