

Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism

Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego

Komitet Naukowy | *Scientific Committee*

Przewodniczący | *Chairman*

prof. **Wojciech Młynarski** (Łódź, Poland)

Członkowie | *Members*

prof. **Timothy G. Barrett** (Birmingham, United Kingdom), prof. **Artur Bossowski** (Białystok, Poland), prof. **Stuart J. Brink** (Waltham, USA), prof. **Gerbrand Jan Bruining** (Rotterdam, Netherlands), prof. **Thomas Danne** (Hannover, Germany), prof. **Péter Ferenc** (Budapest, Hungary), prof. **Piotr Fichna** (Poznań, Poland), prof. **Markolf Hanefeld** (Dresden, Germany), prof. **Jorma Ilonen** (Oulu, Finland), prof. **Mikael Knip** (Helsinki, Finland), prof. **Ciril Kržišnik** (Ljubljana, Slovenia), prof. **Andrzej Lewiński** (Łódź, Poland), prof. **Artur Mazur** (Rzeszów, Poland), prof. **Małgorzata Myśliwiec** (Gdańsk, Poland), prof. **Marek Niedziela** (Poznań, Poland), prof. **Ewa Otto-Buczkowska** (Katowice, Poland), dr. hab. **Elżbieta Petriczko** (Szczecin, Poland), prof. **Marian Rewers** (Denver, USA), prof. **Marian Rewers** (Denver, USA), prof. **Martin O. Savage** (London, United Kingdom), prof. **Jerzy Starzyk** (Kraków, Poland), dr. hab. **Agnieszka Szadkowska** (Łódź, Poland), dr. hab. **Mieczysław Szalecki** (Warszawa, Poland), prof. **Leszek Szewczyk** (Lublin, Poland), prof. **Mieczysław Walczak** (Szczecin, Poland), prof. **Leonard Wartofsky** (Washington, USA), prof. **Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz** (Poznań, Poland)

Honorowy Komitet Naukowy | *Honorary Scientific Committee*

prof. **Jerzy Bodalski** (Łódź, Poland), prof. **Hanna Działkowiak** (Kraków, Poland), prof. **Bogusław Pawlaczyk** (Poznań, Poland), prof. **Elżbieta Piontek** (Warszawa, Poland), prof. **Ewa Pronicka** (Warszawa, Poland), prof. **Maria Rybakowa** (Kraków, Poland), prof. **Barbara Rymkiewicz-Kluczyńska** (Warszawa, Poland), dr. **Alicja Symonides-Ławecka** (Warszawa, Poland), prof. **Mirosława Urban** (Białystok, Poland)

Czasopismo objęte rejestracją w Index Medicus/MEDLINE/PubMed, Excerpta Medica/EMBASE, Index Copernicus, SCOPUS, DOAJ, EBSCO, PBL
Indexed in Index Medicus/MEDLINE/PubMed, Excerpta Medica/EMBASE, Index Copernicus, SCOPUS, DOAJ, EBSCO, PBL

Wersja pierwotna (referencyjna) czasopisma to wersja drukowana. Artykuły są również dostępne online na stronie www.termedia.pl/Journal/Pediatric_Endocrinology_Diabetes_and_Metabolism-138 oraz na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej.

The original (reference) version of the journal is printed. All the materials are also available on the website www.termedia.pl/Journal/Pediatric_Endocrinology_Diabetes_and_Metabolism-138 and on the website of Polish Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology.

Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego – 40 pkt
Polish Ministry of Science and Higher Education – 40 points
Punktacja Index Copernicus – 111,36 pkt | *Index Copernicus – 111,36 points*

Za prenumeratę czasopisma przysługuje 5 punktów edukacyjnych.
Journal subscribers receive 5 educational points.

Drukowane na papierze bezchlorowym | *Printed on acid-free paper*

Wydawca | *Publisher*

TERMEDIA

Termedia Wydawnictwa Medyczne,
ul. Kleeberga 2, 61-615 Poznań,
tel./faks +48 61 822 77 81, termedia@termedia.pl

Druk | *Printing* PERFEKT GAUL I WSPÓLNICY SP. J.



Kwartalnik Polskiego Towarzystwa
Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej

Redaktor naczelne

Editors-in-Chief

dr hab. **Ewa Barg**

ebarg@dilnet.wroc.pl

prof. dr hab. **Barbara Głowińska-Olszewska**

barbara.glowinska-olszewska@umb.edu.pl

Honorowa redaktor naczelna

prof. **Renata Wąsikowa**

renata.wasik@umed.wroc.pl

Zastępcy redaktor naczelnej

Vice-editors-in-Chief

prof. **Przemysław Jarosz-Chobot**

prof. **Anna Noczyńska**

Sekretarz Redakcji

Secretary

dr **Jolanta Bieniasz**

e-mail: redakcja@pediatricendocrinology.pl

Redaktorzy tematyczni

Subject Editors

dr hab. **Maria Kalina**

endokrynologia | *endocrinology*

prof. **Ewa Otto-Buczkowska**

diabetologia | *diabetology*

prof. **Piotr Fichna**

choroby metaboliczne | *metabolic diseases*

Redaktor statystyczny

Statistical Editor

Małgorzata Misztal

Redaktorzy językowi

Language editors

Monika Ślusarska

język polski | *in Polish*

Timothy Alexander

język angielski | *in English*

Redakcja

Address of the Editorial Office

Katedra i Zakład Podstaw Nauk Medycznych

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich

50-556 Wrocław, ul. Borowska 211

tel. +48 71 784 04 78, faks +48 71 784 04 79

e-mail: redakcja@pediatricendocrinology.pl

ISSN 2081-237X, e-ISSN 2083-8441

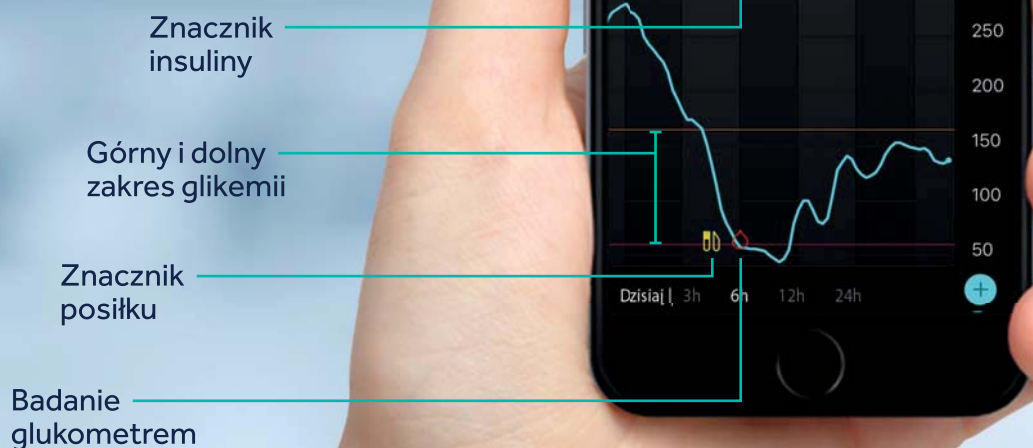
Nakład | *Number of copies* 400 egz.

Copyright © 2019 by PTEIDD

Forma graficzna i treść niniejszej publikacji stanowi utwór chroniony przepisami prawa autorskiego; jakiegokolwiek wykorzystanie bez zgody Wydawcy całości lub elementów tej formy stanowi naruszenie praw autorskich ścigane na drodze karnej i cywilnej (art. 78, 79 i n. oraz art. 115 i n. ustawy z dn. 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych), niezależnie od ochrony wynikającej z przepisów o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji. Możliwy jest przedruk streszczeń. Redakcja nie odpowiada za treść reklam.
Reprinting of abstracts is possible. Editorial Board is not responsible for the contents of advertisements.

GUARDIAN™ CONNECT

Osobisty System
Ciągłego Monitorowania Glikemii (CGM)
Guardian™ Connect.



CO TO JEST CGM?

Ciągłe Monitorowanie Glikemii (CGM) odbywa się za pomocą niewielkiego sensora założonego pod skórę, który zanurzony w płynie śródtkankowym w sposób ciągły mierzy stężenie glukozy. Badanie trwa nieprzerwanie czyli w sposób ciągły. Wyniki są przesyłane automatycznie bezpośrednio na ekran smartfona przez nadajnik podłączony do sensora.

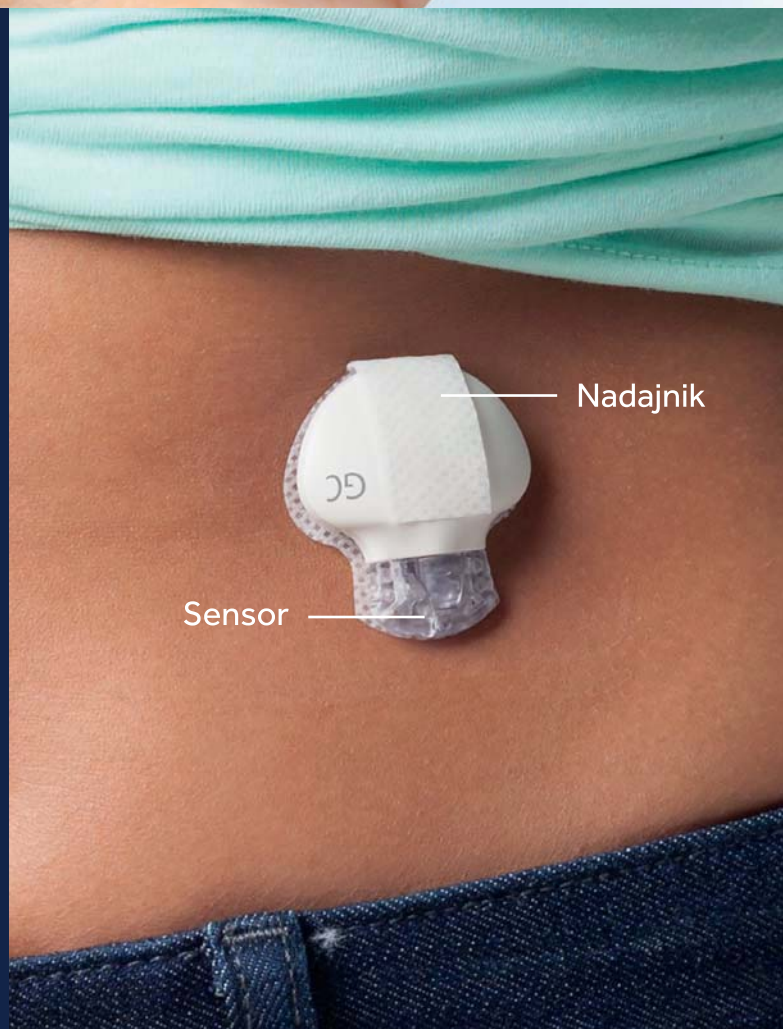
System Guardian™ Connect generuje alarmy i powiadomienia, dzięki którym dowiesz się z wyprzedzeniem, jak zmienia się stężenie glukozy. Co więcej Guardian™ Connect może poinformować Twoich bliskich o zachodzących zmianach lub stanie systemu wysyłając darmowy SMS.

Zapraszamy na stronę:
www.guardianconnect.pompy-medtronic.pl

Medtronic Poland Sp. z o.o.
ul. Polna 11
00-633 Warszawa

Całodobowa infolinia:
22 46 56 987 lub 801 080 987

©2017 Medtronic MiniMed Inc.
Wszelkie prawa zastrzeżone.
UC201707285a PO





Streszczenia wykładowców | Lecture abstracts

7

Prace ustne | Oral abstracts

29

Prace plakatowe | Posters

51

**Streszczenia
wykładowców**

Lecture
abstracts

Physiology and pathology of steroid hormone metabolism in the preterm baby

Stefan A. Wudy

Pediatric Endocrinology & Diabetology, Center of Child and Adolescent Medicine, Justus Liebig University, Giessen, Germany

Development and function of the primate fetal adrenal cortex are unique among mammalian species. Its physiological role is still not yet fully understood.

This talk will summarize the current state of knowledge on steroid hormones in the human fetus and neonate, and will focus on 1) embryology and functional anatomy of the fetal adrenal cortex, 2) biosynthesis and catabolism of steroid hormones, 3) regulation of steroid hormones, 4) steroid analytics and endocrine testing and 5) clinical studies.

Badania przesiewowe i postępowanie u noworodków urodzonych o czasie i przedwcześnie

Screening tests and treatment of term and preterm newborns

Iwona Beń-Skowronek

Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, III Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology, Medical University in Lublin, Poland

Badania przesiewowe w okresie noworodkowym mają na celu wczesną diagnostykę chorób wrodzonych zagrażających życiu lub powodujących znaczne upośledzenie rozwoju dziecka. Obecnie w krajach rozwiniętych istnieją programy badań przesiewowych noworodków obejmujące zaburzenia gruczołów wydzielania wewnętrznego, takie jak: wrodzona niedoczynność tarczycy, wrodzony przerost nadnerczy, hipoglikemie wynikające z zaburzeń metabolicznych, a także fenylketonurię, mukowiscydozę i inne schorzenia.

Celem wykładu jest przybliżenie testów przesiewowych używanych w różnych krajach dotyczących zwłaszcza wrodzonej niedoczynności tarczycy i wrodzonego przerostu nadnerczy u noworodków i wcześniaków.

Wrodzona niedoczynność tarczycy, definiowana jako funkcjonalny niedobór hormonów tarczycy, występuje średnio u 1:4000 noworodków. Hormony tarczycy odgrywają istotną rolę w dojrzewaniu ośrodkowego układu nerwowego. Wrodzona niedoczynność tarczycy bez leczenia skutkuje ciężkim niedorozwojem umysłowym i stanowi najczęstszą, możliwą do uniknięcia endokrynologiczną przyczynę nieodwracalnego upośledzenia umysłowego. Program przesiewowy wrodzonej niedoczynności tarczycy w większości krajów bazuje na oznaczeniu TSH w krwi pobranej na bibułę. W części państw diagnostyka rozpoczyna się od oznaczenia tyroksyny w teście bibułowym. Na oznaczaniu tyroksyny bazują też testy przesiewowe dla wcześniaków. Wczesne włączenie L-tyroksyny do leczenia noworodków zapobiega ciężkiemu upośledzeniu umysłowemu i zapewnia prawidłowy rozwój dzieci.

Wrodzony przerost nadnerczy (WPN) spowodowany niedoborem 21-hydroksylazy steroidowej występuje z częstością 1:16 000 do 1:20 000 urodzeń. Nieodpowiednio późno rozpoznany lub nieprawidłowo leczony WPN może spowodować śmierć w okresie noworodkowym lub we wczesnym dzieciństwie z powodu przelomu nadnerczowego z objawami wstrząsu, hiponatremii i hiperkaliemii. Chore dziewczynki z reguły mają nieprawidłowe, obojnacze narządy płciowe, ale chłopcy po urodzeniu nie prezentują nieprawidłowości. Testy przesiewowe są oparte na oznaczaniu 17-hydroksyprogesteronu w krwi pobranej na bibułę. Metoda chromatografii cieczowej pozwala na określenie profilu niektórych metabolitów steroidowych potwierdzających rozpoznanie. Wczesne włą-

Screening tests carried out in the newborn period are targeted at early diagnosis of life-threatening inborn diseases or the causes of mental impairment in children. Currently, in developed countries there are screening programs of newborns detecting endocrine disorders: congenital hypothyroidism and congenital adrenal hyperplasia as well as inborn errors of metabolism, phenylketonuria, and mucoviscidosis.

The aim of the lecture is to present the screening tests for congenital hypothyroidism and congenital adrenal hyperplasia in term and preterm newborns used in different countries.

Congenital hypothyroidism, defined as the functional deficiency of thyroid hormones present at birth, occurs in approximately 1:4,000 newborns. Thyroid hormones play an essential role in the maturation of the central nervous system. Congenital hypothyroidism results in severe neurodevelopmental impairment if untreated and, therefore, constitutes the most common preventable endocrine cause of irreversible mental retardation. Newborn screening programs in most countries seeking to identify elevated thyrotropin levels at birth are available to detect primary congenital hypothyroidism. In some countries, the screening tests are based on thyroxine detection in blood in the blotting paper test. The tests for preterm newborns are based on thyroxine determination as well. Importantly, an early onset of levothyroxine replacement therapy virtually abolishes severe intellectual impairment and ensures normal development.

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) caused by steroid 21-hydroxylase deficiency occurs in 1:16,000–1:20,000 births. If not promptly diagnosed and treated, CAH can cause death in early infancy from adrenal crisis: shock, hyponatremia, and hyperkalemia. Affected girls usually have ambiguous genitalia but boys appear normal. By identifying babies with severe, salt-wasting CAH before they develop adrenal crises, screening reduces morbidity and mortality, particularly among affected boys. Diagnosis is based on elevated levels of 17-hydroxyprogesterone, i.e. the preferred substrate for steroid 21-hydroxylase, using liquid chromatography followed by tandem mass spectrometry. The positive predictive value might be improved by second-tier screening using DNA-based methods. Early substitution with hydrocortisone

czeniu substytucyjnego leczenia hydrokortyzonem, a w razie potrzeby również fudrokortyzonem, umożliwiła przeżycie tych dzieci i ich dalszy prawidłowy rozwój w trakcie leczenia. W uzasadnionych przypadkach diagnostykę przesiewową pogłębia się, stosując badania genetyczne.

Działania profilaktyczne dążące do lepszego rozwoju dzieci od okresu noworodkowego są wciąż poszerzane i przynoszą dobre wymierne efekty.

and, if necessary, fludrocortisone allows normal life and development of these children.

Preventive activities targeted at better development of children from the newborn period are continually broadened and bring desired effects.

Jakie programy terapeutyczne możemy aktualnie zaproponować dzieciom z niedoborem wzrostu w Polsce?

What therapeutic programs we currently offer children with growth deficiency in Poland?

Mieczysław Szalecki

Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Polska
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska
Clinic of Endocrinology and Diabetology, Children’s Memorial Health Institute, Warsaw, Poland
Faculty of Medicine and Health Sciences, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

W Polsce leczenie i refundacja zaburzeń wzrostu odbywa się w ramach programów terapeutycznych Narodowego Funduszu Zdrowia wieszonych na stronie internetowej Funduszu. Programy obejmują: kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia, kryteria wyłączenia z programu, schemat dawkowania leków, sposób podawania leków, wykaz badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji pacjenta do programu oraz koniecznych do monitorowania leczenia diagnostyk. W bieżącym roku, po wielu latach, planowane jest długo oczekiwane wprowadzenie zmian w programach postulowanych przez zespół koordynacyjny do spraw leczenia hormonem wzrostu. Aktualnie mamy następujące programy:

- Leczenie niskorosłych dzieci z ciężkim pierwotnym niedoborem IGF-1,
- Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki,
- Leczenie niskorosłych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek,
- Leczenie niskorosłych dzieci z zespołem Turnera,
- Leczenie dzieci z zespołem Pradera-Williego,
- Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu z czasem trwania ciąży.

W porównaniu z innymi krajami nie są objęci leczeniem m.in. chory z zespołem Noonan i achondroplazją, nie ma możliwości kontynuowania czy rozpoczęcia leczenia po spełnienia kryteriów zakończenia.

In Poland, the treatment and the disorder takes place through the National Health Fund programmes posted on the website of the Fund. Programs include: eligibility criteria the patient to treatment, exclusion criteria of the program, regimen of drugs, administration of drugs, list of diagnostic tests performed on the patient’s eligibility to the program and needed to monitoring of treatment Diagnostics. In the current year, after many years, is planned to be the long-awaited changes in the programmes proposed by the Coordination Team for growth hormone treatment. Currently we have the following programs:

- Treatment of short children with severe primary IGF-1 deficiency,
- Treatment of short children with growth hormone deficient (GHD),
- Treatment of short children with chronic renal insufficiency,
- Treatment of children with Turner syndrome,
- Treatment of children with Prader-Willi syndrome,
- Growth hormone treatment of short children born too small compared to the duration of the pregnancy (SGA).

Compared to other countries are not included in the treatment of patients with Noonan syndrome, among others, and Achondroplasia, it is not possible to continue or start treatment after the completion criteria.

Leczenie cukrzycy typu 1 za pomocą osobistych pomp insulinowych i ciągłego monitorowania glikemii – dziś i jutro

Retreatment of type 1 diabetes with personal insulin pumps and continuous monitoring of glycaemia – today and tomorrow

Przemysław Jarosz-Chobot

Klinika Diabetologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska
Department of Children’s Diabetology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną dążenie do stałej normoglikemii jest obowiązującą rekomendacją terapii pacjentów z cukrzycą typu 1. Coraz częściej ocena złotego parametru wyrównania cukrzycy, jakim jest wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) staje się niedoskonała. Personalizacja leczenia uwzględniająca jakość życia to kolejne wyzwanie obowiązujących zaleceń. Dynamiczny i szeroki rozwój nowych

According to the current medical knowledge, the pursuit of constant normoglycemia is a key recommendation for the therapy of patients with type 1 diabetes. Increasingly, the assessment of the golden parameter of diabetes control, i.e. hemoglobin glycated (HbA_{1c}), becomes imperfect. Personalisation of treatment taking into account the quality of life is another challenge of the current recommendations. Dy-

technologii w diabetologii zarówno dotyczący technicznych urządzeń do podawania insuliny, jak i monitorowania glikemii, ich integracja, a także innowacja dotycząca nowych preparatów insuliny czy innych leków hipoglikemizujących w sposób znaczący umożliwiają bezpieczne osiągnięcie normoglikemii. Postęp ten wymusił zdefiniowanie nowych kryteriów oceny wyrównania glikemii. Przy stałym użytkowaniu ciągłego monitorowania glikemii CGM (powyżej 75% czasu) przede wszystkim analizuje się parametry: jak długo pacjent pozostaje w zakresie docelowym glikemii (> 70%) oraz wartość współczynnika zmienności glikemii (*coefficient of variability* – CV < 36%). Zakres docelowy glikemii jest określany indywidualnie, najczęściej, między 70 a 180 mg/dl. Ponadto ważnymi parametrami są zakresy czasowe dla hipoglikemii lub hiperglikemii.

Samokontrola z zastosowaniem systemów CGM istotnie wpłynęła na zmianę definicji hipoglikemii. I tak, aktualnie wartość glikemii poniżej 70 mg/dl to alert hipoglikemii, a 54 mg/dl to jawna klinicznie hipoglikemia. Dla ciężkiej hipoglikemii nie określono wartości progowej glikemii. Przy stosowaniu CGM definicja klinicznej hipoglikemii obejmuje utrzymywanie się wartości 54 mg/dl powyżej 20 minut.

EBM: duże, prospektywnie prowadzone badania epidemiologiczne jednoznacznie potwierdzają, że wieloletnia terapia cukrzycy typu 1 za pomocą osobistych pomp insulinowych w stosunku do wielokrotnych wstrzyknięć, przy tym samym wyrównaniu glikemii (HbA_{1c}) przynosi istotne zmniejszenie liczby powikłań i wydłuża życie oraz zmniejsza liczbę zgonów pacjentów.

Kolejne, różne innowacyjne rozwiązania technologiczne proponowane przez producentów, m.in. systemy hybrydowe, *cloosing-loop* czy kreowane przez samych pacjentów/ich bliskich systemy APS (*Artificial Pancreas System*) stale i szybko zbliża nas do jak najlepszego i najskuteczniejszego zaprotezowania (bezwzględniego braku wytwarzania insuliny przez komórki β trzustki) pacjenta z cukrzycą typu 1.

Nadal w centrum tej terapii musi pozostać pacjent z metaboliczną chorobą przewlekłą, z wyzwaniem efektywnej terapii i dobrej jakości życia. Jest to osoba zarządzająca cukrzycą, która wymaga stałej profesjonalnej i wyspospecjalistycznej opieki, z ciągłą edukacją diabetologiczną. To trudne wyzwanie i dzisiaj, i jutro, mimo tak ogromnego postępu technologicznego w diabetologii.

namic and extensive development of new technologies in diabetology, both technical devices for insulin administration and glycemia monitoring, their integration, as well as innovation in new insulin preparations or other hypoglycemic drugs significantly enable safe achievement of normoglycemia. This progress has forced the definition of new criteria for assessing glycemia compensation. With constant use of continuous CGM glycemic monitoring (over 75% of the time), we first of all analyze the parameters: how long the patient remains within the target glycemic range (> 70%) and the value of the coefficient of variation of glycemia (coefficient of variability – CV < 36%). The target glycemic range is determined individually, most often between 70–180 mg/dl. In addition, the time period ranges for hypoglycaemia and hyperglycaemia are important parameters.

Self-control with CGM systems significantly changed the definition of hypoglycaemia. Thus, the current glycemic value below 70 mg/dl is hypoglycemic alert and 54 mg/dl is clinically manifest hypoglycemic. For severe hypoglycaemia no glycemia threshold value was determined. When using CGM, the definition of clinical hypoglycaemia includes the maintenance of a value of 54 mg/dl above 20 minutes.

EBM: large, prospective epidemiological studies have clearly confirmed that long-term therapy of type 1 diabetes with personal insulin pumps for multiple injections, with the same glycemic control (HbA_{1c}), significantly reduces the number of complications and prolongs the life and death rate of patients.

Further, various innovative technological solutions offered by manufacturers, such as hybrid systems, *cloosing-loop*, or APS (*Artificial Pancreas System*) created by the patients themselves, are constantly and quickly approaching the best and most effective prosthesis (absolute lack of insulin production by pancreatic β cells) of patients with type 1 diabetes mellitus.

The patient with chronic, metabolic disease, with the challenge of effective therapy and good quality of life, must remain at the centre of this therapy. It is a person managing diabetes, who requires constant professional and highly specialized care, with continuous diabetes education. It is a difficult challenge today and tomorrow, despite the enormous technological progress in diabetes.

Programy profilaktyczne w otyłości i cukrzycy typu 2

Preventive programs in obesity and type 2 diabetes mellitus

Małgorzata Myśliwiec

Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska
Medical University of Gdansk, Poland

Wykorzystanie analogów GnRH w hamowaniu objawów dojrzewania – oczekiwania i efekty

Use of GnRH analogs in suppression of signs of puberty – expectations and effects

Ewa Małacka-Tendera

Klinika Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska
Department of Paediatrics and Paediatric Endocrinology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

Analogi gonadoliberyny (aGnRH) są standardowo stosowane w hamowaniu objawów dojrzewania spowodowanego przedwczesnym uaktywnieniem osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej. Ich działanie polega na supresji receptorów GnRH oraz zwiększeniu wydzielania α -podjednostki zamiast obu komponent aktywnego hormonu. Ustalenie wskazań do terapii wymaga stwierdzenia pokwitaniowych wartości

Gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa) are primarily used in the treatment of symptoms of central precocious puberty (CPP) caused by premature activation of hypothalamic-pituitary-gonadal axis. They act through the suppression of GnRH receptors and alteration of their function to produce increased amounts of free α -subunit instead of both components of active hormone. Therefore indications for treatment

gonadotropin oraz hormonów gonadalnych. Jednoznaczne rozpoznanie GnRH zależnego pokwitania u dziecka poniżej 6. roku życia nie budzi wątpliwości co do konieczności rozpoczęcia leczenia, które ma na celu nie tylko cofnięcie się objawów dojrzewania, ale i wyhamowanie wieku kostnego celem optymalizacji końcowego wzrostu pacjenta. Istnieją jednak rozbieżności co do jednoznacznie korzystnego wpływu terapii hamującej dojrzewanie u dziewczynek między 6. a 8. rokiem życia, u których nie zawsze można się spodziewać poprawy wzrostu ostatecznego. Ponieważ jest to leczenie uciążliwe dla pacjenta, rozpoczęcie go należy zawsze indywidualizować, uwzględniając czynniki rodzinne, emocjonalne oraz szybkość postępu dojrzewania. Nie ma również ścisłych kryteriów określających wskazania do zakończenia terapii.

Kontrowersyjnym zagadnieniem pozostaje stosowanie aGnRH do hamowania dojrzewania u pacjentów z niskim wzrostem leczonych re kombinowanym hormonem wzrostu (rGH). W świetle obecnych badań podawanie ich uważane jest za wyłącznie eksperymentalne. Ostatnio aGnRH znajdują również zastosowanie u pacjentów z dysforią płciową celem przedłużenia okresu życia pozwalającego na podjęcie decyzji o zmianie płci.

Słowa kluczowe: analogi gonadoliberyny, dojrzewanie.

have to be confirmed by pubertal levels of gonadotropins and gonadal hormones. In children below 6 years of age with CPP GnRH application is fully justified with expected regression of signs of puberty and progressive decrease in BA to CA ratio with an increase in predicted adult height (PAH). However the benefit of treatment in girls between 6 and 8 years. is a matter of debate as it may not improve PAH. As such a treatment is often stressful and painful for the patient, it should be individualized in the light of familiar, emotional and puberty progression aspects. There are also no strict criteria for the best age of its discontinuation.

The addition of GnRH to halt pubertal progression in short children treated with rGH remains controversial and in the light of recent clinical data is considered as experimental. Initial treatment of young transgender adolescents is nowadays becoming common to prevent undesired secondary sex characteristics and extend diagnostic phase before gender clarification.

Key words: gonadotropin-releasing hormone analogs, puberty.

Przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy – specyfika wieku dziecięcego

Chronic lymphocytic thyroiditis – specificity of the pediatric age

Małgorzata Wasniewska

Department of Human Pathology of Adulthood and Childhood, University of Messina, Italy

Przewlekłe limfocytarne autoimmunologiczne zapalenie tarczycy – zapalenie tarczycy Hashimoto (*Hashimoto's thyroiditis* – HT) jest zdecydowanie najczęstszą chorobą zapalną tarczycy wieku dziecięcego. Co więcej, HT jest najczęstszą chorobą tarczycy u dzieci i najczęstszą przyczyną wola oraz nabytej niedoczynności tarczycy u dzieci i młodzieży z obszarów z adekwatnym pokryciem jodowym na całym świecie. W ciągu ostatnich lat rozpoznawalność HT zwiększyła się znacznie ze względu na większą znajomość tej patologii wśród pediatrów, dostępność lepszych testów laboratoryjnych (autoprzeciwiactwa) i ultrasonograficznych. Zapalenie tarczycy Hashimoto dzieci zazwyczaj podejrzewa się w obecności wola, nawet przy braku objawów zaburzeń czynności tarczycy, diagnoza ta może być także ustalona przypadkowo, podczas badań lekarskich przypadkowych lub przy ocenie dzieci z innymi chorobami autoimmunologicznymi.

Chociaż HT jest znane już od ponad 100 lat, obraz kliniczny może wciąż być zaskakujący i nietypowy, szczególnie u dzieci.

Celem tego wystąpienia jest przedstawienie najnowszych poglądów na temat osobliwości obrazu klinicznego, ewolucji w czasie, a przede wszystkim długoterminowej prognozy HT wieku dzieci.

Chronic autoimmune lymphocytic thyroiditis or Hashimoto's thyroiditis (HT) is by far the most common inflammatory thyroid disorder in childhood.

Furthermore, HT is the most frequent pediatric thyroid disease and the most common cause of goiter and acquired hypothyroidism in children and adolescents from iodine-replete areas in the world. Hashimoto's thyroiditis is being increasingly detected during the last years because of the higher awareness among pediatricians, the availability of better autoantibody assays and ultrasonographic machines. Hashimoto's thyroiditis diagnosis in children is usually suspected in the presence of goiter, even in the absence of thyroid dysfunction signs and symptoms, and may also be established incidentally, during medical check-ups, or in the evaluation of children with other autoimmune diseases.

Although it is known from over a century ago, HT may still sometimes present with surprisingly different clinical entities and frequently astonishes many physicians with one of its many faces.

The aim of this lecture is to report the most recent views on peculiarity of clinical presentation, evolution over time, and above all, long-term prognosis of HT in childhood and adolescence.

Immunogenetyka chorób autoimmunizacyjnych tarczycy

Immunogenetics in thyroid autoimmune diseases

Artur Bossowski

Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska
Department of Pediatric Endocrinology, Diabetology with Cardiology Division, Medical University of Białystok, Poland

Etiologia chorób autoimmunizacyjnych tarczycy (*autoimmune thyroid diseases* – AITD), w tym choroby Gravesa-Basedowa (GB) i zapalenia tarczycy Hashimoto (HT), jest wielofazowa i obejmuje czynniki

The etiology of autoimmune thyroid diseases (AITD), including Graves' disease (GD) and Hashimoto's thyroiditis (HT) is multifactorial and involves immuno-genetic and environmental factors. Last study

immunogenetyczne i środowiskowe. Ostatnie badanie sugeruje, że ponad 3/4 predyspozycji do AITD zależy od dziedziczności. Chociaż nieznaną jest dokładna patogenezą i interakcją pomiędzy czynnikami środowiska a genami, to GB i HT mają podobne mechanizmy choroby. Oba schorzenia charakteryzują się utratą tolerancji immunologicznej, produkcją autoprzeciwciał skierowanych przeciwko antygenom w tarczycy oraz naciekiem limfocytów w tkance gruczołu tarczowego, klinicznie stanowią odrębne jednostki z nadczynnością w GB i niedoczynnością w HT.

Badania rodzin i populacyjne potwierdziły silny wpływ genetyczny w rozwoju AITD. Geny podatności odgrywają decydującą rolę w ustalaniu tolerancji obwodowej, podczas gdy inne są kluczowe dla aktywacji limfocytów T i prezentacji antygeny. Polimorfizmy w tych genach, modyfikując układ immunologiczny, w znaczący sposób przyczyniają się do predyspozycji do GD, HT i innych chorób autoimmunizacyjnych. Pojawiają się nowe badania sugerujące, że polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (*single nucleotide polymorphism* – SNP) w genach immunoregulujących mogą funkcjonalnie utrudniać prawidłowy rozwój tolerancji centralnej i obwodowej oraz zmieniać interakcje komórek T z komórkami prezentującymi antygen (*antigen-presenting cells* – APC) w synapsie immunologicznej. Geny podatności na AITD można podzielić na specyficzne względem tarczycy (*Tg*, *TSHR*) lub modulujące układ immunologiczny (*FOXP3*, *CD25*, *CD40*, *CTLA-4*, *HLA*). Przy czym geny *FOXP3* i *CD25* odgrywają decydującą rolę w ustalaniu tolerancji obwodowej, a geny *HLA*, *CD40*, *CTLA-4* i *HLA* są kluczowe dla aktywacji limfocytów T i prezentacji antygeny.

Potencjalna rola apoptotycznego genu *Fas* cząsteczki hamującej 2 (*FAIM2*), podjednostki α o wysokim powinowactwie (*CD25*) genu receptora interleukiny 2 (*IL-2RA*) oraz polimorfizmy genu cytotoksycznego antygeny komórki T (*CTLA-4*) w schorzeniach autoimmunizacyjnych tarczycy u dzieci jeszcze nie zostały do końca wyjaśnione. Apoptotyczna cząsteczka hamująca *Fas* 2 (*FAIM2*) działa jako białko antyapoptotyczne, które hamuje szlak śmierci domeny komórkowej za pośrednictwem *Fas* (*FADD*). Polimorfizm genu *FAIM2* jest związany z ołbrzymią otyłością i cukrzycą typu II oraz ze szkodliwymi fenotypami ryzyka sercowo-naczyniowego (wyższy poziom *RRr* i wyższe tętno spoczynkowe). Receptor dla interleukiny 2 (*IL2RA*) ulega konstytutywnej ekspresji na komórkach regulatorowych T (*Treg*) i bierze udział w regulacji tolerancji immunologicznej poprzez kontrolowanie aktywności *Tregs*. *TREG* hamują aktywację i ekspansję autoreaktywnych komórek T. Polimorfizm genu *IL2RA* jest uważany za czynnik ryzyka wystąpienia *DT I*, toczenia rumieniowatego układu, reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby Gravesa-Basedowa i Addisona, stwardnienia rozsianego i łysienia plackowatego. Gen *CTLA-4* należy do nadrodziny immunoglobulin i koduje białko, które przekazuje sygnał hamujący do komórek T. Receptor hamujący działa jako główny negatywny regulator odpowiedzi komórek T. Powinowactwo *CTLA4* do jego naturalnych ligandów z rodziny B7, *CD80* i *CD86* jest znacznie silniejsze niż powinowactwo ich pokrewnego stymulującego koreceptora *CD28*.

Dokładna analiza powiązanie genotypu z wystąpieniem AITD może przyczynić się do znacznej poprawy możliwości diagnostycznych i prognostycznych w tej dziedzinie.

Słowa kluczowe: immunogenetyka, komórki *Tregs*, choroba Gravesa-Basedowa, zapalenie tarczycy typu Hashimoto.

suggesting that more than three quarters of the predisposition to AITD is determined by heredity. The exact pathogenesis and causative interaction between environment and genes are unknown, GD and HT share similar immune-mediated mechanisms of disease. They both are characterized by the loss of immune tolerance and production of thyroid autoantibodies and by thyroidal lymphocytic infiltration, despite being clinically distinct entities with thyrotoxicosis in GD and hypothyroidism in HT.

Family and population studies confirm the strong genetic influence and inheritability in the development of AITD. The susceptibility genes play critical roles in the establishment of peripheral tolerance while others are pivotal for T lymphocyte activation and antigen presentation. Polymorphisms in these immune-modulating genes, in particular, significantly contribute to the predisposition for GD, HT and other autoimmune diseases. Emerging evidence suggests that single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the immunoregulatory genes may functionally hinder the proper development of central and peripheral tolerance and alter T cell interactions with antigen presenting cells (APCs) in the immunological synapse. Thus, susceptibility genes for AITD contribute directly to the breakdown in self-tolerance, which is the key mechanism underlying the development of organ-specific autoimmunity. AITD susceptibility genes can be categorized as thyroid specific (*Tg*, *TSHR*) or immune-modulating (*FOXP3*, *CD25*, *CD40*, *CTLA-4*, *HLA*), with *HLA-DR3* carrying the highest risk. For example *FOXP3* and *CD25* play critical roles in the establishment of peripheral tolerance; *CD40*, *CTLA-4*, and the *HLA* genes are pivotal for T lymphocyte activation and antigen presentation.

A potential role of the *Fas* apoptotic inhibitory molecule 2 (*FAIM2*) gene, the high affinity alpha subunit (*CD25*) of the interleukin 2 receptor (*IL-2RA*) gene, the cytotoxic T cell antigen 4 (*CTLA-4*) gene polymorphisms on autoimmune thyroid diseases (AITDs) in children has not been established equivocally yet. *Fas* apoptotic inhibitory molecule 2 (*FAIM2*) acts as an antiapoptotic protein which would inhibit *Fas*-mediated cell domain death (*FADD*) pathway. Polymorphism of the *FAIM2* gene is associated with greater obesity and diabetes type II and harmful cardiovascular risk phenotypes (higher *DBP* and higher resting heart rate). Receptor for interleukin-2 (*IL2RA*) is constitutively expressed on T regulatory cells (*Tregs*) and is involved in the regulation of immune tolerance by controlling *Tregs* activity. *TREGs* suppress the activation and expansion of autoreactive T-cells. Polymorphism of the *IL2RA* gene is regarded as a risk factor of *DT I*, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Graves' disease, Addison's disease, multiple sclerosis and alopecia areata.

CTLA-4 gene is a member of the immunoglobulin superfamily and encodes a protein which transmits an inhibitory signal to T cells. Inhibitory receptor acting as a major negative regulator of T-cell responses. The affinity of *CTLA4* for its natural B7 family ligands, *CD80* and *CD86*, is considerably stronger than the affinity of their cognate stimulatory co-receptor *CD28*.

Careful analysis the association of genotype with the occurrence of AITD may contribute to a significant improvement in diagnostic and prognostic capabilities in this area.

Key words: immunogenetics, *Tregs* cell, Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis.

Czy istnieją wskazania do przeszczepu hematopoetycznych komórek szpiku w leczeniu monogenowych postaci endokrynopatii autoimmunologicznych?

Wojciech Młynarski

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska
Medical University of Lodz, Poland

Badanie kliniczne z przeszczepem komórek hematopoetycznych komórek szpiku kostnego (HSCT) jako interwencji terapeutycznej w cukrzycy prowadzone są z różnym efektem od początku XXI wieku. Efektywność i bezpieczeństwo leczenia pacjentów z cukrzycą tą metodą jest wciąż dyskutowane. Obecnie uważa się, że odrębnym istotnym wskazaniem do HSCT są zespoły zaburzeń odporności z autoimmunologią, których przykładem może być zespół IPEX (*immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome*; mutacje genu *FOXP3*) lub IPEX-like (mutacje genów *CTLA4*, *LRBA*, *STAT1* i inne). Uszkodzenie funkcji trzustki jest wynikiem reakcji autoimmunologicznej podobnie, jak w cukrzycy typu 1 i występuje u ok. 20–90% pacjentów. Leczenie przyczynowym w tej grupie chorób jest immunosupresja z następczym alogenicznym przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku kostnego, przy czym HSCT wśród pacjentów z zespołami IPEX i IPEX-like wymaga odmiennego postępowania ze względu na konieczność zastosowania zredukowanego kondycjonowania oraz ryzyka powikłań wynikających z niedoboru insuliny oraz autoimmunologicznego uszkodzenia innych narządów.

Badania genetyczne w diagnostyce zaburzeń różnicowania płci u dzieci

Genetic diagnosis (genetic testing) in children with disorders of sex development (DSD)

Lucjusz Jakubowski

emerytowany profesor Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Polska
 professor emeritus, formerly Medical University of Lodz and Polish Mother's Memorial Hospital – Research Institute, Lodz, Poland

Podstawowym zadaniem układu rozrodczego jest zapewnienie utrzymania ciągłości gatunku. Prawidłowa budowa oraz funkcja gonad i innych elementów anatomicznych układu płciowego ma także znaczenie dla ogólnej sprawności somatycznej i psychicznej człowieka. Dla nomenklatury i podziału zaburzeń budowy oraz funkcji układu rozrodczego (*Disorders of Sex Development – DSD*) cenne jest wyodrębnienie procesu determinacji gonady (*sex determination*) oraz różnicowania pozostałych cech płciowych (*sex differentiation*).

Niezależnie od typu zaburzeń rozwoju lub funkcji poszczególnych elementów układu płciowego i czasu ich klinicznej ekspresji, jednym z podstawowych badań jest analiza składu oraz struktury chromosomów płciowych, a także całego kariotypu. W wielu przypadkach niezbędne są badania molekularne wybranych genów, zaangażowanych w determinację gonad i innych cech płciowych. W postępowaniu różnicującym kolejnym elementem diagnostyki są badania hormonalne. Pomocna może być również diagnostyka obrazowa i patomorfologiczna.

Mutacje wielu genów mogą przede wszystkim odpowiadać za brak zawiązków pierwotnych, bipotencjalnych gonad lub innych struktur narządów płciowych. Na kierunek determinacji bipotencjalnej gonady wpływa kolejny kompleks genów i ich wzajemna interakcja podczas wczesnej embriogenezy. Zależnie od aktywności hormonalnej płodowej gonady różnicują się struktury anatomiczne wewnętrznych i zewnętrznych narządów płciowych. Wymaga to aktywności kolejnej grupy genów decydujących o wrażliwości receptorowej tkanek docelowych na hormony płciowe. Rozwój ten może być zakłócony także wskutek nieprawidłowo przebiegającej steroidogenezy lub pod wpływem czynników egzogennych. Należy przy tym podkreślić, że zarówno aberracje chromosomowe, jak i zmiany genomowe analizowane na poziomie molekularnym mogą się wiązać z radykalnie różną ekspresją kliniczną, co niejednokrotnie utrudnia postępowanie różnicujące i wnioskowanie o wpływie stwierdzanych zaburzeń na stan psychofizyczny dziecka w perspektywie wieloletniej. Opieka nad niemowlęciem lub pacjentem dorosłym z DSD w wielu tego typu przypadkach wymaga współpracy wielospecjalistycznej.

The primary task of the reproductive system is to ensure the continuity of species. In humans, however, proper conformation and function of gonads and other anatomical elements of sex organs is also important for general physical and mental capability. For the sake of new nomenclature and classification system of disorders of sex development (DSD), it is vital to draw a distinction between gonadal determination (sex determination) and formation process of other sex characteristics (sex differentiation).

The first-line investigation of a possible DSD includes the analysis of the complement and structure of sex chromosomes, as well as the whole karyotype. In many cases molecular it is necessary to conduct testing of selected genes involved in determination of the gonads and other sex characteristics. Another element in differential diagnosis are hormonal tests. Radiological or other imaging techniques and pathomorphological studies can also prove helpful.

Mutations of many genes may be mainly responsible for the lack of formation of the primary, bipotential gonads or the buds of other sex organs. Another complex of genes and their interaction during early embryogenesis affects the course of differentiation of the bipotential gonad. Depending on its hormonal activity, the anatomical structures of internal and external sex organs are formed. This requires the activity of the next group of genes which determine the sensitivity of the targeted tissues to sex hormones. Development of the reproductive system can be also disturbed due to hereditary steroidogenesis defects or by external factors. It needs to be highlighted that both sex chromosomes aberrations and genomic mutations on the molecular level can be associated with a radically different clinical expression of the same abnormality, which often hinders differential diagnosis and conclusions regarding a possible impact of the observed disturbances on the psycho-somatic condition of the patient in the long-term perspective. Optimal care provided for many infants and adolescents with DSD requires attention of an experienced multidisciplinary team.

A separate issue of childhood is the genetic basis of puberty processes. They are briefly discussed with a special focus on the nosologically different cases of hypo- and hypergonadotropic hypogonadisms.

Odrębnym zagadnieniem wieku dziecięcego są genetycznie uwarunkowane zaburzenia okresu pokwitania. Omówione są one w skrócie ze szczególnym uwzględnieniem zróżnicowanej nozologicznie grupy hipogonadyzmów hiper- i hipogonadotropowych.

Współczesne metody badań cytogenetycznych i molekularnych z uwzględnieniem badań zmian liczby kopii (*copy number variation* – CNV) oraz technik sekwencjonowania następnej generacji (*next generation sequencing* – NGS) pozwalają przy użyciu odpowiednich platform i paneli wytypowanych genów, na jednoczesną diagnostykę nawet kilkuset lub tysięcy fragmentów genomu. Mimo to przyczyny wielu wad rozwojowych układu płciowego i jego zaburzeń czynnościowych pozostają niewyjaśnione.

Słowa kluczowe: disorders of sex development (DSD), determinacja gonady, różnicowanie cech płciowych, testy genetyczne w przypadkach DSD, aberracje chromosomów płciowych, CNV, NGS.

Contemporary cytogenetic and molecular research methods, taking into account the analysis of the copy number variation (CNV) and the techniques of the next generation sequencing (NGS) using several special platforms and panels of the pre-designed genes, allow simultaneous analysis of hundreds or thousands of fragments of the genome. Despite this, the causes of many birth defects of the reproductive system or its functional abnormalities remain unexplained.

Key words: disorders of sex development (DSD), sex determination, sex differentiation, genetic testing in cases of DSD, sex chromosomes aberrations, CNV, NGS.

Transition of pediatric patients with diabetes mellitus to adult diabetes care

Reinhard W. Holl¹, Silvia Mütter², Thomas Meissner³, Sabine E. Hofer⁴, Thomas Kapellen⁵

¹University of Ulm, Germany

²DRK-Kliniken Berlin, Germany

³University of Düsseldorf, Germany

⁴University of Innsbruck, Austria

⁵University of Leipzig, Germany

For many chronic disorders, the transition from pediatric to adult care is an important milestone in the life of affected patients. For type 1 diabetes, personal experience from large centers, but also guidelines from several national and international organisations published recommendations and guidelines on when and how to optimize the transition. A period of joint, parallel care, both from the pediatric and the adult diabetes team, is often recommended. However, this is only realistically possible if pediatric and adult care is provided in the same institution or at the same place. However, due to the vastly different number of pediatric and adult patients with diabetes, the number of adult treatment institutions is usually much larger than their pediatric counterparts. The focus of pediatric care is primarily prevention of acute complications, reasonable metabolic control, family interaction, and integration of children with diabetes into day-care, school and recreational activities. In contrast, the focus of adult care is much more on prevention and treatment of vascular complications. In paediatrics, the child is seen in relation to the family and caregivers, whereas in internal medicine, the self-responsible person with diabetes is informed about risks and treatment options as a basis for autonomous decisions, accepted by the health care team. The age at transition is often determined by regulatory aspects based on reimbursement. From a psychological/medical viewpoint, it can be argued that transition should occur after completion of somatic and psychologic maturation, avoiding the vulnerable phase of puberty, often in the early 20ies.

Despite many guidelines, data-based publications using quality indicators of diabetes care are quite rare. Available evidence suggests that metabolic control is poor in type-1 diabetes during "emerging adulthood", and that this period is complicated by high psychiatric comorbidity, as well as acute and chronic complications of type-1 diabetes. In Germany and Austria, the vast majority of pediatric diabetes centers (currently 283), and part of adult treatment centers (currently 202) participate in a standardized documentation initiative (see <http://www.d-p-v.eu>), to evaluate and compare objectively treatment and outcome of care. Therefore, a subset of pediatric patients can be followed into adulthood. In a recent publication by Kapellen *et al.* (Pediatric Diabetes 2018; 19: 1094), 1283 patients could be followed during transition. Results

demonstrated that metabolic control worsens and frequency of severe hypoglycaemia and DKA increased. Together with other reports, these data confirm that “emerging adulthood” is a high-risk phase in the life of a patient with diabetes, and treatment structure, especially the schedule of changing the health-care team, should respond to this challenge.

Key words: type 1 -diabetes, pediatric care, adult care, transition, metabolic control.

The evaluation and management of abnormal bleeding in adolescents or PCOS

Paula J. Adams Hillard M.

Department of Obstetrics and Gynecology
Stanford University School of Medicine
Director, Pediatric and Adolescent Gynecology Stanford Children’s Hospital

The terminology for abnormal menstrual bleeding has been confusing, and thus an international consensus dictates that plain English be used to describe abnormal uterine bleeding in terms of cycle regularity, frequency, duration, and volume. The evaluation of abnormal bleeding in adolescents is often misunderstood, as classic teaching suggests that because menstrual cycles in adolescents are anovulatory, “anything goes” in terms of regularity, frequency, duration, and volume of menstrual flow. Thus adolescents may suffer unnecessarily if they or their clinicians are not aware of what constitutes normal menstrual periods. Evidence-based parameters for normal menstrual cycles in adolescents indicate that cycle length is typically 21-45 days, bleeding ≤ 8 days, and amenorrhea defined as no periods for 90 days. The PALM-COEIN classification of abnormal bleeding in adults is modified for adolescents, as structural causes of bleeding are infrequent in teens. Ovulatory dysfunction is the most frequent general cause, and hyperandrogenic anovulation is relatively common. Eating disorders and coagulopathies must also be considered in this age group. Evaluation consists of determining a cause (with anovulation as a diagnosis of exclusion) with a careful menstrual history and selective laboratory and imaging assessment. Management of acute heavy bleeding may require transfusion and hormone therapy after initial evaluation. Ongoing therapy with combined hormonal contraceptives or a levonorgestrel IUD can be life-changing for adolescents with heavy, prolonged, or painful periods.

Leczenie chirurgiczne przetrwałej hiperinsulinemii niemowląt

Surgical treatment of persistent hyperinsulinic hypoglycemia in infant

Andrzej Igor Prokurat

Oddział Chirurgii Dziecięcej, Wojewódzki Szpital Dziecięcy w Bydgoszczy, Polska
Department of Paediatric Surgery, Regional Pediatric Hospital in Bydgoszcz, Poland

Hipoglikemia jest jednym z istotnych problemów metabolicznych medycyny pediatrycznej i neonatologii. Jedną z rzadszych przyczyn hipoglikemii u noworodków i niemowląt jest wrodzony hiperinsulinizm (*congenital hyperinsulinism* – CHI), inaczej przetrwała hipoglikemia hiperinsulinemiczna noworodków i niemowląt (*persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy* – PHHI) oraz jej postać rodzinna (*hyperinsulinemic hypoglycemia, familial* – HHF). PHHI manifestuje się zwykle od urodzenia ciężkimi stanami hipoglikemii. Jest to niejednorodna grupa zaburzeń zarówno pod względem klinicznym, histopatologicznym, jak i molekularnym i genetycznym. Genetycznie uwarunkowane postacie PHHI mogą występować sporadycznie lub rodzinie. Sposób dziedziczenia jest au-

Hypoglycemia is one of the common metabolic problems in pediatric and neonatal medicine. One of the rare causes of neonatal and infantile hypoglycemia is congenital hyperinsulinism (CHI), known also as persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (PHHI) as well as its inherited form hyperinsulinemic hypoglycemia, familial (HHF). Usual clinical manifestation of PHHI are severe episodes of hypoglycemia occurring from the birth. The entity is very heterogeneous concerning clinical, histological as well as molecular and genetic aspects. Genetic forms of PHHI may be sporadic or familial. They are inherited as an autosomal recessive or dominant trait. Morphologically focal and disseminated form are distinguished, that have different clinical course,

tosomalny recesywny lub dominujący. Morfologicznie wyróżnia się postać ogniskową i rozlaną, które są odmienne pod względem przebiegu klinicznego, leczenia i rokowania. Różnią się też sposobem dziedziczenia i rodzajem mutacji genów. Znane są mutacje genów podjednostek kanału KATP (genu *SUR 1* i *Kir6.2*), genów *GCK*, *SCHAD* i innych odpowiedzialnych za to schorzenie. Do niedawna postać rozlaną PHHI utożsamiano z nesidioblastozą, które to pojęcie wprowadził Laidlaw w 1938 r. Nazwę PHHI używaną aktualnie wprowadził Mc Quarrie w 1954 r. Pomimo upływu czasu diagnostyka i leczenie PHHI stanowi nadal istotny problem kliniczny. Niewiele jest w dostępnym piśmiennictwie polskim prac na ten temat, choć coraz więcej wiadomo dziś o etiopatogenezie, uwarunkowaniach genetycznych i patofizjologii tego schorzenia.

Z punktu widzenia leczenia operacyjnego kluczowym problemem klinicznym jest różnicowanie postaci ogniskowej PHHI od postaci rozlanej. Szereg dotychczas stosowanych metod, w tym badania biochemiczne, metaboliczne i obrazowe (USG, TK, MRI), jak również metody inwazyjne, takie jak badanie stężenia insuliny w żyłę wrotnej, wideochirurgia czy biopsja tkanki trzustki, nie mają żadnej wartości diagnostycznej lub wykazują niską czułość i specyficzność. Jedynie badania typu Pet KT z użyciem znaczników F-DOPA lub GLP1 wykazują wysoką wartość diagnostyczną w różnicowaniu obu postaci PHHI, pozwalając na wybór właściwej strategii operacyjnej.

O ile w przypadkach ogniskowych postaci PHHI zastosowanie właściwej strategii operacyjnej polegającej na resekcji ogniska prowadzi do pełnego wyleczenia, leczenie operacyjne rozlanych postaci PHHI nadal budzi istotne kontrowersje i nie jest dobrze zdefiniowane. Istotne znaczenie wspomagające leczenie zachowawcze może mieć wprowadzona w ostatnim czasie długo działająca sandostatyna (sandostatyna LAR). Nadal bowiem najistotniejszym problemem leczenia PHHI pozostaje wczesne wykrycie tego schorzenia, intensywne leczenie zaburzeń metabolicznych i niedopuszczenie do wtórnego uszkodzenia centralnego układu nerwowego.

Słowa kluczowe: hipoglikemia, przetrwala hiperinsulinemia niemowląt, leczenie chirurgiczne.

treatment and prognosis. The type of inheritance and gene mutations are also different. It has been proved that mutations in genes encoding KATP channel subunits (*SUR 1* and *Kir6.2* genes), *GCK*, *SCHAD* genes and others are responsible for this entity. Till short time ago the disseminated form of PHHI was identified with nesidioblastosis, the entity introduced by Laidlaw in 1938. Proper name PHHI, which is in use up till now was introduced by Mc Quarrie in 1954. Despite years diagnostic and treatment of PHHI still remains problematic. There is a lack of publications on PHHI in this country despite the progress in knowledge about pathogenesis, genetic implications and pathophysiology of this disease.

From the surgical point of view the fundamental clinical problem is the differentiation of focal PHHI from the disseminated form of disease. Several diagnostic methods applied in the past, including biochemical and metabolic tests, different scans (USG, CT, MRI) as well as invasive methods (blood tests for insulin level in portal vein, video surgery or pancreatic biopsy) have no or very limited diagnostic value with low sensitivity and specificity. Only F-DOPA Pet CT scan or GLP1 CT scan demonstrating a high diagnostic value in differentiating both PHHI forms allowing application of correct surgical strategy.

As far as in cases of focal PHHI application of correct medical and surgical strategy leads to the permanent cure, surgical treatment of disseminated form of PHHI is still controversial and not well defined. Important supportive value for nonsurgical treatment could have introduced recently long action sandostatin (sandostatin LAR). It is beyond dispute that the crucial problem of PHHI treatment is early detection of this entity, intensive correction of metabolic disorders and avoidance of CNF disruption.

Key words: hypoglycemia, persistent hypoinsulinemia in infants, surgical treatment.

Co nowego w chirurgii nadnerczy u dzieci

Advances in adrenal surgery in children

Paweł Nachulewicz

Katedra i Klinika Chirurgii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
Chair and Department of Pediatric Surgery, Medical University of Lublin, Poland

Zmiany zlokalizowane w nadnerczach u dzieci występują dużo rzadziej niż w populacji osób dorosłych, a co za tym idzie – doświadczenie w leczeniu operacyjnym jest znacznie mniejsze niż ośrodków chirurgii ogólnej specjalizującej się w chirurgii endokrynologicznej. Doświadczony chirurg dziecięcy w swojej praktyce klinicznej zwykle nie wykonuje tego typu zabiegów częściej niż 2–3 razy w roku, a prezentowane serie pacjentów ograniczają się zwykle do 20–30.

Wskazania do operacji nadnercza u dzieci są podobne jak w populacji dorosłej, jednak zupełnie inna jest częstość występowania zmian. Główną różnicą są zmiany o typie neuroblastoma, które występują tylko w okresie rozwojowym i są najczęstszymi wskazaniami do zabiegu chirurgicznego w tej grupie pacjentów. Zmiany dojrzejące o typie ganglioneuroma rozpoznawane są również w okresie późniejszym i mieszczą się w grupie patologii określanymi jako *incidentaloma*. Gruczolaki i raki nadnercza u dzieci występują wyjątkowo rzadko i u 80% pacjentów obserwowane są cechy wrylizacji. Innymi bardzo rzadko występującymi patologiami są zmiany o typie *pheochromocytoma*, zmiany przerzutowe, torbiele nadnercza, zespół Addisona czy wrodzony przerost nadnerczy. Istotne jest również zagadnienie, czy należy usuwać nadnercze w przypadku guzów Wilmsa, co w chwili obecnej jest intensywnie badane.

Incidence of pathology localized in adrenal gland in children is much rarer than in adult population, so experience of pediatric surgeons is generally scarce, when we compare with general surgeons. Experienced pediatric surgeon in general practice don't perform more than 2–3 operations yearly and presented surgical series of cases include no more than 20–30 patients.

Indications to adrenalectomy in children are similar as in adult population, however incidence is quite different. The main dissimilarity are neuroblastoma tumors observed only in children population. Ganglioneuroma lesions are also observed in adult population and are located in the group of incidentaloma. Incidence of adenoma and adrenal carcinoma are extremely rare in childhood and in 80% are connected with early virilization. Other rare lesions observed in childhood are pheochromocytoma, metastases, cystic lesion or Addison syndrome. Important question is also if resection of adrenal gland in Wilms tumor is necessary. This problem is widely investigated lately.

Introduction of minimally invasive technique in adrenal surgery completely changed surgical technique. New equipment let for safe and quick closure of vessels, which diminish risk of intraoperative bleeding. Ligasure or Biclap allow for safe closure arterial vessels up

Ważnym przełomem w leczeniu operacyjnym zmian umiejscowionych w nadnerczu było opracowanie technik laparoskopowych. Chirurdzy otrzymali nowe instrumentarium pozwalające na szybkie i skuteczne zaopatrzenie naczyń krwionośnych, co znacznie zmniejszyło ryzyko krwawienia śródoperacyjnego. Urządzenia takie jak Ligasure czy Biclamp, umożliwiają zamknięcie naczyń tętniczych nawet do 5 mm średnicy bez konieczności ich podkłuwania czy podwiązywania. Wskazania do laparoskopowego usunięcia nadnercza stałe się poszerzają wraz z postępem instrumentarium, doświadczeniem chirurga i oceną bezpieczeństwa pacjenta. Obecnie wskazaniami do operacji laparoskopowej są zmiany nienaciekające struktur naczyniowych dobrze odgraniczone i otorebkowane. Obecnie stosuje się dwie małoinwazyjne techniki operacyjne z dostępu wewnątrztrzewnowego i zaotrzewnowego. Większość chirurgów dziecięcych preferuje dostęp wewnątrztrzewnowy, w którym mają największe doświadczenie.

Zabieg wykonywany jest standardowo z wprowadzeniem 4 portów 5 mm, co istotnie wpływa na przebieg pooperacyjny. Pacjenci praktycznie w 2. lub 3. dobie po zabiegu wypisywani są do domu i niejednokrotnie w okresie pooperacyjnym nie wymagają podania opioidowych leków przeciwbólowych. Zabiegi w rękach doświadczanego chirurga są zabiegami bezpiecznymi, obciążonymi małą liczbą powikłań. Prawostronne usunięcie zmiany umiejscowionej w nadnerczu jest zabiegiem stosunkowo prostym technicznie, gdyż w ograniczonej przestrzeni roboczej znajduje się jasno określony punkt orientacyjny, którym jest żyła główna dolna, wzdłuż której lokalizuje się nadnercze i żyłę nadnerczową (film). Dostęp lewostronny jest znacznie trudniejszy technicznie i obciążony znacznie większą liczbą powikłań śródoperacyjnych. Nadnercze po stronie lewej umiejscowione jest bardziej przyśrodkowo od nerki niejednokrotnie styka się z ogonem trzustki, który swoją strukturą może przypominać nadnercze. Punktem orientacyjnym jest górny brzeg żyły nerkowej lewej, do której dochodzi żyła nadnerczowa, a dostęp do niej jest stosunkowo trudny technicznie. Z kolei ukrwienie tętnicze pochodzi aż z trzech źródeł, które należy zaopatrzyć przed zamknięciem odpływu żylnego (film).

Podsumowując, należy podkreślić, że zakwalifikowanie i przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego u pacjenta ze zmianą umiejscowioną w nadnerczu należy poprzedzić dokładną diagnostyką i analizą, w której uczestniczą endokrynolog, onkolog dziecięcy, radiolog i chirurg wykonujący zabieg chirurgiczny.

to 5 mm diameter. Indication to laparoscopic adrenalectomy broaden every year according to introduction new instruments, experience of surgeons and assessment of results of surgery. The two main minimally invasive techniques are used presently- laparoscopic and extraperitoneal. Majority of pediatric surgeons prefer laparoscopic technique which is connected with personal experience.

Four port technique is mostly standard procedure and has significant influence on postoperative course. Patients are discharged from hospital usually on second or third postoperative day, and in many cases they don't need opioid analgesia. In experienced hands surgery is safe with small number of intra and postoperative complications. Right side access is much easier than left and is connected with well-defined anatomical point. Right adrenal gland is adherend to vena cava inferior, which can be easily visualized. Left side access is much difficult and connected with higher rate of intraoperative complications (film). Left adrenal gland is located medially to kidney, adjacent to pancreas tail which may resemble adrenal structure. Landmark point is upper margin of renal vein, where adrenal vein drains. Technical access to them is comparably difficult. Left adrenal gland is feed by three artery which should be closed before vein occlusion (film).

In conclusion, it should be underlined that surgery must be preceded by meticulous diagnosis and analysis by endocrinologist, oncologist, radiologist and surgeon performing surgery.

Praktyczne aspekty terapii hormonalnej indukującej dojrzewanie płciowe

Practical aspects of hormonal therapy for puberty induction

Aneta Gawlik

Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej z Pododdziałem Zaburzeń Rozwoju Płci, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska
Department of Pediatrics and Pediatric Endocrinology with the Subunit of Disorders of Sex Development, Medical University of Silesia, Poland

Zasady inicjacji terapii hormonalnej w celu indukcji cech płciowych powinny odzwierciedlać proces fizjologicznego dojrzewania. Brakuje zuniifikowanych schematów postępowania terapeutycznego; różnią się one w zależności od wiedzy i doświadczenia prowadzącego leczenie, dostępności preparatów hormonalnych czy spersonalizowanego sposobu leczenia. Pożądane jest ustalenie ogólnie obowiązujących zasady postępowania terapeutycznego. W odniesieniu do dziewcząt można zastosować zasady terapii proponowanej dla chorych z zespołem Turnera (ZT). Konsensus dla ZT (Gravholt i wsp. 2017) wskazuje na konieczność farmakologicznej indukcji dojrzewania u tych dziewcząt, u których brak jest cech dojrzewania w 12. roku życia z współistniejącymi wysokimi wartościami FSH. Dawkę należy zwiększać stopniowo (początkowo 3–7 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ E2 w formie *t.d.* lub 0,25 $\text{mg}/\text{dobę}$ E2 *p.o.*) przez kolejne 2–4 lata aż do osiągnięcia dawki typowej dla dorosłych (25–100 $\mu\text{g}/\text{dobę}$

The guidelines for initiating hormonal therapy to induce puberty should reflect physiology. Differences in the knowledge and experience of physicians, availability of hormonal products or personalized approach result in the lack of unified therapeutic procedures. The scientific community should aim to establish the general rules for therapeutic conduct. The estrogen therapy protocols proposed for Turner syndrome (TS) patients could be used to treat female patients. Based on the international consensus for TS (Gravholt *et al.* 2017), lack of puberty symptoms at the age of 12 and elevated FSH levels indicate the need for pharmacological puberty induction (3–7 $\mu\text{g}/\text{day}$ of transdermal estradiol or 0.25 mg/day orally), which should be continued over a period of 2–4 years until an adult dose is achieved (25–100 $\mu\text{g}/\text{day}$ *t.d.* E2 or 1–4 mg/day E2 *p.o.*). In regards to males the age of puberty induction, due to diagnosed hypogonadism or to initiate development in constitutional de-

E2 *t.d.* lub 1–4 mg/dobę E2 *p.o.*). W przypadku chłopców wiek indukcji dojrzewania – czy to z powodu potwierdzonego hipogonadyzmu, czy w celu zainicjowania pojawienia się cech płciowych w przypadku KOWD – nie jest ściśle sprecyzowany. Optymalizacja wzrostu końcowego wydaje się istotnym kryterium. Wiele istotnych kwestii w kontekście optymalizacji terapii indukującej dojrzewanie wciąż pozostaje pod znakiem zapytania. Wątpliwości i dyskusje budzą droga podania, dawka i rodzaj preparatów hormonalnych. Sytuację dodatkowo komplikuje brak preparatów dedykowanych młodocianym. Pediatra endokrynolog staje w obliczu konieczności wykorzystania off-label preparatów przeznaczonych dla osób dorosłych. W przypadku preparatów estrogenowych możliwość cięcia plastrów do terapii *t.d.* w celu uzyskania małej dawki E2 oraz domniemana przewaga z fizjologicznego punktu widzenia (stabilne i zbliżone do fizjologii uwalnianie E2, brak efektu pierwszego przejścia) stawiają tę formę estrogenoterapii jako najbardziej pożądaną we wszystkich typach hipogonadyzmu żeńskiego. Do indukcji męskich cech dojrzewania w pierwszej kolejności zalecenia wskazują na doustny undecylan testosteronu (np. 40 mg co drugi dzień przez 3 miesiące, następnie 40 mg/dobę przez 6–12 miesięcy, stopniowo zwiększając ją przez następne 18–24 miesiące do dawki 80–120 mg/dobę). Przy braku preparatów doustnych można zastosować *i.m.* enantan testosteronu (np. początkowo 50–100 mg/miesiąc, stopniowo zwiększając do dawki 250 mg/miesiąc, ostatecznie maksymalnie 250 mg/2 tygodnie). Testosteron w żelu wydaje się mieć porównywalny wpływ do preparatu domięśniowego, choć obserwacje te opierają się na krótkich pojedynczych badaniach. Jeszcze więcej kontrowersji budzi i wymaga dalszych badań wczesne stosowanie hCG w hipogonadyzmie męskim (500 U 2 razy na tydzień przez 6 miesięcy, następnie 1000 U 2 razy na tydzień przez kolejne 12–18 miesięcy, maksymalnie do 1500 U 2 razy na tydzień).

Słowa kluczowe: hipogonadyzm, indukcja dojrzewania, terapia hormonalna.

lay in growth and puberty, is not precisely defined. The leading criterion is the final height optimization. However, most of the main aspects concerning the regulation of hormonal therapy still haven't been clearly outlined. Route of hormones administration, their dose and the type used to feminize/masculinize adolescents are not well established. This is further complicated by the lack of hormonal formulations dedicated for younger patients. Thus, a pediatric endocrinologist has to manage by using those approved for adults ('off-label', not recommended by the products' labels). The possibility to cut a patch and theoretical advantages of transdermal over oral estrogens (more stable and physiologic mode of delivery, no 1st-pass mechanism in the liver) suggest this form as more desired for puberty induction in all types of female hypogonadism. Oral testosterone undecanoate is recommended to initiate male sex characteristics development (e.g. 40 mg every other day for 3 months, then 40 mg/day for 6–12 months, increasing progressively to 80, 120 mg/day by 18–24 months). When oral androgens are unavailable intramuscular testosterone enanthate is used (e.g. 50–100 mg monthly, increasing to 250 mg every month, or even 250 mg every 2 weeks if needed for long-term treatment). Testosterone gel seems to have comparable influence to im testosterone, however it is based on single-short clinical observations. Even more controversies are associated with early hCG use in male hypogonadism (500 mg \times 2/week for first 6 months, increasing to 1,000 U \times 2/week for 12–8 months, max. dose increases to 1,500 U \times 2/week) and as such should be closely investigated.

Key word: hypogonadism, puberty induction, hormonal therapy.

Całkowity zespół niewrażliwości na androgeny

Complete androgen insensitivity syndrome

Ewa Woźniakowska

III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Poradnia Ginekologii Dziecięcej i Dziewczęcej SPSK-4 w Lublinie, Polska
3rd Department of Gynecology Medical University in Lublin, PAG Outpatient Clinic, Lublin, Poland

Pacjentka, lat 16, zgłosiła się do Poradni Ginekologii Dziecięcej i Dziewczęcej III Kliniki Ginekologii SPSK-4 z powodu pierwotnego braku miesiączki. Podczas badania fizykalnego stwierdzono (Tanner 3) zmniejszony rozwój owłosienia pachowego. W badaniu palpacyjnym brzucha powierzchownym i głębokim nie stwierdzono odchyleń od normy. W badaniu ginekologicznym stwierdzono ślepo zakończony zachyłek pochwy o długości ok. 5 cm. Przewodniczące badanie ultrasonograficzne wykazało hipoplastyczną macicę o wymiarach 16 \times 10 mm oraz brak gonad w typowej lokalizacji. Badanie MRI potwierdziło wyniki dotychczasowych badań. Wyniki badań hormonalnych E₂, 46,0 pg/ml i T, 274.27 ng/dl. Karyotyp męski 46XY.

Rozpoznanie: Całkowity zespół niewrażliwości na androgeny.

Leczenie: Wykonano laparoskopię i stwierdzono w obustronnie wydłużone drobne gonady. Po stronie lewej gonada z małą torbielą pozostawała w łączności z tkanką przypominającą szczątkową macicę. Po stronie prawej szczątkowa tkanka gonady była w lokalizacji typowej dla jajnika z przylegającą strukturą podobnie jak po stronie lewej stanowiącą szczątkowy fragment macicy. Laparoskopowo usunięto obustronnie gonady oraz szczątkowe fragment macicy, materiał wysłano do badania histopatologicznego. Badanie histopatologiczne potwierdziło obecność tkanki jądra z niedojrzalymi komórkami germi-

Patient: A 16-year-old female was referred to the PAG Unit Outpatient Clinic due to a complaint of primary amenorrhea. Physical exam revealed a patient with Tanner stage 3 pubic hair and normal breast development. An axillary hair was scarce. Her abdomen was soft with no abnormal masses. Gynecological examination revealed normal appearance of vulva and perineum. The distal vagina was 5 cm in length and ended blindly (blind-ending). Gynecological ultrasound revealed a thin, hypoplastic uterus measuring 16 \times 10 mm and absence of ovaries. The hypoplastic uterus measuring 14 \times 12 mm and shortened vagina were revealed on magnetic resonance imaging (MRI). Ultrasound and MRI revealed no signs of malignancy in the tumor. Hormonal analysis showed E₂, 46.0 pg/ml; and T, 274.27 ng/dl. The chromosome analysis revealed a normal 46 X,Y male karyotype.

Diagnosis: The diagnosis of complete androgen insensitivity syndrome was made.

Treatment: We performed laparoscopic surgery and bilateral elongated gonads were identified. On the left side, there was an elongated gonad and a small paratubal cyst. This gonad was associated with uterine-appearing tissue that resembled a hypoplastic uterus. On the right side, the gonad was in the location of normal ovarian tissue. Similar to the left side, there was also hypoplastic uterine-appearing tissue

nalnymi i spermatogoniami. Po zabiegu pacjentka otrzymała terapię estrogenową. Pacjentka zgłasza się na regularne wizyty kontrolne. Pacjentka otrzymała wsparcie psychologiczne.

Dyskusja: Zespół całkowitej niewrażliwości na androgeny jest najczęściej rozpoznawany w okresie dojrzewania w związku z opóźnionym dojrzewaniem i/lub brakiem miesiączki, lub wcześniej w okresie noworodkowym w przypadku wystąpienia przepukliny pachwinowej u noworodków płci żeńskiej, która wymaga diagnostyki w kierunku zaburzeń różnicowania płci. Zespół niewrażliwości na androgeny związany jest z defektem receptora androgenowego który prowadzi do braku odpowiedzi tkanek na stymulację przez dihydrotestosteron i testosteron. Pacjentki prezentują fenotyp żeński, genotyp XY oraz silną identyfikację z płcią żeńską. U pacjentów niewrażliwością na androgeny ryzyko nowotworzenia w gonadzie (np. ziarniszczyk) wynosi od 3,6% w 25. roku życia do 33% w 50. roku życia. Ryzyko guza złośliwego przed okresem dojrzewania oraz w okresie nastoletnim jest niskie i wynosi 0,8–2,0%, przy czym wzrasta wraz z wiekiem. Usunięcie gonad jest rekomendowane po okresie dojrzewania w celu eliminacji ryzyka nowotworzenia w gonadzie, a jednocześnie pozwala osiągnąć prawidłowy rozwój drugorzędowych cech płciowych.

Słowa kluczowe: niewrażliwość na androgeny, brak miesiączki, usunięcie gonad.

adjacent to the right gonad. Patient underwent laparoscopic bilateral gonadectomy and removal of the uterus-like tissues. Histopathology revealed portions of immature testicles containing immature germ cells and spermatogonia. Estrogen therapy was initiated postoperatively. She was seen on regular follow-up visits every three months. She receives ambulatory psychological support.

Discussion: Complete androgen insensitivity syndrome patients are frequently reported either in their pubertal years with the complaint of delayed puberty, or earlier with the symptoms of an inguinal hernia, which requires further exploration. The defect, existing within the androgen receptor, leads to the inability of the patient's organism to respond to dihydrotestosterone and testosterone stimulation. This androgen receptor defect results in phenotypically female appearance of patients although their karyotype is 46, XY. In patients with AIS, the incidence of gonadal tumor (e.g., seminoma) is 3.6% and 33% at the age of 25 years and 50 years, respectively. The risk of malignancy in CAIS before puberty and young adulthood is generally low, ranging from 0.8% to 2.0% and increases with age. Gonadectomy is recommended after puberty to eliminate the risk of gonadal malignancy and aid the development of feminine secondary sexual characteristics.

Key words: androgen insensitivity syndrome, amenorrhea, gonadectomy.

Stan zdrowia osób z zaburzeniami różnicowania/rozwoju płci

Health status in adults with disorders of sex differentiation/development

Jolanta Słowikowska-Hilczer

Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska
Department of Andrology and Reproductive Endocrinology, Medical University of Lodz, Poland

Wstęp: Wiedza na temat stanu zdrowia osób dorosłych z zaburzeniami rozwoju płci (*disorders of sex differentiation/development* – DSD) jest niewielka. W latach 2013-2016 zostały przeprowadzone europejskie badania (akronim dsd-LIFE) nad stanem zdrowia fizycznego i psychicznego u osób z DSD.

Materiał i metody: W badaniu wzięło udział 1040 uczestników (717 kobiet, 311 mężczyzn, 12 inna płeć) w wieku średnio 32,4 ± 13,6 lat (16–75 lat) z takimi zaburzeniami, jak: zespół Turnera ($n = 301$), zespół Klinefeltera ($n = 224$), XY-DSD (dysgenезja gonad, niewrażliwość na androgeny) ($n = 222$), XX-DSD (dysgenезja gonad i XX męzczyźni) ($n = 21$), wrodzony przerost nadnerczy (WPN) ($n = 226$) i z karyotypem 45, X/46, XY ($n = 45$). Ocenę stanu zdrowia przeprowadzono na podstawie wywiadu, badania fizykalnego i dokumentacji medycznej. Pacjenci również sami oceniali swój stan zdrowia za pośrednictwem ankiety. Wyniki porównywano z dostępnymi w bazie Eurostat wynikami oceny stanu zdrowia populacji europejskiej.

Dobry lub bardzo dobry ogólny stan zdrowia stwierdzono u 91,4% badanych, podczas gdy tylko 8,6% badanych prezentowało zły lub bardzo zły ogólny stan zdrowia (w populacji europejskiej odpowiednio 94,0% i 6,0%, $p < 0,0001$). Długotrwale problemy zdrowotne inne niż związane z rozwojem płci oraz poczucie ograniczenia w życiu codziennym z powodu choroby odnotowano odpowiednio u 51,0% i 38,6% osób (w populacji europejskiej odpowiednio 24,5% i 13,8%, $p < 0,0001$). Zaburzenia inne niż DSD były obecne u 84,3% badanych (w grupie kontrolnej 24,6%, $p < 0,0001$). Mężczyźni zgłaszali gorszy stan zdrowia niż kobiety. Zły ogólny stan zdrowia wykazano u 16,7% pacjentów z 46,XX-DSD i 15,7% pacjentów z zespołem Klinefeltera, podczas gdy w WPN było to 7,4% osób, a w zespole Turnera 3,2%. Choroby współistniejące stwierdzano we wszystkich podgrupach DSD, ale w zespołach Turnera i Klinefeltera występowały najczęściej (odpowiednio 94,5 i 87,1%).

Introduction: The knowledge about the health status of adults with disorders of sex differentiation/development (DSD) is scarce. In the years 2013-2016, European studies (acronym dsd-LIFE) on the physical and mental health status in adults with DSD were carried out.

Material and methods: The study was attended by 1040 participants (717 women, 311 men, 12 other) with the mean age of 32.4 ± 13.6 years (16–75 years) with disorders such as: Turner syndrome ($n = 301$), Klinefelter syndrome ($n = 224$), XY-DSD (gonadal dysgenesis, androgen insensitivity) ($n = 222$), XX-DSD (gonadal dysgenesis and XX male) ($n = 21$), congenital adrenal hyperplasia (CAH) ($n = 226$) and karyotype 45,X/46,XY ($n = 45$). The assessment of health status was based on the medical interview, physical examination and medical records. Patients also evaluated their health through a questionnaire. The results were compared with the results of the assessment of the health status of the European population available in the Eurostat database.

Good/very good overall health was found in 91.4% of participants, while only 8.6% presented poor/very poor overall health (in the European population, respectively, 94.0% and 6.0%, $p < 0.0001$). Long-term health problems other than those associated with the development of sex and limitations in everyday life due to illness were reported in 51.0% and 38.6%, respectively (in the European population 24.5% and 13.8% respectively, $p < 0.0001$). Disorders other than DSD were present in 84.3% of subjects (in the control group 24.6%, $p < 0.0001$). Men reported worse health status than women. Poor overall health was demonstrated in 16.7% of patients with 46, XX-DSD and 15.7% of patients with Klinefelter syndrome, while in the CAH it was 7.4%, and in Turner syndrome 3.2%. Co-morbidities were found in all subgroups of DSD, but in Turner and Klinefelter syndromes they occurred most frequently (94.5 and 87.1% respectively).

Wnioski: Ogólny stan zdrowia pacjentów z DSD jest znacznie gorszy w porównaniu z ogólną populacją europejską, zwłaszcza w grupach z zespołem Turnera i Klinefeltera. Konieczne jest zapewnienie pacjentom z DSD stałej opieki zdrowotnej w wyspecjalizowanych ośrodkach.

Słowa kluczowe: dysgeneza gonad, niewrażliwość na androgeny, zespół Klinefeltera, zespół Turnera, wrodzony przerost nadnerczy, choroby współistniejące.

Conclusions: The general health status of patients with DSD is significantly worse compared to the general European population, especially in groups with Turner and Klinefelter syndrome. It is necessary to provide patients with DSD with regular care in specialized centres.

Key words: gonadal dysgenesis, androgen insensitivity, Klinefelter syndrome, Turner syndrome, congenital adrenal hyperplasia, comorbidities.

Telediabetologia – przyszłość pomp insulinowych i systemów monitorowania glikemii

Telediabetology – future of insulin pumps and glucose monitoring systems

Agnieszka Szadkowska

Klinika Pediatrii, Diabetologii, Endokrynologii i Nefrologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska
Department of Pediatrics, Diabetology, Endocrinology and Nephrology, Medical University of Lodz, Poland

Telemedycyna, czyli medycyna na odległość, jest formą świadczenia usług medycznych łączącą w sobie elementy telekomunikacji, informatyki oraz medycyny. Diabetologia jest jedną ze specjalizacji medycznych, w których telemedycyna znajduje coraz szersze zastosowanie. Wpływa na to kilka czynników: szybko rosnąca liczba chorych na cukrzycę, brak pełnej dostępności personelu medycznego oraz coraz szersze wykorzystanie nowoczesnych technologii w insulinoterapii (osobiste pompy insulinowe) i w monitorowaniu poziomu glukozy (systemy ciągłego monitorowania glikemii – CGM). Współcześnie nowoczesne leczenie cukrzycy obejmuje nie tylko stosowanie nowoczesnych technologii, lecz także korzystanie z rozwiązań informatycznych, które mogą pomagać w terapii cukrzycy. Obecnie część pomp insulinowych oraz większość CGM ma możliwość przesyłania danych do chmury internetowej za pomocą specjalnych aplikacji mobilnych oraz programów komputerowych. Umożliwia to zdalną analizę uzyskanych parametrów kontroli glikemii przez lekarza, który może wirtualnie przeprowadzić e-wizytę i zmodyfikować terapię. Wszystko to powoduje, że po nowoczesne narzędzia telekomunikacyjne i informatyczne coraz częściej sięgają zarówno zespoły terapeutyczne, jak i pacjenci.

Kolejne zastosowanie telemedycyny w diabetologii to edukacja pacjentów w zakresie analizy danych uzyskiwanych dzięki nowoczesnym systemom CGM. Ponadto część systemów CGM ma aplikacje umożliwiające bieżące wysyłanie poprzez chmurę internetową danych dotyczących aktualnych wartości glikemii do swoich bliskich (tzw. aplikacje opiekuna). W przypadku dzieci ma to bardzo istotne znaczenie.

Telemedycyna staje się ważnym elementem optymalizacji kontroli cukrzycy. Użytkownikami narzędzi informatycznych są, obok wspomnianych zespołów terapeutycznych oraz pacjentów, także ich bliscy oraz płatnicy usług medycznych.

Należy podkreślić, że telemedycyna i medycyna tradycyjna nie konkurują ze sobą, ale wzajemnie mogą się uzupełniać. Dzięki telemedycynie można poprawić efektywność terapii, lepiej wykorzystać środki finansowe oraz zaoszczędzić czas.

Słowa kluczowe: telemedycyna, pompy insulinowe, CGM, aplikacje, oprogramowanie komputerowe.

Telemedicine, i.e. distance medicine, is a form of providing medical services combining elements of telecommunications, IT and medicine. Diabetology is one of the medical specialties, where telemedicine is increasingly used. It is influenced by several factors - the rapidly growing number of patients with diabetes, the lack of full availability of medical staff and the increasing use of modern technologies in insulin therapy (personal insulin pumps) and in glucose monitoring (continuous glucose monitoring systems – CGM).

Today, modern treatment of diabetes includes not only the use of modern technologies, but also the use of IT solutions that can help in the therapy of diabetes. Currently, some insulin pumps and most CGMs have the ability to transfer data to the cloud using special mobile applications and computer software. This allows the physician to remotely analyze the glycemic control parameters obtained by a physician who can virtually perform eWizite and modify the therapy. All this means that both therapeutic teams and patients are increasingly reaching for modern telecommunications and IT tools.

Another application of telemedicine in diabetology is education of patients in the field of data analysis obtained with the use of modern CGM systems. In addition, some CGM systems have applications enabling current sending of data on current glycemic values to their family members (so-called caregiver applications) via the internet cloud. In the case of children, this is very important.

Telemedicine is becoming an important element of optimization of diabetes control. The users of IT tools are not only the mentioned therapeutic teams and patients, but also their relatives and payers of medical services.

It should be emphasized that telemedicine and traditional medicine do not compete with each other, but can complement each other. Telemedicine can improve the effectiveness of therapy, make better use of financial resources and save time.

Key words: telemedicine, insulin pumps, CGM, applications, computer software.

Wyzwania współczesnej insulinoterapii

Challenges of modern insulin therapy

Barbara Głowińska-Olszewska

Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska
Department of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology with Cardiology Division Medical University of Bialystok, Poland

Leczenie cukrzycy typu 1 (*type 1 diabetes mellitus* – T1DM) wymaga podawania insuliny egzogennej przez całe życie pacjenta. Podstawowym celem leczenia T1DM u dzieci i młodzieży jest utrzymanie stanu bliskiego normoglikemii poprzez intensywną insulinoterapię, unikanie ostrych powikłań oraz zapobieganie długotrwałym powikłaniom mikro- i makronaczyniowym, przy jednoczesnym umożliwieniu życia jak najbardziej zbliżonego do normalnego. Skuteczna insulinoterapia musi być zatem prowadzona w oparciu o potrzeby, preferencje i możliwości pacjenta i jego rodziny w celu optymalnego zarządzania T1DM.

Najlepszą opcją terapeutyczną dla pacjentów z T1DM jest terapia typu baza–bolus z zastosowaniem wielokrotnych iniekcji (*multiple daily injections* – MDI) lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny (*continuous subcutaneous insulin infusion* – CSII). Terapia pompowa jest obecnie najlepszym sposobem naśladowania fizjologicznego działania insuliny. Aby zoptymalizować tę terapię, analogi insuliny stały się stałym elementem wszystkich schematów współczesnych terapii. Nowe ultraszybkie insuliny wydają się być korzystne nie tylko u dorosłych, lecz także w pediatrycznej grupie wiekowej. Ultraszybko działające insuliny mają na celu lepsze dopasowanie profilu czasowego insuliny prandialnej, celem pokrycia szybkiego wzrostu stężenia glukozy we krwi po posiłkach i mogą być szczególnie przydatne w przypadku pomp i rozwiązań typu „zamknięta pętla”. Nowe osiągnięcia w zakresie długo działających analogów również okazały się skuteczne i bezpieczne, w związku z czym analogi te powinny znaleźć zastosowanie w pediatrii.

Obecne terapie nadal nie odpowiadają profilowi insuliny endogennej komórek β trzustki, a wszystkie nadal stwarzają ryzyko nieoptymalnej kontroli, hipoglikemii, przyrostu masy ciała i ketozy u dzieci i młodzieży. Zarówno leczenie MDI, jak i terapia CSII muszą być wsparte wszechstronną edukacją odpowiednią do indywidualnych potrzeb pacjenta i rodziny. Bezpieczeństwo i sukces przepisanej terapii insuliny zależy zatem od samokontroli stężenia glukozy we krwi i/lub systemu ciągłego monitorowania stężenia glukozy w celu uniknięcia krytycznej hipoglikemii i zmienności stężenia glukozy. Nowe opcje terapeutyczne, takie jak terapia pompą insulinową z dodatkiem sensorów glikemii, która integruje CSII z ciągłym czujnikiem glukozy, wraz z pojawiającymi się terapiami, takimi jak sztuczna trzustka, prawdopodobnie w niedalekiej przyszłości będą nadal poprawiać bezpieczną terapię insulinową.

Jednakże cele leczenia nadal często nie są osiągnięte, zwłaszcza w grupie młodzieży. W związku z tym trwają badania dodatkowych leków w celu poprawy wyników leczenia. Pojawiły się nowe insuliny o szybszym i dłuższym profilu działania w celu lepszego naśladowania fizjologicznych profili insuliny. Inteligentne insuliny, tzw. *smart insulins* mają mieć zdolność do reakcji na poziom glikemii we krwi. Szeroki wachlarz metod leczenia pomaga zespołom zajmującym się cukrzycą u dzieci indywidualizować terapię i w ten sposób poprawiać jakość życia pacjentów związaną ze zdrowiem.

Słowa kluczowe: insulinoterapia, analogi insuliny, pompy insulinowe, edukacja.

Treatment of type 1 diabetes mellitus (T1DM) requires lifelong administration of exogenous insulin. The primary goal of treatment of T1DM in children and adolescents is to maintain near-normoglycemia through intensive insulin therapy, avoid acute complications, and prevent long-term microvascular and macrovascular complications, while facilitating as close to a normal life as possible. Effective insulin therapy must, therefore, be provided on the basis of the needs, preferences, and resources of the individual and the family for optimal management of T1DM.

The best therapeutic option for patients with T1DM is basal-bolus therapy either with multiple daily injections (MDI) or continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). Insulin pump therapy is at present the best way to imitate the physiological insulin profile. To optimize this therapy, insulin analogues are fixed parts of all therapy regimens. New ultra-rapid insulins seem to be beneficial not only in adults but also in this age group. Ultra-rapid acting insulins are intended to better match the timeaction profile of prandial insulins to cover the rapid increase in blood glucose after meals and may be particularly useful for pumps and “closed-loop” approaches. New developments in long-acting analogues have demonstrated safety and will be regular in paediatrics.

Current therapies still do not match the endogenous insulin profile of pancreatic β -cells, and all still pose risks of suboptimal control, hypoglycemia, weight gain and ketosis in children and adolescents. Both MDI treatment and CSII therapy must be supported by comprehensive education that is appropriate for the individual needs of the patient and family. The safety and success of a prescribed insulin regimen is, therefore, dependent on self-monitoring of blood glucose and/or a continuous glucose monitoring system to avoid critical hypoglycemia and glucose variability. New therapy options such as sensor-augmented insulin pump therapy, which integrates CSII with a continuous glucose sensor, along with emerging therapies such as the artificial pancreas, will likely continue to improve safe insulin therapy in the near future.

However, treatment goals are still frequently not reached especially in the group of adolescents. Therefore several additive drugs are tested to improve treatment results. There are new insulins with faster and longer action profile in the pipeline to better mimic physiologic insulin profiles. Smart insulins may be able to mimic reaction on blood sugar levels. The broad facet of treatment modalities helps pediatric diabetes teams to individualize therapy and so improve patients' health-related quality of life.

Key words: insulin therapy, insulin analogs, insulin pumps, education.

Czego hematolog-onkolog dziecięcy oczekuje od endokrynologa?

What pediatric hematologist-oncologist expects from endocrinologist?

Katarzyna Drabko

Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
Department of Pediatric Hematology, Oncology and Transplantology, Medical University of Lublin, Poland

Rocznie w Polsce rozpoznaje się 1100–1300 przypadków nowotworów u dzieci. Wyniki leczenia są coraz lepsze, aktualnie 80% dzieci może być wyleczonych z choroby nowotworowej. Oznacza to, że

1100–1300 cases of cancer in children are diagnosed annually in Poland. The results of treatment are getting better, currently 80% of children can be cured of cancer. This means that 1 in 1,000 adults have

1 na 1000 osób dorosłych ma w wywiadzie leczenie z powodu choroby nowotworowej. Najczęściej w populacji pediatrycznej występują nowotwory układu krwiotwórczego (białaczki 26% i chłoniaki 16%) oraz guzy ośrodkowego układu nerwowego (22%).

Leczenie nowotworów i innych ciężkich schorzeń hematologicznych u dzieci jest kompleksowe i obejmuje takie metody, jak: wielolekowa chemioterapia, steroidoterapia, chirurgia, radioterapia, przeszczepianie komórek krwiotwórczych oraz immunoterapia.

Problemy endokrynologiczne w trakcie leczenia hematologiczno-onkologicznego obejmują ostre toksyczności chemioterapii i steroidoterapii, m.in. hiperglikemię, hipertriglicydemię, hiponatremię, zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny, zespół niskiego fT3 lub wtórną niewydolność kory nadnerczy

Odległe następstwa po leczeniu chorób hematologiczno-onkologicznych w dzieciństwie zależą od wieku zachorowania i rodzaju zastosowanego leczenia, dotyczą większości organów i układów, a częstość ich występowania wzrasta wraz z upływem czasu od zakończenia leczenia onkologicznego. Według dostępnych polskich badań do najczęściej występujących odległych (5–10 lat) następstw leczenia hematologiczno-onkologicznego należą: zaburzenia funkcji tarczycy (29%), zaburzenie funkcji gonad (29%) oraz niskorosłość lub otyłość (23%).

Lekarze wszystkich specjalności mogą mieć do czynienia z pacjentami borykającymi się z następstwami leczenia onkologicznego i dlatego hematolog-onkolog dziecięcy oczekuje od endokrynologa wiedzy o wczesnych i późnych następstwach leczenia onkologicznego, co pomoże stworzyć model wielospecjalistycznej opieki nad osobami wyleczonymi w dzieciństwie z choroby nowotworowej.

Słowa kluczowe: nowotwór wieku dziecięcego, toksyczności terapii, odległe następstwa.

a history of anti-cancer treatment. The most common in the pediatric population are hematopoietic malignancies (leukemias 26% and lymphomas 16%) and central nervous system tumors (22%).

The treatment of cancer and other severe hematological diseases in children is complex and includes methods such as multi-drug chemotherapy, steroid therapy, surgery, radiotherapy, hematopoietic cell transplantation and immunotherapy.

Endocrine problems during hematological and oncological treatment include acute toxicity of chemotherapy and steroid therapy, among others: hyperglycemia, hypertriglicidemia, hyponatremia, vasopressin inadequate secretion syndrome, low fT3 syndrome or secondary adrenal gland insufficiency.

The long-term sequelae after treating hematological and oncological diseases in childhood depend on the age of onset and the type of treatment used, affect most organs and systems, and their incidence increases with the time from the end of oncological treatment. According to available Polish studies, the most common long-term (5–10 years) consequences of hematological and oncological treatment include: thyroid dysfunction (29%), gonadal dysfunction (29%) and short stature or obesity (23%).

Doctors of all specialties may be dealing with patients with the consequences of oncological treatment, and therefore the pediatric hematologist expects the endocrinologist to know the early and late consequences of oncological treatment, which will help create a model of multidisciplinary care for people cured from childhood cancer.

Key words: childhood cancer, treatment toxicity, long-term sequelae.

Zaburzenia w czasie i po steroidoterapii w leczeniu chorób nowotworowych Disturbances during and after steroids' therapy in oncological treatment

Anna Wędrychowicz

Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska
Department of Pediatric and Adolescent Endocrinology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Od ponad pół wieku steroidoterapia jest ważnym elementem leczenia onkologicznego, przede wszystkim z uwagi na działanie pro-apoptotyczne glukokortykosteroidów w leczeniu schorzeń limfoproliferacyjnych, jak również ochronne przed skutkami ubocznymi chemioterapii i radioterapii w leczeniu nowotworów niehematologicznych. Glukokortykosteroidy są stosowane w zapobieganiu i leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi w procedurze przeszczepiania komórek krwiotwórczych. Działanie glukokortykosteroidów jest wielokierunkowe i odbywa się głównie przez aktywację receptora jądrowego, co skutkuje stymulacją bądź hamowaniem transkrypcji różnorodnych genów. Efekt immunosupresyjny glukokortykosteroidów jest również wynikiem ich szybkiego działania przez receptory błonowe lub cytoplazmatyczne bez wpływu na transkrypcję genów. Glukokortykosteroidy biorą udział w regulacji: zawartości wody i sodu w organizmie, regulacji temperatury ciała, ciśnienia tętniczego krwi, metabolizmie tłuszczów, węglowodanów i białek, w regulacji odpowiedzi zapalnej, w odpowiedzi na infekcję i inne rodzaje stresu, a ich działanie zależy od dawki i czasu półtrwania użytego syntetycznego steroidu. Zatem u pacjentów w czasie i po zakończeniu steroidoterapii obserwuje się różnorodne zaburzenia endokrynologiczne i metaboliczne, w tym dysregulację osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (PPN) i wpływ na działanie innych osi hormonalnych. Ocena działania osi hormonalnych w czasie terapii i po zakończeniu leczenia onkologicznego opiera się

Over half a century steroids therapy are an important element in clinical oncology due to their pro-apoptotic action to treat lymphoproliferative disorders, and also on alleviating side effects induced by chemotherapy or radiotherapy in non-hematologic cancer types. Glucocorticoids are also important for the prevention and the treatment of graft versus host disease during hematopoietic stem cell transplantation. Glucocorticoids have multiple actions, which are mediated mainly through the nuclear receptor, activating or repressing transcriptions of different genes. Immunosuppressive action of glucocorticoids is also realized rapidly by non-genomic, membrane-bound or cytoplasmic signaling mechanism, without genes transcription. Glucocorticoids take part in the regulation of water and salt content of body, the regulation of body temperature and the regulation of blood pressure, metabolism of fats, carbohydrates, and proteins, the regulation of inflammation, responding to infection and other types of stress. Their action depends on the dose and type of administered steroid. Therefore, in patients during and after steroids' therapy, different hormonal and metabolic disturbances could be observed, including dysregulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) and modulation of other hormonal axes. The evaluation of hormonal axes during and after oncological therapy is based on the same methods as in healthy children, but it should take into consideration also other elements of oncological treatment as chemo-, radio-, and immunotherapy.

na metodach stosowanych u osób zdrowych, jednakże musi uwzględnić wpływ innych elementów leczenia onkologicznego, głównie radio-, chemo- i immunoterapii.

W najczęstszym nowotworze wieku dziecięcego, ostrej białaczkę limfoblastyczną (*acute lymphoblastic leukemia* – ALL), steroidoterapia jest kluczowym elementem całego leczenia. Jej skutkiem ubocznym jest zahamowanie osi PPN, które objawia się zespołem odstawienia – najczęściej w pierwszym tygodniu po odstawieniu glukokortykosteroidów, a utrzymuje się średnio przez kolejne 5–7 tygodni. W tym czasie wtórna niedoczynność nadnerczy może stanowić zagrożenie życia w przypadku wystąpienia infekcji i innych sytuacji stresowych. Konieczne jest zatem monitorowanie czynności nadnerczy i odpowiednie leczenie jej zaburzeń. Ciekawą obserwacją jest normalizacja surowiczego stężenia DHEAS na dwa tygodnie przed normalizacją działania całej osi PPN. Długotrwałe obserwacje pacjentów po zakończeniu leczenia ALL wskazują jednakże na brak pełnej normalizacji działania tej osi. Po zakończeniu leczenia ALL pacjenci mają zwiększone poranne stężenie kortyzolu, paradoksalnie z objawami hipokortyzolemii i nadmierną supresją kortyzolu w teście z deksametazonem, co świadczy o nadaktywności osi. Długotrwałe zahamowanie osi PPN na skutek długotrwałej steroidoterapii może skutkować wtórnie atrofią gruczołów nadnerczowych. Późniejszy powrót do ich prawidłowego funkcjonowania jest procesem długotrwałym, a w niektórych przypadkach niemożliwym. Wtórna niedoczynność nadnerczy może być też skutkiem uszkodzenia podwzgórza i/lub przysadki w trakcie leczenia onkologicznego, co obserwowane jest u 1/3 pacjentów pediatrycznych po leczeniu guzów ośrodkowego układu nerwowego. Jej wystąpienie zależy od lokalizacji i wielkością guza, ale równie często jest skutkiem radioterapii, zwłaszcza gdy sumaryczna dawka promieniowania przekroczyła 30 Gy, ale również w przypadkach dawki promieniowania 24–30 Gy po 10 i więcej latach po zakończeniu leczenia. Niedobór ACTH jest również coraz częściej obserwowanym działaniem ubocznym immunoterapii i dotyczy zastosowania imanitibu (Glivec) oraz ipilimimabu (Yervoy), po którym obserwowano autoimmunologiczne zapalenie przysadki, typowe w wypadnięciem w pierwszej kolejności funkcji kortykotropów.

Postęp w leczeniu onkologicznym dzieci i młodzieży, skutkujący wyleczeniem większości pacjentów z chorobami nowotworowymi wiąże się z koniecznością długotrwałego monitorowania ich osi PPN. Jej dysfunkcja nie tylko znacznie upośledza jakość życia tych pacjentów, ale przede wszystkim może stanowić realne zagrożenie życia w warunkach stresu.

Słowa kluczowe: glukokortykosteroidy, choroby nowotworowe, os podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa, wtórna niedoczynność nadnerczy, cukrzyca.

In acute lymphoblastic leukemia (ALL), the most common type of malignancies in children, glucocorticoids represent the cornerstone of therapy. Their prolonged administration cause suppression of the HPA axis and results in steroids withdraw syndrome in most of patients during first week after steroids tapering. The recovery of the axis lasts usually up to 5–7 weeks. Meantime, central adrenal insufficiency can be life-threatening, especially when infection or other type of stress occurs. Therefore monitoring of adrenal function and appropriate treatment of adrenal insufficiency is very important. An interesting observation is normalization of serum level of DHEAS two weeks before adrenal recovery. Longitudinal observation of patients after ALL treatment indicate lack of the complete recovery of the HPA axis. Survivors of ALL had higher morning cortisol level with paradoxical symptoms of hypocortisolemia, and moreover an increased cortisol suppression in response to oral dexamethasone associate with the hyperresponsiveness of the HPA axis. Long-lasting suppress the HPA axis due to supraphysiological doses of glucocorticoids may also result in adrenal atrophy with long-lasting process of their recovery, in some cases impossible to be completed. Central adrenal insufficiency could be also a result of the destroy of hypothalamus or pituitary gland during oncological treatment, what is observed in almost 1/3 of children with brain tumors. Its risk of it is associated with the localization and size of the tumor. Central adrenal insufficiency can be a result of radiotherapy, especially when accumulative radiotherapy dose is over 30 Gy, or 24–30 Gy over 10 years post radiation. ACTH deficiency is common observation during immunotherapy, when imanitibu (Glivec) or ipilimimabu (Yervoy) were used, in the mechanism of autoimmune hypophysitis.

The progress in oncological therapy in children and adolescents, resulting in a growing number of long-term survivors requires a long-term monitoring of HPA axis of them. The dysfunction of this axis influence not only on the quality of life of the survivors, but it could be life-threatening during condition of stress.

Key words: glucocorticoids, oncological diseases, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, central adrenal insufficiency, diabetes mellitus.

Czy coś w naszym środowisku sprzyja rozwojowi cukrzycy typu 1?

Are there any environmental factors that increase the risk of type 1 diabetes?

Katarzyna Zorena

Zakład Immunologii i Mikrobiologii Środowiska, Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauk o Zdrowiu Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska
Department of Immunobiology and Environment Microbiology, Faculty of Health Sciences, Medical University of Gdańsk, Poland

Częstość występowania cukrzycy typu 1 wśród dzieci i młodzieży wzrasta zarówno w Polsce, jak i na całym świecie. W ostatnich latach ukazuje się coraz więcej badań, z których wynika, że nie zawsze predispozycje genetyczne przyczyniają się do inicjacji i/lub propagacji nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej prowadzącej do utraty komórek β trzustki. Cukrzyca typu 1 jest coraz częściej wykrywana u osób, u których nie odnotowano wysokiego ryzyka genetycznego, co sugeruje, że środowisko może być głównym czynnikiem przyczy-

The prevalence of type 1 diabetes mellitus (T1DM) among children and adolescents is increasing both in Poland and around the world. In recent years there have been more and more studies published showing that it is not always the genetic predispositions that contribute to the initiation and/or propagation of abnormal immune response leading to the loss of beta cells. Type 1 diabetes mellitus is more and more often diagnosed in people who do not present with high genetic risk. This indicates that it is the environment that may be the main T1DM risk factor.

niającym się do rozwoju cukrzycy typu 1. Uznany wykładnikiem zanieczyszczenia powietrza jest stężenie pyłów zawieszonych (*particulate matter* – PM) o średnicy cząsteczek mniejszej niż 10 mikronów (PM10) składających się z różnych składników materii organicznej i nieorganicznej. Cząsteczki pyłu: PM10 (gruboziarniste o średnicy 2,5–10 μm) i PM2,5 (drobne cząstki o średnicy 2,5 μm lub mniejszej), mogą wiązać się ze związkami chemicznymi, metalami ciężkimi lub mikroorganizmami i przemieszczać się na odległe tereny, powodując negatywne skutki zdrowotne. Według Światowej Organizacji Zdrowia w 2012 r. na świecie zanieczyszczenie powietrza przyczyniło się do 3,7 miliona przedwczesnych zgonów. Z kolei według raportów Europejskiej Agencji Środowiska na temat jakości powietrza w Europie wynika, że z wszystkich krajów Unii Europejskiej Polska ma najwyższe stężenia pyłu zawieszzonego (PM10) przy dziennym dopuszczalnym stężeniu. Oprócz cząstek chemicznych w powietrzu atmosferycznym są obecne cząstki biologiczne. Składają się zarówno z organizmów żywych, jak i nieożywionych, w tym grzybów, bakterii, wirusów, pyłków i ich produktów przemiany materii (np. endotoksyn czy mykotoksyn). Pył organiczny jest transportowany przez powietrze atmosferyczne i z jednej strony jest niezbędny do rozmnażania i rozprzestrzeniania się organizmów w różnych ekosystemach, lecz z drugiej strony może stanowić zagrożenia dla zdrowia. Osoby zdrowe są zwykle przystosowane do obecności cząstek organicznych w środowisku naturalnym. Jednak dla osób z grup ryzyka wysokie stężenie pyłu organicznego wraz z pyłem nieorganicznym może nasilać lub wręcz przyczyniać się do rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, raka płuc, krtani, chorób sercowo-naczyniowych, arytmii serca, udarów mózgu, chorób alergicznych, astmy, cukrzycy typu 2, a także chorób autoimmunologicznych w tym cukrzycy typu 1.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, dzieci, zanieczyszczenie, pył organiczny, pył nieorganiczny.

Concentration of particles with a diameter lower than 10 micrometers (PM10), consisting of various elements of organic and non-organic matter is an acknowledged indicator of air pollution. PM 10 (large particulate matter of diameter between 2.5 and 10 μm) and PM2.5 (small particulate matter of diameter of 2.5 μm or smaller) can bind with various chemical compounds, heavy metals of microorganisms and travel over long distances, causing negative health effects. According to the World Health Organization in 2012 air pollution contributed to 3.7 million premature deaths around the world. Reports on air quality in Europe by the European Environment Agency show that of all the European Union countries Poland has the highest concentration of particulate matter with acceptable daily mean particle number concentration. In addition to the chemical particles in air there are also biological particles. They comprise both living and non-living organisms, including fungi, bacteria, viruses, dust and the products of their metabolism (endotoxins, mycotoxins etc.) Organic dust is transported by air and, on the one hand, it is necessary for organisms in various ecosystems to multiply and spread, but, on the other, it can be harmful for our health. Healthy persons are usually adapted to the presence of biological particles in natural environment. However, for high risk group of people high concentration of organic and non-organic dust can intensify or even contribute to the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), lung cancer, laryngeal cancer, cardiovascular diseases, heart arrhythmia, cerebral stroke, allergy, asthma, type 2 diabetes and autoimmune diseases including type 1 diabetes.

Key words: type 1 diabetes, children, air pollution, organic and non-organic dust.

Czynniki środowiskowe sprzyjające jadłowstrętowi – fakty i mity

Environmental factors fostering anorexia – facts and myths

Katarzyna Ziara

Katedra i Klinika Pediatrii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska
Department of Pediatrics in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice, Poland

Termin jadłowstręt, czyli brak łaknienia lub niechęć do spożywania pokarmu, jest stosowany w pediatrii zamiennie z terminem jadłowstręt psychiczny (*anorexia nervosa* – AN), ponieważ AN jest jedną z najczęstszych przyczyn braku apetytu u dzieci i młodzieży. Jadłowstręt psychiczny był opisywany już w czasach średniowiecznych, jednakże w ostatnich dekadach XX i XXI wieku, zwłaszcza w krajach wysoko cywilizowanych zauważa się znaczący wzrost częstości występowania zaburzeń odżywiania, w tym AN w różnych grupach wiekowych, najczęściej u nastolatków. Dlaczego tak jest? Zastanawiające jest to, czy i ewentualnie jakie czynniki środowiskowe mogą mieć na to wpływ. Liczne badania naukowe wskazują na wieloczynnikową etiologię AN. W ujawnieniu się choroby odgrywają bowiem z pewnością rolę czynniki biologiczne (genetyczne, indywidualne cechy osobowości, zaburzenia neuroendokrynne), psychologiczne, ale także środowiskowe (rodzinne, społeczno-kulturowe). Prezentacja jest próbą przedstawienia wyników badań dotyczących czynników środowiskowych sprzyjających jadłowstrętowi (fakty) oraz niepotwierdzonych hipotez na ten temat (mity).

The term “anorexia”, which stands for lack of appetite or reluctance to eat, is applied in paediatrics to refer to anorexia nervosa (AN), since AN is one of the most frequent causes of lack of appetite in children and adolescents. Anorexia nervosa was described as early as medieval times. In the last decades of the 20th century and in the 21st century, however, particularly in highly civilised countries, a considerable increase in the incidence of eating disorders, including AN, has been observed, most often in adolescents. Why is it so? What is puzzling is whether it could be influenced by any environmental factors, and if so, what could such factors be. Numerous medical studies point to the multiagent etiology of AN. Certainly, a considerable role in the manifestation of the disease is played by biological factors (genetic factors, individual personality traits, neuroendocrine disorders), psychological factors, but also environmental factors (family-related, social, and cultural). This presentation attempts to present the results of research devoted to environmental factors fostering anorexia (facts) and unconfirmed hypotheses on this subject (myths).

Niskorosłość w chorobach spichrzeniowych

Wojciech Młynarski

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska
Medical University of Lodz, Poland

Choroby spichrzeniowe to szeroka grupa zaburzeń metabolicznych, w których dochodzi do gromadzenia w tkankach metabolitów, które nie podlegają transformacji enzymatycznej wynikającej najczęściej z genetycznie uwarunkowanej enzymopatii. Wśród tych chorób należy wymienić glikogenozy oraz choroby spichrzeniowe związane z niedoborami enzymów lizosomalnych. W tej grupie pacjentów obserwuje się często zaburzenia wzrastania o różnej etiologii. Przykładowo w glikogenozie 1a (GSD1a) występuje niedobór hormonu wzrostu (*growth factor* – GH) przy prawidłowym stężeniu IGF1 i prawidłowym wzroście natomiast w glikogenozie 1b (GSD1b) dokumentuje się niedobór GH i IGF1 oraz niskorosłość będące najczęściej skłonnością do reakcji autoimmunologicznej i generowania autoprzeciwciał skierowanych przeciw antygenom przysadki (APA). W chorobie Hurlera czy Gauchera obserwuje się zmiany kostne limitującej prawidłowy wzrost kości. Jednocześnie w chorobie Hurlera może dochodzić do pierwotnego lub wtórnego (po transplantacji komórek hematopoetycznych) niedoboru GH, część chorych reaguje pozytywnie na zastosowanie substytucji GH. W chorobie Gauchera natomiast niedobór wzrostu występuję rzadziej, przy czym efekt w zakresie poprawy wzrastania można uzyskać poprzez substytucję enzymatyczną (imigluceraza) lub zastosowaniem GH. Ze względu na złożony mechanizm zaburzeń wzrastania w grupie pacjentów z chorobami spichrzeniowymi wczesne zidentyfikowanie przyczyny może pozwolić na skuteczne leczenie niskorosłości w tej grupie pacjentów.

Nowe spojrzenie na leczenie dysplazji szkieletowych

A new look at the treatment of the skeletal dysplasias

Beata Pyrzak

Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska
Department of Paediatrics and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Poland

Wrodzone wady układu chrzęstno-kostnego (SDs) należą do chorób rzadkich i występują z częstością 2–5 na 10 000 żywych urodzeń. Mogą być klasyfikowane jako osteochondrodysplazje, które powstają w wyniku nieprawidłowego wzrostu (dysplazja) lub budowy (osteodystrofia) kości i/lub chrząstki lub dysostozy spowodowane nieprawidłową blastogenezą w ok. 6. tygodniu życia płodowego. Dziewiąta nozologiczna klasyfikacja SDs opublikowana w 2015 r. opiera się na genetycznym podłożu oraz cechach radiologicznych i klinicznych chorób. Lista przedstawia 436 chorób, spośród których ok. 50 opisanych jest jako perinatalnie letalne, wyodrębniono 42 grupy i wytypowano 364 geny. Pierwsze osiem grup w klasyfikacji nozologicznej jest wyszczególnione w zależności od przyczyn molekularnych, grupy 9–17 w oparciu o zmiany radiologiczne, a grupy 18–34 są klasyfikowane na podstawie cech klinicznych i radiologicznych. Terapia SDs należy do trudnych wyzwań dla pediatrów, a dotychczasowe leczenie jest uciążliwe dla pacjentów i mało skuteczne. Obecnie na świecie realizowanych jest wiele badań klinicznych z zastosowaniem najnowszych metod leczenia, w tym z użyciem przeciwciał monoklonalnych lub terapii komórkami macierzystymi. W wykładzie zostaną przedstawione najnowsze badania leczenia achondroplazji, rodzinnej krzywicy hipofosfatemicz-

Constitutional disorders of bone, commonly termed skeletal dysplasias (SDs), are rare inherited genetic disorders with an incidence from 2 to 5 per 10,000 live births. They may be classified as follows: osteochondrodysplasias: a conditions associated with an abnormality of the growth (dysplasias) or texture (osteodystrophy) of bone and/or cartilage; and dysostoses as a conditions secondary to abnormal blastogenesis (occurring at or around the 6th week of in utero life). In 2015 the 9th edition of the Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders listed disorders defined by clinical, radiographic and – if available – molecular data. They listed 436 number of disorders of which approximately 50 are perinatally lethal, 42 number of group and 364 the number of genes. The first eight groups 1–8 are based on a common underlying gene or pathway, groups 9–17 are based on the localization of radiographic changes to specific bone structures, next up to 34 on clinical features and mixed. Treatment of patients with SDs are difficult, problematic and usually not effectiveness. Currently there have been suggested a lot of various molecular approaches to treatment. In praesent lecture will be presented latest research in treatment of Achondroplasia, Hypophosphatemic Rickets, Osteogenesis Imperfecta and SDs.

nej, wrodzonej łamliwości kości (*osteogenesis imperfecta*) oraz wybranych innych wad SDs.

Słowa kluczowe: dysplazje szkieletowe SDs, achondroplazja, krzywica hipofosfatemiczna, wrodzona łamliwość kości.

Key words: skeletal dysplasias SDs, achondroplasia, hypophosphatemic Rickets, osteogenesis imperfecta.

Zaburzenia wzrastania jako skutki schorzeń przewodu pokarmowego

Growth disorders as a result of gastrointestinal conditions

Elżbieta Pac-Koźuchowska

Klinika Pediatrii i Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
Department of Pediatrics and Gastroenterology, Medical University of Lublin, Poland

Zaburzenia wzrastania jako skutki schorzeń przewodu pokarmowego

Growth disorders as a result of gastrointestinal conditions

Elżbieta Pac-Koźuchowska

Klinika Pediatrii i Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
Department of Pediatrics and Gastroenterology, Medical University of Lublin, Poland

Zaburzenia endokrynologiczne, a zwłaszcza niedobór hormonu wzrostu, są rzadką przyczyną niskorosłości u dzieci. Jedną z najczęstszych przyczyn zaburzeń wzrastania w wieku rozwojowym są choroby przewodu pokarmowego. Niedobory wzrostu mogą być spowodowane niedoborami pokarmowymi i przewlekłym niedożywieniem. Stany te mogą powstać w wyniku niedoboru mikroelementów, przewlekłej diety niedoborowej (dieta niskokaloryczna, niedożywienie białkowe, jadłowstręt psychiczny i inne zaburzenia przyjmowania pokarmu). Mogą też być spowodowane nieprawidłowym trawieniem i nieprawidłowym wchłanianiem w przebiegu przewlekłych stanów zapalnych jelit, choroby trzewnej, mukowiscydozy czy zespołów złego wchłaniania. Niedożywienie może wynikać także ze złych nawyków żywieniowych oraz wielu chorób przewlekłych, takich jak choroby uwarunkowane genetycznie, choroby nowotworowe, schorzenia neurologiczne, przewlekłe choroby zakaźne przebiegające z wysoką gorączką, a także schorzenia gastroenterologiczne. Rozpoznanie niedożywienia jest szczególnie istotne w okresie intensywnego wzrostu i rozwoju. Ocena tych zaburzeń pozwala na ustalenie rodzaju niedoborów i ich nasilenia. Monitorowanie stanu odżywienia umożliwia wywiad żywieniowy, badanie przedmiotowe, pomiary antropometryczne i biochemiczne. Do wnikliwej oceny stanu odżywienia oraz diagnostyki kwalifikują się dzieci z zaburzeniami rozwoju fizycznego, których nie można wyjaśnić tylko niedostateczną podażą pokarmu. W zależności od czasu trwania niedożywienie może być ostre i przewlekłe. Przewlekłe niedożywienie charakteryzuje się niedoborem masy ciała i wysokości/wzrostu. Należy podkreślić, że choroby przewodu pokarmowego czasem jednak nie dają ewidentnych dolegliwości, a pacjenci z niedoborem wzrostu zgłaszają się wówczas do endokrynologa.

Wnioski: U dzieci z niedoborem wzrostu w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić choroby gastroenterologiczne nawet w przypadku braku objawów klinicznych ze strony przewodu pokarmowego. Znajomość zasad rozpoznawania chorób przewodu pokarmowego mogących upośledzać proces wzrastania jest niezbędna w endokrynologii pediatrycznej.

Słowa kluczowe: niedobór wzrostu, niedożywienie, choroby gastroenterologiczne.

Endocrine disorders, particularly growth hormone deficiency, are a rare cause of short stature in children. One of the most common causes of growth disorders in childhood are gastrointestinal tract conditions. Growth failure may be caused by nutritional deficiencies and chronic malnutrition. These conditions may arise as a result of a micronutrients deficiency, a chronic deficiency diet (low energy diet, protein malnutrition, anorexia nervosa and other food intake disorders). They may also be caused by maldigestion and malabsorption in the course of chronic intestinal inflammation, coeliac disease, cystic fibrosis or malabsorption syndromes. Undernutrition may also result from bad eating habits and many chronic diseases such as genetically determined diseases, neoplasms, neurological disorders, chronic infectious diseases with high fever or gastroenterological disorders. The recognition of malnutrition is particularly important during the period of intensive growth and development. The assessment of these disorders allows to determine the type of deficiencies and their severity. Nutritional interview, physical examination, anthropometric and biochemical measurements provide nutritional status monitoring. Children with physical development disorders which cannot be explained by insufficient food intake should have thorough nutritional status assessment and further diagnostics. Depending on the duration, malnutrition can be acute or chronic. Chronic malnutrition is characterized by weight and length/height deficiency. It should be emphasized that gastrointestinal disorders sometimes may not give evident symptoms and patients with short stature are then appointed to the endocrinologist.

Conclusions: In the differential diagnostics of short stature gastroenterological diseases should be taken into account even in the absence of clinical symptoms from alimentary tract. Knowledge of the diagnostic principles of gastrointestinal diseases which may impair growth is essential in paediatric endocrinology.

Key words: short stature, malnutrition, gastrointestinal diseases.

Co nowego w terapii IGF-1?

What's new in IGF-1 therapy?

Elżbieta Petriczko

Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Polska
Department of Paediatrics, Endocrinology, Diabetology, Metabolic Diseases and Cardiology, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland

W ostatnich trzech dekadach rekombinowany ludzki rh(GH) był jedyną możliwością leczenia dla dzieci z GHD i ISS (idiopatyczną niskorosłością). Znaczny odsetek pacjentów z ISS wydaje się mieć różnego stopnia oporność na hormon wzrostu, w związku z czym nie odpowiadają oni na leczenie rekombinowanym GH. Ponad 20% z nich ma małe stężenia IGF-1 w osoczu przy prawidłowych stężeniach GH.

Wraz ze wzrostem dostępności rekombinowanego ludzkiego (rh) IGF-1 jako nowego leku zmieniają się kryteria diagnostyczne i strategie leczenia zaburzeń wzrastania. Prezentacja dotyczy molekularnych, terapeutycznych i metabolicznych aspektów leczenia niskorosłości związanej z niedoborem insulinopodobnego czynnika wzrostowego 1 (IGFD). Obecnie wyodrębniono kilka jednogenowych defektów związanych z pierwotnym IGFD. Nieodzowną częścią diagnostyki staje się wybór konkretnych grup pacjentów, których można by, opierając się na wcześniej zebranych danych klinicznych i biochemicznych, kierować na szczególnie badania genetyczne osi hormon wzrostu/IGF-1.

Leczenie dzieci, u których potwierdzono niedobór IGF-1, znacznie poprawia tempo ich wzrastania. Klasycznie stosowane dawki i prawidłowa dieta zabezpieczają dzieci przed potencjalnymi działaniami ubocznymi terapii, w tym głównie przed epizodami hipoglikemii.

Wiele badań klinicznych jest ukierunkowanych na ustaleniu nowych zastosowań dla IGF-1, które bazują na powszechnym anabolicznym wpływie IGF-1 na tkanki i obejmują przewlekłą chorobę wątroby, mukowiscydozę, leczenie zranień, ubytek masy mięśniowej w AIDS, poparzenia, osteoporozę, chorobę Leśniowskiego-Crohna, jądłowstręt psychiczny, zespół Wernera, chorobę Alzheimera, dystrofie mięśniowe, ALS, zapobieganie utracie słuchu czy urazy rdzenia.

Przeciwapoptotyczne właściwości IGF-1 mogą mieć jednak znaczenie w patogenezie nowotworów, na co trzeba zwrócić uwagę przy długoterminowej terapii. Niezbędny jest dłuższy czas obserwacji chorych leczonych rhIGF-1.

In the last three decades, recombinant human growth hormone (rh GH) has been the only treatment option for children with GHD and ISS (idiopathic short stature). A significant percentage of patients with ISS appear to have varying degrees of growth hormone resistance, and therefore do not respond to recombinant GH treatment. More than 20% have low IGF-1 plasma levels at normal GH levels.

With an increase in the availability of recombinant human (rh) IGF-1 as a new drug, the diagnostic criteria and strategies for treating growth disorders have been changing. This presentation deals with the molecular, therapeutic and metabolic aspects of treating short stature associated with insulin-like growth factor 1 (IGFD) deficiency. Several single-gene defects associated with primary IGFD have now been identified. An indispensable part of diagnosis is the selection of specific patient groups, that could be based on previously collected clinical and biochemical data for specific genetic testing of the growth hormone / IGF-1 axis.

The treatment of children with confirmed IGF-1 deficiency has been found to significantly improve growth rate. Routinely prescribed doses and a recommended diet have been shown to protect children against the potential side effects of therapy, mainly against hypoglycemia episodes.

Many clinical studies have focused on finding new uses for IGF-1, based on the widespread anabolic effects of IGF-1 on tissue and include chronic liver disease, cystic fibrosis, wound care, muscle mass loss in AIDS, burns and osteoporosis, as well as, Crohn's disease, anorexia psychiatric, Werner syndrome, Alzheimer's disease, muscular dystrophy, ALS, the prevention of hearing loss or spinal injuries.

The anti-apoptotic properties of IGF-1 may, however, be important in the pathogenesis of tumours, which should be noted in long-term therapy. A longer follow-up period for patients treated with rhIGF-1 is necessary.

Czynniki wzrostu wpływające na czynność wewnątrzwydzielniczą poza osią GH-IGF1

Growth factors influencing endocrine activity besides the GH-IGF1 axis

Andrzej Kędzia

Katedra Auksologii Klinicznej i Pielęgniarstwa Pediatrycznego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska
Department of Clinical Auxology and Pediatric Nursing, Poznan University of Medical Sciences, Poland

Wzrastanie organizmu odbywa się wskutek współdziałania wielu czynników. Uważa się, że w procesy te zaangażowane jest ponad 300 genów kodujących określone białka. Realizacja założenia genetycznego dotyczącego potencjalnego wzrostu ostatecznego realizowana jest przede wszystkim pod kontrolą osi hormon wzrostu (*growth factor* – GH) – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1). Aby założenie to zostało wykonane w pełni, musi zachodzić w warunkach optymalnych stężeń pomiędzy wieloma hormonami, enzymami, zapewnienia odpowiednich warunków budulcowych i energetycznych. Tak, więc na procesy wzrostowe mają wpływ takie hormony, jak trójiodotyronina, tyroksyna, kortyzol i jego pochodne,

Growth of the body occurs due to the interaction of many factors. It is believed that more than 300 genes encoding specific proteins are involved in these processes. The implementation of the genetic assumption regarding potential final growth is mainly carried out under the control of the growth hormone (GH) – insulin-like growth factor-1 (IGF-1) axis. For this assumption to be fully realized, it requires conditions of optimal concentrations of many hormones, enzymes, ensuring proper building and energy supply. So, the growth processes are influenced by such hormones as triiodothyronine, thyroxine, cortisol and other adrenal steroids, estrogens and androgens. Also, many abnormalities in enzyme proteins can cause growth disorders. The effects of IGF-1 binding

estrogeny i androgeny. Także wiele nieprawidłowości w białkach enzymatycznych może powodować zaburzenia wzrostowe. Bardzo ważny jest również wpływ samych białek wiążących IGF-1. Ostatnio odkrywanych jest coraz więcej procesów, w które są zaangażowane i to nie tylko tych związanych z osią GH-IGF-1.

Z drugiej strony proces wzrastania zachodzi nie tylko w postaci wydłużania kości długich, lecz dotyczy także wszystkich pozostałych struktur organizmu, takich jak skóra, nerwy, naczynia. Mechanizm tego wzrastania oparty jest o podziały komórek i ich różnicowanie, a ograniczany wskutek apoptozy. Procesy te kontrolowane są przez działanie różnych czynników wzrostowych. W miarę poszerzania wiedzy w tym zakresie zjawisko wzrastania okazuje się o wiele bardziej skomplikowanym procesem niż dotychczas sądzono.

Słowa kluczowe: czynniki wzrostu, wzrost, funkcje endokryjne.

Czynniki wzrostu w chorobie guzkowej tarczycy Growth factors in thyroid nodular disease

Marek Niedziela

Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej w Poznaniu, II Katedra Pediatrii, Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska
Department of Pediatric Endocrinology and Rheumatology, 2nd Chair of Pediatrics, Karol Jonscher's Clinical Hospital, Poznan University of Medical Sciences, Poland

Większość łagodnych guzów tarczycy i raków tarczycy powstaje z komórek pęcherzykowej tarczycy, podczas gdy raki rdzeniaste tarczycy, które są rzadkością u dzieci, wywodzą się z komórek produkujących kalcytoninę. Komórki pęcherzykowe tarczycy mają wewnętrzną heterogenność co do potencjału wzrostowego w odpowiedzi na różne czynniki stymulujące. Ta heterogenność może prowadzić do ogniskowej hiperplazji komórkowej i możliwość formowania guzów tarczycy pod wpływem czynników regulujących wzrost. Hormon tyreotropowy (*thyroid-stimulating hormone* – TSH) jest głównym czynnikiem stymulującym, który reguluje wzrost i funkcję pojedynczej komórki docelowej – tyreocyty. Zwiększone stężenie TSH u pacjenta z guzem tarczycy jest znanym i silnym wyznacznikiem ryzyka raka tarczycy. W przeszłości niedobór jodu był głównym czynnikiem patogenetycznym odpowiedzialnym za endemiczne wole guzkowe koloidowe, w mechanizmie przejściowego wzrostu wydzielania TSH. Skorygowanie niedoboru jodu pozwoliło wyeliminować tego typu wole, ale spowodowało narastanie zjawiska autoimmunizacji tarczycy.

System insulina – insulinopodobne czynniki wzrostu poprzez efekty mitogenne może także stymulować proliferację tyreocytów. Wzrastająca liczba pacjentów z otyłością i insulinopornością, została powiązana z ponownym wzrostem występowania choroby guzkowej tarczycy. Hiperinsulinemia, kompensacyjna do oporności insulinowej, jest prawdopodobnie odpowiedzialna za narastający trend choroby guzkowej tarczycy u otyłych pacjentów. Udział tych ww. czynników, a także klasycznych czynników stymulujących wzrost, które regulują wiele aspektów funkcji komórki, m.in. przeżywalność, proliferację, migrację i różnicowanie, takich jak naskórkowy czynnik wzrostu (epidermal growth factor – EGF), transformujący czynnik wzrostu α (*transforming growth factor α* – TGF- α), insulinopodobne czynniki wzrostu (*insulin-like growth factors* – IGFs), czynniki wzrostu fibroblastu (fibroblast growth factors – FGFs), czynnik wzrostu hepatocytu (*hepatitis growth factor* – HGF), płytkowopochodny czynnik wzrostu (*platelet-derived growth factor* – PDGF) i transformujący czynnik wzrostu β (*transforming growth factor β* – TGF- β), wydaje się determinować naturalny przebieg choroby guzkowej tarczycy.

Homeostaza tarczycy podlega kontroli szeregu czynników działających na różnych poziomach. Poza jodem, pierwszy poziom kontroli

proteiny same są również bardzo ważne. Ostatnio, coraz więcej procesów jest odkrywanych, w których są zaangażowane, a nie tylko te związane z osią GH-IGF-1.

Na drugiej stronie proces wzrastania zachodzi nie tylko w postaci wydłużania kości długich, lecz dotyczy także wszystkich pozostałych struktur organizmu, takich jak skóra, nerwy, naczynia. Mechanizm tego wzrastania oparty jest o podziały komórek i ich różnicowanie, a ograniczany wskutek apoptozy. Procesy te kontrolowane są przez działanie różnych czynników wzrostowych. W miarę poszerzania wiedzy w tym zakresie zjawisko wzrastania okazuje się o wiele bardziej skomplikowanym procesem niż dotychczas sądzono.

Key words: growth factors, growth, endocrine functions.

The majority of benign thyroid nodules and thyroid carcinomas derive from the follicular cell of thyroid, whereas medullary thyroid carcinomas deriving from calcitonin-producing cells are rare in childhood.

Thyroid follicular cells have intrinsic heterogeneity regarding their growth potential, in response to various stimuli. This heterogeneity may lead the focal cell hyperplasia and eventually the formation of thyroid nodules, under the influence of growth stimulatory factors. Thyroid-stimulating hormone (TSH) or thyrotropin is the main stimulatory factor, which regulates the growth and function of single target cell – thyrocyte. Elevated TSH level in a patient with thyroid nodule is known and strong predictor of thyroid cancer risk. In the past, iodine deficiency was, the main pathogenic factor responsible, through a transient rise in TSH secretion, for the endemic nodular goiter with the characteristic colloid thyroid nodules. The correction of iodine deficiency was followed by the elimination of this type of goiter and the emergence of thyroid autoimmunity.

The insulin/insulin-like growth factor system, through its mitogenic effects, can also stimulate the proliferation of thyrocytes. The rising number of patients with obesity and insulin resistance syndrome, has been associated with the re-emergence of nodular thyroid disease. It is likely that hyperinsulinemia the compensatory to insulin resistance may be responsible for the rising trend of thyroid nodular disease in obese patients. The involvement of these factors and classic growth stimulatory factors that regulate many aspects of cellular function, including survival, proliferation, migration and differentiation such as the epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor α (TGF- α), insulin growth factors (IGFs), fibroblast growth factors (FGFs), hepatocyte growth factor (HGF), platelet-derived growth factor (PDGF) and transforming growth factor β (TGF- β), appears to determine the natural history of thyroid nodular disease.

Therefore, thyroid homeostasis is controlled by several different substances acting on various levels. Apart from iodine, the first level of thyroid growth and function control occurs via the direct and indirect effect of TSH. The second level is controlled by local factors/stimulators (EGF, TGF- α , IGFs, FGFs, HGF, PDGF and TGF- β) and through programmed cell death (apoptosis). The third level consists of interactions between thyroid cells and connective tissue stroma, while the fourth

funkcji i wzrostu tarczycy zachodzi poprzez bezpośredni i pośredni wpływ TSH. Drugi poziom kontrolowany jest przez miejscowe czynniki/stymulatory (EGF, TGF- α , IGFs, FGFs, HGF, PDGF i TGF- β) i programowaną śmierć komórki (apoptozę). Trzeci poziom składa z interakcji pomiędzy komórkami tarczycy i tkanką łączną zrębu gruczołu, podczas gdy czwarty poziom uwzględnia czynniki genetyczne i apoptozę. Zaobserwowano, że efekty para- i autokrynowe czynników wzrostu są także związane z ekspresją określonych onkogenów.

W związku z powyższym lekarze powinni być uważni w sytuacjach klinicznych z udziałem tychże czynników (np. autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy, gigantyzm/akromegalia, leczenie rhGH, otyłość).

Pacjenci z wolem wieloguzkowym powinni być badani w kierunku dziedzicznych zespołów związanych z guzami/rakiem tarczycy takich jak polipowatość rodzinna, zespoły PTEN-hamartoma czy zespół Wernerera. U pacjentów z wolem wieloguzkowym i współistniejącym nowotworem embrionalnym należy wykluczyć zespół DICER1.

Słowa kluczowe: choroba guzkowa tarczycy, predyspozycja genetyczna, jod, TSH, insulina, GH, IGF1, autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy.

level includes genetic factors with apoptosis. It has been observed that para- and autocrine effects of growth factors are also associated with expression of particular oncogenes.

Therefore, physicians should be aware about clinical states in which those factors might be involved (e.g. autoimmune thyroiditis, gigantism/acromegaly, rhGH treatment, obesity).

Patients with familial multinodular goiter (MNG) should be screened for the hereditary syndromes associated with thyroid nodules/cancer such as intestinal polyposis syndromes, PTEN-hamartoma tumor syndromes or Werner's syndrome should be also considered. Those MNG patients with accompanying embryonal neoplasia should be investigated for DICER1 syndrome.

Key words: thyroid nodular disease, genetic predisposition, iodine, TSH, insulin, GH, IGF1, autoimmune thyroiditis.

Trzy proste codzienne czynności^{*}

Etap 1. Załóż igłę



Etap 2. Wybierz dawkę



Etap 3. Wykonaj wstrzyknięcie

Zaczekaj 5 sekund



Zdejmij igłę i załóż białą nasadkę.
Umieść wstrzykiwacz GoQuick w lodówce.

Prace ustne

Oral abstracts

Wrodzony przerost nadnerczy: co wiemy po pierwszych 3 latach badań przesiewowych w Polsce? Congenital adrenal hyperplasia: what we know after the first 3 years of screening in Poland?

Maria Ginalska-Malinowska, Mariusz Oltarzewski, Joanna Gzowska, Ewa Głąb-Jabłońska

Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie, Polska
Department of Screening and Metabolic Diseases, Institute of Mother and Child, Warsaw, Poland

W 2016 r. rozpoczęto w Polsce badania przesiewowe w kierunku wrodzonego przerostu nadnerczy. W ciągu pierwszego roku wprowadzono je stopniowo w kolejnych województwach. Od 1 stycznia 2017 r. badania są wykonywane u wszystkich noworodków w kraju. Zgodnie ze światowymi wytycznymi badanie jest dwuetapowe i polega na określeniu stężenia 17-OH progesteronu (17-OHP) w suchej kropli krwi metodą FIA (*singlet*, następnie *doublet/triplet*). W kolejnym etapie wykonuje się badanie profilu steroidowego we krwi u pacjentów ze zwiększonym stężeniem 17-OHP i/lub z objawami klinicznymi sugerującymi chorobę. Wykonanie profilu steroidowego pozwala wyeliminować szereg fałszywie dodatnich wyników 17-OHP.

Na sympozjum przedstawione zostaną rezultaty badań wykonanych do końca I półrocza 2019 r. Na podstawie badań przeprowadzonych do końca I kwartału 2019 r. chorobę wykryto i potwierdzono u 75 noworodków (31 dziewczynek, 44 chłopców). W większości ($n = 64$) dzieci były urodzone o czasie, pozostałe ($n = 11$) pochodziły z ciąży 34–37-tygodniowych. Dotychczas szacowana częstość występowania choroby wynosi, podobnie jak w innych krajach Europy, 1:14170. W wykrytej dotychczas grupie rozpoznano znacznie większy odsetek WPN SW, niż jest to powszechnie przyjęte (92% vs 75%). U większości noworodków z WPN SW (65%) już w I bibule stwierdzono wysokie wartości 17-OHP (met. FIA > 300 nmol/l) z typowym dla WPN profilem steroidowym. Jednak u pozostałych chorych SW (27%) wyniki z I bibuły (FIA, profil steroidowy) nie były tak typowe i konieczne było pobranie II bibuły oraz konsultacja lub hospitalizacja pediatryczna/endokrynologiczna w pobliżu miejsca zamieszkania. Najmniejsze stężenia 17-OHP (met. FIA < 50 nmol/l) stwierdzono u 5 dzieci z WPN SV; stężenia steroidów narastały u nich stopniowo w kolejnych bibułach pobieranych w trakcie kilku tygodni obserwacji.

W prezentowanej grupie noworodków u 14 (45%) dziewczynek i 29 (66%) chłopców nie podejrzewano choroby w pierwszych dniach/tygodniach życia. Dzieci te były hospitalizowane i diagnozowane w najbliższych ośrodkach endokrynologicznych w kraju po uzyskaniu wyników przemawiających za rozpoznaniem lub sugerujących rozpoznanie WPN. U 8 dzieci rozpoznanie WPN ustalono prenatalnie lub podejrzewano chorobę ze względu na dodatni wywiad rodzinny. W pozostałych przypadkach badanie przesiewowe pozwoliło w sposób znaczący przyspieszyć diagnostykę zaburzeń rozwoju narządów płciowych, a także wyjaśnić przyczynę klinicznych cech zaburzeń adaptacji, niedostatecznego przyrostu masy ciała i pogorszenia ogólnego stanu noworodka.

Słowa kluczowe: wrodzony przerost nadnerczy, przesiew noworodkowy, 17-OH progesteron.

In 2016, newborn screening program for congenital adrenal hyperplasia (CAH) was started in Poland. During the first year, the program was gradually introduced in subsequent regions. From 01.01.2017 CAH screening tests are performed for all Polish newborns. According to the guidelines, the test is two-stage: the first-tier screen is 17-OH progesterone (17-OHP) assay in a dry blood spot by the FIA method (*singlet*, next *doublet / triplet*). The second-tier screen is liquid chromatography – tandem mass spectrometry steroid profile in the blood in patients with elevated 17-OHP levels and / or with clinical symptoms suggestive of the disease. Assessment of the steroid profile allows to eliminate a series of false positive 17-OHP results.

During the symposium authors will present the results and experiences of the Polish CAH newborn screening program from the beginning until the end of the first half of 2019. Hitherto, on the basis of tests realized until the end of the first quarter of 2019, the disease was found and confirmed in 75 newborns (31 girls, 44 boys). In the majority ($n = 64$) children were born on time, the rest ($n = 11$) were from pregnancies of 34–37-week. So far, the estimated prevalence of the disease is, as in other European countries, 1:14170.

In our group of patients, a much larger percentage of CAH SW was diagnosed than it is commonly accepted (92% vs. 75%). In the majority of our CAH SW newborns (65%), very high levels of 17-OHP-FIA were found in the first filter paper (≥ 300 nmol/l), these babies had also typical steroid profile. However, in the remaining SW patients (27%) the results from the first filter paper (FIA and steroid profile) were not as typical, and it was necessary to take the second filter paper; also local paediatric/endocrinology consultation or hospitalization was needed. The lowest pathological concentrations of 17-OHP-FIA (< 50 nmol/l) were found in all 5 CAH SV neonates; their steroid concentrations gradually increased in subsequent filter papers, taken during the next weeks of observation.

In the presented group of newborns, 14 (45%) girls and 29 (66%) boys were not CAH suspected in the first days/weeks of life. These children were admitted to the hospital and diagnosed only after positive results of CAH screening tests. In 8 children, CAH was diagnosed prenatally or the disease was suspected due to a positive family history. In other cases, CAH screening allowed to significantly accelerate the diagnosis of disorders of sexual differentiation in babies with ambiguous genitalia, as well as to explain the cause of clinical features of some adaptation disorders, insufficient body weight gain and deterioration of the general conditions of the newborn.

Key words: CAH, newborn screening, 17-OH progesterone.

Ocena stężenia kwasolabilnej podjednostki u dzieci niskorosłych urodzonych z prawidłową masą ciała Acid-labile subunit concentration in children with short stature born with appropriate weight

Tomasz Jackowski, Elżbieta Petriczko, Mieczysław Walczak

Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Polska

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego im. prof. Tadeusza Sokołowskiego w Szczecinie, Polska
Department of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology, Metabolic Diseases and Developmental Age Cardiology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

Independent Public Clinical Hospital No. 1 for them. prof. Tadeusz Sokolowski Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland

Wstęp: Kwasolabilna podjednostka (*acid-labile subunit* – ALS) jest ważnym elementem osi GH-IGF-1, której funkcję reguluje poprzez tworzenie 150 kDa potrójnego kompleksu IGF-1/IGFBP3/ALS wydłużającego okres półtrwania IGF-1 w krążeniu. Całkowity niedobór ALS charakteryzuje się znacznym zmniejszeniem stężenia IGF-1 i IGFBP3 oraz łagodną niskorosłością w zakresie od –2 do –3 SDS. Często opisywane są też opóźnienie pokwitania u chłopców i insulinoporność.

Cel pracy: Ocena stężenia ALS u niskorosłych dzieci i ocena przydatności ALS w rutynowej diagnostyce.

Materiał i metody: Badaniem objęto 85 dzieci niskorosłych w okresie przedpokwitaniowym diagnozowanych z powodu zaburzeń wzrastania w Klinice Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego PUM oraz 24 zdrowych dzieci z prawidłową wysokością ciała, które stanowiły grupę kontrolną. U wszystkich dzieci oznaczono stężenie IGF-1, IGFBP3, ALS, glukozy i insuliny.

Wyniki: Stężenie ALS było istotnie niższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej ($p < 0,0001$, $R = 0,39$). SDS ALS nie różnił się istotnie między grupą badaną a grupą dzieci z konstytucjonalnym opóźnieniem wzrastania i dojrzewania (KOWD). Stwierdzono istotny związek stężenia ALS ze stężeniem IGF-1 ($p < 0,0001$, $r = 0,63$) i IGFBP3 ($p < 0,0001$, $r = 0,43$). Stężenie ALS zwiększało się wraz z wiekiem ($p < 0,0001$, $r = 0,48$).

Wnioski: Oznaczenie ALS może mieć wartość w diagnostyce KOWD i idiopatycznie niskiego wzrostu (*idiopathic short stature* – ISS). U dzieci z małym stężeniem ALS należy rozważyć przeprowadzenie sekwencjonowanie genu *IGFALS*.

Słowa kluczowe: niskorosłość, hormon wzrostu, insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1, białka wiążące insulinopodobne czynniki wzrostu, kwasolabilna podjednostka.

Introduction: Acid-labile subunit (ALS) is an important compound of the GH-IGF-1 axis, regulating its function by forming the 150kDa ternary complex IGF-1/IGFBP3/ALS, thus prolonging IGF-1's half-life. Total ALS sufficiency is characterised by drastic decrease of IGF-1 and IGFBP3 concentration and mild short stature in the range of from –2 to –3 SDS. Pubertal delay in boys and insulin resistance are also often described.

Aim of the study is to assess the ALS concentration in children with short stature and confirming its usefulness in routine diagnostics.

Material and methods: The study group consisted of 85 prepubertal children diagnosed because of short stature in Clinic of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology, Metabolic Diseases and Cardiology and 24 healthy children with normal height, who were the control group. IGF-1, IGFBP3, ALS, glucose and insulin levels were sampled.

Results: ALS concentration was significantly lower in the study group than the control group ($p < 0.0001$, $R = 0.39$). There was no significant difference in ALS SDS between the control group and children with constitutional delay of growth and puberty (CDGP). There was a strong correlation between ALS concentration and IGF-1 ($p < 0.0001$, $r = 0.63$), IGFBP3 ($p < 0.0001$, $r = 0.43$) and age ($p < 0.0001$, $r = 0.48$).

Conclusions: ALS concentration may be helpful in idiopathic short stature (ISS) and CDGP diagnostics. In children with low ALS concentration IGFALS gene sequencing should be considered.

Key words: short stature, growth hormone, insulin-like growth factor type 1, insulin-like growth factor binding proteins, acid-labile subunit.

Leczenie hormonem wzrostu dzieci niskich niespełniających kryteriów refundacji. Doniesienie wstępne Growth hormone treatment in short children not classified for reimbursement by National Health Found Program.

Preliminary communication

Tomasz Romer

NZOZ – Tomasz Romer Gabinet Lekarski, Warszawa

Former head of the Department of Endocrinology at Child Health Centre, Warsaw, Poland

Wstęp: Oceniono skuteczność leczenia hormonem wzrostu u dzieci niskich niespełniających warunków refundacji leku ustalonych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, które: osiągnęły wzrost końcowy (*final height* – FH), prawie końcowy (*near final height* – NFH) lub ich rodzice uznali, że osiągnęły wzrost jest wystarczający i leczenie zostało zakończone przed uzyskaniem FH/NFH.

Introduction: The effectiveness of growth hormone treatment in short children not eligible for reimbursement who achieved final (FH)/near final (NFH) height or parents considered that growth was sufficient and treatment was terminated before obtaining FH/NFH was assessed.

Material and methods: Parents or legal guardians, after providing information on known and possible adverse effects, expressed a writ-

Materiał i metody: Rodzice lub opiekunowie prawni, po udzieleniu informacji o znanych i możliwych działaniach niepożądanych, wyrazili pisemnie życzenie leczenia ich dzieci hormonem wzrostu, dla uzyskania wyższego wzrostu końcowego. Pacjentów ($n = 90$) podzielono w zależności od czasu leczenia na 3 grupy: I: < 2 lata ($n = 26$); II: 2–5 lat ($n = 46$) i III > 5 lat ($n = 18$). Skuteczność leczenia oceniono u wszystkich pacjentów jako bardzo dobrą (A), zadawalającą (B) lub poniżej oczekiwanej (C). Oceniano pacjentów ze wzrostem FH/NFH ($n = 48$) oraz pacjentów, którzy nie uzyskali FH/NFH w dniu ostatniej wizyty, ale uznali, że ich wzrost spełnił oczekiwania ($n = 42$). Skuteczność „A” przypisano pacjentom, których wysokość ciała w dniu ostatniej kontroli wynosiła > 25 centyli lub była wyższa niż wzrost wyższego z rodziców; „B” pacjentom o wzroście > 10 centyli lub równym bądź wyższym niż wzrost niższego z rodziców oraz „C” pacjentom o wzroście < 10 centyli lub niższym od wzrostu niższego z rodziców.

Wyniki: W grupach I–III uzyskano następującą skuteczność leczenia: grupa I: „A” ($n = 6$) – 23%, „B” ($n = 13$) – 50% i „C” ($n = 7$) – 27%; grupa II: „A” ($n = 20$) – 43%, „B” ($n = 16$) – 35% i „C” ($n = 10$) – 22%; grupa III: „A” ($n = 8$) – 44%, „B” ($n = 10$) – 56% i „C” ($n = 0$). We wszystkich grupach łącznie skuteczność A uzyskano u 34 dzieci (38%), skuteczność B u 39 (43%), a skuteczność „C” u 17 (19%).

Wnioski: Leczenie hormonem wzrostu u dzieci niskich nieobjętych programem lekowym w ramach NFZ przynosi dobre rezultaty u większości leczonych, wskazując, że zasady refundacji powinny zostać zmodyfikowane.

Słowa kluczowe: dzieci niskie, leczenie hormonem wzrostu, wzrost końcowy i bliski wzrostowi końcowemu.

ten request to treat their children with growth hormone for higher final height. Patients ($n = 90$) were divided depending on the duration of treatment into 3 groups: I: < 2 years ($n = 26$); II: 2–5 years ($n = 46$) and III > 5 years ($n = 18$). The effectiveness of the treatment was assessed in all patients as very good (A), satisfactory (B) or below expected (C). Patients with growth FH/NFH ($n = 48$) and patients who did not obtain FH/NFH but their growth assessed on the day of the last visit met their expectations ($n = 42$). Efficacy “A” was assigned to patients whose body height was > 25 percentile on the day of the last check, or was higher than the height of the taller parent; “B” for patients who are > 10 percentile or equal/taller than the parent of lower height and “C” for patients who are < 10 percentile or are lower than the lower parent.

Results: In groups I to III, treatment effectiveness was achieved as follows: group I: “A” ($n = 6$) – 23%, “B” ($n = 13$) – 50% and “C” ($n = 7$) – 27%; group II: “A” ($n = 20$) – 43%, “B” ($n = 16$) – 35% and “C” ($n = 10$) – 22%; group III: “A” ($n = 8$) – 44%, “B” ($n = 10$) – 56%, “C” ($n = 0$). In all groups treatment effectiveness was achieved: “A” ($n = 34$) – 38%, “B” ($n = 39$) – 43%, “C” ($n = 17$) – 19%.

Conclusions: Growth hormone treatment in short children not included in the NFZ drug program brings good results to the majority of patients, indicating that reimbursement rules should be modified.

Key words: short children, growth hormone treatment, final height, near final height.

Problemy diagnostyczne w rozpoznawaniu pierwotnego niedoboru IGF-1

Primary IGF-1 deficiency – diagnostic dilemmas

Joanna Smyczyńska¹, Renata Stawerska¹, Urszula Smyczyńska², Andrzej Lewiński^{1,3}, Maciej Hilczer^{1,4}

¹Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Polska

²Zakład Biostatystyki i Medycyny Translacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

³Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

⁴Klinika Endokrynologii Wieków Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

¹Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Polish Mother’s Memorial Hospital – Research Institute in Lodz, Poland

²Department of Biostatistics and Translational Medicine, Medical University of Lodz, Poland

³Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Medical University of Lodz, Poland

⁴Department of Pediatric Endocrinology, Medical University of Lodz, Poland

Pierwotny niedobór insulinopodobnego czynnika wzrostowego 1 (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1) definiowano początkowo jako oporność na hormon wzrostu (*growth hormone* – GH). W ostatnich latach w Europie rozpoznanie ciężkiego pierwotnego niedoboru IGF-1 (PIGFD) u dziecka ze znacznym niedoborem wzrostu, prawidłowym wydzielaniem GH w testach stymulacyjnych (GHST) i ciężkim niedoborem IGF-1 nie wymaga potwierdzenia niewrażliwości na GH (GHI) testem generacji IGF-1 (IGF-GT). Dzieci urodzone jako za małe w porównaniu z wiekiem ciążowym (SGA) z prawidłowymi wynikami GHST są kwalifikowane do leczenia GH, a dzieci z prawidłową masą urodzeniową (AGA) są diagnozowane w kierunku PIGFD. Istotnym problemem jest słaba powtarzalność GHST.

Celem pracy była ocena skuteczności terapii GH u dzieci ze znacznym niedoborem wzrostu, prawidłowymi wynikami GHST i ciężkim niedoborem IGF-1 ulegającym normalizacji podczas IGF-GT.

Analizę retrospektywną objęto 28 dzieci (23 chłopców, 5 dziewcząt) w wieku $13,0 \pm 2,2$ roku (średnia \pm SD), z SDS wzrostu (hSDS) $< -3,0$, wydzielaniem GH w GHST $> 10,0$ ng/ml i stężeniem IGF-1 $< 2,5$ centyla dla wieku i płci. U wszystkich pacjentów uzyskano wzrost stęże-

Primary insulin-like growth factor-1 (IGF-1) deficiency (PIGFD) has primarily been defined as growth hormone (GH) insensitivity (GHI). In recent years, in Europe the diagnosis of severe PIGFD may be established in patients with very short stature, normal GH peak in stimulation tests (GHST) and severe IGF-1 deficiency, with no need for confirmation of GHI in IGF-1 generation test (IGF-GT). The patients born small for gestational age (SGA) with normal results of GHST may be qualified to GH therapy, while ones with appropriate birth weight (AGA) should be diagnosed towards PIGFD. The poor reproducibility of GHST is also a question.

The aim of the study was to assess GH therapy effectiveness in patients with very short stature, normal results of GHST and severe IGF-1 deficiency, which normalized during IGF-GT.

Retrospective analysis included 28 children (23 boys, 5 girls), age $13,0 \pm 2,2$ years (mean \pm SD), with hSDS $< -3,0$, GH peak in GHST $> 10,0$ ng/ml and IGF-1 concentration $< 2,5$ centile for age and sex. In all the patients IGF-1 increase in IGF-GT was $> 15,0$ ng/ml (in 4 cases $< 100,0$ ng/ml), leading to at least doubling initial IGF-1 level and to normalization IGF-1 concentration. After additional diagnostic proce-

nia IGF-1 w IGF-GT o $>15,0$ ng/ml (u 4 dzieci < 100 ng/ml), z normalizacją poziomu IGF-1 i co najmniej podwojeniem stężenia wyjściowego. Po przeprowadzeniu dodatkowych procedur diagnostycznych ustalono następujące rozpoznania: dysfunkcja neurosekrecyjna wydzielania GH (NSD) u 10 dzieci (3 SGA, 2 z hipoplazją przysadki – HP); nieaktywny GH (GHinact) u 7 dzieci (1 SGA, 3 z HP); niedobór GH (GHD, wydzielanie GH w powtórzonych GHST $<10,0$ ng/ml) u 8 dzieci (2 SGA, 3 z HP); pozostałych 3 dzieci (2 z HP) zakwalifikowano do terapii GH mimo wyników GHST $>10,0$ ng/ml. Wszyscy pacjenci byli leczeni GH w dawkach stosowanych u dzieci z GHD przez $4,3 \pm 1,9$ roku, do uzyskania wzrostu końcowego (*final height* – FH).

Stwierdzono znamienne wzrost FH SDS w porównaniu z hSDS przed leczeniem ($-1,69 \pm 0,91$ vs $-3,76 \pm 0,82$), przy braku znamienych różnic FH SDS pomiędzy SGA i AGA ($-1,82 \pm 0,87$ vs $-1,66 \pm 0,94$) oraz pomiędzy dziećmi ze wzrostem stężenia IGF-I w IGF-GT poniżej bądź powyżej $100,0$ ng/ml ($-1,74 \pm 0,64$ vs $-1,63 \pm 0,70$). Wartość FH SDS skorygowana względem wzrostu docelowego wynosiła $-0,56 \pm 1,08$ dla całej grupy i była gorsza u dzieci SGA ($-1,31 \pm 1,03$) niż AGA ($-0,35 \pm 1,02$). Na leczenie nie odpowiedziały 2 dziewczynki z przyrostem SDS wzrostu o $0,04$ (AGA, NSD) i o $0,38$ (AGA, HP, GHD), u obu nie było poprawy tempa wzrastania w 1. roku leczenia.

Rozpoznanie ciężkiego PIGFD wymaga udokumentowania GHI. Proponowane w Europie kryteria rozpoznania ciężkiego PIGFD spełniają dzieci z dobrą wrażliwością na GH, u których terapia GH może być skuteczna. Wydaje się, że identyfikacja pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie GH mimo wzrostu IGF-1 w IGF-GT, wymaga próby zastosowania terapii.

dures, the following diagnoses were established: neurosecretory dysfunction of GH secretion (NSD) – in 10 children (including 3 SGA and other 2 with pituitary hypoplasia, HP); inactive GH (GHinact) – in 7 cases (1 SGA, 3 with HP); GH deficiency (GHD, GH peak $< 10,0$ ng/ml in repeated GHST) – in 8 children (2 SGA, 3 with HP); the remaining 3 children (2 with HP) were qualified to GH therapy despite GH peak in GHST $> 10,0$ ng/ml. All children were treated with GH in standard doses for GHD during 4.3 ± 1.9 years, up to final height (FH).

Significant increase of FH SDS with respect to hSDS was observed (-1.69 ± 0.91 vs. -3.76 ± 0.82 , respectively), with no significant difference in FH SDS between SGA and AGA (-1.82 ± 0.87 vs. -1.66 ± 0.94), as well as between ones with IGF-I increase in IGF-GT below or over 100.0 ng/ml (-1.74 ± 0.64 vs. -1.63 ± 0.70). The attained FH SDS corrected by target height was -0.56 ± 1.08 for the whole group (-1.31 ± 1.03 in SGA and -0.35 ± 1.02 in AGA). Only 2 girls were identified as non-responders: with height SDS increase by 0.04 (AGA, NSD) and by 0.38 (AGA, HP, GHD in repeated tests), in both of them there was no increase of height velocity in 1st year of treatment.

The diagnosis of severe PIGFD should be established after direct confirmation of GHI. Most of children who fulfil current European criteria of PIGFD is in fact GH-sensitive and may benefit during GH therapy. It seems that identification the patients who are real non-responders to GH therapy among children with normal result of IGF-GT requires a trial of GH administration.

Ekspresja CTLA-4 na limfocytach Treg u dzieci z autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy

CTLA-4 expression on Treg in children with autoimmune thyroiditis

Anna Kucharska¹, Anna Stelmaszczyk-Emmel², Beata Pyrzak¹

¹Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

²Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Immunologii Klinicznej Wieków Rozwojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

¹Department of Paediatrics and Endocrinology, Warsaw Medical University, Poland

²Department of Laboratory Diagnostics and Clinical Immunology of Developmental Age, Warsaw Medical University, Poland

Wstęp: Autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy (*autoimmune thyroiditis* – AIT) jest coraz częstszą patologią wieku rozwojowego i dotyka coraz młodszych dzieci. Podobnie jak w innych chorobach autoimmunizacyjnych w patogenezie AIT podkreśla się rolę zaburzeń czynności limfocytów T regulatorowych (Treg). Pełnią one kluczową funkcję w regulacji stanu autotolerancji. Klasyczne Treg wywodzą się z subpopulacji limfocytów T CD4 i charakteryzują się ekspresją CD25, FoxP3 oraz brakiem CD127. Ujawniają także na swojej powierzchni antygen CD152 (CTLA-4), który odpowiada za hamowanie aktywacji limfocytów. U pacjentów z AIT stwierdza się zwykle obniżony odsetek Treg, ale nie wyjaśniono, czy dodatkowo stwierdza się także zmiany jakościowe tej subpopulacji.

Cel pracy: Ocena ekspresji CTLA-4 (CD152) na limfocytach Treg u dzieci z autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy w porównaniu ze zdrowymi dziećmi.

Materiał i metody: W badaniu oceniono 53 dzieci: 35 z AIT: średnia wieku $12,7 \pm 3,8$ roku, zakres $4,6$ – $17,6$ lat, oraz 18 zdrowych dobranych wiekowo dzieci jako grupę kontrolną. Z krwi obwodowej izolowano komórki jednojądrzaste (PBMC) i oznaczano antygeny CD za pomocą cytometrii przepływową (FACSCantoII, Beckton Dickinson). Za komórki Treg uznawano limfocyty T CD4+CD25⁺highFoxP3+CD127⁻. Oznaczano powierzchniową ekspresję antygeny CTLA-4 (CD152) na Treg. U wszystkich pacjentów oceniano oś tarczycową i miano przeciwciał

Introduction: Autoimmune thyroiditis (AIT) is a relatively common pathology in developmental age and is diagnosed in younger and younger children. Similarly to the other autoimmune diseases, in AIT pathogenesis there is emphasized the role of disorders of the function of T regulatory cells (Treg). They play a key role in self-tolerance control. Classic Treg originate of CD4 T cells and are characterized by the presence of CD25, FoxP3 and lack of CD127. They expressed also on the surface CD152 antigen (CTLA-4), responsible for inhibition of T cell activation and proliferation. In the patients with AIT the Treg number is usually decreased, but it is not explained whether additionally qualitative changes are present in this T cells subset.

Aim of the study was to evaluate CTLA-4 (CD152) expression on Treg subset in children with AIT in comparison to healthy children.

Material and methods: 53 children were enrolled to the study: 35 with chronic autoimmune thyroiditis at mean age 12.7 ± 3.8 years; range: 4.6 – 17.6 years and 18 age matched children as controls. PBMCs were isolated and stained with monoclonal antibodies according to manufacturer instructions. The samples were evaluated using flow cytometer FACSCanto II (Becton Dickinson). CD4Tregs in peripheral blood were identified as CD4+CD25⁺highFoxP3+CD127⁻ T cells. The expression of CD152 (CTLA-4) was also determined. The number of Tregs was expressed as a percentage of all CD4+ T cells. TSH, thyroid hormones and thyroid antibodies were evaluated by MEIA, Abbott.

anty TPO i anty Tg. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą testu *t*-Studenta (rozkład normalny) lub testu U Manna-Whitneya, a do analizy korelacji użyto testu Pearsona (dla rozkładu normalnego) lub Spearmana.

Wyniki: U pacjentów z AIT stwierdzono istotnie statystycznie niższą liczbę Treg niż u zdrowych dzieci: $1,4 \pm 0,8$ vs $2,6 \pm 1,4$ ($p < 0,5$). Ponadto liczba Treg z ekspresją CTLA-4 była istotnie statystycznie wyższa u pacjentów z AIT niż w grupie kontrolnej: $2,2 \pm 2,0$ vs $1,1 \pm 1$ ($p < 0,05$). Nie stwierdzono istotnej korelacji między liczbą Treg, CTLA-4 i czynnością tarczycy ani stężeniami przeciwciał.

Wnioski: U dzieci z AIT odsetek Treg jest obniżony w porównaniu z dziećmi zdrowymi, a jednocześnie liczba komórek Treg z ekspresją CTLA-4 jest istotnie statystycznie większa niż w grupie kontrolnej. Jedną z hipotez tłumaczących to zjawisko może być stwierdzenie, że zwiększona ekspresja CTLA-4 na Treg może odpowiadać za ograniczenie ich proliferacji i zjawisko to może być pierwotne w stosunku do obniżonej liczby Treg. Z drugiej strony, ponieważ CTLA-4 odpowiada za funkcję Treg, zwiększona ekspresja tego antygenu może być wtórną zmianą równoważącą zmniejszoną liczbę Treg. Szczegółowe wyjaśnienie tego zjawiska wymaga wykonania badań czynnościowych.

Statistical analysis was performed using *t*-Student test, Mann-Whitney U-test (for nonparametric) and the Pearson (parametric) or Spearman (nonparametric) correlation test.

Results: Children with AIT have statistically significantly lower percentage of Tregs CD4+CD25+FoxP3 than healthy children 1.40 ± 0.8 vs. 2.65 ± 1.4 , respectively ($p < 0.05$). Simultaneously the number of Tregs expressed CTLA-4 was higher in AIT children than in healthy controls: 2.2 ± 2.0 vs. 1.1 ± 1 ($p < 0.05$). In children with AIT there were not found any significant correlations between CD4+CD25+FoxP3 Treg cells percentage and hormonal or antibodies status.

Conclusions: In children with AIT the number of Tregs is decreased in comparison to healthy children and simultaneously the number of Tregs expressed CTLA-4 is statistically significantly increased than in control group. One of hypothesis explaining this phenomenon could be, that increased CTLA-4 expression on Tregs is responsible for the limitation of Tregs proliferation and this effect is primary to decreased Tregs number. On the other hand, whereas CTLA-4 determines Treg function, the increased expression of this antigen could be secondary effect balancing decreased number of Treg. Detailed explanation of this phenomenon needs functional studies.

Analiza korelacji wybranych polimorfizmów genów i hormonów tarczycy oraz przeciwciał przeciwtarczycowych w grupie dzieci i młodzieży z chorobami autoimmunizacyjnymi tarczycy

Analysis of correlation between selected gene polymorphisms and thyroid hormones and anti-thyroid antibodies in the group of children and adolescents with autoimmune thyroid diseases

Beata Sawicka¹, Adam Krętowski², Natalia Wawrusiewicz-Kurylonek², Hanna Borysewicz-Sańczyk¹, Tommaso Aversa³, Domenico Corica³, Joanna Gościak⁴, Małgorzata Waśniowska³, Artur Bossowski¹

¹Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

²Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

³Department of Human Pathology of Adulthood and Childhood, University of Messina, Messina, Italy

⁴Katedra Oprogramowania, Wydział Informatyki, Politechnika Białostocka, Białystok, Polska

¹Department of Paediatrics, Endocrinology, Diabetology, with the Department of Cardiology, Medical University of Białystok, Poland

²Clinic of Endocrinology, Diabetology and Internal Diseases, Medical University of Białystok, Poland

³Department of Human Pathology of Adulthood and Childhood, University of Messina, Messina, Italy

⁴Department of Software, Faculty of Computer Science, Białystok University of Technology, Białystok, Poland

Wstęp: Patogeneza chorób autoimmunizacyjnych tarczycy jest bardzo różna. Wśród przyczyn autoimmunizacji gruczołu tarczowego wyróżniamy predyspozycję genetyczną oraz czynniki środowiskowe. Choroba Gravesa-Basedowa i przewlekłe zapalenie tarczycy typu Hashimoto wiąże się zaburzeniem tolerancji immunologicznej cząsteczek antygenów tyreocytów. Gen *IL-2RA* jest zlokalizowany na chromosomie 10 i koduje receptor dla interleukiny 2 (IL2RA), którego ekspresję wykazują komórki T regulatorowe (Tregs) odpowiedzialne za supresję. Wykazano, że polimorfizm tego genu występuje u osób z różnymi chorobami autoimmunizacyjnymi (m.in. cukrzyca typu 1, reumatoidalnym zapaleniem stawów, chorobą Gravesa-Basedowa czy stwardnieniem rozsianym). Gen *FAIM2* jest zlokalizowany na chromosomie 12 i koduje cząsteczkę biorącą udział w procesie hamowania apoptozy. Gen *PADI* jest zlokalizowany na chromosomie 1 i jego ekspresja związana jest aktywacją limfocytów T, różnicowaniem makrofagów, co prowadzi do zwiększenia czynników zapalnych.

Cel pracy: Analiza korelacji polimorfizmów genów *FAIM2*, *IL-2RA* oraz *PADI4* do hormonów tarczycy oraz przeciwciał przeciwtarczycowych u pacjentów w wieku rozwojowym z chorobą Gravesa-Basedowa oraz przewlekłym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto

Introduction: The pathogenesis of autoimmune thyroid diseases is very different. Among the causes of thyroid autoimmunity we distinguish genetic predisposition and environmental factors. Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis are associated with a disturbance of immune tolerance of thyroid antigen molecules. The *IL-2RA* gene is located on chromosome 10 and encodes the interleukin 2 receptor (IL2RA), which is expressed by the regulatory T cells (Tregs) responsible for suppression. It has been shown that this gene polymorphism occurs in people with various autoimmune diseases (e.g. type 1 diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, Graves' disease or multiple sclerosis). The *FAIM2* gene is located on chromosome 12 and encodes the molecule involved in the apoptosis inhibition process. The *PADI* gene is located on chromosome 1 and its expression is associated with activation of T-cells, differentiation of macrophages, which leads to increased inflammation.

Aim of the study was to analyze the correlation between *FAIM2*, *IL-2RA* and *PADI4* gene polymorphisms to thyroid hormones and anti-thyroid antibodies in children with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis.

Material and methods: The survey covers the population of children and adolescents with autoimmune thyroid diseases. The research

Materiał i metody: Badanie obejmuje populację dzieci i młodzieży z chorobami autoimmunizacyjnymi tarczycy. Grupę badawczą podzielono na 180 osób z chorobą Gravesa-Basedowa i na 80 osób z przewlekłym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto. Trzy pojedyncze polimorfizmy nukleotydów (SNPs): Rs7138803-FAIM2, Rs7093069-IL-2RA i Rs1748033 PADI4, oznaczano poprzez genotypowanie przez TaqMan SNP QuanStudio 12K Flex- OpenArray metodą PCR i wykonano ich korelację w stosunku do hormonów tarczycy i przeciwciał przeciw tarczycowym.

Wyniki: Wykazano istotnie statystyczną dodatnią korelację polimorfizmu genu Rs7138803 z przeciwciałami anti-TPO oraz dodatnią korelację Rs1748033 z przeciwciałami anti-TSH u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa, szczególnie u płci żeńskiej. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem tarczycy typu Hashimoto stwierdzono dodatnią korelację między polimorfizmem genu Rs1748033 z przeciwciałami anti-TPO. Nie wykazano istotnych statystycznych korelacji pomiędzy Rs7093069-IL-2RA a przeciwciałami p/tarczycowymi w badanych grupach. Nie wykazano również istotnych statystycznych korelacji pomiędzy badanymi polimorfizmami genów a stężeniami hormonów tarczycy u pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi tarczycy.

Wnioski:

1. Polimorfizm Rs7138803-FAIM2 i Rs1748033-PADI4 występuje częściej u osób z chorobami autoimmunizacyjnymi tarczycy, głównie w grupie z chorobą Gravesa-Basedowa.
2. Analiza polimorfizmów danych genów w praktyce klinicznej pozwoli na określenie predyspozycji do rozwoju choroby autoimmunizacyjnej tarczycy i ewentualne wcześniejsze wykrycie objawów dysfunkcji gruczołu tarczowego oraz odpowiednie wdrożenie leczenia.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie tarczycy typu Hashimoto, choroba Gravesa-Basedowa, polimorfizm genów.

group was divided into 180 people with Graves' disease and 80 people with Hashimoto's thyroiditis. Three single nucleotide polymorphisms (SNPs): Rs7138803-FAIM2, Rs7093069-IL-2RA and Rs1748033 PADI4 were determined by TaqMan SNP QuanStudio 12K Flex- OpenArray genotyping with PCR and correlated to thyroid hormones and anti-thyroid antibodies.

Results: Significantly positive correlation of Rs7138803 gene polymorphism with anti-TPO antibodies and positive correlation of Rs1748033 with anti-TSH antibodies was found in patients with Graves' disease, especially in female patients. In patients with Hashimoto's thyroiditis a positive correlation between Rs1748033 gene polymorphism and anti-TPO antibodies was found. No significant statistical correlations between Rs7093069-IL-2RA and p/thyroid antibodies were found in the studied groups. There were no significant statistical correlations between gene polymorphisms and thyroid hormone concentrations in patients with autoimmune thyroid diseases.

Conclusions:

1. Polymorphisms Rs7138803-FAIM2 and Rs1748033-PADI4 are more common in patients with autoimmune thyroid diseases, mainly in the group with Graves' disease.
2. Analysis of polymorphisms of given genes in clinical practice will allow to determine predisposition to autoimmune thyroid disease development and possible earlier detection of thyroid gland dysfunction symptoms as well as appropriate treatment implementation.

Key words: Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease, gene polymorphism.

Pierwotna nadczynność przytarczyc u dzieci – konsekwencje późnej diagnozy

Primary hyperparathyroidism in children – consequences of late diagnosis

Dorota Roztoczyńska¹, Jarosław Feluś², Małgorzata Wójcik¹, Anna Wędrychowicz¹, Magdalena Ossowska¹, Katarzyna Tyrawa¹, Anna Kalicka-Kasperczyk¹, Aleksander Konturek³, Anna Nogiec⁴, Alicja Hubalewska-Dydejczyk⁵, Jerzy B. Starzyk¹

¹Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie, Polska

²Oddział Ortopedii z Centrum Leczenia Artrozy, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie, Polska

³Klinika Chirurgii Endokrynologicznej, III Katedra Chirurgii Ogólnej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Polska

⁴Pracownia Badań Genetycznych, Oddział Kliniczny Endokrynologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Polska

⁵Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Polska

¹Department of Endocrinology of Children and Youth, University Children's Hospital in Krakow, Poland

²Department of Orthopedics from the Arthrolysis Treatment Center Children's University Hospital in Krakow, Poland

³Department of Endocrinological Surgery, III Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

⁴Laboratory of Genetic Research of the Clinical Department of Endocrinology University Hospital in Krakow, Poland

⁵Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Pierwotna nadczynność przytarczyc (PNP) u dzieci jest rzadkim schorzeniem i ma bardzo dynamiczny przebieg, często z niespecyficznymi objawami, co znacznie utrudnia rozpoznanie i opóźnia leczenie PNP, a przewlekła hiperkalcemia może prowadzić do trwałych powikłań narządowych.

Pacjent nr 1: Piętnastoletni chłopiec, z bólami kostnymi, zaburzeniami chodu, utratą wagi o 10 kg, z rozpoznaniem młodzieńczego obustronnego złuszczenia kości udowej i koślawością obu kończyn dolnych od października 2016 r. Pomimo resorpcji kostnej widocznej w tomografii komputerowej (TK) stawów biodrowych oraz hiperkalcemii w maju 2017 r. wykonano korektę ortopedyczną; w badaniu histopatologicznym rozpoznano guzy brunatne kości, stężenie PTH 589 pg/ml; (norma: 10–60). Dziecko skierowano do Kliniki Endokrynologii U.S.D.

Primary hyperparathyroidism (PHPT) in children is a rare disease of dynamic course, presenting with vague symptoms, making diagnostics and treatment difficult, but dangerous due to long-term side effect of chronic hypercalcemia.

Patient no. 1: 15 year-old boy, with history of bone pain, disturbed gait, unintentional weight loss of 10 kg, with bilateral slipped capital femoral epiphysis and valgus knee since October 2016. Despite CT – proven bone resorption and hypercalcemia, he underwent orthopedic correction in May 2017. Histopathology report confirmed brown tumors of the bones, PTH level was 589 pg/ml (norm: 10–60). Patient was referred to Department of Pediatric and Adolescent Endocrinology, where he was diagnosed with severe hypercalcemia (Ca – 4,07 mmol/l, norm:

w Krakowie, gdzie stwierdzono: ciężką hiperkalcemię (Ca – 4,07 mmol/l, norma: 2,2–2,84), hipofosfatemię (P – 0,68 mmol/l; norma: 0,95–1,75), niską masę kostną i gruczolaka lewej dolnej przytarczycy w badaniu USG oraz w scyntygrafii 99mTc MIBI.

Pacjent nr 2: Dziesięcioletni chłopiec po złamaniu kości piszczałkowej prawej w 2016 r. prezentował poliurię, polydipsję i utratę apetytu, w lutym 2019 r. przyjęty do Kliniki Endokrynologii USD z powodu hiperkalcemii (Ca.c. 3,53 mmol/l), hipofosfatemii (P – 0,98 mmol/l) hiperkalcemii i niskiej masy kostnej; PTH –103,9 pg/ml. W badaniu USG i KT szyi w przyleganiu do prawego płata tarczycy stwierdzono zmianę hipoechogenną o średnicy 6 mm, badanie 99mTc MIBI nie wykazało gromadzenia znacznika w przytarczycach. W USG nerek stwierdzono złoż w lewej nerce oraz nefrokalcyozę obu nerek.

U obu pacjentów rozpoznano PNP, wykluczono powikłania gastrologiczne, kardiologiczne, neurologiczne i oftalmologiczne hiperkalcemii, wykonano diagnostykę obrazową, hormonalną, onkologiczną i genetyczną z włączeniem zespołu MEN 1. U obu chłopców przed zabiegiem wprowadzono leczenie hipokalcemizujące (u pacjenta nr 1 wlewy i.v. octanu pamidronianu, a u pacjenta nr 2 cynacalce). Obaj pacjenci pozostają w opiece endokrynologicznej: pacjent nr 1 po usunięciu lewej dolnej przytarczycy prezentował zespół głodnych kości, obecnie bez dolegliwości; pacjent nr 2 przygotowujący jest do leczenia operacyjnego.

Wnioski:

1. Przewlekła hiperkalcemia u dzieci z PNP prowadzi do poważnych wielonarządowych zaburzeń, które z powodu późnej diagnozy mogą prowadzić do zmian utrwalaonych (np. deformacje kostne, nefrokalcynoza).
2. Każde dziecko z PNP wymaga wykluczenia powikłań narządowych hiperkalcemii oraz diagnostyki onkologicznej i genetycznej.
3. Przedoperacyjna normalizacja stężeń Ca.c. jest konieczna celem uniknięcia przelomu hiperkalcemicznego zagrażającego życiu dziecka.
4. Po leczeniu operacyjnym PNP dzieci wymagają opieki endokrynologicznej.

2,2–2,84), hypophosphatemia (P – 0,68 mmol/l; norm: 0.95–1.75), osteoporosis and adenoma of the left inferior parathyroid gland-confirmed in both ultrasound and scintigraphy using 99mTc-MIBI.

Patient no. 2: 10 year-old boy, after suffering right tibial fracture in 2016, had developed polyuria, polydipsia, appetite loss. In February 2019 he was admitted to Our Clinic due to hypercalcemia (Ca.c. – 3.53 mmol/l), hypophosphatemia (P – 0.68 mmol/l), hypercalciuria and osteoporosis; PTH level was 103.9 pg/ml. Both ultrasound and CT imaging of the neck detected hypoechogenic mass, of 6 mm, posteriorly to the right lobe of the thyroid gland; 99mTc MIBI scintigraphy did not confirmed increased uptake specific for parathyroid adenoma. Abdominal ultrasound revealed left kidney stone and bilateral nephrocalcinosis. Both of presented patients were diagnosed with PHPT. Gastrointestinal, cardiological, neurological, ophthalmological complications of hypercalcemia were excluded. Diagnostic workup also consisted of imaging, hormonal evaluation, oncological and genetic testing excluding MEN-1 syndromes.

Both patient received hypercalcemia treatment (patient no. 1 – pamidronate acid i.v.; patient no. 2 – cinacalce) before surgery. Both patients remain in care of Endocrinology Department. Patient no. 1, following left inferior parathyroidectomy, suffered from hungry bone syndrome, but now remains asymptomatic. Patient no. 2 is scheduled for surgery.

Conclusions:

1. Chronic hypercalcemia in children with PHPT leads up to severe multi-organ complications, which can persist if left undiagnosed (bone deformation, nephrocalcinosis).
2. Every pediatric patient with PHPT requires extended diagnostic workup including oncological and genetic evaluation.
3. Pre-operative treatment and normalization of calcium levels is mandatory in prevention of hypercalcemic crisis
4. In post-operative management, endocrinological care is required.

Ocena długoterminowa pacjentów Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” po leczeniu choroby Cushinga

Long-term outcome in patients of the Children’s Memorial Health Institute after treatment of Cushing’s disease

Katarzyna Pasternak-Pietrzak¹, Elżbieta Moszczyńska¹, Marcin Roszkowski², Mieczysław Szalecki^{1,3}

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Polska

²Klinika Neurochirurgii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Polska

³Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

¹The Division of Endocrinology and Diabetology, The Children’s Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

²The Division of Neurosurgery, The Children’s Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

³The Faculty of Medicine and Health Sciences, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

Wstęp: Choroba Cushinga (*Cushing’s disease* – CD) jest rzadką przyczyną hiperkortyzolemii u dzieci stawiającą wiele trudności zarówno diagnostycznych, jak i terapeutycznych. Dane dotyczące czynności przysadki w długoterminowej ocenie po leczeniu CD u dzieci są ograniczone w porównaniu z dorosłą populacją.

Cel pracy: Ocena długoterminowa pacjentów Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” (IPCZD) po leczeniu CD ze szczególnym uwzględnieniem następujących danych klinicznych: nawrót choroby, czynność przysadki, choroby współistniejące.

Materiał i metody: Retrospektywna analiza 29 pacjentów (25 dorosłych, byłych pacjentów IPCZD oraz 4 dzieci), średni wiek w momencie diagnozy CD 13,46 roku (5,5–17,3 roku), będących pod opieką IPCZD w latach 1994–2019. Długoterminowa analiza stanu zdrowia

Introduction: Cushing’s disease (CD) is a rare cause of hypercortisolemia presenting a major diagnostic and therapeutic challenge. Data of pituitary function in long-term post-TSS assessment are limited in comparison to adult population.

Aim of the study: Long-term assessment of patients of the Children’s Memorial Health Institute (CMHI) after CD treatment with particular consideration of the following clinical data: recurrence of the disease, pituitary function, comorbidities.

Materials and methods: Retrospective analysis of 29 CD patients (25 adults – former CMHI patients and 4 children), mean age at the time of diagnosis 13.46 years (5.5–17.3 years) treated at CMHI in years 1994–2019. The long-term follow-up of adult patients was done by the data received from the own questionnaire, while the health analysis of

osób dorosłych została dokonana za pomocą danych uzyskanych z ankiety własnej, analiza zdrowia aktualnych pacjentów IPCZD – na podstawie danych z ostatniej wizyty. Średni czas długoterminowej obserwacji (97% pacjentów) od transsfenoidalnego usunięcia gruczolaka przysadki (TSS) wyniósł 10,23 roku (0,67–24,3 roku).

Wyniki: Na koniec obserwacji u 18 pacjentów stwierdzono długoterminową remisję choroby po TSS1, u 2 po TSS2, u 1 po cyklu radioterapii pozabiegowej (XRT), u 3 pacjentów po obustronnej adrenalectomii (BA). Jeden pacjent zmarł po TSS2 na skutek powikłań pozabiegowych, u 1 pacjenta nie odnotowano remisji choroby na koniec obserwacji, u 1 pacjenta nie udało się przeprowadzić długoterminowej obserwacji po zabiegu w IPCZD.

Nawrót CD wystąpił u 4/28 pacjentów (14%) w średnim czasie 3,6 roku (0,92–8,08 roku) od skutecznego leczenia. Jeden pacjent po BA był operowany z powodu zespołu Nelsona. U 2 pacjentów wysunięto podejrzenie nawrotu choroby na koniec obserwacji. Na podstawie informacji o przyjmowanych lekach stwierdzono w momencie ostatniej oceny występowanie niedoczynności przysadki w zakresie tyreotropiny u 63% pacjentów, adrenokortykotropiny – u 59% pacjentów, gonadotropin – u 37% pacjentów i w zakresie adiuwenty u 15% pacjentów. Średni czas powrotu prawidłowej funkcji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza od momentu skutecznego leczenia w przypadku substytucji hydrokortyzonem (8 pacjentów) wyniósł 1,65 roku (0,33–3,25 roku). Spośród wszystkich ankietowanych dorosłych 39% podało występowanie obniżonego nastroju, 33% – stanów depresyjnych, 44% – problemów z pamięcią, 50% – labilności emocjonalnej, 39% – problemów z koncentracją, 61% – wahań nastroju, a 67% – drażliwości.

Wnioski: Nawrót CD może nastąpić nawet w długim czasie po skutecznym leczeniu. Długoterminowa obserwacja pacjentów po leczeniu CD w dzieciństwie wskazuje na występowanie u znacznej liczby chorych deficytów hormonalnych przysadki, jak również istotnego problemu zaburzeń nastroju oraz zaburzeń kognitywnych mogących być skutkiem hiperkortyzolemii w przeszłości.

Słowa kluczowe: choroba Cushinga, hiperkortyzolemia, gruczolak przysadki, niedoczynność przysadki.

current CMHI patients - based on data from the last visit. Average long-term follow-up (97% of patients) from transsfenoidal pituitary surgery (TSS) was 10.23 years (0.67–2.3 years).

Results: At the end of follow-up, 18 patients had long-term disease remission after TSS1, 2 after TSS2, 1 after the post-operative radiotherapy cycle (XRT), and 3 patients after bilateral adrenalectomy (BA). One patient died after TSS2 due to postoperative complications, 1 patient did not have remission at the end of follow-up, in 1 patient the long-term follow-up was not possible to perform. CD recurrence occurred in 4 of 28 patients (14%) in average time 3.6 years (0.92–8.08 years) from definitive treatment. 1 patient after BA was operated because of Nelson's syndrome. 2 patients were suspected of relapse at the end of follow-up. Based on the information about the medicines taken at the time of the last evaluation, pituitary thyroid-stimulating hormone deficiency was found in 63% of patients, adrenocorticotropic deficiency in 59% of patients, gonadotropin deficiency in 37% and antidiuretic hormone deficiency in 15% of patients. The average recovery time of the normal function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis from the moment of effective treatment in case of hydrocortisone substitution (8 patients) was 1.65 years (0.33–3.25 years). 39% of all surveyed adults reported low mood, 33% – depressive states, 44% – memory problems, 50% – emotional lability, 39% – problems with concentration, 61% – mood swings and 67% – irritability.

Conclusions: Cushing's disease recurrence can occur even after a long time after effective treatment. Long-term observation of patients after CD treatment in childhood indicates the presence of a large number of patients with hormonal pituitary deficits, as well as a significant problem of mood and cognitive disorders that may be the result of hypercortisolemia in the past.

Key words: Cushing's disease, hypercortisolemia, pituitary adenoma, hypopituitarism.

Pierwotna pigmentowa choroba guzkowa nadnerczy jako rzadka przyczyna zespołu Cushinga u dzieci – opis przypadku

Primary pigmented nodular adrenocortical disease- a rare cause of Cushing syndrome in children – a case report

Karolina Stożek¹, Philippe A. Lysy², Artur Bossowski¹

¹Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

²Klinika Endokrynologii Dziecięcej, Cliniques universitaires Saint Luc, Katolicki Uniwersytet Lovański, Bruksela, Belgia

¹Department of Pediatric Endocrinology, Diabetology with Cardiology Division, Medical University of Białystok, Poland

²Pediatric Endocrinology Unit, Cliniques universitaires Saint Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

Wstęp: Zespół Cushinga (ZC) jest rzadko spotykanym stanem chorobowym u dzieci. Charakteryzuje się szeregiem objawów związanych z ekspozycją na zwiększone stężenie kortyzolu w surowicy krwi. Wyróżnia się dwie postaci ZC: zależny od ACTH, gdzie przyczyną hiperkortyzolemii jest nadmierne wydzielanie przez przysadkę mózgową ACTH, oraz niezależny od ACTH, spowodowany przez guzy kory nadnerczy. Pierwotna pigmentowa choroba guzkowa nadnerczy (PPCGN), zwana zespołem Carneya, stanowi jedną z najrzadszych przyczyn ACTH- niezależnego ZC. Cechuje się ona łagodnym histologicznie przerostem obustronnym nadnerczy. Może przybrać formę izolowaną lub wchodzi w skład kompleksu Carneya wraz z endokrynnymi i nieendokrynnymi guzami innych narządów oraz pigmentacją skóry i błon śluzowych. W przypadku rodzinnego występowania PPCGN dziedziczy się autosomalnie dominująco i wiąże

Introduction: Cushing syndrome (CS) seldom occurs in children's population. It is characterised by array of symptoms connected with high cortisol exposure in blood serum. We can differentiate 2 types of CS: ACTH-dependent, where the reason of hypercortisolemia is excessive excretion of ACTH by pituitary gland and ACTH-independent, caused by tumors of adrenal cortex. Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD), known as Carney syndrome, is the rarest form of ACTH- independent CS. It arises due to the enlargement of the cortex of the adrenal glands. PPNAD may be isolated or associated with endocrine and nonendocrine tumors and hyperpigmentation of the skin and mucosa forming the Carney complex. Familial PPNAD is caused by mutation of the regulatory subunit type 1- α of protein kinase PRKAR1A gene. The treatment of choice for PPNAD is bilateral total adrenalectomy with alternate replacement therapy.

się z mutacją genu *PRKAR1A*, kodującego podjednostkę regulacyjną 1- α kinazy A. Leczeniem z wyboru w PPCGN jest obustronna adrenalectomia z następującą po niej hormonalną farmakoterapią substytucyjną.

Cel pracy: Przedstawienie przypadku rodzinnie występującej PPCGN.

Materiał i metody: Dziesięcioletni chłopiec został przyjęty na Oddział Endokrynologiczny z powodu przyrostu masy ciała pomimo stosowania właściwej diety i wysiłku fizycznego. Poza tym nie zgłaszał istotnych objawów. W wywiadzie rodzinnym matka pacjenta w 13. roku życia przeszła obustronną adrenalectomię z powodu rozrostu mikroguzkowego nadnerczy. Ojciec oraz dwóch braci pacjenta w wieku 8 i 4 lat nie wykazywali niepokojących objawów.

Wyniki: Przy przyjęciu, w pomiarach antropometrycznych wykazano masę ciała 53,9 kg (+2,1 SDS) i wzrost 144,2 cm (+0,7 SDS). BMI wynosiło 25,9 kg/m² (+2,8 SDS). W badaniu przedmiotowym z odchyłem od stanu prawidłowego stwierdzono zmiany o charakterze *acanthosis nigricans* na szyi i okrągłą twarz. Badania laboratoryjne ujawniły wysoki poziom wolnego kortyzolu w moczu i małe stężenie ACTH w porannej próbce krwi. Ultrasonografia nadnerczy, obrazowanie ośrodkowego układu nerwowego oraz badanie echokardiograficzne pozostawały bez zmian patologicznych. Badanie genetyczne wykazało heterozygotyczną mutację *c.1A>G/p.Met1Val* genu *PRKAR1A*. U chłopca przeprowadzono obustronną adrenalectomię. W badaniu histopatologicznym ustalono rozpoznanie mikroguzkowego rozrostu nadnerczy. U matki oraz u dwóch młodszych braci pacjenta po zdiagnozowaniu u chłopca PPCGN przeprowadzono badania genetyczne, w których potwierdzono rodzinnie występującą mutację genu *PRKAR1A* u matki i jednego z braci.

Wnioski: Mimo że PPCGN stanowi jedną z najrzadszych przyczyn ZC, powinna być zawsze brana pod uwagę w diagnostyce hiperkortyzolemii u dzieci. Należy podkreślić istotne znaczenie badań genetycznych w potwierdzaniu etiologii ZC.

Słowa kluczowe: hiperkortyzolemia, zespół Cushinga, zespół Carneya.

Aim of the study: We describe the case of familial PPNAD.

Material and methods: A 10-year-old male was referred to Endocrinologic Ward with excessive weight gain despite appropriate diet and regular physical activity. No other complaints were reported. In familial interview patient's mother underwent bilateral adrenalectomy in her 13's, caused by PPNAD. The father and 2 younger brothers aged 8 and 4 were in good health.

Results: Anthropometric measurement revealed patient's weight: 53.9 kg (+2.1 SDS) and height: 144.2 cm (+0.7 SDS). BMI was 25.9 (+2.8 SDS). General examination showed acanthosis nigricans on the neck and a round face. Laboratory evaluation demonstrated high urinary free cortisol and low morning serum ACTH levels. Adrenal ultrasound, brain imaging, and cardiac ultrasound were normal. DNA sequencing of the *PRKAR1A* gene identified heterozygous mutation *c.1A>G/p.Met1Val*. Bilateral adrenalectomy was performed. Micronodular hyperplasia was revealed in the pathological examination. The mother and two younger brothers underwent *PRKAR1A* analysis which confirmed the presence of familial mutation in mother and in one of the brothers.

Conclusions: Although PPCGN is the rarest cause of CS, it should be always taken under consideration in cases of hypercortisolism in children. We emphasise the meaning of genetic investigation in confirming the etiology of CS.

Key words: hypercortisolism, Cushing syndrome, Carney syndrome.

Samoocena i obraz ciała oraz ryzyko wystąpienia problemów psychicznych u pacjentów z zaburzeniami rozwoju płci z chromosomem Y w kariotypie

Self-esteem, body image and the risk of mental problems in patients with disorders of sex development and Y chromosome in karyotype

Katarzyna Bajszczyk¹, Maria Szarras-Czapnik², Jolanta Słowikowska-Hilczek³

¹Poradnia Psychiatryczna dla Dzieci i Młodzieży, Instytut "Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie, Polska

²Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Polska

³Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

¹Psychiatric Outpatient's Clinic for Children and Adolescents, Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

²Clinic of Endocrinology and Diabetology, Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

³Department of Andrology and Reproductive Endocrinology, Medical University of Lodz, Poland

Wstęp: Zaburzenia rozwoju płci (ZRP) stosunkowo często współwystępują z poważnymi konsekwencjami psychologicznymi wynikającymi z obniżonej samooceny. Pacjenci z ZRP są narażeni na cierpienie psychiczne spowodowane odmienną budową zewnętrznych oraz wewnętrznych narządów płciowych, niezrozumieniem ze strony otoczenia oraz koniecznością poddawania się wielu procedurom terapeutycznym.

Cel pracy: Ocena jakości życia, w tym ryzyka wystąpienia problemów psychicznych u pacjentów z ZRP.

Materiał i metody: W badaniu uczestniczyło 60 osób z ZRP i z chromosomem Y w kariotypie, w wieku 16-65 lat (29 kobiet oraz 31 mężczyzn), z różnymi rozpoznaniami [całkowita dysgenезja gonad ($n = 11$), częściowa dysgenезja gonad ($n = 12$), mieszana dysgenезja

Introduction: Disorders of sex development (DSD) relatively often coexist with serious psychological consequences resulting from reduced self-esteem. People with DSD are exposed to mental suffering caused by abnormal anatomy of external and internal reproductive organs, lack of understanding by society and necessity to undergo many therapeutic procedures.

Aim of the study was to assess quality of life, including the risk of psychological problems in patients with DSD.

The study included 60 people with DSD and Y chromosome in karyotype, from 16 to 65 years of age (29 women, 31 men), with different diagnoses (total gonadal dysgenesis [$n = 11$], partial gonadal dysgenesis [$n = 12$], mixed gonadal dysgenesis [$n = 13$], complete

gonad ($n = 13$), całkowita niewrażliwość na androgeny $n = 3$, częściowa niewrażliwość na androgeny ($n = 19$), inne ($n = 2$). Zastosowano m.in.: Wielowymiarowy kwestionariusz samooceny MSEI oraz Kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia GHQ28. Oceniano samoocenę ogólną pacjentów oraz jej wymiary szczegółowe, w tym atrakcyjność fizyczną (obraz ciała) a także stan psychiczny pacjentów.

Wyniki: Stwierdzono znacząco gorszą jakość życia osób z ZRP na tle ogólnej populacji. Osoby z ZRP częściej niż osoby zdrowe miały obniżoną samoocenę, szczególnie samoocenę atrakcyjności fizycznej, która wiąże się z przekonaniem o własnej atrakcyjności seksualnej. Wśród badanych zaobserwowano, że gorzej funkcjonują osoby z żeńską płcią metrykalną. Badane kobiety miały niższą samoocenę ogólną, częściej doświadczały cierpienia psychicznego, miały więcej niepokojących objawów, m.in. obniżenie nastroju. Najgorszy ogólny stan psychiczny stwierdzono u osób z całkowitą i z częściową niewrażliwością na androgeny oraz z całkowitą dysgenezją gonad.

Wnioski: Badania pokazały konieczność zwrócenia uwagi na właściwą terapię i opiekę psychologiczną wśród osób z ZRP. Powodem jest z pewnością większe niż w populacji zdrowych osób ryzyko chorób psychicznych oraz utrudnione funkcjonowanie społeczne wynikające z niskiej samooceny. Większe ryzyko problemów psychicznych wykazują kobiety z ZRP oraz osoby bez operacji korekcyjnych narządów płciowych. Osoby te potrzebują wsparcia psychologicznego by móc w pełni uczestniczyć w procesie socjalizacji, wchodzić w relacje społeczne i intymne.

Słowa kluczowe: zaburzenia rozwoju płci, płęć metrykalna, płęć genetyczna, samoocena ogólna, obraz ciała, stan psychiczny, depresja, symptomy somatyczne.

androgen insensitivity syndrome [$n = 3$], partial androgen insensitivity syndrome [$n = 19$], other [$n = 2$]. There was applied: *Multidimensional Self-Esteem Inventory MSEI* and *General Health Questionnaire GHQ28*. In the study was evaluated general self-esteem and detailed dimensions of self-esteem, including physical attractiveness (body image) and the mental state of patients.

Results: Quality of life of people with DSD, compared with general population, was found a significantly worst. People with DSD more often than healthy people had reduced self-esteem, especially sense of physical attractiveness, which is understood as sexual attractiveness. Among patients observed that women were functioning worse than men. Women had lower general self-esteem and they had more mental disorders, including depressed mood. More often than men they had difficulties in sexual life and they declared the lower life satisfaction. The most disturbing symptoms were observed among people with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS), partial androgen insensitivity syndrome (PAIS) and total gonadal dysgenesis (TGD).

Conclusions: Study have shown need to pay attention to proper therapy and psychological care for people with DSD. The reason is significantly higher risk of mental illness and impaired social functioning resulting from low self-esteem than in healthy population. Women and people without genital correction surgery have higher risk of mental problems. These people need psychological support to be able to participate fully in the process of socialization, and make relationships.

Key words: disorders of sex development, official sex, genetical sex, general self-esteem, body image, mental state, depression, somatic symptoms.

Zależność pomiędzy stężeniami hormonu antymüllerowskiego oraz inhibiny B a wystąpieniem samoistnego dojrzewania płciowego u pacjentek z zespołem Turnera – wyniki wstępne

Relation between levels of atymullerian hormone and inhibin B and spontaneous puberty in patients with Turner syndrome – preliminary results

Anna Ruszała^{1,2}, Małgorzata Wójcik^{1,2}, Jerzy B. Starzyk^{1,2}

¹Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży, Katedra Pediatrii, Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Poland

²Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie, Polska

¹Department of Pediatric and Adolescent Endocrinology, Chair of Pediatrics, Pediatric Institute, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

²Children's University Hospital in Krakow, Poland

Wstęp: Pierwotny hipogonadyzm jest jedną z cech zespołu Turnera (ZT), niemniej jednak nie występuje u każdej chorej. Ocena czynności osi gonadalnej u pacjentek z ZT w okresie przed okresem fizjologicznego dojrzewania płciowego może być trudna z powodu braku niezawodnych markerów potwierdzających niewydolność jajników. Celem badania jest określenie użyteczności stężenia hormonu antymüllerowskiego (AMH) i inhibiny B w przewidywaniu wystąpienia samoistnego dojrzewania płciowego u pacjentek z ZT.

Materiał i metody: U 35 pacjentek z ZT w okresie fizjologicznego dojrzewania płciowego (10–12 lat), przed włączeniem substytucji estrogenowej oceniono parametry osi gonadalnej (LH, FSH, estradiol) oraz stężenie AMH i inhibiny B. W dalszej obserwacji pacjentki podzielono na dwie grupy: z samoistnym dojrzewaniem (SD) i bez cech samoistnego dojrzewania (BD).

Wyniki: Samoistne dojrzewanie wystąpiło u 16 pacjentek, w średnim wieku 10 lat (9–12 lat). U pacjentek z obu grup (SD i BD) stwierdzono znamienne statystycznie różnice w stężeniach FSH (24.5 vs. 66.5 mIU/ml, $p = 0.002$), estradiolu (28,4 vs 14,9 pg/ml, $p = 0.005$), AMH (0,8 vs

Introduction: Primary hypogonadism is stated as one of major features in patients with Turner Syndrome (TS), however it is not a constant finding. Variable markers of ovaries failure in TS patients are still missing. The present study aimed to evaluate the usefulness of atymullerian hormone and inhibin B assessment in predicting spontaneous puberty in patients with TS.

Methods: The study included 35 TS patients. Gonadal axis function (LH, FSH and estradiol levels) was evaluated at the age of physiological puberty (10–12 years old), before introduction of hormonal replacement therapy. Additionally AMH and inhibin B levels were assessed. In follow up patients were divided into 2 groups: with spontaneous puberty (SP) and without (WP).

Results: Spontaneous puberty occurred in 16 patients at the mean age of 10 years (9–12 years). There were significant differences in levels of FSH (24.5 vs. 66.5, $p = 0.002$), estradiol (28.4 vs. 14.9, $p = 0.005$), AMH (0.8 vs. 0.003 ng/ml, $p = 0.001$) and inhibin B (29.1 vs. 1.06, $p = 0.026$) in SP and WP patients. In three SP patients without elevated FSH level (FSH < 35 mIU/ml) AMH and inhibin B concentrations were

0,003 ng/ml, $p = 0,001$) oraz inhibin B (29,1 vs 1,06 pg/ml, $p = 0,026$). Niemniej jednak u trzech pacjentek z grupy SD bez cech hipogonadyzmu (FSH < 35 mIU/ml) stwierdzono nieoznaczalne stężenia AMH i inhibiny B. U 87,5 % (14/16) pacjentek SD stwierdzono kariotyp mozaikowy (nie 45,X), a monosomię (45,X) u 12,5% (2/16). 47% (9/19) pacjentek BD miało kariotyp mozaikowy (nie 45,X), a 53% (10/19) monosomię (45,X).

Wnioski: Stężenia AMH i inhibiny B wydają się być dobrym markerem oceniającym funkcję jajnika u pacjentek z ZT, zwłaszcza w przypadkach w których występują rozbieżności pomiędzy klinicznym przebiegiem dojrzewania płciowego a stężeniami LH, FSH i estradiolu. Markery te mogą być szczególnie przydatne w identyfikacji pacjentek z niewydolnością jajników bez zwiększonego stężenia FSH. Samoistne dojrzewanie płciowe występuje częściej u pacjentek z kariotypem mozaikowym (nie 45,X).

Słowa kluczowe: zespół Turnera, hipogonadyzm, dojrzewanie, AMH, inhibina B

zero. SP patients had mosaic (non 45,X) karyotype in 87,5 % (14/16) and monosomy (45,X) only in 12,5% (2/16). WP patients had mosaic (non 45,X) karyotype in 47 % (9/19) and monosomy in 53% (10/19).

Conclusions: AMH and Inhibin B levels seem to be a good marker of ovarian function in TS patient, especially in cases with discrepancy between clinical course of puberty and results of FSH and estradiol levels. Patients with non 45,X karyotype are more likely to develop spontaneous puberty.

Key words: Turner syndrome, hypogonadism, puberty, AMH, inhibin B.

Otwarte hybrydowe systemy zamkniętej pętli do dostarczania insuliny u dzieci i dorosłych z cukrzycą typu 1 – polskie doświadczenia

Open Hybrid Closed Loop Insulin Delivery Systems in children and adults with type 1 diabetes – Polish experience

Alicja Szwilling, Agnieszka Szypowska, Lidia Groele, Katarzyna Dzygała

Klinika Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska
Department of Paediatrics, Warsaw Medical University, Poland

Wstęp: Otwarte hybrydowe systemy zamkniętej pętli do dostarczania insuliny są zaprojektowane tak, aby automatycznie dostarczać bazową insulinę w celu utrzymania docelowego stężenia glukozy we krwi. Odnotowano wzrost stosowania nieoficjalnych systemów *Open Hybrid Closed-Loops* (HCL) wśród pacjentów. Celem badania było przeanalizowanie kontroli metabolicznej u dzieci i dorosłych stosujących automatyczne systemy podawania insuliny.

Materiał i metody: Do badania włączono 14 pacjentów, średni czas trwania cukrzycy 8,8 roku (2–27 lat): 10 dzieci w średnim wieku 10,04 roku (4,7–18 lat) i 4 osoby dorosłe w średnim wieku 30 lat. Pacjenci używali otwartych hybrydowych systemów zamkniętej pętli składających się z pompy insulinowej (Paradigme 722 Medtronic MiniMed, AccuCheckCombo Roche), ciągłego monitorowania poziomu glukozy (Dexcom G4/G6, Guardian Connect lub Enlite Medtronic Minimed, nadajnik FreeStyleLibre +), aplikacji (OpenAps, AndroidAps lub Pętla) w połączeniu z Nightscout (oparty na sieci, system zarządzania danymi w czasie rzeczywistym). Pacjenci używali tych systemów średnio przez 0,8 roku. Przeanalizowano dane zarejestrowane w systemie Nightscout w ciągu ostatnich miesięcy.

Wyniki: Średnia całkowita glikemia wynosiła 135,2 SD 11,4 mg/dl, średnie całkowite odchylenie standardowe (SD) wynosiło 46,7 SD 8,9 mg/dl, średni współczynnik zmienności (CV) wynosił 34%, średni procentowy przedział czasu między 70 a 180 mg/dl wynosił 79,6%, a między 70 a 140 mg/dl – 58,8%, średni odsetek wysokiej glukozy (powyżej 180 mg/dl) wynosił 16,7%, a niskiej glukozy (poniżej 70 mg/dl) – 3,7%, średnia hemoglobina glikowana (HbA_{1c}) wynosiła 6,4%. Nie odnotowano epizodów ciężkiej hipoglikemii i kwasicy ketonowej. Średnia insulina bazowa wynosiła 41,8% całkowitej dawki dobowej. Pacjenci stosowali 0,68 jednostki insuliny na kilogram masy ciała.

Wnioski: Dzieci i dorośli z cukrzycą typu 1 korzystający z otwartych hybrydowych systemów zamkniętej pętli do dostarczania insuliny osiągnęli bardzo dobrą kontrolę glikemii z niskimi wahaniami glukozy i niskim czasem w hipoglikemii. Wymagane są dalsze kontrolne badania z randomizacją, aby potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo systemów HCL.

Introduction: Open Hybrid Closed Loops Insulin (HCL) delivery systems are designed to automatically deliver basal insulin to keep blood glucose in target. We noted an expansion of unofficial HCL systems among patients. The aim of this study was to investigate metabolic control in children and adults using automated insulin delivery systems.

Material and methods: There were enrolled 14 patients, with the mean duration of diabetes 8.8 years (2–27 years): 10 children with the mean age 10.04 years (4.7–18 years) and 4 adults with the mean age 30 years. Patients used the Open Hybrid Closed-Loops systems composed by insulin pump (Paradigme 722 Medtronic MiniMed, AccuCheckCombo Roche), continuous glucose monitoring (Dexcom G4/G6, Guardian Connect or Enlite Medtronic Minimed, FreeStyleLibre + transmitter), applications (OpenAps, AndroidAps or Loop) combined with Nightscout (a web based, real-time, data management system). Patients used these systems on average for 0.8 year. We analyzed data recorded in the Nightscout system during the last months.

Results: The mean overall glycemia was 135.2 SD 11.4mg/dl, the mean overall Standard Deviation (SD) was 46.7 SD 8.9 mg/dl, the mean coefficient of variation (CV) was 34%, the mean % time-in-range between 70 and 180 mg/dl was 79.6% and between 70 and 140 mg/dl was 58.8%, the mean % high glucose over 180 mg/dl was 16.7%, and % low glucose below 70 mg/dl was 3.7%, the mean HbA_{1c} was 6.4%. There were no episodes of severe hypoglycemia and ketoacidosis. The mean basal insulin was 41.8% of total daily dose. Patients used 0.68 units insulin per kg of body weight.

Conclusions: Children and adults with type 1 diabetes mellitus using HCL systems achieved very good glycemic control with low glucose fluctuations and low time spend in hypoglycemia. Further randomized controlled trials are required to confirm efficacy and safety of the HCL systems.

Ocena czynników wpływających na przestrzeganie zaleceń lekarskich (medication adherence) u dzieci z cukrzycą typu 1 stosujących terapię skojarzoną statynami i inhibitorami konwertazy angiotensyny

Factors affecting medication adherence to adjunct therapy with statins and angiotensin converting enzyme inhibitors in adolescents with type 1 diabetes

Elżbieta Niechciał¹, Carlo L. Acerini², Scott Chiesa³, Tracey Stevens², R. Neil Dalton⁴, Denis Daneman⁵, John Deanfield³, Timothy W. Jones⁶, Farid H. Mahmud⁵, Sally M. Marshall⁷, H. Andrew W. Neil⁸, David B Dunger^{2,9}, M. Loredana Marcovecchio², on behalf of the Adolescent type 1 Diabetes cardio-renal Intervention Trial (AdDIT) study group

¹Klinika Diabetologii i Otyłości Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

²Department of Paediatrics, University of Cambridge, Cambridge, UK

³Vascular Physiology Unit, University College London, London, UK

⁴Evelina Children's Hospital, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

⁵Department of Paediatrics, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

⁶Telethon Kids Institute, University of Western Australia, Perth, Australia

⁷Institute of Cellular Medicine (Diabetes), Faculty of Clinical Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

⁸Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, University of Oxford, Oxford, UK

⁹Wellcome Trust-MRC Institute of Metabolic Science, University of Cambridge, Cambridge, UK

¹Department of Pediatric Diabetes, Endocrinology and Obesity, Poznan University of Medical Sciences, Poland

²Department of Paediatrics, University of Cambridge, Cambridge, UK

³Vascular Physiology Unit, University College London, London, UK

⁴Evelina Children's Hospital, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

⁵Department of Paediatrics, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

⁶Telethon Kids Institute, University of Western Australia, Perth, Australia

⁷Institute of Cellular Medicine (Diabetes), Faculty of Clinical Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

⁸Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism, University of Oxford, Oxford, UK

⁹Wellcome Trust-MRC Institute of Metabolic Science, University of Cambridge, Cambridge, UK

Wstęp: Niedostateczne przestrzeganie zaleceń dotyczących optymalnej insulinoterapii jest głównym problemem u młodzieży z cukrzycą typu 1. Jednak do tej pory nie ma dostępnych danych na temat przestrzegania poza insulinowej terapii skojarzonej w tej populacji.

Cel pracy: Ocena adhezencji do terapii skojarzonej statynami i inhibitorami konwertazy angiotensyny II (ACEI) oraz zdefiniowanie potencjalnych czynników determinujących ich przestrzeganie u młodzieży z cukrzycą typu 1 w warunkach badania klinicznego.

Materiał i metody: W badaniu wzięło udział 443 nastolatków w wieku 10–16 lat, zrekrutowanych do badania interwencyjnego *Adolescent Type 1 Diabetes cardio-renal Intervention trial* (AdDIT), których poddawano leczeniu dwoma lekami doustnymi: ACEI, statyną, kombinacją obu lub placebo przez 2–4 lata. Przestrzeganie zaleceń oceniano co 3 miesiące za pomocą systemu monitorowania zdarzeń związanych z przyjmowaniem leków (MEMS) i liczby tabletek (*pill count*). Oceniano wpływ wybranych czynników na przestrzeganie zaleceń, tj. wiek w momencie rekrutacji, czas trwania cukrzycy, wiek w momencie rozpoznania, poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), metodę podawania insuliny, kraj i płeć.

Wyniki: Mediana adhezencji podczas badania wynosiła 80,2% (IQR: 63,6–91,8), w oparciu o MEMS i 85,7% (72,4–92,9) na podstawie liczby tabletek. Przestrzeganie zaleceń spadło z 92,9% podczas pierwszej wizyty do 76,3% podczas ostatniej wizyty. Adherencja była niższa u uczestników z HbA_{1c} > 85 mmol/mol [69,4% (50,8–87,1%)] w porównaniu z osobami z HbA_{1c} w granicach 58–85 mmol/mol (79,5 [63,3–91,0]%) i < 58 mmol/mol (88,1 [75,5–93,9]%), $p = 0,001$. Przestrzeganie zaleceń różniło się w trzech krajach uczestniczących w badaniu AdDIT: Australia (83,4 [70,1–92,9]%), Wielka Brytania (78,9 [61,7–91,6]%) i Kanada [73,8% (56,8–88,3)], p dla trendu = 0,001. Obserwowano również

Introduction: Suboptimal adherence to insulin treatment is a main issue in adolescents with type 1 diabetes (T1D). However, to date, there are no available data on adherence to adjunct non-insulin medications in this population.

Aims of the study were to assess adherence to ACE inhibitors and statins and explore potential determinants in adolescents with T1D in the context of a clinical trial.

Material and methods: 443 adolescents (aged 10–16 years) were recruited into the Adolescent Type 1 Diabetes cardio-renal Intervention trial (AdDIT) and exposed to treatment with two oral drugs: an ACE inhibitor, a statin, combinations of both or placebo for 2–4 years. Adherence was assessed every 3 months with the Medication Event Monitoring System (MEMS) and pill count. The effect on adherence of baseline age, diabetes duration, age at diagnosis, HbA_{1c}, method of insulin administration, country and sex were assessed.

Results: Median adherence during the trial was 80.2% (IQR: 63.6–91.8), based on MEMS, and 85.7% (72.4–92.9) based on pill count. Adherence dropped from 92.9% at the first visit to 76.3% at the last visit. Adherence was lower in participants with an HbA_{1c} > 85 mmol/mol (69.4% [50.8–87.1%]) vs. those with an HbA_{1c} 58–85 mmol/mol (79.5% [63.3–91.0%]) and < 58 mmol/mol (88.1% [75.5–93.9%]), $p = 0.001$. Adherence varied across the three countries involved in the AdDIT trial: Australia (83.4% [70.1–92.9%]), UK (78.9% [61.7–91.6]) and Canada (73.8% [56.8–88.3]), p for trend = 0.001. There was also a trend for a decreasing adherence with age ($p = 0.07$).

Conclusions: We report a good adherence rate with ACE inhibitors and statins in adolescents with T1D. Older age and higher HbA_{1c} predicted adolescents with worse adherence, highlighting two key po-

tendencję do zmniejszania przestrzegania zaleceń w zależności od wieku, dzieci starsze słabiej przestrzegały zalecenia ($p = 0,07$).

Wnioski: W prezentowanym badaniu dzieci z cukrzycą typu 1 charakteryzowały się dobrym przestrzeganiem zaleceń dotyczących terapii skojarzonej. Starszy wiek i wyższy poziom HbA_{1c} był związany z gorszym przestrzeganiem zaleceń, podkreślając dwa kluczowe i potencjalne cele strategii interwencyjnej mających na celu poprawę przestrzegania zaleceń. Przestrzeganie zaleceń różniło się również w poszczególnych krajach, co prawdopodobnie odzwierciedla różnice w praktyce edukacyjnej lub podejścia do opieki medycznej między krajami.

tential targets for strategies aiming at improving adherence. Adherence also differed by countries likely reflecting differences in practice or approaches between countries.

Ocena limfocytów T (CD4+ i CD8+) oraz limfocytów B CD19+ z ekspresją receptora TLR2 u dzieci z cukrzycą typu 1 w zależności od czasu leczenia

Evaluation of T lymphocytes (CD4 + and CD8 +) and CD19 + B lymphocytes expressing the TLR2 receptor in children with type 1 diabetes, depending on the duration of treatment

Katarzyna Kurianowicz¹, Anna Hymos², Maria Klatka¹

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

²Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

¹Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology, Medical University of Lublin, Poland

²Chair and Department of Clinical Immunology, Medical University in Lublin, Poland

Wstęp: Receptory Toll-podobne (*Toll-like receptors* – TLR) generują alternatywny sygnał kostymulujący, odpowiedzialny za proliferację i przeżycie limfocytów. Aktywacja receptorów TLR na limfocytach autoreaktywnych może spowodować reakcję immunologiczną w kierunku antygenów trzustki. Brak mechanizmów hamujących te procesy i przewlekła aktywacja receptorów TLR może prowadzić do rozwoju chorób autoimmunologicznych. Sygnalizacja, w której uczestniczą receptory TLR indukuje wytwarzanie cytokin prozapalnych, co aktywuje odpowiedź układu immunologicznego. Wydaje się, że szlak TLR-zależny może odgrywać rolę w rozwoju cukrzycy typu 1.

Materiał i metody: Do grupy badanej zakwalifikowano 53 dzieci chorych na cukrzycę typu 1 będących pacjentami Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Grupa badana została podzielona na chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1 (zdiagnozowana w czasie do 3 miesięcy od włączenia do badania) – 31 pacjentów w wieku 4–17 lat, oraz przewlekle chorych (czas trwania choroby powyżej 3 miesięcy) – 22 osoby w wieku 3–17 lat. Grupę kontrolną stanowiło 19 dzieci w wieku 5–17 lat. Materiał do badań stanowiła krew żylna – 10 ml. Pobrany materiał został niezwłocznie wykorzystany do oceny immunofenotypu limfocytów ze szczególnym uwzględnieniem receptora TLR2.

Wyniki: W grupie chorych wykazano znacznie wyższy odsetek ($p = 0,018$) i liczbę ($p = 0,003$) limfocytów T CD4+ oraz odsetek limfocytów T CD8+ ($p = 0,026$) z ekspresją receptora TLR2 niż w grupie kontrolnej. Nie wykazano natomiast istotnych zmian odsetka i liczby limfocytów B CD19+ TLR2+. Podział grupy badanej umożliwił stwierdzenie, że w grupie chorych do 3 miesięcy od rozpoznania wykazano znacznie wyższe odsetek ($p = 0,010$) i liczbę ($p = 0,002$) limfocytów T CD4+ z ekspresją receptora TLR2 oraz odsetek limfocytów T CD8+TLR2+ ($p = 0,025$) niż w grupie kontrolnej. W grupie chorych leczonych przewlekle została zaobserwowana znacznie wyższa liczba limfocytów T o fenotypie CD4+TLR2+ ($p = 0,040$). Nie stwierdzono istotnych zmian liczby limfocytów T CD8+ i limfocytów B CD19+ z ekspresją tego receptora. Porównanie obu grup nie wykazało istotnych zależności.

Wnioski: Przeprowadzone obserwacje potwierdzają istotne różnice w liczbie limfocytów T (CD4+ i CD8+) z ekspresją receptora TLR2, co sugeruje możliwy udział tego receptora w rozwoju cukrzycy typu 1.

Słowa kluczowe: receptory Toll-podobne, limfocyty, cukrzyca typu 1.

Introduction: Toll-like receptors (TLRs) generate an alternative co-stimulatory signal responsible for the proliferation and survival of lymphocytes. Activation of TLRs on autoreactive lymphocytes may cause an immune reaction towards pancreatic antigens. The lack of mechanisms that inhibit these processes and the chronic activation of TLRs can lead to the development of autoimmune diseases. Signaling in which TLRs are involved induces the production of proinflammatory cytokines, which activates the immune response. It seems that the TLR-dependent pathway may play a role in the development of type 1 diabetes.

Material and methods: 53 children with type 1 diabetes who were patients of the Department of Endocrinology and Pediatric Diabetology of the Medical University in Lublin were qualified to the study group. The study group was divided into patients with newly diagnosed type 1 diabetes (diagnosed within 3 months of enrollment) – 31 patients aged 4 to 17 years) and chronically ill (duration of disease over 3 months) – 22 people in ages from 3–17 years. The control group consisted of 19 children aged 5-17. The test material was venous blood – 10 ml. The collected material was immediately used to assess the immunophenotype of lymphocytes with particular emphasis on the TLR2 receptor.

Results: In the group of patients a significantly higher percentage ($p = 0,018$) and the number ($p = 0,003$) of CD4 + T lymphocytes and the percentage of CD8 + T lymphocytes ($p = 0,026$) with TLR2 receptor expression were demonstrated than in the control group. However, there were no significant changes in the percentage and number of CD19 + TLR2 + B lymphocytes. The division of the study group made it possible to state that in the group of patients up to 3 months after the diagnosis a significantly higher percentage ($p = 0,010$) and the number ($p = 0,002$) of CD4 + T lymphocytes with TLR2 receptor expression and CD8 + T lymphocyte + TLR2 + percentage ($p = 0,025$) were demonstrated. than in the control group. In the group of patients treated chronically, a significantly higher number of T lymphocytes with the CD4 + TLR2 + phenotype was observed ($p = 0,040$). However, there were no significant changes in the number of CD8+ T lymphocytes and CD19 + B lymphocytes expressing this receptor.

Key words: Toll-receptors, lymphocytes, type 1 diabetes.

Trudności w diagnostyce przedwczesnego dojrzewania jako objawu raka kory nadnerczy – prezentacja przypadku

Difficulties of diagnostic work-up of precocious puberty as a indicator of adrenal carcinoma – case report

Magdalena Ossowska¹, Anna Wędrychowicz^{1,2}, Barbara Hull^{1,2}, Katarzyna Tyrawa¹, Jerzy B. Starzyk^{1,2}

¹Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży, Katedra Pediatrii Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Polska

²Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie, Polska

¹Department of Pediatric and Adolescent Endocrinology, Chair of Pediatrics, Institute of Pediatrics, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

²Children's University Hospital in Krakow, Krakow, Poland

Opis przypadku: Zaprezentowano przypadek chłopca w wieku 4 lat i 10 miesięcy, skierowanego w celu diagnostyki przyczyn przedwczesnego dojrzewania. Rodzice od ok. 6 miesięcy obserwowali ginekomastię, przyspieszenie tempa wzrastania, pubarche, apokrynowy zapach potu, trądzik. Chłopiec pochodzi z CI PI SN Hbd 42, m. ur. 3380, dl. 52 cm, rozwój przebiegał prawidłowo. Wywiad rodzinny jest obciążony nowotworami ze strony matki oraz ojca. Przy przyjęciu pacjent był w stanie ogólnym dobrym. Z odchyień od stanu prawidłowego stwierdzono: ginekomastię, T III, trądzik, P III, jądra o objętości 4 ml, przyspieszenie wzrastania w ostatnich kilku miesiącach. Pacjent zgłosił się z wynikami, w których stwierdzono zwiększone stężenie testosteronu (1,5 mIU/ml) przedpokwitaniowe wartości gonadotropin (FSH 0,5 U/l, LH < 0,7 U/l), prawidłową prolaktynę (5,2 ng/ml) funkcję tarczycy (TSH 0,8 mU/ml, fT4 1,04 ng/dl) i poziom GH (12,2 ng/ml). Diagnostyka przeprowadzona na oddziale wykazała wiek kostny 8–9 lat, widoczne jądro kostnienia trzeszczki kciuka jak w wieku 13 lat, prawidłowe stężenia kortyzolu, DHEA-S, testosteronu i ACTH, nieznacznie podwyższone stężenie 17-OH progesteronu, ujemne markery nowotworowe (β HCG i AFP). W MRI mózgowia oraz przysadki, RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej i moczny nie stwierdzono nieprawidłowości. Wynik testu z GnRH z brakiem odpowiedzi LH wskazywał na rzekome przedwczesne dojrzewanie. Po uzyskaniu wyniku profilu steroidowego w moczu, który wykluczył WPN z niedoboru 21OH, stwierdzono zwiększone wydalanie metabolitów androgenów, adekwatnie do wieku kostnego, zwiększone wydalanie 21-deoksykortyzolu oraz estrogenów, w powtórzonych badaniach hormonalnych stwierdzono jedynie nieco podwyższony poziom DHEAS oraz zwiększone stężenie NSE enolazy w dwukrotnie wykonanym oznaczeniu. Obserwowano progresję objawów – pogrubiał, powiększony penis w przetrwałym wzwodzie, P III, ginekomastię, jądra o objętości 4–5 ml w mosznie. W MRI jamy brzusznej stwierdzono zmianę ogniskową w nadnerczu lewym. Po uzyskaniu prawidłowego wyniku metabolitów amin katecholowych i chromograniny A pacjent został zakwalifikowany do lewostronnej adrenaektomii, którą przeprowadzono metodą laparoskopową. Wynik badania histopatologicznego wykazał *adrenal cortical neoplasm* o niepewnym ryzyku złośliwości.

Po zabiegu uzyskano wynik badań genetycznych potwierdzający mutację p53. Pacjenta skierowano do leczenia onkologicznego. Trudności w diagnostyce przedwczesnego pokwitania u prezentowanego pacjenta wynikały z dyskorelacji pomiędzy objawami klinicznymi a wynikami badań laboratoryjnych. Obserwowana wczesnopokwitaniowa objętość jąder sugerowała centralne przedwczesne pokwitanie bądź obecność guza zarodkowego, a była wynikiem cyklicznej produkcji szerokiego spektrum hormonów przez guza.

Case report: We present a case report of a boy who, at the age of 4 years and 10 months, was referred to our Department due to symptoms of precocious puberty. For 6 months prior admission, parents have observed ginecomasty, growth acceleration, pubarche, development of body odor, acne. He was born at 42 weeks gestation following uneventful natural birth. The patient had a birth weight of 3380 g, length 52 cm, his psychomotor development was normal. Patient had a family history of neoplasm. Upon admission his general condition was good. During the physical examination gynecomastia was evident, Tanner stage III for breast and III for pubic hair. Other clinical finding were as follows: acne, sweat odor, testicles of 4ml bilaterally. There was a sharp recent incline in child's growth line.

Normal thyroid function (TSH 0,8 mU/ml, fT4 1,04 ng/dl), prepubertal plasma levels of FSH 0,5 U/l, LH < 0,7 U/l, increased testosterone plasma level 1,5 mIU/ml, normal PRL 5,2 ng/ml i GH 12,2 ng/ml levels were detected. Ultrasound examination revealed typical breast tissue. Bone age was estimated at 8-9years, but ossification of sesamoid bone of the left thumb as for age of 13 was discovered, hormonal assays detected normal levels of cortisol, DHEA-S, testosterone, ACTH, slightly elevated 17-OH progesterone, low tumor markers levels (β HCG oraz AFP). MR imaging of the brain, pituitary, chest x-ray ultrasound of the abdomen and scrotum revealed no pathology. GnRH stimulation test results indicated peripheral precocious puberty. Urine steroid profile has not confirmed congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Increased secretion of androgen metabolite, normal for bone age, increased 21-deoxycortisol and estrogen was detected. Serum hormonal assays: gonadotropin, testosterone and estrogen levels were normal, DHEA-S was slightly increased. Progression of symptoms on physical examination was revealed – enlargement of the penis, priapism, Tanner stage III pubic hair, testicles of 4–5 ml, gynecomastia. MR imaging showed left adrenal tumor.

After receiving normal catecholamin metabolite profile, our patient was qualified for laparoscopic left adrenalectomy. Histopathology report confirmed adrenal cortical neoplasm of uncertain malignant potential. After the surgery, we received results of genetic tests-patient was confirmed to be a carrier of p53 mutation. He was transferred to Oncology Unit for further treatment.

Diagnostic difficulties of precocious puberty in patient we presented resulted from lack of correlation between symptom and laboratory results due to tumor's cyclic hormonal secretion. Earlypubertal testicular enlargement suggested central precocious puberty or tumor, but was caused by cyclic rhythm of hormonal production.

Kacheksja i zahamowanie wzrastania u pacjenta z cukrzycą typu 1 leczonego bez insuliny metodami medycyny alternatywnej

Cachexia and growth inhibition in a type 1 diabetic patient treated without insulin by means of alternative medicine

Magdalena Żalińska, Małgorzata Szmigiero-Kawko, Beata Sztangierska, Maja Okońska, Maciej Ledwośniński, Agnieszka Brandt-Varma, Matylda Hennig, Agnieszka Lejk, Małgorzata Myśliwiec

Klinika Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii. Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska
Department of Paediatrics, Diabetology and Endocrinology. Medical University of Gdansk, Poland

Opis przypadku: Pacjent pochodzenia ukraińskiego w wieku 8 lat i 9 miesięcy z rozpoznaną 3 lata wcześniej cukrzycą typu 1 został przyjęty na Oddział Diabetologii Dziecięcej z powodu ciężkiej kacheksji na skutek zaniechania insulinoterapii. Po zdiagnozowaniu cukrzycy pacjent znajdował się pod opieką terapeuty Ajurwedy, który zalecił wyciągi z ziół oraz dietę ketogenną 1200 kcal, z wykluczeniem mięsa i laktozy. Przy przyjęciu chłopiec był w stanie ogólnym średnio ciężkim, skrajnie wyniszczony, odwodniony, wymagający podtrzymywania przy chodzeniu. Jego wysokość ciała wynosiła 114,6 cm (< 3 pc, hSDS = -3,46, wiek wzrostowy 5,5 roku), masa ciała 14,8 kg (< 3 pc dla wieku wzrostowego; masa należna 20,3 kg), BMI 11,3 kg/m² (< 3 pc). W badaniu fizykalnym stwierdzono brak tkanki podskórnej, zaniki tkanki mięśniowej, obrzęki kończyn dolnych, bladoszara i zimną skórę. W badaniach dodatkowych stwierdzono lekką hiperglikemię, ketozę głodową, pancytopenię, dyslipidemię mieszaną ze znaczną hipertriglicerydemią 2411 mg/dl, hipertransaminazemię, podwyższony poziom enzymów trzustkowych, niedobór witaminy D3 oraz kamieć nerkową. Poziom HbA_{1c} wynosił 5,9%, a stężenie C-peptydu 0,13 ng/dl. Zastosowano płynoterapię i insulinoterapię dożylną przez 1 dobę, następnie funkcjonalną insulinoterapię za pomocą penów. Stopniowo modyfikowano dietę, uzyskując poprawę stanu klinicznego, wyrównanie zaburzeń metabolicznych oraz przyrost masy ciała. Z powodu obniżania się w kolejnych dobach poziomu hemoglobiny do 6,5 g/dl wykonano biopsję szpiku, wykluczając proces nowotworowy. Pacjent wymagał przetoczenia masy erytrocytarnej. Po miesiącu rozpoczęto terapię za pomocą osobistej pompy insulinowej. Pacjent wraz z rodzicami zaakceptowali i zrozumieli konieczność leczenia insuliną i zastosowali się do zaleceń lekarskich. Po 6 miesiącach obserwacji w pomiarach antropometrycznych wysokość ciała wynosiła 119,6 cm (< 3 pc, wiek wzrostowy 6,5 roku), masa ciała 25,7 kg (75–90 pc), BMI 17,9 kg/m² (50–75 pc). Dobowe zapotrzebowanie na insulinę wynosiło 1U/kg, a glikemie były zadowalające.

Wnioski: Dieta z ograniczeniem węglowodanów stosowana w celu uniknięcia podawania insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 1 powoduje zahamowanie wzrastania i rozwoju oraz liczne powikłania metaboliczne. Zaniechanie insulinoterapii na rzecz terapii alternatywnych zagraża zdrowiu i życiu pacjentów.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, kacheksja, zahamowanie wzrastania, dieta ketogenna, medycyna alternatywna.

Case report: A 8 year and 9 months old Ukrainian patient diagnosed with type 1 diabetes (T1D) 3 years prior was admitted to the Paediatric Diabetology Ward due to cachexia as a result of the abandonment of insulin therapy. After diagnosis of diabetes the child has been treated by an Ayurvedic practitioner who advised the usage of herbal extracts and a ketogenic diet of 1200 kcal with the exclusion of meat and lactose. During the admission the patient's medical condition was serious, he was starved, dehydrated and needed support while walking. His height was 114.6 cm (< 3 pc, hSDS = -3.46, height age of 5.5 years), his body weight was 14.8 kg (< 3; proper weight 20.3 kg), BMI 11.3 kg/m² (< 3 pc). On physical examination a lack of subcutaneous tissue, muscle atrophy, oedema of the lower limbs, grayish complexion and cold skin were noticed. In additional tests mild hyperglycemia, starvation ketosis, pancytopenia, combined hyperlipidemia with predominant hypertriglyceridemia of 2411 mg/dl, hypertransaminasemia, elevated levels of serum pancreatic enzymes, vitamin D3 deficiency and urolithiasis were reported. His HbA_{1c} was 5.9% and C-peptide at 0.13 ng/dl. Intravenous fluid and insulin therapy were implemented for the first day, after which intensive insulin therapy with insulin pens was administered. The child's diet has been gradually modified leading to the improvement of the medical state, metabolic disorders compensation and weight gain. Due to the decrease of haemoglobin levels down to 6.5 g/dl in the following days of treatment, bone marrow biopsy was performed revealing no signs of malignancy. The patient underwent red blood cell transfusion. After 1 month, insulin pump-based therapy was started. The patient and his parents accepted and understood the need for administration of insulin and they complied with the doctor's orders. During a follow up after 6 months the child's height was at 119.6 cm (< 3 pc, height age of 6.5 years), body weight at 25.7 kg (75–90 pc), BMI at 17.9 kg/m² (50–75 pc). At that time the daily insulin dose was 1 U/kg and blood glucose levels were satisfactory.

Conclusions: Ketogenic diet used as a means of avoiding insulin administration in T1D patients leads to failure to thrive and numerous metabolic complications. Rejecting insulin therapy in favour of alternative medicine is a risk to the patient's health and life.

Key words: type 1 diabetes mellitus, cachexia, growth retardation, ketogenic diet, alternative medicine.

Krótką, ale codzienną i kontrolowaną aktywność fizyczną ma pozytywny wpływ na stężenia iryzyny i chemeryny dzieci z otyłością

Short, but daily and controlled physical activity of children with obesity has a positive effect on the irisin and chemerin levels

Małgorzata Wójcik¹, Agnieszka Kozioł-Kozakowska², Dominika Januś¹, Aleksandra Furtak¹, Jerzy B. Starzyk¹

¹Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży, Katedra Pediatrii, Instytut Pediatrii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Polska

²Pracownia Dietetyki Pediatricznej, Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia, Instytut Pediatrii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Polska

Wstęp: Interwencje terapeutyczne w otyłości oprócz zmniejszenia masy ciała mają na celu poprawę profilu metabolicznego, w tym stężenia cytokin. Uważa się, że aktywność fizyczna, nawet przy braku znaczącej redukcji masy ciała, może korzystnie zwiększać stężenie iryzyny i zmniejszać stężenie chemeryny.

Cel pracy: Porównanie wpływu standardowej interwencji w stylu życia (SI) z intensywną interwencją (II) obejmującą m.in. kontrolowane stopniowe zwiększanie codziennej aktywności fizycznej (od 5 do 15 minut dziennie) na stężenie iryzyny i chemeryny w otyłych dzieci w okresie przedpokwitaniowym.

Materiał i metody: Dwadzieścioro dzieci (6 chłopców, 14 dziewcząt), średnia wieku 8,9 roku (SD 1,4 roku), podzielono losowo na dwie grupy: 1. (rozpoczynającą od II) i 2. (rozpoczynającą od SI), po 3 miesiącach nastąpiła zamiana typów interwencji w grupach.

Wyniki: Niezależnie od rodzaju interwencji w obu etapach badania stwierdzono zmniejszenie BMI-SDS i zawartości % tłuszczu (fat%) [Δ BMI-SDS (-) 0,5 vs (-) 0,2; Δ fat% (-) 2,9 vs (-) 1,4 odpowiednio po II i SI], jakkolwiek nie stwierdzono znamienych różnic związanych z rodzajem interwencji. W całej grupie po II stężenie iryzyny zwiększyło się z 4,8 μ g/ml do 5,1 μ g/ml. Jakkolwiek znaczące zwiększenie stwierdzono w grupie 1. (4,7 μ g/ml vs 5,4 μ g/ml), w przeciwieństwie do grupy 2., w której nie zaobserwowano zwiększenia stężenia po II (4,9 μ g/ml vs. 4,7 μ g/ml). W całej grupie po II stwierdzono zmniejszenie stężenia chemeryny po II (z 66,4 ng/ml do 60,1 ng/ml. Znamiennej zmianę średniego stężenia chemeryny odnotowano w grupie 1. (z 64,4 ng/ml do 58 ng/ml) w porównaniu z grupą 2. (z 67,6 ng/ml do 66 ng/ml). Różnice pomiędzy średnimi wartościami zmian były znamienne statystycznie ($p < 0,05$) dla obu badanych cytokin.

Wnioski: Nawet krótka, ale regularna i kontrolowana aktywność fizyczna u dzieci w otyłości ma korzystny wpływ na stężenie iryzyny i chemeryny.

Therapeutic interventions in obesity in addition to the weight loss, seek to improve the profile of cytokines. It is believed that physical activity, even in the absence of significant weight loss, may favorably increase the concentration of irisin and decrease the concentration of chemerin.

Aim of the study was to compare the impact of a standard lifestyle intervention (SI) with an intense intervention (II) including controlled increase of daily physical activity (from 5 up to 15 min daily) on the concentration of irisin and chemerin in prepubertal children with obesity.

Material and methods: 20 children (6 boys, 14 girls) at the mean age 8.9 (SD 1.4), randomly assigned to two groups, group 1 (starting with II), and 2 (starting with SI), after 3 months the groups have been switched.

Results: The reduction of BMI-SDS and fat% in the whole body was observed after both types of intervention [Δ BMI-SDS (-) 0.5 vs. (-) 0.2; Δ fat% (-) 2.9 vs. (-) 1.4] after II and SI respectively; the difference in mean change value not statistically significant for any parameter). After II mean irisin level increased from 4.8 μ g/ml to 5.1 μ g/ml in the whole group. The increase was even more significant in group 1 (4.7 μ g/ml vs. 5.4 μ g/ml), contrary to group 2, where no increase was noticed after II (4.9 μ g/ml vs. 4.7 μ g/ml). Mean chemerin level after II decreased from 66.4 ng/ml to 60.1 ng/ml in whole group. The more favourable change of mean chemerin level was noticed in group 1 (64.4 ng/ml to 58 ng/ml) than in group 2 (67.6 ng/ml to 66 ng/ml). The differences in mean change values were statistically significant ($p < 0.05$) for both investigated cytokines.

Conclusions: Even short, but regular and controlled physical activity has a beneficial effect on the concentrations of irisin and chemerin in children with obesity.

Sekrecja hormonu wzrostu w otyłości u dzieci

Growth hormone secretion in childhood obesity

Anna Gertig-Kolasa, Bogda Skowrońska, Izabela Krzyśko-Pieczka, Piotr Fichna

Klinika Diabetologii i Otyłości Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska
Department of Pediatric Diabetes and Obesity, Poznan University of Medical Sciences, Poland

Wprowadzenie: Oś hormon wzrostu – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (GH – IGF-1) jest przedmiotem badań od wielu dekad, jednak próby rozwikłania zależności występujących między jej elementami a otyłością podejmowane interdyscyplinarnie przez wielu badaczy pozostawiają nadal sporo sprzeczności. W kwestii sekrecji GH w stanie nadmiernej masy ciała większość badaczy jest zgodnych: otyłość związana jest z obniżonym podstawowym i stymulowanym wydzielaniem GH. W pracy podjęto próbę oceny, czy również w odpowiedzi na umiarkowany wysiłek tlenowy, który jest jednym z podstawowych elementów terapii otyłości, sekrecja GH będzie wykazywała różnicowanie w zależności od stanu odżywienia, czego wcześniej w populacji wieku rozwojowego nie badano.

Cel pracy: Porównanie sekrecji GH po wysiłku fizycznym między chłopcami z prawidłową masą ciała a chłopcami z rozpoznaną nadwagą i otyłością.

Materiał i metody: Do badania zostało włączonych 53 chłopców nieróżniących się znamienne wiekiem i stopniem dojrzałości płciowej (Tanner III–IV), natomiast zróżnicowanych istotnie pod względem wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI) i składu masy ciała (kontrola = k vs nadwaga = n vs otyłość = o), których poddano testowi wysiłkowemu polegającemu na 30-minutowym marszu na bieżni.

Introduction: The growth hormone – insulin-like growth factor 1 (GH-IGF-1) axis has been the subject of research for many decades, however, the attempts to unravel the relationship between its elements and obesity still leave a lot of contradictions. In terms of the secretion of GH in the condition of excessive body weight, most researchers agree: obesity is associated with decreased basal and stimulated GH secretion. In the current work, an attempt was made to assess whether also in response to moderate aerobic exercise, which is one of the basic elements of obesity therapy, GH secretion will be differentiated depending on the nutritional status, which was not previously studied in the childhood population.

Aim of the study: The primary aim of the study was to compare GH secretion after exercise between the boys with normal weight and boys diagnosed with being overweight and obese.

Material and methods: The study included a group of 53 boys, who did not differ significantly in age and degree of maturity (Tanner III–IV), but differed significantly in terms of body mass index (BMI) and body composition (control = c vs. overweight = ov vs. obesity = ob), who underwent evaluation of GH secretion in response to moderate exercise - 30 minute walk on a treadmill. Growth factor was measured in 4 different metabolic states, reflecting natural circumstances of ev-

Oceny stężenia GH dokonywano w 4 różnych stanach metabolicznych organizmu odzwierciedlających okoliczności dnia codziennego, kiedy planowana aktywność fizyczna podejmowana jest po okresie odpoczynku poprzedzonego posiłkiem. Pacjentom oceniono ponadto skład masy ciała metodą impedancji bioelektrycznej.

Wyniki: W analizie zależności pomiędzy wyrzutem GH tuż po zakończeniu wysiłku fizycznego a zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie (FM-c%) ujawniono istotną odwrotną korelację pomiędzy parametrami ($\beta = -0,736, p = 0,001, R^2 = 0,24$). Ponadto wykazano istotną różnicę sekrecji GH w odpowiedzi na wysiłek fizyczny pomiędzy ocenianymi grupami ($p = 0,01$), a w układzie skorelowanym o FM-c% uwidoczono, że wyrzut GH był najwyższy w grupie kontrolnej, a najniższy w otyłości (p post-hoc k-n: 0,01, k-o: 0,009).

Wnioski: Wielkość sekrecji GH w odpowiedzi na wysiłek fizyczny zależy od składu i masy ciała: zmniejsza się wraz ze zwiększeniem zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie oraz wraz ze wzrostem wartości BMI u dzieci.

Słowa kluczowe: hormon wzrostu (GH), otyłość, wysiłek fizyczny.

everyday life, when one engages in planned physical activity after a meal and a period of rest.

Results: The analysis of the relationship between GH secretion immediately after the exercise and the total body fat mass (FM-c%) revealed a significant inverse correlation between the parameters ($\beta = -0.736, p = 0.001, R^2 = 0.24$). Moreover, not only a significant difference of GH secretion in response to exercise between the assessed groups was shown ($p = 0.01$), but also that its secretion was highest in the control group and lowest in obesity after adjustment for FM-c% (p post hoc c-ov: 0.01, c-ob: 0.009).

Conclusions: The value of GH secretion in response to exercise depends on the composition and on body weight: it decreases with increasing content of total body fat mass and with increasing BMI in children.

Key words: growth hormone (GH), obesity, physical activity.

Przydatność rezonansu magnetycznego w ocenie układu sercowo-naczyniowego u pacjentek z zespołem Turnera

The usefulness of magnetic resonance imaging of the cardiovascular system in the diagnostics of patients with Turner syndrome

Monika Obara-Moszynska¹, Justyna Rajewska-Tabor², Szymon Rozmiarok², Katarzyna Karmelita-Katulaska³, Anna Kociemba², Barbara Rabska-Pietrzak¹, Magdalena Janus², Andrzej Siniawski², Bartłomiej Mroziński⁴, Agnieszka Graczyk-Szuster², Marek Niedziela^{1*}, Małgorzata Pyda^{2*}

¹Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

²Pracownia Rezonansu Magnetycznego Serca i Naczyń, I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

³Zakład Neuroradiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

⁴Klinika Kardiologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

* Prof. Marek Niedziela i prof. Małgorzata Pyda są równorzędnie ostatnimi autorami pracy.

Wady układu sercowo-naczyniowego występują u 50% pacjentów z zespołem Turnera (ZT) i stanowią główną przyczynę śmierci w ZT, głównie z powodu rozwarstwienia aorty. Z ww. powodów ocena układu sercowo-naczyniowego powinna być istotnym elementem w diagnostyce ZT, szczególnie w aspekcie bezpieczeństwa terapii rekombinowanym hormonem wzrostu (rGH) oraz planowania ewentualnej ciąży.

Celem pracy była ocena przydatności obrazowania metodą rezonansu magnetycznego serca (*cardiac magnetic resonance* – CMR) i naczyń (angio-MR) u dziewcząt z ZT. Analizie poddano 41 pacjentek z ZT, w wieku $13,9 \pm 2,2$ roku. U 39 dziewczynek przeprowadzono CMR, a angio-MR u 36. U wszystkich pacjentek wykonano echokardiografię. Najczęstsze nieprawidłowości rozpoznane w CMR i angio-MR były następujące: wydłużenie aorty wstępującej (*ascending aorta* – AA) i łuku aorty występujące u 16 pacjentek (45,7%), dwupłatkowa zastawka aortalna (BAV) stwierdzona u 16 pacjentek (41,0%) i częściowy nieprawidłowy spływ żył płucnych (*partial anomalous pulmonary venous return* – PAPVR) występujący u 6 pacjentek (17,1%). Poszerzenie aorty (*Z-score* > 2) obserwowano głównie w miejscu połączenia zatokowo-cylindrycznego (*sinotubular junction* – STJ) (15 pacjentów; 42,8%), aorty wstępującej (15 pacjentów; 42,8%), aorty w odcinku piersiowo-brzuszny na poziomie przepony (15 pacjentów; 42,8%) i w odcinku poprzecznym (14 pacjentów; 40,0%). Wskaźnik wielkości aorty (*aortic size index* – ASI) powyżej 2,0 cm/m² występował u 6 pacjentek (17,1%)

Cardiovascular defects occur in 50% of patients with Turner syndrome (TS) and are the major cause of death in TS, mostly due to dissection of the aorta. Therefore, the evaluation of the cardiovascular system is an important element of the diagnosis in TS. It is essential in terms of the safety aspects of recombinant growth hormone (rGH) treatment and pregnancy planning.

The aim of the study was to estimate the usefulness of cardiac magnetic resonance imaging (CMR) and magnetic resonance angiography (angio-MR) in diagnostics in children with TS. We studied 41 females with TS, aged 13.9 ± 2.2 years. CMR was performed in 39 patients and angio-MR in 36. Echocardiography was performed in all patients.

The most frequent anomalies diagnosed on CMR and angio-MR were: elongation of the ascending aorta (AA) and aortic arch, present in 16 patients (45.7%), a bicuspid aortic valve (BAV), present in 16 patients (41.0%), and partial anomalous pulmonary venous return (PAPVR), present in 6 patients (17.1%). Aortic dilatation (*Z-score* > 2) was mostly seen at the sinotubular junction (STJ) (15 patients; 42.8%), AA (15 patients; 42.8%), the thoracoabdominal aorta at the level of a diaphragm (15 patients; 42.8%), and the transverse segment (14 patients; 40.0%). An aortic size index (ASI) above 2.0 cm/m² was present in 6 patients (17.1%) and above 2.5 cm/m² in 3 patients (8.6%). The left ventricular parameters [end-diastolic volume (EDV), end-systolic vol-

a powyżej 2,5 cm/m² u 3 pacjentek (8,6%). Parametry lewej komory [objętość końcoworozkurczowa (*end-diastolic volume* – EDV), objętość końcowoskurczowa (*end-systolic volume* – ESV) i objętość wyrzutowa (*stroke volume* – SV)] były zmniejszone (wynik Z-score < 2) odpowiednio u 10 (25,6%), 9 (23,1%) i 8 dziewczynek (20,5%). Pletwista szyja była skorelowana z obecnością anomalii naczyniowych ($p = 0,006$). Wiek i wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) korelowały ze średnicą aorty. Pacjenci z BAV mieli większą średnicę aorty w obrębie aorty wstępującej ($p = 0,026$) niż inni pacjenci. ASI korelowano ze stosunkiem średnicy aorty wstępującej do średnicy aorty zstępującej (AD/DD) ($p = 0,002$; $r = 0,49$). Stwierdzono istotną korelację między pomiarami wykonanymi w echokardiografii i CMR w zakresie średnicy prawej komory ($p = 0,002$, $r = 0,46$) i średnicy aorty w odcinku STJ ($p = 0,0047$, $r = 0,48$). U 7/39 pacjentek (17,9%) stwierdzono w CMR obecność płynu osierdziowego, który nie został wykryty za pomocą echokardiografii. Rezonans magnetyczny identyfikuje anomalie sercowo-naczyniowe, poszerzenie aorty, płyn w worku osierdziowym oraz upośledzenie czynnościowe komór niewykryte w echokardiografii. BMI, wiek, obecność BAV i wydłużenie AA korelują z poszerzeniem aorty. Wskaźnik wielkości aorty i stosunek AD/DD są ważnymi markerami poszerzenia aorty.

Stowa kluczowe: zespół Turnera, dziewczynki, rezonans magnetyczny, wady układu sercowo-naczyniowego.

ume (ESV), and stroke volume (SV)] were diminished (Z-score < –2) in 10 (25.6%), 9 (23.1%), and 8 patients (20.5%), respectively. A webbed neck correlated with the presence of vascular anomalies ($p = 0.006$). The age and body mass index (BMI) were correlated with the diameter of the aorta. Patients with BAV had a greater aortic diameter at the ascending aorta (AA) segment ($p = 0.026$) than other patients. ASI was correlated with ascending aortic diameter and descending aortic diameter (AD/DD) ratio ($p = 0.002$; $r = 0.49$). There was a significant correlation between measurements done by echocardiography and CMR of the right ventricular ($p = 0.002$, $r = 0.46$) and aortic diameters at the STJ segment ($p = 0.0047$, $r = 0.48$). Magnetic resonance can identify cardiovascular anomalies, dilatation of the aorta, pericardial fluid, and functional impairment of the ventricles not detected by echocardiography. The BMI, age, BAV, and elongation of the AA correlate with aortic dilatation. The ASI and AD/DD ratio are important markers of aortic dilatation.

Key words: Turner syndrome, girls, magnetic resonance, defects of the cardiovascular system.

Peptyd natriuretyczny typu C u dzieci w okresie okołopokwitaniowym

C-type natriuretic peptide in children during the peripubertal period

Beata Kulik-Rechberger, Maria Trojanowska-Szostek, Maria Kozłowska

Zakład Propedeutyki Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
Department of Paediatrics, Medical University of Lublin, Poland

Wstęp: Wysoki poziom ekspresji genu kodującego peptyd natriuretyczny typu C (*C-type natriuretic peptide* – CNP) u człowieka wykryto w proliferujących i prehipertroficznymi chondrocytach chrząstki wzrostowej kości długich i kręgow kręgosłupa. Produktem genu jest propeptyd CNP (proCNP), z którego powstaje CNP.

Cel pracy: Określenie stężeń aminokońcowego propeptydu peptydu natriuretycznego typu C (NT-proCNP) w surowicy zdrowych dziewcząt i chłopców oraz zależności między stężeniami NTproCNP a tempem ich wzrastania.

Materiał i metody: Badaniami objęto 75 dziewcząt i 59 chłopców w wieku 9,0–11,8 roku (średnia 10,29 ± 0,74 roku). Dwukrotnie, w odstępnie 6-miesięcznym wykonano pomiary antropometryczne i pobierano krew. Stężenie NT-proCNP oznaczono metodą ELISA (NT-proCNP ELISA Eagle Bioscience, Inc.).

Wyniki: Podczas 6-miesięcznego okresu obserwacji przyrost wysokości, jak również masy ciała dziewcząt był większy niż chłopców (odpowiednio $p < 0,000$ i $p = 0,003$). Zarówno w grupie dziewcząt, jak i chłopców różnica między stężeniami NTproCNP nie okazała się statystycznie istotna. O ile w czasie pierwszego badania stężenie NTproCNP u dziewcząt i chłopców było podobne, to w czasie drugiego badania u dziewcząt było wyższe niż u chłopców ($p = 0,02$). Stwierdzono dodatnią korelację między przyrostem wysokości ciała a stężeniem NTproCNP.

Wnioski: Wyniki przeprowadzonego badania wskazują na zależność stężenia NTproCNP od tempa wzrastania i sugerują możliwość wykorzystania oznaczeń NTproCNP do monitorowania wzrastania dzieci. Z piśmiennictwa wynika, że znajomość roli CNP i jego receptora daje podstawę do poszukiwań nowych sposobów leczenia pacjentów z niskorosłością.

Introduction: A high level of expression of the gene encoding the C-type natriuretic peptide (CNP) has been detected in the proliferating and pre-hypertrophic chondrocytes of the growth cartilage of the long bones and vertebrae of the spine. The product of the gene is the CNP propeptide (proCNP) from which CNP is formed.

Aim of this study was to determine the concentration of amino-terminal propeptide of the C-type natriuretic peptide (NT-proCNP) in the serum of healthy girls and boys and the relationship between NTproCNP concentrations and the rate of growth.

Material and methods: The study included 75 girls and 59 boys aged from 9.0 to 11.8 years (mean 10.29 ± 0.74). Twice, anthropometric measurements were made at 6-month intervals and blood was collected to determine NTproCNP serum concentration (NT-proCNP ELISA Eagle Bioscience, Inc.).

Results: During the 6-month follow-up period, the increase in height and body mass of girls was greater than boys ($p < 0.000$ and $p = 0.003$, respectively). Both in the group of girls and boys the difference between NTproCNP concentrations was not statistically significant. While, during the first examination the concentration of NTproCNP in girls and boys was similar, during second examination in girls it was higher than in boys ($p = 0.02$). Positive correlation between body height increase and NTproCNP concentration was found.

Conclusions: The results of the conducted study indicate the dependence of NTproCNP concentration on growth rate and suggest the possibility of using NTproCNP to monitor the growth of children. The literature shows that knowledge of the role of CNP and its receptor gives a basis for searching for new methods of treating patients with short stature.

Leczenie hormonem wzrostu zwiększa stężenie białka klotho u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki

Growth hormone treatment causes an increase in klotho protein concentration in children with growth hormone deficiency

Beata Wikiera¹, Monika Seifert¹, Julita Nocon-Bohusz¹, Anna Noczyńska¹, Jacek Daroszewski²

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska

²Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska

¹Department of Endocrinology and Diabetology for Children and Adolescents, Wrocław Medical University, Poland

²Department of Endocrinology, Diabetology and Isotope Therapy, Wrocław Medical University, Poland

Wstęp: Białko Klotho może odgrywać rolę w regulacji wydzielania hormonu wzrostu (*growth hormone* – GH). Somatotropinowa niedoczynność przysadki (SNP) jest rozpoznawana u dzieci z niedoborem wzrostu, u których wydzielanie GH w dwóch testach stymulacyjnych nie przekracza 10 ng/ml.

Cel pracy: Ocena stężenia białka Klotho oraz FGF23 u pacjentów z SNP w odniesieniu do grupy kontrolnej oraz prześledzenie zachowania tych białek w odpowiedzi na leczenie ludzkim rekombinowanym hormonem wzrostu (rHGH).

Materiał i metody: Grupa badana składała się z 78 pacjentów (45 chłopców i 33 dziewczynek) z SNP zdiagnozowanych i leczonych w jednym ośrodku klinicznym. Z badania wykluczono pacjentów z wielohormonalną niedoczynnością przysadki, dzieci leczone z powodu innych chorób przewlekłych. Mediana wieku badanej grupy wynosiła 7,43 roku [4,88; 10,48]. Grupa kontrolna składała się z 28 dzieci dobranych pod względem wieku i płci.

Przed rozpoczęciem leczenia oraz po 6 miesiącach terapii rHGH przeprowadzono pomiary antropometryczne oraz oznaczono stężenia: Klotho, czynnika wzrostu fibroblastów 23 (*fibroblast growth factor 23* – FGF23), insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1), IGFBP-3, 25-OH witaminy D, parathormonu (PTH), wapnia, fosforu i fosfatazy alkalicznej. Próbkę krwi pobierano rano, na czczo. Wyliczono SDS dla wzrostu, wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI), IGF-1 i IGFBP-3.

Uzyskane dane poddano analizie statystycznej. Zgodność z rozkładem normalnym weryfikowano testem Shapiro-Wilka. Do zbadania istotności różnic stosowano testy parametryczne (*t*-Studenta – dla danych ciągłych o rozkładzie normalnym i χ^2 dla danych jakościowych) i testy nieparametryczne (test Kruskala-Wallisa dla danych o rozkładzie różnym od normalnego). Ocenę zależności między zmiennymi oparto na współczynniku korelacji Pearsona dla korelacji liniowej i współczynniku korelacji Spearmana dla korelacji monotonicznych. Aby zapewnić porównywalność między grupami pacjentów, dane zostały skorygowane o wartość BMI.

Wyniki: Stężenie białka Klotho w grupie dzieci z SNP przed leczeniem rHGH (mediana 1664,4 pg/ml [1233,14; 2125,87]) było mniejsze aniżeli w grupie kontrolnej (mediana 2081,82 pg/ml [1372,13; 2730,81]). Różnica ta była istotna statystycznie ($p = 0,046$). Leczenie rHGH powodowało akcelerację tempa wzrastania z wartości średniej $5,05 \pm 1,54$ cm/rok do $9,35 \pm 2,02$ cm/rok ($p = 0,000$) oraz zmianę IGF1SDS z wartości mediany $-1,64$ [$-1,99$; $-1,31$] do $-0,75$ [$-1,31$; $-0,17$]. Po 6 miesiącach leczenia rHGH u dzieci z SNP stężenie Klotho istotnie wzrosło (mediana 2939,85 [1867,03; 3853,04], $p = 0,000$). Nie obserwowano podobnego trendu dla FGF23. W grupie dzieci z SNP leczonych rHGH stężenie Klotho korelowało dodatnio ze stężeniem PTH ($p = 0,001$) i IGF-1 ($p = 0,007$).

Wnioski: Białko Klotho może być używane jako czuły wskaźnik niedoboru hormonu wzrostu. Może mieć również zastosowanie jako marker odpowiedzi na leczenie rHGH.

Słowa kluczowe: białko Klotho, hormon wzrostu, niedoczynność przysadki.

Introduction: Klotho is a protein which may serve as a regulator of GH secretion. Growth hormone deficiency is diagnosed in children with growth restriction when GH secretion in two GH stimulation tests do not exceed the level of 10 ng/ml.

Aim of the study: The objective of the study was to investigate Klotho and FGF23 in children with growth hormone deficiency (GHD) and their response to the treatment with recombinant human growth hormone (rHGH).

Material and methods: The study group consisted of 78 patients (boys 45, girls 33) with GHD diagnosed in one pediatric tertiary center. The study excluded patients with multihormonal hypopituitarism, children treated for other chronic diseases. The median age of analyzed patients was 7.43 years [4.88; 10.48]. The control group consisted of 28 children of a similar age and sex.

Prior to and following a period of 6 months of treatment with rHGH anthropometrical data were recorded, and biochemical parameters were measured: Klotho, FGF23, IGF-1, IGFBP-3, 25-OH vitamin D, PTH, calcium, phosphate, alkaline phosphatase. Blood was sampled in the morning in fasting conditions. SDS for height, BMI, IGF-1S, and IGFBP-3 was calculated. The obtained data was subjected to statistical analysis. Compatibility with the normal distribution was verified by the Shapiro-Wilk test. To test the significance of differences between groups, parametric tests (*t*-Student – for continuous data with normal distribution and χ^2 for qualitative data) and non-parametric tests (Kruskal-Wallis test for data with non-normal distribution) were used. The evaluation of the dependencies between variables was based on the Pearson correlation coefficient for linear correlation and the Spearman correlation coefficient for monotone correlations. To ensure comparability between patient groups, the data was adjusted for BMI.

Results: Klotho levels in the group of children with GHD before treatment with rHGH (1664.4 pg/ml [1233.14; 2125.87]) was lower than in the control group (2081.82 pg/ml [1372.13; 2730.81]). The difference was statistically significant ($p = 0.046$). The treatment with rHGH caused acceleration of height velocity from 5.05 ± 1.54 to 9.35 ± 2.02 cm/year ($p = 0.000$) and IGFSDS from -1.64 [-1.99 ; -1.31] to -0.75 [-1.31 ; -0.17]. After 6 months of treatment with rHGH in children with GHD Klotho levels increased to 2939.85 [1867.03; 3853.04], $p = 0.000$. We did not observed similar trend for FGF23. In children with GHD on rHGH treatment Klotho correlated positively with PTH ($p = 0.001$), and IGF1 ($p = 0.007$).

Conclusions: Klotho protein can be used as a sensitive marker of GHD. It also can be used as a marker of the response to the treatment with rHGH.

Key words: Klotho protein, growth hormone, hypopituitarism.

Prace plakatowe

Posters

Gęstość mineralna kości oraz markery metabolizmu kostnego u dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 Bone mineral density and metabolic bone markers in children with a newly diagnosed type 1 diabetes

Małgorzata Szymańska¹, Izabela Michałus², Marcin Kaszkowiak³, Krystyna Wyka¹, Katarzyna Banach¹,
Danuta Chlebna-Sokół², Wojciech Fendler^{3,4}, Elżbieta Jakubowska-Pietkiewicz⁵, Wojciech Młynarski¹,
Agnieszka Szadkowska⁶, Agnieszka Zmysłowska⁶

¹Klinika Pediatrii, Onkologii i Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

²Centrum Leczenia Osteoporozy i Innych Chorób Metabolicznych Kości u Dzieci i Młodzieży w Łodzi, Polska

³Zakład Biostatystyki i Medycyny Translacyjnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

⁴Department of Radiation Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA

⁵Klinika Pediatrii, Patologii Noworodka i Chorób Metabolicznych Kości, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

⁶Klinika Pediatrii, Diabetologii, Endokrynologii i Nefrologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

¹Department of Pediatrics, Oncology and Hematology, Medical University of Lodz, Poland

²Centre for the Treatment of Osteoporosis and Other Bone Metabolic Diseases in Children, Lodz, Poland

³Department of Biostatistics and Translational Medicine, Medical University of Lodz, Poland

⁴Department of Radiation Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA

⁵Department of Pediatrics, Neonatal Pathology and Metabolic Bone Diseases, Medical University of Lodz, Poland

⁶Department of Pediatrics, Diabetology, Endocrinology and Nephrology, Medical University of Lodz, Poland

Wstęp: Cukrzyca typu 1 może być związana z licznymi powikłaniami, w tym z występowaniem zaburzeń metabolizmu kostnego.

Cel pracy: Celem pracy była ocena wykładników metabolizmu kostnego u dzieci z cukrzycą typu 1 w momencie rozpoznania choroby oraz po kilku miesiącach jej trwania, już po ustąpieniu ostrych zaburzeń metabolicznych choroby.

Materiał i metody: Grupa badana obejmowała 100 pacjentów z klinicznie jawną cukrzycą typu 1 (40 dziewczynek i 60 chłopców) w wieku 5,1–17,7 roku. Pacjentów do grupy badanej kwalifikowano na podstawie obecności charakterystycznych dla cukrzycy typu 1 auto-przeciwciał, zmniejszonego stężenia peptydu C w teście z glukagonem oraz wysokiego odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Grupę kontrolną stanowiło 52 pacjentów (33 dziewczynki i 19 chłopców) w wieku 7,2–18,0 roku, bez zaburzeń tolerancji glukozy. W obu grupach oceniono markery obrotu kostnego: osteokalcynę – OC (metoda ECLIA), osteoprotegerynę – OPG, sRANKL (metoda ELISA) i pyryliks D w moczu – DPD (metoda CLIA) oraz przeprowadzono badanie densytometryczne (DXA) w projekcji total body (TBLH). Wszystkie analizy w grupie badanej przeprowadzono w dwóch punktach czasowych: na początku rozpoznania klinicznego cukrzycy i po średnio 7 (6–8) miesiącach obserwacji.

Wyniki: W momencie klinicznego rozpoznania cukrzycy typu 1 zaobserwowano mniejsze stężenia OC w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,001$) oraz jej wzrost w grupie badanej w czasie *follow-up* ($p < 0,001$). Stężenie OPG było znacząco większe w grupie badanej na początku badania w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,024$), a następnie uległo zmniejszeniu w ciągu 7-miesięcznej obserwacji ($p < 0,001$). Poziom s-RANKL wzrastał w czasie *follow-up* w grupie badanej ($p < 0,001$) i był niższy wyjściowo w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,001$). Stężenie DPD w moczu także zwiększało się w obserwacji *follow-up* w grupie badanej ($p < 0,001$) i było wówczas wyższe w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0,021$). BMD-TBLH było wyższe w grupie kontrolnej w odniesieniu do pacjentów z grupy badanej zarówno wyjściowo ($p = 0,025$), jak i podczas *follow-up* ($p = 0,034$).

Wnioski: W momencie klinicznego rozpoznania cukrzycy typu 1 u dzieci obecne są zaburzenia metabolizmu kostnego, ulegające modyfikacji w trakcie kilkumiesięcznej obserwacji, już po uzyskaniu wyrównania metabolicznego choroby. Uzyskane wyniki mogą stanowić punkt wyjścia do rozszerzenia panelu badań diagnostycznych oraz działań profilaktycznych u pacjentów pediatrycznych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, metabolizm kostny, osteokalcyna, osteoprotegeryna, sRANKL, DPD, densytometria.

Introduction: Type 1 diabetes mellitus (T1D) may be associated with numerous complications including bone metabolism disorders.

Aim of the study: The aim of the study was to evaluate the parameters of bone metabolism in children with type 1 diabetes at the moment of disease diagnosis and after several months of disease duration, when acute metabolic disorders of the disease subsided.

Material and methods: The study group consisted of 100 patients with clinically evident T1D (40 girls and 60 boys) aged from 5.1 to 17.7 years. Patients were qualified to the study group based on the presence of autoantibodies characteristic for T1D, decreased C-peptide concentration in the test with glucagon and high percentage of HbA_{1c}. The control group consisted of 52 patients (33 girls and 19 boys) aged from 7.2 to 18.0 years, without glucose tolerance disturbances. In both groups the following bone turnover markers were evaluated: osteocalcin – OC (ECLIA method), osteoprotegerin – OPG, sRANKL (ELISA method) and pyrilix D in urine – DPD (CLIA method) and densitometry (DXA) in Total Body projection (TBLH) was performed. All the analyses in the study group were performed at two time points: at onset of the clinical diagnosis of T1D and after an average of 7 (6–8) months of observation.

Results: At onset of T1D, lower OC concentration in comparison to the control group ($p < 0.001$) and its increase during follow-up ($p < 0.001$) was observed. OPG concentration was higher initially in the study group as compared to the control group ($p = 0.024$) and then decreased during the 7-month follow-up ($p < 0.001$). The level of s-RANKL increased during follow-up in the study group ($p < 0.001$) and was lower initially in the study group compared to the control group ($p < 0.001$). Urinary DPD concentration also increased in follow-up in the study group ($p < 0.001$) and was then higher in comparison to the control group ($p = 0.021$). BMD-TBLH was higher in the control group than in the patients from the study group both at T1D onset ($p = 0.025$) and in the follow-up ($p = 0.034$).

Conclusions: At the moment of clinical diagnosis of type 1 diabetes in children bone metabolism disorders are present, which are modified during several months of observation, after obtaining metabolic control of the disease. The results may be a starting point for expanding the panel of diagnostic tests and preventive action in pediatric patients with a newly diagnosed type 1 diabetes.

Key words: type 1 diabetes, bone metabolism, osteocalcin, osteoprotegerin, sRANKL, DPD, densitometry.

Przypadek 14-letniego chłopca z cukrzycą MODY5 HNF1B

A case report of 14 years old boy with monogenic diabetes MODY 5 HNF1B

Joanna Chrzanowska, Agnieszka Zubkiewicz-Kucharska, Monika Seifert, Anna Noczyńska

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Chair and Department of Endocrinology and Diabetology of Developmental Age, Medical University of Wrocław

Prezentujemy przypadek chłopca, u którego w 14. roku życia rozpoznano cukrzycę MODY5 HNF1B. Jest dzieckiem z C II, P II, m.c. ur.1950 g (SDS -5,6), dł. 48 cm. Od 9. miesiąca życia jest pod opieką Poradni Nefrologicznej z powodu przewlekłej choroby nerek o nieznannej etiologii (aktualnie niewydolność nerek w stadium III/IV) oraz pod opieką Poradni Chorób Wątroby w Warszawie z powodu wrodzonego włóknienia wątroby (biopsja wątroby 2008 r.). W 2016 r. przebył zabieg usunięcia wodniaka jądra prawego oraz w 2017 r. torbieli najądrza lewego. Pacjent pozostaje pod opieką diabetologa od 2014 roku z powodu nieprawidłowych glikemii na czczo, ponadto w OGTT w 60. minucie obserwowano wzrost glikemii powyżej 200 mg/dl, w 120 min glikemia wynosiła 139 mg/dl. Stan odżywienia prawidłowy [wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) 20 kg/m², 75–90 c). W latach 2014–2018 HbA_{1c} utrzymywała się na poziomie 5,7–6,7% – pacjent pozostawał na diecie z ograniczeniem cukrów prostych. W 2018 r. chłopiec spełnił kryterium rozpoznania cukrzycy (co najmniej 2 razy glikemia na czczo powyżej 125 mg/dl). Na podstawie całości obrazu klinicznego wysunięto podejrzenie cukrzycy monogenowej MODY5. W I 2019 r. potwierdzono genetycznie mutację *de novo* odpowiedzialną za rozwój cukrzycy MODY5 (analiza sekwencji kodującej genu wątrobowego czynnika transkrypcyjnego 1β wykonana metodą sekwencjonowania nowej generacji wykazała obecność heterozygotycznego wariantu c.443C>T zlokalizowanego w eksonie 2; badania genetyczne u zdrowych rodziców – nie wykazano obecności wariantu c.443C>T odpowiedzialnego za rozwój cukrzycy monogenowej). W 2019 r. u chłopca całodobowo monitorowano glikemię, stwierdzając hiperglikemię, poziom HbA_{1c} wynosił 7,3% – zintensyfikowano terapię cukrzycy. Wprowadzono insulinoterapię (detemir). Z uwagi na funkcję nerek (GFR 31,2 ml/min/1,73 m²) nie podjęto próby leczenia pochodnymi sulfonilomocznika. Funkcja zewnątrzwydzielnicza trzustki pozostaje prawidłowa.

Wnioski: Badanie genetyczne pozwoliło na ostateczne rozpoznanie u pacjenta cukrzycy typu HNF1B - MODY5. Wynik badania genetycznego wyjaśnił przyczynę obserwowanych u chłopca chorób: nerek, wątroby cukrzycy. Rodzice nie są nosicielami mutacji.

Słowa kluczowe: cukrzyca MODY5 HNF1B.

We present a case of 14 years old boy with monogenic MODY 5 HNF1B diabetes. The patient was born on G2P2, on term with a birth weight of 1950 g (birth weight SDS = -5.6), birth length 48 cm. Since he was 9 months old, is a patient of Nephrology Department due to chronic kidney failure of unknown etiology (currently in stage III/IV), as well as Gastroenterology Department due to congenital liver fibrosis (confirmed in liver biopsy in 2008). Moreover, in 2016 the right testis hydrocele and in 2017 left epididymal cyst were removed. Since 2014 he is a patient of our Department due to impaired glucose tolerance (in 60 min. of OGTT glucose level exceeded 200 mg/dl, in 120 min of OGTT it was 139 mg/dl). Nutritional status is proper (BMI 20 kg/m², 75–90 c). During 4 years of follow-up (2014–2018) the level of hemoglobin A1c increased from 5,7 to 6,7%, the patient was recommended a diet with the restriction of simple carbohydrates. In 2018 he fulfilled the criteria of diabetes diagnosis, having fasting blood glucose level > 126 more than two times. Due to his clinical presentation and the results of laboratory tests, MODY-5 was suspected. In 2019 *de novo* mutations responsible for the development of HNF1B diabetes were confirmed in this boy: analysis of the coding sequence of the hepatic transcription factor 1β gene performed by next generation sequencing showed the heterozygous variant of c.443C> T located in exon 2. Genetic studies in healthy parents showed no presence of variant of c.443C> T responsible for the development of monogenic diabetes. In 2019 in 24-hours continuous glucose monitoring hyperglycemia were documented and the level of hemoglobin A1c increased to 7,3%. There was a need to intensify diabetes treatment: basal insulin was administered (detemir). Due to impaired renal function (GFR 31.2 ml/min/1.73 m²) treatment with sulfonilureas is contraindicated. The pancreatic exocrine function remains normal.

Conclusions: Genetic test allowed not only to finally diagnose the cause and type of diabetes HNF1B-MODY5, as well as to explain the cause of the other boy's diseases: kidney and liver failure and urogenital malformations. Parents are not the carriers of the pathogenic mutation.

Key words: MODY5 HNF1B diabetes.

Częściowa remisja w cukrzycy typu 1 u dzieci – czy aktywność fizyczna ma znaczenie?

Partial remission in childhood onset diabetes type 1 – does physical activity matter?

Milena Jamiołkowska¹, Barbara Głowińska-Olszewska¹, Marta Rydzewska², Marta Olszewska², Monika Kulesza², Artur Bossowski¹

¹Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

²Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

¹Department of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology with Cardiology Division, Medical University in Białystok, Poland

²Students' Research Group at the Department of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology with Cardiology Division, Medical University in Białystok, Poland

Wstęp: Okres częściowej remisji w przebiegu cukrzycy typu 1 z zachowaniem produkcji endogennej insuliny przez pozostałe komórki β trzustki, występujący po rozpoznaniu choroby i wdrożeniu insulinoterapii, jest w ostatnim czasie tematem wielu badań. Jej wystąpienie oraz czas trwania noszą krótko- i długoterminowe implikacje dla pacjenta, takie jak znaczące zmniejszenie ryzyka późnych powikłań cukrzycy.

Cel pracy: Celem pracy była próba określenia wpływu regularnej aktywności fizycznej (*physical activity* – PA) na kontrolę metaboliczną, zapotrzebowanie na insulinę oraz na występowanie częściowej remisji (*partial remission* – PR) u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1.

Materiał i metody: Do badania zakwalifikowano grupę 125 pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1, w wieku 3,5–18 lat (średnia 10 lat), którzy byli poddani 2-letniej obserwacji. Wszyscy pacjenci pozostawali pod regularną kontrolą Poradni Diabetologicznej (co 3 miesiące) oraz na każdej wizycie byli zachęcani do aktywności fizycznej zgodnie z zaleceniami ISPAD i WHO. Analizowano: pomiary antropometryczne, poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), sekrecję C-peptydu oraz dobowe zapotrzebowanie na insulinę (*daily insulin requirement* – DIR). Poziom aktywności fizycznej był oceniany na podstawie opracowanej autorskiej ankiety. PR stwierdzano na podstawie poziomu HbA_{1c} i DIR.

Wyniki: Na podstawie ankiety zakwalifikowano 43% pacjentów jako aktywnych fizycznie. Wiek, HbA_{1c} , DIR oraz BMI-SDS w momencie rozpoznania były porównywalne w obu grupach. Wraz z czasem trwania choroby pacjenci aktywni fizycznie prezentowali niższe DIR niż nieaktywni fizycznie rówieśnicy zarówno po 3 miesiącach, 6 miesiącach oraz po 2 latach ($p < 0,05$). HbA_{1c} po 2 latach było także istotnie niższe w tej grupie (6,5 vs 6,9%, $p < 0,05$). Nie zaobserwowano między grupami istotnej statystycznie różnicy w stężeniu C-peptydu na czczo po 2 latach. W momencie wypisu ze szpitala odsetek przewidywanej częściowej remisji (określonej jako DIR $< 0,5$ oraz uzyskanie normoglikemii) był porównywalny w grupie aktywnej i nieaktywnej fizycznie, ale po 3 miesiącach obserwowano wyższy odsetek uzyskanej remisji w grupie aktywnej fizycznie (70% vs 55%) z utrzymaniem tej tendencji w trakcie obserwacji, uzyskując 44% w grupie aktywnej vs 13% w grupie nieaktywnej fizycznie po 2 latach ($p < 0,05$).

Wnioski: Aktywność fizyczna odgrywa bardzo ważną rolę w leczeniu pacjenta z T1D, chociaż nie wszyscy młodzi pacjenci realizują dotyczące jej zalecenia. Badanie autorów potwierdza wpływ aktywności fizycznej na HbA_{1c} oraz zapotrzebowanie na insulinę już od początku choroby. Wyniki tego badania wskazują na potencjał wykorzystania regularnej aktywności fizycznej na wydłużenie czasu częściowej remisji.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, częściowa remisja, aktywność fizyczna.

Introduction: The partial remission (PR), phase of type 1 diabetes (T1D) with endogenous insulin production by surviving β cells that follows a diabetes diagnosis and the introduction of insulin therapy is recently in a great interest of research. Its occurrence and duration has short and long-term implications for the patient, such as a significant reduction in the risk of long-term diabetes complications.

Aim of the study was to elucidate the influence of regular physical activity (PA) on metabolic control, insulin requirement and prevalence of PR in children and adolescents diagnosed with T1D.

Material and methods: The study focused on a group of 125 patients newly diagnosed with T1D, aged 3,5–18 years (mean 10 years) who were continuously followed over 2 years. All the patients were controlled every 3 months in an outpatient clinic and advised with PA recommendations according to ISPAD and WHO Guidelines at every visit. We analyzed: anthropometric parameters, glycated haemoglobin (HbA_{1c}) level, C-peptide secretion and daily insulin requirement (DIR). Patients' PA level was analyzed using self-designed questionnaire. We determined PR based on HbA_{1c} and DIR.

Results: According to questionnaire we classified 43% of our patients as physically-active. Age, HbA_{1c} , DIR and BMI-SDS at the diagnosis were similar in both groups. Over time the physically-active group presented lower DIR than non-active peers after 3 months, 6 months and after 2 years ($p < 0,05$). HbA_{1c} after 2 years was also lower in that group (6,5% vs. 6,9%, $p < 0,05$). There was no significant difference in fasting C-peptide secretion between groups after 2 years of observation. At discharge from hospital the prevalence of expected PR (assessed as DIR $< 0,5$ with normoglycaemia) was similar in both active and non-active patients (44% and 40%), but after first 3 months we observed higher PR prevalence in physically active group (70% vs. 55%) that lasted over time, resulting in 44% of active patients vs. 13% of non-active ones after 2 years ($p < 0,05$).

Conclusions: Physical activity plays a crucial role in diabetes management, however not all of the young patients with T1D meet the recommendations. Our study confirms the impact of PA on HbA_{1c} and insulin requirement since the disease onset. The results highlight the potential of regular PA in extending the time of PR phase, that is lately in a great interest of research.

Key words: type 1 diabetes, partial remission, physical activity.

Współistnienie dodatkowych chorób autoimmunizacyjnych w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 wśród dzieci i młodzieży w województwie podlaskim (Polska) zdiagnozowanych w latach 2010–2018

Increasing coexistence of additional autoimmune diseases at diabetes type 1 onset among children and adolescents in Podlaskie Voivodeship (Poland) diagnosed in years 2010–2018

Klaudyna Noiszewska, Barbara Głowińska-Olszewska, Milena Jamiołkowska, Włodzimierz Łuczyński, Patrycja Panas, Maciej Szabłowski, Karolina Żołądek, Artur Bossowski

Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Poddziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska
Department of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology with Cardiology Division, Medical University of Białystok, Poland

Wstęp: Liczba rozpoznań cukrzycy typu 1 stale wzrasta, natomiast częstość koincydencji z innymi chorobami autoimmunizacyjnymi w momencie rozpoznania nie jest do końca poznana. Celem pracy była ocena epidemiologii zachorowalności na cukrzycę typu 1 i czę-

Introduction: Type 1 diabetes (T1D) prevalence is increasing, but its association with other immune diseases coexisting since diabetes onset is not recognized. The aim of the study was to evaluate the epidemiology of T1D incidence and prevalence of additional autoimmune

stości występowania współistniejących chorób autoimmunologicznych w momencie zachorowania na cukrzycę u dzieci w województwie podlaskim (Polska) w ciągu 9 lat obserwacji.

Cel pracy: Ocena obecności chorób współistniejących w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 w województwie Podlaskim w latach 2010–2018.

Materiał i metody: Wskaźnik zapadalności na cukrzycę typu 1 obliczono jako liczbę wszystkich nowo zdiagnozowanych przypadków na 100 000 osób w wieku 0–18 lat. Wyróżniono odpowiednio grupy wiekowe (0–4, 5–9, 10–14, 15–18 lat). Badana populacja składała się z 493 dzieci (264 chłopców i 229 dziewcząt) w wieku 0–18 lat z rozpoznaniem cukrzycy typu 1 w latach 2010–2018. Diagnozy innych chorób autoimmunologicznych uzyskano z dokumentacji medycznej z pierwszej hospitalizacji, podczas której rozpoznano cukrzycę.

Wyniki: W badanym okresie roczna częstość występowania DMT1 wzrosła z 19,5/100 000 w 2010 r. do 26,4/100 000 w 2018 r. Przy współczynnikiem zapadalności (IR) 1,4-krotnym. Najwyższy wzrost zapadalności zaobserwowano w grupie 0–4 lat (z 13,8/100 000 w 2010 r. do 30,6/100 000 w 2018 r.). U 57 (11,6%) badanej populacji zdiagnozowano co najmniej jedną dodatkową chorobę autoimmunologiczną, 8% w 2000 r. wobec 18% w 2018 r. ($p < 0,05$). Celiakię rozpoznano u 26 dzieci (5,3%), częstość występowania wzrosła z 4,2% w 2000 r. do 11,2% w 2018 r. ($p < 0,05$). Choroby tarczycy rozpoznano u 37 dzieci (7,55%), ich występowanie wzrosło z 6,2% do 12,8% w 2018 r. ($p < 0,05$).

Wnioski: Częstość występowania cukrzycy typu 1 u dzieci wzrosła 1,4-krotnie w ciągu 8-letniego okresu obserwacji. Dodatkowa autoimmunizacja prezentowana była przez istotny odsetek u pacjentów z nowym rozpoznaniem cukrzycy typu 1. Liczba dzieci, u których zdiagnozowano dodatkowe choroby autoimmunologiczne towarzyszące cukrzycy typu 1, szybko rośnie we wszystkich grupach wiekowych w ostatnich latach.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, choroby autoimmunizacyjne, choroby współtowarzyszące.

diseases comorbidity since diabetes onset among children in Podlaskie Voivodeship (Poland) during nine years of observation.

Aim of the study: Assessment of the presence of comorbidities at the time of diagnosis of type 1 diabetes in Podlaskie Poland in 2010–2018.

Material and methods: The DMT1 incidence rate was calculated as the number of all newly diagnosed cases per 100 000 population persons 0–18 age. Selected age ranges (0–4, 5–9, 10–14, 15–18 years) were studied separately. The study population consisted of 493 children (264 boys and 229 girls) at the age 0–18 diagnosed with diabetes type 1 in one Polish centre between 2010 and 2018. Diagnoses of other autoimmune diseases were obtained from medical records from first hospitalization when diabetes was recognized.

Results: In studied period the annual incidence of DMT1 increased from 19.5/100 000 in 2010 to 26.4/100 000 in 2018 with the incidence rate (IR) ratio of 1.4-fold. The highest increase in incidence rate was observed in group 0–4 years old (from 13.8/100 000 in 2010 up to 30.6/100 000 in 2018). 57 (11.6%) of studied population were diagnosed with at least one additional autoimmune illness, 8% in 2000 vs. 18% in 2018 ($p < 0.05$). Celiac disease was diagnosed totally in 26 children (5.3%), prevalence increased from 4.2% in 2000 to 11.2% in 2018 ($p < 0.05$). Thyroid gland diseases were diagnosed in 37 children (7.55%), increasing from 6.2% to 12.8% in 2018 ($p < 0.05$).

Conclusions: The incidence of T1D in children increased 1.4-fold over the 8-year observation period. Additional autoimmunity represents a significant comorbidity in patients with new-onset T1D. The number of children diagnosed with additional autoimmune diseases that accompany T1D is rapidly growing in all age groups throughout recent years.

Key words: diabetes mellitus type 1, autoimmune diseases, coexisting diseases.

Wpływ czynników genetycznych na rozwój cukrzycy typu 1 u dzieci na podstawie analizy wybranych polimorfizmów pojedynczych nukleotydów: rs 199076 IFIH1, rs 20541 IL13, rs 231775 CTLA4

Aleksandra Goralczyk¹, Agnieszka Szadkowska², Wojciech Młynarski³, Artur Bossowski¹

¹Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytecki Dziecięcy Szpital Kliniczny z Białymstoku, Polska

²Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Nefrologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

³Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii, I Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

¹Department of Pediatrics, Endocrinology and Diabetology with the Department of Cardiology, University Children's Clinical Hospital of Białystok, Poland

²Department of Endocrinology, Diabetology and Nephrology, Medical University of Lodz, Poland

³Department of Paediatrics, Oncology, Hematology and Diabetology, I Department of Paediatrics, Medical University of Lodz, Poland

Wstęp: Geny mają istotny wpływ na rozwój chorób autoimmunologicznych. Polimorfizmy genów *IFIH1*, *IL13*, *CTLA4* są związane z patogenezą cukrzycy typu 1, jednak nie poznano związku tych genów z populacją dzieci kaukaskich.

Cel pracy: Określenie związku pomiędzy polimorfizmami genów *IFIH1*, *IL13* i polimorfizmem *CTLA4* a predyspozycją do cukrzycy u dzieci.

Materiał i metody: W badaniu brało udział 194 pacjentów z cukrzycą typu 1 i 189 zdrowych dzieci pochodzących z dwóch ośrodków (Białystok, Łódź). Trzy polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNPs): rs 199076 IFIH1, rs 20541 IL13, rs 231775 CTLA4 zostały genotypowane TaqMan SNP genotyping assay metodą PCR.

Wyniki: Rs 1990760 IFIH1 T allele występowały częściej u chorych na cukrzycę typu 1 w porównaniu z grupą kontrolną ($p = 0.001$ with

OR = 1,6). Rs 20541 IL13 A allele występowały częściej u pacjentów z cukrzycą typu 1 w porównaniu ze zdrowymi dziećmi ($p = 0.036$ with OR = 1,4). Rs 231775 CTLA4 G allele występowały częściej T1DM porównując z kontrolą ($p = 0.013$, OR = 1,4).

Wnioski: Polimorfizmy rs 1990760 T/C – IFIH1, rs 20541 A/G – IL13, rs 231775 G/A – CTLA4 mogą przyczyniać się do rozwoju cukrzycy typu 1 u dzieci. Głównymi czynnikami ryzyka dla rs 1990760 są allele T, dla rs 20541 allele A i dla rs 231775 allele G.

Ocena zależności między wiekiem pacjenta a stopniem kwasicy ketonowej, poziomem HbA_{1c} w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 oraz wyrównaniem metabolicznym w ciągu 2 lat leczenia

Correlation between patient's age and ketoacidosis, HbA_{1c} level at the time of type 1 diabetes diagnosis and metabolic control within 2 years of treatment

Małgorzata Szmigiero-Kawko, Agnieszka Brand-Varma, Beata Sztangierska, Magdalena Żalińska, Małgorzata Myśliwiec

Klinika Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

Department and Clinic of Pediatric Diabetology and Endocrinology, Medical University of Gdańsk, Poland

Wstęp: Cukrzyca typu 1 jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób wieku dziecięcego. W ciągu ostatnich lat obserwuje się znaczny wzrost zachorowań w populacji wieku rozwojowego, a szczególnie w grupach dzieci najmłodszych. Wiek wydaje się istotnym parametrem mającym wpływ na przebieg kliniczny choroby.

Cel pracy: Ocena zależności między wiekiem pacjenta a stopniem kwasicy ketonowej, poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 oraz wyrównaniem metabolicznym w ciągu 2 lat leczenia.

Materiał i metody: Analiza objęła pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną w latach 2008–2011, hospitalizowanych na Oddziale Diabetologii w Klinice Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego i kontynuujących przez 2 lata leczenie w przyklinicznej Poradni Cukrzycowej dla Dzieci. Jako podstawowe narzędzie posłużyła retrospektywna analiza dokumentacji medycznej przy rozpoznaniu choroby oraz w ciągu 2-letniej obserwacji. Oceniono następujące parametry: wiek, płeć, poziom HbA_{1c}, stopień ciężkości kwasicy ketonowej wg zaleceń ISPAD w chwili rozpoznania choroby oraz poziom HbA_{1c} w 3., 6., 12. i 24. miesiącu leczenia. W sumie badanie objęło 309 pacjentów.

Wyniki: W chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 średnia wieku badanych pacjentów wynosiła 8,24 ± 4,49 lat. W grupie pacjentów najmłodszych (0–4 lata) w 53,8% stwierdzono przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 kwasicę ketonową przy jednocześnie statystycznie istotnych niższych, w porównaniu z dziećmi starszymi, poziomach HbA_{1c}. Grupa pacjentów powyżej 9 roku życia charakteryzowała się w chwili zdiagnozowania cukrzycy znacznie wyższym poziomem HbA_{1c}, rzadszym występowaniem kwasicy ketonowej (33,8% pacjentów). W grupie dzieci starszych mimo największej dynamiki w zakresie poprawy poziomu HbA_{1c} po wprowadzeniu insulinoterapii, zaobserwowano jednocześnie najwyższy jej poziom po 2 latach leczenia (8,22% vs 7,58% w grupie wiekowej do 4 lat). Nie stwierdzono statystycznie istotnych zależności między płcią pacjentów a stopniem rozwoju kwasicy ketonowej w momencie zachorowania na cukrzycę typu 1, a także poziomem wyrównania metabolicznego w dalszym przebiegu choroby.

Wnioski. W grupie dzieci najmłodszych występuje największe ryzyko rozwoju kwasicy ketonowej w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1. Wiek pacjenta powyżej 9. roku życia w momencie zdiagnozowania cukrzycy typu 1 wiąże się z gorszym wyrównaniem metabolicznym po 2 latach trwania choroby.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, wiek, płeć, kwasica ketonowa, HbA_{1c}.

Introduction: Type 1 diabetes mellitus is one of the common chronic childhood illnesses. Over the last several years we have been observing significant increase in the number of T1DM cases in the pediatric population, especially among the youngest children. Age seems to be an important parameter affecting the clinical course of the disease.

Aim of the study was to assess the relationship between patient's age and ketoacidosis, HbA_{1c} at the time of type 1 diabetes diagnosis and metabolic control within 2 years of treatment.

Material and methods: The study enrolled patient with type 1 diabetes mellitus diagnosed in years 2008–2011, who were hospitalized in the Department of Diabetology, Unit of Pediatrics, Hematology, Oncology and Endocrinology of the University Clinical Centre in Gdańsk, and continued treatment for 2 years in the Diabetological Clinic for Children diagnosed at the University Clinical Centre in Gdańsk. This was a retrospective analysis of hospital case records from hospitalization at diagnosis and health records of 2 years of treatment in the Diabetological Clinic. The following parameters were assessed: age, sex, HbA_{1c} level, severity of ketoacidosis according to ISPAD recommendations at diagnosis and HbA_{1c} levels at 3, 6, 12 and 24 months of treatment. In total, the study included 309 patients.

Results. The mean age of the patients at onset of type 1 diabetes mellitus was 8.24 ± 4.49 years. In the group of the youngest patients (aged 0–4 years), 53% presented with ketoacidosis at the onset of diabetes, with statistically significant lower level of HbA_{1c}. Patients older than 9 years was characterized significantly higher level of HbA_{1c} at onset, as well as less common of ketoacidosis (33,8% of patients). Despite the highest improvement dynamics in the HbA_{1c} level after implementation of insulin therapy, among elder children we observed the highest level of HbA_{1c} after 2 years of treatment (8.22% vs. 7.58% in children aged 0–4 years). There were no statistically significant relations between patients' sex and the severity of ketoacidosis at T1DM onset, as well as the level of metabolic control in later course of the disease.

Conclusions. In the youngest children group there is the highest risk of developing ketoacidosis at the time of diagnosis of type 1 diabetes. The age of the patient above 9 years of age at onset of type 1 diabetes mellitus is associated with poorer metabolic control after 2 years of the disease.

Key words: type 1 diabetes mellitus, age, sex, ketoacidosis, HbA_{1c}.

Ocena stężenia afaminy, adropiny i neudezyny w surowicy krwi u dzieci z cukrzycą typu 1 Evaluation of the concentration of afamin, adropin and neudesin in the serum of children with type 1 diabetes

Agnieszka Polkowska, Artur Bossowski

Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska
Clinic of Paediatrics, Endocrinology, Diabetology with the Department of Cardiology, Medical University of Białystok, Poland

Wstęp: Częstość występowania cukrzycy typu 1 u dzieci stale rośnie. Wciąż poszukiwane są nowe markery umożliwiające wcześniejszą diagnostykę tej choroby. Pośród nich możemy wyróżnić afaminę, adropinę oraz neudezynę. Większość prac oceniających zależności pomiędzy tymi peptydami a gospodarką węglowodanową opiera się na danych uzyskanych z badań przeprowadzonych na zwierzętach, wśród dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz kobiet z cukrzycą ciężarnych. Niewiele jest natomiast doniesień określających te zależności w grupie młodych pacjentów z cukrzycą typu 1.

Cel pracy: Ocena stężenia wybranych peptydów w surowicy krwi u dzieci z cukrzycą typu 1 z uwzględnieniem czasu trwania choroby.

Materiał i metody: Do badania zakwalifikowano 138 dzieci w wieku 5–18 lat (M/K = 0,68), podopiecznych Poradni Diabetologicznej i Kliniki Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii UM w Białymstoku. Porównano grupę dzieci z cukrzycą typu 1 ($n = 68$) z grupą kontrolną ($n = 70$). Grupa badana została podzielona na 4 podgrupy: I – pacjenci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1, po wyprowadzeniu z kwasicy ketonowej ($n = 14$), II – chorujący do 5 lat ($n = 18$), III – 5–10 lat ($n = 27$) oraz IV – dłużej niż 10 lat na DT1 ($n = 9$). Stężenie peptydów w surowicy krwi oznaczano metodą ELISA przy użyciu zestawów firmy Linco Research (USA). Jako poziom istotności przyjęto $p < 0,05$, wykonując ocenę w programie Statistica 13.0.

Wyniki: Zauważyliśmy, że we wszystkich podgrupach stężenia afaminy oraz adropiny były niższe niż poziom tychże substancji w grupie kontrolnej. Średnie stężenie afaminy w grupie dzieci z cukrzycą typu 1 w granicach 74–95 $\mu\text{g/ml}$ vs 116 $\mu\text{g/ml}$ w grupie kontrolnej, stężenie adropiny 5978–10803 pg/ml vs 13035 pg/ml . Także stężenie afaminy oraz adropiny było niższe u dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą niż u pacjentów z najdłuższym okresem choroby (chorujący dłużej niż 5 lat). Różnice były istotne statystycznie. Stężenia neudezyny były stabilne w czasie trwania choroby (2,35–2,77 ng/ml), ale niższe niż w grupie kontrolnej – 1,95 ng/ml .

Wnioski: Stężenie ww. peptydów jest większe u pacjentów z prawidłową czynnością wydzielniczą trzustki niż u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 1. Ponadto stężenie afaminy oraz adropiny jest odmierne u pacjentów z zachowaną resztkową czynnością wydzielniczą trzustki (okres remisji) niż u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 1 od wielu lat, a więc są związane są z czasem trwania choroby. Niezbędne są dalsze badania obserwowanej zależności na większej liczbie grupie pacjentów, które przybliży rolę tychże substancji w rozwoju i przebiegu cukrzycy typu 1 u dzieci.

Słowa kluczowe: afamina, adropina, neudezyna, cukrzyca typu 1, dzieci.

Introduction: The incidence of type 1 diabetes mellitus is rising. Newly discovered peptides: adropin, afamin and neudesin may play a key role in the diagnostic process in the future. Most studies assessing the relationship of those peptides provide data obtained from studies conducted on animals, adults with type 2 diabetes mellitus and women with gestational diabetes mellitus. There are only few studies concerning these relationships in children.

Aim of the study: Evaluation of the concentration of afamin, adropin, neudesin in the serum of children with type 1 diabetes, with respect to the disease duration.

Material and methods: The study included 138 children aged 5–18 years (M/F = 0,68), diabetic patients of Pediatric, Endocrinology, Diabetology and Cardiology Outpatient Clinic and Hospital Department, Medical University of Białystok. Children with type 1 diabetes ($n = 68$) were compared to the control group ($n = 70$). The study group was divided into 4 subgroups: I – patients with newly diagnosed type 1 diabetes, after ketoacidosis ($n = 14$), II – with type 1 diabetes not longer than 5 years ($n = 18$), III – 5 to 10 years of DT1 diagnosis ($n = 27$) and IV – more than 10 years of diagnosis ($n = 9$). Serum concentrations of peptides were determined by ELISA method using a kit from Linco Research (USA). The level of significance was set at $p < 0,05$, statistical program used was Statistica 13.0.

Results: The concentrations of afamin and adropin across all subgroups were lower than in the control group. The average concentration of afamin in children with type 1 diabetes was within 74–95 $\mu\text{g/ml}$ vs. 116 $\mu\text{g/ml}$ in the control group, adropin 5978–10803 pg/ml vs. 13035 pg/ml . Moreover, we observed the lowest levels of afamin and adropin in the subgroup children with newly diagnosed diabetes in comparison with the subgroups of children with the longest disease duration (patients with type 1 diabetes of duration longer than 5 years). The differences were statistically significant. The concentrations of neudesin were stable during the course of the disease (2,35–2,77 ng/ml), but lower than in control group – 1,95 ng/ml .

Conclusions: Our study shows, that the concentration of afamin and other above mentioned substances is usually different in patients with normal secretory function of the pancreas than in patients with type 1 diabetes. Also the concentration of afamin and adropin may change during the course of the disease. That knowledge could be employed in the future to use these peptides as biomarkers of this disorder. However, further studies are needed.

Key words: afamin, adropin, neudesin, diabetes type 1, children.

Czy czynniki perinatalne zwiększają ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 1? Badanie pilotażowe Do perinatal factors increase the risk of type 1 diabetes? A pilot study

Agnieszka Zubkiewicz-Kucharska¹, Michał Stępkowski¹, Joanna Chrzanowska¹, Monika Seifert¹, Edyta Sutkowska², Anna Noczyńska¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska

²Katedra i Zakład Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska

¹Chair and Department of Endocrinology and Diabetology of Developmental Age, Medical University of Wrocław, Poland

²Chair and Rehabilitation Department, Medical University of Wrocław, Poland

Wstęp: Rola czynników okoloporodowych w etiopatogenezie chorób przewlekłych jest słabo poznana. Uważa się, że poród cięciem cesarskim wpływa na rozwój układu immunologicznego: u tych dzieci obserwuje się słabszą odpowiedź cytokin na czynnik zapalny, wyrażoną mniejszymi stężeniami cytokin prozapalnych, m.in. interferonu γ (IFN- γ) oraz interleukiny 8 (IL-8), a także słabszą reakcją limfocytów T CD4⁺ na podanie szczepionki przeciwko tężcowi (T). Zaburzenia immunologiczne utrzymują się poza wiekiem niemowlęcym i mogą zwiększać ryzyko rozwoju cukrzycy typu 1.

Cel pracy: Sprawdzenie, czy sposób rozwiązania ciąży wpłynął na ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 1.

Materiał i metody: Retrospektywnie oceniono dane 60 pacjentów (29 dziewcząt) w wieku od 18 miesięcy do 17 9/12 lat (9,7 \pm 4,4 roku), którzy byli hospitalizowani w Klinice Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego w 2018 r. z powodu świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 1. Pod uwagę brano metodę rozwiązania ciąży: cięcie cesarskie (cc) lub poród siłami natury (psn), a także długość ciąży i masę urodzeniową.

Wyniki: Wskaźnik porodów cięciem cesarskim w badanej grupie wynosił 31,7% (19/60 dzieci) i był mniejszy niż wskaźnik cc na Dolnym Śląsku (48%). Elektywne w 10/19 przypadkach (52,6%) cc było związane z: stanem po cc ($n = 4$, 21,1%), dodatkową chorobą matki ($n = 2$, 10,5%), położeniem miednicowym płodu ($n = 2$, 10,5%), niewspółmiernością porodową ($n = 1$, 5,3%) oraz małowodziem ($n = 1$, 5,3%). W 9 przypadkach (47,4%) cc wykonano ze wskazań nagłych (zagrożająca zamarłowica płodu i/lub brak postępu porodu, $n = 8$, 42,1% oraz przedwczesne odklejenie łożyska, $n = 1$, 5,3%). Wiek ujawnienia się cukrzycy był porównywalny w grupie cc i psn, podobnie jak proporcja cc/psn w grupie dzieci, u których cukrzyca rozwinęła się < 4. roku życia i > 4. roku życia ($p > 0,05$).

Masa urodzeniowa, wiek ciąży oraz wiek ujawnienia się cukrzycy były porównywalne dla dziewcząt i chłopców, więc dalsze analizy wykonywano wspólnie dla obu płci. Średnia masa urodzeniowa wynosiła 3417,25 \pm 470,25 g, była porównywalna w grupie cc i psn i nie korelowała z wiekiem ujawnienia się cukrzycy. Średni czas trwania ciąży wynosił 39,1 \pm 1,3 Hbd (Me 39 Hbd), był istotnie ($p = 0,0246$) mniejszy w grupie cc (38,5 \pm 1,2 vs 39,4 \pm 1,2 Hbd) i korelował z wiekiem rozpoznania cukrzycy ($r = 0,33$, $p = 0,0107$).

Wnioski:

1. Wydaje się, że poród drogą cięcia cesarskiego *per se* nie zwiększa ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1 u dzieci.
2. W badanej grupie dłuższy czas trwania ciąży był związany z późniejszym ujawnieniem się cukrzycy typu 1.

Introduction: The role of perinatal factors in the etiopathogenesis of chronic diseases is poorly understood. It is believed that Caesarean section affects the development of the immune system: those children have an altered cytokine response to the inflammatory factor, expressed in lower concentrations of proinflammatory cytokines, including IFN- γ and IL-8, as well as a weaker CD4⁺ T cell response to administration of cellular tetanus vaccine (T). Immune disorders persist beyond infancy and may increase susceptibility to type 1 diabetes.

Aim of the study is to evaluate whether the method of delivery influenced the risk of type 1 diabetes.

Material and methods: 60 patients (29 girls) aged 18 months to 17 9/12 years (9.7 \pm 4.4 years) who were hospitalized due to the newly diagnosed type 1 diabetes in the Department of Endocrinology and Diabetology for Children and Adolescents in 2018 were evaluated retrospectively. The method of delivery: caesarean section (cc) or vaginal delivery (psn), as well as gestational age and birth weight were considered.

Results: Caesarean delivery rate in the study group was 31.7% (19/60 children) and was lower than one in Lower Silesia (48%). Elective cc in 10/19 cases (52.6%) was associated with: previous cc ($n = 4$, 21.1%), additional maternal illness ($n = 2$, 10.5%), pelvic fetal position ($n = 2$, 10.5%), distocia ($n = 1$, 5.3%) and oligohydramnios ($n = 1$, 5.3%). In 9 cases (47.4%), cc was made for emergency indications (non-reassuring fetal status and/or lack of labor arrest disorders, $n = 8$, 42.1% and placental abruption, $n = 1$, 5.3%). The age of the child at diabetes presentation was similar in the cc and psn group, as was the cc/psn ratio in the group of children who developed diabetes < 4 years and > 4 years of age ($p > 0.05$).

The birth weight, gestational age and age at diabetes diagnosis were comparable for girls and boys, therefore further analyzes were done jointly for both sexes. The mean birth weight was 3417.25 \pm 470.25 g, it was comparable in the cc and psn groups and it did not correlate with the age of diabetes diagnosis. The mean gestational age was 39.1 \pm 1.3 Hbd (Me 39 Hbd), it was significantly ($p = 0.0246$) lower in the cc group (38.5 \pm 1.2 vs. 39.4 \pm 1.2 Hbd) and correlated with the age of diagnosis of diabetes ($r = 0.33$, $p = 0.0107$).

Conclusions:

1. It seems that Cesarean section *per se* does not increase the risk of developing type 1 diabetes in children.
2. In the study group, a longer duration of pregnancy was associated with diagnosis of type 1 diabetes in older age.

Morfologia krwi obwodowej oraz aktywność aminotransferaz u dzieci ze świeżo rozpoznaną chorobą Gravesa-Basedowa przed i po rozpoczęciu leczenia tyreostatycznego

Peripheral blood picture and aminotransferase activity in children with newly diagnosed Graves' disease at baseline and after the initiation of antithyroid drug therapy

Dorota Artemniak-Wojtowicz¹, Ewelina Witkowska-Sędek¹, Ada Borowiec², Beata Pyrzak¹

¹Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

²Oddział Kliniczny Endokrynologii i Pediatrii, Dziecięcy Szpital Kliniczny, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

¹Department of Paediatrics and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Poland

²Department of Clinical Endocrinology and Paediatrics, Paediatric Teaching Clinical Hospital in Warsaw, Poland

Wstęp: Nieleczona nadczynność tarczycy może prowadzić do zaburzeń hematopozy obejmujących wszystkie linie komórkowe oraz do zwiększenia aktywności aminotransferaz. Mechanizmy leżące u podłoża tych zmian obejmują zarówno wpływ samej tyreotoksykozy, jak też procesu autoimmunizacyjnego. Częstość występowania tych nieprawidłowości u dzieci i młodzieży ze świeżo rozpoznaną chorobą Gravesa-Basedowa

Introduction: Untreated hyperthyroidism may lead to all cell lines' hematopoietic disorders and to aminotransferase activity elevation. The mechanisms underlying these changes include both the effects of thyrotoxicosis itself and the autoimmune process. The incidence of these abnormalities in children and adolescents with newly diagnosed Graves' disease (GD) is not precisely known. In the adult population,

nie jest dokładnie poznana. W populacji osób dorosłych hipertyreozą prowadzi najczęściej do zmian parametrów czerwonych krwinek i wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej. Wdrożenie leczenia tyreostaticznego prowadzi zwykle do ustąpienia wyżej wymienionych zaburzeń.

Cel pracy: Ocena morfologii krwi obwodowej i aktywności aminotransferaz u dzieci ze świeżo rozpoznaną chorobą Gravesa-Basedowa przed rozpoczęciem leczenia tyreostaticznego oraz po 4–6 tygodniach terapii metimazolem.

Materiał i metody: Retrospektywnie analizowano dane 59 dzieci z chorobą Gravesa-Basedowa będących pod opieką Kliniki Pediatrii i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2011–2017. Przed rozpoczęciem leczenia tyreostaticznego oceniano stężenie hormonu tyreotropowego (TSH), wolnej trijodotyroniny (fT3), wolnej tyroksyny (fT4), miano przeciwciał przeciwko receptorowi TSH (TSH-R Ab), parametry morfologii krwi obwodowej oraz aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST). Po 4–6 tygodniach leczenia metimazolem (0,5–1,0 mg/kg/dobę) ponownie analizowano morfologię krwi obwodowej oraz aktywność ALT i AST. Wartości ocenianych parametrów porównywano do norm dla wieku.

Wyniki: Przed rozpoczęciem leczenia tyreostaticznego stwierdzono obniżenie liczby neutrofilii u 37,3% dzieci, średniej objętości krwinki czerwonej (MCV) u 32,2%, hemoglobiny (Hgb) u 22%, liczby krwinek czerwonych (RBC) u 13,6%, liczby krwinek białych (WBC) u 8,5% i liczby płytek krwi (PLT) u 5%. Wartość rozkładu krwinek czerwonych (RDW) była podwyższona u 15,3% dzieci. Zwiększenie aktywności ALT stwierdzono u 44% dzieci, a AST u 32,2% dzieci. Po wdrożeniu leczenia metimazolem stwierdzono istotny statystycznie wzrost Hgb ($p < 0,01$), RBC ($p < 0,01$), PLT ($p < 0,0001$), RDW ($p < 0,0001$) i istotne obniżenie aktywności ALT ($p < 0,01$). Miano TSH-R Ab i stężenie TSH w chwili rozpoznania choroby korelowały istotnie z wartościami MCV zarówno przed rozpoczęciem leczenia tyreostaticznego jak i w jego trakcie. Stężenie TSH korelowało istotnie z aktywnością ALT i AST, natomiast stężenia fT3 i fT4 korelowały z aktywnością ALT. Nie wykazano zależności pomiędzy mianem TSH-R Ab a aktywnością aminotransferaz.

Wnioski: Najczęstszymi zaburzeniami hematopoety u dzieci ze świeżo rozpoznaną chorobą Gravesa-Basedowa są obniżenie liczby neutrofilii oraz zaburzenia parametrów czerwonych krwinek. Podwyższoną aktywność ALT stwierdza się u prawie połowy dzieci w chwili rozpoznania choroby. Wdrożenie leczenia tyreostaticznego prowadzi zwykle do normalizacji wyżej wymienionych zaburzeń.

Słowa kluczowe: nadczynność tarczycy, morfologia krwi obwodowej, aminotransferazy, dzieci, leczenie tyreostaticzne

hyperthyroidism most often leads to changes in red blood cell (RBC) parameters and increase in alanine aminotransferase (ALT) activity. The implementation of antithyroid drug (ATD) therapy usually leads to the resolution of the above-mentioned disorders.

Aim of the study: Evaluation of peripheral blood picture and aminotransferase activity in children with newly diagnosed GD at baseline and 4–6 weeks after the initiation of methimazole therapy.

Material and methods: The data of 59 children with GD under the care of the Department of Paediatrics and Endocrinology at the Medical University of Warsaw in the years 2011–2017 were retrospectively analyzed. The baseline concentrations of thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (fT3), free thyroxine (fT4), TSH receptor antibodies (TSH-R Ab), complete blood cell count (CBC) and ALT and aspartate aminotransferase (AST) activity were analysed. The CBC and ALT and AST activity were re-analyzed after 4–6 weeks of treatment with methimazole (0.5–1.0 mg/kg/day). The values of the assessed parameters were compared to reference ranges for age.

Results: Prior to ATD therapy, there was a decrease in neutrophil count in 37.3% of children, mean corpuscular volume (MCV) in 32.2%, haemoglobin (Hgb) in 22%, RBC count in 13.6%, white blood cell (WBC) count in 8.5% and platelet (PLT) count in 5%. The value of RBC distribution width (RDW) was increased in 15.3% of children. Increased ALT activity was found in 44% and AST activity in 32.2% of children. After the implementation of methimazole therapy, there was a statistically significant increase in Hgb ($p < 0.01$), RBC ($p < 0.01$), PLT ($p < 0.0001$), RDW ($p < 0.0001$) and a significant decrease in ALT ($p < 0.01$). Baseline TSH-R Ab and baseline TSH correlated significantly with MCV values both before and during ATD therapy. The concentration of TSH correlated significantly with ALT and AST activity, while concentrations of fT3 and fT4 correlated with ALT activity. There was no relationship between TSH-R Ab and aminotransferase activity.

Conclusions: The most frequent hematopoietic disorders in children with newly diagnosed GD are the reduction of neutrophil count and changes in RBC parameters. Increased ALT activity is found in almost half of children at diagnosis of GD. The implementation of ATD therapy usually leads to the normalization of the above-mentioned disorders.

Key words: hyperthyroidism, blood morphology, aminotransferase, children, antithyroid drug therapy.

Rak brodawkowy tarczycy u trójki dzieci – opis przypadków

Papillary thyroid cancer in children – three case reports

Justyna Szmit-Domagalska¹, Anita Horodnicka-Józwa¹, Elżbieta Petriczko¹, Agnieszka Biczysko-Mokosa¹, Katarzyna Marcinkiewicz¹, Mieczysław Walczak¹

Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Polska

Clinic of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology, Metabolic Diseases and Developmental Cardiology, Pomeranian Medical University, Szczecin

Rak tarczycy (*thyroid cancer* – TC) są rzadką chorobą w wieku rozwojowym. Stanowią 0,5–3% wszystkich nowotworów złośliwych u dzieci. Różnicowany rak tarczycy (DTC) stanowi większość dziecięcych TC. Rak brodawkowy tarczycy (PTC) stanowi 90% wszystkich przypadków DTC u dzieci. W większości przypadków do rozpoznania dochodzi przypadkowo, w trakcie diagnostyki zaburzeń czynności tarczycy. Badaniem przesiewowym u dzieci ze zwiększonym ryzykiem DTC jest badanie ultrasonograficzne (USG) szyi. Obraz ultrasonograficzny zmiany oraz obraz

Thyroid cancer (TC) is a rare disease in children and adolescents. It concerns about 0.5 to 3% of all pediatric malignancies. Among TC, a differentiated thyroid cancer (DTC) is the most common. Papillary thyroid cancer (PTC) are the most prevalent of all DTC in children – up to 90% cases. Usually it is an accidental discovery while diagnosing the thyroid dysfunction. Neck ultrasounds is the best screening in children at risk of DTC. Sonographic evaluation of the nodule and the clinical features are more important than the size. An association between PTC

kliniczny mają większe znaczenie aniżeli wielkość ogniska. Obserwuje się związek między PTC i autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy (AIT), który był przedmiotem licznych badań mających na celu ustalenie, czy współistnienie AIT wpływa na przebieg kliniczny, cechy patologiczne i rokowanie w PTC. Należy również podkreślić, że AIT, które może występować z TC, coraz częściej diagnozuje się u młodych pacjentów.

Ze względu na rzadkie występowanie tych nowotworów przedstawiono opis 3 przypadków raka brodawkowatego tarczycy (PTC) u pacjentek hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego PUM w Szczecinie.

W 2 spośród opisywanych przypadków diagnostykę ultrasonograficzną gruczołu przeprowadzono z powodu rozpoznanego AIT przebiegającego z niedoczynnością gruczołu. U 3 pacjentki wykonano rutynowe badanie USG z uwagi na rozpoznany zespół Klippel-Feila i Kabuki. U wszystkich dzieci wykazano obecność zmian ogniskowych o wielkości 4–13 mm, które zakwalifikowano do biopsji cienkoigłowej. U jednej z dziewczynek obraz cytologiczny był typowy dla PTC (VI grupa w klasyfikacji Bethesda), u kolejnej odpowiadał zmianie pęcherzykowej bliżej nieokreślonej (III grupa w klasyfikacji Bethesda), u trzeciej pacjentki obraz cytologiczny budził podejrzenie PTC (grupa V w klasyfikacji Bethesda). U pierwszej pacjentki przeprowadzono zabieg całkowitej tyreidektomii, u 2 pozostałych wykonano zabieg częściowej tyreidektomii. Badanie histopatologiczne materiału operacyjnego u każdej pacjentki wykazało obecność PTC. Dwie z nich wymagały reoperacji. Wszystkie zakwalifikowano do leczenia radiojodem. W przedstawionych przypadkach nie wykazano powiększenia węzłów chłonnych badaniem palpacyjnym ani patologii w badaniu USG. W badaniu histopatologicznym materiału operacyjnego u każdej dziewczynki stwierdzono przerzuty CT do węzłów chłonnych.

Rak tarczycy u dzieci ma odmienny przebieg niż u osób dorosłych stąd konieczność odrębnych zaleceń dla pacjentów do 18. roku życia i powyżej 18. roku życia. Każdy guzek tarczycy należy poddać wnikliwej diagnostyce, bardziej szczegółowej aniżeli u dorosłych, ponieważ prawdopodobieństwo stwierdzenia raka w guzku jest u dzieci kilkakrotnie wyższe niż u dorosłych.

Słowa kluczowe: rak tarczycy, rak brodawkowaty tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy.

and autoimmune thyroiditis (AIT) was analyzed in numerous studies to determine whether the coexistence affects the clinical course, pathological features and prognosis in PTC. It should also be emphasized that AIT incidence is rising. Thus, it may coexist with TC. Due to the rare occurrence of these tumors, we present a description of three cases of papillary thyroid carcinoma (PTC) in patients hospitalized in The Clinic of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology, Metabolic Diseases and Cardiology of Developmental Age Pomeranian Medical University in Szczecin. In two of the reported cases, sonographic evaluation of the gland was performed due to hypothyroidism related to AIT. The third patient underwent a routine ultrasound examination due to the diagnose of Klippel-Feil and Kabuki syndrome. Imagining the thyroids revealed focal lesions of 4 mm to 13 mm dimension. The nodules were qualified for fine-needle biopsy. In one of girls the cytologic result was typical for PTC (VI group in the Bethesda classification system). The next one corresponded to follicular lesion of undetermined significance (Group III in the Bethesda Category). The third patient lesion was categorized as suspicious of malignancy (primary category V). The first patient underwent total thyroidectomy. The other two underwent partial thyroidectomy. Postoperative histologic evaluation demonstrated PTC. Two patients required re-operation. All patients were qualified for radioiodine therapy. In the presented cases, the lymph nodes have not been enlarged by palpation and presented no pathological changes in ultrasound. Unluckily the metastases to the lymph nodes were found in histopathologic examination in each case. In children the natural history of TC is different than in adults, hence the need for separate recommendations for patients under 18 and over 18 years of age. Each thyroid nodule should be thoroughly diagnosed, more than in adults, as the probability of cancer in the nodule is several times higher in children than in adults.

Key words: thyroid cancer, papillary thyroid cancer autoimmune thyroiditis

Rola cytokin TRAIL i OPG w diagnostyce przewlekłego autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy i choroby Gravesa-Basedowa u dzieci

The role of cytokines TRAIL and OPG in diagnosis of cAIT and Graves' disease in children

Hanna Mikoś^{1,2}, Marcin Mikoś³, Barbara Rabska-Pietrzak¹, Marek Niedziela^{1,2}

¹Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

²Pracownia Endokrynologii Molekularnej, Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

³Klinika Pneumologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

¹Department of Pediatric Endocrinology and Rheumatology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

²Molecular Endocrinology Laboratory, Department of Pediatric Endocrinology and Rheumatology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

³Department of Pneumology, Allergology and Clinical Immunology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

Clinic of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology, Metabolic Diseases and Developmental Cardiology, Pomeranian Medical University, Szczecin

Wstęp: Biologicznym efektem łączenia ligandu śmierci TRAIL (związany z czynnikiem martwicy nowotworów ligand indukujący apoptozę) z receptorami powierzchniowymi TRAIL-R1 oraz TRAIL-R2 jest indukcja procesu apoptozy i rozpad komórek tarczycy, prowadzący do niedoczynności tarczycy w przewlekłym autoimmunizacyjnym zapaleniu tarczycy (AIT), przeciwnie rola apoptozy w chorobie Gravesa-Basedowa (GD), chorobie prowadzącej do nadczynności tarczycy na skutek obecności stymulujących przeciwciał TRAb, nie jest jasno określona. Osteoprotege-

Introduction: The biological effect of binding death ligand TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) with its surface receptors TRAIL-R1 and TRAIL-R2 is induction of apoptosis and thyroid cell lysis, leading to hypothyroidism in chronic autoimmune thyroiditis (cAIT); on the contrary, the role of apoptosis in Graves' disease (GD) leads primarily to hyperthyroidism due to the presence of stimulating antibodies (TRAb) is not clearly defined. Osteoprotegerin a soluble glycoprotein and a member of the tumor necrosis factor receptor (TNFR) family, play

ryna jako receptor należący do rodziny (TNFR) odgrywa ważną rolę w homeostazie kości, chorobach autoimmunologicznych i naczyniowych.

Celem pracy było określenie zależności między stężeniem cytokin TRAIL i OPG a czynnikami hormonalnej i immunologicznej funkcji tarczycy w surowicy krwi dzieci z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy (AITD).

Materiał i metody: Badaniem objęto 64 nieleczonych dzieci: 22 z AITD, 22 dzieci z GD oraz 20 dzieci zdrowych. U wszystkich dzieci oznaczono hormony i przeciwciała tarczycy, zmierzono masę ciała i wzrost, obliczono wskaźniki BMI, BMI SDS i wskaźnik Cole'a. Stężenia TRAIL i OPG w grupach pacjentów z AITD i GD (vs kontrola) oceniano przed wprowadzeniem leczenia metodą ELISA.

Wyniki: W badaniu stwierdzono istotnie większe stężenie TRAIL w grupie dzieci z GD (mediana) 88,06 pg/ml w porównaniu z grupą z AITD 62,43 pg/ml ($p < 0,05$) i kontrolną 60,66 pg/ml ($p < 0,05$). Zaobserwowano istotnie większe stężenie OPG w grupie dzieci z GD (średnia \pm SD) 4,48 \pm 2,01 pmol/l w porównaniu z grupą kontrolną 3,02 \pm 1,17 pmol/l ($p < 0,01$). Cytokiny TRAIL i OPG korelowały dodatnio w grupie dzieci z niedoczynnością tarczycy ($r = 0,54$; $p < 0,01$). W grupie dzieci z nadczynnością tarczycy stwierdzono następujące istotne korelacje TRAIL: TRAIL i fT4 ($r = 0,48$; $p < 0,05$), TRAIL i TRAb ($r = 0,50$; $p < 0,01$), natomiast w grupie dzieci z niedoczynnością tarczycy stwierdzono istotne korelacje: TRAIL i fT3 ($r = 0,49$; $p < 0,05$) i wspólną z nadczynnością korelację TRAIL i fT4 ($r = 0,44$; $p < 0,05$). W grupie kontrolnej stwierdzono ujemną korelację TRAIL i ATPO ($r = -0,5$; $p < 0,05$). Analiza krzywych ROC wykazała, że OPG skutecznie różnicuje dzieci z nadczynnością tarczycy z dziećmi zdrowymi (AUC = 0,716; $p = 0,017$) w punkcie odcięcia 4,54 pmol/l z czułością 54,5% i bardzo dobrą swoistością 95%. Podobnie TRAIL skutecznie różnicuje dzieci z nadczynnością tarczycy z dziećmi zdrowymi (AUC = 0,72; $p = 0,015$) z bardzo wysoką czułością 95,5% ale niską swoistością 50%. Ponadto TRAIL można uznać markerem nadczynności tarczycy, który pozwala na skuteczne różnicowanie grup dzieci z nadczynnością i niedoczynnością tarczycy (AUC = 0,731; $p = 0,009$) z czułością 95,5% i swoistością 45,5%.

Wnioski: Na podstawie przeprowadzonych badań można uznać cytokiny TRAIL i OPG markerami nadczynności tarczycy u dzieci.

Słowa kluczowe: tarczycza, cytokiny, apoptoza, dzieci.

an important role in bone homeostasis, autoimmune disorders and vascular diseases.

Aim of the study was to determine the relationship between the concentration of pro-apoptotic cytokines OPG and TRAIL with hormonal and immune thyroid factors in the serum of children with autoimmune thyroid disease (AITD).

Material and methods: The study included 64 newly diagnosed, untreated children: 22 of cAIT, 22 children with GD and 20 healthy children. OPG and TRAIL in patients with cAIT and GD (vs. control) were evaluated at the beginning of disease (before treatment) by ELISA

Results: In our study significant difference was observed between TRAIL serum concentrations in children with GD (median 88.06 pg/ml) compared to cAIT (median 62.43 pg/ml, $p < 0.05$) and control (median 60.66 pg/ml; $p < 0.05$). OPG concentrations was significantly higher in children with GD (mean \pm SD) 4.48 \pm 2.01 pmol/l compared to control group 3.02 \pm 1.17 pmol/l. We identified significant positive correlations between cytokines TRAIL and OPG in children with hypothyroidism ($r = 0,54$; $p < 0,01$). In a group of children with hyperthyroidism the following significant correlations were found: TRAIL and fT4 ($r = 0,48$; $p < 0,05$), TRAIL and TRAb ($r = 0,50$; $p < 0,01$), while in a group of children with hypothyroidism, significant correlations: TRAIL and fT3 ($r = 0,49$; $p < 0,05$) and conjoint with GD: TRAIL and fT4 ($r = 0,44$; $p < 0,05$). The control group showed a negative correlation between TRAIL and ATPO ($r = -0,5$; $p < 0,05$). ROC curve indicates that OPG exhibit a good discriminatory efficacy between group of hyperthyroid children and healthy children: (AUC = 0.716; $p = 0.017$) at cut-off point of 4.54 pmol/l, with low sensitivity 54.5% but high specificity 95%. TRAIL effectively differentiate healthy children and children with GD (AUC = 0.72, $p = 0.015$) with very high sensitivity 95.5% but low specificity 50%. In addition TRAIL may be considered as a marker of hyperthyroidism that can effectively differentiate groups of GD and cAIT (AUC = 0.731, $p = 0.009$) with high sensitivity of 95.5% but low specificity 45.5%.

Conclusions: Based on performed study we can consider TRAIL and OPG as a markers of hyperthyroidism in children.

Key words: thyroid, cytokines, apoptosis, children.

Rozpoznanie ciężkiej niedoczynności tarczycy u dziecka z podejrzeniem zapalenia tkanki podskórnej Severe hypothyroidism diagnosed in a child with a suspicion of panniculitis

Joanna Bielecka-Jasiocha, Beata Pyrzak

Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Dziecięcy Szpital Kliniczny w Warszawie, Polska
Pediatrics and Endocrinology Clinic, Children's Clinical Hospital in Warsaw, Poland

Wstęp: Niedoczynność tarczycy jest najczęściej diagnozowanym zaburzeniem hormonalnym zarówno w populacji dorosłej, jak i dziecięcej. Zaburzenia funkcji tarczycy są zatem brane pod uwagę w związku z obecnością różnych niecharakterystycznych objawów, a oznaczenia hormonów tarczycy u dzieci są wykonywane coraz częściej w wielu sytuacjach klinicznych niemających ostatecznie związku z dysfunkcją tarczycy. Stale jednak identyfikowani się pacjenci z wybitnie wyrażonymi objawami niedoczynności tarczycy, diagnozowani późno, z błędnie ukierunkowanym wstępnym rozpoznaniem.

Opis przypadku: Trzyletnia dziewczynka trafiła do szpitala z powodu zmian skórnych i tkanki podskórnej od kilku tygodni, z rozpoznaniem rumienia guzowatego. W trakcie szeroko prowadzonej diagnostyki nie potwierdzono typowego dla rumienia podłoża infekcyjnego ani immunologicznego, podejrzewano dziewczynkę o nieinfekcyjne zapalenie tkanki podskórnej (*lipogranulomatosis subcutanea* – zespół Rothmanna-Makaia, postać choroby Christiana Webera, której nie towarzyszą objawy ogólne) i planowano biopsję skóry oraz dalszą diagnostykę reumatolo-

Introduction: Hypothyroidism is the most commonly diagnosed hormonal disorder, in both general and pediatric populations. Therefore impaired thyroid function is taken into account as a possible cause of various symptoms, and the laboratory tests for thyroid function in children are being performed in many clinical situations not related to thyroid dysfunction in fact. However, there are still patients with evident symptoms of hypothyroidism, diagnosed late or misdiagnosed.

A case presentation: A 3-year-old girl was admitted to the hospital due to skin and subcutaneous tissue lesions for several weeks, erythema nodosum was suspected. In the course of extensive diagnosis, the typical infectious or immunological causes were not confirmed. A non-infective subcutaneous tissue inflammation was taken into consideration (lipogranulomatosis subcutanea – Rothmann-Makai syndrome, the type of Christian Weber's disease, which is not accompanied by general symptoms), skin biopsy and further rheumatological diagnosis were planned. Before the admission the child was considered to be healthy, but the medical history analysis revealed restriction of physical develop-

giczną. Wykazano zahamowanie rozwoju fizycznego u dziecka dotychczas uważanego za zdrowe: od 18.–20. miesiąca życia przyrost masy ciała ok. 0,5 kg, przyrost wysokości ciała 2 cm, w dniu przyjęcia deficyt wysokości ciała wynosił $-4,2$ SD, masa ciała: $-1,3$ SD. W ciągu ostatniego roku dziecko blade, z narastającym od ok. 9 miesięcy obrzękiem powiek, twarzy, następnie kończyn, z wyraźnym pogrubieniem rysów twarzy, wypadaniem włosów; ruchliwe, ale z zahamowaniem rozwoju mowy. W badaniach laboratoryjnych stężenie TSH powyżej 1000 uIU/ml (pomimo rozcieńczenia surowicy), wolne hormony tarczycy poniżej granicy oznaczenia; typowe dla hipotyreozy odchylenia w badaniach biochemicznych. Wdrożono substytucję tyroksyną z wyraźnym już po kilku dniach ustępowaniem obrzęków (oraz zmian przypominających zapalenie tkanki podskórnej), zmianą rysów twarzy, zwiększeniem aktywności dziecka.

Podsumowanie: Oznaki jawnej niedoczynności tarczycy u dziecka składają się na dobrze znany, szkoleniowy zespół kliniczny, a dostępność odpowiednich badań laboratoryjnych jest zadowalająca, pomimo to wciąż zdarzają się przypadki pacjentów, których objawy bywają ignorowane, a rozpoznanie jest ustalane późno, u dziecka z wybitnie zaawansowanymi konsekwencjami długotrwałego niedoboru hormonów tarczycy, czasami diagnozowanego w sposób wyrafinowany, szeroko, z powodu towarzyszących innych objawów, w kierunku rzadko występujących chorób.

ment: from about 18–20 months of age the girl put on about 0.5 kg and grew 2 cm; at the moment the height deficit was -4.2 SD, body weight at -1.3 SD. Over the last year, the child's skin became pale, with a growing swelling of eyelids, face, then extremities; rough facial features, hair loss. The child was quite active, but the retardation of speech was observed. In laboratory tests, the concentration of TSH was above 1000 uIU/ml (despite dilution of serum), free thyroid hormones were below the limit of indication; blood biochemistry typical for hypothyreosis. L-thyroxine substitution has been implemented; swelling has reduced significantly (and changes that resemble cellulitis), facial features have changed, and the child activity has increased after a few days.

Summary: Signs of an apparent hypothyroidism in a child consist of a well-known clinical complex and the availability of appropriate laboratory tests is satisfactory, despite those facts there are still present cases of patients whose symptoms are ignored, and the diagnosis is delayed. Those children are diagnosed due to accompanying symptoms, for rare diseases, in sophisticated manner, finally facing long-term consequences of prolonged deficiency of thyroid hormones.

Ocena obecności antygenu ZnT8 w komórkach tarczycy u dzieci i młodzieży z chorobą Hashimoto i wolem guzkowym

Assessment of ZnT8 antigen in thyroid cells in children and adolescents with Hashimoto thyroiditis and nodular goiter

Hanna Borysewicz-Sańczyk¹, Janusz Dziecioł², Beata Sawicka¹, Justyna Michalak, Artur Bossowski¹

¹Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

²Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

¹Department of Paediatrics, Endocrinology, Diabetology with the Department of Cardiology, Medical University in Białystok, Poland

²Department of Normal Human Anatomy, Medical University of Białystok, Poland

Wstęp: Obecność antygenu ZnT8 (transporter cynku 8) wykazano na powierzchni komórek beta wysp trzustkowych u pacjentów z cukrzycą typu 1, a przeciwciała przeciwko ZnT8 (ZnT8 Ab) uznano za nowy marker tej choroby. W literaturze dostępne są doniesienia wskazujące, że ZnT8 może odgrywać istotną rolę w innych komórkach układu endokrynnego.

Cel pracy: Ocena obecności antygenu ZnT8 w komórkach tarczycy u dzieci i młodzieży z autoimmunizacyjną chorobą tarczycy (AITD) i wolem guzkowym i ich potencjalnego udziału w patomechanizmie tych chorób.

Materiał i metody: Badanie przeprowadzono w grupie 29 dzieci i młodzieży (6 chłopców i 23 dziewczynek), zbadano łącznie 45 guzki: 24 zmiany u pacjentów z chorobą Hashimoto (średni wiek $14,9 \pm 3,0$ lat) i 21 pacjentów z wolem guzkowym i cechami zapalenia limfocytarnego (średni wiek $14,1 \pm 3,3$ roku). Pacjenci pochodzili z Poradni Endokrynologicznej Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. Obecność antygenu ZnT8 na powierzchni komórek tarczycy pobranych w trakcie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej tarczycy wykazano metodą immunohistochemiczną z użyciem monoklonalnych przeciwciał pochodzenia mysiego ZnT-8 (B-9): sc-514715 Santa Cruz Biotechnology. Reakcja immunohistochemiczna oceniana była w mikroskopie świetlnym. Wyniki przedstawiono wg następującej skali: brak zabarwienia (–) – brak reakcji, nieznacznie zabarwienie (+) – słaba reakcja, wyraźne zabarwienie (++) – średnia reakcja, bardzo ciemne zabarwienie (+++) – silna reakcja.

Wyniki: Obecność antygenu ZnT8 wykryto w komórkach pęcherzykowych tarczycy i komórkach oksyfilnych. Komórki pęcherzykowe w chorobie Hashimoto wykazywały słabą reakcją z przeciwciałami (+) w 60%, średnią reakcją (++) w 30%, a silną reakcją (+++) w 10% podczas gdy komórki oksyfilne wykazywały średnią reakcją (++) w 55%, sil-

Introduction: The presence of ZnT8 (zinc transporter 8) has been described on the surface of beta pancreatic cells in type 1 diabetic patients and the ZnT8 Ab (zinc transporter-8 autoantibody) has been recently established as a new marker of this autoimmune disease. There are studies demonstrating that ZnT8 may be of importance in some other endocrine cell types.

Aim of the study: In our study we wanted to verify the presence of ZnT8 in thyroid cells of children and adolescents with autoimmune thyroid diseases (AITDs) and nodular goitre to investigate the potential contribution to the pathophysiology of the diseases.

Material and methods: The study was performed in the group of 29 children and adolescents (6 boys and 23 girls) (45 nodules): 24 Hashimoto thyroiditis patients (mean age 14.9 ± 3.0 years) and 21 nodular goitre with lymphocytic thyroiditis patients (mean age 14.1 ± 3.3 years). Patients were recruited from the Paediatric Endocrinology Outpatient Clinic, Medical University of Białystok. ZnT8 antigen on the surface of thyroid cells obtained during fine needle aspiration biopsy was detected immunohistochemical method with monoclonal mouse origin antibody ZnT-8 (B-9): sc-514715 Santa Cruz Biotechnology. The immunohistochemical reaction was assessed with light microscope. The result was presented in a following scale: light colour (+) – weak reaction, light brown colour (++) – mild reaction, dark brown colour (+++) – strong reaction.

Results: The presence of ZnT8 antigen was detected in follicular thyroid cells and oxyphilic cells. Follicular cells in Hashimoto's thyroiditis revealed weak reactions with antibodies (+) in 60%, mild reactions (++) in 30%, and strong reactions (+++) in 10% while oxyphilic cells revealed mild reactions (++) in 55%, strong reactions (+++) in 30%,

nią reakcją (+++) w 30%, a słabą reakcją (+) w 15%. W wolu guzkowym komórki pęcherzykowe wykazywały w większości silną reakcją (+++).

Wnioski: Podsumowując, wyniki naszych badań sugerują, że w przypadku nasilonego nacieku limfocytów (choroba Hashimoto) komórki oksyfilne wykazują większą ekspresję przeciwciał ZnT8 (silniejsza reakcja) niż komórki pęcherzykowe. Ponadto antygen ZnT8 wykazywały wysoką ekspresję w komórkach pęcherzykowych w wolu guzkowym.

Słowa kluczowe: ZnT8, dzieci, młodzież, choroba Hashimoto, wole guzkowe.

and weak reactions (+) in 15%. In nodular goitre follicular cells revealed in most cases strong reaction (+++).

Conclusions: These results suggest that in case of an intensive infiltration with lymphocytes (Hashimoto thyroiditis) the oxyphilic cells reveal higher expression of ZnT8 antibody (stronger reaction) than follicular cells. On the other hand ZnT8 is highly expressed in follicular cells in the nodular goitre.

Key words: ZnT8, children, adolescents, Hashimoto's thyroiditis, nodular goitre.

Zespół Schaafa-Yanga – leczenie hormonem wzrostu w ramach jakiego programu terapeutycznego? Shaaf-Yang syndrome – growth hormone therapy which therapeutic program within?

Joanna Chrzanowska, Agnieszka Zubkiewicz-Kucharska, Monika Seifert, Barbara Salmonowicz, Anna Noczyńska

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska
Department of Endocrinology and Diabetology for Children and Adolescents, Wrocław Medical University, Poland

Wstęp: Zespół Schaafa-Yanga jest zespołem genetycznym po raz pierwszy opisanym w 2013 r. Jest spowodowany mutacją punktową genu MAGEL 2 w obrębie regionu chromosomu 15 q11-13. Zespół Pradera-Willego jest spowodowany mikrodelecją całego regionu chromosomu 15q11-13. Z uwagi na podłoże genetyczne oba zespoły wykazują duże podobieństwo: hipotonia, problemy z karmieniem w niemowlęctwie, bezdechы senne, opóźnienie rozwoju intelektualnego, niskorosłość, hipogonadyzm. Dodatkowo u pacjentów z zespołem Schaafa-Yanga obserwuje się zaburzenia ze spektrum autyzmu oraz przykurcze stawów. W Polsce dzieci są leczone hormonem wzrostu w ramach 5 programów terapeutycznych. W każdym programie są podane inne kryteria kwalifikacji oraz wykluczenia.

Opis przypadku: Przedstawiamy 3 przypadki dzieci z potwierdzonym genetycznie zespołem Schaafa-Yanga. Problemy zdrowotne obserwowane u tych dzieci to: hipoglikemia, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, hipotonia, niskorosłość oraz padaczka, autyzm, przykurcze stawów. U dzieci przeprowadzono diagnostykę hormonalną (nocny profil i/lub testy stymulacyjne wyrzutu hormonu wzrostu) oraz badanie obrazowe MR przysadki. Dzieci zostały zakwalifikowane do leczenia hormonem wzrostu w ramach programu dla dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki.

Wnioski:

1. W zespole Schaafa-Yanga udokumentowano niedobór hormonu wzrostu, dlatego zasadne jest leczenie tych dzieci hormonem wzrostu.
2. Z uwagi na podobieństwo kliniczne i genetyczne dzieci z zespołem Schaafa-Yanga i Pradera-Willego należałoby rozważyć zasadność kwalifikacji dziecka do leczenia hormonem wzrostu z programu dla dzieci z zespołem Pradera-Willego (brak konieczności wykonania testów stymulacyjnych i obrazowania radiologicznego przysadki, natomiast wskazana konsultacja laryngologiczna).

Słowa kluczowe: zespół Schaafa-Yanga.

Introduction: The Schaaf-Yang syndrome is a rare genetic disorder, fully described in 2013. It is caused by truncating point mutations of the paternal allele of MAGEL2 within chromosome 15q11-13 region, microdeletion of which is a reason of Prader-Willi syndrome. Due to the joint genetic basis both syndromes encompasses a combination of symptoms such as: hypotonia, feeding problems in infancy, sleep apnea, development retardation, short stature, hypogonadism. In addition, patients with Schaaf-Yang syndrome are diagnosed with autism spectrum disorders and joint contractures. In Poland, children with short stature can be qualified to growth hormone therapy in one of five therapeutic programs, including treatment of growth hormone deficiency and Prader Willi syndrome. Each program has different inclusion and exclusion criteria.

Case report: We present 3 cases of children with genetically confirmed Schaaf-Yang syndrome. Health problems observed in three children were hypoglycemia, delayed psychomotor development, hypotonia, short stature, epilepsy, autism, and joint contractures. In children, hormonal diagnostics (the nocturnal profile of growth hormone [GH] and/or the stimulation tests of growth hormone secretion) and imaging of the pituitary MR were performed. Children have been qualified for growth hormone therapy as part of a program for children with growth hormone deficiency.

Conclusions:

1. GH deficiency has been documented in children the Schaaf-Yang syndrome, therefore it is reasonable to treat these patient with growth hormone.
2. Due to clinical and genetic similarity of Schaaf-Yanga syndrome to Prader Willi syndrome the legitimacy to qualify those children to growth hormone therapy with Prader-Willi syndrome inclusion criteria (no need to perform stimulation tests and radiological imaging of the pituitary gland, while the indicated otolaryngologist consultation).

Key words: syndrome Schaafa-Yanga.

Zastosowanie alendronianu w leczeniu nadmiernego wzrostu u nastolatków

The use of alendronate in treatment of excessive growth in adolescents

Witold Kołłątaj¹, Barbara Kołłątaj², Maria Klatka¹

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej z Pracownią Endokrynologiczno-Metaboliczną, III Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

²Katedra i Zakład Epidemiologii i Metodologii Badań Klinicznych, Uniwersytet Medyczny Lublin

¹Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology with Laboratory of Endocrinology and Metabolic, III Department of Paediatrics, Medical University of Lublin, Poland

²Chair and Department of Epidemiology and Methodology of Clinical Research, Medical University of Lublin, Poland

Wstęp: Nadmierny wzrost stanowi problem medyczny stwarzający wiele trudności diagnostycznych i leczniczych. Wśród przyczyn nadmiernego wzrostu wymienia się następujące: genopatie, aberracje chromosomalne, przyczyny endokrynologiczne i onkologiczne. Dużą grupę stanowią przypadki o nie dającej się aktualnie ustalić etiologii – czyli konstytucjonalny nadmierny wzrost.

Nadmierny wzrost stanowi poważny problem medyczny predysponujący do zaburzenia mechaniki stawów, deformacji sylwetki ciała, dyskomfortu z przyczyn estetycznych i bólowych (artropatia), bywa powodem obniżonego nastroju, problemów w życiu osobistym lub towarzyskim, a w skrajnych przypadkach czynnikiem zwiększającym ryzyko podejmowania prób samobójczych.

Stosowane dotychczas metody leczenia, do których zalicza się leczenie somatostatyną, indukowanie przedwczesnego dojrzewania, leczenie dużymi dawkami hormonów płciowych u osób z obecnymi cechami dojrzewania i leczenie zabiegowe – epifizjodeza, niosą za sobą ryzyko późniejszych powikłań (w tym onkologicznych), a ich skuteczność niejednokrotnie jest mało zadowalająca – uzyskana redukcja oczekiwanej wysokości wynosi średnio 0,1–9 cm (leczenie farmakologiczne) i 1,2–13,8 cm (epifizjodeza).

Cel pracy: Ocena bezpieczeństwa i efektów stosowania alendronianu w leczeniu konstytucjonalnego nadmiernego wzrostu u nastolatków.

Materiał i metody: Badaniu poddano 28 nastolatków z nadmiernym wzrostem i bardzo niekorzystną prognozą ortopedyczną. Były to osoby, u których wykluczono endokrynologiczne i onkologiczne przyczyny nadmiernego wzrostu. Pacjenci nie spełniali też kryteriów rozpoznania zespołu Marfana. Z punktu widzenia znanych kryteriów diagnostycznych byli to pacjenci z konstytucjonalnym nadmiernym wzrostem. W leczeniu zastosowano alendronian podawany doustnie w dawce 70 mg/tydzień.

Efekty leczenia oceniano na podstawie porównania zmiany aktualnego tempa wzrastania z tempem oczekiwanym należnym dla osób o danej wysokości, wieku chronologicznym, wieku kostnym i identycznych parametrach wzrostowych rodziców (algorytm *Adult Height Predictor, 2015 Visiana Version 2.20*).

Wyniki: Leczenie było dobrze tolerowane przez wszystkich pacjentów. Nie obserwowano powikłań. Żaden z nich nie uważał leczenia za uciążliwe. U wszystkich pacjentów uzyskano wyraźne spowolnienie tempa wzrastania, a u 11 z nich (zakończyli leczenie) istotną redukcję ostatecznej oczekiwanej wysokości ciała. Redukcja tempa wzrastania ciała wiązała się z równoczesnym obniżeniem poziomu markerów obrotu kostnego.

Wnioski:

1. Zaobserwowane efekty są obiecujące
2. Leczenie oparte jest na stosowaniu taniego, łatwo dostępnego i dobrze tolerowanego leku.
3. Leczenie nie jest uciążliwe.
4. Nie zaobserwowano działań ubocznych w trakcie leczenia.

Słowa kluczowe: bisfosfoniany, nadmierny wzrost, leczenie.

Introduction: Overgrowth is a medical problem, which makes many therapeutic and diagnostic problems. Among the reasons for the excessive growth there are following ones: genopathies, chromosomal abnormalities, endocrine and oncological problems. A large group of cases consists of people with unknown origin of excessive growth – these are people with the constitutional excessive growth.

Excessive growth is a serious medical problem that predisposes to joint mechanics, body deformities, discomfort due to aesthetic and pain reasons (arthropathy), sometimes causes poor mood, problems in personal/social life and, in extreme cases, a factor increasing the risk of suicide attempts.

Treatment methods used so far, which include somatostatin treatment, induction of premature puberty, treatment with high doses of sex hormones in patients with current puberty and treatment - epiphysiodesis carry the risk of subsequent complications (including oncological), and their effectiveness is often not very satisfactory – the reduction of the expected height is on average 0.1–9 cm (pharmacological treatment) and 1.2–13.8 cm (epiphysiodesis).

Aim of the study was to assess the safety and effects of alendronate usage as the treatment method for constitutional excessive growth in adolescents.

Material and methods: We present an example of 28 patients with excessive growth and a very unfavorable orthopedic prognosis. These were people who were excluded from endocrine and oncological causes of excessive growth. Patients also did not meet the criteria for diagnosing Marfan syndrome. From the point of view of known diagnostic criteria, these were patients with constitutional excessive growth. Alendronate was administered orally at a dose of 70 mg/week.

The effects of treatment were assessed on the basis of a comparison of the change in the current growth rate with the expected rate due to people of a given height, chronological age, bone age and identical growth parameters of parents (*Adult Height Predictor algorithm, 2015 Visiana Version 2.20*).

Results: The treatment was well tolerated by all patients. Complications were not observed. None of them considered treatment as a nuisance. All patients achieved a marked slowdown in the rate of growth and in 11 of them (completed treatment) a significant reduction in the final expected height. The reduction of body growth rate was associated with a simultaneous decrease in the level of bone turnover markers.

Conclusions:

1. The observed effects seem promising.
2. Treatment is based on the use of cheap, easily available and well-tolerated medicine.
3. Treatment is not bothersome.
4. No side effects were observed during treatment.

Key words: bisphosphonates, excessive growth, treatment.

Roczna ocena leczenia rGH pacjenta z karyotypem 45,X/46,XY

Annual evaluation of rGH therapy in patient with karyotype 45,X/46,XY

Beata Sawicka¹, Klaudyna Noiszewska¹, Hanna Borysewicz-Sańczyk¹, Anna Jakubiuk-Tomaszuk², Artur Bossowski¹

¹Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

²Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

¹Department of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology, with the Department of Cardiology, Medical University of Białystok, Poland

²Department of Pediatric Neurology and Rehabilitation, Medical University of Białystok, Poland

Wstęp: Kariotyp mozaikowy 45,X/46,XY jest rzadką formą aberracji chromosomowych powstającą najczęściej przypadkowo w trakcie pierwszych podziałów mitotycznych po zapłodnieniu i występuje z częstością 30:200 000 żywo urodzonych dzieci. Ze względu na obecność nieprawidłowej monosomicznej linii komórkowej X istnieje zwiększone ryzyko (15–20%) rozwoju gonadoblastomy. Leczenie rekombinowanym hormonem wzrostu w Polsce chłopców z takim kariotypem ze współistniejącą somatotropinową niedoczynnością przysadki wiąże się z trudnościami, ponieważ z reguły dzieci wymagają zastosowania większych dawek leku, jak w zespole Turnera.

Opis przypadku: Prezentujemy przypadek aktualnie 6,5-letniego chłopca z kariotypem 45,X/46,XY z somatotropinową niedoczynnością przysadki od roku leczonego rekombinowanym hormonem wzrostu.

Dziecko urodzone z ciąży II, porodu II, rozwiązane drogą cięcia cesarskiego, w 41 hbd, w stanie ogólnym dobrym, ocenione na 10 pkt w skali Apgar, z masą urodzeniową 2900 g i długością 53 cm. Hipoglikemii w okresie noworodkowym nie obserwowano. Od wczesnego dzieciństwa tor wzrostania przebiegał poniżej 3. centyla. Urazu głowy nie było. W badaniu przedmiotowym z odchyłem od stanu prawidłowego stwierdzono: niski wzrost, wydane guzy czołowe, szerokie czoło, wichełek na linii czoła oraz szeroką klatkę piersiową z zapadniętym mostkiem. Narządy moczowo-płciowe typu męskie, adekwatne do wieku. W badaniu cytogenetycznym stwierdzono kariotyp nieprawidłowy męski mozaikowy, z obecnością nieprawidłowej linii komórkowej z monosomią chromosomu X w 15% analizowanych komórek. W wieku 4 lat i 4 miesięcy u chłopca zdiagnozowano somatotropinową niedoczynność przysadki i po kwalifikacji przez Zespół Koordynacyjny ds. Stosowania Hormonu Wzrostu rozpoczęto leczenie rGH. W trakcie rocznej terapii (GH w dawce 0,033 mg/kg/dobę) tempo wzrostania wynosi ok. 7,7 cm/rok w porównaniu z ok. 5,1 cm/rok przed leczeniem hormonalnym. Stężenie IGF-1 pozostaje w granicach normy wiekowej. Monitorowane markery nowotworowe są ujemne, a w badaniu ultrasonograficznym jąder nie uwidoczniło żadnej patologii.

Podsumowanie:

1. Wydaje się, że u chłopców z kariotypem 45,X/46,XY należy stosować wyższe dawki rGH, jak w zespole Turnera, w celu ewidentnej poprawy tempa wzrostania.
2. W trakcie terapii rGH konieczne jest monitorowanie stężenia markerów nowotworowych i ocena ultrasonograficzna gonad w celu wczesnego wykrycia rozwoju nowotworu.
3. Brakuje konkretnych wytycznych leczenia hormonalnego chłopców z kariotypem 45,X/46,XY.

Słowa kluczowe: zaburzenia różnicowania płci, kariotyp 45,X/46,XY, mieszana dysgenезja gonad, gonadoblastoma, leczenie rGH.

Introduction: Mosaic karyotype 45,X/46,XY is a rare form of chromosome aberrations most frequently occurring accidentally during the first mitotic divisions after fertilization and occurs with the frequency of 30:200000 live-born children. Due to the presence of abnormal monosomal cell line X, the risk (15-20%) of gonadoblastoma development is increased. Treatment with recombinant growth hormone in Poland of boys with such a karyotype with coexisting somatotrophic hypopituitary hypopituitarism is associated with difficulties, because usually children require higher doses of the drug, as in Turner's syndrome.

Case report: We present a case of a 6.5-year-old boy with 45,X/46,XY karyotype and growth hormone deficiency treated with recombinant growth hormone for one year.

The child was born from pregnancy II, gestation II (Caesarean section), in 41 hbd, in good condition, (10 points on the Apgar scale), with birth weight 2900g, length 53cm. Hypoglycemia in neonatal period was not observed. From the early childhood the growth was below 3 percentile. There was no head injury. During examination we found: short stature, prominent frontal tumors, wide forehead, whirlwind on the forehead line and wide chest with collapsed sternum. Male urinary and genital organs were adequate to age. In cytogenetic examination abnormal male mosaic karyotype was found, with abnormal cell line with X chromosome monosomy in 15% of the analyzed cells. At the age of 4 years the boy was diagnosed with growth hormone deficiency and we started treatment with rGH. During one year therapy (GH 0.033mg/kg/daily) the rate of growth was about 7.7 cm/year compared to about 5.1 cm/year before hormone therapy. IGF-1 concentration remains within the age norm. The monitored tumor markers are negative and the ultrasound examination of the testes did not reveal any pathology.

Summary:

1. It seems that in boys with karyotype 45,X/46,XY higher doses of rGH should be used, as in Turner's syndrome, in order to clearly improve the velocity of growth.
2. During rGH therapy it is necessary to monitor the concentration of tumor markers and ultrasound evaluation of the gonads in order to detect early tumor development.
3. There are no specific guidelines for hormonal treatment of boys with karyotype 45,X/46,XY.

Key words: gender disorder, karyotype 45,X/46,XY, mixed gonadal dysgenesis, gonadoblastoma, treatment of rGH

Ocena wybranych adipocytokin u noworodków i niemowląt z hipotrofią wewnątrzmaciczną w kontekście zaburzeń predysponujących do rozwoju zespołu metabolicznego

Serum adipocytokines concentrations in neonates and infants born small for gestational age and their role in predicting the metabolic syndrome

Katarzyna Czyż¹, Agata Tarkowska¹, Wanda Furmaga-Jabłońska¹

Klinika Patologii Noworodków i Niemowląt, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
Department of Neonate and Infant Pathology, Medical University of Lublin, Poland

Wstęp: Nieprawidłowe wzrastanie płodu jest częstym problemem w praktyce neonatologicznej. Szacuje się, że 3–10% żywo urodzonych noworodków prezentuje cechy hipotrofii wewnątrzmacicznej. U dzieci z zaburzeniem rozwoju wewnątrzmacicznego obserwowanych jest wiele problemów klinicznych. Poza tym przewlekły niedobór składników żywieniowych u płodu modyfikuje metabolizm ustrojowy w celu przystosowania się rozwijającego organizmu do niekorzystnych warunków

Introduction: Intrauterine growth retardation of the fetus is a common problem in neonatal practice. It is estimated that 3–10% of newborns are born as small for gestational age. Many clinical problems are observed in children with intrauterine hypotrophy. Furthermore, chronic nutritional restriction in the fetus lead to specific modifications of metabolic pathways that adapt the developing organism to unfavorable nutritional conditions. In the situation when after birth the child begins to

żywieniowych. W sytuacji jednak, gdy po urodzeniu dziecko zaczyna otrzymywać większą ilość składników odżywczych, przetrwał procesy adaptacyjne stają się szkodliwe i mogą być przyczyną rozwoju chorób cywilizacyjnych, w tym zespołu metabolicznego. Adipocytokiny, które regulują procesy łaknienia, insulino-wrażliwości i sekrecji insuliny oraz równowagi energetycznej organizmu, wydają się odgrywać znaczącą rolę w rozwoju zespołu metabolicznego.

Cel pracy: Ocena, czy u noworodków i niemowląt z hipotrofią wewnątrzmaciczną obserwowane są zmiany mogące predysponować do rozwoju zespołu metabolicznego. W tym celu dokonano oceny stężenia wybranych adipocytokiny (leptyny, adiponektyny i rezystyny) u noworodków i niemowląt urodzonych z hipotrofią wewnątrzmaciczną.

Materiał i metody: W badaniu udział wzięto 67 dzieci leczonych w Klinice Patologii Noworodków i Niemowląt Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Grupą badaną była grupa noworodków i niemowląt z hipotrofią wewnątrzmaciczną wykazujących dalsze nieprawidłowe wzrastanie po urodzeniu ($n = 40$). Grupę kontrolną ($n = 27$) stanowiły noworodki i niemowlęta z prawidłowym rozwojem fizycznym i psychoruchowym. Stężenie leptyny, adiponektyny i rezystyny w surowicy krwi badanych dzieci oznaczono metodą ELISA. Analizę statystyczną otrzymanych wyników przeprowadzono z wykorzystaniem programu Statistica 10.0PL (przyjęto $p < 0,05$ jako istotne statystycznie).

Wyniki: U noworodków i niemowląt z hipotrofią wewnątrzmaciczną średnie stężenie leptyny (3,24 ng/ml vs 13,28 ng/ml, $p = 0,000001$) i adiponektyny (31,88 ng/ml vs 37,03 ng/ml, $p = 0,042$) było istotnie statystycznie niższe niż w grupie kontrolnej. Z kolei średnie stężenie rezystyny było większe w grupie dzieci urodzonych z hipotrofią wewnątrzmaciczną w porównaniu z grupą kontrolną, aczkolwiek otrzymane wyniki nie były istotne statystycznie (10,14 ng/ml vs 6,52 ng/ml, $p = 0,321$).

Wnioski: Otrzymane wyniki wskazują na udział leptyny i adiponektyny w rozwoju zaburzeń metabolicznych u noworodków i niemowląt z hipotrofią wewnątrzmaciczną predysponujących do rozwoju zespołu metabolicznego. Mała liczebność badanej populacji nakazuje jednak ostrożność w formułowaniu ostatecznych wniosków i uzasadnia konieczność dalszych badań. Zasadne wydaje się szczegółowe monitorowanie rozwoju i stanu zdrowia dzieci z hipotrofią wewnątrzmaciczną.

Słowa kluczowe: hipotrofia, adipocytokiny, zespół metaboliczny.

receive more nutrients, these permanent changes become harmful and may cause the development of civilization diseases (obesity, diabetes, hypertension, cardiovascular diseases, metabolic syndrome). Adipocytokines that regulate the processes of appetite, insulin sensitivity and secretion of insulin as well as energy balance of the organism, seem to play a significant role in the development of the metabolic syndrome.

Aim of the study was to investigate how neonates and infants' intrauterine malnutrition influences on metabolic competence in term of metabolic syndrome. The practical impact of the study was the evaluation of serum adiponectin, leptin and resistin levels in newborns and infants born as small for gestational age.

Material and methods: The study included 67 children hospitalized in the Department of Neonate and Infant Pathology, Medical University of Lublin. The examined group was the group of newborns and infants born small for gestational age with malnutrition ($n = 40$). The control group ($n = 27$) were newborns and infants with proper physical and psychomotor development. The serum leptin, adiponectin and resistin levels were measured by ELISA. Statistical analyses were performed using the StatSoft software and program STATISTICA 10.0PL ($p < 0.05$ was statistically significant).

Results: In newborns and infants born small for gestational age with malnutrition serum leptin concentration (3.24 ng/ml vs. 13.28 ng/ml, $p = 0.000001$) and adiponectin (31.88 ng/ml vs. 37.03 ng/ml, $p = 0.042$) were significantly lower than in the control group. The serum resistin concentration was higher in the group of children born with intrauterine hypotrophy compared to the control group, although the results were not statistically significant (10.14 ng/ml vs. 6.52 ng/ml, $p = 0.321$).

Conclusion: The results show that leptin and adiponectin may play the role in the development of metabolic syndrome in newborns and infants born small for gestational age. However, due to small study population, the further research are needed. Further monitoring of the growth and development of children with intrauterine hypotrophy seems to be crucial.

Key words: hypotrophy, adipocytokines, metabolic syndrome

Ocena rozwoju fizycznego dzieci z zespołem Shwachmana-Diamonda

Assessment of physical development of children with Shwachman-Diamond syndrome

Agnieszka Bogusz-Wójcik¹, Honorata Kołodziejczyk², Elżbieta Moszczyńska¹, Monika Prokop-Piotrkowska¹, Grzegorz Oracz³, Mieczysław Szalecki^{1,4}

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut – Pomnik „Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Polska

²Pracownia Antropologii, Instytut – Pomnik „Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Polska

³Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut – Pomnik „Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Polska

⁴Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

¹Department of Endocrinology and Diabetology, Institute - Memorial „Children's Health Center” in Warsaw, Poland

²Laboratory of Anthropology, Institute - Memorial „Children's Health Center” in Warsaw, Poland

³Clinic of Gastroenterology, Hepatology, Eating Disorders and Pediatrics, Institute - Memorial „Children's Health Center” in Warsaw, Poland

⁴Faculty of Medicine and Health Sciences, Jan Kochanowski University in Kielce, Poland

Wstęp: Zespół Shwachmana-Diamonda jest rzadką genetyczną chorobą wieloukładową przebiegającą z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki, zaburzeniami hematologicznymi, predyspozycją do nowotworów układu krwiotwórczego, nawracającymi zakażeniami, wadami kośćca i niskorosłością. SDS obejmuje także objawy ze strony wątroby, nerek, ośrodkowego układu nerwowego oraz zębów. Częstość występowania szacuje się na 1:100 000. Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego i badania molekularnego genu SBDS.

Introduction: Shwachman-Diamond Syndrome is a rare genetic, multi-systemic condition with exocrine pancreatic failure, hematological disorders, predisposition to hematopoietic tumors, recurrent infections, skeletal defects, and short stature. In addition, the liver, kidneys, brain, and teeth may be affected. The incidence is estimated at 1:100,000. Currently, the diagnosis is based on the clinical criteria and molecular testing of the SBDS gene.

Aim of the study: Assessment of physical development of patients with Shwachman-Diamond syndrome in relation to the peer population.

Cel pracy: Ocena rozwoju fizycznego pacjentów z zespołem Shwachmana-Diamonda w odniesieniu do populacji rówieśniczej.

Materiał i metody: Retrospektywna analiza pomiarów antropometrycznych 18 pacjentów (10 dziewczynek i 8 chłopców) w wieku 4–18 lat z potwierdzonym genetycznie zespołem Shwachmana-Diamonda pozostających pod opieką IPCZD w latach 2005–2019. Oceniane parametry antropometryczne wyrażono jako odchylenia standardowe (*standard deviation score*) w stosunku do normy odpowiedniej dla płci oraz wieku kalendarzowego i wzrostowego.

Wyniki badań: Grupa chłopców wykazała istotnie niższą wysokość ciała (–3,5 SD, $p < 0,00001$) oraz w stosunku do wieku wzrostowego mniejszy obwód klatki piersiowej (–0,8 SD, $p < 0,5$), a także niższą masę ciała (–1,0 SD, $p < 0,001$) i wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI; –1,23 SD, $p < 0,001$). Grupa dziewczynek wykazała również istotnie niższą wysokość ciała (–3,6 SD, $p < 0,00001$) i BMI (–0,5 SD, $p < 0,5$) oraz w stosunku do wieku wzrostowego mniejszy obwód klatki piersiowej (–1,0 SD, $p < 0,001$) i głowy (–1,2 SD, $p < 0,001$), natomiast masa ciała była na granicy istotności statystycznej (–0,23 SD).

Wnioski: Pacjenci z zespołem Shwachmana-Diamonda mają nieprawidłowy rozwój fizyczny. Zarówno chłopcy, jak i dziewczynki charakteryzują się niskim wzrostem, mniejszym obwodem głowy i klatki piersiowej oraz niższą masą ciała i BMI w porównaniu z populacją rówieśniczą. Badania antropometryczne dostarczają istotnych danych dotyczących procesu wzrastania i proporcji ciała dzieci z zespołem Shwachmana-Diamonda.

Słowa kluczowe: rozwój fizyczny, zespół Shwachmana-Diamonda, pomiary antropometryczne.

Material and methods: A retrospective analysis of anthropometric measurements of 18 patients (10 girls and 8 boys) aged 4 to 18 with a genetically confirmed Shwachman-Diamond syndrome diagnosed IPCZD in 2005–2019. The assessed anthropometric parameters were expressed as standard deviation scores in relation to the Polish references suitable for sex as well as calendar and growth age.

Results: The group of boys showed a significantly lower body height (–3.5 SD, $p < 0.00001$) and in relation to the growth age, a smaller chest circumference (–0.8 SD, $p < 0.5$), as well as lower body weight (–1.0 SD, $p < 0.001$) and BMI (–1.23 SD, $p < 0.001$). The group of girls also showed significantly lower body height (–3.6 SD, $p < 0.00001$) and BMI (–0.5 SD, $p < 0.5$), and in relation to the growth age, the smaller chest circumference (–1.0 SD, $p < 0.001$) and head (–1.2 SD, $p < 0.001$), while the body weight was on the verge of statistical significance (–0.23 SD).

Conclusions: Patients with Shwachman-Diamond syndrome have abnormal physical development. Both boys and girls are characterized by short stature, a smaller circumference of the head and chest, and lower body weight and BMI in comparison to the peer population. Anthropometric measurements provide important data on the process of growth and body proportions in children with Shwachman-Diamond syndrome.

Key words: physical development, Shwachman-Diamond syndrome, anthropometric parameters.

Zależność pomiędzy wydzielaniem hormonu wzrostu, a objętością przysadki mózgowej u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki

Relationship between growth hormone secretion and pituitary gland volume in children with growth hormone deficiency

Kamila Marszałek-Dziuba¹, Patrycja Dasiewicz¹, Elżbieta Moszczyńska¹, Mieczysław Szalecki^{1,2}

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

²Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

¹Department of Endocrinology and Diabetology, Institute – Memorial “Children’s Health Center” in Warsaw, Poland

²Faculty of Medicine and Health Sciences, Jan Kochanowski University in Kielce, Poland

Wstęp: Zależność pomiędzy wielkością przysadki mózgowej u dzieci a wydzielaniem hormonu wzrostu nadal nie jest do końca wyjaśniona i ciągle stanowi przedmiot badań naukowych.

Cel pracy: Ocena objętości przysadki mózgowej u dzieci z częściowym i całkowitym niedoborem hormonu wzrostu w grupie pacjentów z SNP.

Materiał i metody: Analizowano 260 niskorosłych dzieci z SNP (146 chłopców i 114 dziewczynek, w wieku 1 rok 10 miesięcy do 16 lat 11 miesięcy). Kryterium włączenia był niedobór hormonu wzrostu (GH) na podstawie oznaczeń stężenia hormonu wzrostu (*growth factor* – GH) nieprzekraczającego 30 mIU/l w 3 testach oceniających wydzielanie GH. Badaną grupę podzielono na dzieci z częściowym (maksymalne stężenie GH < 15mIU/l) i całkowitym (GH w przedziale 15–30 mIU/l) niedoborem hormonu wzrostu. Badaną grupę podzielono także ze względu na płeć oraz stadium pokwitania (punkt odcięcia u chłopców objętość jąder ≥ 4 ml, u dziewczynek – *telarche* na poziomie II w skali Tannera). 197 dzieci było w okresie przedpokwitaniowym (108 chłopców, 89 dziewczynek). W badaniu metodą rezonansu magnetycznego oceniano 3 wymiary przysadki mózgowej: wysokość (mm), wymiar przednio-tylny (mm), wymiar poprzeczny (mm) oraz wyliczono objętość (mm³) ze wzoru $4/3 \pi$ (wysokość/2 \times wymiar przednio-tylny/2 \times wymiar poprzeczny/2). Grupy porównywano za pomocą testu U-Manna-Whit-

Introduction: The relationship between the size of the pituitary gland in children and the secretion of growth hormone is still not completely explained and is still the subject of scientific research.

Aim of the study was to assess the pituitary volume in children with partial and severe growth hormone deficiency (GHD).

Material and methods: The analysis included 260 short-stature children with GHD (146 boys and 114 girls, age: 1 year 10 months – 16 years 11 months). Inclusion criterion was GHD established on the basis of maximum growth hormone (GH) concentration not exceeding 30 mIU/l in three stimulation tests. The study group was divided into children with partial (maximum GH concentration < 15 mIU/l) and severe (GH concentration between 15 and 30 mIU/l) GHD. The study group was also divided considering gender and the stage of puberty (the cut off point for boys was testicles volume ≥ 4 ml, for girls – breast development – Tanner stage 2). 197 children were in the pre-pubertal stage (108 boys, 89 girls). Three dimensions of the pituitary gland: height (mm), antero-posterior diameter (mm), transverse diameter (mm) were evaluated by magnetic resonance and volume of pituitary (mm³) was calculated using the formula $4/3 \pi$ (height/2 \times anterior-posterior diameter/2 \times transverse diameter) 2. Groups were compared by the U-Mann-Whitney test using the STATISTICA 13.1 software. The values were represented by the median and interquartile ranges Me (IQR).

neya z zastosowaniem oprogramowania STATISTICA 13.1. Wielkości przedstawiano przy użyciu mediany oraz przedziałów międzykwartylowych Me (IQR).

Wyniki: W badanej grupie wykazano istotny statystycznie związek między wydzielaniem GH a objętością przysadki jedynie u dziewczynek w okresie przedpokwitaniowym ($p = 0,016$). Nie wykazano natomiast związku u chłopców niezależnie od stadium pokwitania (przed pokwitaniem $p = 0,45$, pokwitanie $p = 0,32$), dziewczynek w okresie pokwitania ($p = 0,66$) oraz w całej badanej grupie ($p = 0,43$).

Wnioski: Objętość przysadki nie określa w istotny sposób wyrzutu GH u niskorosłych dzieci z SNP poza grupą dziewcząt w okresie przedpokwitaniowym.

Słowa kluczowe: niedobór hormonu wzrostu, somatotropinowa niedoczynność przysadki, rezonans magnetyczny, dzieci.

Results: In the study group, there was a statistically significant relationship between GH secretion and pituitary volume only in girls in the prepubertal stage ($p = 0.016$). There was no such relationship in boys, independently of the stage of puberty (before puberty $p = 0.45$, puberty $p = 0.32$), in girls during puberty ($p = 0.66$) and in the entire study group ($p = 0.43$).

Conclusions: The volume of the pituitary gland does not significantly determine the GH secretion in short-stature children with GHD excluding girls in the prepubertal stage.

Key words: growth hormone deficiency, magnetic resonance, children.

Zespół Blooma u 7 letniej dziewczynki diagnozowanej z powodu niskiego wzrostu

Bloom syndrome in 7-year-old girl diagnosed with short stature

Hanna Borysewicz-Sańczyk¹, Beata Sawicka¹, Emily Cottrell², Tasneem Ladha², Helen Storr², Artur Bossowski¹

¹Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

²Centre for Endocrinology, William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, UK

¹Department of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology with the Department of Cardiology, Medical University of Białystok, Poland

²Centre for Endocrinology, William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, UK

Wstęp: Zespół Blooma jest rzadko występującą chorobą uwarunkowaną genetycznie spowodowaną przez mutację genu *BLM* zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 15, dziedziczną autosomalnie, recesywnie. Do charakterystycznych objawów zespołu należą: niski wzrost, niska urodzeniowa masa ciała, opóźnienie umysłowe, cechy dysmorficzne, takie jak długa i wąska twarz (dolichocefalia), mikrognacja, wydatny nos i uszy. Na obraz kliniczny zespołu Blooma składają się również zmiany barwnikowe na skórze typu cafe au lait i teleangiektazje widoczne zwłaszcza po ekspozycji na światło słoneczne, wysoki ton głosu, niedobór odporności i nawracające infekcje uszu oraz zapalenia płuc. Pacjenci z zespołem mają także predyspozycję do rozwoju cukrzycy i nowotworów w młodym wieku.

Opis przypadku: Prezentujemy dziewczynkę w wieku 7 lat z niedoczynnością tarczycy (leczoną preparatem L-tyroksyny 25 µg) skierowaną do Kliniki Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z powodu niskiego wzrostu. Dziewczynka urodziła się o czasie (39 hbd) z masą ciała 1580 g (SDS -4,66) i długością 44 cm (SGA, *small for gestational age*). W wywiadzie od urodzenia występowały nawracające zapalenia górnych i dolnych dróg oddechowych wymagających wielokrotnych antybiotykoterapii. W badaniu fizykalnym zwracał uwagę znaczny niedobór wzrostu (SDS -5,25), cechy dysmorficzne (długa i wąska twarz oraz mikrognacja), a także plamy o charakterze *cafe au lait* na skórze brzucha i prawego dołu podkolanowego. Wykonane podstawowe badania laboratoryjne nie wykazały odchyłań od stanu prawidłowego. W badaniach hormonalnych potwierdzono niedobór hormonu wzrostu (SNP, somatotropinowa niedoczynność przysadki). Wiek kostny dziewczynki oceniono na 4 lata i 6 miesięcy. Podejrzewając u pacjentki zaburzenie genetyczne, po uzyskaniu pisemnej zgody rodziców, zabezpieczono jej krew i wysłano na badanie genetyczne do *Genetic Research Analysing Short Patients* (GRASP) w *Centre for Endocrinology* w Londynie.

Po uzyskaniu pozytywnej opinii Zespołu Koordynacyjnego ds. Stosowania Hormonu Wzrostu rozpoczęto leczenie pacjentki rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu (rGH) w ramach programu terapeutycznego dla dzieci niskorosłych z somatotropinową niedoczynnością przysadki. Tempo wzrostu dziewczynki w trakcie 9 miesięcy leczenia wyniosło 5,4 cm/rok (vs 5,8 cm/rok przed rozpoczęciem leczenia).

Introduction: Bloom syndrome (BS) is a rare autosomal recessive disorder caused by mutations in the *BLM* gene, located on the long arm of the chromosome 15 (15q26.1). The typical symptoms of the disease are short stature, low birth weight, dysmorphic features including long, narrow face (dolichocephaly), micrognathism and prominent nose and ears. Other characteristic features include a rash following sun exposure, hyper-pigmented areas or cafe-au-lait spots on the skin, high-pitched voice, immune deficiency leading to recurrent pneumonia and ear infections, predisposition to the development of cancer and genomic instability. Patients with BS may also have learning disabilities and a predisposition to diabetes.

Case report: We present a 7-year-old girl with hypothyroidism (treated with L-thyroxine 25 µg) referred to the Department of Paediatrics Endocrinology, Diabetology with Cardiology, Medical University of Białystok due to short stature. The patient was born at term (39/40) with a birth weight of 1580 g (SDS -4.66) with a length of 44cm (small for gestational age, SGA). From birth, she had recurrent infections of upper and lower respiratory tract, frequently requiring antibiotic treatment. Physical examination revealed substantial short stature (SDS -5.25) and low BMI, dysmorphic features with long narrow face, micrognathism and cafe-au-lait spots on her abdomen and right popliteal fossa. General laboratory tests were normal. Further analysis revealed growth hormone (GH) deficiency with a delayed bone age of 4.5 years. Suspecting a genetic abnormality, we referred her to the 'Genetic Research Analysing Short Patients' (GRASP) team at the Centre for Endocrinology in London, UK.

After a positive opinion of National Coordination Team for Growth Hormone Application the treatment with GH was initiated as for GH deficiency patients (initial dose of GH 0.54 U/kg/week). The growth rate of the patient over 9 months of treatment was 5.4 cm/year (5.8 cm/year prior to GH treatment).

The GRASP team identified a homozygous mutation in *BLM* gene (91306246C>T, c.1933C>T, p.Q645*) which is recognised to cause Bloom syndrome. After we received genetic confirmation of BS, the treatment with GH was stopped due to the risk of cancer development.

Conclusions: Genetic diagnosis in children with short stature and concomitant dysmorphic features is particularly important and some extremely rare syndromes might be a contraindication to GH therapy.

Badanie genetyczne wykazało u dziewczynki homozygotyczną mutację genu *BLM* (91306246C>T, c.1933C>T, p.Q645*) odpowiadającą za wystąpienie zespołu Blooma. Po otrzymaniu potwierdzenia genetycznego zespołu Blooma leczenie rGH zostało zakończone z uwagi na zwiększone ryzyko rozwoju chorób rozrostowych w zdiagnozowanym zespole.

Wnioski: Poszerzenie diagnostyki różnicowej o badania genetyczne może być szczególnie ważne u dzieci z niskim wzrostem i współistniejącymi cechami dysmorficznymi z uwagi na fakt, że niektóre bardzo rzadko występujące zespoły genetyczne mogą stanowić przeciwwskazanie do leczenia rGH.

Słowa kluczowe: zespół Blooma, niski wzrost, niedobór hormonu wzrostu, niska urodzeniowa masa ciała, cechy dysmorficzne.

Key words: Bloom syndrome, short stature, growth hormone, deficiency, small for gestational age, dysmorphic features.

Zespół mikrodelecji 1p36 przyczyną niskorosłości u 6,5-letniego chłopca

The 1p36 microdeletion syndrome- the cause of short stature in a 6.5-year-old boy

Maria Klatka, Katarzyna Kurianowicz, Katarzyna Wrzosek, Izabela Rysz, Witold Kollątaj

Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
Department of Endocrinology and Pediatric Diabetology, Medical University of Lublin, Poland

Wstęp: Zespół mikrodelecji 1 p36 związany z delecją w obrębie krótkiego ramienia pierwszego chromosomu występuje z częstością 1:5000 żywych urodzeń. Do tej pory zostało opisanych ponad 100 pacjentów z tym zespołem. Pierwsze objawy zespołu można zaobserwować u noworodków i są to m.in. hipotonia mięśniowa, mikrocefalia, brachycefalia, duże przednie ciemiączko, hipoplazja moszny, może być obecny także rozszczep wargi i podniebienia, problemy z ssaniem i polykaniem. Występują charakterystyczne cechy dysmorfii w postaci mikrostomii, głęboko osadzonych oczu, krótkich, mongoidalnie (lub antimongoidalnie) ustawionych szpar powiekowych, wydłużonej nasady nosa, spłaszczonych, szerokiego nosa, nisko osadzonych uszu, szpiczastej podbródka, prognatyzmu, małych dłoni i stóp, skręcenia V palca dłoni, klinodaktyl. Ponadto występują wady serca, ośrodkowego układu nerwowego, niedosłuch, niedobór wysokości ciała, upośledzenie psychoruchowe. Pacjentów z zespołem mikrodelecji 1 p36 cechuje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów.

Opis przypadku: Przedstawiamy przypadek 6,5-letniego chłopca z rzadko występującym zespołem mikrodelecji 1 p36. Dziecko z ciąży pierwszej, urodzone siłami natury w 30 Hbd z masą ciała 1280 g, długością 38 cm, obwodem głowy 26 cm, obwodem klatki piersiowej 24 cm, otrzymało 5/8 punktów w skali Apgar. Okres okołoporodowy powikłany niedotlenieniem wewnątrzmacicznym, niewydolnością oddechową, wrodzonym zapaleniem płuc, wczesną żółtaczką, niedokrwistością, obserwacją serca w kierunku PFO, PDA, ROP 1 stopnia. Stwierdzono ponadto przepuklinę pachwinową i kresy białej. Wykonano badanie genetyczne potwierdzające zespół mikrodelecji 1 p36.

Chłopiec został przyjęty do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej UM w Lublinie celem oceny gospodarki hormonalnej i diagnostyki niskorosłości.

U dziecka stwierdzono niedobór wzrostu i masy ciała oraz cechy dysmorficzne (mongoidalne ustawienie szpar powiekowych, nisko osadzone, duże małżowiny uszne, szeroka, płaska nasada nosa, mikrostomia) zgodnie z fenotypem zespołu. Ponadto w badaniu fizykalnym obecny szmer skurczowy nad sercem, przepuklina pępkowa, naddatek skóry na prząciu, dystroficzne paznokcie, koślawość stóp. W wykonanym teście stwierdzono niedobór hormonu wzrostu w czasie snu. Wiek kostny oceniono na 5 lat. W badaniach dodatkowych poza niedoborem witaminy D₃, nie stwierdzono odchyłań.

Wnioski: Należy pamiętać, że wśród przyczyn niskorosłości są także zaburzenia genetyczne. Rzetelna diagnostyka w tym zakresie pozwala na rozpoznanie wielu współistniejących chorób i udzielenie dziecku skutecznej wielospecjalistycznej pomocy.

Słowa kluczowe: niskorosłość, zespół genetyczny, dysmorfia.

Introduction: The p36 microdeletion syndrome associated with the deletion within the short arm of the first chromosome occurs at a frequency of 1: 5,000 of live births. To date, over 100 patients have been described with this syndrome. The first signs of the syndrome can be seen in newborns, including muscle hypotonia, microcephaly, brachycephaly, large anterior fontus, scrotal hypoplasia, cleft lip and palate, problems with sucking and swallowing. There are characteristic features of dysmorphia in the form of microstomia, deeply set eyes, short, mongoidally (or antimongoidally) set eyelids, prominent nasal bridge, flat nose, low set ears, pointed chin, prognathism, small hands and feet, shortening of the palm of the hand V, clinodactyl. In addition, there are heart defects, CNS, hearing loss, body height deficiency, psychomotor impairment. Patients with the p36 microdeletion syndrome are at an increased risk of cancer.

Case report: We present a case of a 6-year-old boy with a rare p36 microdeletion syndrome. A child born in the first pregnancy, born with the forces of nature in 30 Hbd with a body weight of 1280 g, length 38 cm, head circumference 26 cm, chest circumference 24 cm, received 5/8 points on the Apgar scale. Perinatal period complicated by intra-uterine hypoxia, respiratory failure, congenital pneumonia, early jaundice, anemia, heart observation towards PFO, PDA, grade 1 ROP. In addition, inguinal hernia and white lineage were found. A genetic test was carried out to confirm the p36 microdeletion syndrome.

The boy was admitted to the Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology of the Medical University of Lublin in order to evaluate the hormonal balance and diagnosis of short stature.

The child was deficient in height and weight, as well as dysmorphic features (monogeneous setting of the pelvic space, low set, large pinna, wide, flat nasal bridge, microstomy) according to the phenotype of the syndrome. In addition, in the physical examination the present systolic murmur over the heart, umbilical hernia, skin allowance on the penis, dystrophic nails, valgus feet. The test performed showed a deficiency of growth hormone during sleep. Bone age was estimated at 5 years. In additional studies, in addition to vitamin D₃ deficiency, no deviations were found.

Conclusions: It should be remembered that genetic disorders are among the causes of short stature. Reliable diagnostics in this area allows to recognize many co-existing diseases and provide the child with effective, multi-specialized assistance.

Key words: short stature, genetic syndrome, dysmorphia.

Zespół Silvera-Russella i zespół Turnera u 7 letniej pacjentki – opis przypadku Silver-Russell syndrome and Turner syndrome in 7-year-old girl – case report

Beata Wikiera, Julita Nocoń-Bohusz, Anna Noczyńska

Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wzrostowego, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Polska
Department of Endocrinology and Diabetology for Children and Adolescents, Wrocław Medical University, Poland

Wstęp: Zespół Silvera-Russella (SRS) jest rzadkim, heterogennym klinicznie i genetycznie schorzeniem, występującym z częstotścią jeden na 100 000 urodzeń. Zespół Turnera (TS) jest zaburzeniem chromosomowym, z częstotścią występowania jeden na 2500 żywych noworodków płci żeńskiej. W obu zaburzeniach genetyczne występują charakterystyczne cechy fenotypowe. U pacjentek z SRS i kariotypem mozaikowym 45,X/46,X,del(X) występuje szeroki zakres objawów fenotypowych. Dwa rzadkie zespoły genetyczne nie wykluczają się wzajemnie, zwłaszcza gdy obserwujemy cechy wspólne dla obu z nich.

Celem pracy jest przedstawienie opisu przypadku pacjentki, u której rozpoznano zespół Silvera-Russella i zespół Turnera.

Opis przypadku: Siedmioletnia dziewczynka z kariotypem 45, X określonym w prenatalnym badaniu amniocytów. Urodzona w 35. tygodniu ciąży rozwiązanej cięciem cesarskim z powodu wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrastania (*intrauterine growth restriction* – IUGR). Urodzeniowa masa ciała wynosiła 1200 g (–3 SD), długość 38 cm (–3,2 SD), obwód głowy 30 cm (10 c), w 5. minucie po porodzie oceniona na 8 punktów Apgar.

W wieku 8,5 miesiąca została skierowana do naszej kliniki z rozpoznaniem zespołu Turnera. W badaniu fizykalnym stwierdzono niedobór wzrostu (64 cm; –2,5 SD) i masy ciała (4100 g; –3,9 SD), fenotyp nietypowy dla ZT ale podobny do SRS: cechy dysmorficzne twarzoczaszki, takie jak względna makrocefalia, trójkątna twarz z wydętym czołem, małą żuchwą, cienkim nosem, skierowane w dół kąci ust, ponadto hipotonia i hemihyperthrofia mogły wskazywać na zespół Russella-Silvera. Analiza fibroblastów i DNA skóry wykazała kariotyp mozaikowy 45,X[14]/46,X,del(X)(p21.2) i hipometylację genu *H19* znajdującego się na chromosomie 11p15. W wieku 3 lat 10 miesięcy dziewczynka rozpoczęła terapię rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu z dobrym wynikiem terapeutycznym. Tempo wzrastania w kolejnych latach wynosiło: 9,3 cm/rok, 8,8 cm/rok, 7,5 cm/rok.

Podsumowanie: Rozpoznanie jednego zaburzenia genetycznego nie wyklucza współistnienia drugiego rzadkiego zaburzenia. Wczesne rozpoznanie współwystępowania dwóch różnych zespołów genetycznych, choć bardzo trudne, może pomóc w szybkim, odpowiednim leczeniu pacjentów i zapobieganiu poważnym odległym powikłaniom.

Słowa kluczowe: zespół Silvera-Russella, zespół Turnera.

Introduction: Silver-Russell syndrome (SRS) is a rare, clinically and genetically heterogeneous condition, which affects one in 100,000 births. Turner syndrome (TS) is a chromosomal disorder, with an incidence of one in 2,500 live-born females. Both genetic disorders have characteristic features. Patients with SRS and mosaic 45, X/46, X, del(X) karyotypes had a wide range of phenotypic manifestations. Two rare genetic syndromes are not mutually exclusive, especially when characteristics features are shared for both of them.

Aim of the study is to present a case report of a patient in whom Silver-Russell and Turner syndromes have been reported.

Case report: The patient is a 7-year-old girl in whom the analysis of amniotic fluid indicated karyotype of 45, X. She was born after 35 weeks gestation by caesarean section because of intrauterine growth retardation (IUGR). The birth weight was 1200 g (–3 SD), length 38 cm (–3.2 SD), occipitofrontal head circumference 30 cm (10 c), Apgar scores at the fifth minute was 8.

At 8.5 month of age the girl was referred to our Department, with the diagnosis of TS. On physical examination: height was 64 cm (–2.5 SD), weight was 4.1 kg (–3.9 SD), the phenotype was not consistent with TS, but similar to SRS: relative macrocephaly, triangular face with prominent forehead, small mandible, thin nose, hypotonia and hemihyperthrophy. Skin fibroblast and DNA analysis showed mosaic karyotype 45,X[14]/46,X,del(X)(p21.2) and hypomethylation of a gene *H19* located on chromosome 11p15. At the age of 3 years 10 months the girl started treatment with recombinant human growth hormone with good therapeutic result. The height velocity in subsequent years was: 9.3 cm/year, 8.8 cm/year, 7.5 cm/year.

Summary: Recognizing one disorder is not making the second rare disorder coexisting impossible. Early diagnosis of coexistence of two different genetic syndromes, although very difficult, may help a quick, appropriate therapy for patients and prevent them from developing serious complications.

Key words: Silver-Russell syndrome, Turner syndrome.

Ocena insulinooporności w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie z prawidłową masą w porównaniu z IUGR

Insulin resistance estimation in AGA children born preterm compared to IUGR

Alicja Korpysz¹, Marta Wysocka-Mincewicz², Mieczysław Szalecki³

¹Poradnia Endokrynologii, Instytut – Pomnik „Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Polska

²Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut – Pomnik „Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Polska

³Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

¹Endocrinology Outpatient Clinic, Institute – Memorial “Children’s Health Center” in Warsaw, Poland

²Department of Endocrinology and Diabetology, Institute – Memorial “Children’s Health Center” in Warsaw, Poland

³Faculty of Medicine and Health Sciences, Jan Kochanowski University in Kielce, Poland

Wstęp: Dzieci urodzone z IUGR zagrożone są większym ryzykiem wystąpienia insulinooporności i dyslipidemii. Skrót IUGR (*intrauterine growth restriction*) oznacza upośledzenie procesów wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, najczęściej prowadzące do urodzenia z masą za niską (mniejszą niż -2 SDS) w odniesieniu do norm referencyjnych dla danego wieku ciążowego i płci. Wyniki badania wykonanego w latach 2002–2004 w grupie 118 dzieci polskich z IUGR potwierdziły naukowe doniesienia dotyczące ryzyka insulinooporności. Wiele prac dowodzi o insulinooporności również w grupie dzieci urodzonych z masą prawidłową dla danego wieku ciążowego i płci ale przedwcześnie (*appropriate for gestational age preterm* – AGA preterm).

Cel pracy: Porównanie parametrów gospodarki węglowodanowej dzieci urodzonych przedwcześnie z masą prawidłową, (AGA preterm) z dziećmi urodzonymi z zahamowaniem wewnątrzmacicznego wzrastania IUGR, przedwcześnie (IUGR preterm) i o czasie (IUGR term) oraz z dziećmi urodzonymi o czasie z masą prawidłową AGA (AGA term).

Materiał i metody: Do badanej grupy zakwalifikowano 52 dzieci: 21 do grupy AGA preterm – A, 6 dzieci do grupy IUGR preterm – B, 15 dzieci do grupy IUGR term – C, 9 dzieci do grupy AGA term – D, w wieku 6–7 lat. Dzieci z grupy AGA preterm urodzone w 33 Hbd z masą 1943 g ($-0,88$ SDS), asymetryczne IUGR preterm w 35 Hbd z masą 1658 g ($-3,01$ SDS), IUGR term w 39 Hbd z masą 2171 g ($-4,27$ SDS) oraz AGA term urodzone w 38 Hbd z masą 3273 g ($-0,25$ SDS). U wszystkich pacjentów wykonano pomiar stężeń insuliny, glukozy, wskaźników insulinooporności HOMA IR, QUICKI oraz lipidogram. Porównano wymienione parametry w grupach A i C, A i B, B i C oraz A i D.

Wyniki: Wykazano istotnie większe stężenia insuliny w grupie dzieci IUGR term w porównaniu z AGA preterm (**C vs A**) (7,1 vs 3,8 uIU/ml, $p = 0,00002$), następnie u dzieci z grupy **B vs A** IUGR preterm vs AGA preterm (5,5 vs 3,8 uIU/ml, $p = 0,04$) oraz **C vs B**, IUGR term vs IUGR preterm (7,9 vs 5,5 uIU/ml, $p = 0,035$). Wskaźnik insulinooporności HOMA IR był istotnie wyższy u dzieci z IUGR term w porównaniu z AGA preterm (**C vs A**) (1,4 vs 0,7, $p = 0,00045$) oraz w grupie IUGR term w porównaniu z dziećmi IUGR preterm **C vs B** (1,5 vs 1,0, $p = 0,04$). W żadnej z grup nie stwierdzono istotnych różnic wskaźnika QUICKI. Nie znaleziono również istotnych różnic wskaźników insulinooporności w grupie AGA preterm w porównaniu z AGA term (**A vs D**) (HOMA IR 0,7 vs 1,0, $p = 0,16$; Quicki 0,9 vs 0,8; $p = 0,28$).

W stężeniach cholesterolu uzyskano różnice HDL istotnie wyższe w AGA preterm w porównaniu z IUGR preterm, A vs B (51 vs 39 ng/dl, $p = 0,02$) oraz istotnie większe stężenia trójglicerydów u dzieci z IUGR preterm w porównaniu z IUGR term, B vs C (99 vs 61 ng/dl, $p = 0,03$). BMI SDS we wszystkich grupach nie różnił się istotnie.

Wnioski: Wskaźniki insulinooporności były istotnie wyższe u dzieci urodzonych z IUGR w porównaniu z AGA urodzonymi przedwcześnie. Wcześniaki urodzone z prawidłową masą urodzeniową raczej nie stanowią ryzyka insulinooporności typowego dla niskiej urodzeniowej masy ciała. Ryzyko insulinooporności wydaje się bardziej związane z niższą masą urodzeniową niż z czasem urodzenia, choć stwierdzono większe stężenia TG u dzieci z IUGR urodzonych przedwcześnie w porównaniu z IUGR urodzonymi o czasie.

Słowa kluczowe: AGA-preterm, IUGR term, IUGR preterm, insulinooporność.

Introduction: Children born with IUGR are threatened greater risk of insulin resistance and dyslipidemia. Intrauterine growth restriction (IUGR) is the mental processes of intrauterine fetal growth, and final deficiency birth weight and/or length of the infant of less than -2 SDS in relation to the reference standards for gestational age and gender. The results of a study conducted in 2002–2004 in the group of 118 Polish children with IUGR confirmed by scientific reports on the risk of insulin resistance. A lot of works proves the insulin resistance in children born as AGA but preterm.

Aim of the study was to assess changes in the parameters of carbohydrate metabolism (insulin resistance) in children born as AGA preterm, compared with IUGR preterm, IUGR term and AGA term.

Material and methods: For the study group enrolled 52 children: 21 born as AGA preterm – A, 6 children as IUGR preterm – B, 15 children as IUGR term – C and 9 children AGA term – D; with age 6–7 years old all of them. AGA preterm was born at 33 Hbd with 1943 g ($-0,88$ SDS), asymmetric IUGR preterm in 35 Hbd – 1658 g ($-3,01$ SDS), IUGR term in 39 Hbd – 2171 g ($-4,27$ SDS) and AGA term, in 38 Hbd with 3273g ($-0,25$ SDS). Insulin resistance markers: HOMA IR, QUICKI, lipid profile were made in all patients. The above parameters are compared both between groups A vs. C, A vs. B, B vs. C and A vs. D.

Results: IUGR term had significantly higher fasting insulin concentrations than in AGA preterm (**C vs. A**) (7.1 vs. 3.8 uIU/ml, $p = 0.00002$), as well as **B vs. A** (IUGR preterm vs. AGA preterm) (5.5 vs. 3.8 uIU/ml, $p = 0.04$) and **C vs. B**, (IUGR term vs. IUGR preterm) (7.9 vs. 5.5 uIU/ml, $p = 0.035$). HOMA IR was significantly higher in IUGR term compared with AGA preterm (**C vs. A**) (1.4 vs. 0.7, $p = 0.00045$) and **C vs. B** (IUGR term vs. IUGR preterm) (1.5 vs. 1.0, $p = 0.04$). There were no differences of QUICKI in any groups. We didn't obtain any differences of insulin resistance parameters between AGA preterm vs. AGA term (**A vs. D**) (HOMA IR 0.7 vs. 1.0, $p = 0.16$; QUICKI 0.9 vs. 0.8; $p = 0.28$). Cholesterol level was significantly higher in AGA preterm vs. IUGR preterm (**A vs. B**) (51 vs. 39 ng/dl, $p = 0.02$) as well as TG level was significantly higher in IUGR preterm vs. IUGR term (**B vs. C**) (99 vs. 61 ng/dl, $p = 0.03$). There were no significant differences in BMI SDS between the groups.

Conclusions: Insulin resistance markers were significantly higher in IUGR compared to AGA preterm. AGA preterm in our study seems that are not at risk of insulin resistance as IUGR. It seems that the insulin resistance risk could be much more related to growth restriction intrauterine than to the time of birth, although the TG level was higher in IUGR preterm than in IUGR term children.

Key words: AGA-preterm, IUGR term, IUGR preterm, insulin resistance.

Przedwczesne adrenarche u pacjentów z zespołem Pradera-Willego – analiza przebiegu klinicznego u 9 pacjentów

Premature adrenarche in patients with Prader-Willi syndrome – clinical analysis of 9 patients

Agnieszka Lecka Ambroziak¹, Kamila Marszałek-Dziuba¹, Agnieszka Rudzka-Kocjan¹, Mieczysław Szalecki^{1,2}

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut – Pomnik „Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Polska

²Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

¹Department of Endocrinology and Diabetology, Institute – Memorial “Children’s Health Center” in Warsaw, Poland

²Faculty of Medicine and Health Sciences, Jan Kochanowski University in Kielce, Poland

Wstęp: Przebieg dojrzewania dzieci z zespołem Pradera-Williego (*Prader-Willi syndrome* – PWS) zazwyczaj charakteryzuje się opóźnionym lub niepełnym dojrzewaniem płciowym. W związku z hipogonadyzmem hipogonadotropowym chorzy w większości wymagają substytucji hormonalnej preparatami hormonów płciowych. Jednak u części dzieci obserwuje się fazę przedwczesnego lub wczesnego rozpoczęcia czynności nadnerczy, o typie *adrenarche praecox*.

Cel pracy: Ocena przebiegu przedwczesnego dojrzewania płciowego w postaci *adrenarche praecox* u pacjentów PWS w trakcie leczenia hormonem wzrostu (*growth factor* – GH).

Materiał i metody: Przedwczesne *adrenarche* zaobserwowano u 9 pacjentów z PWS, 6 dziewczynek i 3 chłopców, co stanowi 18% grupy 50 chorych leczonych GH w latach 2002–2016 w Klinice Endokrynologii IP-CZD.

Wyniki: Rozpoznanie PWS u opisywanych 9 pacjentów postawiono w wieku 0,2–3,3 roku, w latach 1991–2009: u 7 pacjentów stwierdzono delecję fragmentu ojcowskiego 15q11-q13, u 1 disomię matczyną, u 1 zmieniony wzór metylacji *SNRPN*. Dwoje dzieci było urodzonych przedwcześnie (36 Hbd), u 6 stwierdzono cechy IUGR, 5 pacjentów otrzymało obniżoną ocenę w skali Apgar (5–7 pkt w 1. min). Leczenie GH rozpoczęto w wieku 1–12,3 roku, w dawce 0,38–0,8 j./kg m.c./tydzień, u 2 dziewczynek terapię rozpoczęto po wystąpieniu objawów *adrenarche*.

Pierwsze objawy *adrenarche* w postaci *pubarche* obserwowano w wieku 5,8–8,5 roku. Poziomy androgenów w surowicy krwi wynosiły: DHEAS 482–2068 ng/ml, androstendion 21,1–137 ng/dl, testosteron 29–248 pg/ml; w badaniu profilu steroidowego w DZM wykonanym u 5 pacjentów wykazano jedynie lekko podwyższone wydalanie metabolitów androgenów u 4 chorych. Wiek kostny oceniano na 4,5–10 lat. W trakcie obserwacji pacjentów w badaniach oceniających parametry metaboliczne wykazano nieprawidłową tolerancję glukozy u 2 pacjentów, cechy insulinooporności u 4, zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego i LDL u 2 pacjentów, trójglicerydów u 1.

Przebieg *adrenarche* u opisywanych pacjentów nie postępował intensywnie, początek dojrzewania płciowego centralnego był opóźniony u 3 pacjentów, u 3 pacjentów w wieku 8–12 lat nie obserwuje się objawów dojrzewania płciowego centralnego. Dwie pacjentki są już dorosłe, osiągnęły wzrost ostateczny odpowiednio 143 i 156,4 cm, obie otrzymują substytucję estrogenowo-progestagenową.

Wnioski: Przedwczesne wystąpienie fazy *adrenarche* stwierdzono u niemal 20% w grupie 50 pacjentów PWS leczonych GH. Nie wykazano znaczących nieprawidłowości w badaniach hormonalnych oceniających czynność nadnerczy oraz nie obserwowano intensywnego przebiegu *adrenarche* u opisywanych chorych.

Introduction: Puberty in children with Prader-Willi syndrome (PWS) is usually delayed or incomplete. Due to hypogonadotropic hypogonadism most patients are treated with testosterone or estrogen and progestagen. However, in some patients premature/early adrenarche is observed.

Aim of the study: Analysis of premature puberty- premature adrenarche in PWS patients during growth hormone treatment (GH).

Material and methods: Premature adrenarche was observed in 9 PWS patients, 6 girls and 3 boys, that comprises 18% of 50 patients treated with GH in the Department of Endocrinology CMHI, during the years 2002–2016.

Results: Prader-Willi syndrome diagnosis in 9 analysed patients was made at the age of 0,2–5,3 years, in the years 1991–2009: deletion of chromosome 15q11-13 in 7 patients, uniparental disomy in 1 patient and abnormality in methylation pattern of *SNRPN* in 1 patient. Two patients were born premature (36 Hbd), 6 with IUGR, 5 with Apgar score 5–7 points in the first minute. GH treatment was introduced at the age of 1–12.3 years, dose 0.38–0.8 U/kg/week, in 2 girls the therapy was started after the symptoms of adrenarche were recognised. First adrenarche symptoms, pubarche praecox, were observed at the age of 5.8–8.5 years. Androgen levels were: DHEAS 482–2068 ng/ml, androstenedione 21.1–137 ng/dl, testosterone 29–248 pg/ml; urine steroid profile, performed in 5 patients, showed only slightly elevated androgen metabolites in 4. Bone age was assessed as 4.5–10 years. During the follow-up of the patients, metabolic assessment has been performed and showed impaired glucose tolerance in 2 patients, insulin resistance in 4, elevated levels of cholesterol and LDL cholesterol in 2, triglycerides in 1 patient.

The course of adrenarche in the analysed patients has not been rapid, the first symptoms of central puberty were delayed in 3 patients, there have been no symptoms of central puberty in 3 patients at the age of 8–12 years. 2 girls are now grown-up, with the height of 143 and 156,7 cm, both have been treated with estrogen and progestagen.

Conclusions: Premature adrenarche was observed in almost 20% of 50 PWS patients treated with GH. There was no major abnormalities found in the hormonal tests assessing adrenal function. The clinical follow-up did not show rapid progression of adrenarche in the analysed patients.

Ocena radiologiczna ośrodkowego układu nerwowego u dzieci z GnRH zależnym przedwczesnym dojrzewaniem płciowym

Radiological evaluation of central nervous system in children with gonadotropin-dependent precocious puberty

Monika Seifert¹, Agnieszka Zubkiewicz-Kucharska¹, Joanna Chrzanowska¹, Barbara Chrzanowska², Lidia Bubula², Monika Hejnowicz², Anna Noczyńska¹

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska
Department of Endocrinology and Diabetology for Children and Adolescents, Wrocław Medical University, Poland

Wstęp: Kwalifikując pacjenta z centralnym przedwczesnym dojrzewaniem płciowym do programu terapeutycznego z analogiem GnRH wykonuje się obrazowanie głowy [tomografię komputerową (TK) lub rezonans magnetyczny (MRI) głowy]. Przyczynami przedwczesnego dojrzewania płciowego GnRH-zależnego mogą być guzy ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub inne zmiany w obrębie OUN, takie jak wady rozwojowe, hamartoma, torbiele pajęczynówki, stany pourazowe,

Introduction: It is obligatory to perform imaging studies of the head, e.g. MRI or CT, before initiation of GnRH long-acting analogs (GnRHAs) treatment in patients with central precocious puberty. The causes of gonadotropin-dependent precocious puberty (GnRH-dependent precocious puberty) may be CNS (central nervous system) tumors or other CNS lesions such as malformations, hamartoma, arachnoid cysts, post-traumatic and post-inflammatory conditions. If no cause of

pozapalne. W przypadku gdy nie udaje się udokumentować przyczyny zaburzenia mówi się o postaci idiopatycznej. Częstość występowania zmian organicznych OUN różni się w zależności od płci.

Cel pracy: Ocena radiologiczna OUN (MRI) u 44 dzieci (34 dziewczynki i 10 chłopców), które w 2018 r. były leczone Diphereline.

Wyniki: W badaniu radiologicznym głowy (MRI) istotne zmiany stwierdzono u 14 dzieci (31,8%), z porównywalną częstością u dziewcząt i chłopców (u 29,4% dziewcząt i 40% chłopców, $p > 0,05$). W 6 przypadkach opisano w badaniu obrazowym powiększenie przysadki, w 1 glejaka nerwów wzrokowych, 1 hamartoma, 2 zniekształcenie przysadki, 1 hipoplazję ciała modzelowatego, 2 wodogłowie, 1 encefalopatię padaczkową. Dzieci, u których w obrazie MRI stwierdzono istotne zmiany, w momencie rozpoczęcia terapii Diphereline były młodsze w porównaniu z dziećmi z prawidłowym obrazem radiologicznym (mediana wieku 7,18 roku, zakres: 0,95–8,54 roku vs mediana wieku 7,8 roku, zakres: 1,19–10,44 roku).

Wnioski: W chwili rozpoczęcia terapii Diphereline dzieci z istotnymi zmianami w MRI głowy były młodsze w porównaniu z dziećmi z prawidłowym obrazem radiologicznym.

Słowa kluczowe: GnRH-zależne przedwczesne dojrzewanie płciowe, badanie radiologiczne.

precocious puberty can be identified, it is considered as idiopathic. The incidence of organic CNS lesions depends on gender and age.

Aim of the study was to analyze the radiological changes of CNS in MRI in 44 children (34 girls and 10 boys), who were treated with GnRHAs (Diphereline) in 2018 in one endocrinology center.

Results: In MRI of the head significant changes were found in 14 children out of 44 children (31.8%) with precocious puberty, comparable in boys and girls (29.4% girls and 40% boys, $p > 0.05$). In 6 cases, enlargement of the pituitary gland, in 1 optic nerve glioma, 1 hamartoma, 2 pituitary deformity, 1 corpus callosum hypoplasia, 2 hydrocephalus, and epileptic encephalopathy were described. Children with significant changes in the MR image at the time of initiation of Diphereline therapy were younger compared to children with normal radiological picture (median age 7.18 years, range: 0.95-8.54 years vs. median age 7.8 years range: 1.19–10.44 years).

Conclusions: At the time of initiation of the Diphereline therapy the children with significant changes in MR were younger than the children without any changes in radiological examination.

Key words: gonadotropin-dependent precocious puberty, radiological image.

Ocena hormonalna i immunologiczna pacjentów po przebytym skrecie jądra

Evaluation of hormonal profiles and autoantibodies against sperm and Leydig cells in patients after testicular torsion treatment

Konrad Miszczuk, Paweł Osemlak, Iwona Beń-Skowronek

Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
Medical University in Lublin, Poland

Wstęp: Właściwa funkcja endokryjna jąder jest niezbędna dla prawidłowego rozwoju dziecka oraz funkcjonowania w życiu dorosłym.

Materiał i metody: Profile hormonalne pacjentów (w wieku 1–18 lat) były ocenione kilka lat po chirurgicznym leczeniu skrętu jądra. Próbkę krwi były pobrane między godziną 11.00 a 13.00, aby oznaczyć stężenia hormonu folikulotropowego (*follicle-stimulating hormone* – FSH), lutropiny (*luteinizing hormone* – LH), hormonu anty-Müllerowskiego (*anti-Müllerian hormone* – AMH), testosteronu, czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (*vascular endothelial growth factor A* – VEGF-A total), insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1), IGFBP-3 oraz poziomy autoprzeciwciał przeciwplemnikowych oraz przeciwko komórkom Leydiga w surowicy.

Wyniki: Stężenia FSH u pacjentów po incydencie skrętu jądra były większe niż w grupie kontrolnej, jednak wciąż mieściły się w granicach normy. W grupie najmłodszych chłopców stężenia AMG były istotnie mniejsze niż w grupie kontrolnej. Stężenia testosteronu, VEGF-A, IGF-1, IGFBP-3 były w normie dla wieku. U żadnego pacjenta nie wykazano obecności przeciwciał przeciwplemnikowych oraz przeciwko komórkom Leydiga.

Wnioski: Na skutek uszkodzenia jądra wydzielanie FSH jest wyższe, aby skompensować funkcję jądra, jakkolwiek steroidogeneza była nienaruszona. Skręt jądra nie wyindukował przewlekłego procesu autoimmunologicznego oraz nie wpływał na naczyniotworzenie czy oś IGF-1. Wydaje się, że mniejsze stężenia AMH w grupie najmłodszych chłopców mogą być pierwotnym zaburzeniem, a skręt jądra powikłaniem wtórnym do nieprawidłowej funkcji jądra.

Słowa kluczowe: skręt jądra, autoprzeciwciała.

Introduction: Proper endocrine function of testicles is essential for the healthy development of children and for adult life.

Material and methods: Hormonal profiles of patients (aged 1–18 years) were evaluated several months after surgical testicular torsion treatment. Blood samples were obtained between 11 a.m and 1 p.m. to measure serum levels of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), anti-Müllerian hormone (AMH), testosterone, vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) total, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), IGFBP-3 and autoantibodies against sperm and Leydig cells.

Results: Levels of FSH in patients after testicular torsion incidents were often higher than those in control group but still within the normal range. In the group of youngest boys AMH levels were normal or significantly lower than in the control group. Levels of the testosterone, VEGF-A, IGF-1, IGFBP-3 were normal for patients' age. No sperm and Leydig cells autoantibodies were found in the serum.

Conclusions: Due to testicular damage, FSH secretion is higher to compensate the loss of testicular function therefore the steroidogenesis was unaffected. Testicular torsion did not cause chronic autoimmune process and did not affect vasculogenesis or IGF-1 axis. It seems that lower AMH levels in the youngest boys group can be a primordial abnormality – testicular torsion appearing in those patients may be secondary to improper testicular function.

Key words: testicular torsion, autoantibodies.

Gonadoblastoma u dziewczynki z zespołem Turnera Gonadoblastoma in Turner syndrome patient

Dorota Bartak, Sylwia Krawczyk, Iwona Beń-Skowronek

Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie, Polska
Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

Wstęp: Gonadoblastoma jest nowotworem germinacyjnym, który rozwija się zwykle w dysgenetycznych gonadach u pacjentek z zaburzeniami różnicowania płci. Jest to rzadko występujący guz przydatków, o charakterze niezłośliwym, jednak ze względu na częste progresję do nowotworów złośliwych, leczeniem z wyboru i profilaktyką onkologiczną jest usunięcie gonad.

Cel pracy: Ocena procesu diagnostycznego dziewczynki z gonadoblastomą.

Opis przypadku: Pacjentka w wieku 12 lat i 4 miesiące została przyjęta do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej z powodu niskorosłości. Rodzice zauważyli niższy wzrost dziecka od rówieśników ok. 2 lata wcześniej, innych niepokojących objawów nie obserwowano. Badanie fizykalne wykazało wzrost poniżej 3. centyla oraz cechy fenotypowe zespołu Turnera. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono hipogonadyzm hipergonadotropowy. Badanie genetyczne limfocytów krwi obwodowej, wykazało nieprawidłowy, niezrównoważony mozaikowy kariotyp – 45,X/46,XY. U dziewczynki wykonano planową laparoskopię, w trakcie której obustronnie usunięto makroskopowo niezmiennione przydatki. W badaniu histopatologicznym stwierdzono obustronnie nowotwór o charakterze gonadoblastoma. Pacjentka została skierowana do Kliniki Hematologii i Onkologii Dziecięcej w celu dalszej diagnostyki i obserwacji oraz ewentualnego leczenia.

Podsumowanie: W procesie diagnostycznym dziecka z niskorosłością należy ocenić również przebieg dojrzewania płciowego. U pacjentek z zespołem Turnera z kariotypem mozaikowym (46,X/46,XY) lub z obecnością materiału genetycznego pochodzącego z części chromosomu Y, postępowaniem z wyboru jest elektywna gonadektomia.

Słowa kluczowe: gonadoblastoma, zespół Turnera.

Introduction: Gonadoblastoma is a germ cell tumor that usually develops in dysgenetic gonads in patients with disorders of sex development. It is a rare benign adnexal tumors, but due to frequent progression to malignant tumors, the treatment of choice and oncological prophylaxis is gonadal removal.

Aim of the study: Evaluation of the diagnostic process of a girl with a gonadoblastoma.

Case report: A 12-year old girl was admitted to Pediatric Endocrinology and Diabetology Ward, University Children's Hospital in Lublin due to short stature. Parents noticed a lower growth of their child compared to the height of her peers about 2 years ago, other disturbing symptoms were not observed. Physical examination showed height below the 3rd percentile and phenotypic features of the Turner syndrome. Blood tests showed primary hypogonadism. Genetic examination of peripheral blood lymphocytes, showed abnormal, unbalanced mosaic karyotype – 45,X/46,XY. The patient was admitted to Pediatric Surgery Ward. A planned laparoscopy was performed, during which macroscopically unchanged appendages were bilaterally removed. Histopathological examination revealed a gonadoblastoma tumor on both sides. The patient was referred to the Department of Hematology and Pediatric Oncology for further diagnosis and observation as well as possible treatment.

Summary: In the diagnostic process of a child with short stature, puberty should also be assessed. In patients with Turner syndrome with a mosaic karyotype (46,X/46,XY) or with the presence of Y-chromosome material, elective gonadectomy is the treatment of choice.

Key words: gonadoblastoma, Turner syndrome.

Ekstremalne zaburzenia lipidowe oraz inne problemy zdrowotne u pacjenta z nowo rozpoznaną cukrzycą – opis przypadku

Extreme lipid disorders and other health problems in a patient with newly diagnosed diabetes – a case report

Monika Luboch-Furmańczyk, Matylda Hennig, Beata Sztangierska, Małgorzata Myśliwiec

Klinika Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska
Department of Paediatrics, Diabetology and Endocrinology, Medical University of Gdańsk, Poland

Wstęp: Kwasica ketonowa to ostry zespół zaburzeń metabolicznych, któremu mogą towarzyszyć inne stany chorobowe, jak miało to miejsce w opisanym niżej przypadku.

Opis przypadku: Dziewięcioletni pacjent został przyjęty do Kliniki Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii UCK w Gdańsku z powodu nowo rozpoznanej DM. W wywiadzie od 3 miesięcy osłabienie i gorsza tolerancja wysiłku. Od 2 miesięcy polidypsja, poliuria, nykturia, moczenie nocne, utrata masy ciała 2–3 kg. Przed przyjęciem infekcja dróg oddechowych leczona nebulizacjami z budesonidu. Ze względu na aftę stosowano flukonazol. Dzień przed hospitalizacją w badaniach laboratoryjnych stwierdzono glikemię 324 mg%, ketonurię, glukozurię, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (C-reactive protein – CRP),

Introduction: Ketoacidosis is an acute metabolic syndrome that may be accompanied by other conditions as in the case described below.

Case report: 9-years old patient was admitted to the Clinic of Paediatrics, Diabetology and Endocrinology, UCC in Gdańsk due to new diagnosis of DM. During last 3 months he observed weakness and worse. From 2 months he had polydipsia, polyuria, nycturia, bedwetting, weight loss 2–3 kg. Before admission patient had respiratory tract infection treated by budesonide in nebulisation. Due to oral mucositis he used Flukonazole. The day before hospitalization, 324 mg% glycaemia, ketonuria, glucosuria, C-reactive protein (CRP) 21 were detected in laboratory tests, morphology was not performed due to lipemic serum. The pediatrician referred the child to the clinic. General condition

morfologii nie wykonano ze względu na lipemiczną surowicę. Po uzyskaniu wyników pediatra skierował dziecko do Kliniki. Przy przyjęciu pacjent w stanie ogólnym średnim. W badaniu cechy odwodnienia, afta na języku, zaostroszony szmer płucowy, wyczuwalne węzły chłonne szyjne, tkliwość w okolicy lewej pachwiny, wykwity mięczaka zakaźnego na skórze, zaczerwienienie okolicy ujścia zewnętrznego cewki moczowej, ciasny napletek. Glikemia z krwi żyłnej 452 mg/dl, ketony 4,5, kwasica metaboliczna: pH 7,198; BE -19,5, sód skorygowany 141 mmol/l. Znacznie zwiększone stężenie trójglicerydów 13 000 mg/dl – lipemiczna surowica krwi oraz hipercholesterolemia 954 mg/dl. Zastosowano kroplówki nawadniające, insulinoterapię dożylną, dołączono heparynę *i.v.* w dawce 15 j./kg m.c./godzinę. Na podstawie badań laboratoryjnych i badania ultrasonograficznego (USG) wykluczono ostre zapalenie trzustki. Ze względu na ekstremalne wartości trójglicerydów rozpoczęto przygotowania do wykonania plazmaferezy. Ostatecznie od zabiegu odstąpiono ze względu na poprawę wartości lipidogramu w trakcie leczenia farmakologicznego. Leczenie dożylnie zakończono w 4. dobie (TAG 934 mg/dl, CHC 573 mg/dl). Stosowano dietę niskotłuszczową, fenofibrat i insulinoterapię podskórną. W 10. dobie stężenie TAG uległo normalizacji, stężenie CHC w 15. dobie: 232 mg/dl. Zaplanowano badanie genetyczne w kierunku mutacji lipazy lipoproteinowej. Badania przeciwciał w kierunku celiakii ujemne, przeciwciała typowe dla cukrzycy typu 1 były dodatnie. Ze względu na utrzymujący się kaszel podczas hospitalizacji wykonano USG płuc – stwierdzono stan zapalny, włączono antybiotykoterapię. Pacjenta konsultowano też psychologicznie i psychiatrycznie – rozpoznano zaburzenia adaptacyjne w postaci depresyjnej (F43), został skierowany na psychoterapię i terapię rodzinną.

Podsumowanie: Pacjent z nowo rozpoznaną cukrzycą jest narażony na wystąpienie wielu zaburzeń metabolicznych. Kwasicy ketonowej i hiperglikemii mogą towarzyszyć poważne zaburzenia lipidowe oraz inne problemy zdrowotne wymagające wnikliwej diagnostyki. Zasadne wydaje się wykonanie lipidogramu przy rozpoznaniu i po kilku dniach leczenia.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, kwasica ketonowa, ostre powikłania cukrzycy, hipertrójglicerydemia, hipercholesterolemia.

of patient was stable. During physical examination at the admission the features of dehydration, aphta on the tongue, sharpened alveolar murmur, palpable lymph nodes around the neck, tenderness in the region of the left groin, eruptions of the infectious mollusc on the skin, redness of the glans penis and phimosis were detected. Glucose in venous blood 452 mg/dl, ketones 4.5, metabolic acidosis: pH 7.198; BE -19.5, adjusted sodium 141 mmol/l. Significantly elevated triglyceride concentration 13,000 mg/dl – lipemic serum and hypercholesterolemia 954 mg/dl. The treatment consisted of fluids administered intravenously, *i.v.* insulin therapy, and *i.v.* heparin infusion. at a dose of 15 U/kg/h. After lab tests and abdomen ultrasound, acute pancreatitis was excluded. Due to the extreme values of triglycerides, preparations for plasmapheresis were started. Finally, it wasn't necessary due to the improvement of lipids values during pharmacological treatment. Intravenous therapy was completed on the 4th day (TG was 934 mg / dl, TCH 573 mg / dl). A low fat diet, fenofibrate and subcutaneous insulin therapy were necessary. On the tenth day the TG concentration normalized, TCH level on day 15 was 232 mg/dl. A genetic test for lipoprotein lipase mutation is planned. Antibody testing for celiac disease was negative. Antibodies typical for DM 1 were positive. Due to the persistent cough, during the hospitalization a lung ultrasound was performed – inflammation was found, antibiotic therapy was initiated. Child was also consulted by a psychologist and psychiatrist - an adaptive disorder was diagnosed in the depressive form (F43), he was referred to psychotherapy and family therapy.

Summary: A patient with newly diagnosed diabetes is exposed to many metabolic disorders. Ketoacidosis and hyperglycaemia may be accompanied by serious lipid disorders and other health problems that require careful diagnosis. It seems reasonable to check the lipid profile at diagnosis and after a few days of treatment.

Key words: type 1 diabetes, ketoacidosis, acute complications of diabetes mellitus, hypertriglyceridaemia, hypercholesterolemia.

Ciężka mieszana dyslipidemia w przebiegu świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 1 – opis przypadku Severe mixed dyslipidemia in the course of newly diagnosed type 1 diabetes – a case report

Klaudia Bogusz-Górna, Bogda Skowrońska, Dominika Wegner, Matylda Hennig, Alicja Brożek, Piotr Fichna, Małgorzata Myśliwiec

¹Klinika Diabetologii i Otyłości Wieku Rozwojowego, Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

²Klinika Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku, Polska

³Zakład Biochemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

¹Department of Developmental Diabetology and Obesity, Charles Jonscher's Memorial Hospital of Poznan University Medical Sciences, Poznan, Poland

²Department of Paediatrics, Diabetology and Endocrinology, University Clinical Center in Gdansk, Poland

³Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine, Poznan University Medical Sciences, Poland

Wstęp: W ostatnich latach wśród dzieci obserwuje się istotny wzrost zapadalności na cukrzycę typu 1, zwłaszcza poniżej 5. roku życia. Zachorowanie na cukrzycę w tej grupie wiekowej często wiąże się z późnym rozpoznaniem, wystąpieniem kwasicy ketonowej i jej powikłań.

Opis przypadku: Autorzy prezentują przypadek dziecka z nowym rozpoznaniem cukrzycy typu 1, kwasicą ketonową i ciężką mieszaną dyslipidemią. Dziewczynka w wieku lat 2 i 10 miesięcy, dotychczas niechorująca przewlekłe, została przyjęta do Kliniki Diabetologii Wieku Rozwojowego w Poznaniu z powodu kwasicy ketonowej w przebiegu świeżo rozpoznanej cukrzycy. W badaniach z krwi włóścizkowej

Introduction: The incidence of type 1 diabetes among children has increased significantly over the past years, especially under 5 years of age. The onset of diabetes in this age group is often associated with delayed diagnosis, presentation of ketoacidosis and its complications.

Case report: Authors present a case report of a girl with a newly diagnosed diabetes, ketoacidosis and severe mixed dyslipidemia. A previously healthy, 2-year-old girl, was admitted to the Diabetes of Developmental Age Clinic in Poznan due to ketoacidosis in the course of newly diagnosed diabetes. In laboratory tests, glycemia 616 mg/dl, moderate ketoacidosis (pH 7.3; HCO₃⁻ 7.0 mmol/l), Na 134 mmol/l;

glikemia 616 mg/dl, cechy umiarkowanej kwasicy: pH 7,3; HCO_3^- – 7,0 mmol/l; Na 134 mmol/l; K 4,3 mmol/l. Ze względu na silnie lipemiczną krew badania biochemiczne i morfologia były niemożliwe do oceny. Włączono płynoterapię oraz insulinoterapię dożylną uzyskując stopniową normalizację glikemii, parametrów gazometrycznych i poprawę stanu ogólnego dziecka. Mimo intensywnej terapii oraz diety beztłuszczowej utrzymywała się znaczna lipemia, uniemożliwiając analizę biochemiczną w szpitalnym laboratorium. W oznaczeniu metodą suchej kropli krwi stwierdzono: trójglicerydy (TG) 1870 mg/dl, cholesterol całkowity (TC) 904 mg/dl, VLDL 374 mg/dl.

Oznaczono apolipoproteinę A1 – 1,22 g/l oraz apolipoproteinę B – 2,09 g/l. Wykonano test zimnej flotacji i na podstawie ujemnego wyniku wykluczono zespół chylomikronemii, wysunięto podejrzenie hiperlipoproteinemii typu V wg Fredricksona, wtórnej do rozwijającej się cukrzycy. U dziecka monitorowano ultrasonograficzny obraz trzustki oraz stężenie enzymów trzustkowych we krwi i moczu. Celem dalszego leczenia i diagnostyki genetycznej hiperlipidemii pacjentka została przekazana do Kliniki Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii Gdańskiego UM, gdzie kontynuowano dietę niskotłuszczową oraz insulinoterapię, dodatkowo włączono leczenie heparyną, uzyskując stopniową redukcję stężenia TC do 443 mg/dl i TG do 179 mg/dl w dniu wypisu.

Zabezpieczono krew na badania genetyczne w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej, wyniki pozostają w opracowaniu. Dziecko skierowano do opieki ambulatoryjnej z zaleceniami stosowania diety niskotłuszczowej i intensywnej czynnościowej insulinoterapii. W badaniach kontrolnych wykonanych po 2 miesiącach stwierdzono normalizację lipidogramu.

Podsumowanie: Zwiększone stężenia lipidów w osoczu są typowe dla kwasicy ketonowej, jednak ciężka hiperlipidemia jest rzadko opisywana u dzieci. U pacjentów z kwasicą ketonową wskazane jest oznaczenie lipidogramu oraz monitorowanie w kierunku ostrego zapalenia trzustki. U dzieci, u których po wyrównaniu zaburzeń metabolicznych utrzymują się nieprawidłowe wartości TC i LDL-cholesterolu, należy rozważyć badania genetyczne w kierunku hipercholesterolemii rodzinnej.

Słowa kluczowe: cukrzyca, kwasica ketonowa, hiperlipidemia, hipercholesterolemia, hipertrójglicerydemia.

K 4.3 mmol/l in capillary blood were found. Due to the strongly lipemic blood sample, biochemical and cell blood count tests were impossible to perform. Intravenous fluids and insulin were administered, enabling to achieve gradual normalization of blood glycemia, gasometry parameters and improvement of patient's general condition. Despite of intensive therapy, significant lipemia continued, precluding biochemical analysis in the hospital laboratory. On the fourth day of stay lipid profile was obtained with the results: triglycerides (TG) 1870 mg/dl, total cholesterol (TC) 904 mg/dl, VLDL 374 mg/dl. The levels of apolipoprotein A1 – 1.22 g/l and apolipoprotein B – 2.09 g/l were determined. A cold-flotation test was performed with a negative result, on this basis the chylomicron retention disease was excluded, with the suspicion of Fredrickson's type V hyperlipoproteinemia. A non-fat diet was introduced, the ultrasound of the pancreas and levels of pancreatic enzymes in blood and urine were monitored. For the purpose of further diagnosis and treatment, the girl was transferred to the Department of Paediatrics, Diabetology and Endocrinology in Gdansk, where the low-fat diet and insulin therapy were continued. Additional heparin treatment was incorporated, gradually decreasing TC level to 443 mg/dl and TG to 179 mg/dl on the day of discharge. Blood sample was obtained for genetic testing for familial hypercholesterolemia. The child was referred to outpatient care with recommendations for low-fat diet and intensive functional insulin therapy. Normalization of the lipid profile was found 2 months later.

Summary: Elevated plasma lipids are typical for ketoacidosis, but severe hyperlipidemia is rarely reported in children. Severe hypertriglyceridaemia is a risk factor of acute pancreatitis. In patients with ketoacidosis, especially with lipemic serum samples, lipid profile should be evaluated and patient should be monitored for acute pancreatitis. In children who have abnormal TC and LDL cholesterol levels after alignment of ketoacidosis, genetic tests for familial hypercholesterolemia should be considered.

Key words: diabetes, diabetic ketoacidosis, hyperlipidemia, hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia.

Wpływ kwasicy ketonowej przy rozpoznaniu na wyrównanie metaboliczne cukrzycy typu 1 po 5 latach choroby

The effect of initial DKA on metabolic control after 5 years of T1D duration

Aneta Rogala¹, Katarzyna Dzygała¹, Barbara Majewska², Aleksandra Hoffmann², Małgorzata Domaradzka², Agnieszka Szybowska¹

¹Klinika Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

²Koło Diabetologii Wieku Rozwojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

¹Department of Paediatrics, Medical University of Warsaw, Poland

²Student Scientific Association of Paediatric Diabetes, Medical University of Warsaw, Poland

Wstęp: Dane z piśmiennictwa sugerują negatywny wpływ kwasicy ketonowej (*diabetic ketoacidosis* – DKA) stwierdzanej przy rozpoznaniu na długoterminowe wyrównanie cukrzycy typu 1 (CT1). Kwasica ketonowa jest również uznawana za czynnik negatywnie wpływający na resztkową czynność wydzielniczą komórek β .

Cel pracy: Ocena wpływu kwasicy ketonowej przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 na parametry wyrównania metabolicznego po 5 latach choroby w grupie dzieci i młodzieży.

Materiał i metody: Badaniem objęto 181 dzieci (77 dziewczynek) w średnim wieku $7,7 \pm 3,4$ roku. Analizie poddano dane uzyskane po 5 latach od rozpoznania: poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), całkowite (TDD; j./kg m.c./dobe) i podstawowe (TBD; %TDD) zapotrzebowanie na insulinę, wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI; kg/m²,

Introduction: Few studies have evaluated the impact of diabetic ketoacidosis (DKA) at diabetes onset on long-term glycemic control in patients with type 1 diabetes (T1D), although negative impact of DKA was reported so far. Reduced residual beta cell function might be connected with DKA at the onset.

Aim of the study was to evaluate the impact of DKA at T1D diagnosis on the metabolic control in children and adolescents after 5 years of the treatment.

Material and methods: We enrolled 181 children (77 girls) with mean age 7.7 ± 3.4 years. Data collected after 5 years of DM1 duration such as: HbA_{1c} , total daily insulin dose (TDD; units/kg/d) and basal insulin (TBD; %TDD), body mass index (BMI; kg/m², Z-score) and fasting baseline C-peptide (nmol/l) concentration were analyzed. Patients

Z-score) oraz wyjściowe stężenie C-peptydu na czczo (nmol/l). Pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od obecności kwasicy ketonowej przy rozpoznaniu: grupa DKA i grupa nDKA (bez kwasicy).

Wyniki: Do grupy DKA włączono 89 dzieci (38 dziewczynek) w średnim wieku $7,6 \pm 3,5$ roku, do grupy nDKA – 92 pacjentów (39 dziewczynek) w średnim wieku $7,8 \pm 3,3$ roku. Grupy DKA i nDKA różniły się wyjściowym stężeniem C-peptydu (0,45 vs 0,59 nmol/l, $p = 0,0067$). Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami DKA i nDKA w zakresie HbA_{1c} (7,3% vs 7,3%, $p = 0,6631$), TDD (0,79 vs 0,84 j./kg m.c./dobę, $p = 0,7335$), TBD (34% vs 32%, $p = 0,2535$) czy BMI (15 vs 15 kg/m², $p = 0,3772$). Po 5 latach obserwacji 36% (32/89) pacjentów z grupy DKA i 29,3% (27/92) z grupy nDKA uzyskało wynik HbA_{1c} < 7% ($p = 0,1047$). W obu grupach większość pacjentów (85,4% DKA, 85,9% nDKA) leczonych było za pomocą pompy insulinowej (CPWI) od momentu rozpoznania.

Wnioski: Obecność kwasicy ketonowej w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 nie wpływa na wyrównanie metaboliczne choroby po 5 latach chorowania. Stosowanie nowoczesnych metody leczenia wpływa korzystnie na długoterminowe wyrównanie cukrzycy niezależnie od obecności kwasicy ketonowej przy rozpoznaniu choroby.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, kwasica ketonowa, wyrównanie cukrzycy.

were divided into two groups due to presence (DKA group, $n = 89$) or absence of the DKA (nDKA group, $n = 92$) at the onset.

Results: 89 children (38 girls) with mean age 7.6 ± 3.5 years were included into the DKA group and 92 patients (39 girls) with mean age 7.8 ± 3.3 years to the nDKA group. The DKA and nDKA groups differed in regard to the baseline C-peptid concentration (0.45 vs. 0.59 nmol/l, $p = 0.0067$). No significant differences between DKA and nDKA groups were seen according to HbA_{1c} (7.3% vs. 7.3%, $p = 0.6631$), TDD (0.79 vs. 0.84 u/kg/d, $p = 0.7335$), TBD (34% vs. 32%, $p = 0.2535$) or BMI (15 vs. 15 kg/m², $p = 0.3772$). After 5 years since diagnosis 36% (32/89) of DKA group and 29.3% (27/92) of nDKA group achieved HbA_{1c} below 7% ($p = 0.1047$). In both groups the majority of patients (DKA 85.4%, nDKA 85.9%) were treated with insulin pump since onset.

Conclusions: DKA at T1D diagnosis was not associated with worsening glycemc control in the study population after 5 years of T1D duration. The use of modern methods of treatment has a positive effect on the long-term equalization of diabetes regardless of presence ketoacidosis at diagnosis.

Key words: diabetes type 1, ketoacidosis, diabetes control.

Ocena występowania nadwagi i otyłości w grupie dzieci chorych na cukrzycę typu 1 leczonych za pomocą osobistej pompy insulinowej oraz ocena wyrównania metabolicznego w tej grupie

Prevalence of overweight and obesity among children with type 1 diabetes treated with a continuous subcutaneous insulin infusion and its clinical impact on diabetic control

Magdalena Dymińska¹, Anna Jankowska², Marta Kizia², Izabela Wrzolek², Paulina Wybul², Katarzyna Dżygało¹, Agnieszka Szypowska¹

¹Klinika Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

²Koło Diabetologii Wieku Rozwojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

¹Department of Pediatrics, Medical University of Warsaw, Poland

²Students' Scientific Association, Medical University of Warsaw, Poland

Wstęp: Szacuje się, że obecnie ok. 20–25% dzieci i nastolatków w Polsce cierpi na nadwagę i otyłość. Współwystępowanie cukrzycy typu 1 z otyłością lub nadwagą zwiększa ryzyko wystąpienia późnych przewlekłych powikłań cukrzycy.

Cel pracy: Ocena występowania nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 leczonych za pomocą osobistej pompy insulinowej oraz ocena wyrównania metabolicznego w tej grupie.

Materiał i metody: Do badania zostało włączonych 270 pacjentów (124 dziewczynek), średnia: wieku $13 \pm 5,7$ roku, czasu trwania choroby $5,7 \pm 3,3$ roku, poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) $7,2 \pm 1,3\%$. Wszyscy pacjenci byli leczeni za pomocą osobistej pompy insulinowej przez co najmniej 1 rok. Nadwaga została zdefiniowana jako wartość wskaźnika masy ciała (*body mass index* – BMI) ≥ 85 i < 95 centyla, otyłość jako BMI ≥ 95 centyla. W analizie porównywano poziom: HbA_{1c}, cholesterolu całkowitego, HDL, LDL, triglicerydów (TG), witaminy D₃ (VD), skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) ciśnienia tętniczego, a także całkowite dobowe zapotrzebowanie na insulinę (TDD) oraz zapotrzebowanie na podstawową dawkę insuliny. Pacjenci zostali przydzieleni do grup w zależności od masy ciała i BMI: szczupli (L), nadwaga (W), otyłość (O).

Wyniki: W analizowanej grupie 62 (22,9%) dzieci było z nadwagą i otyłością (dziewczynki 53,2%), z czego 39 (14,4%) dzieci miało nadwagę (dziewczynki 43,5%), a 23 (8,5%) było otyłych (dziewczynki 69,5%). Otyłość występowała statystycznie częściej wśród dziewczy-

Introduction: It is estimated that c.a. 20–25% of children and adolescents in Poland are overweight and obese. Coexistence of type 1 diabetes (T1D) and overweight or obesity increases the risk of late chronic complications of diabetes.

Aim of the study was to assess the prevalence of overweight and obesity in children and adolescents with T1D treated with insulin pump and their metabolic control.

Material and methods: There were enrolled 270 patients (124 girls) with mean age 13 ± 5.7 ys, diabetes duration 5.7 ± 3.3 years and HbA_{1c} $7.2 \pm 1.3\%$. All of them were on insulin pumps for more than 1y. Overweight was defined as a BMI $\geq 85^{\text{th}}$ pc and < 95th pc, obesity as a BMI $\geq 95^{\text{th}}$ pc. We analysed levels of HbA_{1c}, cholesterol, HDL, LDL, triglyceride (TG), vitamin D₃ (VD), systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure. Total daily insulin (TDD) and basal insulin dose were also analysed. The population was divided into groups depending on body weights and BMI: lean (L), overweight (W), obese (O).

Results: There were 62 (22.9%) overweight and obese children (girls 53.2%). We found 39 (14.4%) children with overweight (girls 43.5%) and 23 (8.5%) obese subjects (girls 69.5%). Obese occurs statistically more often in girls than boys (69.5% vs. 30.4%), $p = 0,04$. Group O compared with L had statistically: higher median HbA_{1c} 7.9 [7.4; 8.8]% vs. 6.8 [6.3; 7.5]%, $p < 0.0001$, lower median VD 20 [15; 25]ng/ml vs. 23 [18; 29] ng/ml, $p = 0.020$, higher median SBP 126 [120; 134] vs. 119 [110;127] mm Hg. Statistically higher median SBP

nek (69,5 vs 30,4%; $p = 0,04$). W grupie O w porównaniu z grupą L stwierdzono istotne statystycznie: wyższy poziom HbA_{1c} , mediana 7,9 [7,4; 8,8]% vs 6,8 [6,3; 7,5]%, $p < 0,0001$, niższe stężenie VD, mediana 20 [15; 25] ng/ml vs 23 [18; 29] ng/ml, $p = 0,020$, wyższe SBP mediana 126 [120; 134] vs 119 [110; 127] mm Hg. Statystycznie wyższe SPB wykazano w grupie w porównaniu z grupą L, mediana 126 [120; 130] mm Hg vs 118 [110; 126] mm Hg, $p = 0,0008$. Nie znaleziono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w poziomach: cholesterolu, LDL, HDL, TG, zapotrzebowania na TDD i podstawową dawkę insuliny.

Wnioski: Terapia za pomocą pompy insulinowej nie powoduje znaczącego wzrostu masy ciała u dzieci z cukrzycą typu 1. W analizowanej grupie nadwaga i otyłość występowały z podobną częstością jak w ogólnej polskiej populacji pediatrycznej. Dzieci z nadwagą i otyłością nie wymagają większej podaży insuliny na kilogram masy ciała, jednak trudniej jest im osiągnąć zalecane wyrównanie metaboliczne. Szczególnie wyrażone jest to w grupie dzieci z otyłością.

Podwyższone ciśnienie tętnicze występuje częściej u dzieci z otyłością i nadwagą. U dzieci otyłych występuje zmniejszone stężenie witaminy D_3 .

was seen in group W compared to L 126 [120; 130] mm Hg vs.118 [110; 126] mm Hg, $p = 0,0008$. There were no significant differences between groups in cholesterol, LDL, HDL, TG, total and basal insulin dose.

Conclusions: Insulin pump therapy did not cause a significant increase in body weight in children with T1D. In the analyzed group, overweight and obesity occurred with a similar frequency as in the general Polish pediatric population.

Insulin requirement in overweight and obese children was not increased, but it was more difficult for them to achieve the recommended metabolic control of diabetes. This was especially expressed in the obesity group.

Increased systolic blood pressure was more common in children with obesity and overweight. Obese children had a lower level of vitamin D_3 than lean children.

Zastosowanie systemu ciągłego monitorowania glikemii (*Continuous Glucose Monitoring System*) u dzieci z dobrze kontrolowaną cukrzycą typu 1

Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in well controlled children with type 1 diabetes

Emilia Kowalczyk¹, Katarzyna Dzygał¹, Barbara Jastrzębska², Justyna Pietrzyk², Marta Adamczyk², Agnieszka Szypowska¹

¹Klinika Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

²Koło Diabetologii Wieków Rozwojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

¹Department of Pediatrics, Medical University of Warsaw, Poland

²Students' Scientific Association, Medical University of Warsaw, Poland

Wstęp: W wielu dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano korzyści wynikające z wprowadzenia do powszechnego użytku systemu ciągłego monitorowania glikemii (*continuous glucose monitoring system* – CGMS) wśród pacjentów chorujących na cukrzycę typu 1. Zastosowanie CGMS jest związane ze zmniejszeniem wahań glikemii, redukcją czasu spędzonego w hipoglikemii, a także spadkiem wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) od 0,18% do nawet 0,5%. Zgodnie z zaleceniami *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) 2018 celem leczenia dzieci z cukrzycą typu 1 jest osiągnięcie wartości HbA_{1c} poniżej 7%.

Cel pracy: Oszacowanie wpływu CGMS na kontrolę metaboliczną cukrzycy typu 1 wśród dzieci i młodzieży z dotychczas dobrze kontrolowaną chorobą.

Materiał i metody: Przeprowadzono retrospektywną analizę danych medycznych 110 pacjentów (53 dziewczynki) hospitalizowanych w Klinice Pediatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego leczonych za pomocą osobistej pompy insulinowej, którzy w okresie od marca do grudnia 2019 r. zostali podłączeni do CGMS. Średni wiek pacjentów wynosił 10,41 \pm 3,58 roku, czas trwania cukrzycy co najmniej 150 dni (średnio 5,16 \pm 4,05 roku), średnia wartość HbA_{1c} 6,96 \pm 0,89%. Kontrolowano następujące parametry: HbA_{1c} , wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI), bazalną i całkowitą dawkę insuliny (*total daily dose* – TDD) przed podłączeniem i co najmniej 150 dni po podłączeniu do CGMS.

Wyniki: Po średnio 287 \pm 82,48 dnia obserwacji nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy dotyczącej wartości HbA_{1c} . Średnia wartość HbA_{1c} pod koniec okresu obserwacji wynosiła 7,022 \pm 0,98% ($p = 0,1140$). Zaobserwowano istotnie wyższe zapotrzebowanie na insulinę (TDD) w porównaniu z okresem przed zastosowaniem CGM (0,73 \pm 0,28 j./kg m.c. vs 0,77 \pm 0,24 j./kg m.c., $p = 0,0207$). Ponadto odnotowano istotne zwiększenie bazalnej dawki insuliny (0,24 \pm 0,11 jedn./kg

Introduction: Numerous studies have demonstrated clinical benefits in multiple patient populations of using CGMS. These systems are thought to be associated with a reduction in time spent in hypoglycemia, glycemic variability as well as the hemoglobin A1c (HbA_{1c}) level from 0,18 to even 0,5%. According to *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) 2018 a target HbA_{1c} is less than 7.0%.

Aim of the study was to assess the effectiveness of CGM on metabolic control in children with type 1 diabetes with well controlled disease prior to the study.

Material and methods: Medical records of 110 children (53 girls) with mean age of 10.41 \pm 3.58 years, diabetes duration for at least 150 days (mean 5.16 \pm 4.05 years) mean HbA_{1c} 6.96 \pm 0.89% treated with sensor-augmented insulin pump between March and December 2019 were retrospectively analyzed. Following parameters were collected: HbA_{1c} , BMI, basal and total daily insulin dose (TDD) before and at least 150 days after CGM implementation. Patients with a follow-up duration shorter than 150 days were excluded.

Results: After the median 287 \pm 82,48 days follow-up of using CGMS we did not find statistically significant differences concerning HbA_{1c} at the end of follow-up. The mean HbA_{1c} level was 7.022 \pm 0.98% ($p = 0,1140$). We observed significant higher TDD at the end of observation comparing to baseline (0.73 \pm 0.28 units/kg vs. 0.77 \pm 0.24 units/kg; $p = 0,0207$). Similar results was seen accordingly to basal insulin requirement per kg (0.24 \pm 0.11 units/kg vs. 0.28 \pm 0.12 units/kg; $p < 0,0001$) and in proportion to TDD (33.25 \pm 11.29% vs. 36.73 \pm 12.91%, $p = 0,0089$). Also we found significant BMI raise (18.34 \pm 3.37 vs. 19.05 \pm 3.48, $p < 0,0001$).

Conclusions: The use of CGMS in children and adolescents with good T1D control resulted in long-term good diabetes control despite the increase in BMI and insulin requirement. It is necessary to give at-

vs $0,28 \pm 0,12$ j./kg m.c., $p < 0,0001$) oraz stosunku dawki bazalnej do TDD ($33,25 \pm 11,29\%$ vs $36,73 \pm 12,91\%$; $p = 0,0089$). Wykazano także istotny wzrost BMI ($18,34 \pm 3,37$ vs $19,05 \pm 3,48$; $p < 0,0001$) pod koniec okresu obserwacji.

Wnioski: Zastosowanie CGMS u dzieci i młodzieży z dobrze kontrolowaną cukrzycą typu 1 skutkuje długotrwałą dobrą kontrolą choroby, pomimo wzrostu BMI oraz zwiększonego zapotrzebowania na insulinę. W codziennej praktyce klinicznej należy zwracać pacjentom szczególną uwagę na sposób odżywiania oraz styl życia, tak aby uniknąć nadmiernego przyrostu masy ciała.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, system ciągłego monitorowania glikemii, wyrównanie metaboliczne, nowe technologie.

tention to the nutrition of children and adolescents with type 1 diabetes to avoid excessive weight gain.

Key words: diabetes type 1, continuous glucose monitoring system, insulin pump therapy, sensor-augmented therapy.

Korzyści i niedogodności systemu monitorowania glikemii FreeStyle Libre w codziennym życiu dzieci z cukrzycą typu 1

Merits and faults of FreeStyle Libre flash glucose monitoring system real-life use in children with type 1 diabetes

Karolina Stos¹, Agnieszka Szadkowska², Beata Mianowska²

¹Klinika Pediatrii, Diabetologii, Endokrynologii i Nefrologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

²Klinika Pediatrii, Diabetologii, Endokrynologii i Nefrologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi (Studenckie Koło Naukowe), Polska

¹Department of Pediatrics, Diabetology, Endocrinology and Nephrology, Medical University of Lodz, Poland

²Department of Pediatrics, Diabetology, Endocrinology and Nephrology, Medical University of Lodz, Poland (Students' Research Circle)

Wstęp: FreeStyle Libre (FSL) (Abbott Diabetes Care Ltd., Oxon, UK) to system ciągłego monitorowania glikemii metodą tzw. przerywanego podglądu (*intermittently viewed continuous glucose monitoring* – iCGM), mierzący stężenie glukozy w płynie śródtkankowym bez potrzeby nakłuwania palców, przeznaczony do wspierania samokontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą od 4. roku życia.

Cel pracy: Ocena wpływu korzystania z FSL na czynności związane z samokontrolą cukrzycy u dzieci z cukrzycą typu 1.

Materiał i metody: Do badania kwalifikowano pacjentów poradni diabetologicznej chorych na cukrzycę typu 1 w wieku 4–18 lat, którzy użyli co najmniej 3 sensorów FSL w okresie 3 miesięcy w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Badanie obejmowało część ankietową oraz analizę danych klinicznych (z dokumentacji medycznej). Pytania ankietowe podzielono na kategorie: FSL i decyzje związane z zarządzaniem cukrzycą, korzyści i niedogodności FSL, FSL a jakość życia użytkowników. Odpowiadając na pytanie dotyczące dziennej liczby pomiarów glikemii z krwi (*blood glucose measurements* – BGM) uczestnicy wybierali jedną z odpowiedzi: ≥ 10 , 7–9; 5–6; 3–4, 1–2, < 1 . Odpowiedzi dotyczące liczby BGM, przed i podczas używania FSL porównano testem Wilcoxa dla prób zależnych.

Wyniki: Przebadano 34 osoby (17 dziewcząt), w wieku 4,0–15,0 lat [mediana (Me) 9,2 roku], chorujących na cukrzycę typu 1 0,3–11,4 roku (Me 3,4 roku), którzy używali FSL 0,3–1,9 roku (Me 1,1 roku). Średnia dzienna liczba BGM podczas używania FSL była niższa niż przed korzystaniem z FSL ($p < 0,0001$): przed używaniem FSL 32/34 (94%) pacjentów wykonywało ≥ 7 BGM i nikt nie wykonywał ≤ 2 BGM; podczas używania FSL 10/34 (29%) pacjentów wykonywało ≥ 7 BGM i 14/34 (41%) pacjentów wykonywało ≤ 2 BGM. FSL był szczególnie przydatny podczas snu (dla 97,0%) i aktywności fizycznej (82%), w zapobieganiu hipoglikemii (79%) i do kontroli glikemii poza domem (94%). Komfort pomiaru wzrósł u 32 (94%) pacjentów. Dla 32/34 (94%) badanych urządzenie jest drogie, ale dla 18/34 (52,9%) jest warte swojej ceny. Większość opiekunów zadeklarowała, że ich jakość życia (91%) i jakość życia dzieci (85%) poprawiła się dzięki FSL i 31/34 (91%) badanych poleciłoby FSL innym osobom. Zmiany skórne wystąpiły u 10 użytkowników (29%).

Introduction: FreeStyle Libre (FSL) (Abbott Diabetes Care Ltd., Oxon, UK) is an intermittently viewed continuous glucose monitoring (iCGM) system, composed of a sensor and a reader, measuring glucose levels in the interstitial fluid without the need of finger pricking. It is intended to support self-monitoring of blood glucose in diabetes patients aged 4 years and older.

Aim of the study was to investigate how FSL affects daily diabetes management-related activities of children with type 1 diabetes (T1D) and their caregivers.

Material and methods: Children with T1D aged 4–18 years who have used 3 or more FSL sensors over any 3 months' period during the last 12 months were included. The study was composed of a questionnaire survey (filled in by caregiver) and a clinical data analysis (from medical documentation). Questions were grouped into categories: FSL and decisions related to diabetes management, advantages and disadvantages of FSL, FSL and users' quality of life. Answers regarding number of daily blood glucose measurements (BGM) were grouped into categories: ≥ 10 , 7–9; 5–6; 3–4, 1–2, < 1 BGM per day. Wilcoxon test for paired samples was used to compare the number of BGM before and during FSL use.

Results: Thirty four patients were surveyed (17 girls), aged 4,0–15,0 years (median [Me] 9.2 year), with diabetes duration 0.3–11.4 years (Me 3.4 year) and duration of FGM use 0.3–1.9 years (Me 1.1 year). Number of BGM per day during FSL use was lower than before FSL use ($p < 0.0001$): before FSL use 32/34 (94%) of patients performed ≥ 7 BGM and none performed ≤ 2 BGM; during FSL use 10/34 (29%) of patients performed ≥ 7 BGM and 14/34 (41%) performed ≤ 2 BGM. FSL was mostly useful: during sleep – for 33/34 (97.0%) of respondents, during physical activity – 28/34 (82.3%), to prevent hypo/hyperglycemia – 27/34 (79.4%) and outside the home – 32/34 (94.1%). Comfort of measurements increased for 32/34 (94%) of patients. FSL was expensive for 32/34 (94%) of users, but for 18/34 (52.9%) it was worth its price. The majority of participants declared that their (91%) and their children's (85%) quality of life improved while using FSL and 31/34 (91%) of respondents would recommend FSL use to others. Skin lesions after sensor attachment occurred in 10 patients (29%).

Wnioski: Pomiarzy za pomocą FSL są najbardziej przydatne w nocy i poza domem. Stosowanie FSL poprawiło jakość życia dzieci i ich rodziców. Stosowanie FSL znacząco zmniejszyło dobową liczbę pomiarów stężenia glukozy we krwi, co wymaga uwagi personelu medycznego, ponieważ w dotychczasowej wersji FSL nie jest urządzeniem, które w pełni zastępuje BGM. Mimo wysokiej ceny większość użytkowników uważa, że FSL jest wart swojej ceny. Sensory FSL mogą powodować zmiany skórne i problem ten wymaga dalszych badań.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, FreeStyle Libre, ciągle monitorowanie glikemii (CGM), jakość życia, zmiany skórne.

Conclusions: FSL glucose measurements were most useful during night and outside the home. FSL use improved children's and their caregivers' quality of life. FSL use significantly diminished the number of BGM per day and, as FSL in its current available version does not fully replace BGM, this observation should draw medical staff attention. Even though users find it expensive most of them declare that FSL is worth its price. FSL can cause skin lesions and this problem warrants further research.

Key words: type 1 diabetes, FreeStyle Libre, FSL, continuous glucose monitoring, CGM, flash glucose monitoring, FGM, quality of life, QoL, skin lesions.

Cukrzyca typu 1 współistniejąca z rodzinną hipercholesterolemią – opis przypadku Type 1 diabetes coexisting with familial hypercholesterolaemia – case report

Marta Sumińska¹, Dominika Wegner¹, Barbara Bogdańska-Kaczmarek¹, Matylda Hennig², Bogda Skowrońska¹

¹Klinika Diabetologii i Otyłości Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

²Klinika Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku, Polska

¹Department of Diabetology and Developmental Obesity, Poznan University of Medical Sciences, Poland

²Department of Paediatrics, Diabetology and Endocrinology, University Clinical Center in Gdansk, Poland

Wstęp: Cukrzyca typu 1 jest najczęstszą, nieodwracalną chorobą wieku rozwojowego. Hipercholesterolemia rodzinna (*familial hypercholesterolaemia* – FH) jest najczęstszą chorobą monogenową, a jej postać heterozygotyczna występuje z częstością od 1:300 do 1:500 urodzeń. Współistnienie obu wymienionych chorób, czyli stanów hiperglikemii i nieprawidłowego stężenia lipidów, znacząco zwiększa ryzyko rozwoju miażdżycy i wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów. Autorzy prezentują przypadek dziecka z nowym rozpoznaniem cukrzycy typu 1, u którego równolegle stwierdzono hipercholesterolemię.

Opis przypadku: Niespełna 11-letni chłopiec, do tej pory nie chorujący przewlekłe, został przyjęty do Kliniki Diabetologii i Otyłości Wieku Rozwojowego w Poznaniu z powodu świeżego zachorowania na cukrzycę typu 1. W wywiadzie od ok. 4 tygodni wzmożone pragnienie, poliuria, spadek masy ciała ok. 2 kg. Zebrany przy przyjęciu wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy i zaburzeń lipidowych ujemny. Pacjent w stanie ogólnym dobrym, gazometrycznie wyrównany, HbA_{1c} 10,3%. W 5. dobie hospitalizacji wykonano badanie lipidogramu na czczo, stwierdzając: cholesterol całkowity 281 mg/dl, cholesterol LDL 221 mg/dl, cholesterol HDL 42 mg/dl, triglicerydy 92 mg/dl. Lipidogram zweryfikowano po 3 tygodniach – wyniki bez poprawy (cholesterol całkowity 294 mg/dl, LDL 228 mg/dl). Dodatkowo u ojca chłopca wykonano pierwszą w życiu ocenę profilu lipidowego stwierdzając również wartości znacznie powyżej normy. Wysłano podejrzenie rodzinnej hipercholesterolemii, skierowano pacjenta wraz z tatą do Krajowego Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej w Gdańsku. Badania genetyczne potwierdziły mutację w genie apolipoproteiny B u obu pacjentów. Początkowo chłopcu włączono terapię opartą o dietę nisko tłuszczową uzyskując spadek stężenia cholesterolu całkowitego (220 mg/dl) i cholesterolu LDL (154 mg/dl), obecnie do leczenia włączono preparat statyn. Wyrównanie metaboliczne cukrzycy jest dobre (HbA_{1c} 6,2%).

Podsumowanie: Wczesna identyfikacja osób z FH już w okresie dzieciństwa i wprowadzenie efektywnej modyfikacji stylu życia oraz ewentualnej farmakoterapii może istotnie zmniejszyć ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w przyszłości. Badania przesiewowe zgodne ze stanowiskiem polskiego Forum Ekspertów Lipidowych są szczególnie istotne w grupach ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, w tym u wszystkich dzieci z cukrzycą typu 1.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, rodzinna hipercholesterolemia, powikłania, incydenty sercowo-naczyniowe.

Introduction: Type 1 diabetes is the most common, irreversible disease in children and adolescents. Familial hypercholesterolaemia (FH) is the most common monogenic disease. Its heterozygous form appeared with a frequency of 1: 300 to 1: 500 births. The combination of the two factors mentioned above, i.e. hyperglycaemia and abnormal lipid levels, significantly increases the risk of atherosclerosis and cardiovascular events in patients. The authors present case of a boy with a new diagnosis of type 1 diabetes, in whom hypercholesterolaemia was found in parallel.

Case report: Less than 11-year-old boy, who has not had any chronic disease, was admitted to the Department of Paediatric Diabetes and Obesity in Poznań due to a recent onset of type 1 diabetes. For about last 4 weeks boy reported increased thirst, polyuria, weight loss about 2 kg. Family history for diabetes and lipid disorders was negative. Patient was in good general condition, gaseously balanced, HbA_{1c} 10.3%. On the 5th day of hospitalization a fasting lipid profile was performed: total cholesterol 281 mg/dl, LDL cholesterol 221 mg/dl, HDL cholesterol 42 mg/dl, triglycerides 92 mg/dl. The lipid profile was verified after 3 weeks – results without improvement (total cholesterol 294 mg/dl, LDL 228 mg/dl). In addition, the boy's father made the first laboratory test of the lipid profile in his life, also finding values significantly above the norm. Suspicion of familial hypercholesterolemia was made and the patient and his father were directed to the National Center for Family Hypercholesterolaemia in Gdańsk. Genetic test confirmed the mutation in the apolipoprotein B gene in both patients. Initially the boy was on a low-fat diet achieving a decrease in total cholesterol (220 mg/dl) and LDL cholesterol (154 mg/dl). Currently the statin was included to the treatment. The metabolic control of diabetes is good (HbA_{1c} 6.2%).

Summary: Early identification of people with FH during childhood, the introduction of effective lifestyle modification and possible pharmacotherapy may significantly reduce the risk of cardiovascular complications in the future. Screening tests in line with the position paper of the Polish Lipid Experts Forum are particularly important in the risk groups of cardiovascular diseases, including all children with type 1 diabetes.

Key words: type 1 diabetes, familial hypercholesterolaemia, late complications, cardiovascular events.

Choroba Duhringa u pacjentki z przewlekle źle wyrównaną cukrzycą typu 1, celiakią i niedoczynnością tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto

Duhring's disease in patient with poorly controlled type 1 diabetes mellitus, celiac disease and hypothyroidism related to Hashimoto disease

Anna Świercz¹, Marta Baszyńska-Wilk¹, Jolanta Świdwerska¹, Marta Wysocka-Mincewicz¹, Małgorzata Wajda-Cuszlag¹, Mieczysław Szalecki^{1,2}

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut – Pomnik „Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Polska

²Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

¹Department of Endocrinology and Diabetology, Institute – Memorial “Children's Health Center” in Warsaw, Poland

²Faculty of Medicine and Health Sciences, Jan Kochanowski University in Kielce, Poland

Wstęp: Cukrzyca typu 1 i celiakia oraz opryszczkowe zapalenie skóry – choroba Duhringa (ChD) należą do grupy chorób o podłożu autoimmunologicznym. Zachorowalność na celiakię u chorych na cukrzycę typu 1 jest znacznie wyższa niż w populacji ogólnej i wynosi 3–12%. Współwystępowanie obu schorzeń wzrasta z wiekiem i czasem trwania cukrzycy, predysponuje do niego: młodszy wiek w chwili zachorowania na cukrzycę typu 1, płeć żeńska, pierwsze 4–5 lat od zachorowania. Choroba Duhringa jest rzadkim schorzeniem należącym do grupy dermatoz pęcherzowych, a główną rolę w jej etiopatogenezie odgrywają zaburzenia immunologiczne związane z nadwrażliwością na gluten. W obrazie klinicznym dominują zmiany skórne o dużym polimorfizmie (grudki, rumień, pęcherze) co utrudnia postawienie właściwej diagnozy. Leczenie polega na restrykcyjnym przestrzeganiu diety bezglutenowej, zmiany skórne ustępują po zastosowaniu sulfonów.

Opis przypadku: Dwunastoletnia dziewczynka z cukrzycą typu 1 rozpoznaną w 3. roku życia, chorobą Hashimoto i celiakią, na intensywnej insulinoterapii podskórnej za pomocą penów, została przyjęta do Kliniki w celu poprawy wyrównania metabolicznego. Dziewczynka przewlekle źle wyrównana, niestosująca zaleceń i diety bezglutenowej. W domu u dziecka obserwuje się dużą zmienność glikemii. Pacjentka z powodu niedoczynności tarczycy leczona lewotyroxyną w dawce 75 µg/dobę. Według rodziców na skórze dziecka od 2 miesięcy występują swędzące wykwity. Lekarz POZ rozpoznał atopowe zapalenie skóry i zalecił stosowanie emolientów, następnie dołączył maść przeciwgrzybiczą. Nie obserwowano poprawy.

Przy przyjęciu na oddział w badaniu przedmiotowym zwracając uwagę zmiany skórne – pęcherze, grudki na rumieniowym podłożu zlokalizowane na twarzy, łokciach, pośladkach, okolicy łędźwiowej i podudziach, próchnica zębów, przerosty w miejscach podawania insuliny, poza tym bez innych istotnych nieprawidłowości. W wykonanych badaniach laboratoryjnych HbA_{1c}: 10,7%, wysokie miana przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej w klasie IgA – > 100 U/ml i deamidowanym peptydom gliadyny w klasie IgG – 41 U/ml. Pacjentka była konsultowana dermatologicznie – ustalono rozpoznanie ChD. Duża zmienność glikemii u dziecka była wynikiem zarówno niewłaściwego dostosowywania dawek insuliny do aktualnego zapotrzebowania, jak i nieprzestrzeganiem diety bezglutenowej. Pacjentka wraz z rodzicami przeszła reedukację dotyczącą insulinoterapii i diety bezglutenowej.

Wnioski: Wielopostaciowość zmian w ChD znacznie utrudnia szybkie postawienie właściwej diagnozy i opóźnia rozpoczęcie leczenia, polegającego na restrykcyjnej diecie bezglutenowej.

U pacjenta z cukrzycą typu 1 i celiakią przy wystąpieniu zmian skórnych zawsze należy brać pod uwagę ChD jako jedno z najbardziej prawdopodobnych rozpoznań.

Słowa kluczowe: choroba Duhringa, celiakia, cukrzyca typu 1, dieta bezglutenowa.

Introduction: Type 1 diabetes mellitus (TDM1), celiac disease and dermatitis herpetiformis – Duhring's disease (DD) are a group of autoimmune diseases. The incidence of celiac disease in patients with type 1 diabetes is significantly higher than in the general population and is 3–12%. The co-occurrence of both diseases increases with age and duration of TDM1, predisposes to it: the younger age at the time of onset of TDM1, Female sex, the first 4–5 years since the onset of illness. Duhring's disease is a rare condition belonging to the group of Bullous dermatoses, and main role in etiopathogenesis play immunological disturbance associated with hypersensitivity to gluten. In clinical presentation there are skin lesions of considerable polymorphism, that makes it difficult to establish a proper diagnosis. Treatment consists of restrictive gluten-free diet, skin lesions disappear after use of the sulfones.

Case report: 12-year-old girl with TDM1 diagnosed in 3 year of life, Hashimoto and celiac disease, on subcutaneous intensive insulin therapy, was admitted to our dept. to improve metabolic control. A girl with chronic poor control, not applying a recommendation and a gluten-free diet. High glycaemic variability is observed in the child's home. The patient due to hypothyroidism treated with levothyroxine at a dose of 75 µg/day. According to parents itching skin lesions appeared for two months. Family doctor diagnosed atopic dermatitis and recommended the use of emollients, then joined the antifungal ointment. No improvement was observed.

At admission patient revealed skin lesions – blisters, papules on the face, elbows, buttocks, lumbar area and underarm, tooth decay, hypertrophy at the sites of insulin administration, without any other relevant irregularities. In the laboratory studies, HbA_{1c}: 10.7%, high titre of antibody against tissue Transglutaminase in IgA – > 100 u/ml and Deamidated gliadin peptide in IgG – 41 u/ml class. The patient was dermatologically examined - the diagnosis of DD. High glycaemic variability in the child was the result of both improper adjustment of insulin doses to the current demand, but also non-observance of gluten-free diets. The patient and his parents underwent a reeducation regarding insulin therapy and a gluten-free diet.

Conclusions: The polymorphism of the changes in DD makes it very difficult to establish the diagnosis and delay the initiation of treatment, consisting of a restrictive gluten-free diet. In a patient with type 1 diabetes mellitus and celiac disease, Duhring's disease should always be considered as one of the most likely diagnosis when skin changes appear.

Key words: Duhring's disease, celiac disease, type 1 diabetes mellitus, gluten-free diet.

Przydatności wskaźnika insulinooporności HOMA-IR w ocenie ryzyka powikłań metabolicznych u dzieci z nadmierną masą ciała

The usefulness of the HOMA-IR insulin resistance index in the risk assessment of metabolic complications in children with excessive body weight

Katarzyna Marcinkiewicz, Elżbieta Petriczko, Agnieszka Biczysko-Mokosa, Anita Horodnicka-Józwa, Justyna Szmít-Domagalska, Mieczysław Walczak

Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Polska

Department of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology, Metabolic Diseases and Developmental Cardiology of the Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

W ostatnich latach obserwuje się znaczący wzrost częstości występowania otyłości w populacji dziecięcej. Wiąże się to ze zwiększonym ryzykiem rozwoju powikłań metabolicznych i niesie ze sobą potrzebę znalezienia prostych, łatwo dostępnych metod służących do ich wczesnego wykrywania.

Cel pracy: Analiza przydatności wskaźnika insulinooporności HOMA-IR w ocenie ryzyka powikłań metabolicznych u dzieci z otyłością.

Materiał i metody: Retrospektywnie przeanalizowano dokumentację 228 dzieci w wieku 2–18 lat z nadmierną masą ciała kierowanych do Kliniki w celu oceny powikłań związanych z otyłością. Dokonano pomiarów masy ciała, wzrostu, obliczono wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI), oceniono stopień pokwitania. Na podstawie wyniku doustnego testu obciążenia glukozą (*oral glucose tolerance test* – OGTT) podzielono badanych na grupy: bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, z nieprawidłową glikemią na czczo (*impaired fasting glucose* – IFG), nieprawidłową tolerancją glukozy (*impaired glucose tolerance* – IGT) i cukrzycą typu 2. Oceniono parametry gospodarki lipidowej oraz funkcji komórki wątrobowe, obliczono HOMA-IR. W zależności od stopnia pokwitania za prawidłowe wartości HOMA-IR uznano dla stopnia I i V wartość $< 2,5$, natomiast dla stopnia II, III i IV $< 3,5$.

Wyniki: Średnia wieku badanej grupy wynosiła 10,4 –3,6 roku, średnie BMI Z-score 4,01 –2,04. U 191 (83,77%) badanych nie stwierdzono zaburzeń gospodarki węglowodanowej, u 7 (3,07%) badanych rozpoznano IFG, u 25 (10,97%) IGT i u 5 (2,19%) cukrzycę typu 2. Średnia wartość HOMA-IR wynosiła 3,36 –3,01 i wykazała istotne różnice pomiędzy grupami ($p = 0,000$; $R = 0,52$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic HOMA-IR w zależności od płci, wykazano natomiast różnice w zależności od stopnia pokwitania ($p = 0,0020$; $R = 0,23$) i wieku ($p = 0,0000$; $R = 0,3$). W grupie dzieci bez zaburzeń tolerancji glukozy 57,69% ma prawidłowe wartości HOMA-IR. W grupie IFG 85,71% ma nieprawidłowe wartości HOMA-IR, w grupie IGT 68%, natomiast w grupie cukrzycy typu 2 100% dzieci. Ryzyko wystąpienia nieprawidłowej HOMA-IR w grupie dzieci z IGT jest 2,89 ($p = 0,019$) razy większe w porównaniu z grupą dzieci otyłych bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej i 6,79 razy większe u dzieci z cukrzycą typu 2 ($p = 0,010$). HOMA-IR wykazuje korelację z wiekiem ($p = 0,0000$; $r = 0,29$), BMI Z-score (0,0489; $r = 0,13$), glukozą ($p = 0,0006$; $r = 0,23$) i insuliną w 120. minucie OGTT ($p = 0,0000$; $r = 0,38$), stężeniem trójglicerydów ($p = 0,0044$; $r = 0,19$) oraz ALT ($p = 0,0084$; $r = 0,19$).

Wnioski: Wskaźnik insulinooporności HOMA-IR może być przydatny w codziennej praktyce lekarskiej w ocenie ryzyka wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej u osób z nadmierną masą ciała. Konieczne jest jednak ustalenie norm w zależności od fazy dojrzewania płciowego związanego z fizjologicznym wzrostem insulinooporności.

Słowa kluczowe: otyłość, HOMA-IR, insulinooporność.

Introduction: In recent years, there has been a significant increase in the incidence of obesity in the pediatric population. It is associated with an increased risk of metabolic complications and carries the need to find simple, easily available methods for their early detection.

Aim of the study: To analyze the usefulness of homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) in the risk determination of metabolic complications in children with obesity.

Material and methods: A retrospective analysis of the documentation of 228 children aged 2–18 years with excessive body mass admitted to the Clinic to assess complications related to obesity. Body mass, height, body mass index (BMI) was calculated, and the degree of puberty was assessed. Based on the result of the oral glucose tolerance test (OGTT), the subjects were divided into groups: without carbohydrate metabolism disorders, with impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and diabetes type 2 (DM2). The parameters of lipid metabolism and hepatic cell function were assessed, HOMA-IR was calculated. Depending on the degree of puberty, the correct values of HOMA-IR were found for grades I and V for < 2.5 and for grades II, III and IV < 3.5 .

Results: The mean age of the studied group was 10.4 –3.6 years, the mean BMI Z-score 4.01 –2.04. In 191 (83.77%) subjects no disturbances in carbohydrate metabolism were found, in 7 (3.07%) subjects IFG was diagnosed, in 25 (10.97%) IGT and in 5 (2.19%) DM2. The mean HOMA-IR value was 3.36 –3.01 and showed significant differences between the groups ($p = 0.000$, $R = 0.52$). There were no statistically significant differences in HOMA-IR depending on sex, but there were differences in the degree of puberty ($p = 0.0020$, $R = 0.23$) and age ($p = 0.0000$, $R = 0.3$). In the group of children without normal glucose tolerance 57.69% have correct HOMA-IR values. In the IFG group, 85.71% have abnormal HOMA-IR values, 68% in the IGT group, and 100% in the DM2 group. The risk of abnormal HOMA-IR in children with IGT is 2.89 ($p = 0.019$) times higher than in the group of obese children without carbohydrate metabolism disorders and 6.79 times higher in children with DM2 ($p = 0.010$). HOMA-IR shows a correlation with age ($p = 0.0000$; $r = 0.29$), BMI Z-score (0.0489; $r = 0.13$), glucose ($p = 0.0006$; $r = 0.23$) and insulin in 120 minute OGTT ($p = 0.0000$; $r = 0.38$), triglyceride concentration ($p = 0.0044$; $r = 0.19$) and ALT ($p = 0.0084$; $r = 0.19$).

Conclusions: The HOMA-IR insulin resistance index may be useful in everyday medical practice in assessing the risk of carbohydrate metabolism disorders in people with excessive body mass. However, it is necessary to set standards depending on the phase of puberty associated with the physiological increase in insulin resistance.

Key words: obesity, HOMA-IR, insulin resistance.

Współistnienie cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy i celiakii u 9-letniej pacjentki – opis przypadku

Celiac disease, autoimmune thyroid disease and type 1 diabetes coexistence in 9-year old female patient – a case report

Agnieszka Mroczkowska-Juchkiewicz¹, Beata Mełges¹, Agnieszka Pawłowska-Kamieniak¹, Paulina Krawiec¹, Katarzyna Kominek¹, Elżbieta Pac-Kożuchowska¹, Joanna Mroczek-Wacińska²

¹Klinika Pediatrii i Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

²Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

¹Department of Paediatrics and Gastroenterology, Medical University of Lublin, Poland

²Department of Endocrinology and Diabetology, Medical University of Lublin, Poland

Wstęp: Celiakia to choroba trzewna (enteropatia glutnozależna) o podłożu autoimmunizacyjnym, polegająca na trwałej nietolerancji glutenu. Badania epidemiologiczne wykazują, że częstość występowania choroby trzewnej w ogólnej populacji wynosi 0,5–1%. Do grup o wysokim ryzyku rozwoju celiakii zalicza się osoby chore na cukrzycę typu 1, ze schorzeniami tarczycy, z zespołem Downa, Turnera i Williama oraz krewnych pierwszego stopnia osoby chorej. Wśród nich prawdopodobieństwo zachorowania jest ok. 5-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Szacuje się, że u osób chorych na cukrzycę typu 1 celiakia rozwija się u 1,0–10,4%, w zależności od wieku badanej populacji oraz od zastosowanych metod diagnostycznych. Celiakia jest związana z występowaniem antygenów zgodności tkankowej HLA-DQ2 i/lub HLA-DQ8. Antygen HLA-DQ2 spotykany jest u ok. 90–95% pacjentów z chorobą trzewną, natomiast HLA-DQ8 u 5–10% chorych. Większość osób chorych na cukrzycę typu 1 i celiakię jest nosicielem antygeny HLA-DQ2. Wśród osób mających dwa allele kodujące ten sam antygen (homozygoty) prawdopodobieństwo zachorowania na celiakię wynosi 33%.

Opis przypadku: Pacjentka w wieku 9 lat i 9 miesięcy, hospitalizowana w Klinice Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej USD w lutym 2019 r. z rozpoznaniem cukrzycy typu 1. Hospitalizacja poprzedzona objawami typowymi dla cukrzycy (polydypsja, poliuria, spadek masy ciała) trwającymi tydzień. W wywiadzie przeszłym bez objawów ze strony przewodu pokarmowego. W 1. dobie pozostawała na dożylnych wlewach insuliny i otrzymywała płyny dożylnie.

Szybko wyrównała się metabolicznie. Od 2. doby włączono insulinę podskórną podawaną metodą intensywnej insulinoterapii. W trakcie hospitalizacji rodzice i dziewczynka uczestniczyli w szkoleniach. Podczas pobytu pacjentka uzyskała częściową remisję.

Na podstawie badań dodatkowych poza cukrzycą rozpoznano autoimmunologiczną niedoczynność tarczycy i do leczenia włączono Euthyrox. W trakcie kontrolnej hospitalizacji, po miesiącu, wykonano skrining serologiczny w kierunku celiakii – obecne tTgIgA w mianie 37,4 AU/ml. W trakcie planowej hospitalizacji w Klinice Pediatrii i Gastroenterologii USD wykonano gastroscopię, podczas której pobrano wycinki z części pozaopuszkowej i opuszki dwunastnicy do oceny histopatologicznej. W badaniu histopatologicznym w części pozaopuszkowej obraz w skali Marsha 3A, w opuszcze dwunastnicy 3C. Na podstawie dodatniego skriningu serologicznego oraz obrazu endoskopowego rozpoznano chorobę trzewną, zlecono bezwzględnie dietę bezglutenową oraz zalecono kontrolę w Poradni Gastrologicznej.

Podsumowanie: Od kilkudziesięciu lat znany jest związek cukrzycy z chorobą trzewną. Obie choroby mają charakter autoimmunizacyjny i wspólny w etiopatogenezie czynnik genetyczny. W związku z tym istnieje konieczność stałego wykonywania badań przesiewowych w kierunku celiakii w grupach ryzyka i w każdym wieku, w tym u osób z cukrzycą typu 1. Należy pamiętać, że udowodniony czas przeżycia z niezdiagnozowaną i nieleczoną celiakią jest o blisko jedną czwartą krótszy.

Introduction: Celiac disease is a gluten dependent autoimmune disease based on permanent gluten intolerance. Epidemiologic research show that the incidence of celiac disease is 0,5–1%. Individuals with a higher risk of developing celiac disease include patients with: type 1 diabetes, thyroid disorders, Down syndrome, Turner's syndrome, William's syndrome and first-degree relatives of a person with celiac disease. These groups have a 5% higher probability to suffer from celiac disease than general population. It is estimated that celiac disease occurs in 1,0–10,4% type 1 diabetes patients, depending on age group and diagnostic methods applied. Celiac disease is connected with HLA-DQ2 and/or HLA-DQ8 major histocompatibility complex (MHC). HLA-DQ2 occurs among 90–95% of celiac disease patients, whereas HLA-DQ8 among 5-10% of them. The majority of type 1 diabetes patients carry HLA-DQ2 haplotype. The risk of developing celiac disease among those individuals who have the same alleles (homozygous) is 33%.

Case report: A 9 years and 9 month old girl was admitted to Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology, Children University Hospital, Lublin in February 2019. Symptoms typical to type 1 diabetes such as polydipsia, polyuria, weight loss were noticed 1 week prior to admission. Past medical history revealed no gastrointestinal symptoms prior to first hospitalization. The patient received continuous IV infusion of short acting insulin and IV fluids during the first 24-hours and her biochemistry results improved rapidly. The patient was started on intensive subcutaneous insulin regimen on the second day of treatment. She underwent diabetes education with her parents and during her first hospitalization a partial clinical remission phase was observed.

As for the other tests performed, the patient also was diagnosed with an autoimmune thyroid insufficiency and started on L-thyroxin supplementation. During her second admission, one month after type 1 diabetes diagnosis, celiac screening was performed and a high level of IgA anti-tissue transglutaminase antibodies (tTgIgA 37.4 AU/ml) was reported. Subsequently, a gastroscopy with tissue sampling was performed at the Department of Pediatric Gastroenterology Children University Hospital, Lublin during a planned hospitalization. The samples were taken from the descending part of the duodenum and from duodenal bulb for histopathology examination. The histologic findings were: Marsh 3A in the descending part of the duodenum and Marsh 3C in the duodenal bulb. Taking into consideration positive celiac screening and endoscopy results, the patient was diagnosed with celiac disease. A gluten-free diet was recommended and also follow-up at Gastroenterology Clinic was advised.

Summary: The connection between type 1 diabetes and celiac disease has been known for decades. Both are autoimmune diseases and have common genetic factor. Therefore, constant celiac screening is essential at every age in high-risk group patients, including type 1 diabetes patients. It is worth to emphasize that it has been proven that life expectancy is around ¼ shorter in patients with undiagnosed and untreated celiac disease.

Analiza poglądów i zwyczajów żywieniowych nastolatków z cukrzycą typu 1

Analysis of the behavior and eating habits of adolescents with type 1 diabetes

Robert Piekarski¹, Weronika Wasyluk², Iwona Beń-Skowronek¹

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

²Koło Studenckie przy Klinice Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

¹Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology, Medical University of Lublin, Poland

²Student Circle at the Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology, Medical University of Lublin, Poland

Wstęp: W skutecznym leczeniu cukrzycy typu 1 niezbędna jest długofalowa opieka wielodyscyplinarnego zespołu terapeutycznego. Ze względu na konieczność reorganizacji stylu życia oraz stosowania ciągłej samokontroli w warunkach domowych można uznać, że niemniej ważną w skutecznej terapii jest rola samego pacjenta i w przypadku gdy jest niepełnoletni – jego opiekunów.

Cel pracy: Ocena wpływu stopnia wyedukowania pacjenta w zakresie cukrzycy, zwyczajów żywieniowych na wskaźniki wyrównania cukrzycy.

Materiał i metody: Badana grupa obejmowała 90 pacjentów Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej w Lublinie chorujących na cukrzycę typu 1, leczonych insuliną metodą wielokrotnych wstrzyknięć lub CWI za pomocą osobistej pompy insulinowej. Wiek badanych wyniósł 14–18 lat. Do badania zakwalifikowano wszystkich wyrażających zgodę, pacjentów, spełniających powyższe kryteria. Zwyczaje żywieniowe oceniono za pomocą kwestionariusza KomPAN. Stopień wyedukowania określono na podstawie autorskiego testu wiedzy obejmującego 25 pytań zamkniętych o zróżnicowanym stopniu trudności. Jako wskaźnik wyrównania cukrzycy przyjęto aktualną wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Jako dodatkowy wskaźnik skuteczności postępowania nefarmakologicznego przyjęto aktualnie stosowaną dawkę insuliny na kilogram masy ciała. Analizę statystyczną wykonano w programie Statistica 13.

Wyniki: Dieta stosowana przez respondentów charakteryzuje się małym (74%) lub umiarkowanym (26%) natężeniem cech prozdrowotnych i jednocześnie małym (89%) lub umiarkowanym (11%) natężeniem cech niekorzystnie wpływających na zdrowie. Dzieci z cukrzycą typu 1 charakteryzują się dobrym (69%) lub dostatecznym (31%) poziomem wiedzy na temat cukrzycy i żywienia. Szczególnie dobre wyniki osiągnęły dzieci o późnym początku zachorowania (> 14. roku życia) – dobry poziom wiedzy 80%. Ponadto wyniki naszych badań wskazują na związek pomiędzy poziomem wiedzy pacjentów z cukrzycą a stopniem wyrównania metabolicznego.

Wnioski: Niepokojące jest małe natężenie wskaźnika pHDI-10 (indeks prozdrowotnej diety) w badanej grupie. Obserwacje te wskazują na potrzebę zwiększenia edukacji pacjentów w zakresie prawidłowego żywienia. Do korzystnych obserwacji należy małe natężenie nHDI-14 (indeks niezdrowej diety) w badanej grupie, a także brak osób, których wiedza została określona jako niedostateczna. Prezentowane badania potwierdzają istotną rolę edukacji, w tym dietetycznej w całościowym procesie leczniczym młodych pacjentów z cukrzycą typu 1, a popelniane błędy żywieniowe przekładają się na problemy z wyrównaniem metabolicznym oraz potencjalnie wyższe ryzyko powikłań cukrzycowych w przyszłości.

Słowa kluczowe: dieta, cukrzyca, edukacja terapeutyczna, hemoglobina glikowana.

Introduction: In effective treatment of type 1 diabetes long-term care of a multidisciplinary therapeutic team is necessary. Due to the need to reorganize the lifestyle and the use of continuous self-control at home, it can be considered that the role of the patient and often his guardians is important in effective therapy.

Aim of the study was to assess the impact of diabetes patient education and dietary habits on clinical outcomes.

Material and methods: The study group included 90 patients of the Department of Pediatric Endocrinology and Diabetes in Lublin, suffering from type 1 diabetes, treated with insulin by repeated injections or CSII with a personal insulin pump. The age of the respondents was 14-18 years. All patients who meet the above criteria were qualified to the study. The behavior and eating habits were evaluated using the KomPAN questionnaire. The level of patient knowledge was determined on the basis of the author's knowledge test, including 25 closed questions of varying degrees of difficulty. The current HbA_{1c} value was adopted as an indicator of diabetes control. As an additional indicator of non-pharmacological effectiveness, the current dose of insulin per kilogram of body weight was used. Statistical analysis was performed in the Statistica 13 program.

Results: The diet used by the respondents is characterized by low (74%) or moderate (26%) intensity of pro-health features and simultaneously low (89%) or moderate (11%) intensity of adverse health effects. Children with type 1 diabetes are characterized by a good (69%) or sufficient (31%) level of knowledge concerning diabetes and nutrition aspects. Children with late-onset morbidity (> 14 years) achieved particularly good results – a good 80% knowledge level. In addition, the results of our research indicate a relationship between the level of knowledge of patients with diabetes and the level of metabolic control.

Conclusions: The low intensity of the pHDI-10 indicator (Index of a healthy diet) in the examined group is disturbing. These observations indicate the need to increase patient education in the area of healthy nutrition. Favorable observations include low intensity of nHDI-14 (Index of unhealthy diet) in the study group, as well as the lack of people whose knowledge was defined as insufficient. The presented research confirms the important role of education, including dietary in the overall healing process of young patients with type 1 diabetes, and the nutritional errors made translate into problems with metabolic control and a potentially higher risk of diabetic complications in the future.

Key words: diet, diabetes, therapeutic education, glycated hemoglobin.

Wrodzona niedoczynność tarczycy jako skutek przezłożyskowego leczenia nadkomorowej tachyarytmii płodu amiodaronem

Neonatal hypothyroidism following transplacental amiodarone treatment for supraventricular tachyarrhythmia

Maria Korpala-Szczyrska¹, Józef Szczyrski², Małgorzata Myśliwec¹

¹Klinika Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

²Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

¹Department of Pediatrics, Diabetology and Endocrinology Medical University of Gdansk, Poland

²Department of Pediatrics, Hematology and Oncology, Medical University of Gdansk, Poland

Wstęp: Prawidłowa funkcja tarczycy płodu zależy od odpowiedniej zawartości jodu w diecie matki oraz jego transportu przezłożyskowego. Nadmierne obciążenie jodem może być przyczyną niedoczynności tarczycy płodu. Amiodaron należy do grupy leków antyarytmicznych, którego aż 37% wagowych stanowi jod. Występowanie płodowej tachyarytmii wiąże się z licznymi powikłaniami oraz zwiększoną śmiertelnością okołoporodową. Nieleczona może prowadzić do zastoinowej niewydolności serca oraz uogólnionego nieimmunologicznego obrzęku płodu. Leczenie przezłożyskowe doustnymi lekami antyarytmicznymi, które są podawane matce, bywa skuteczną terapią stosowaną u płodów bez obrzęku uogólnionego.

Cel pracy: Opis długotrwałej obserwacji dziecka z wrodzoną niedoczynnością tarczycy, która była skutkiem przezłożyskowego leczenia amiodaronem nadkomorowej tachyarytmii płodu.

Wyniki: Rutynowe badanie przesiewowe noworodków wykazało podwyższone stężenie TSH u 9-dniowej dziewczynki (włośniczkowe TSH 18,29 mU/l z pierwszego i TSH 19,23 mU/l z drugiego testu przesiewowego). Dziecko młodej matki zostało urodzone siłami natury w 40. tygodniu ciąży z 10 punktami w skali Apgar, masą ciała 3250 g, długością 53 cm. W 29. tygodniu ciąży u płodu stwierdzono tętno 230–250 uderzeń na minutę. Płodowy echokardiogram wykazał prawidłową budowę serca, nie stwierdzono obrzęku płodu. Rozpoczęto przezłożyskową doustną terapię amiodaronem, którą kontynuowano do 40 tygodnia ciąży. Po porodzie noworodek wykazywał prawidłowy rytm zatokowy serca i nie wymagał leczenia antyarytmicznego. W chwili zgłoszenia się do kliniki stężenie TSH w surowicy krwi noworodka wynosiło 20,1 mU/l, fT4 – 10 pmol/l. Badanie ultrasonograficzne wykazało obecność gruczołu tarczowego o prawidłowej echogeniczności i objętości 0,7 ml, w typowej lokalizacji. Rozpoczęto leczenie L-tyroksyną w dawce 10 µg/kg dziennie. W ciągu kolejnych 6 miesięcy leczenie L-tyroksyną modyfikowano, zmniejszając systematycznie jej dawki na podstawie stężenia TSH i fT4. W 7. miesiącu życia zakończono leczenie L-tyroksyną przy prawidłowych stężeniach TSH i fT4. Dalsza okresowa ocena prezentowała stałą eutyrozę kliniczną i laboratoryjną. W wieku 5 lat pacjentka wykazywała prawidłową wysokość ciała (75 percentyl) i masę (50 percentyl) oraz prawidłowy rozwój ruchowy i intelektualny.

Wnioski: Przezłożyskowe leczenie amiodaronem nadkomorowej tachyarytmii płodu może powodować przemijającą wrodzoną niedoczynność tarczycy u noworodków. Wdrożenie wczesnego leczenia L-tyroksyną i precyzyjne jego monitorowanie zapewnia takim dzieciom prawidłowy rozwój fizyczny i intelektualny.

Słowa kluczowe: noworodki, niedoczynność tarczycy, jod.

Introduction: The proper function of fetal thyroid gland depends on a proper content of iodine in mother's diet and its transplacental transportation. Fetal iodine overload may be responsible for fetal hypothyroidism. Amiodarone is an iodine-rich antiarrhythmic medication and it contains 37% iodine by weight. Fetal tachyarrhythmia is associated with significant perinatal morbidity and mortality. If left untreated can cause congestive heart failure and non-immune hydrops fetalis. Transplacental therapy with oral antiarrhythmic drugs administered to the mother is usually effective in non-hydrotic fetuses.

Aim of the study: Report on long-term follow-up in child with neonatal hypothyroidism following transplacental amiodarone treatment for supraventricular tachyarrhythmia.

Results: During a routine newborn screening test elevated TSH was found (capillary TSH 18,29 mU/l from the first and TSH 19,23 mU/l from the second screening test) in a 9-day old girl. She was born at 40th week of gestation from spontaneous labor with Apgar scores of 10, weight 3250 g, length 53 cm from a young, healthy mother. At the 29th week of gestation it was stated that the fetal heart rate ranged from 230 to 250 beats per minute. The echocardiogram showed a structurally normal fetal heart, no hydrops fetalis was stated. Transplacental oral antiarrhythmic therapy to the mother with amiodarone was started and was continued up to 40th week. After birth the baby had sinus rhythm and did not require any treatment. At the presentation girl's TSH was 20,1 mU/l, fT4 – 10 pmol/l. Ultrasound revealed thyroid gland in typical position with normal echogenicity and volume of 0.7 ml. Treatment with L-thyroxine dose of 10 µg/kg per day was introduced. In the next six months the L-thyroxine therapy was adjusted with decreasing doses according to TSH and fT4 evaluations. At the age of 7 months her thyroid hormone levels were normal and L-thyroxine therapy was stopped. The follow-up showed clinical and laboratory euthyrosis. At the age of five she presented a normal growth with the height in the 75th percentile and weight in the 50th percentile. Her mental and intellectual development was normal, and she met all appropriate developmental milestones.

Conclusions: Transplacental amiodarone treatment for supraventricular tachyarrhythmia may result in transient congenital hypothyroidism in newborns. Adequate treatment and precise monitoring of neurodevelopment in this children provide a possibility of good outcomes.

Key words: newborns, hypothyroidism, iodine.

Dziesięcioletnia dziewczynka z opornością na hormony tarczycy – opis przypadku

10- year-old girl with a thyroid hormone resistance – a case report

Justyna Michalak¹, Beata Sawicka¹, Hanna Borysewicz-Sańczyk¹, Krystian Jażdżewski², Monika Kolanowska², Anna Kubiak², Artur Bossowski¹

¹Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

²Warsaw Genomics, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

¹Department of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology with a Cardiology Division, Medical University of Białystok, Poland

²Warsaw Genomics, Medical University of Warsaw, Poland

Wstęp: Oporność na hormony tarczycy (THR) jest rzadko występującym schorzeniem, które charakteryzuje się zróżnicowaną narządowo zmniejszoną wrażliwością na hormony tarczycy. Choroba jest wynikiem nieprawidłowej funkcji receptora dla hormonów tarczycy. Najczęściej występują heterozygotyczne mutacje w genie receptora hormonów tarczycy β (THR β). Badania laboratoryjne wykazują zwykle prawidłowe lub podwyższone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) oraz wysokie stężenie obwodowych hormonów tarczycy (trijodotyronina T3 i tyroksyna T4).

Opis przypadku: Prezentujemy przypadek 10-letniej dziewczynki z objawami tyreotoksykozy i nieprawidłowymi wynikami badań funkcji tarczycy, która hospitalizowana była w Klinice Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii, z Pododdziałem Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Badaniem przedmiotowym stwierdzono płamę typu café au lait na brzuchu, wole tarczycy, szmer naczyniowy głośniejszy nad prawym płatem tarczycy, tachykardię oraz szmer nad sercem. Badania laboratoryjne wykazały podwyższone stężenie hormonów tarczycy: fT3- 14,55 pg/ml (norma: 2,7- 5,2) i fT4- 4,95 ng/dl (norma: 1,1- 1,7 ng/dl) przy prawidłowym poziomie TSH- 3,46 uIU/l. Nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwtarczycowych. W teście stymulacji tyreoliberyną (TRH) uzyskano wzrost stężenia TSH po podaży TRH. W badaniu usg uwidoczniono normoechogeniczny, asymetryczny gruczoł tarczowy (płat prawy większy od lewego), z hipoechogenicznym obszarem wielkości 5 x 4 mm w lewym płacie oraz nieco wzmożony przepływ naczyniowy w dolnych częściach obu płatów. W uzyskanym w biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej materiale stwierdzono zmianę łagodną. W badaniu rezonansem magnetycznym wykazano prawidłową przysadkę mózgową, wykluczono gruczolaka przysadki. Diagnozę potwierdzono sekwencjonowaniem nowej generacji, które wykazało wariant patogenny c.1034G>A w jednej kopii genu THR β . Mutacja jest znana i powiązana z THR. Początkowo w leczeniu pacjentka otrzymała preparat magnezu, witaminę D, witaminy z grupy B oraz Propranolol w dawce 10 mg trzy razy dziennie, którą później zmodyfikowano na 20 mg trzy razy dziennie. Dziewczynka dobrze toleruje stosowane leczenie.

Wnioski: Chociaż oporność na hormony tarczycy jest rzadką chorobą, powinna być rozważana u pacjentów, których objawy kliniczne i wyniki badań funkcji tarczycy sugerują jej obecność. Mutacje w genie THR β mogą prowadzić do szerokiego spektrum symptomów- od izolowanych zaburzeń biochemicznych do tyreotoksykozy czy objawów niedoczynności tarczycy. Ze względu na to pacjenci wymagają indywidualnego podejścia.

Słowa kluczowe: Oporność na hormony tarczycy, mutacja, receptor dla hormonów tarczycy

Introduction: Thyroid hormone resistance (THR) is a rare syndrome which is characterized by reduced response to thyroid hormones at tissue level. The disorder is caused by abnormal function of the thyroid hormone receptor. The most common are a heterozygous mutations in thyroid hormone receptor β (TR β) gene. Laboratory tests usually show normal or elevated level of thyroid-stimulating hormone (TSH) and high concentration of thyroid hormones (T3 and T4).

Case report: We present a case of a 10-year-old girl with signs of hyperthyroidism and abnormal thyroid function tests who was hospitalized in Department of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology with a Cardiology Division, Medical University of Białystok. Her physical examination had revealed café au lait spot on abdomen skin, goitre, vascular murmur louder above right lobe of thyroid, tachycardia and heart murmur. In laboratory tests we found elevated serum levels of thyroid hormones: fT3 – 14.55 pg/ml (norm: 2.7–5.2) and fT4 – 4.95 ng/dl (norm: 1.1–1.7 ng/dl) coexisted with normal concentration of TSH – 3,64 uIU/l. The thyroid autoantibodies were negative. In thyrotropin-releasing hormone (TRH) stimulating test TSH concentration increased after TRH administration. Sonography revealed normoechogenic, asymmetric (right lobe bigger than left) thyroid gland with hypoechogenic 5 × 4 mm area in left lobe, vascular flow was slightly increased in down parts of both lobes. Thin needle aspiration biopsy was performed. Result were benign. Magnetic resonance imaging showed normal pituitary gland and excluded pituitary adenoma. The diagnosis has been confirmed by next-generation sequencing, which exposed a pathogenic variant c.1034G>A in one copy of TR β gene. The mutation is known and associated with THR. Previously patient was given Magnesium, Vitamin D, Vitamin B complex and Propranolol at a dose 10 mg three times a day, which was changed into 20 mg three times a day. She is currently stable on this medication.

Summary: Although thyroid hormone resistance is rare, this disorder should be considered in patients with clinical manifestation and thyroid laboratory tests suggested its presence. Mutations of THR β gene can be seen in various clinical presentations, from isolated biochemical thyroid function abnormalities to thyrotoxicosis or hypothyroidism symptoms. The patients need individualized management.

Key words: Thyroid hormone resistance, mutation, thyroid hormone receptor.

Częstość występowania raka tarczycy w wolu guzkowym u dzieci

The occurrence of thyroid cancer in thyroid nodules in children

Joanna Sieniawska, Sylwia Krawczyk, Iga Kapczuk, Magdalena Makuch, Anna Młodawska, Kamila Masłowska, Iwona Beń-Skowronek

Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology, Medical University of Lublin, Poland

Wstęp: Guzki tarczycy rzadko występują u dzieci (0,2–0,5%). Ryzyko raka tarczycy u dzieci jest jednak czterokrotnie wyższe niż u dorosłych.

Cel pracy: Ocena częstości występowania raka tarczycy u dzieci z wolem guzkowym, hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej z powodu guzków tarczycy w latach 2010–2018.

Materiał i metody: Do badania włączono 67 dzieci (49 dziewcząt i 18 chłopców) diagnozowanych w Klinice Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej w Lublinie z powodu wola guzkowego.

Wyniki: Średnia wieku pacjentów wynosiła 12 lat i 10 miesięcy (7 miesięcy – 18 lat), rozkład płci w obu grupach był podobny – wole guzkowe występowało częściej u dziewcząt niż u chłopców. Poszerzenie obwodu szyi lub wyczuwalny palpacyjnie guzek tarczycy był dominującym objawem przy przyjęciu u 56 pacjentów (83,58%). Z badanej grupy u 6 pacjentów dodatni był wywiad w kierunku chorób tarczycy: choroba Hashimoto (5 dzieci), choroba Gravesa-Basedowa (1 dziecko). Jeden pacjent w przeszłości poddany był radioterapii okolicy szyi z powodu neuroblastoma. Badanie ultrasonograficzne wykonano u wszystkich pacjentów. Rozmiar guzka wahał się w granicach 0,3–5,3 cm. Większy rozmiar zmiany obserwowano statystycznie częściej w grupie wysokiego ryzyka. Według schematu postępowania diagnostycznego po wykonaniu BACC tarczycy 29 dzieci (43,28%) zostało zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka. Trzydziestu ośmiu pacjentów zakwalifikowano do grupy niskiego ryzyka występowania zmiany nowotworowej, bez konieczności interwencji chirurgicznej. Scyntygrafię tarczycy wykonano u 7 pacjentów (10,45%), u 6 dzieci (8,96%) zmiana miała charakter guzka „zimnego”, u 1 pacjenta guzka „gorącego”. BACC wykonano u 29 pacjentów (43,28%). Zmianę o charakterze łagodnym stwierdzono w 22 przypadkach (32,84%). U 3 dzieci (4,48%) wynik biopsji był niediagnostyczny, u 2 (2,99%) zmiana podejrzana była o charakter nowotworowy. U 3 dzieci (4,48%) wynik biopsji potwierdzał raka tarczycy. Leczeniu operacyjnemu zostało poddanych 20 dzieci (29,85%). U 5 pacjentów usunięto podejrzany guzek, płat tarczycy wraz z guzkiem wycięto u 14 dzieci, jedynie 1 dziecko zostało poddane totalnej tyroidektomii. Z 67 pacjentów z guzkiem tarczycy, u 12 (17,91%) potwierdzono charakter nowotworowy zmiany w badaniu histopatologicznym. Stanowiło to 41% dzieci zakwalifikowanych do BACC i 60% dzieci operowanych.

Wnioski: Guzek tarczycy u dziecka należy diagnozować ze szczególną dokładnością ze względu na wysokie ryzyko zmiany złośliwej. Protokół diagnostyczny powinien być bardziej szczegółowy niż u dorosłych.

Introduction: Thyroid nodules are relatively rarely diagnosed in childhood (0.2-5%). There is a significantly higher risk of malignancy of paediatric thyroid nodules than that in adult patients.

Aim of the study: The authors of this publication present the observations of the occurrence of patients with thyroid nodules in the Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology, Medical University of Lublin, Poland.

Material and methods: We reviewed charts of patients diagnosed with thyroid nodules between March 2010 and December 2018.

Results: We retrospectively investigated 67 children (49 females and 18 males) diagnosed with thyroid nodule in our centre. The mean age of all patients was 12 years 10 months (7 months – 18 years), the gender proportions in both groups were similar. Visible or palpable swelling in the neck was the presenting symptom on admission in 56 patients (83.58%). Six patients had a history of thyroid diseases: Hashimoto thyroiditis (5 patients) and Graves' disease (1 patients). One patient had a history of neuroblastoma and had been treated with neck radiotherapy. Ultrasound results were found in all patients of both groups. The nodule size ranged from 0.3 to 5.3 cm. The mean nodule size was significantly larger in the high-risk group. Twenty-nine children (43.28%) with high risk for DTC (differentiated thyroid cancer) underwent surgery and were labelled as a high-risk group. 38 children (56.72%) with low risk for DTC were observed without surgical intervention and referred to as a low-risk group. Thyroid scintigraphy was performed in 7 patients (10.45%). 6 patients (8.96%) had hypoactive cold nodules and 1 had hyperactive hot nodules. FNAB was performed in 29 patients (43.28%). The FNAB result was benign in 22 patients (32.84%), non-diagnostic in 3 (4.48%), suspicious in 2 (2.99%), and malignant in 3 (4.48%). The surgical procedure was performed in 20 patients (29.85%). 5 patients (33.5%) underwent local excision of the suspected nodules, lobectomy was performed in 14 patients (20.9%), and total thyroidectomy was performed in 1 child (1.49%). Of the 67 patients, 17.91% ($n = 12$) had thyroid carcinoma in the final pathological analysis (41% of group high risk for DTC and 60% children after the surgical procedure).

Conclusions: A thyroid nodule in a child requires an aggressive diagnostic approach due to the increased risk of malignancy.

Charakterystyka sonograficzna zmian echogeniczności tarczycy u pacjentów z autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy, u których wykryto raka brodawkowatego tarczycy

Parenchymal changes in the thyroid gland in patients with autoimmune thyroiditis prior to the development of papillary thyroid carcinoma

Dominika Januś^{1,2}, Małgorzata Wójcik^{1,2}, Anna Taczanowska³, Grażyna Drabik⁴, Wojciech Górecki³, Jerzy B. Starzyk^{1,2}

¹Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii, Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Polska

²Oddział Endokrynologii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie, Polska

³Klinika Chirurgii Dziecięcej, Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie i Oddział Chirurgii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie, Polska

⁴Zakład Immunologii Klinicznej i Transplantologii, Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Polska

¹Department of Pediatric and Adolescent Endocrinology, Chair of Pediatrics, Institute of Pediatrics, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

²Department of Pediatric and Adolescent Endocrinology, University Children Hospital, Krakow, Poland

³Department of Pediatric Surgery, University Children Hospital, and Department of Pediatric Surgery, Institute of Pediatrics, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

⁴Department of Clinical Immunology and Transplantation, Institute of Paediatrics, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Cel pracy: Przedstawienie charakterystyki sonograficznej tarczycy pacjentów z autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy (AZT), u których w momencie rozpoznania AZT nie stwierdzano zmiany ogniskowej, a u których w trakcie dalszego monitorowania USG wykryto zmianę ogniskową potwierdzoną histopatologicznie jako rak brodawkowaty tarczycy.

Materiał i metody: Retrospektywna analiza dokumentacji medycznej 327 pacjentów (śr. wiek 13,1 roku, 245 dziewcząt) z rozpoznaniem AZT. U 40 pacjentów (40/327, 12,2%) rozpoznano wariant guzkowy AZT. U 11 pacjentów (11/327, 3,4%, 11/40, 27,5%) z tym wariantem AZT rozpoznano raka brodawkowatego tarczycy (RBT, 9 dziewcząt w wieku średnio 15,3 roku, 2 chłopców w wieku 11 i 13 lat). U 3/11 pacjentów powodem skierowania do endokrynologa była zmiana ogniskowa widoczna w USG tarczycy. U 8/11 zmianę ogniskową w tarczycy wykryto w trakcie regularnego monitorowania USG tarczycy i tych pacjentów objęto analizą w obecnej pracy.

Wyniki: U wszystkich pacjentów z AZT, u których rozpoznano RBT stwierdzono wole i subkliniczną niedoczynność tarczycy. U połowy pacjentów w badaniu USG tarczycy wykonanym przed rozwojem zmiany ogniskowej stwierdzono normoechogenną parenchymę, a u połowy echogeniczność tarczycy była obniżona, z nieregularnymi chaotycznymi pasmami podścieliska. W trakcie kilkuletniego monitorowania sonograficznego nie obserwowano pojawienia się typowych zmian dla AZT, natomiast u wszystkich pacjentów zaobserwowano wzrost echogeniczności tarczycy, prawdopodobnie wskutek postępującego procesu włóknienia miększu i pojawienie się pojedynczej zmiany ogniskowej, potwierdzonej u wszystkich pacjentów jako RBT.

Do rozwoju zmiany ogniskowej doszło po średnio 4,6 roku od wykrycia AZT. Najkrótszy czas od ostatniego badania USG do wykrycia podejrzanej zmiany ogniskowej wynosił 6 miesięcy. Tempo powiększania się zmiany ogniskowej było bardzo szybkie, z podwojeniem lub potrojeniem objętości zmiany ogniskowej w ciągu 6–8 miesięcy obserwacji przed wykonaniem biopsji tarczycy.

Wnioski: Pacjenci z wariantem guzkowym AZT są w grupie ryzyka rozwoju RBT. Wydaje się, iż pacjenci z AZT z wolem, w eutyreozy lub w subklinicznej hipotyreozy z normoechogenną tarczycą w badaniu USG, powinni mieć wykonywane kontrolne badania USG 1-2 razy w roku przez pierwsze lata od zachorowania na AZT, biorąc pod uwagę, że średni odstęp czasu od diagnozy AZT do wykrycia RBT wynosi 4–5 lat.

Aim of the study: To present the outcomes of ultrasound (US) follow-ups in children with autoimmune thyroid disease who did not have a thyroid nodule on admission but developed papillary thyroid carcinoma (PTC).

Material and methods: A retrospective medical files review of 327 patients (mean age 13.1 years, 245 females) diagnosed with AIT was performed. Forty patients (40/327, 12.2%) presented nodular AIT variant with a normoechogenic background. Eleven patients (11/327, 3.4%, 11/40, 27.5%) presenting this variant were diagnosed with PTC (9 females – mean age 15.3 years, two males aged 11 and 13 years). In 3 of 11 patients, the suspicious nodule that was later confirmed to be PTC was detected on initial US at presentation. For the remaining eight females (8/11) who developed PTC during the follow-up, we retrospectively analysed their US thyroid scans and these patients were selected for analysis in this study.

Results: On admission, the US evaluation revealed an enlarged normoechogenic or a hypoechogenic thyroid gland with fibrosis as indicated by irregular, chaotic hyperechogenic layers. No thyroid nodules were identified. Ultrasound monitoring revealed increasing echogenicity of the thyroid parenchyma during the follow-up. PTC developed in a mean time of 4.6 years (1 9/12–7 4/12 years) since referral to the Outpatient Thyroid Clinic and 2.9 years (6/12–6 9/12) since the last nodule-free US thyroid scan.

Conclusions: Patients with AIT and nodular variant with normoechogenic irregular background of the thyroid gland on US scans are in the risk group of developing PTC and should be followed up with regular neck US assessment.

Rozwój poznawczy dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy

Mental development in children with congenital hypothyroidism

Iwona Beń-Skowronek, Magdalena Wiśniowiecka, Agnieszka Radzka, Karolina Romanowska

Klinika Endokrynologii i Diabetologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
II Wydział Lekarski z Oddziałem Anglojęzycznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
I Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
Department of Endocrinology and Pediatric Diabetology, Medical University of Lublin, Poland
II Faculty of Medicine with English Language Division, Medical University of Lublin, Poland
I Medical Faculty with the Dentistry Department, Medical University of Lublin, Poland

Wstęp: Niedoczynność tarczycy i związany z nią niedobór hormonów w okresie rozwoju i dojrzewania człowieka może spowodować zmiany w strukturach i zahamowanie dojrzewania, szczególnie w tkankach, które są wrażliwe na brak hormonów tarczycy. Jednym z najbardziej narażonych narządów w okresie rozwoju płodowego jest mózg, a następstwem jego uszkodzenia w okresie prenatalnym może być trwałe upośledzenie rozwoju umysłowego dziecka. Z kolei nabyta niedoczynność tarczycy może obniżać aktywność poznawczą, procesy koncentracji, myślenia i zapamiętywania w sposób przejściowy. Badania przesiewowe noworodków i leczenie rozpoczęte zaraz po urodzeniu mają na celu zapobieganie bądź minimalizowanie uszkodzeń w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i przeciwdziałanie wystąpieniu deficytów poznawczych.

Cel pracy: Ocena funkcjonowania poznawczego dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy oraz odpowiedź na pytanie, czy podjęta odpowiednio wcześniej substytucja farmakologiczna L-tyroksyną wpływa na rokowanie co do późniejszego rozwoju intelektualnego. Hipoteza badawcza zakłada, że pacjenci, u których w odpowiednim czasie włączono leczenie charakteryzują się intelektem w granicach norm dla populacji.

Materiał i metody: Prezentowany w niniejszej pracy materiał to badania zbierane od 2001 r. w ramach prowadzonych w Klinice Endokrynologii i Diabetologii UM w Lublinie badań longitudinalnych, których celem jest diagnozowanie i monitorowanie funkcjonowania poznawczego dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy. Grupę badawczą stanowiło 53 pacjentów Kliniki (30 dziewczynek i 23 chłopców) w wieku 6–17 lat (średnia wieku 7,87 roku) ze zdiagnozowaną niedoczynnością tarczycy, leczonych L-tyroksyną. Z grupy badawczej wykluczono dzieci, u których stwierdzono inne zaburzenia mogące wpływać obniżająco na funkcjonowanie intelektualne. W badaniu zastosowano Skalę inteligencji dla dzieci D. Wechslera (WISC-R) z uwzględnieniem poprawki wynikającej z nieaktualności norm dla polskiej populacji (tzw. efekt Flynna).

Wyniki badań: Wyniki badań wskazują na średni poziom rozwoju intelektualnego w grupie dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy leczonych L-tyroksyną na poziomie normy w granicach wyników przeciętnych dla populacji (IQ = 95,24). Dotyczy to także inteligencji werbalnej (IQw = 103,85), jak i niewerbalnej (IQnw = 102,53).

Wnioski: Wczesna substytucja hormonalna L-tyroksyną u dzieci z wrodzoną niedoczynnością tarczycy zapobiega obniżeniu sprawności intelektualnej, która mogłaby się wiązać z niekorzystnym wpływem braku odpowiedniej ilości tego hormonu na rozwijający się mózg.

Słowa kluczowe: niedoczynność, rozwój umysłowy, substytucja hormonalna.

Introduction: Hypothyroidism and associated hormone deficiency during the development and maturation of a human can cause changes in structures and inhibit puberty, especially in tissues that are sensitive to the lack of thyroid hormones. One of the most vulnerable organs in the period of prenatal development is the brain, and the consequence of its damage in the prenatal period may be permanent impairment of the child's mental development. However, acquired hypothyroidism can reduce cognitive activity, concentration, thinking and memorizing processes periodically. Screening of newborns and treatment initiated right after birth are aimed at preventing or minimizing damage within the CNS and preventing the occurrence of cognitive deficits.

Aim of the study is to assess the cognitive functioning of children with congenital hypothyroidism and the answer to the question whether the pharmacological substitution of L-thyroxine undertaken early enough affects the prognosis of later intellectual development. The research hypothesis assumes that patients who receive treatment in a timely manner are characterized by intellect within the limits of norms for the population.

Material and methods: This presentation contains material collected since 2001 in the Department of Endocrinology and Diabetology, Medical University of Lublin, during longitudinal research conducted with the aim of diagnosing and monitoring the cognitive functioning of children with congenital hypothyroidism. The research group consisted of 53 patients of the Clinic (30 girls and 23 boys) aged from 6 to 17 years (mean age 7.87) with diagnosed hypothyroidism treated with L-thyroxine. The research group excluded children who had other disorders that could have a negative effect on mental functioning. The study used the Intelligence for Children of D. Wechsler (WISC-R) considering the correction resulting from the outdated standards for the Polish population (the so-called Flynn Effect).

Results: The results of the study show the average level of intellectual development in the group of children with congenital hypothyroidism treated with L-thyroxine within the norms for the population-average results (IQ = 95.24). This also applies to verbal intelligence (IQv = 103.85) and non-verbal intelligence (IQnv = 102.53).

Conclusions: The early hormone substitution with L-thyroxine in children with congenital hypothyroidism prevents the reduction of intellectual skills, which could be associated with the adverse effect of insufficient amount of this hormone on the developing brain.

Key words: hypothyroidism, mental development, replacement therapy.

Pseudohipoaldosteronizm typu I u noworodka – opis przypadku

Pseudohypoaldosteronism in newborn – case report

Agata Tarkowska, Katarzyna Czyż, Wanda Furmaga-Jabłońska

Klinika Patologii Noworodków i Niemowląt, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
Department of Neonate and Infant Pathology, Medical University of Lublin, Poland

Wstęp: Pseudohipoaldosteronizm (PHA) typu 1 jest to grupa zaburzeń metabolicznych, charakteryzująca się opornością tkanek docelowych na działanie aldosteronu. U noworodków objawia się jako zespół utraty soli, z hiperkaliemią i kwasica metaboliczną. Pseudohipoaldosteronizm może wystąpić wtórnie do patologii układu moczowego i wówczas ma charakter przejściowy. Pierwotny PHA jest uwarunkowany genetycznie, wyróżnia się dwie postaci o różnym obrazie klinicznym: nerkową i wielonarządową.

Cel pracy: Prezentacja klinicznego przebiegu nerkowej postaci PAH 1 oraz zwrócenie uwagi na konieczność uwzględnienia tego rzadkiego schorzenia w diagnostyce różnicowej braku przyrostu masy ciała, wymiotów i zaburzeń elektrolitowych u noworodków.

Opis przypadku: Dziewczynka urodzona o czasie w stanie dobrym. W 8. dobie przyjęta do szpitala z powodu nasilonej żółtaczki, trudności w karmieniu, obfitych ulewań, ubytku masy ciała. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono hiperkaliemię. Pomimo prowadzonego leczenia stan dziecka nie ulegał poprawie, w 16. dobie życia zostało przekazane do Kliniki Patologii Noworodków i Niemowląt USD w Lublinie. Przy przyjęciu noworodek z cechami apatii, odwodnienia i niedożywienia. W badaniach laboratoryjnych do początkowo obserwowanej hiperkaliemii dołączyły kwasica metaboliczna i hiponatremia. Prawidłowe wyniki stężeń kortyzolu, ACTH, 17-OH progesteronu oraz brak oczekiwanej reakcji po włączeniu leczenia mineralokortykoidami wykłuczyły niedoczynność nadnerczy. Duże stężenia aldosteronu i reniny potwierdziły zespół utraty soli w przebiegu niewrażliwości na mineralokortykoidy. Prawidłowe wyniki badań układu moczowego wykluczyły wtórną postać PAH, prawidłowy wynik stężenia chlorków w pocie potwierdził, że mamy do czynienia z postacią nerkową. Po włączeniu do leczenia doustnej suplementacji NaCl stan dziecka uległ spektakularnej poprawie: dziewczynka zaczęła chętnie zjadać, przestała wymiotować, masa ciała prawidłowo się powiększała, ustąpiły wcześniej obserwowane zaburzenia napięcia mięśniowego i apatia. Po rocznej obserwacji: dziewczynka rozwija się prawidłowo, wymaga doustnej suplementacji soli.

Zespoły utraty soli u noworodków to grupa schorzeń o podstępnym przebiegu mogących prowadzić do ciężkich zaburzeń metabolicznych, włącznie z zatrzymaniem krążenia w przebiegu hiperkaliemii. Najczęściej występującą postacią jest wrodzony przerost nadnerczy, obecnie w Polsce zwykle rozpoznawany w fazie przedobjawowej dzięki programowi powszechnych badań profilaktycznych. Nie powinno to jednak uspić czujności, należy pamiętać o możliwości występowania również innych przyczyn podobnych zaburzeń, wśród nich PAH.

Podsumowanie: Pseudohipoaldosteronizm typu 1 może w krótkim czasie doprowadzić do rozwoju ciężkiej, zagrażającej życiu hiperkaliemii u pozornie zdrowego noworodka.

Słowa kluczowe: pseudohipoaldosteronizm, zespół utraty soli, noworodek.

Introduction: Pseudohypoaldosteronism (PHA) type I is a group of metabolic disorders characterized by aldosterone resistance of target tissues. In neonatal period it manifests as salt wasting syndrome, with hyperkalemia and metabolic acidosis. PHA may occur secondary to urinary tract pathologies and improve after treatment of underlying condition. Primary PHA is genetically determined, with two distinct forms, having different clinical presentations: renal and systemic type.

Aim of the study is to present clinical course of renal PAH type 1 and to underline the necessity of considering this rare disease in differential diagnosis of failure to thrive, vomiting and electrolyte disturbances in newborns.

Case report: The female full-term newborn, born in good condition, at the age of 8 days was admitted to hospital due to intense jaundice, feeding difficulties, abundant spitting and body weight loss. Laboratory findings revealed hyperkalemia. Despite administered treatment, the state of a child did not improve and finally at the age of 16 days she was transferred to Department of Neonate and Infant Pathology in Children's University Hospital of Lublin. At admission the newborn presented apathic, with features of dehydration and malnutrition. Laboratory evaluation showed metabolic acidosis and hyponatremia in addition to persistent hyperkalemia. Normal results of serum cortisol, ACTH, 17-hydroxyprogesterone and no improvement after oral mineralocorticoid supplementation excluded adrenal insufficiency. Elevated serum aldosterone and high plasma renin activity confirmed the diagnosis of salt wasting syndrome in course of mineralocorticoid resistance. Normal results of urinary tract diagnosis excluded secondary PAH. The normal sweat test result confirmed renal PAH type 1. After administering of oral saline supplementation the condition of the infant spectacularly improved. The girl began to eat willingly, with no vomiting, started to gain weight. Muscle tonus disturbances and apathy, which were previously observed, receded. After one year follow-up: the girl is normally developing, she still needs oral sodium supplementation.

Salt wasting syndromes is a group of disorders with insidious course, that may lead to severe metabolic imbalance, including heart arrest due to hyperkalemia. The most common form, congenital adrenal hyperplasia, in Poland nowadays is usually diagnosed in preclinical phase thanks to prevalent prophylactic screening program. However, other rare reasons of salt wasting in newborn, including PAH, should be still taken into consideration.

Summary: PAH type I can lead to severe, life threatening hyperkalemia in apparently healthy neonate.

Key words: pseudohypoaldosteronism, salt wasting syndrome, newborn.

Jatrogenny zespół Cushinga z niedoczynnością kory nadnerczy po miejscowej steroidoterapii iatrogenic Cushing syndrome and adrenal insufficiency after topical steroid therapy

Jolanta Świdarska¹, Marta Baszyńska-Wilk¹, Anna Świercz¹, Marta Wysocka-Mincewicz¹, Elżbieta Moszczyńska¹, Małgorzata Wajda-Cuszlag¹, Agnieszka Lecka-Ambroziak¹, Agnieszka Rudzka-Kocjan¹, Mieczysław Szalecki^{1,2}

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Polska

²Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

¹Department of Endocrinology and Diabetology, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

²Faculty of Medicine and Health Sciences, The Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

Wstęp: Jatrogenny zespół Cushinga wynika z długotrwałej steroidoterapii doustnej lub pozajelitowej. Ogólnoustrojowe efekty uboczne steroidoterapii miejscowej są rzadkie. Mogą one stanowić problem w populacji pediatrycznej z uwagi na cieńszą warstwę naskórka i większy współczynnik powierzchni do objętości ciała.

Opis przypadku: 8,5-letni pacjent z otyłością został przyjęty do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii IP-CZD celem diagnostyki.

Stale przyrosty masy ciała obserwowane od ok. 4. roku życia. Od 4.-7. roku życia z powodu niespecyficznych zmian w okolicy pach, pachwin i odbytu stosowano maści steroidowe (zawierające hydrokortyzon, betametazon, mometazon) z 1-2-tygodniowymi przerwami. Od kilku miesięcy u chłopca epizody bólów brzucha z nudnościami, wymiotami (ok. 1 raz w miesiącu) z osłabieniem, zwiększoną sennością, obserwowano skłonność do siniaczenia.

W wywiadzie zwraca uwagę zwolnienie tempa wzrastania – potwierdzone wykresem na siatce centylowej.

Przedmiotowo z odchył: masa ciała: 49,2 kg (> 97c), wzrost: 125 cm (3–10 c), BMI: 31,5 (> 97c). Cushingoidalna budowa ciała. Twarz okrągła – „księżyc w pełni”, „bawoli kark”. Liczne, szerokie czerwone rozstępy pod pachami i w pachwinach, skóra ścieńczała, okolica odbytu „szerokim kołnierzem” bardzo zmieniona, zaczerwieniona, ścieńczała z widoczną siatką naczyń krwionośnych; na kończynach, w okolicy pępka pojedyncze, łuszczące się zmiany rumieniowe; na skórze twarzy, plecach pojedyncze teleangiektazje oraz pojedyncze zasinienia na kończynach górnych.

W badaniach dodatkowych: zmniejszone stężenie kortyzolu porannego (godz. 7.30 0,8 µg/dl, godz. 8.00 0,2 µg/dl). Wykonano test z małą dawką Synachtenu (1 µg i.v.), w którym wykazano brak rezerwy nadnerczowej w zakresie kortyzolu (30' 5,6 µg/dl, 60' 5,6 µg/dl), ACTH w normie (21,90 pg/ml). W OGTT prawidłowa glikemia na czczo oraz tolerancja glukozy, hiperinsulinemia na czczo (22,5 µIU/ml). W profilu steroidowym supresja osi nadnerczowej. W badaniach laboratoryjnych bez istotnych nieprawidłowości, jonogram prawidłowy. Wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach ręcznych prawidłowe.

Wiek kostny opóźniony – 6,5 roku. W USG jamy brzusznej i tarczycy oraz densytometrii bez odchył.

U chłopca rozpoznano jatrogenny zespół Cushinga z wtórną niedoczynnością kory nadnerczy wskutek przewlekłej miejscowej steroidoterapii. Do leczenia włączono hydrokortyzon (w dawce 4 mg/m²/dobę), po którym obserwowano poprawę samopoczucia chłopca.

Wnioski: Otyłość w populacji dziecięcej jest częstym problemem, wynikającym z braku wysiłku fizycznego oraz złych nawyków żywieniowych. W około 10% otyłość u dzieci ma podłoże wtórne. Należy pamiętać o efektach ubocznych steroidoterapii miejscowej, która w bardzo rzadkich przypadkach może wywołać jatrogenny zespół Cushinga z wtórną niedoczynnością nadnerczy.

Słowa kluczowe: jatrogenny zespół Cushinga, steroidoterapia miejscowa, niewydolność kory nadnerczy

Introduction: Iatrogenic Cushing's syndrome results from long-term oral or parenteral steroid therapy. Systemic side effects of topical steroid therapy are rare but they can be a problem in pediatric population due to the thinner layer of epidermis and the higher surface area to body volume ratio.

Case report: An 8.5-year-old obese patient was admitted to the Department of Endocrinology and Diabetology CMHI for diagnostic purposes.

Permanent weight gain was observed from approximately since the age of 4. From 4–7 years of age, steroid ointments (containing hydrocortisone, betamethasone, mometasone) with 1-2 week intervals were used due to unspecific changes in the area of the armpits, groins and anus. For several months the patient has been experiencing episodes of abdominal pain with nausea, vomiting (about once per month) with weakness, increased drowsiness, and tendency to bruising. Additionally, deceleration of growth velocity was confirmed by a curve on the growth chart.

Abnormalities of physical examination included: body weight 49.2 kg (> 97 pc), height: 125 cm (3-10 pc), BMI: 31.5 (> 97 pc). Cushingoid body structure. Round face – “moon face”, “buffalo hump”. Numerous, wide red stretch marks of the armpits and groins, thinned skin. Anal region reddened, thinned skin with the visible blood vessels. Erythematous lesions on the extremities and navel. On the skin of the face and back telangiectasias and single bruises on the upper limbs.

In the laboratory tests: lowered morning cortisol (7.30 am 0.8 µg/dl, 8.00 am 0.2 µg / dl). A low-dose Synacthen test (1 µg i.v.) was performed, in which the absence of adrenal reserve of cortisol (30' 5.6 µg/dl, 60' 5.6 µg/dl) was demonstrated, ACTH level normal (21.90 µg/ml). In OGTT, normal fasting glucose and glucose tolerance, fasting hyperinsulinemia (22.5 µIU/ml). In the urinary steroid profile adrenal suppression was observed.

No further significant abnormalities in the laboratory tests were found. Ionogram was normal. Blood pressure correct.

In imaging studies, delayed bone age – correspond to 6.5 years.

The boy was diagnosed with iatrogenic Cushing's syndrome with secondary adrenal insufficiency due to chronic topical steroid therapy. Hydrocortisone (at a dose of 4 mg/m²/24 h) was introduced, improvement of well-being was observed.

Conclusions: Obesity in the pediatric population is a common problem resulting from lack of physical activity and poor eating habits. Approximately 10% of obesity cases among children are secondary to genetic or endocrine abnormalities. One should bear in mind the side effects of local steroid therapy, which in very rare cases can cause iatrogenic Cushing's syndrome with secondary adrenal insufficiency.

Key words: iatrogenic Cushing's syndrome, steroid therapy, adrenal insufficiency.

Hormonalnie czynny rak/gruczolak kory nadnerczy – trudności diagnostyczne na podstawie przypadku

Hormonally active adrenocortical tumour – diagnostic difficulties. Case study

Monika Prokop-Piotrkowska¹, Maciej Jalowski¹, Elżbieta Moszczyńska¹, Mieczysław Szalecki^{1,2}

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Polska

²Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

¹Department of Endocrinology and Diabetology, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

²Faculty of Medicine and Health Sciences, The Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

Wstęp: Guzy kory nadnerczy występują rzadko u dzieci (0,1 przypadków/mln/rok), niemniej stanowią istotny problem kliniczny. Najczęściej dotyczą najmłodszych dzieci (< 5. roku życia) i w 90% są hormonalnie czynne.

Opis przypadku: Pacjentka w wieku 15 lat (sierpień 2016 r.) została przyjęta do IP-CZD celem diagnostyki opóźnionego powikłania płciowego oraz hirsutyzmu narastającego od ok. 2 lat. Bez klinicznych objawów hiperkortyzolemii – prawidłowe tempo wzrastania, szczupła sylwetka (anoreksja w wywiadzie), prawidłowe wartości glikemii i BP, w USG jamy brzusznej nadnercza bez zmian (wynik z marca 2016 r.). W badaniach laboratoryjnych: brak rezerwy nadnerczowej w zakresie kortyzolu i podwyższone wartości 17-OHP w teście z Synacthenem, podwyższone poziomy androgenów: androstendionu, 17-OHP, testosteronu, prawidłowe stężenie DHEAS, hiperinsulinemia w OGTT, dyslipidemia. W kontrolnym USG jamy brzusznej ponownie bez zmian w nadnerczach, prawidłowy wynik USG miednicy małej (wrzesień 2016 r.). Wyszukiwano wstępnie podejrzenie nieklasycznej postaci wrodzonego przerostu nadnerczy. W profilu steroidowym w DZM: podwyższone wydalanie met. delta4-androgenów, 17-OHP, znacznie podwyższone wydalanie met. kortyzolu oraz THS (sugestia – otyłość, stres?). W toku dalszej diagnostyki endokrynologicznej zdiagnozowano ACTH-niezależny zespół Cushinga. W tomografii komputerowej jamy brzusznej wykonanej we wrześniu 2017 r. opisano guz okolicy lewego nadnercza o wymiarach 6,5 x 4,5 x 4,5 cm, który usunięto operacyjnie. W badaniu histopatologicznym tkanki guza opisano przeważający element rozrostu komórek kory nadnercza, z obecnością licznych rozproszonych ognisk o morfologii myelolipoma. Mimo braku jednoznacznych mikroskopowych i immunohistochemicznych cech złośliwości guza, ze względu na obwodową inwazyjność i histopatologicznie nieradykalną resekcję, guz potraktowano jako zmianę wykazującą potencjał rozrostowy. Wynik konsultowano w Centrum Onkologii w Warszawie – sugerowano rozpoznanie raka kory nadnercza. Zastosowano leczenie uzupełniające Mitotanem. Na podstawie badania genetycznego z dużą pewnością wykluczono nk-WPN. W trakcie opracowania pozostaje badanie genetyczne w kierunku mutacji w genie TP53.

Stężenia androstendionu, testosteronu, 17-OHP, DHEAS, ACTH, insuliny w trakcie OGTT oraz profil steroidowy w DZM po leczeniu operacyjnym uległy normalizacji. Bez cech wznowy w kontrolnych badaniach obrazowych (okres obserwacji 20 miesięcy).

Podsumowanie: Diagnostyka hiperandrogenizmu i zespołu Cushinga jest trudna, szczególnie w przypadku braku silnie wyrażonych objawów klinicznych i ich korelacji z wynikami badań. Z uwagi na brak jednoznacznych kryteriów rozpoznania histopatologicznego oraz oceny stopnia złośliwości pacjenci wymagają długotrwałej obserwacji po operacyjnej.

Słowa kluczowe: rak nadnerczy, gruczolak nadnerczy, zespół Cushinga, wirylizacja.

Introduction: Adrenocortical tumours are rare in children (0.1 cases/mln/year), however, they constitute a significant clinical problem. They are most frequent among young children (<5 years old) and in 90% they are hormonally active.

Case study: A female patient aged 15 years was admitted to Children's Memorial Health Institute in Warsaw in August 2016 due to delayed puberty and hirsutism aggravating since 2 years. No signs of hypercortisolemia were observed and in abdominal USG no abnormalities in the adrenal region were found (March 2016). Outcomes of laboratory examinations: no rise of cortisol concentration in Synacthen test and high levels of 17-OHP, high levels of androgens: androstenedione, 17-OHP, testosterone and normal level of DHEAS, hyperinsulinemia in OGTT, dyslipidemia. In control abdominal USG there were again no abnormalities in the adrenal region (September 2016). A preliminary diagnosis of non-classical CAH was made. Steroid profile in 24-hour urine: elevated excretion of metabolites of delta-4-androgens, 17-OHP, highly elevated excretion of metabolites of cortisol and THS (suggestion – obesity, stress?). In the course of further endocrinological examinations, a diagnosis of ACTH-independent Cushing syndrome was made. In abdominal CT a tumour of the left adrenal gland was found of size 6,5 x 4,5 x 4,5 cm, which was operated on and excised. In the histopathological examination of the tumour's tissue a prevailing growth of cells of the adrenal cortex was observed and the presence of diffused focuses of the morphology of myelolipoma. In spite of the lack of unequivocal microscopic and immunohistochemical markers of tumour's malignancy, due to peripheral invasiveness and subtotal excision, the tumour was considered potentially malignant. The examination was also consulted in the Institute of Oncology in Warsaw – suggestion of the diagnosis of adrenocortical carcinoma. A treatment with Mitotane was conducted. On the basis of genetic examination, non-classical CAH was excluded. Examination of mutation in the TP53 gene is being performed.

Concentrations of androstenedione, testosterone, 17-OHP, DHEAS, ACTH, insulin in OGTT and steroid profile normalised after the operation. There are no signs of relapse in imaging examinations (follow-up 20 months).

Summary: Diagnosis of hyperandrogenism and Cushing syndrome is difficult, especially when there are no clear clinical signs and they do not closely correlate with laboratory outcomes. Due to the lack of unequivocal criteria of histopathological diagnosis and degree of malignancy, patients require long-term post-operative observation.

Key words: adrenocortical carcinoma, adrenal adenoma, Cushing's syndrome, virilization.

Rak kory nadnerczy u pacjentów z zespołem Li-Fraumeni – opisy przypadków

Adrenal cortical carcinoma in patients with Li-Fraumeni syndrome – case studies

Patrycja Dasiewicz¹, Agnieszka Lecka-Ambroziak¹, Agnieszka Rudzka-Kocjan¹, Elżbieta Moszczyńska¹, Marzena Stypińska², Olga Gryniewicz-Kwiatkowska², Danuta Perek², Joanna Trubicka³, Maciej Pronicki³, Ewelina Witkowska-Sędek⁴, Beata Pyrzak⁴, Mieczysław Szalecki^{1,5}

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Polska

²Klinika Onkologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Polska

³Zakład Patologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Polska

⁴Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

⁵Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

¹Department of Endocrinology, The Children’s Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

²Department of Oncology, The Children’s Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

³Department of Pathology, The Children’s Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

⁴Department of Paediatrics and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Poland

⁵The Medicine and Health Sciences Faculty Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

Wstęp: Rak kory nadnerczy (*adrenocortical carcinoma* – ACC) stanowi 0,2% nowotworów złośliwych u dzieci. Opisywane są 0,2–0,3 przypadki/milion/rok u dzieci. Większość przypadków ACC występuje u dzieci poniżej 5. roku życia. Predisponujące czynniki genetyczne są stwierdzane u większości dzieci z ACC – najczęściej jest to mutacja genu *TP53*. W południowej Brazylii z uwagi na częste występowanie mutacji *TP53*, ACC występuje 15 razy częściej. Najczęstszym objawem u dzieci jest szybko postępująca wiryliczacja.

Opis przypadku 1: Roczny chłopiec z objawami wiryliczacji: trądzikiem, *pubarche* i powiększeniem prącia. W wywiadzie w rodzinie liczne nowotwory. W badaniach zwiększone stężenia androgenów w surowicy: DHEAs, androstendionu, testosteronu, „szybwy” rytm dobowy kortyzolu i profil steroidowy w DZM sugerujący guz wiryliczujący nadnerczy. W tomografii komputerowej (TK) uwidoczniono guz nadnercza lewego $17 \times 19 \times 27$ mm, wykonano laparoskopową adrenalectomię lewostronną. Wynik histopatologiczny ACC I stopnia – 4 punkty wg kryteriów Weissa, przerwanie ciągłości torebki guza. W badaniach genetycznych wykryto u chłopca, jego siostry, ojca oraz dziadka ze strony ojca mutację w eksonie 8 genu *TP53*. Podczas konsylium endokrynologiczno-onkologicznego oraz po konsultacji z dr R. Ribeiro ze szpitala St. Jude, USA (*International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry* – IPACTR) zdecydowano o odstąpieniu od leczenia uzupełniającego i ścisłą obserwację pacjenta. Okres 5,5 roku – bez cech wznowy.

Opis przypadku 2: Półtoraroczna dziewczynka z objawami wiryliczacji: powiększenie lechtaczki, *pubarche*. W badaniach zwiększone stężenia androgenów w surowicy: DHEAs, androstendionu, testosteronu i profil steroidowy w DZM sugerujący guz wiryliczujący nadnerczy. W TK opisano guz $50 \times 40 \times 30$ mm położony przed nerką lewą, wykonano laparoskopową adrenalectomię lewostronną. Wynik histopatologiczny ACC II stopnia – 5 punktów wg kryteriów Weissa, przerwanie ciągłości torebki guza. W związku z rozmiarem guza oraz pęknięciem torebki zdecydowano o uzupełniającej chemioterapii. W badaniach genetycznych u dziewczynki oraz jej ojca stwierdzono mutację w eksonie 5 genu *TP53*. Siedem miesięcy po zakończonym leczeniu stwierdzono przerzut w okolicy dolnego bieguna nerki prawej, zmianę usunięto laparoskopowo, leczenie uzupełniono chemioterapią wraz z Mitotanem. Leczenie Mitotanem kontynuowano przez rok, obserwowano objawy przedwczesnego dojrzewania płciowego w postaci: powiększenia gruczołów piersiowych i 2-krotnych epizodów krwawienia z dróg rodnych. Wynik testu z LHRH był przedpokwitaniowy. Objawy ustąpiły po odstawieniu Mitotanu. Obecnie, rok po zakończeniu leczenia, bez cech wznowy.

Introduction: Adrenocortical carcinoma (ACC) accounts for 0.2% of paediatric malignancies. The annual incidence of ACC is 0.2–0.3 cases per million children per year. Most ACCs occur in children younger than 5 years. Predisposing genetic factors are found in the majority of children with ACC, with *TP53* gene mutation being the most common. In southern Brazil, the incidence of ACC is 15 times higher due to high prevalence of the *TP53* mutation. Rapidly progressing virilization is the most common manifestation of paediatric ACCs.

Case report 1: A 1-year old boy with virilization symptoms: acne, *pubarche* and penile enlargement. Strong family history of cancer. In lab tests, increased serum androgens: DHEA-S, androstendione, testosterone, rigid diurnal cortisol secretion and urinary steroid profile suggestive of adrenal virilizing tumour. A CT scan revealed a tumour in the left adrenal gland, $17 \times 19 \times 27$ mm, laparoscopic left adrenalectomy was performed. Histological examination identified a grade I ACC with a Weiss score of 4, and confirmed tumour capsule rupture. Genetic tests detected a *TP53* mutation in exon 8 in the boy, his sister, father, and paternal grandfather. During endocrine/oncology clinical case conference, and upon consultation with Dr R. Ribeiro, St. Jude Hospital, USA (*International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry* – IPACTR) it was decided to refrain from adjuvant therapy and to closely monitor the patient. At 5.5 years – no signs of recurrence.

Case report 2: A 1.5-year old girl with virilization symptoms: clitoral enlargement, *pubarche*. In lab tests, increased serum androgens: DHEA-S, androstendione, testosterone and urinary steroid profile suggestive of adrenal virilizing tumour. A CT scan revealed a tumour anterior to the left kidney $50 \times 40 \times 30$ mm, laparoscopic left adrenalectomy was performed. Histological examination identified a grade II ACC with a Weiss score of 5 and confirmed tumour capsule rupture. Due to the size of the tumour and capsule rupture, it was decided to initiate adjuvant chemotherapy. Genetic tests identified a *TP53* mutation in exon 5 in the girl and her father. A metastasis near the lower pole of the right kidney was found 7 months after the end of treatment, the lesion was removed laparoscopically, treatment was supplemented with chemotherapy with Mitotane. Mitotane was continued for 1 year; symptoms of precocious puberty (breast enlargement, 2 episodes of vaginal bleeding) were observed. The LHRH test result was in the prepubertal range. Symptoms receded after discontinuation of Mitotane. At present, i.e. 1 year after the end of treatment, no signs of recurrence are observed.

Conclusions: Rapidly progressing virilization in children requires urgent initiation of diagnostic tests for ACC. ACC patients should undergo genetic tests for *TP53* gene mutation.

Wnioski: Szybko postępująca wirylicacja wskazują na konieczność pilnej diagnostyki w kierunku ACC u dzieci. U pacjentów z ACC wskazane jest wykonanie badań genetycznych w kierunku mutacji genu *TP53*.

Mutacja w genie *CYP11A1* jako prawdopodobna przyczyna pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy u 2-letniej dziewczynki

Mutation in the *CYP11A1* gene as a presumable cause of primary adrenal insufficiency in 2-year-old girl

Agata Kozłowska¹, Mikołaj Danko^{1,2}, Elżbieta Moszczyńska¹, Agata Skórka^{3,4}, Mieczysław Szalecki^{1,5}

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Polska

²Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Polska

³Zakład Genetyki Medycznej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Polska

⁴Klinika Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

⁵Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

¹Department of Endocrinology and Diabetology, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

²Department of Paediatrics, Nutrition and Metabolic Diseases, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

³Department of Medical Genetics, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

⁴Department of Paediatrics, Medical University of Warsaw, Poland

⁵Faculty of Medicine and Health Sciences, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

Wstęp: Zaburzenia steroidogenezy nadnerczowej stanowią grupę chorób dziedziczonych autosomalnie recesywnie. Powodowane są one przez mutację genu kodującego jeden z enzymów odgrywających rolę w syntezie hormonów kory nadnerczy. W zależności od mutacji może dochodzić do różnorodnej ekspresji fenotypowej niedoczynności kory nadnerczy.

Opis przypadku: Dziewczynka w wieku 17 miesięcy została przyjęta na Oddział Pediatrii z powodu odwodnienia w przebiegu infekcji przewodu pokarmowego oraz dróg oddechowych. Dwa dni przed hospitalizacją u pacjentki obserwowano gorączkę, wymioty, znaczne osłabienie. W badaniu przedmiotowym stwierdzono ciemne zabarwienie skóry, na brzuchu i plecach plamy przebarwieniowe, zmniejszone wydzielanie łez. W badaniach laboratoryjnych hiponatremia 118 mmol/l, hipoglikemia 37 mg/dl, kwasica metaboliczna: pH 7,304, BE -14,5 mmol/l i HCO₃ 10,2 mmol/l. Wysłunięto podejrzenie niedoczynności kory nadnerczy, podano Hydrokortyzon i przeniesiono dziecko do Oddziału Endokrynologii IP CZD. W badaniach hormonalnych stwierdzono podwyższone stężenie ACTH 239 pg/ml (norma: 10–60) oraz ARO 34,9 ng/ml/godz. (norma: 1,5–5,7), zmniejszone stężenie aldosteronu < 7 pg/ml (norma: 97–626) i 17OHP 7,2 ng/ml (norma: 11–108). Rozpoznano pierwotną niedoczynność kory nadnerczy. W trakcie diagnostyki różnicowej wykluczono chorobę Addisona oraz wrodzony przerost nadnerczy z niedoboru 21-hydroksylazy. Ze względu na niejasną przyczynę niedoczynności kory nadnerczy wykonano metodą NGS badanie wybranych genów powiązanych z pierwotną niedoczynnością nadnerczy (*AAAS*, *AIRE*, *CYP11A1*, *MC2R*, *MRAP* i *STAR*). Wykryto patogenną mutację w genie *AAAS*, nie stwierdzono jednak zmian w obrębie drugiego allela (jednak analiza metodą NGS nie wyklucza zmian o typie dużych delecji). W obrębie genu *CYP11A1*, wykryto dwie, nie opisywane do tej pory mutacje, na obu allelach. Kontynuowano diagnostykę w kierunku zespołu Allgrove'a. W pasażu przewodu pokarmowego wykluczono achalazję przełyku, przeprowadzono konsultację okulistyczną - bez cech zaburzeń filmu tęczowego oraz neurologiczną - bez cech zaburzeń autonomicznego układu nerwowego. Wobec braku obecności obiektywnych objawów klinicznych zespołu Allgrove'a, uznano, że za niedoczynność nadnerczy u opisywanej pacjentki odpowiada najpewniej oburodzicielskie dziedziczenie mutacji w genie *CYP11A1*, kodującym enzym - liazę cholesterolową P450scc.

Introduction: Adrenal steroidogenesis disorder is a group of autosomal recessive diseases caused by mutation of a gene coding for one of enzymes involved in adrenal steroid biosynthesis. Depending on the mutation there may be various expressions of adrenal insufficiency phenotype.

Case report: A 17-month-old girl was admitted to the Pediatrics Department due to dehydration associated with gastrointestinal and respiratory infection. Two days before hospitalization, the patient had fever, vomiting and significant weakness was observed. During physical examination dark skin color was noticed with discoloration spots on the abdomen and back. Also decreased tear secretion was observed. In laboratory results: hyponatremia 118 mmol/l, hypoglycemia 37 mg/dl, metabolic acidosis: pH 7.304, BE -14.5 mmol/l and HCO₃ 10.2 mmol/l were found. Because of suspicion of adrenocortical insufficiency parental hydrocortisone was administered and the child was transferred to the Department of Endocrinology IPCZD. Hormonal examination showed increased ACTH concentration 239pg/ml [norm: 10–60] and PRA 34.9 ng/ml/h [norm: 1.5–5.7], decreased aldosterone < 7 pg/ml [norm: 97–626] and 17OHP 7.2 ng/ml [norm: 11–108]. The primary adrenal insufficiency was diagnosed. During diagnosis of Addison's disease and congenital adrenal hyperplasia from 21-hydroxylase deficiency were excluded. Due to the unclear cause of adrenal insufficiency NGS was performed to test selected genes associated with primary adrenal insufficiency (*AAAS*, *AIRE*, *CYP11A1*, *MC2R*, *MRAP* and *STAR*). A pathogenic mutation in the *AAAS* gene was detected but no changes were found in the second allele (however NGS analysis doesn't exclude large deletion-type changes). Within the *CYP11A1* gene two new mutations, not described so far, were detected on both alleles. Diagnostics was continued to excluded Allgrove syndrome. Gastrointestinal tract passage was performed - esophageal achalasia was excluded. In ophthalmic consultation no lacrimal film disorders were found. Finally, neurological consultation was done- without features of autonomic nervous system disorders. Absence of objective clinical symptoms of the Allgrove syndrome led to conclusion that the patient's adrenal insufficiency is most probably caused by the marginal inheritance of mutations in the *CYP11A1* gene encoded by the P450scc cholesterol side-chain cleavage enzyme. Moreover, the girl is carrier of mutation of *AAAS* gene. The patient is treated with hydrocortisone and fluorocortisol substitution.

Dodatkowo dziewczynka jest nosicielką mutacji w genie AAAS. Dziewczynka pozostaje na substytucji gliko- i mineralokortykoidów.

Podsumowanie: Badania molekularne odgrywają bardzo ważną rolę w ustalaniu przyczyn zaburzeń steroidogenezy nadnerczowej, jednakże ich wyniki nie zawsze są jednoznaczne. Często dopiero zestawienie wyników badań i objawów klinicznych w trakcie długoletniej obserwacji pacjenta pozwala na ustalenie ostatecznego rozpoznania.

Słowa kluczowe: CYP11A1, niedoczynność kory nadnerczy, liaza cholesterolowa, P450scc.

Summary: Molecular tests are a vital role in the diagnosis of the underlying causes of adrenal steroidogenesis disorders, but their results are not always conclusive. Often only the combination of laboratory results and clinical symptoms during long-term observation of the patient enable physicians to make the right diagnosis.

Key words: CYP11A1, adrenal insufficiency, cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450scc.

Problemy diagnostyczne w przebiegu zespołu Munchausena by proxy

Diagnostic problems in the course of Munchausen syndrome by proxy

Agnieszka Rudzka-Kocjan¹, Elżbieta Moszczyńska¹, Agnieszka Lecka-Ambroziak¹, Mieczysław Szalecki^{1,2}

¹Oddział Endokrynologii, Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Polska

²Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

¹Division of Endocrinology, Department of Endocrinology and Diabetology, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

²Faculty of Medicine and Health Sciences, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

Wstęp: Zespół Münchhausena *by proxy* jest schorzeniem psychicznym objawiającym się świadomym i zaplanowanym wywołaniem objawów chorobowych i/lub fałszowaniem wyników badań dziecka pozostającego pod opieką osoby dotkniętej tym schorzeniem.

Cel pracy: Przedstawienie przypadku dziecka matki, u której wysunięto podejrzenie zespołu Münchhausena *by proxy*.

Opis przypadku: Obecnie 9,5 letnia dziewczynka skierowana przez lekarza POZ pod opiekę endokrynologiczną IPCZD w wieku 9 lat (w październiku 2018 r.) z powodu podejrzenia przedwczesnego dojrzewania płciowego.

Dziecko z C III, P II, cc, 39 Hbd, m.c. 3050 g, dl. 52 cm, 9 pkt w skali Apgar. Rozwój psychoruchowy prawidłowy. W wywiadzie: atopowe zapalenie skóry, nawracające infekcje dróg oddechowych i ucha środkowego, astma. Wykluczono niedobory odporności. W wieku 2 lat diagnozowana z powodu przypadkowo stwierdzonej hipertransaminazemii prawdopodobnie wtórnej do antybiotykoterapii. W latach 2011–2012 dziewczynka trzykrotnie hospitalizowana na Oddziale Gastroenterologii IPCZD z powodu bólów brzucha. Rozpoznano refluks żołądkowo-przełykowy. W badaniu gastroskopii stwierdzono cechy zapalenia opuszki dwunastnicy, bez cech zaniku kosmków. W latach 2012–2013 dziewczynka trzykrotnie hospitalizowana na Oddziale Diabetologii IPCZD z powodu zgłaszanych zaburzeń gospodarki węglowodanowej (hiper- i hipoglikemii). W badaniach: bez istotnych nieprawidłowości. W latach 2013–2018 wielokrotnie hospitalizowana (oddziały o profilu diabetologicznym, endokrynologicznym, pulmonologicznym, hematologicznym). Od 2013 r. jest na diecie bezglutenowej z powodu celiakii rozpoznanej zdaniem matki w 11. gastroskopii (brak dokumentacji). W 2018 r. (8,5 roku) diagnozowana z powodu podejrzenia przedwczesnego dojrzewania płciowego (nie potwierdzono) i podejrzenia niedoczynności nadnerczy. Matka zgłaszała, że u dziecka stwierdza się nawracające opryszczki oraz skłonność do hipoglikemii. Ze względu na niejednoznaczne wyniki badań hormonalnych wdrożono leczenie substytucyjne hydrokortyzonem.

W 2018 i 2019 r. dziewczynka hospitalizowana na Oddziale Endokrynologii IPCZD. W teście przedłużonego głodzenia bez nieprawidłowości. Wyniki badań metabolicznych i hormonalnych prawidłowe. Odstawiono hydrokortyzon. Podczas pierwszej hospitalizacji na Oddziale Endokrynologii matka została poproszona o dostarczenie wyników badań dających podstawę do rozpoznania zgłaszanych chorób (nie dostarczono). Zgłaszane objawy (hipo- i hiperglikemia, osłabienie po odstawieniu hydrokortyzonu, senność, krwotoki z nosa) nie znajdowały potwierdzenia w badaniach. Obserwacji nie ukończono z uwagi na wypis na żądanie.

Introduction: The Münchhausen syndrome by proxy is a mental disorder manifested by the conscious and planned elicitation of disease symptoms and/or falsification of the results of tests of a child under the care of a person affected by the disease.

Aim of the study: Presentation of the case of the child whose mother who was suspected of the Münchhausen syndrome by proxy.

Case report: Currently 9.5 year old girl referred by the GP doctor for endocrinological care at the age of 9 (X.2018) due to precocious puberty. Child from 3rd pregnancy, 2nd delivery, 39 Hbd, birth weight 3050 g, birth length 52 cm, 9 AS. Normal psychomotor development. History: atopic dermatitis, recurrent upper respiratory tract and middle ear infections, asthma. Immunity deficits were excluded. At the age of 2 years diagnosed because of accidentally found elevated hypertransaminases probably secondary to antibiotic therapy. In 2011–2012, the girl was hospitalized three times in the Department of Gastroenterology CMHI due to abdominal pain. Gastroesophageal reflux was diagnosed. In the gastroscopy examination, there were features of duodenal bulb inflammation, without villus atrophy. Between 2012 and 2013, the girl was hospitalized three times in the Department of Diabetology CMHI due to hyper- and hypoglycemic incidents. Laboratory tests without significant abnormalities.

Between 2013 and 2018 a girl was repeatedly hospitalized (departments of diabetes, endocrinology, pulmonary and haematology). Since 2013, she has stayed on a gluten-free diet due to coeliac disease diagnosed in the mother's opinion in 11th gastroscopy (no documentation). In 2018 (8.5 years) diagnosed due to suspected precocious puberty – it was not confirmed. At that time, my mother reported that the child had recurrent herpes and a hypoglycemic tendency. Because of the inconclusive results of hormonal tests, substitution treatment with hydrocortisone was implemented. In 2018 and 2019, the girl was hospitalized in the Department of Endocrinology CMHI. Re-directed due to precocious puberty. Prolonged fasting test was normal. The results of metabolic and hormonal tests were correct. The hydrocortisone has been discontinued.

During the first hospitalization in the Department of Endocrinology, the mother was asked to provide results of the tests giving the basis for the diagnosis of the reported diseases (not taken away). Reported symptoms (hypo- and hyperglycemia, weakness after discontinuation of hydrocortisone, drowsiness, and nose bleeds) were not confirmed by examinations. The observations were not completed due to discharge on demand.

Podsumowanie: Zespół Münchhausena *by proxy* należy brać pod uwagę, jeżeli zgłaszane objawy są nietypowe, przewlekłe, nawracające i trudne do potwierdzenia przez personel medyczny.

Słowa kluczowe: zespół Münchhausena *by proxy*.

Summary: The Münchhausen syndrome *by proxy* should be considered if the reported symptoms are atypical, chronic, recurrent and difficult to confirm by medical staff.

Key words: Munchausen syndrome *by proxy*.

Obraz kliniczny krzywicy hipofosfatemicznej u dwójki rodzeństwa z nową mutacją w genie *PHEX* Clinical picture of hypophosphatemic rickets in two siblings with a new mutation in the *PHEX* gene

Aleksandra Rojek¹, Monika Obara-Moszyńska², Zofia Kolesińska², Marek Niedziela²

¹Pracownia Endokrynologii Molekularnej, Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

¹Laboratory of Molecular Endocrinology, Department of Endocrinology and Pediatric Rheumatology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

²Department of Endocrinology and Pediatric Rheumatology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

Wstęp: Krzywica hipofosfatemiczna (HPR) należy do heterogennej grupy rzadkich chorób spowodowanych zaburzeniami gospodarki fosforanowej. Najczęściej spotyka się HPR dziedziczącą się z chromosomem X spowodowaną mutacjami w genie *PHEX*. Fenotyp pacjenta jest zróżnicowany od postaci łagodnej do ciężkiej. Obserwuje się przede wszystkim zmiany w obrębie układu kostnego (najczęściej szpatowość kończyn dolnych), niskorosłość nieproporcjonalną, zmiany zapalne w obrębie dziąseł oraz sporadycznie niedosłuch. Wczesna diagnoza oraz włączenie terapii aktywną postacią witaminy D₃ i fosforanami daje szansę na zmniejszenie deformacji kostnych a podawanie rhGH może przyczynić się do poprawy prognozy wzrostu. W ostatnim czasie pojawiła się też nowa metoda leczenia przeciwciałem monoklonalnym przeciw białku FGF23 (burosumab).

Cel pracy: Analiza obrazu klinicznego oraz podłoża molekularnego HPR u dwójki rodzeństwa.

Opis przypadku: Analizie poddano rodzeństwo – chłopca (11 lat i 8 miesięcy) i jego siostrę (10 lat i 6 miesięcy) z rozpoznąną HPR. Matka rodzeństwa (po wielokrotnych operacjach ortopedycznych) i starsza siostra również chorują na HPR. U obu pacjentów stwierdzono niskorosłość (htSDS; -4,2 u chłopca, -4,7 u dziewczynki) oraz szpatowość kończyn dolnych (u chłopca bardziej nasiloną). Dodatkowo u chłopca obserwowano hiperlordozę lędźwiową, asymetrię kości czaszki, a u dziewczynki próchnicę zębów. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono zmniejszone stężenie fosforanów, znacznie zwiększone stężenie alkalicznej fosfatazy oraz prawidłowe stężenie wapnia całkowitego w surowicy krwi. Charakterystyczny obraz kliniczny, wywiad rodzinny oraz wyniki laboratoryjne pozwoliły rozpoznać HPR u chłopca w wieku 8 lat 2/12 a u siostry w wieku 8 lat i 4/12. U pacjentów włączono terapię aktywną formą witaminy D₃ oraz fosforanami. Chłopiec poddany był operacjom ortopedycznym kończyn dolnych.

W badaniach genetycznych stwierdzono obecność nowej patogenej mutacji splicingowej, odpowiednio hemi- i heterozygotycznej c.663+1G>T w intronie 5 i znanego polimorfizmu c.849+3A>G (rs200585038) w intronie 7 genu *PHEX* prowadzące do zmiany struktury kodowanego białka, które są obecne u chorej matki dzieci.

Podsumowanie: Zidentyfikowano nową mutację oraz współistnienie polimorfizm w genie *PHEX*, które mogą mieć wpływ na fenotyp/przebieg choroby. Wczesna diagnoza HPR i zastosowanie witaminy D oraz fosforu jest bardzo efektywne, bezpieczne dla pacjentów i pozwala zredukować deformacje układu szkieletowego. Potwierdzenie diagnozy HPR w badaniu genetycznym może mieć kluczowe znaczenie w przypadkach, w których wykonane badania laboratoryjne nie są jednoznaczne. Określenie rodzaju dziedziczenia ma duże znaczenie w poradnictwie genetycznym, w ocenie rokowania i przebiegu choroby.

Słowa kluczowe: krzywica hipofosfatemiczna, HPR, *PHEX*.

Introduction: Hypophosphatemic rickets (HPR) belongs to a heterogeneous group of rare diseases caused by disorders of the phosphate metabolism. The dominant form of HPR is X-linked HPR (XLHR) caused by mutations in the *PHEX* gene. The patient's phenotype varies from mild to severe. Skeletal changes (especially bowing of lower legs) and disproportional short stature are mostly observed with inflammatory changes within the gums and sporadic hearing loss. Early diagnosis and treatment with the active form of vitamin D₃ and phosphates gives a chance to reduce bone deformation and rhGH administration may contribute to the improvement of growth prognosis.

Recently, a new therapy utilizing a monoclonal antibody against FGF23 (burosumab) is available.

Aim of the study was analysis of clinical picture and molecular background of HPR in two siblings.

Case report: Two siblings – a boy (11 years and 8 months) and his sister (10 years 6 months) with diagnosed HPR were subjected to analysis. The mother of siblings (who underwent repeated orthopedic operations) and the older sister also suffer from HPR. In both patients low stature (htSDS, -4.2 in the boy, -4.7 in the girl) and deformity of the lower limbs (more severe in the boy) were observed. Moreover, lumbar hyperlordosis and asymmetry of the skull bones were seen in the boy, whereas tooth decay was observed in the girl. Laboratory tests in blood serum revealed a decreased level of phosphates, a significantly elevated level of alkaline phosphatase and a total calcium level in normal range. Characteristic clinical picture, family history and laboratory results allowed us to recognize HPR in a boy aged 8 years 2/12 and in his sister aged 8 years and 4/12. Both patients were treated with an active form of vitamin D₃ and phosphates. The boy underwent orthopedic surgery of the lower limbs. Genetic studies revealed the presence of a new pathogenic splicing mutation c.663+1G>T in intron 5 (hemi- and heterozygous, respectively) and the known polymorphism c.849+3A>G (rs200585038) in intron 7 of the *PHEX* gene leading to changes in the structure of the encoded protein and which are present in the affected children's mother.

Summary: A new mutation with coexisting polymorphism have been identified in the *PHEX* gene that may affect the phenotype/course of the disease. Early diagnosis of HPR and the use of vitamin D and phosphorus is very effective, safe for patients and helps to reduce skeletal deformation. Confirmation of the diagnosis of HPR in a genetic test may be crucial in cases when laboratory tests are inconclusive. Determining the type of inheritance is of great importance in genetic counseling, in the assessment of the prognosis and course of the disease.

Key words: hypophosphatemic rickets, HPR, *PHEX*.

Bezobjawowa hipoglikemia u 13-letniej pacjentki z dotąd nierozpoznaną glikogenozą typu 1a

Asymptomatic hypoglycemia in a 13-year-old girl with previously undiagnosed glycogen storage disease type 1a

Magdalena Banaszak-Ziemska¹, Łukasz Kałużny², Marek Niedziela¹

¹Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej, II Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

²Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

¹Department of Endocrinology and Pediatric Rheumatology, II Department of Pediatrics, Poznan University of Medical Sciences, Poland

²Department of Children's Gastroenterology and Metabolic Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Poland

Wstęp: Glikogenoza typ 1a jest chorobą metaboliczną spowodowaną deficytem glukozy-6-fosfatazy, dziedziczną autosomalnie recesywnie. Choroba rozpoznawana jest w 80% w 1. roku życia. Przedstawiamy przypadek 13-letniej dziewczynki, u której rozpoznano chorobę von Gierkego. Do tej pory w literaturze opisane zostały pojedyncze tylko przypadki choroby von Gierkego rozpoznanej w tak późnym wieku.

Opis przypadku: Pacjentkę przyjęto na oddział endokrynologii dziecięcej z podejrzeniem niedoczynności tarczycy. Dziewczynka od 2 miesięcy zgłaszała osłabienie, bóle brzucha i krwawienia z nosa. W wykonanym 2 miesiące przed hospitalizacją USG jamy brzusznej uwidoczono powiększoną, hiperechogenną wątrobę. W badaniu przedmiotowym przy przyjęciu uwagę zwracała niskorosłość, cechy dysmorficzne (twarz lalki, dysmorficzne małżowiny uszne), szczupłe kończyny, znacznie powiększony obwód brzucha oraz otyłość brzuszna. Na skórze klatki piersiowej oraz jamy brzusznej widoczne były poszerzone naczynia krwionośne oraz „pajączki” naczyniowe. Tarczyca była niewyczuwalna, dziewczynka była w eutyreozy klinicznej, stan dojrzewania oceniono na Th1, A1, P2/3, brzuch był miękki, niebolesny, wątroba była znacznie powiększona, wyczuwalna ok. 10 cm poniżej łuku żebrowego, śledziona była niewyczuwalna. Wyniki badań laboratoryjnych były następujące: prawidłowa gazometria, prawidłowe stężenia TSH oraz wolnych hormonów tarczycy, ujemne przeciwciała przeciw-tarczycowe, triglicerydy 1080 mg/dl i cholesterol całkowity 347 mg/dl, HDL 49 mg/dl, a LDL były niemożliwe do oszacowania, Alat 51 IU/l i Aspat 55 IU/l, stężenie glukozy po posiłku (65 mg/dl), stężenie insuliny 6,9 uIU/ml, stężenie HbA_{1c} 4,3%, wyliczony średni poziom glukozy wynosił 75 mg/dl. W USG jamy brzusznej opisano znacznie powiększoną wątrobę, wystającą ok. 10 cm poniżej łuku żebrowego, w miększu obu płątów opisano mnogie, rozsiane, hipoechogenne zmiany ogniskowe. W KT jamy brzusznej potwierdzono obecność zmian w wątrobie. W czasie diagnostyki wykluczono podłoże wirusowe, pasożytnicze oraz onkologiczne hepatomegalii. W profilu dobowym glikemii uzyskano tylko jeden wynik powyżej 100 mg/dl (2 godziny po śniadaniu), a najniższy poziom wynosił 61 mg/dl. Najniższy odnotowany poziom glikemii to 53 mg/dl. Dziewczynka nie prezentowała objawów klinicznych hipoglikemii. Wykonano test obciążenia słodkim posiłkiem oraz test dożylnego obciążenia glukozą, w którym uzyskano charakterystyczny dla glikogenozy 1a spadek stężenia mleczanów z wartości wyjściowych 8,5 mmol/l do 3,1 mmol/l. Na podstawie obrazu klinicznego oraz badań dodatkowych rozpoznano u pacjentki glikogenozę typ 1a.

Podsumowanie: W diagnostyce różnicowej hepatomegalii należy uwzględnić rzadkie choroby metaboliczne, takie jak glikogenoza typ 1a, których rozpoznanie nie powinno być tak znacząco opóźnione.

Słowa kluczowe: hipoglikemia, hepatomegalia, niskorosłość, glikogenoza typ 1a, choroba von Gierke.

Introduction: Glycogen storage disease type 1a (von Gierke) is an autosomal recessive inborn error caused by a deficiency of the glucose-6-phosphatase. Von Gierke disease is diagnosed in 80% cases, in 1 year of life. We would like to present a case of a 13-year-old girl who diagnosed with von Gierke's disease. Up to now in the database have referred just single cases with such late diagnosis.

Case report: The patient was admitted to the pediatric endocrinology department with suspected hypothyroidism. A girl has suffered from weakness, stomach pain and epistaxis for two months. In the abdomen ultrasound performed two months before hospitalization, the liver was enlarged, hyperechogenic. In the physical examination paid attention to short stature, dysmorphic features (rounded doll-like face, dysmorphic ears), thin upper limbs, significantly enlarged abdomen circumference, truncal obesity. Presence of widen blood vessels and vascular "spiders" were noticed on the skin of the chest and abdomen. The thyroid gland was not palpable, stage of puberty evaluated on: th1, ax1, p 2/3, the abdomen was tender, painless, the liver was significantly enlarged, palpable about 10 cm below rib arch, the spleen was unpalpable. The results of laboratory tests were as follows: blood gas analysis was unaffected, TSH and free thyroid hormones were in the normal range, antibodies against thyroid were negative, concentration of triglycerides 1080 mg/dl and total cholesterol 347 mg/dl, HDL 49 mg/dl, and LDL – impossible to estimate, aminotransferases ALT 51 IU/l and ASPAT 55 IU/l, postprandial concentration of glucose was 65 mg/dl, HbA_{1c} 4,3%, the calculated mean glucose concentration was 75 mg/dl. In the ultrasound of the abdomen revealed significantly enlarged liver about 10 cm below rib arch, with multiple, spread, hypoechogenic lesions. CT of the abdomen confirmed the presence of focal lesions in the liver. During the diagnosis viral, parasitic and oncological background of hepatomegaly was excluded. In the daily glycemic profile only one result obtained was above 100 mg/dl (2 h after the breakfast), the lowest result was 61 mg/dl. The lowest noticed glucose concentration during hospitalization was 57 mg/dl. The girl did not present symptoms of hypoglycemia. A sweet meal load test and intravenously glucose load test were carried out, which resulted in characteristic for this glycogen storage disease type 1a decrease in lactate concentration from baseline values 8,5 mmol/l to 3,1 mmol/l. Based on clinical status and additional tests we diagnosed glycogen storage disease type 1a.

Summary: In the differential diagnosis of hepatomegaly we should consider rare metabolic diseases such as glycogen storage disease type 1a which diagnosis should not be so much delayed.

Key words: hypoglycemia, hepatomegaly, short stature, glikogen storage disease type 1a, von Gierke disease.

Nieadekwatna diagnostyka endokrynologiczna jako forma krzywdzenia dziecka – opis przypadku Endocrine overdiagnosis as an example of medical child abuse – a case presentation

Joanna Bielecka-Jasiocha, Magdalena Grajewska-Ferens, Beata Pyrzak

Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Dziecięcy Szpital Kliniczny w Warszawie, Polska
Clinic of Pediatric and Endocrinology Childrens Clinical Hospital in Warsaw, Poland

Wstęp: Jedną z form zespołu Munchausen *by proxy* (*Munchausen Syndrom by Proxy* – MSBP) jest medyczne maltretowanie dziecka (*medical child abuse* – MCD), przejawiające się wykonywaniem zbędnych i szkodliwych lub potencjalnie szkodliwych działań medycznych, za namową opiekuna i z udziałem personelu medycznego.

Prowokowanie objawów chorobowych lub imitowanie dolegliwości skłaniających do podejmowania szerokiej lub inwazyjnej diagnostyki może prowadzić do dramatycznych konsekwencji fizycznych i zakłócenia rozwoju dziecka.

Objawy dysfunkcji hormonalnych często bywają niecharakterystyczne, wymagają szerokiego różnicowania, a powtarzalność badań laboratoryjnych pozwalających potwierdzić lub wykluczyć zaburzenia bywa niewystarczająca. Przeprowadzonym badaniom niekiedy nie towarzyszy refleksja o negatywnych konsekwencjach wzbudzanych poprzez utrzymywanie pacjenta i jego rodziny w poczuciu choroby.

Opis przypadku: W doniesieniu przedstawiamy przypadek pacjenta, u którego przebieg diagnostyki mógł doprowadzić do poważnego zaburzenia funkcjonowania dziecka. Chłopiec, obecnie blisko 12 letni, u którego w okresie noworodkowym stwierdzono krwawienie do nadnercza prawego. Dziecko urodzone w dobrym stanie, nie prezentowało niepokojących objawów. Od ok. 8. roku życia, gdy w trakcie kontrolnego badania USG stwierdzono obecność zwapnień w nadnerczu prawym podjęto wielokierunkową, wielośrodkową diagnostykę, bez rozpoznania poważnych zaburzeń somatycznych. Tylko w ostatnich dwóch latach chłopiec był kilka razy hospitalizowany, zgłaszał się kilkanaście razy na SOR oraz odbył kilkadziesiąt wizyt w różnych poradniach specjalistycznych NFZ i wiele poza NFZ. Przebył liczne badania obrazowe (udokumentowane: 5 × MRI, 3 × TK, 8 × USG i 15 × RTG w ostatnich 2–3 latach) oraz trudną do ustalenia liczbę rozmaitych badań laboratoryjnych. Naukę szkolną odbywał w trybie indywidualnym. W marcu br. formalnie wykluczono niedoczynność nadnerczy, dziecko z rozpoznaniem reakcji adaptacyjnej na stres zostało objęte opieką psychiatryczną.

Podsumowanie: Wśród pacjentów pediatrycznych placówek endokrynologicznych jest wielu, którzy pozostają w długotrwałej obserwacji, bez definitywnej diagnozy i są poddawani licznym badaniom laboratoryjnym i obrazowym oraz konsultacjom z zakresu innych specjalności medycznych. Wynika to nie tylko z charakteru objawów pacjenta, ale także z braku koordynacji i odpowiedniej organizacji działań medycznych. Rozproszona i niekonkluzywna diagnostyka przyczyniają się do indukowania zaburzeń lub podtrzymywania istniejących dysfunkcji.

Prezentowany przypadek jest jaskrawym przykładem powyższego problemu, niemniej w codziennej praktyce spotyka się wielu pediatrycznych pacjentów, którzy odnoszą liczne, choć mniej widoczne szkody w związku z przebiegiem diagnostyki.

Zgodnie ze współczesnymi poglądami takie postępowanie mieści się w kryteriach medycznego krzywdzenia dziecka.

Introduction: One form of Munchausen Syndrome by proxy (MSBP) is medical child abuse (MCA), when unnecessary and harmful or potentially harmful medical activities are taken, at the caregivers prompting and with the participation of medical staff.

Symptoms' inducing or imitating leads to a wide and invasive diagnostics, that can result with fatal health consequences or affect child's development.

Symptoms of hormonal dysfunctions often tend to be indiscriminate, require a broad differentiation, whereas the laboratory tests remains unrepeatable and unsatisfactory. Conducted diagnostics is not accompanied sometimes by a reflection on the negative consequences of being kept as sick on the patient and his family.

Case report: We present a case of a patient, whose diagnostic history could contribute to a serious disturbances of the child. The 12 year old boy had a bleeding to the adrenal gland during the neonatal period. The child was born in good condition, without any alarming symptoms. At the age of 8 years a calcification inside right adrenal gland was found in a routine ultrasound. From this moment a broad and intensive diagnostics was undertaken and conducted in several medical establishments. During the last two years, the boy was hospitalized several times, admitted to the emergency department several times and visited specialized public clinics dozens of times, as well as many commercial medical centers. He underwent numerous imaging studies (documented: 5 × MRI, 3 × CT, 8 × ultrasound and 15 × X-RAY in the last 2–3 years) and large amount of various laboratory tests. He was not able to attend school and was taught at home. Adrenal gland insufficiency was ruled out few months ago, then a child diagnosed with adaptative stress disorder passed into psychiatric therapy.

Summary: There are many pediatric endocrine patients who remain under long-term observation, without a definitive diagnosis, who undergo a number of laboratory tests, imaging studies and consultation with a range of other medical specialties. It seems to be not only the result of the nature of endocrine symptoms, but the lack of coordination and organization of medical activities also. The absence of conclusions takes a part in inducing and maintaining dysfunctions.

Presented case is a clear example; however, there are many pediatric patients, who present with numerous, but less visible disturbances.

According to contemporary views that way of diagnosing fulfills criteria of medical child abuse.

Ośmiolatek z gigantyzmem, makrogruczolakiem przysadki i dysplazją włóknistą kości – czyżby zespół McCune’a-Albrighta?

An eight-year-old with gigantism, pituitary macroadenoma and fibrous dysplasia – is McCune-Albright syndrome?

Elżbieta Foryś-Dworniczak¹, Aleksandra Januszek-Trzciąkowska¹, Dorota Karbowska², Agnieszka Zachurzok¹, Ewa Małecka-Tendera¹

¹Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

²Oddział Pediatrii i Endokrynologii Dziecięcej z Pododdziałem Zaburzeń Rozwoju Płci, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach, Polska

¹Department of Paediatrics and Paediatric Endocrinology, School of Medicine in Katowice, Katowice, Poland.

²Department of Paediatrics and Paediatric Endocrinology with Subdivision of Gender Development Disorders, Upper Silesian Children's Health Center in Katowice, Poland

Wstęp: Zespół McCune'a-Albrighta (MAS) jest rzadką chorobą genetyczną, charakteryzującą się występowaniem triady objawów: dysplazji włóknistej kości, zmian skórnych typu *cafe au lait* i autonomiczną nadczynnością gruczołów endokrynnych. U podłoża tego zespołu leży mutacja aktywująca genu *GNAS1*, zlokalizowanego na ramieniu długim chromosomu 20.

Opis przypadku: Przedstawiamy opis przypadku 8-letniego chłopca z gigantyzmem, cechami akromegalii i znacznym przyspieszeniem tempa wzrastania. W badaniu fizykalnym stwierdzono wzrost 28 cm powyżej 97 pc, pogrubienie rysów twarzy, duże dłonie i stopy, makroglosję, otyłość (BMI > 97 pc), asymetrię twarzoczaszki (stożkowate sklepienie czaszki, *plagiocephalia* po stronie lewej, wydatny lewy łuk brwiowy, wysunięcie gałki ocznej lewej ku przodowi), trzy plamy typu *cafe au lait* na skórze okolicy lędźwiowo-krzyżowej i w okolicy lędźwiowej po stronie lewej. Dojrzewanie oceniono na I stopień w skali Tannera, objętość obu jąder wynosiła 6 ml. W badaniach dodatkowych stwierdzono: hiperprolaktynemię (23830 mIU/ml), brak hamowania wydzielania hormonu wzrostu (GH) w teście z glukozą (stężenia GH we wszystkich oznaczeniach > 40 ng/ml), zwiększone stężenie IGF-1 i ACTH przy prawidłowym dobowym profilu kortyzolu. Stężenia gonadotropin i testosteronu były przedpokwitaniowe, stężenie hormonów tarczycy i TSH mieściły się w granicach normy. Wiek kostny na podstawie RTG dłoni i nadgarstka wg atlasu Greulich'a i Pyle'a oceniono na 14 lat. W badaniach obrazowych kości uwidoczono liczne, wieloogniskowe zmiany o typie dysplazji włóknistej po stronie lewej, m.in. w kościach czaszki, piszczeli, w trzonie żuchwy, trzonie kości udowej oraz dolnej części trzonu mostka. W wykonanym badaniu MRI głowy i przysadki stwierdzono makrogruczolaka przysadki o wymiarach 16 × 23 × 27 mm. Ponadto w badaniach obrazowych stwierdzano organomegalie (wątroby i serca). Wykonano wielośrodkową konsultację neurochirurgiczną i zdecydowano o leczeniu zachowawczym (bromokryptyna, analog somatostatyny). Na podstawie obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych oraz zmian opisywanych w badaniach obrazowych, a zwłaszcza ich jednostronnego występowania, u pacjenta wysunięto podejrzenie MAS, pobrano krew celem wykonania badania genetycznego.

Podsumowanie: W MAS najczęstszą stwierdzaną endokrynopatią jest przedwczesne dojrzewanie płciowe. Autonomiczna sekrecja GH stwierdzana jest u około 20% pacjentów, której zazwyczaj towarzyszy hiperprolaktynemia. Jednakże występowanie gruczolaka przysadki w tym zespole jest dość rzadkie. Cechą charakterystyczną jest współistnienie nadmiernej sekrecji GH z dysplazją włóknistą w obrębie kości podstawy czaszki, która często utrudnia lub uniemożliwia leczenie neurochirurgiczne. Uważa się zatem, że lepszą opcją terapeutyczną u tych pacjentów może być leczenie analogami somatostatyny.

Słowa kluczowe: gigantyzm, makrogruczolak, dysplazja włóknista kości, zespół McCune'a-Albrighta.

Introduction: McCune-Albright syndrome (MAS) is a rare genetic disorder characterized by the presence of a triad of symptoms: fibrous bone dysplasia, *cafe au lait* skin changes and autonomic hyperactivity of the endocrine glands. At the root of this syndrome is the activating mutation of the *GNAS1* gene, located on the arm of the long chromosome 20.

Case report: We present a case report of an 8-year-old boy with gigantism, acromegalic features and a significant acceleration of the growth rate. The physical examination showed the height 28 cm above 97 pc, thickening of facial features, large hands and feet, macroglossia, obesity (BMI > 97 pc), craniofacial asymmetry (conical cranial vault, *plagiocephalia* on the left side, prominent left eyebrow arch, protruding the left eyeball towards forward), three patches of „*cafe au lait*” on the skin of the lumbosacral region and in the lumbar area on the left side. Puberty was assessed on the first degree on the Tanner scale, the volume of both testicles was 6 ml. Additional investigations revealed: hyperprolactinemia (23830 mIU/ml), no inhibition of growth hormone secretion (GH) in OGTT (GH concentration in all assays > 40 ng/ml), elevated IGF-1 and ACTH level with normal daily cortisol profile. The concentration of gonadotropins and testosterone were pre-pubertal, the level of thyroid hormones and TSH were within normal limits. Bone age according to Greulich and Pyle's atlas was rated at 14 years. In bone imaging studies, numerous multifocal lesions of fibrous dysplasia on the left side were highlighted, including in the bones of the skull, tibia, in the shaft of the mandible, the shaft of the femur and the lower part of the sternum. In the MRI examination of the head and pituitary gland, a pituitary macroadenoma of 16 × 23 × 27 mm was found. In addition, organomegalies (liver and heart) were found on imaging studies. A multicenter neurosurgical consultation was performed and a conservative treatment was decided (bromocriptine, a somatostatin analogue). Based on the clinical picture, the results of laboratory tests and changes described in imaging studies, and in particular their unilateral occurrence, the patient was suspected of having MAS, blood was collected for genetic testing.

Summary: In MAS, the most common endocrinopathy is premature puberty. Autonomic GH secretion is found in approximately 20% of patients who are usually accompanied by hyperprolactinemia. However, the presence of pituitary adenoma in this syndrome is quite rare. A characteristic feature is the coexistence of excessive GH secretion with fibrous dysplasia within the base of the skull, which often impedes or prevents neurosurgical treatment. It is therefore considered that a better therapeutic option in these patients is treatment with somatostatin analogues.

Key words: gigantism, macroadenoma, fibrous bone dysplasia, McCune-Albright syndrome.

Ocena parametrów czerwonych w morfologii krwi obwodowej u dzieci i młodzieży z nadwagą i otyłością prostą

Assessment of red blood cell parameters in overweight and obese children and adolescents

Maria Krajewska, Małgorzata Rumińska, Anna Majcher, Beata Pyrzak

Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska
Department of Paediatrics and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Poland

Wstęp: Nadmiar tkanki tłuszczowej odgrywa istotną rolę w rozwoju insulinooporności i stanu zapalnego o niewielkim nasileniu, co sprzyja rozregulowaniu homeostazy metabolicznej ustroju. Badania wskazują, że otyłość prowadzi do zmian parametrów czerwonych w morfologii krwi. Przypuszcza się, że zwiększona liczba krwinek czerwonych, podwyższone poziomy hemoglobiny i hematokrytu oraz zmiany właściwości reologicznych krwi mogą sprzyjać występowaniu chorób sercowo-naczyniowych.

Cel pracy: Analiza parametrów czerwonych w morfologii krwi u dzieci z nadwagą i otyłością.

Materiał i metody: Badaniem retrospektywnym objęto 110 dzieci i młodzieży z nadwagą ($n = 23$) i otyłością ($n = 87$), które stanowiły grupę badaną, średnia wieku $13,50 \pm 2,09$ roku, oraz 50 dzieci z prawidłową masą ciała stanowiących grupę kontrolną, średnia wieku $13,70 \pm 2,28$ roku). U wszystkich pacjentów analizowano pomiary antropometryczne oraz wyniki badań laboratoryjnych: morfologię krwi, CRP (białko ostrej fazy, *C-reactive protein*). W grupie dzieci badanych oceniano dodatkowo stężenie glukozy i insuliny na czczo. Na podstawie uzyskanych danych wyliczono HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance*).

Wyniki: U dzieci z grupy badanej stwierdzono statystycznie wyższe wartości erytrocytów (*red blood cell* – RBC), hemoglobiny (Hb), hematokrytu (Ht), zwiększoną rozpiętość rozkładu objętości erytrocytów (*red blood cell distribution width* – RWD) oraz wyższą liczbę monocytów i stężenie CRP w porównaniu do grupy kontrolnej. BMI, SDS BMI, obwód talii dodatnio korelowały z liczbą krwinek białych (*white blood cells* – WBC) i neutrofilii, stężeniami CRP i insuliny oraz wskaźnikiem HOMA-IR. Ponadto obwód talii dodatnio korelował z RBC i RDW. Stężenie insuliny i HOMA-IR pozytywnie korelowały z RBC, WBC i liczbą neutrofilii.

Wnioski: Dzieci i młodzież z nadmierną ilością tkanki tłuszczowej prezentują wyższe wartości parametrów czerwonych w morfologii krwi w porównaniu do ich szczupłych rówieśników. Podwyższona liczba erytrocytów jest determinowana przez otyłość brzuszną i insulinooporność.

Słowa kluczowe: parametry czerwonych, otyłość, dzieci.

Introduction: Excess fat tissue mass leads to development of insulin resistance and low-grade inflammatory state which contributes to dysregulation of metabolic homeostasis. Studies show that obesity leads to changes in red blood cell parameters. It is thought that increased count of red blood cell, elevated levels of hemoglobin and hematocrit as well as rheological alternations of the blood may promote the occurrence of cardiovascular disease.

Aim of the study was to analyze red blood cell parameters in overweight and obese children.

Material and methods: The retrospective study included a study group of 110 overweight ($n = 23$) and obese ($n = 87$) children and adolescents (mean age 13.50 ± 2.09 years). The control group consisted of 50 non-obese children (mean age 13.70 ± 2.28 years). In all patients anthropometric measurements and laboratory tests: morphology and CRP (*C-reactive protein*) were analyzed. In the study group fasting glucose and insulin were also assessed. Based on received data, HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance*) was calculated.

Results: The study group had statistically higher erythrocyte count (red blood cell – RBC), hemoglobin (Hb) and hematocrit (Ht) levels, increased Red Blood Cell Distribution Width (RWD), higher monocyte count and CRP concentration compared to the control group. BMI, SDS BMI and waist circumference positively correlated with white blood cell count (WBC), neutrophils, CRP, insulin concentration and HOMA-IR. Furthermore, waist circumference positively correlated with RBC and RDW. Insulin level and HOMA-IR positively correlated with RBC, WBC and neutrophil count.

Conclusions: Children and adolescents with excessive fat tissue display higher values of red blood cell parameters in comparison with their non-obese peers. The increased count of erythrocyte is determined by abdominal obesity and insulin resistance.

Key words: red blood cell parameters, obesity, children.

Niepełna penetracja, zmienna ekspresja i/lub oligogenowość stanowią wyzwanie dla poradnictwa genetycznego rodziny z powtarzającym się wariantem p.Arg92Trp w genie NR5A1

Incomplete penetrance, variable expressivity and/or oligogenicity challenge genetic counselling in a family segregating a recurrent p.Arg92Trp variant in the NR5A1 gene

Zofia Kolesińska¹, Aleksandra Rojek¹, Karina Kapczuk^{1,2}, Aleksandra Chodecka¹, Marek Niedziela¹

¹Klinika Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej, II Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

²Klinika Ginekologii, Katedra Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

¹Department of Endocrinology and Pediatric Rheumatology, II Department of Pediatrics, Poznan University of Medical Sciences, Poland

²Department of Gynecology, Chair of Perinatology and Gynecology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

Wstęp: Od momentu pierwszego opisu pacjenta z dysgenezją gonad z kariotypem 46,XY i niewydolnością nadnerczy spowodowaną mutacją w genie *NR5A1* spektrum współistniejących fenotypów zdecydowanie się poszerzyło. Niedawno, powtarzający się wariant p.Arg92Trp został zidentyfikowany u pacjenta z mieszaną dysgenezją gonad z kariotypem 46,XX. Dotychczas w literaturze dostępny jest pojedynczy opis pacjenta z częściową dysgenezją gonad z kariotypem 46,XY spowodowaną tym właśnie wariantem oddziedziczonym od objawowej matki. Niepełna penetracja, zmienna ekspresja i/lub oligogenowość to znane mechanizmy tłumaczące bogactwo fenotypów wśród pacjentów z zaburzeniami rozwoju płci (ZRP).

Cel pracy: Identyfikacja podłoża genetycznego częściowej dysgenezji gonad z kariotypem 46,XY wraz z propozycją poradnictwa genetycznego.

Opis przypadku: Sześciomiesięczne niemowlę zostało skierowane do Kliniki Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej z powodu nieprawidłowego wyglądu zewnętrznych narządów płciowych. W badaniu przedmiotowym stwierdzono wyrostek płciowy długości 15 mm z proksymalnie usytuowanym ujściem zewnętrznym cewki moczowej oraz wyuczwalne obustronnie gonady w rozdzielnych fałdach wargowo-mosznowych. Wykonane badania potwierdziły obecność kariotypu 46,XY oraz, z wyłączeniem obniżonego stężenia hormonu anty-müllerowskiego, prawidłową funkcję hormonalną jąder. Badanie ultrasonograficzne nie uwidoczniło w miednicy mniejszej struktur wywodzących się z przewodów Müllera. Dalsza analiza genetyczna panelu genów przy użyciu sekwencjonowania następnej generacji umożliwiła identyfikację powtarzającego się wariantu p.Arg92Trp w genie *NR5A1*. Sekwencjonowanie członków rodziny metodą Sangera umożliwiło identyfikację nosicieli.

Podsumowanie: Przedstawiamy rodzinę z powtarzającym się wariantem w genie *NR5A1*, który zidentyfikowaliśmy zarówno u zdrowych członków rodziny, jak i u dziecka z dysgenezją gonad. Niepełna penetracja, zmienna ekspresja i/lub oligogenowość stanowią wyzwanie dla poradnictwa genetycznego i uniemożliwiają ocenę ryzyka ponownego wystąpienia choroby.

Introduction: Since the first description of a patient with 46,XY gonadal dysgenesis and adrenal insufficiency due to a mutation in *NR5A1* gene, the spectrum of associated phenotypes has greatly expanded. Namely, a recurrent p.Arg92Trp variant was identified in patients with 46,XX ovotesticular disorder of sex development (DSD) recently. Until now, this recurrent variant was identified in only one 46,XY DSD patient with partial gonadal dysgenesis inherited from affected mother. Incomplete penetrance, variable expressivity and/or oligogenicity have been identified as potential mechanism of the phenotype richness among DSD patients.

Aim of the study was to define the genetic background of a 46,XY partial gonadal dysgenesis and to provide further genetic counselling.

Case report: A 6-month old infant was referred to the Department of Pediatric Endocrinology and Rheumatology due to atypical external genitalia. She presented with genital tubercle measuring 15 mm, proximal urethral opening, no labioscrotal fusion and palpable gonads in labioscrotal folds. The first-line assessment revealed a 46,XY karyotype and, apart from decreased anti-müllerian hormone concentration, normal testicular function. No müllerian structures were visualized on pelvic ultrasound. Further genetic assessment using targeted next generation sequencing identified a heterozygous p.Arg92Trp variant in the *NR5A1* gene. The subsequent evaluation of family members by Sanger sequencing identified multiple carriers.

Conclusions: We present a family segregating a recurrent variant in the *NR5A1* gene with either asymptomatic presentation or severely affected members. Incomplete penetrance, variable expressivity and/or oligogenicity challenge the genetic counselling and unable the assessment of recurrence risk.

Polimorfizmy wybranych genów a stężenie 25(OH)D u dzieci po okresie letnim

Polymorphisms of selected genes and 25(OH)D concentration in children after the summer period

Beata Kulik-Rechberger¹, Monika Lejman², Borys Styka²

¹Zakład Propedeutyki Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

²Pracownia Cytogenetyki, Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

¹Department of Pediatric Pediatrics, Medical University of Lublin, Poland

²Laboratory of Cytogenetics, Clinic of Hematology, Oncology and Pediatric Transplantation, Medical University of Lublin, Poland

Wstęp: Wyniki badania przeprowadzonego w ramach wielośrodowego projektu wskazują, że dzieci z województwa lubelskiego mają niedobór witaminy D. U wielu z nich stężenie 25(OH)D po okresie letnim było niższe niż oczekiwane (30 ng/dl). Nie można wykluczyć, że powodem są uwarunkowania genetyczne dotyczące syntezy 25(OH)D.

Cel pracy: Ustalenie zależności między polimorfizmami pojedynczych nukleotydów (SNP) genu *CYP2R1* (synteza 25-hydroksylazy) oraz genu *NADSYN1/DHCR7* (synteza reduktazy 7-dehydrocholesterolowej) a stężeniem 25(OH)D u dzieci, z uwzględnieniem ich aktywności na wolnym powietrzu w okresie letnim.

Materiał i metody: Z krwi 117 dzieci, u których oznaczono stężenie 25(OH)D po okresie letnim, wyizolowano DNA oraz zidentyfikowano SNPs: genu *CYP2R1* w allelach rs1562902C/T oraz rs10766197A/G oraz genu *NADSYN1/DHCR7* w allelach rs12785878G/T oraz rs7944926A/G. Określono zależności między stężeniem 25(OH)D a polimorfizmami wymienionych genów.

Introduction: The results of a study conducted as part of a multicenter project indicate that children from the Lublin province have vitamin D deficiency. In many of them, the concentration of 25(OH)D after the summer period was lower than expected (30 ng/dl). It can be assumed that the reason is the genetic determinants of 25(OH)D synthesis.

Aim of the study was to determine the relationship between single nucleotide polymorphisms (SNP) of the *CYP2R1* gene (synthesis of 25-hydroxylase) and the *NADSYN1/DHCR7* gene (synthesis of 7-dehydrocholesterol reductase) and the concentration of 25(OH)D in children, including their outdoor activity during the summer.

Material and methods: From the blood of 117 children, with known concentration of 25(OH)D after the summer period, the DNA was isolated and the SNPs were identified: the *CYP2R1* gene in the rs1562902C/T and rs10766197A/G alleles as well as the *NADSYN1/DHCR7* gene in the rs12785878G/T and rs7944926A/G alleles. The re-

Wyniki: Średnie stężenie 25(OH)D we wrześniu, u dzieci które dłużej przebywały poza domem (> 2 godz./dzień; grupa A) wynosiło $25,06 \pm 5,34$ ng/dl podczas, gdy u przebywających krócej (< 2 godz./dzień; grupa B) było niższe i wynosiło $23,21 \pm 5,76$ ng/dl ($p < 0,02$). Stężenie 25(OH)D u dzieci z grupy A nie zależało od polimorfizmów analizowanych genów. Zależności takie obserwowano w grupie B, gdzie dzieci z genotypem AA rs10766197A/G genu *CYP2R1* miały niższe stężenie 25(OH)D niż dzieci z genotypem GG rs10766197A/G ($p < 0,02$) a dzieci z genotypem TT rs1562902C/T miały niższe stężenie 25(OH)D niż dzieci z genotypem CC rs1562902C/T ($p < 0,01$). Niższe stężenie notowano również u homozygot GG rs12785878G/T niż TT rs12785878G/T genu *NADSYN1/DHCR7* ($p < 0,05$).

Wnioski: Wyniki sugerują, że na niedobór witaminy D mogą być szczególnie narażone dzieci mało przebywające na wolnym powietrzu, będące homozygotami TT rs1562902C/T oraz AA rs10766197A/G genu *CYP2R1* a także homozygoty GG rs12785878G/T genu *NADSYN1/DHCR7*.

Relationships between the concentration of 25(OH)D and polymorphisms of the mentioned genes were determined.

Results: The average concentration of 25(OH)D in children with higher outdoor activity (> 2 hr/day; group A) was 25.06 ± 5.34 ng/dl while in those with lower outdoor activity (< 2 hr/day; group B) it was 23.21 ± 5.76 ng/dl ($p < 0.02$). The concentration of 25(OH)D in children from group A did not depend on the polymorphisms of the analyzed genes. Such dependencies were observed in group B, where children with homozygous genotype AA rs10766197A/G of the *CYP2R1* gene had a lower concentration of 25(OH)D than with genotype GG rs10766197A/G ($p < 0.02$) and children with genotype TT rs1562902C/T of the *CYP2R1* gene had lower concentration of 25(OH)D than children with the genotype CC rs1562902C/T ($p < 0.01$). Lower concentrations were also noted in GG homozygotes rs12785878G/T than TT rs12785878G/T of the *NADSYN1/DHCR7* gene ($p < 0.05$).

Conclusions: The results suggest that particularly at risk for vitamin D deficiency are children with low outdoor activity and with homozygotes genotype TT rs1562902C/T and AA rs10766197A/G of the *CYP2R1* gene as well as GG rs12785878G genotype of the *NADSYN1/DHCR7* gene.

Kiedy u dziecka z otyłością i stłuszczeniem wątroby pomyśleć o hipobetalipoproteinemii – opis przypadku

Hypobetalipoproteinemia: when it is worth considering in an obese child with hepatosteatosis – a case report

Beata Mełges¹, Joanna Mroczek-Wacińska², Agnieszka Mroczkowska-Juchkiewicz¹, Agnieszka Pawłowska-Kamieniak¹, Paulina Krawiec¹, Elżbieta Pac-Kożuchowska¹

¹Klinika Pediatrii i Gastroenterologii, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie, Polska

²Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie, Polska

¹Department of Pediatrics and Gastroenterology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

²Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

Wstęp: Diagnozując dzieci z otyłością, nierzadko można spotkać się z współtowarzyszącym stłuszczeniem wątroby (NAFLD) lub stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (NASH), które wymaga pogłębienia diagnostyki gastrologicznej. Hipobetalipoproteinemia rodzinna (FHBL) to rzadkie zaburzenie metaboliczne, dziedziczone w sposób autosomalny dominujący, które charakteryzuje się znacznie obniżonym stężeniem lipoprotein zawierających apolipoproteinę B w osoczu krwi. Klasyfikacyjnie FHBL jest następstwem mutacji genu *APOB* zlokalizowanego w chromosomie 2, która powoduje skrócenie długości apolipoproteiny B (apoB), białka składającego się z 4536 aminokwasów (apoB100), wytwarzanego w wątrobie. Najczęściej jednak dokładna mutacja nie jest znana.

Opis przypadku: Chłopiec w wieku 10 lat i 11 miesięcy obserwowany w kierunku pierwotnego niedoboru odporności, będący pod opieką endokrynologa z powodu otyłości, został skierowany do naszej kliniki celem diagnostyki NASH. W chwili przyjęcia w stanie ogólnym dobrym. W badaniu fizykalnym otyłość, steatomastia, skóra marmurkowa, uwidocznione żyły powierzchowne klatki piersiowej. Wątroba i śledziona trudna do oceny ze względu na otyłość. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższoną aktywność ALT i AST, przy prawidłowej aktywności GGTP, stężeniu bilirubiny, białka, albumin oraz IgG i γ -globulin. W lipidogramie zmniejszone stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, TG przy prawidłowym stężeniu HDL. CMV IgM, IgG, EBV, IgM, IgG w normie, Ag HBs ujemny, badania przesiewowe w kierunku choroby Wilsona, niedoboru α 1-antytrypsyny w normie. Wątroba bez zmian ogniskowych, o podwyższonej echogeniczności – cechy stłuszczenia, o wym. w linii pachowej przedniej 135 mm – nieco powiększona. W badaniu z użyciem elastografii wykonanych zgodnie ze wskazaniami EFSUMB wartość mediany z 5 pomiarów wynosi 4,0 kPa,

Introduction: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) or nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a common finding in children with obesity and it requires detailed gastrological diagnostic tests. Familial hypobetalipoproteinemia (FHBL) is a rare metabolic disorder, inherited in an autosomal codominant pattern, where there is a significant decrease of lipoproteins containing apo-lipoprotein B in the plasma. A classic type of FHBL is an outcome of a mutation in *APOB* gene, which is found in chromosome 2. The mutation results in the shortening of the apobetalipoprotein B (apoB), which is a protein consisting of 4536 aminoacids (apoB100) and produced in the liver. In most cases the specific mutation is unknown.

Case report: A 10 year and 1 month old boy with suspected immunological deficiency and under endocrinological supervision connected with his obesity was referred to our department to investigate NASH diagnosis. On admission he was in overall good condition. On examination obesity, pseudogynecomastia, mottled skin and visible superficial veins on the patient's chest were observed. Examination of the liver and spleen was difficult because of the obesity. Blood tests showed elevated AST and ALT, with GGTP, bilirubin, protein, albumin, IgG and gamma-globulin levels within the normal range. Moreover, total cholesterol, LDL and TG were decreased in the lipoprotein profile, whereas HDL was elevated. Among other tests CMV IgM and IgG, EBV IgM and IgG were within the normal range, as well as HbsAg was negative. Wilson's disease and alpha-1 antitrypsin deficiency screenings appeared negative. Abdomen ultrasound findings were: the liver without focal lesions, hyperechoic – suggesting steatosis, slightly enlarged as it measured 135 mm in anterior axillary line. The ultrasound elastography was performed according to EFSUMB recommendations and the median was calculated at 4.0 kPa from 5 measurements, what

co odpowiada wartości F0 w skali Metavir. Chłopiec jest w trakcie diagnostyki genetycznej w kierunku (FHBL).

Podsumowanie: Ze względu na stłuszczeniowe zapalenie wątroby, typowe zaburzenia lipidowe oraz obecność podobnych zaburzeń (dyslipidemia i stłuszczenie wątroby) u krewnego pierwszego stopnia wysunięto podejrzenie hipobetalipoproteinemii. O hipobetalipoproteinemii rodzinnej należy pomyśleć u pacjenta z NAFLD z obniżonym stężeniem cholesterolu.

refers to F0 in Metavir score. A genetic diagnosis for FHBL was also started in this patient.

Summary: Taking into consideration steatohepatitis, typical lipoprotein profile abnormalities and the fact that first-degree relative of the patient presented similar symptoms (abnormal cholesterol and hepatosteatosis) a hypobetalipoproteinemia was suspected. Familial hypobetalipoproteinemia should be considered in patients with NAFLD and decreased cholesterol levels.

Olbrzymi guz jajnika u 13-letniej dziewczynki

Large ovarian tumor in 13-year old girl

Sylwia Krawczyk, Joanna Mroczek-Wacińska, Joanna Sieniawska, Konrad Miszczuk, Iwona Beń-Skowronek

Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology, Medical University of Lublin, Poland

Wstęp: Ziarniszcak jajnika jest nowotworem wywodzącym się z komórek ziarnistych zrębu jajnika. Jest to guz czynny hormonalnie. W większości przypadków wydziela estrogeny, rzadziej androgeny, progesteron czy inne hormony. Szacuje się, że stanowi on 2–7% wszystkich nowotworów jajnika, niezależnie od wieku. Zaliczany jest do nowotworów o niskim stopniu złośliwości, jednak stosunkowo często daje późne wznowy.

Cel pracy: Postępowanie u dziewczynki z bólami brzuch i obciążonym wywiadem rodzinnym związanym z dziedzicznie uwarunkowaną predyspozycją do zachorowania na nowotwory złośliwe.

Opis przypadku: Dziewczynka, lat 13, została przyjęta do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej z podejrzeniem zatrucia lekami. Leki przyjęła z powodu silnego bólu. W wywiadzie od około 2 miesięcy obecne okresowe bóle brzucha oraz powiększenie obwodu jamy brzusznej, co rodzice wiąźali z otyłością. Wywiad rodzinny obciążony mutacją w genie *BRCA1*. W wyniku przeprowadzonej diagnostyki, u dziewczynki stwierdzono olbrzymi guz wychodzący z jajnika prawego o wymiarach ok. 14 × 8 × 20 cm oraz znaczną ilość wolnego płynu w jamie brzusznej. Badania laboratoryjne wykazały podwyższony poziom Ca-125 oraz testosteronu. W Klinice Chirurgii Dziecięcej przeprowadzono zabieg operacyjny, podczas którego usunięto zmieniony guzowato i pęknięty jajnik prawy wraz z jajowodem, pobrano płyn do badania cytologicznego oraz wykonano biopsję guzka jajnika lewego. Badanie histopatologiczne wykazało obecność ziarniszczaka (*juvenile granulosa cell tumor*) wychodzącego z jajnika prawego oraz drobną torbielkę w materiale z guzka jajnika lewego. Dziewczynka została przekazana do Kliniki Hematologii i Onkologii Dziecięcej celem dalszej diagnostyki i leczenia.

Podsumowanie: Mimo że guzy jajnika występują w populacji dziecięcej stosunkowo rzadko, należy o nich pamiętać w procesie diagnostycznym bólów brzucha u dzieci. Zasadne wydaje się również opracowanie programu badań przesiewowych oraz postępowania poprzęsiewowego dla nastolatek, u których w wywiadzie rodzinnym obecna jest mutacja genu *BRCA*, co pozwoli na wcześniejsze wykrycie i skuteczniejsze leczenie zmian potencjalnie nowotworowych.

Słowa kluczowe: ziarniszcak młodzieńczy, guz jajnika.

Introduction: Ovarian juvenile granulosa cell tumor (ovarian juvenile GCT) is a sex cord stromal tumor. It has hormonal activity and in most cases it secretes estrogens, while androgens and progesterone production is less frequent. It is estimated that ovarian granulosa GCT comprises of 2–7% of all ovarian tumors, regardless of the patient's age. Although it is considered to have low malignant potential, a late recurrence is not uncommon.

Aim of the study: To review the management of 13-year old female patient with abdominal pain and familial history of hereditary cancer.

Case report: A 13-year old girl was admitted to Pediatric Endocrinology and Diabetology Ward, University Children's Hospital in Lublin, after suspected drug overdose. She took excessive dose of painkillers because of severe abdominal pain. She suffered from chronic abdominal pain for the last two months and also it was noticed that her stomach circumference increased, which was considered as obesity. Family history revealed hereditary *BRCA* mutation cancer in female relatives of the girl. During imaging diagnostic test a large tumor originating from the right ovary (dimensions of 14 × 8 × 20 cm) was revealed with a substantial amount of fluid in the abdominal cavity. Blood tests showed increased Ca-125 and testosterone levels. The patient was operated on in the Pediatric Surgery Ward. A large tumor-shaped ruptured right ovary with fallopian tube was removed, the fluid from the abdominal cavity was collected for cytological evaluation and also a biopsy of a small tumor from the left ovary was performed. Histopathology report described ovarian juvenile granulosa cell tumor in the samples from the right ovary and a small cyst in the sample from the left ovary. The patient was referred to Pediatric Hematology and Oncology Ward for further diagnosis and treatment.

Summary: Although ovarian tumors are rare in pediatric population, they should be considered during the differential diagnosis of abdominal pain in children. It is also worth establishing a screening program for adolescent girls with positive family history for *BRCA* mutation and also post-screening management plan. Such actions would allow earlier diagnosis and more effective treatment of the potentially malignant lesions.

Key words: juvenile granulosa cell tumor, ovarian tumor.

Zespół metaboliczny jako problem pediatryczny

Metabolic syndrome as a pediatric issue

Anna Rakuś-Kwiatosz¹, Elżbieta Pac-Kożuchowska¹, Iwona Beń-Skowronek², Barbara Wilczyńska²

¹Klinika Pediatrii i Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

²Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej z Pracownią Endokrynologiczno-Metaboliczną, III Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

¹Clinic of Paediatrics and Gastroenterology, Medical University of Lublin, Poland

²Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology with Endocrinological-Metabolic Laboratory, III Chair of Pediatrics, Medical University of Lublin, Poland

Wstęp: Nadwaga i otyłość są aktualnie określane mianem pandemii o nazwie *globesity*, której występowanie widzimy coraz wyraźniej w populacji pediatrycznej. Wyodrębnienie kompleksu niekorzystnych wskaźników rozwoju fizycznego i zaburzeń metabolicznych pod nazwą zespołu metabolicznego umożliwia wskazanie wśród otyłych pacjentów tych, u których ryzyko wystąpienia powikłań jest szczególnie wysokie. Wczesne rozpoznanie zespołu metabolicznego i dyslipidemii u dzieci z nadmiernym stanem odżywienia może zatem umożliwić najbardziej efektywną profilaktykę wtórną.

Cel pracy: Ocena występowania zespołu metabolicznego oraz zaburzeń gospodarki lipidowej u dzieci z nadmiernym stanem odżywienia.

Materiał i metody: Grupa badana objęła 135 dzieci z nadwagą i otyłością (BMI > 85. centyla) w wieku 13,41 ± 2,57 roku hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej i Klinice Pediatrii i Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Do grupy kontrolnej włączono 40 dzieci z prawidłowym stanem odżywienia. U wszystkich dokonano pomiarów: masy i wysokości, obwodu talii i bioder, wyliczono wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI), wskaźnik talia/biodra (WHR) i talia/wysokość (WHtR) oraz zmierzono ciśnienie tętnicze, oceniono profil lipidowy, stężenie glukozy i hs-CRP. U pacjentów w grupie badanej zmierzono także obwód szyi i grubość fałdów skórno-tłuszczowych oraz dokonano analizy składu ciała metodą bioimpedancji elektrycznej. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej (StatSoft, Polska).

Zespół metaboliczny (wg definicji *International Diabetes Federation*) rozpoznano u 31,9% dzieci z nadwagą i otyłością, z porównywalną częstością wśród dziewcząt (30,4%) i chłopców (34,0%) ($p = 0,68$). Najczęściej spełnionym kryterium biochemicznym było małe stężenie cholesterolu HDL (53,4%). Podwyższone wartości ciśnienia tętniczego stwierdzono u 37,1%, a podwyższone stężenie trójglicerydów (TG) u 17,2% dzieci. Pacjenci z zespołem metabolicznym charakteryzowali się większą masą tkanki tłuszczowej ocenioną metodą bioimpedancji ($p = 0,005$). Dzieci z nadwagą i otyłością miały istotnie wyższe stężenie cholesterolu LDL, TG, hs-CRP oraz niższe stężenie HDL ($p < 0,001$) w porównaniu z grupą kontrolną. Kryteria rozpoznania dyslipidemii (wg norm *National Cholesterol Education Programme*) spełniło 62,2% dzieci z nadwagą i otyłością.

Wnioski: Cechy zespołu metabolicznego stwierdza się u znacznego odsetka dzieci z nadmiernym stanem odżywienia. U większości z nich występują zaburzenia gospodarki lipidowej. Istnieje potrzeba oceny składników zespołu metabolicznego, a zwłaszcza profilu lipidowego u wszystkich dzieci z nadwagą i otyłością.

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, dyslipidemia, otyłość, dzieci.

Introduction: Overweight and obesity are currently referred to as a pandemic known as *globesity*, which is becoming more and more apparent in the paediatric population. Determining a set of indicators of abnormal physical development and metabolic disorders known as the metabolic syndrome makes it possible to identify these obese patients whose risk of complications is particularly high. Early diagnosis of metabolic syndrome and dyslipidaemia in children with excessive nutritional status may therefore enable the most effective secondary prevention.

Aim of the study was to assess the incidence of metabolic syndrome and disorders of lipid metabolism in children with excessive nutritional status.

Material and methods: The study group included 135 overweight and obese children (BMI > 85th percentile) at the age of 13.41 ± 2.57 years hospitalized in the Department of Paediatric Endocrinology and Diabetology, and in the Department of Paediatrics, Medical University of Lublin. The control group consisted of 40 children with normal nutritional status. In all the children, weight and height, waist and hip circumference were measured; BMI, waist/hip ratio (WHR), and waist/height ratio (WHtR) were calculated; blood pressure was measured; lipid profile, blood glucose, and hs-CRP were assessed. In patients from the study group, neck circumference and skin-fold thickness were assessed; moreover, body composition was evaluated with the use of bioelectrical impedance analysis. The obtained results were subjected to statistical analysis (StatSoft, Poland).

Metabolic syndrome (according to the *International Diabetes Federation* definition) was found in 31.9% of overweight and obese children, with comparable frequency in boys (30.4%) and girls (34.0%) ($p = 0.68$). The biochemical criterion most frequently met in the studied group was a low level of HDL cholesterol (53.4%). Elevated blood pressure was diagnosed in 37.1% of children, and hypertriglyceridemia in 17.2%. Patients with the metabolic syndrome were characterized by higher fat mass assessed by bioelectrical impedance method ($p = 0.005$). In overweight and obese children, higher levels of LDL, TG, and hs-CRP were found, as well as lower HDL cholesterol levels ($p < 0.001$) in comparison to the control group. Diagnostic criteria for dyslipidaemia (according to the *National Cholesterol Education Programme*) were found in 62.2% of overweight and obese children.

Conclusions: The features of the metabolic syndrome are found in a significant percentage of children with excessive nutritional status. Most of them have lipid metabolism disorders. There is a need to assess the components of the metabolic syndrome, especially the lipid profile, in all children who are overweight and obese.

Key words: metabolic syndrome, dyslipidaemia, obesity, children.

Profil adipokin u dzieci z nadwagą i otyłością

Adipokine profile in overweight and obese children

Anna Rakuś-Kwiatosz¹, Elżbieta Pac-Kożuchowska¹, Iwona Beń-Skowronek²

¹Klinika Pediatrii i Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

²Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej z Pracownią Endokrynologiczno-Metaboliczną, III Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

¹Clinic of Paediatrics and Gastroenterology, Medical University of Lublin, Poland

²Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology with Endocrinological-Metabolic Laboratory, III Chair of Pediatrics, Medical University of Lublin, Poland

Wstęp: Obecnie na atrakcyjności zyskuje koncepcja tkanki tłuszczowej jako narządu o usystematyzowanej budowie i czynności, który bierze udział w licznych szlakach utrzymujących homeostazę metaboliczną ustroju. Działanie to odbywa się dzięki produkcji wielu substancji biologicznie czynnych zwanych adipokinami, którym przypisuje się m.in. bezpośredni udział w przemianach związków lipidowych. Substancje te mogą zatem stanowić ogniwo łączące nadmiar tkanki tłuszczowej z procesem miażdżycowym.

Cel pracy: Ocena wybranych adipokin oraz związku pomiędzy ich stężeniem a wskaźnikami stanu odżywienia i parametrami gospodarki lipidowej u dzieci z nadwagą i otyłością.

Materiał i metody: Do grupy badanej włączono 135 dzieci z nadwagą i otyłością (BMI > 85. centyla) w wieku 13,41 ± 2,57 roku hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej i Klinice Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Grupa kontrolna objęła 40 dzieci z prawidłowym stanem odżywienia. U wszystkich badanych dokonano pomiarów: masy i wysokości ciała, obwodu talii i bioder, wyliczono BMI, wskaźnik talia/biodra (WHR) i talia/wysokość (WHtR). U dzieci z nadmiernym stanem odżywienia dodatkowo oceniono obwód szyi oraz grubość fałdów skórno-tłuszczowych oraz dokonano analizy składu ciała metodą bioimpedancji elektrycznej. W grupie badanej i kontrolnej oceniono: profil lipidowy, stężenie leptyny, adiponektyny, wisfatyny, rezystyny, chemeryny i hs-CRP. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej (StatSoft, Polska).

Wyniki: U dzieci z nadwagą i otyłością, w porównaniu z grupą kontrolną, stwierdzono istotnie większe stężenie leptyny, wisfatyny i hs-CRP oraz mniejsze stężenie adiponektyny. Nie wykazano różnic w stężeniu rezystyny i chemeryny pomiędzy grupami. U dziewcząt z nadmiernym stanem odżywienia stwierdzono większe stężenia leptyny i rezystyny w porównaniu z chłopcami. Stężenia ocenianych adipokin, a zwłaszcza leptyny, rzadziej chemeryny, a także hs-CRP, wykazywały związek ze wskaźnikami stanu odżywienia. U dzieci z nadwagą i otyłością stężenie adiponektyny ujemnie, a chemeryny dodatnio korelowało ze stężeniem trójglicerydów i wskaźnikami lipoproteinowymi.

Wnioski: Stężenie leptyny, adiponektyny i wisfatyny u dzieci z nadmiernym stanem odżywienia różni się od dzieci zdrowych, co przemawia za wczesnym wpływem tych związków na przemiany metaboliczne w otyłości wieku rozwojowego. Stężenie leptyny może być wskaźnikiem ilości tkanki tłuszczowej u dzieci z nadwagą i otyłością. Dodatni związek chemeryny i ujemny adiponektyny z proaterogennym profilem lipidowym u dzieci z nadmiernym stanem odżywienia może wskazywać na wpływ hormonów tkanki tłuszczowej na rozwój zmian miażdżycowych.

Słowa kluczowe: adipokiny, otyłość, dzieci, profil lipidowy.

Introduction: Adipose tissue is an organ with systematic structure and activities, which takes part in the various pathways maintaining the metabolic homeostasis of the body. It takes place thanks to the production of many biologically active substances called adipokines, which, among others, participate directly in the transformations of lipid compounds. These substances may therefore be a link connecting excess adipose tissue with the atherosclerotic process.

Aim of the study was to evaluate selected adipokines and the relationship between their concentration, nutritional status indices, and lipid metabolism parameters in overweight and obese children.

Material and methods: The study group included 135 overweight and obese children (BMI > 85th percentile) at the age of 13.41 ± 2.57 years hospitalized in the Department of Paediatric Endocrinology and Diabetology, and the Department of Paediatrics, Medical University of Lublin. The control group consisted of 40 children with normal nutritional status. In all the studied children, weight and height, waist and hip circumference were measured; BMI, WHR, and WHtR were calculated. In children with excessive nutritional status, neck circumference and skin-fold thickness were also assessed; moreover, body composition was evaluated with the use of bioelectrical impedance analysis. In both the groups, lipid profile, leptin, adiponectin, visfatin, resistin, chemerin, and hs-CRP concentrations were assessed. The results were subjected to statistical analysis.

Results: In comparison to the control group, overweight and obese children had significantly higher levels of leptin, visfatin, and hs-CRP, and a lower level of adiponectin. No difference in the levels of resistin and chemerin was found. Girls with excessive nutritional status had higher levels of leptin and resistin in comparison to boys. The levels of the adipokines, especially leptin and more rarely chemerin, as well as hs-CRP, were related to the indices of the nutritional status. In overweight and obese children, the level of adiponectin correlated negatively and the level of chemerin correlated positively with triglycerides concentration and lipoprotein ratios.

Conclusions: The concentrations of leptin, adiponectin and visfatin in children with excessive nutritional status differ from those in healthy children, which suggests an early influence of these compounds on metabolism in childhood and adolescence obesity. Leptin levels can be an indicator of the amount of adipose tissue in overweight and obese children. The positive correlation of chemerin and the negative correlation of adiponectin with the proatherogenic lipid profile in children with excessive nutritional status may indicate the impact of adipose tissue hormones on atherogenesis.

Key words: adipokines, obesity, children, lipid profile.

Ocena obecności swoistych przeciwciał przeciw elementom wysp trzustkowych na podstawie testu przesiewowego 3 screen test u pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi – badania wstępne

Assessment of the pancreas islet autoantibodies based on the 3 screen test in patients with autoimmune diseases – preliminary studies

Klaudyna Noiszewska¹, Aneta Zasim¹, Milena Jamiołkowska¹, Barbara Głowińska-Olszewska¹, Black Sarah², Powell M.², Shu Chen², Jadwiga Furmaniak², Bernard Rees Smith², Artur Bossowski¹

¹Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

²FIRS Laboratories, RSR Ltd, Cardiff, Wielka Brytania

¹Department of Pediatrics, Endocrinology, Diabetology with Cardiology Division, Medical University of Białystok, Poland

²FIRS Laboratories, RSR Ltd, Cardiff, United Kingdom

Wstęp: Koincydencja występowania dwóch lub więcej chorób autoimmunizacyjnych bądź rozwój kolejnego schorzenia przy jednej rozpoznanej chorobie w populacji pediatrycznej stanowi podłoże wielu badań naukowych. Obecność swoistych przeciwciał może na wiele lat poprzedzić pełnoobjawowy rozwój cukrzycy typu 1, z tego względu jako swoiste badanie przesiewowe możemy potraktować 3 screen test oceniający obecność w badanym materiale przeciwciał przeciwko GAD, ZnT8, IA2. Przy stwierdzeniu dodatniego miana 2 typów przeciwciał u około 70 % pacjentów konieczne będzie leczenie insuliną na przestrzeni kolejnych 10 lat.

Cel pracy: Ocena obecności swoistych przeciwciał przeciw elementom wysp trzustkowych na podstawie testu przesiewowego 3 screen test u pacjentów z chorobami autoimmunizacyjnymi.

Materiał i metody: Do badania włączono 154 pacjentów z cukrzycą typu 1, chorobami autoimmunizacyjnymi tarczycy oraz nadnerczy a także dzieci rodziców z chorobami autoimmunologicznymi. Analizy zostały wykonane dzięki współpracy międzynarodowej z ośrodkiem FIRS Ltd Cardiff w Wielkiej Brytanii. Dodatni screening otrzymamy przy obecności minimum 1 przeciwciała w badanym materiale, następnie z tej samej próbki ocenione zostaną poszczególne typy przeciwciał łącznie z IAA. Jako pozytywny uznamy test z obecnością 2 typów przeciwciał – stanowiące najwyższe ryzyko rozwoju cukrzycy typu 1.

Wyniki: Dodatnie wartości testu skriningowego obserwowano u 12 pacjentów z cukrzycą typu 1, 4 pacjentów z chorobą Hashimoto. U 2 spośród 3 pacjentów, których matki miały rozpoznaną cukrzycę typu 1 stwierdzono również dodatni test przesiewowy. Ujemne wyniki testu stwierdzono w przypadku 24 pacjentów z chorobą Hashimoto, 17 pacjentów z chorobą Graves-Basedowa oraz 9 pacjentów których matki chorowały na chorobę Hashimoto

Wnioski: Wczesne wykrycie obecności przeciwciał przeciw elementom wysp trzustkowych jest możliwe dzięki testowi przesiewowemu 3 screen test i daje możliwość oszacowania prawdopodobieństwa rozwoju cukrzycy typu 1 w okresie poprzedzającym rozwój nieprawidłowości w przemianie węglowodanów.

Introduction: The coincidence of two or more autoimmune diseases or development of another disorder with one recognized disease in the pediatric population is the basis for many scientific studies. The presence of specific antibodies may precede the full-blown development of type 1 diabetes for many years, therefore, as a specific screening test, we can perform the '3 screen test' assessing the presence of GAD, ZnT8, IA2 antibodies in the test material. If you find a positive 2 or more types of antibodies, you will need insulin treatment in approximately 70% of patients over the next 10 years.

Aim of the study: Assessment of the islet autoantibodies based on the 3 screen test in patients with autoimmune diseases.

Material and methods: The study included 154 patients with type 1 diabetes, autoimmune thyroid diseases and adrenal disorders as well as children of parents with autoimmune diseases. The analyzes were carried out thanks to international cooperation with the FIRS Ltd Cardiff center in United Kingdom. Positive screening will be obtained in the presence of a minimum 1 antibody in the test material, then from the same sample individual types of antibodies including IAA will be assessed. As a positive we will consider a test with the presence of 2 types of antibodies – representing the highest risk of developing type 1 diabetes.

Results: Positive values of the screening test were observed in 12 patients with type 1 diabetes, 4 patients with Hashimoto's disease. A positive screening test was also found in 2 out of 3 patients whose mothers had type 1 diabetes. Negative test results were found in 24 patients with Hashimoto's disease, 17 patients with Graves' disease and 9 patients whose mothers had Hashimoto's disease.

Conclusions: Early detection of the presence of islet antibodies is possible thanks to the 3 screen screening test and gives the possibility to detect the probability of developing DM1 years before carbohydrate metabolism disorders.



Omnitrope[®] to biologiczny, biorównoważny hormon wzrostu zapewniający wygodę* stosowania w następujących wskazaniach:**

U niemowląt, dzieci i młodzieży:

- 🔸 zaburzenia wzrastania wynikające z niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu
- 🔸 zaburzenia wzrastania związane z zespołem Turnera
- 🔸 zaburzenia wzrastania związane z przewlekłą niewydolnością nerek
- 🔸 zaburzenia wzrastania u dzieci niskorosłych, urodzonych z niedoborem masy i (lub) długości ciała w stosunku do wieku ciążowego
- 🔸 w zespole Pradera-Willego (PWS) w celu poprawy wzrostu i poprawy proporcji ciała

U dorosłych:

- 🔸 leczenie zastępcze u osób ze znacznym niedoborem hormonu wzrostu

* Gotowy do użycia roztwór do wstrzykiwań podskórnych, przeznaczony do wielokrotnego użytku

** ChPL Omnitrope

Skrócona informacja o leku znajduje się wewnątrz publikacji.

R/OMNI/008/04-2019

SANDOZ A Novartis
Division

Omnitrope[®]
Somatropin