

Salzburské semináre pre lekárov – Detská endokrinológia a nefrológia 2020

MUDr. Dagmar Urbanová, PhD., MUDr. Katarína Krivošíková

Detská klinika LF UK a NÚDCH v Bratislave

Pediatr. prax, 2020;21(6):269-271



OPEN MEDICAL INSTITUTE
Medical Education without Borders

American Austrian Foundation – Open Medical Institute (AAF-OMI) už 27 rokov organizuje týždenné Salzburské semináre pre lekárov v jednotlivých špecializáciách vrátane pediatrických odborov. Predpokladom účasti je dobrá znalosť anglického jazyka, publikačná aktivita a vek do 45 rokov. Cieľom odborných seminárov je sumarizácia známych a prezentácia najnovších poznatkov v danej oblasti medicíny. Ročne sa uskutoční viac ako 35 odborných podujatí. Slovenskú koordináciu zabezpečuje občianske združenie Otvorený klub lekárskej spoločnosti (Open Medical Club Slovakia).

V dňoch 13. – 19. septembra 2020 sa uskutočnili semináre Detskej endokrinológie a nefrológie. Prebiehali v spolupráci s Detskou nemocnicou vo Philadelphii v USA (Children's Hospital of Philadelphia) a Univerzitnou nemocnicou v Grazi v Rakúsku (Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Gratz). V období pretrvávajúcej pandémie ochorenia COVID-19 sa semináre niesli v znamení prísnych protiinfekčných opatrení. Pred nástupom na školenie bol každý účastník povinný preukázať sa negatívnym COVID-19 testom. Zúčastnení si nepodávali ruky, dodržiavali odstupy, samozrejmosťou bolo používanie tvárovej masky a dezinfekcia rúk. Počet účastníkov bol preto nižší ako pri predchádzajúcich kurzoch. Zo Slovenska sa zúčastnili 3 lekárky. Výuka prebiehala kombinovanou formou – kontaktnou aj dištančnou.

V úvode školiaceho pobytu účastníci absolvujú vstupný test, ktorý preveruje ich aktuálne poznatky z daných oblastí pediatrie. Otázky sú na vysokej úrovni vzdelanosti a odpovede nebývajú jednoduché. V nadchádzajúcich prednáškach sú však jednotlivé témy podrobne vysvetlené. Výstupný test je identický

Obrázok 1. Spoločná fotografia účastníkov podujatia s dodržaním rozostupov



ako na začiatku a je vlastne overením progresu účastníkov. Prednáškové bloky boli prierezom nosných tém v oblasti detskej nefrológie a endokrinológie.

Detská nefrológia

Problematiku obličkových ochorení prezentovali Dr. Christoph J. Mache a Dr. Birgit Acham-Roschitz, obidvaja z Oddelenia detskej nefrológie Univerzitnej nemocnice v Gratz, a Dr. Ulf H. Beier z Detskej nemocnice vo Philadelphii. Najdôležitejšími oblasťami záujmu a výskumu Dr. Mache sú genetické ochorenia, urolitiáza, hemolyticko-uremický syndróm a ďalšie. Dr. Acham-Roschitz venovala najnovšie publikácie atypickému hemolyticko-uremickému syndrómu, akútnemu poškodeniu obličiek a infekciám spôsobených Puumala vírusom (zo skupiny hantavírusy). Dr. Beier je okrem iného špecialistom v oblasti renálnych transplantácií a imunosupresívnej liečby. Imunobiológii sa venuje nielen na klinickej, ale aj na vedeckej úrovni.

Prednáška o **nefrolitiáze** poukázala na stúpajúcu incidenciu vzniku obličkových kameňov. Jej diagnostika sa opiera o viaceré zobrazovacie metódy (USG, RTG, natívne CT). Konzervatívna liečba je rezervovaná pre malé konkrémenty. Pri eliminácii väčších kameňov sa používa extrakorporálna shock-wave litotripsia (ESWL), ureterorenoskopia (URS) alebo perkutánna nefrolitotómia (PCNL).

Problematika **hemolyticko-uremického syndrómu (HUS)** bola široko diskutovaná, nakoľko patrí k najťažším a najkomplikovanejším. HUS je forma trombotickej mikroangiopatie, ktorú charakterizuje mikroangiopatická hemolytická anémia s nálezom schistocytov, trombocytopenia a vznik akútnej renálnej insuficiencie. Vzniká najčastejšie na podklade črevnej infekcie shiga-toxínom produkovaným baktériami *Escherichia coli*. Menej častý, ale závažnejší priebeh má HUS asociovaný s invazívnymi pneumokokovými infekciami alebo s vírusom chrípky typu H1N1. Ďalšími mechanizmami vedúcimi k vzniku príznakov HUS je dysregulácia alternatívnej cesty komplementu, deficit ADAMTS13 proteázy, porucha metabolizmu kobalamínu C alebo vznik na podklade koexistujúcich ochorení (nádorové, autoimunitné, posttransplantačné komplikácie a iné). HUS zahŕňa renálnu, ale aj extrarenálnu symptomatológiu, ako napríklad príznaky postihnutia kardiovaskulárneho alebo centrálného nervového systému. Nezriedka vedie k potrebe akútnej dialýzy.

V tomto kontexte bola aktuálna tematika **kontinuálnych renálnych eliminačných metód (CRRT)**. Hlavnými indikáciami ich použitia sú objemové preťaženie, oligúria až anúria, dysbalancia elektrolytov, urémia, lieková či postkontrastná nefrotoxicita a ďalšie. Výhodou pre pacienta je minimálna hemodynamická záťaž s dobrou toleranciou pri

pomalej kontinuálnej forme eliminácie. Fyzikálne sa v týchto metódach uplatňuje ultrafiltrácia, difúzia, konvekcia a adsorpcia. Názo­rne sa prebrali eliminačné modal­ity, ako pomalá kontinuálna ultrafiltrácia (SCUF), kontinuálna veno-venózná hemodialýza, kontinuálna veno-venózná hemofiltrácia a kontinuálna veno-venózná hemodiafiltrácia. Poukázali sme na možné komplikácie (strata krvi, trombóza, hypotermia, vzduchová embólia, hypotenzia a ďalšie). Dôležitou súčasťou prednášky boli aj princípy heparínovej a citrátovej antikoagulácie.

Detskí pacienti v pokročilom stupni chronickej obličkovej choroby vyžadujúci pravidelnú dialýzu majú perspektívu zlepšenia zdravotného stavu a kvality života v **transplantácii obličky**, čomu sa venovala ďalšia prezentácia. Kľúčové je včasné posttransplantačné obdobie, ale aj dlhodobý nefrologický dispenzár. K najzávažnejším komplikáciám patrí rejekcia štepu, trombóza cievneho zásobenia, oneskorený nástup funkcie štepu, akcelerácia hypertenzie, infekcia. Rejekciu podľa času nástupu rozlišujeme akútnu a chronickú, podľa mechanizmu celulórnú (sprostredkovanú T-lymfocytmí) a humorálnu na podklade aktivácie donor-špecifických protilátok. Jedinou diagnostickou metódou rejekcie je biopsia štepu. Analýzou histologických nálezo­v s použitím Banffskej klasifikácie sa stanoví najúčinnější liečebný postup. Pri celulórne­j rejekcii môže byť účinná vysokodávková kortikoterapia, pri protilátkovej rejekcii imunoglobulíny a predovšetkým plazmaferéza. Indikácia imunosupresívnej liečby vyžaduje popri teoretických poznatkoch aj množstvo klinických skúseností a patrí do rúk erudovaného detského nefrológa. V liečebných schémach sa používajú ďalej inhibitory kalcineurínu, deriváty kyseliny mykofenolovej, mTOR inhibitory a nezastupiteľné miesto patrí biologickej liečbe monoklonovými protilátkami. Obávanými infekčnými agensami v posttransplantačnom období sú CMV, EBV, ako aj BKV iniciovaná nefrotoxicita. Z dlhodobého aspektu predstavujú infekcie zvýšené riziko vzniku malígnych ochorení, napríklad B-bunkové lymfoproliferatívne ochorenia pri EBV infekcii, u žien HPV asocio­vaný karcinóm krčka maternice,

respektíve karcinómy perineo-análnej oblasti u obidvoch pohlaví. Závažný môže byť aj hepatocelulárny karcinóm, ako dôsledok infekcie HBV a HCV vírusom.

Arteriálna hypertenzia je neoddeliteľnou súčasťou detskej nefrológie a venoval sa jej ďalší ucelený blok. Hodnoty krvného tlaku sa u detí a adolescentov posudzujú vzhľadom na pohlavie, vek a výšku. Do roku 2017 americké a európske štandard­y hodnotenia tlaku krvi vychádzali z rovnakej populácie detí. V roku 2016 boli publikované tabuľky adjustované pre európsku populáciu detí (1). Rovnako Americká akadémia pedi­atrov prepracovala svoje pôvodné štandard­y (2). Keďže pri ich zostavovaní vylúčili obézne deti, nové referenčné hodnoty krvného tlaku sú nižšie. Zhodný konsenzus je v použití 24-hodinového ambulantného monitorovania tlaku krvi (tzv. ABPM – ambulatory blood pressure monitoring), ako štandardného diagnostického postupu. Umožňuje eliminovať hypertenziu bieleho pláštá, stanoví cirkadiánnu variabilitu tlaku krvi. U pacientov s hypertenziou na podklade ochorenia obličiek často pozorujeme tzv. non-dipping fenomén, čiže neprítomnosť fyziologického poklesu nočného tlaku krvi. U dojčiat a malých detí prevažuje sekundárna hypertenzia, ktorej najčastejšou príčinou sú ochorenia obličiek a obličkových ciev (renoparenchýmová hypertenzia 80 %, renovaskulárna hypertenzia 10 %). Zvyšok predstavujú ďalšie príčiny (kardiovaskulárne, endokrinné, centrálné, iatrogénne, genetické). Na monogénnovú hypertenziu treba myslieť, ak sa u detí vyskytne vysoký krvný tlak vo včasn­om veku, pozitívna rodinná anamnéza v zmysle závažných kardiovaskulárnych príhod a iónová dysbalancia (hyperkaliémia, hypokaliémia). Pripomenuli sme si geneticky podmienené formy hypertenzie spojené s nízkou plazmatickou renínovou aktivitou, posunmi v parametroch vnútorného prostredia a hyper- alebo hypokaliémiou. Patria k nim syndróm zjavného nadbytku mineralokortikoidov (hypertenzia, metabolická alkalóza, hypokaliémia na podklade mutácie pre 11-β-hydroxysteroid dehydrogenázy), Liddleho syndróm (hypertenzia, metabolická alkalóza, hypokaliémia pri mutácii sodíkových ENaC

kanálov buniek distálneho tubulu) alebo Gordonov syndróm (pseudohypoaldosteronizmus II typu s metabolickou acidózou a hyperkaliémiou). V kombinácii hypertenzie a antropometrických odchýlok (nízky vzrast, skrátená dĺžka metakarpálnych kostí) môže ísť o tzv. syndróm hypertenzie a brachydaktýlie alebo Bilginturanov syndróm. Vzniká na podklade mutácie génu PDE3A a patrí k extrémne zriedkavým. Rizikové faktory vzniku hypertenzie u detí predstavuje sedavý spôsob života, nadmerný vplyv médií a elektroniky, strava s vysokým podielom soli, obezita a ďalšie.

Alarmujúce je, že deti, ktoré trávajú pred rozličnými elektronickými zariadeniami viac ako 2 hodiny denne, do svojho 18. roku života takto „prežijú“ až 3 roky. Náležitá pozornosť bola venovaná aj protektívnym faktorom. Antihyperten­zný účinok sa pripisuje vitamínu C, omega3 masťným kyselinám, cesnaku, flavonoidom obsiahnutým napríklad v ibištekovom čaji a kvalitnej horkej čokoláde. Túto si dokonca môžeme dopriať vo väčšom množstve.

Detská endokrinológia

Vybrané témy detskej endokrinológie predniesli Dr. Vaneeta Bamba, Dr. Andrew C. Calabria a Dr. Craig A. Alter z Detskej nemocnice vo Philadelphii. Dr. Bamba sa venovala predovšetkým poruchám rastu, ochoreniam štítnej žľazy a prehľad­u genetických syndrómov s endokrinnou manifestáciou. Okrem príčin hypoglykémie v detskom veku a porúch nadobličiek sa Dr. Calabria venoval aj kostnému metabolizmu a jeho poruchám u detí. Do tejto oblasti patrí aj jedna z jeho posledných publikácií, ktorá sumarizuje skríningové postupy pri metabolických ochoreniach kostí u prenatálnych detí. Okrem samotnej detskej endokrinológie je veľkým záujmom Dr. Altera zdokonaľovanie učebných metód v medicíne, čoho dôkazom bolo aj samotné spracovanie výučbo­vých materiálov k problematike puberty, diabetes mellitus či diabetes insipidus.

Prednáška o poruchách rastu bola zameraná na komplexný diferenciálno-diagnostický postup pri určovaní samotnej príčiny rastovej retardácie. V rámci všeobecne využívaných

vyšetrovacích metód bola opakovane vyzdvihnutá potreba vedenia čo najpodrobnejších rastových grafov, ako aj dôležitosť hodnotenia kostného veku samotnými endokrinológmi. Medzi rutinné vyšetrenie disproporcionálneho rastu by nepochybne malo patriť aj hodnotenie rozpätia horných končatín a pomer horného a dolného segmentu tela podľa príslušných normogramov.

Prehľad **genetických syndrómov s endokrinnou manifestáciou** poskytol ucelené zhrnutie širokého záberu ochorení. Diagnostika niektorých sa zakladá na jednoduchom určení karyotypu, ako v prípade Turnerovho (45XO), Klinefelterovho (47XXY) alebo Downovho syndrómu (trizómia 21. chromozómu). Pri niektorých genetické testovanie vyžaduje ciele vyšetrenie mutácií konkrétneho génu, ako napríklad pri CHARGE syndróme (gén CHD7), MEN1 (gén MEN1), Sotosovom syndróme (gén NSD1) a ďalších. Pri iných syndrómoch, ako DiGeorgov, Prader-Williho či Beckwith-Wiedemannov syndróm, je potrebné použiť špecifické cytogenetické techniky (FISH, metylačné analýzy, celoexómové sekvenovanie) na určenie definitívnej diagnózy. Do pozornosti bol daný voľne dostupný register genetických testov (portál Národného centra biotechnologických informácií v USA) podľa vybraného ochorenia, ktorý zahŕňa indikáciu, metodiku a validitu samotných testov, ako aj konkrétne laboratória vo svete, ktoré realizujú tieto vyšetrenia.

Pri hodnotení **kostného metabolizmu** u detí bola v prednáške zdôraznená dôležitosť určovania nie T-, ale Z-skóre pri denzitometrickom vyšetrení (porovnanie so zdravými deťmi rovnakého veku a pohlavia vyjadrené smerodajnou odchýlkou). Napriek tomu, že osteoporóza ako jedno z významných kostných ochorení sa spája s dospelým vekom, jej počiatok môže nastať už v detstve. Osteoporóza je v detskom veku v prvom rade definovaná prítomnosťou zlomeniny stavca. V prípade, že táto zlomenina nie je prítomná, musia byť splnené obe nasledovné kritériá: prítomnosť 2 a viac zlomenín dlhej kosti do veku 10 rokov alebo 3 a viac zlomenín do veku 19 rokov a súčasne nízky obsah kostného minerálu na denzitometrickom vyšetrení (definovaný ako Z-skóre rovné alebo menej ako -2,0 SD).

Posledná endokrinologická prednáška sa venovala problematike centrálného **diabetes insipidus**. Ak sa u dieťaťa zistí centrálny diabetes insipidus, vždy sa odporúča MRI vyšetrenie mozgu a hypofýzy. Etiologicky totiž v 23 % ide o intrakraniálny tumor (najčastejšie germinóm alebo kraniofaryngeóm). Medzi typické nálezy na MRI patrí zhrubnutie stopky hypofýzy alebo absencia svetlej škvŕny v zadnom laloku hypofýzy. V prípade, že iniciálne zobrazovacie vyšetrenie neodhalí etiologickú príčinu, odporúča sa MRI mozgu ešte opakovať v 3- až 6-mesačných intervaloch pre prípad neskorého objavenia známkov tumorózneho procesu.

Záver

Všetky prednášky mali vysokú odbornú úroveň, boli doplnené ilustráciami a grafickými znázorneniami na hlbšie pochopenie problematiky, a v neposlednom rade aj klinickými skúsenosťami prezentujúcich. Podnietili bohatú diskusiu, v ktorej svoje znalosti a skúsenosti zdieľali všetci účastníci. Týmto Salzburškým seminárom nadobúdajú komplexný charakter, sú preto vysoko hodnotené a je veľkým prínosom sa ich zúčastniť.

Literatúra

1. Lurbe E. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of Hypertension*. 2016.
2. Flynn JT. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017.

MUDr. Dagmar Urbanová, PhD.
Detská klinika LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
dada.urbanova@gmail.com



MUDr. Katarína Krivošíková
Detská klinika LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
Katarina.Krivosikova@nudch.eu

