B1 VÝVOJ FUNKCE PLIC U PACIENTŮ S CYSTICKOU FIBRÓZOU OD KOJENECKÉHO DO PŘEDŠKOLNÍHO VĚKU METODOU VÍCEDECHOVÉHO VYPLAVOVÁNÍ DUSÍKU Z PLIC

Bláha R. (1), Megvinet-Chucesov D. (2), Pohunek P. (2), Koucký V. (2)

1 - 2. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, 6. ročník magisterského studia Všeobecné lékařství, 2 - Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol

Pregraduální student

Školitel: MUDr. Václav Koucký, Ph.D.

Úvod: Test vícedechového vyplavování dusíku z plic (N2-MBW) je metoda hodnotící nehomogenitu ventilace plic, která značí postižení nejperifernějších dýchacích cest. Je využitelná u spolupracujících i nespolupracujících dětí, jedná se tedy o potenciální nástroj k dlouhodobému sledování pacientů s cystickou fibrózou (CF). Data o vývoji funkce plic v prvních 6 letech života pacientů s CF jsou dosud limitovaná.

Cíl: Zhodnotit vývoj funkce plic českých dětí s CF od kojeneckého do předškolního věku, posoudit vztah parametrů funkce plic mezi kojeneckým a předškolním věkem (fenomén lung function tracking).

Materiál a metody: Do studie byli zahrnuti pacienti s CF, kteří podstoupili vyšetření N2-MBW v kojeneckém věku z klinické indikace. Vyšetření bylo provedeno přes obličejovou masku v sedaci chloralhydrátem. Očišťovací index plic (LCI) a funkční residuální kapacita (FRC) vyjádřené jako z-skore (z-s) příslušné normy byly hlavní výstupní parametry. Pacienti byli znovu pozváni na N2-MBW v předškolním věku (vyšetření přes náustek při plném vědomí – za spolupráce). Zároveň byly zhodnoceny jejich antropometrické údaje (váha, výška, BMI a jejich z-s).

Výsledky: Získali jsme kompletní data od 20 pacientů. Věk při 1. vyšetření byl 12,8 ± 5,9 měsíce (průměr ± směrodatná odchylka). LCI z-s bylo 0,85 ± 2,69, zvýšeno nad normu (tzn z-s > 2,0) bylo u 7 (35 %) pacientů. FRC z-s bylo průměrně 0,79 ± 0,59, BMI z-s bylo průměrně 0,00 ± 0,85. Vyšetření v předškolním věku bylo provedeno v 5,1 ± 1,3 letech, LCI z-s bylo 2,63 ± 3.25 (vyšší než v kojeneckém věku, p = 0,008), elevace nad normu byla v 10 (50 %) případech. FRC z-s bylo 0,96 ± 0,97. BMI z-s bylo 0,34 ± 1,06. K progresi nehomogenity ventilace (tzn. LCI při 1. měření v normě, při 2. zvýšené) došlo u 4 pacientů, stacionárně normální LCI mělo 8 pacientů, 6 pacientů mělo LCI zvýšené jak při 1., tak při 2. měření a 1 pacient měl LCI zvýšené při 1., ale v normě při 2. měření. Z-s parametru LCI naměřené v kojeneckém věku signifikantně korelovalo se z-s LCI naměřeným v předškolním věku (koeficient determinace r2 = 0,37, p = 0,004). Z-s LCI v kojeneckém věku nekorelovalo se z-s antropometrických parametrů (r2=0,001, p=0,890 pro výšku, r2=0,022, p=0,534 pro váhu).

Závěr: Na limitovaném vzorku pacientů s CF jsme našli slabý, ale statisticky signifikantní vztah mezi nehomogenitou ventilace plic v kojeneckém a předškolním věku. Zatímco 40 % pacientů mělo stacionárně normální LCI, u 20 % pacientů byla zjištěna progrese nálezu.

B2 VARIABILNÍ FENOTYP ČESKÝCH PACIENTŮ S PRIMÁRNÍ CILIÁRNÍ DYSKINEZÍ A MOŽNÝ VLIV VĚKU PŘI DIAGNÓZE NA PORUCHU FUNKCE PLIC

Varényiová Ž., Koucký V., Pohunek P., Martinů V.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol

Školitel: prof.MUDr.Petr Pohunek, CSc.

Úvod: Primární ciliární dyskineze (PCD) je vzácné geneticky podmíněné onemocnění s variabilním fenotypem a postižením převážně respiračního systému. Heterogenita příznaků komplikuje diagnostický proces a vede k pozdnímu záchytu nemoci. Jeho negativní vliv na zdravotní stav pacienta lze předpokládat, jednoznačně potvrzen zatím nebyl.

Cíl: Podrobná analýza charakteristik českých pacientů s PCD v době stanovení diagnózy, porovnání fenotypu nemoci u různých typů strukturálního defektu řasinky a posouzení vlivu věku při stanovení diagnózy na funkci plic.

Materiál a metody: Do studie byly zahrnuti čeští pacienti s PCD diagnostikovaní v období 1/1985-9/2022. Sledovali jsme přítomnost poruchy laterality, strukturální srdeční vady a převodní poruchy sluchu, dále genotyp. Na základě transmisní elektronové mikroskopie (TEM) bylo definováno 5 ultrastrukturálních nálezů: normální cilie, defekt vnějších dyneinových ramének (ODA), defekt vnějších + vnitřních dyneinových ramének (ODA+IDA), defekt vnitřních dyneinových ramének + defekt mikrotubulů (IDA+MTD), defekt centrálního páru (CP). Funkce plic byla vyšetřována u dětí nad 3 roky věku pomocí spirometrie. Výstupní parametry – usilovně vydechnutý objem během 1. sekundy (FEV1), usilovná vitální kapacita (FVC) a Tiffeneaův index (FEV1/FVC) byly vyjádřeny jako z-skóre normy (GLI2012).

Výsledky: K dispozici byla data od 146 pacientů s jasně diagnostikovanou PCD. Průměrný věk při stanovení diagnózy byl 15,7 let, medián byl 9,4 let. Počet pacientů s PCD diagnostikovaných v jednotlivých populačních ročnících se pohyboval v rozmezí 0 – 8, což odpovídá incidenci PCD až 1 : 14 000. Poruchy laterality se vyskytovaly u 38,5 % pacientů, srdeční vada u 13,5 %, převodní porucha sluchu u 28,6 %. Zastoupení TEM nálezů bylo: ODA 33,8 %, normální ultrastruktura 26,6 %, ODA+IDA 25,2 %, IDA+MTD 7,9 %, CP 6,5 %. Genetika byla objasněna v 56,1 % případů – nejčastěji bialelická mutace DNAH5 (36,1 %) a SPAG1 (20,5 %). Porucha laterality byla častější u pacientů s ODA (48,1 %) než u pacientů s normální ultrastrukturou řasinky (13,46 %), $p = 0,02$. Ostatní rozdíly nebyly signifikantní. Byla zjištěna slabá, ale signifikantní korelace mezi věkem při diagnóze a hodnotami funkce plic: FEV1 ($r = -0,30$, $p = 0,002$) a FEV1/FVC ($r = -0,37$, $p < 0,001$).

Závěr: Zdokumentovali jsme klinické charakteristiky českých pacientů s PCD a jejich značnou variabilitu. Korelace mezi věkem při diagnóze a vybranými parametry funkce plic upozorňuje na možný vliv pozdní diagnózy na tíži postižení dýchacího traktu.

Podpora projektu: Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR (projekt NV19-07-00210) a Ministerstvem zdravotnictví České republiky (koncepční rozvoj výzkumné organizace, FN v Motole; grant 00064203). PCD centrum Praha je členem ERN-LUNG (PCD core).

B3 PREDIKCE EFEKTU NUTRIČNÍ TERAPIE U CROHNOVY NEMOCI POMOCÍ ANALÝZY METABOLOMU

Kubát M. (1), Čopová I. (1), Durilová M. (1), Havlík J. (2), Hradský O. (1), Hurych J. (3), Kazeka D. (1), Lerchová T. (1), Mascellani A. (2), Mitrová K. (1), Norsa L (4), Vlčková E. (1), Bronský J. (1)

1 - Pediatrická klinika FN Motol a 2. LF UK, 2 - Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů ČZÚ, 3 - Ústav lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FN Motol, 4 - Oddělení pediatrické gastroenterologie, hepatologie a transplantace Ospedale di Bergamo

Školitel: prof. MUDr. Jiří Bronský, Ph.D.

Úvod: Crohnova choroba je v pediatrické populaci vzácné onemocnění, jehož incidence stoupá. Po diagnostice tohoto onemocnění je jednou z terapeutických možností k indukci remise nutriční terapie. V současné době se ve výzkumu zejména diagnostických možností tohoto onemocnění využívá metabolomika a je již řada publikovaných studií popisující odlišnosti v metabolomickém profilu stolice u pacientů s Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a zdravou populací.

Cíl: Cílem studie PENTAMET je prostudovat odlišnosti v metabolomickém ptofilu stolice pacientů s Crohnovou chorobou v době diagnózy a analyzovat tyto odlišnosti v souvislosti s odpovědí pacienta na nutriční indukční terapii.

Materiál a metody: Multicentrická observační prospektivní studie - dětská gastroenterologická centra v rámci ESPGHAN a PORTO interest group. Všichni pacienti odeslaní k vyšetření pro podezření na zánětlivé střevní onemocnění jsou osloveni s možností účasti ve studii, v případě souhlasu se provede odběr stolice v domácím prostředí pacienta před diagnostickou endoskopií. V případě splnění inclusion a exclusion kriterií je pacient zařazen do studie. Proběhne nutriční indukční terapie dle ESPGHAN doporučení pro terapii Crohnovy choroby. Na konci terapie je zhodnocena odpověď na terapii pomocí MINI indexu, pacienti jsou rozřazeni do kohort na základě odpovědi na terapii. Pomocí 1H-NMR spektrometrie jsou změřeny metabolomické profily vzorků. Výsledná data jsou převedena Fourierovou transformací, následně korigována baseline a normalizována do formy binů. Takto upravené biny jsou statisticky analyzovány pomocí programu MetaboAnalyst. Statisticky signifikantní metabolity budou na konci studie dourčeny a kvantifikovány.

Výsledky: V současné době byla provedena analýza vzorků od 21 pacientů z našeho centra a 6 pacientů ze zahraničního centra, které ještě nebyly statisticky zanalyzovány.
V těchto předběžných výsledcích byly signifikantní rozdíly v koncentraci cholinu a dalších doposud neidentifikovaných binech. Tyto biny budou identifikovány po dokončení náběru dostatečného množství subjektů.

Závěr: Předběžná data naznačují, že jsou signifikantní rozdíly v metabolomickém profilu u pacientů rozdělených dle jejich odpovědi na nutriční terapii. Je však potřeba více vzorků.

B4 MODERNÍ CHIRURGICKÉ PŘÍSTUPY V LÉČBĚ ZÁNĚTLIVÝCH STŘEVNÍCH ONEMOCNĚNÍ U DĚTÍ

Dotlačil V.

Klinika dětské chirurgie 2. LF UK a FN Motol

Školitel: Prof. MUDr. Jiří Šnajdauf, DrSc.

abstrakt nebyl dodán

B5 PROČ JE DOBRÉ ZKOUMAT DĚTI Z KONSANGVINNÍCH RODIN

Amaratunga SA. (1), Hussein Tayeb T.(2), Dušátková P.(1), Průhová Š.(1), Lebl J.(1)

1 - Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Motole, Praha 2 - Department of Paediatrics, Sulaymani University, College of Medicine, Sulaymani, Iraq

Školitel: Prof. MUDr. Jan Lebl, CSc, FCMA

Úvod: Konsangvinita, pokrevní příbuznost rodičů dítěte, zvyšuje pravděpodobnost vzniku onemocnění na podkladě poškození obou kopií genu (autozomálně recesivní dědičnost)

Cíl: Studovat kohortu dětí z příbuzenských svazků ze Sulejmanie v iráckém Kurdistánu. Děti měly vrozený hyperinzulinismus (CHI), monogenní diabetes (MD) nebo malý vzrůst (MV)

Materiál a metody: Do studie jsme zahrnuli 75 konsangvinních rodin vyšetřených mezi lednem 2018 a únorem 2020 v endokrinní ambulanci Pediatrické kliniky Sulejmánské univerzity. Tři děti měly CHI s neobjasněnými úmrtími dalších sourozenců v rodině, 19 dětí novorozenecký a/nebo syndromický diabetes a 53 dětí malý vzrůst (výška menší než -2,3 SDS). S informovaným souhlasem byla vyšetřena DNA metodami sekvenování nové generace a data hodnocena bioinformatickou analýzou. Vybrané varianty jsme potvrdili Sangerovým sekvenováním a vyhodnotili metodikou American College of Medical Genetics

Výsledky: 1) CHI – nalezli jsme 3 nové kauzální homozygotní varianty v genech ABCC8 a KCNJ11, díky analýze mutací v rodinách jsme objasnili příčiny úmrtí ostatních sourozenců
2) MD - genetická příčina byla objasněna u 14/17 (73%) pacientů s syndromickým diabetem (varianty v INSR, SLC29A3, WFS1) a s novorozeneckým diabetem (ABCC8, PTF1A, GLIS3), čímž se prokázalo, že děti z konsangvinních rodin mají výrazně vyšší riziko jiných typů diabetu než v běžné dětské populaci
3) MV - monogenní příčina malého vzrůstu byla objevena u 35/53 (66%) rodin. Patogenní nebo pravděpodobně patogenní varianty genů (17 dosud nepopsaných) jsme nalezli v ose GH-IGF-1 (GHR, SOX3), v ose štítné žlázy (TSHR), v extracelulární matrix růstové ploténky (COL1A2, COL10A1, CCDC8, FLNA, FN1, MMP13, LTBP3, PCNT), v regulaci či funkci chondrocytů (DYM, NPR2, PTPN11, CTSK, SHOX), v replikaci DNA/RNA (LIG4, GZF1, DNAJC21), v přenašečích (SLC34A3, SLC7A7), v enzymech (CYP27B1, GALNS, GNPTG) a v dalším genu (CFAP410). Při analýze byly vytipovány nové oblasti genů a genomu, které mohou souviset s malým vzrůstem, a jejich analýza může pomoci objasnit regulaci růstu u člověka.
Většina nalazených variant (39) byla homozygotních (bialelických)

Závěr: Objasnili jsme genetickou příčinu CHI u 100 %, monogenního diabetu u 73 % a malého vzrůstu u 66 % pacientů z konsangvinních rodin. Spektrum odhalených genetických příčin se liší od variant v genech nacházených u pacientů se stejnými diagnózami pocházejícími z nepříbuzenských sňatků. Výsledky poukazují na důležitost genetického testování u těchto rodin, které mohou rozšířit poznatky o vzácných onemocněních

Podpora projektu: Financováno grantem GAUK č.340420

B6 PROČ JE DŮLEŽITÉ VYŠETŘIT DÍTĚ S VELKÝM VZRŮSTEM?

Gregorová K., Plachý L., Dušátková P., Maratová K., Lebl J., Kolouňková S., Šnajderová M., Šumník Z., Obermannová B., Neuman V., Souček O., Průhová Š.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol

Školitel: doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D.

Úvod: Vysoký vzrůst je definovaný jako výška > 2 směrodatné odchylky (SD) pro daný věk a pohlaví. Syndromický vysoký vzrůst je typicky provázen mentálním deficitem nebo typickými fenotypickými znaky, zatímco familiárně vysoký vzrůst (FVV) či idiopaticky vysoký vzrůst (IVV) je považován za jinak zdravou variantu výšky. Takto vysoké děti nejsou rutinně indikovány ke genetickému vyšetření. Některé syndromické rysy mohou však být velmi diskrétní a vyvíjí se až v průběhu dětství a dospívání.

Cíl: Odhalit genetickou příčinu vysokého vzrůstu a detailně popsat antropologické znaky u dětí s FVV a IVV.

Materiál a metody: Do studie bylo zařazeno 86 dětí (50 dívek) s výškou >2 SD, bez mentálního deficitu, které byly vyšetřeny v endokrinologické ambulanci Pediatrické kliniky 2. LFUK a FN Motol v období od 9/2020 do 5/2023. Celkem 34/86 dětí splnilo charakteristiku familiárně vysokého vzrůstu (proband i vyšší rodič má výšku > 2SD), 52/86 dětí bylo hodnoceno jako idiopatický vysoký vzrůst. Všichni podstoupili endokrinní a antropologické vyšetření. Medián výšek probandů je 2,8 SD (IQR 2,4-3,2 SD), medián věku je 13 let (IQR 9-16 let), medián rodičovské predikce (MPH) je 180 cm (IQR 173-186 cm). Genetické vyšetření zahrnulo cytogenetické vyšetření (karyotyp a MLPA pro detekci duplikace SHOX) a sekvenování nové generace (NGS) panelem 786 genů asociovaných s růstem. Výsledky jsme hodnotili podle kritérií ACMG (American College of Medical Genetics).

Výsledky: Objasnili jsme genetickou příčinu vysokého vzrůstu u 16/86 probandů (18,6 %) (geny FGFR3, SUZ12, CHD8, GPC3, SUZ12, TGFBR2, PPP2R5D, NSD1 2x, trisomie gonozomů: 47 XXX 2x, 47 XYY, tetrasomie: 48 XXXX, duplikace SHOX 3x). U dalších 16/86 probandů byla nalezena varianta nejasného významu (geny: IGFR1, FGFR3, BMP4, PPP2R5D, FBN1, COL1A1, FGFR1, ZBTB20, PTCH1, MATN3, FBN2, COL6A2, TET3, COL1A2, COL2A1, COL6A3). Detailní antropologické vyšetření odhalilo disproporcionalitu u 32 pacientů, z nichž u 7 byl nalezen pozitivní genetický nález. Genetická diagnóza byla častější u dětí ze skupiny FVV (12/34) než ze skupiny IVV (4/52).

Závěr: I mezi vysokými dětmi z rodin s familiárně vysokým vzrůstem nebo jinak zdravými vysokými dětmi lze nalézt jednoznačnou genetickou příčinu jejich vysokého vzrůstu, která je v některých případech asociovaná se syndromickým onemocněním. Výsledek může pomoci odhalit další zdravotní problémy a rizika, která mohou pomoci v dalším managementu vysokých dětí.

Podpora projektu: Podpořeno grantem AZV MZCR NU21-07-00335