

Prikaz djeteta s kompliciranom sekundarnom debljinom i odstupanjem u rastu i psihomotoričkom razvoju nejasna uzorka

Čupić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:757245>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Čupić

**Prikaz djeteta s kompliciranom sekundarnom
debljinom i odstupanjem u rastu i
psihomotoričkom razvoju nejasna uzroka**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, na Zavodu za genetiku i bolesti metabolizma, pod vodstvom doc. dr. sc. Marija Ćuka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Kratice

BMI – Indeks tjelesne mase (engl. Body mass index)

CT – Kompjuterizirana tomografija (engl. Computed Tomography)

MRI – Magnetna rezonanca (engl. Magnetic Resonance Imaging)

HDL – Lipoprotein visoke gustoće (engl. High-Density Lipoproteins),

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organisation)

TSH – Tireotropni hormon (engl. Thyroid-stimulating hormone)

T4 – Tiroksin

POMC – Proopiomelanokortin

MC4R i MC3R – Melanokortinski receptor 4 i 3

CART – Prijepis reguliran kokainom i amfetaminom (engl. Cocaine and amphetamine related transcript)

ACTH – Adrenokotrikotropni hormon

α -MSH – Alfa-melanocitni stimulirajući hormon

PC1 – Prohormonska konvertaza 1

BDNF – engl. Brain-derived Neurotrophic Factor

PWS – Prader-Willi sindrom

PCR – Polimerazna lančana reakcija (engl. Polymerase Chain Reaction)

FISH – Flourescentna in situ hibridizacija (engl. Fluorescence in situ hybridization)

CMA – Kromosomski microarray (engl. Chromosomal microarray analysis)

MS-MLPA – engl. Methylation specific multiplex ligation-dependent probe amplification

AHO – Albrightova nasljedna osteodistrofija

PPHP – Pseudopseudohipoparatiroidizam

PTH – Paratiroidni hormon

GH – Hormon rasta (engl. Growth hormone)

BBS – Bardet-Biedl sindrom

AS – Alström sindromi

PCOS – Sindrom policističnih jajnika (engl. Polycystic ovary syndrome)

ROHHAD – engl. Rapid-onset Obesity with Hypoventilation, Hypothalamic dysfunction, and Autonomic Dysregulation

LEP – Leptinska deficijencija

LEPR – – Leptin receptor mutacija

HSDS – engl. Height Standard Deviation Score

SDS – engl. Standard Deviation Score

OGTT – Oralni test tolerancije glukoze

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
1.1. Debljina	1
1.1.1. Definicija i prepoznavanje debljine	1
1.1.2. Raspodjela masnog tkiva	3
1.1.3. Etiologija debljine	3
1.1.4. Komplikacije debljine.....	4
1.2. Debljina u djece.....	5
1.2.1. Prepoznavanje debljine u djece	5
1.2.2. Etiologija debljine u djece.....	9
1.2.3. Endokrinološki poremećaji	9
1.2.3.1. Hipotireoidizam.....	10
1.2.3.2. Cushingov sindrom.....	11
1.2.3.3. Debljina uzrokovana poremećajima hipotalamusa	11
1.2.3.4. Hiperinzulinemija	12
1.2.4. Monogenetski uzroci debljine	12
1.2.5. Genetski sindromi	14
1.2.5.1. Prader-Willi sindrom	15
1.2.5.2. Albrightova nasljedna osteodistrofija	17
1.2.5.3. Bardet-Biedlov sindrom	18
1.2.5.4. Alströmov sindrom.....	18

1.4. Pristup djetetu s debljinom	19
2. PRIKAZ BOLESNIKA.....	23
2.1. Osobna i obiteljska anamneza	23
2.2. Klinički pregled	24
2.3. Rast i razvoj	24
2.4. Endokrinološka, biokemijska i genetska obrada.....	28
2.5. Ostale dijagnostičke pretrage.....	29
2.5. Daljnja obrada i terapija.....	30
3. RASPRAVA	31
4. ZAKLJUČAK	33
5. ZAHVALA.....	34
5. LITERATURA	35
6. ŽIVOTOPIS	40

SAŽETAK

Prikaz djeteta s kompliciranom sekundarnom debljinom i odstupanjem u rastu i psihomotoričkom razvoju nejasna uzroka

Ana Čupić

Debljina je stanje prekomjernog nakupljanja masnog tkiva koje se najčešće izražava računanjem indeksa tjelesne mase. U dječjoj dobi, zbog velikih i brzih promjena u rastu i razvoju, indeks tjelesne mase nije dovoljno precizan, stoga se koriste posebne centilne krivulje specifične za dob i spol za određivanje odstupanja u težini. Uzroci debljine mogu biti primarni i sekundarni. Sekundarna debljina može biti uzrokovana endokrinološkim poremećajima, monogenetskim mutacijama i genetskim sindromima. Pacijentica M.B. rođena je 2009. godine te je od rođenja prisutna hiperfagija. Krajem prve godine života vidljiva je ekstremna debljina te zamjedbeni zaostaci u psihomotoričkom razvoju. Djevojčica je u trenutku pisanja ovog rada 9 godina stara, debljine iznad 99. centile prema visina-dob i težina-dob krivuljama, a kao posljedicu debljine razvila je metabolički sindrom. Usprkos inicijalnoj sumnji na Prader-Willi sindrom, analiza kromosoma ga je isključila kao uzrok. Etiologija njene debljine još nije otkrivena. S obzirom na kliničku sliku i prethodno isključene uzroke, postavljena je sumnja na monogenetski oblik debljine, koji je potrebno dokazati. Indicirane su daljnje pretrage čitavog genoma u potrazi za uzrokom.

Ključne riječi: sekundarna debljina, debljina dječje dobi, indeks tjelesne mase, centilne krivulje, monogenetska mutacija.

SUMMARY

Case study of a child with complicated secondary obesity and deviation in growth and psychomotor development of unclear etiology

Ana Čupić

Obesity is a state of fat tissue excessive accumulation, most commonly expressed by calculating the body mass index. During childhood, due to the large and fast changes in growth and development, the body mass index is not sufficient, therefore growth charts specified for age and sex are used to determine the weight and growth deviation. Obesity can be either primary or secondary. Secondary obesity can be caused by endocrine disorders, monogenic mutations, and genetic syndromes. Patient M.B. was born in 2009 and has had hyperphagia since birth. By the time she was one year old, the patient presented with extreme obesity and noticeable backlogs in psychomotor development. At the moment of writing this thesis, the patient is a 9-year-old who crossed over the 99th percentile on the special growth charts, and has developed metabolic syndrome as the result of obesity. Despite the initial suspicion of Prader-Willi syndrome, the chromosome analysis excluded it as a cause. The etiology of obesity has not yet been revealed. Based on the clinical picture, suspicion of the monogenic cause of obesity is established, which still needs to be proven. Further analysis of the genome is indicated, in search of the etiology.

Keywords: secondary obesity, childhood obesity, body mass index, growth chart, monogenic mutation.

1. UVOD

1.1. Debljina

Debljina (E66, MKB XI revizija) je stanje abnormalne ili ekscesivne akumulacije masnog tkiva koje predstavlja direktan rizik za zdravlje (1).

1.1.1. Definicija i prepoznavanje debljine

Debljina je stanje prekomjernog nakupljanja masnog tkiva. Često se povezuje s prekomjernom težinom, no to nije uvijek slučaj: osobe s mnogo mišićne mase mogu imati prekomjernu težinu, bez povećanog udjela masnog tkiva (2). Iako nije najpreciznija metoda, najčešće se za procjenu uhranjenosti koristi indeks tjelesne mase BMI (Indeks tjelesne mase, engl. *Body mass index*), koji se definira kao težina izražena u kilama, podijeljena s visinom u metrima na kvadrat. Tako će na primjer osoba teška 80 kg, visine 180 cm, imati $BMI = 80/1.8^2 = 24.69 \text{ kg/m}^2$ (3). BMI se svrstava u kategorije, koje su prikazane u Tablici 1. Debljina se definira s obzirom na izravnu povezanost s morbiditetom ili mortalitetom. Većina epidemioloških studija velikih razmjera ukazuje na porast morbiditeta svih uzroka: metaboličkih, neoplazmatskih i kardiovaskularnih; onda kada BMI iznosi 25 kg/m^2 i iznad. U kliničkoj praksi se koristi naziv prekomjerna težina za BMI između 25 i 30 kg/m^2 . Takav BMI bi se trebao sagledati kao medicinski signifikantan i vrijedan intervencije ako je uz njega prisutan još neki rizični faktor koji je u korelaciji s adipozitetom, poput hipertenzije ili intolerancije glukoze. S obzirom na podatke o

značajnom morbiditetu, BMI od 30 kg/m² se uzima kao donji prag za debljinu u oba spola (2).

Tablica 1. Klasifikacija tjelesne mase prema BMI-u starijih od 20 godina u oba spola (prema Body mass index - World Health Organization; 2019 [pristupljeno 06.09.2019.]. Dostupno na: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>).

BMI (kg/m ²)	KLASIFIKACIJA
< 18.5	Pothranjenost
18.5 – 24.9	Normalna tjelesna težina
25.0 – 29.9	Prekomjerna tjelesna težina
30.0 – 34.9	Debljina klase I
35.0 – 39.9	Debljina klase II
>40.0	Debljina klase III

Ostali pristupi kvantificiranju debljine uključuju antropometrijska mjerenja, denzitometriju, mjerenje električne impedancije, kompjuteriziranu tomografiju (CT = engl. *Computed tomography*) te magnetnu rezonancu (MRI = engl. *Magnetic resonance imaging*) (2). Osim prethodnih metoda, još jedan od načina mjerenja koji je koristan u identifikaciji debljine je mjerenje opsega struka (4).

1.1.2. Raspodjela masnog tkiva

Distribucija adipoznog tkiva u različitim anatomskim pozicijama je također od velikog značaja za morbiditet. Posebno, intraabdominalno i abdominalno potkožno tkivo imaju veću važnost od potkožnog tkiva glutealne regije te ekstremiteta. Takvu vrstu distribucije nazivamo centralnom. Distinkcija se klinički najjednostavnije izvodi računanjem omjera opsega struka te opsega u visini kukova, gdje se omjer veći od 0.9 u žena, odnosno 1 u muškaraca, smatra abnormalnim. Mnoge komplikacije debljine poput rezistencije na inzulin, dijabetesa, hipertenzije, hiperlipidemije i hiperandrogenizma u žena, su od značajnije povezanosti s centralnom distribucijom masnog tkiva te adipozitetom gornjeg dijela tijela, u odnosu na opći adipozitet. Točan mehanizam je nepoznat, no moguće je da su adipociti koji su smješteni intraabdominalno aktivniji u lipolizi od drugdje smještenih adipocita. Oslobođanje slobodnih masnih kiselina u portalnu cirkulaciju ima štetne metaboličke učinke, posebice na jetru. Opseg struka, kao dobra mjera visceralne masti, ima snažniju povezanost s komplikacijama debljine nego što to ima BMI (2,4) .

1.1.3. Etiologija debljine

Debljina može biti primarna, odnosno egzogena, te sekundarna, odnosno endogena. Primarna debljina je debljina uzrokovana nesrazmjerom unosa i potrošnje energije. Višak unesene energije, odnosno nedovoljna potrošnja iste, pohranjuje se u tijelu u obliku masnog tkiva. Za razliku od primarne debljine, sekundarna debljina je debljina uzrokovana postojećim medicinskim stanjem. Uzroci sekundarne debljine su

endokrini i genetski poremećaji (5). Primarna debljina je signifikantno češća u populaciji od sekundarne. Etiološki i patofiziološki, iako naizgled jednostavna, debljina je kompleksan pojam, posebice zbog heterogenosti poremećaja koje obuhvaća. Debljina i njeni parametri se teško kvantificiraju zbog kompleksnih neuroendokrinih i metaboličkih sustava koji reguliraju unos, pohranu i potrošnju energije. Uloga genetike u debljini je također od velike važnosti. Nasljeđivanje obično ne prati Mendelove zakone i teško je odrediti razliku između genetskih i okolišnih faktora. U prilog genetskom utjecaju na razvoj debljine ide i činjenica kako posvojena djeca više nalikuju biološkim od zakonskih roditelja po pitanju tjelesne težine. Također, jednojajčani blizanci obično imaju sličan BMI, bez obzira jesu li odrasli zajedno ili odvojeno, te im je BMI u mnogo snažnijoj korelaciji od onog u dvojajčanih blizanaca (2).

1.1.4. Komplikacije debljine

Neke od najčešćih posljedica debljine su hipertenzija, smanjena tolerancija na glukozu i dijabetes melitus, srčane bolesti, dislipidemija, metabolički sindrom, cerebrovaskularni incidenti, ali i plućne i gastrointestinalne abnormalnosti, osteoartritis, poremećaji reproduktivnog sustava, psihosocijalni problemi te maligniteti. Smatra se kako je nastanak dijabetesa melitusa i smanjene tolerancije na glukozu posljedica inzulinske rezistencije (6). Metabolički sindrom je skup stanja koji povećavaju rizik od srčanih i drugih bolesti, a definira se kao pozitivnih tri od pet idućih patologija: centralna debljina, povišena koncentracija triglicerida, snižena koncentracija HDL (lipoproteini visoke gustoće, engl. *High-Density Lipoproteins*), povišen tlak te povišena glukoza natašte (7).

1.2. Debljina u djece

Debljina u djece je veliki javnozdravstveni problem, koji obuhvaća sve veću proporciju djece zbog sjedilačkog načina života te negativnog trenda nezdravih navika i prehrane (4,8,9).

1.2.1. Prepoznavanje debljine u djece

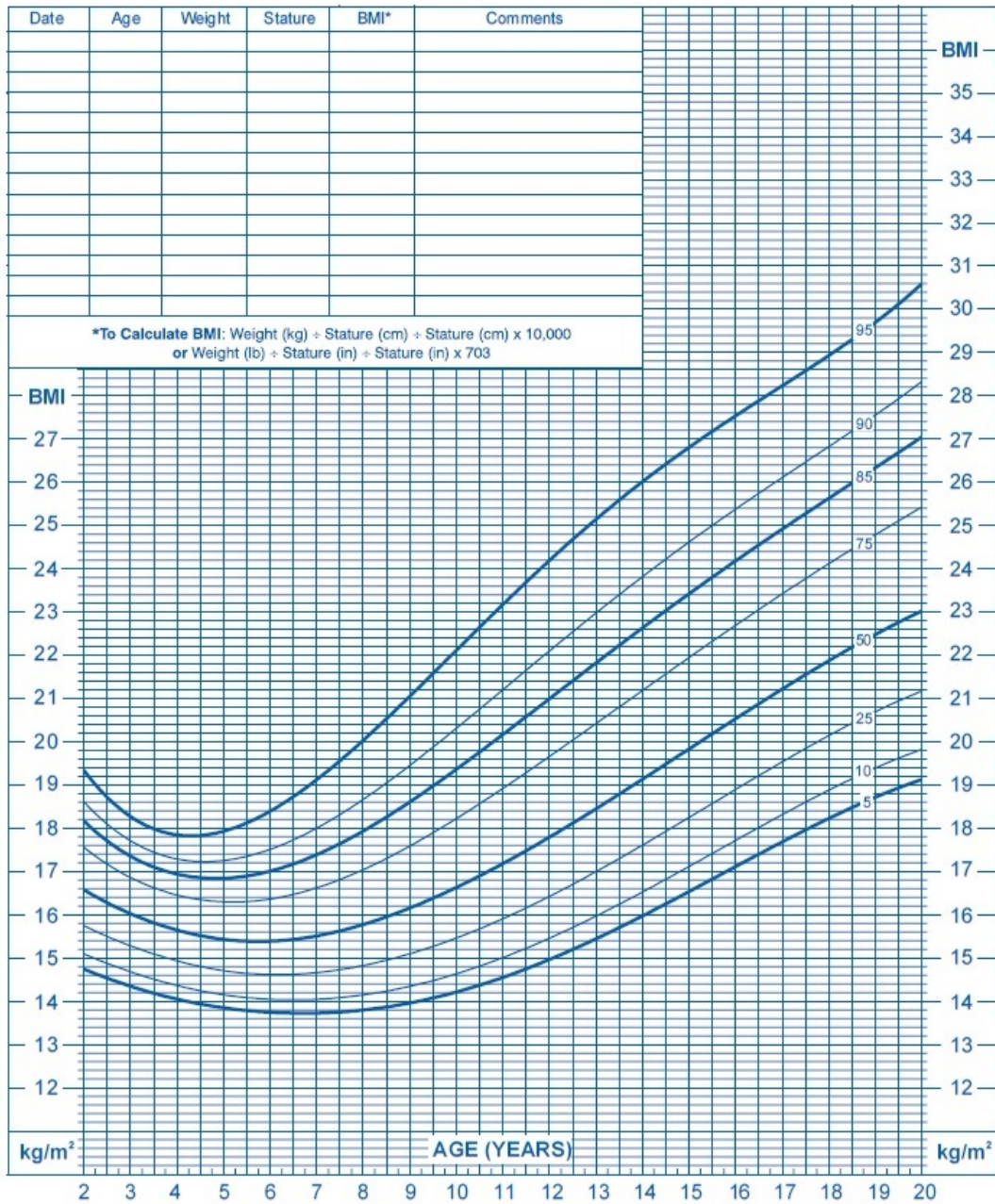
Klasifikacija tjelesne težine djeteta nije još naišla na posve prihvaćeno rješenje. Mnogo država diljem svijeta koristi referentne centilne krivulje bazirane na težina-dob i visina-dob mjerama i ovisnostima, različitim za dječake i djevojčice (8). Prilikom praćenja promjene BMI-a s obzirom na dob, krivulja odraslih osoba ima iznimno blagi porast s obzirom na starenje, stoga je dob varijabla koja se zanemaruje. Dječje BMI krivulje se primjetno mijenjaju s obzirom na dob: rastu tijekom dojenačke dobi, padaju tokom predškolskog razdoblja, da bi ponovno rasle tijekom školske i adolescentne dobi. Iz tog razloga, potrebno je uključiti dob kao bitnu varijablu prilikom praćenja te interpretacije BMI-a u djece. Godinama se takve krivulje ovisnosti BMI-a o dobi razvijaju i standardiziraju, no mnoge su bazirane na zastarjelim podacima. WHO (Svjetska zdravstvena organizacija, engl. *World Health Organisation*) trenutno razvija nove BMI-dob krivulje za djecu od rođenja do pete godine života. Bit će bazirane na podacima o djeci iz različitih dijelova svijeta, čiji skrbnici prate internacionalno prihvaćene zdravstvene savjete o prehrani. Djeca starija od 2 godine, s BMI \geq 95. centile za svoju dob, zadovoljavaju kriterije za dijagnozu debljine; dok oni između 85. i 95. centile spadaju u djecu s prekomjernom težinom. Centilne krivulje BMI-dob su različite za dječake (Slika

1.) i za djevojčice, kao i krivulje težina-dob (Slika 2.). Negativna strana centilnih krivulja jest fokus na djetetovu veličinu i težinu, a ne i na koliko je masnog tkiva zastupljeno. U djece, kao i u odraslih, koristi se metoda mjerenja opsega struka. Mjere se unose na centilne krivulje opsega struka i dobi (8,10). Važno je napomenuti kako se sva djeca ne razvijaju jednakom brzinom, odnosno ne razvijaju se sva djeca paralelno s krivuljom rasta. Zbog toga se dvoje djece iste dobi mogu razlikovati u stupnju zrelosti. Uz ranije spomenute mjere fizičkih dimenzija, određivanje stupnja zrelosti je mjera koja ukazuje na još jednu važnu stavku kada se govori o cjelovitoj ocjeni razvoja djeteta. Određivanje stupnja zrelosti se najčešće vrši rentgenskom procjenom sazrijevanja kostiju. Postoji nekoliko metoda, no najzastupljenija je usporedba rentgenskih snimaka lijeve šake djeteta sa standardiziranim slikama iz specijalnih atlasa. Podatak koji tako dobijemo se naziva koštana dob, odnosno koštana zrelost. Koštana dob je pouzdanija mjera za određivanje početka puberteta od kronološke dobi (11).

2 to 20 years: Boys
Body mass index-for-age percentiles

NAME _____

RECORD # _____



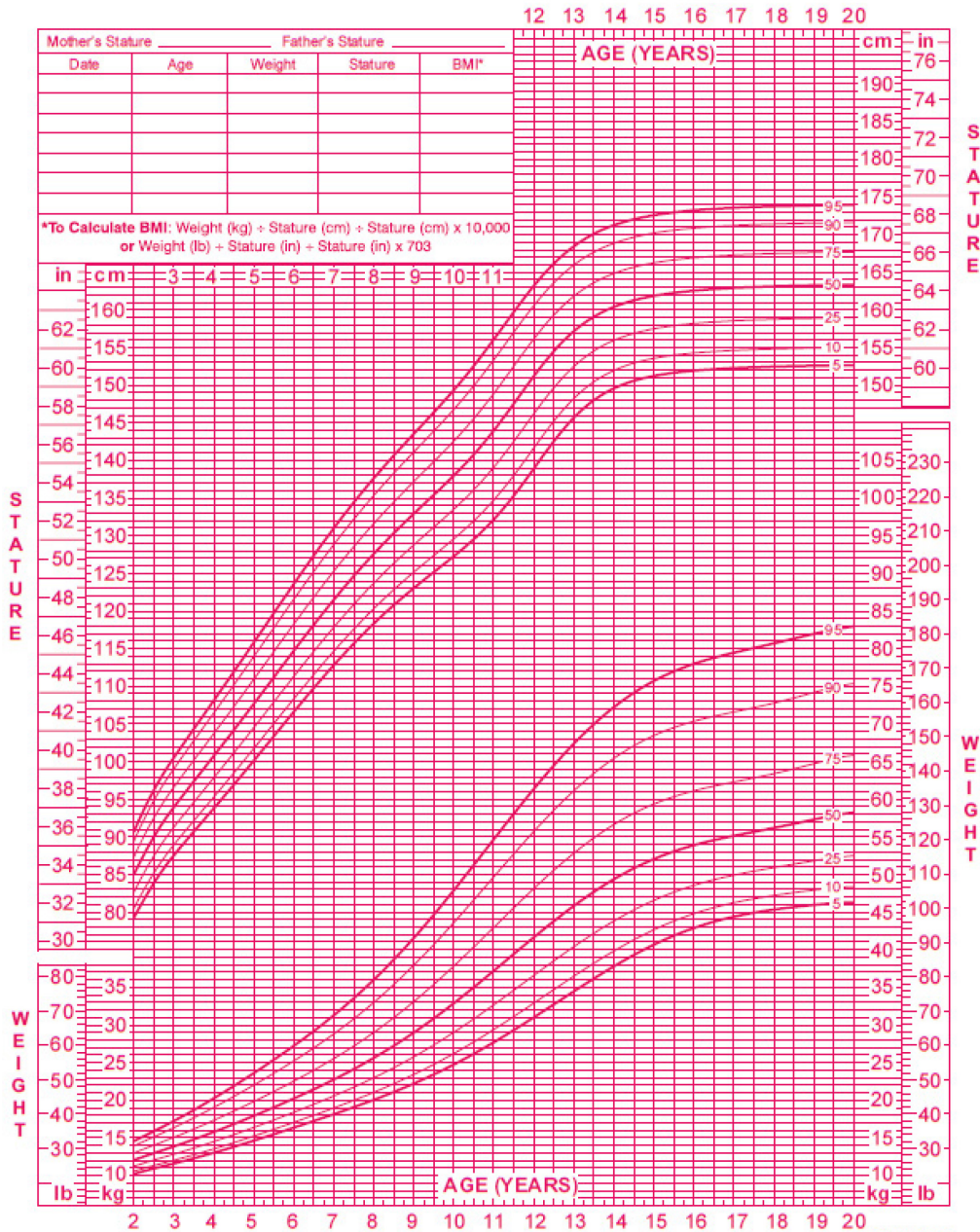
Slika 1. Prikazuje centilne krivulje BMI-dob, za dječake u dobi od 2 do 20 godina (Courtesy of the World Health Organization: WHO Child Growth Standards, [slika s interneta]. 2014. [pristupljeno 09.06.2019.]. Dostupno na : <https://www.who.int/childgrowth/standards/en/>)

2 to 20 years: Girls

NAME _____

Stature-for-age and Weight-for-age percentiles

RECORD # _____



Slika 2. Centilne krivulje visina-dob i težina-dob, za djevojčice u dobi od 2 do 20 godina (Courtesy of the World Health Organization: WHO Child Growth Standards [slika s interneta. 2014. [pristupljeno 09.06.2019.]. Dostupno na: <https://www.who.int/childgrowth/standards/en/>).

1.2.2. Etiologija debljine u djece

S obzirom na uzrok, debljina u djece je kao i u odraslih podijeljena na primarnu (egzogenu) i sekundarnu (endogenu) debljinu (4). U razvoju debljine, ulogu imaju i prenatalni faktori poput pušenja majke za vrijeme trudnoće, visoke porodne mase djeteta te prekomjerne težine majke za vrijeme i prije same trudnoće. Paradoksalno, intrauterina restrikcija rasta se povezuje s kasnijom centralnom debljinom i kardiovaskularnim rizikom u odrasloj dobi. Jedan od protektivnih faktora za razvoj debljine jest dojenje djeteta (2,10,12). Zbog tematike ovog rada, u nastavku će fokus biti na sekundarnoj debljini. Uzroci sekundarne debljine mogu se podijeliti u tri glavne skupine: endokrinološki poremećaji, monogenetski uzroci debljine te genetski sindromi.

1.2.3. Endokrinološki poremećaji

Gastrointestinalni hormoni su skupina hormona koja se izlučuje u probavnom sustavu, a služe za regulaciju funkcija probavnih organa (na primjer: kolecistokinin, glukagonu-sličan peptid 1, peptid YY, itd.). Ghrelin je jedan od predstavnika gastrointestinalnih hormona, a odgovoran je za subjektivan osjećaj gladi, odnosno djeluje kao stimulans apetita. Ghrelin se luči iz stanica gastrointestinalnog sustava kao odgovor na gladovanje, te signalizira putem vagusnog živca i dopamin-kolinergičkog sustava središnjem živčanom sustavu poticaj na hranjenje. Adipozno tkivo također sudjeluje u regulaciji hranjenja, putem hormona leptina i adiponektina koji šalju mozgu informacije o zalihama energije. Navedeni hormoni djeluju na arkuatne jezgre hipotalamusa i na solitarni nuklearni trakt moždanog debla, čime potiču određene neuronske mreže

središnjeg živčanog sustava. Lučenje adiponektina u krv je smanjeno u slučaju povećane količine masnog tkiva, te povećano u slučaju gladovanja. Leptin je direktno uključen u mehanizam osjećaja gladi, gdje niske doze leptina potiču apetit, a visoke doze leptina inhibiraju glad u zdravih pojedinaca. Adipozitet direktno korelira s koncentracijom leptina u krvi. Također, brojni neuropeptidi u središnjem živčanom sustavu utječu na apetit. Može se zaključiti kako su glad i sitost, kao i debljina, posljedica kompleksnih neuroendokrinih mehanizama (13,14). Mnogi drugi hormoni i signalni mehanizmi ulaze u interakcije s prethodnim signalnim putevima, no i samostalno utječu na tjelesnu težinu. Važno je razumjeti mehanizme djelovanja pojedinih hormona kako bi se pravovremeno moglo utjecati na reverzibilne endokrinološke uzroke debljine u djece. Jedna od važnih značajki koja upućuje na endokrinološki poremećaj u vidu manjka nekog hormona je zaostatak u linearnom rastu, takav da je visina djeteta ispod centile očekivane za tu dob, uz prateću debljinu (4).

1.2.3.1. Hipotireoidizam

Hipotireoidizam s povišenim razinama TSH (tireotropni hormon, engl. *Thyroid-stimulating hormone*) te niskim razinama T4 (tiroksin) je tipično povezan s blagim povišenjem tjelesne mase i BMI-a. Prateći simptomi su retencija tekućine, nedostatak energije, brzo umaranje te smanjeni linearni rast. Takav niži rast dodatno doprinosi porastu BMI-a. Subklinički hipotireoidizam je pronađen u ugrubo 10% djece s debljinom, no interpretira se češće kao posljedica nego kao uzrok debljine te ne zahtijeva tretman nadomještanjem hormona (15). Za kongenitalni hipotireoidizam koji uzrokuje bolest kretinizam, u većini razvijenih zemalja izvodi se novorođenački probir (16).

1.2.3.2. Cushingov sindrom

Cushingov sindrom je uzrokovan povišenim koncentracijama kortizola u krvi, zbog čega se naziva i hiperkortizolizam. Uzroci Cushingova sindroma mogu biti egzogeni i endogeni. Endogeni Cushingov sindrom je vrlo rijedak u djece, a uzrok mu je adrenalni tumor ili hiperplazija adrenalne žlijezde, obično u djece mlađe od 6 godina, te pituitarni mikroadenom koji je češći u starije djece. Egzogeni uzrok Cushingova sindroma je najčešće iatrogene prirode, poput terapije glukokortikoidima. Osim centralne debljine, Cushingov sindrom je širok entitet i prate ga brojni simptomi, a neki od njih su smanjeni linearni rast, hirzutizam, povećani apetit, "*buffalo hump*" (karakteristično grbi-nalik izbočenje nastalo zbog nakupljanja masnog tkiva na stražnjoj strani ramena i donjeg dijela vrata), hipertenzija, retencija tekućine te ljubičaste strije na koži (2,17).

1.2.3.3. Debljina uzrokovana poremećajima hipotalamusa

Hipotalamus u svojim ventromedijalnim, arkuatnim, paraventrikularnim i dorzomedijalnim jezgrama stvara neuropeptide koji su involvirani u regulaciju apetita i potrošnju energije. Hipotalamička debljina može nastati kao posljedica kongenitalne malformacije ili ozljede hipotalamusa, koja dovodi do poremećene funkcije njegovih jezgara. Kirurško liječenje kraniofaringeoma je jedan od najčešćih uzroka takvih poremećaja u djece. Ostali uzroci su tumori hipofize, aneurizme, upalne i infiltrativne bolesti, traume, izloženost zračenju glave te ostali kirurški postupci. Pacijenti zahvaćeni ovim stanjem su generalno letargični, sa smanjenom potrošnjom energije. Moguće su popratne endokrinopatije uključujući i nedostatak hormona rasta, hipotireoidizam,

hiperprolaktinemiju, odgođen pubertet te dijabetes insipidus. Nedostatak hormona rasta je karakteriziran niskim i sporim rastom te blagom centralnom debljinom (18,19).

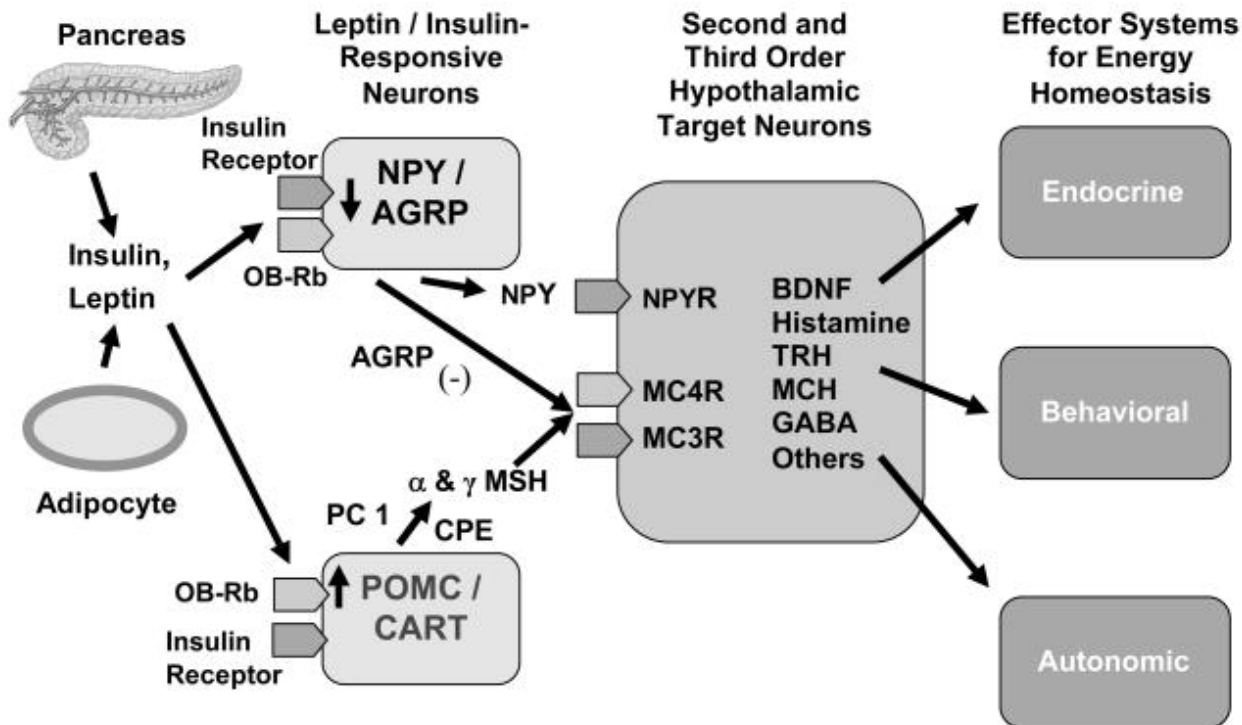
1.2.3.4. Hiperinzulinemija

Hiperinzulinemija uzrokovana inzulinomima ili mutacijama u nekoliko gena koje rezultiraju ekscesivnom produkcijom inzulina, može dovesti do debljine. Mehanizam nastanka je pretjerani unos hrane zbog nastojanja sprječavanja hipoglikemije. Također, debljina može biti i uzrok hiperinzulinemije (18).

1.2.4. Monogenetski uzroci debljine

Poremećaji uzrokovani mutacijom jednog gena koji dovode do debljine u dječjoj dobi uključuju deficijenciju leptina i mutacije leptinskih receptora, deficijenciju POMC-a (proopiomelanokortina), deficijenciju PC1 (prohormon konvertaze 1), deficijenciju BDNF-a (engl. *Brain Derived Neurotrophic Factor*) i mutacije njegovih receptora, te mutaciju MC4R (melanokortinskog 4 receptora). Zbog navedenih defekata proteina koji u hipotalamusu kontroliraju unos i potrošnju energije, ali i druge signalne puteve, dolazi do hiperfagije te debljine već u prvoj godini života. Leptin signalizira središnjem živčanom sustavu osjećaj sitosti. On se veže na receptore neurona hipotalamusa, uključujući i POMC/CART (engl. *Cocaine and Amphetamine Related Transcript*), koji imaju senzornu funkciju u regulaciji balansa energije, te kad se aktiviraju provode signal za anoreksiju. Poremećaji produkcije ili funkcije leptina za posljedicu imaju tešku ranu debljinu, poremećene imunološke funkcije zbog defekata u T-limfocitima te odgođen pubertet.

Linearni rast u djece s poremećenom funkcijom leptina je normalan, no odrasli s ovom vrstom poremećaja mogu biti nižeg rasta kao posljedica manjka pubertetskog pika rasta. Deficijencija leptina je rijedak poremećaj. Heterozigotna deficijencija leptina može proći jedva zapaženo, a homozigoti razvijaju hiperfagiju nakon nekoliko mjeseci života. Homozigoti s mutacijom leptinskih receptora razvijaju hiperfagiju već u prvom tjednu života te mogu bolovati od centralnog hipotireoidizma te hiperkortizolizma, uz odgođen pubertet, dok su heterozigoti bez kliničkih simptoma (19,20). POMC je prekursorski polipeptid kojeg proizvode POMC/CART neuroni hipotalamusa. Cijepa se u više peptida, uključujući i ACTH (adrenokortikotropni hormon) te α -MSH (alfa-melanocitni stimulirajući hormon). Upravo je α -MSH odgovoran za patofiziologiju debljine kod deficijencije POMC-a. Taj hormon sudjeluje u regulaciji sinteze melanina, ali i inhibiciji unosa hrane vežući se na MC3R i MC4R u arkuatnim jezgrama hipotalamusa. Klinička slika uz debljinu, svijetlu put i crvenu kosu uključuje i adrenalne krize (hipoglikemija, hiponatrijemija, hipotenzija) zbog deficijencije ACTH-a. (19,21,22). Osim mutacija samog POMC-a, moguće su i mutacije PC1, enzima koji cijepa POMC na manje peptide. Deficijencija PC1, osim debljine i nedostatka ACTH, uzrokuje postprandijalnu hipoglikemiju, hipogonadotropni hipogonadizam te enteropatiju (23). Mutacije MC4R su najčešće mutacije koje uzrokuju nesindromsku debljinu u ranoj dječjoj dobi. Djeca postaju hiperfagična već tijekom dojenačke dobi, razvijaju hiperinzulinizam te brzo akumuliraju masno tkivo i dobivaju na težini. Linearni rast je ubrzan, vjerojatno zbog hiperinzulinemije (19). BDNF je također uključen u leptinski signalni put, te njegove mutacije dovode do debljine u dječjoj dobi, a povezuju se i s WAGR sindromom (nazvan po akronimu glavnih simptoma: Wilmsov tumor, Aniridija, Genitourinarne malformacije te mentalna Retardacija).



Slika 3. Prikaz modela signalnog puta leptina. Inzulini se može vezati za iste neurone kao i leptin te potaknuti signal anoreksije. Ligandi leptin, POMC, CART i BDNF te receptori za leptin, melanokortin i BDNF, kada mutirani, dovode do debljine u dječjoj dobi. (Crocker MK, Yanovski JA. Pediatric Obesity: Etiology and Treatment. Pediatr Clin North Am. 2011;58(5):1217–4, Slika 2).

1.2.5. Genetski sindromi

Iako ih je mnogo, sindromi genetske etiologije odgovorni su za mali udio debljina dječje dobi. Većina genetskih sindroma uzrokuje još neke dodatne medicinske probleme ili dizmorfične značajke. Upravo iz tog razloga, debljina najčešće nije razlog inicijalnog traženja pomoći liječnika (18). Primjeri takvih sindromskih poremećaja su Prader-Willi

sindrom, Albrightova nasljedna osteodistrofija, Bardet-Biedlov sindrom te Alströmov sindrom. Svi navedeni karakterizirani su kognitivnim poremećajima, dizmorfičnim značajkama te anomalijama većih organa (19). Genetsko testiranje se preporučuje djeci mlađoj od 5 godina koja imaju signifikantnu debljinu, posebice ako su prisutne prateće kliničke karakteristike za neke od sindroma, ili ako je u obiteljskoj anamnezi poznata ekstremna debljina (24).

1.2.5.1. Prader-Willi sindrom

Prader-Willi sindrom (PWS) je multisistemni, genetski poremećaj s incidencijom od 1/10,000 do 1/30,000 rođene djece. Regija gena povezana s PWS-om je 5-6 Mb (megabaza) velika sekcija kromosoma 15, smještena na njegovom proksimalnom dugom kraku (15q11.2-q13). PWS je primjer genomskog utiska odnosno *imprintinga*, gdje je očev gen utišan. Manjak ekspresije gena dovodi do karakterističnog fenotipa. Postoje tri različita molekularna mehanizma koja mogu dovesti do PWS-a: delecija segmenta 15q11.2-q13 na paternalnom kromosomu; gubitak čitavog paternalnog kromosoma 15 s prisutnom kopijom majčina kromosoma (maternalna uniparentalna disomija); te *imprinting* defekt (defekt u genomskoj regiji koja kontrolira *imprinting*), zbog čega, iako je navedena regija paternalnog kromosoma postojeća, nema njezine ekspresije. Porodna težina u djece s PWS-om je normalna ili malo snižena, a dojenčad isprve ne uspijeva dobiti na težini, zbog hipotonije i slabog sisanja, stoga je često potrebno hranjenje na sondu. Osim hipotonije, dojenčad slabo plače, ima slabe reflekse te letargiju sa smanjenim spontanom uzbuđenjem. Nakon toga, slijedi period vraćanja težine, obično od 6. do 18. mjeseca, te raste nezasitna glad, što dovodi do debljine unutar prvih 6 godina

života. Djeca s Prader-Willi sindromom imaju relativno visoke razine grelina u serumu, što se povezuje s porastom tjelesne težine, s obzirom na to da grelin pridonosi hiperfagiji. Fizičke značajke PWS-a uključuju smanjene dlanove i stopala, niski rast, hipogonadizam s hipoplazijom vanjskih genitalija te dizmorfično lice karakterizirano bademastim oblikom očiju, uskim i mongoloidno položenim očnim rasporima, uskim nosnim hrbatom, tankom gornjom usnicom i spuštenim usnim kutevima.



Slika 4. Dijete s Prader-Willi sindromom (Robert M. Kliegman, Bonita F. Stanton, Joseph W. St Geme III NFS. Nelson-Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. Slika 81-19; str. 626.)

Djeca s PWS-om često imaju zaostatak u rastu i razvoju, odgođen pubertet i deficijenciju hormona rasta. Terapija hormonom rasta pozitivno utječe na linearni rast oboljele djece (11,25,26). Kod sumnje na PWS, test izbora je DNA metilacijska analiza, koji se izvodi tehnikama *Southern blot* ili PCR (engl. *Polymerase Chain Reaction*), te prepoznaje PWS u 99% slučajeva. Iako prepoznaje sve molekularne uzroke PWS-a, taj test ne može utvrditi o kojem se od njih radi. Zato nakon pozitivnog testa na PWS (ciljani aleli na oba kromosoma metilirani), mogu se dalje učiniti FISH (engl. *Fluorescence in situ hybridization*) te CMA (engl. *Chromosomal Microarray Analysis*) testovi za otkrivanje točnog uzroka. MS-MLPA (engl. *Methylation-specific Multiplex ligation-dependent probe amplification*) je također sve više u upotrebi, čija je prednost mogućnost testiranja metilacije 5 dijelova PWS regije, naspram 1 koju testiramo standardnom DNA metilacijskom analizom (27).

1.2.5.2. Albrightova nasljedna osteodistrofija

Albrightova nasljedna osteodistrofija (AHO, engl. *Albright Hereditary Osteodystrophy*) je genetski sindrom s autosomno dominantnim nasljeđivanjem. Naziva se još i pseudopseudohipoparatiroidizmom (PPHP), odnosno fenotipom pseudohipopara-tireoidizma 1A kod kojeg ne postoji promjena u koncentracijama kalcija i PTH (paratiroidni hormon). Sindrom je zrokovan mutacijom u *GNAS1* genu, što dovodi do defekta u alfa podjedinici G proteina, heterotrimernih transmembranskih receptora. Genomski *imprinting* u tkivima uključujući tkiva bubrega, štitnjače, somatotropnih stanica hipofize, gonada i hondrocita, dovodi do široke fenotipske varijabilnosti. Prekomjerna težina može se pojaviti već u dojenačkoj dobi te se smatra da uzrokovanom deficijentnim

G proteinima u stanicama hipofize. Ostale karakteristike koje prate ovaj sindrom uključuju hipotireoidizam bez gušavosti uzrokovan TSH rezistencijom, niski rast zbog defekta u funkciji GnRH-a (hormona koji oslobađa hormon rasta), odgođen pubertet zbog rezistencije na TSH, GnRH te gonadotropin; široko lice, brahidaktiliju, heterotopične osifikacije te zaostatak u mentalnom razvoju (19,28,29).

1.2.5.3. Bardet-Biedlov sindrom

Bardet-Biedl sindrom (BBS) je multiorganski, genetski poremećaj s autosomnim recesivnim nasljeđivanjem, uzrokovan defektom u barem jednom od ukupno 15 poznatih gena involviranih u cilijarnu funkciju. Javlja se u 1/125,000 do 1/160,000 rođene djece. Smatra se da poremećaj u regulaciji energije i posljedične debljine nastaje zbog promjene u aktivnosti leptina i njegovih puteva. Klasična prezentacija simptoma je rana debljina, kognitivni poremećaji, odgođen pubertet, bubrežne anomalije (parenhimalne ciste, vezikoureteralni reflux, hidronefroza), ulnarna polidaktilija te distrofija stanica štapića i čunjića u mrežnici oka. Mogući su još i dijabetes melitus, kongenitalne bolesti srca te gubitak sluha. Najčešći uzroci smrti u pacijenata pogođenih ovim sindromom su komplikacije debljine te renalnih anomalija. Sindrom se dijagnosticira genetskim testom koji pokriva sve poznate BBS gene (30,31).

1.2.5.4. Alströmov sindrom

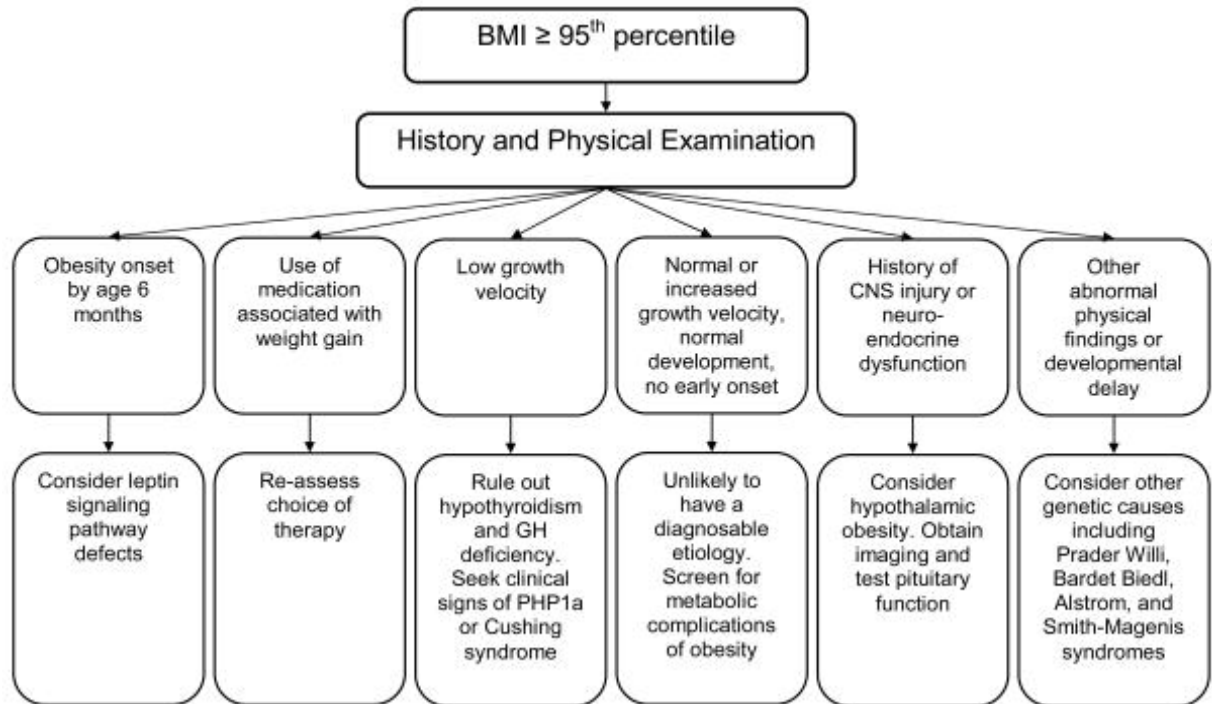
Alströmov sindrom (AS) je iznimno rijedak autosomno recesivni poremećaj koji afektira manje od 1 osobe na milijun stanovnika. Uzrokovan je mutacijom ALMS1 gena, zbog čega dolazi do poremećene cilijarne funkcije, kao i kod BBS-a. Djeca obično razviju

debljinu prije 5. godine života. Poput BBS-a, djeca s Alströmovim sindromom imaju oštećen vid i sluh. Jedna od distinktivnih karakteristika sindroma je dijabetes melitus tipa 2, koji pogađa 70% pacijenata sa sindromom u dobi do 20 godina. Ostale endokrinopatije koje prate ovaj sindrom uključuju deficijenciju hormona rasta, hipertrigliceridemiju, odgođeni pubertet te hiperandrogenizam. Alströmov sindrom je također povezan s bubrežnim anomalijama i kardiomiopatijama, koji su i najčešći uzroci smrti kod oboljelih (32).

1.4. Pristup djetetu s debljinom

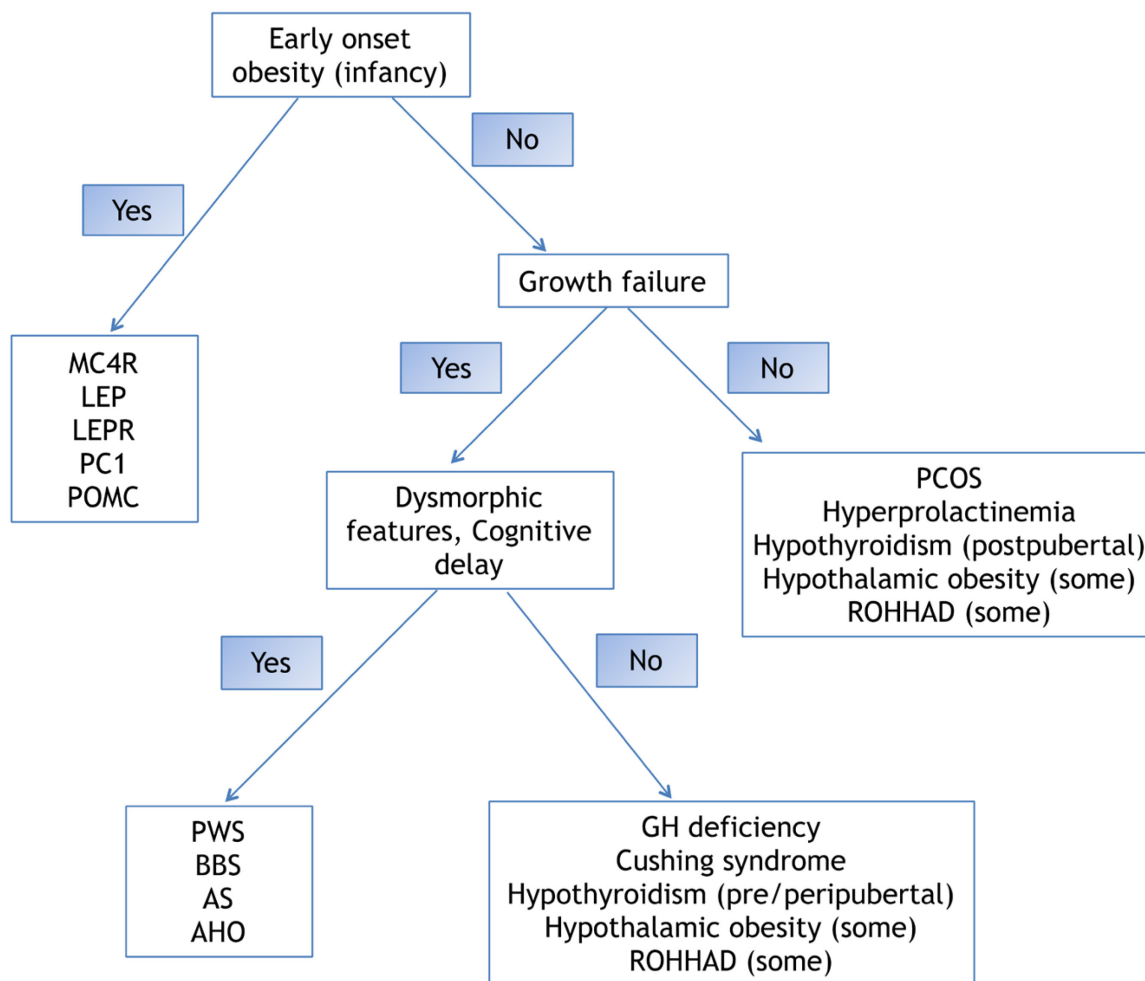
Pristup djetetu s debljinom započinje detaljnom anamnezom i fizikalnim pregledom, u vidu postavljanja radne dijagnoze, odnosno planiranja daljnjih postupaka te eventualne terapije. Također, potrebno je usmjeriti pažnju na moguće posljedice i komplikacije debljine; uključujući metaboličke, kardiovaskularne, respiratorne, gastrointestinalne, ortopedske te psihološke smetnje; u svrhu preveniranja i što ranijeg liječenja. Veliki broj djece i adolescenata pati od debljine čiji je uzrok većinom egzogen. Kod egzogene debljine nije nužna detaljna genetska i endokrinološka obrada. Zbog toga je važno prepoznati alarmantne simptome i znakove koji upućuju na sekundarnu debljinu, kako se ne bi predvidjelo moguće postojeće medicinsko stanje. Neke od ključnih točaka detaljnog uzimanja anamneze su: podaci o porodnoj težini, majčinom gestacijskom dijabetesu ili debljini u trudnoći; dob i brzina razvoja debljine; socioekonomski status; povijest uzimanja lijekova, posebice steroidnih lijekova, antidepresiva i antipsihotika. Iz obiteljske anamneze važno je saznati informacije o prethodnim slučajevima debljine,

kardiovaskularnih bolesti, dislipidemija, dijabetesa i hipertenzije. Potrebno je temeljito prikupiti informacije o učestalosti hranjenja van obiteljskog doma, učestalosti i količini konzumacije hrane bogate ugljikohidratima i visokih kalorijskih vrijednosti (zaslađeni sokovi, slatkiši) te navikama hranjenja voćem, povrćem i mesom. Osim unosa energije, važno je imati uvid u pacijentove fizičke aktivnosti, ali i u higijenu spavanja, psihološko stanje, intelektualni razvoj i nastup puberteta. Neki od fenomena koji su važni kod razmatranja daljnjih postupaka u dijagnostici i tretmanu djece s debljinom su teško podnošenje hladnoće, konstipacija, suha koža, pretjerana dlakavost i smanjeni linearni rast; kao česte prateće karakteristike endokrinoloških uzroka debljine. Prethodne ozljede, infekcije i radijacija središnjeg živčanog sustava su mogući uzroci hipotalamičke debljine, a neki od simptoma koji upućuju na istu su jutarnje glavobolje, povraćanje, smetnje vida te ekscesivna žeđ i uriniranje. Fizikalnim pregledom mogu se otkriti dizmorfične značajke koje često prate genetske sindrome. Parametri debljine nužni za procjenu stanja pacijenta su težina, visina te opseg struka koji se zatim uspoređuju s odgovarajućim centilnim krivuljama. Djeca s egzogenim uzrokom debljine su obično nešto viša za svoju dob te su viša od srednje visine svojih roditelja, dok su djeca s endogenim uzrocima debljine obično niža. Vitalni parametri se mjere pri svakom pregledu. Povišen tlak može biti posljedica debljine, no može biti i pokazatelj Cushingova sindroma. Endogeni uzroci ponekad imaju simptomatologiju na koži i kosi: suha i lomljiva kosa te suha i gruba koža prate hipotireoidizam, crvena kosa i svijetla koža su posljedica mutacije POMC, hirzutizam je prisutan u Cushingovom sindromu, a crna akantoza i pilarna keratoza upućuju na inzulinsku rezistenciju.



Slika 5. Algoritam evaluacije djeteta s debljinom (Crocker MK, Yanovski JA. Pediatric Obesity: Etiology and Treatment. Pediatr Clin North Am. 2011;58(5):1217–4, Slika 3.).

. Ostali organski sustavi također mogu pri pregledu dati bitne informacije o smjeru dijagnostike te o postavljanju diferencijalnih dijagnoza. Na daljnju obradu šalju se pacijenti koji imaju suspektanu endokrinu ili genetsku etiologiju, baziranu na detaljnoj anamnezi i fizikalnom statusu. Osim obrade moguće etiologije debljine, važno je testirati pacijenta na moguće komplikacije debljine. Bez obzira na uzrok, savjetuje se promijeniti životne navike koje idu u prilog debljini, te maksimizirati prevenciju (19,24).



Slika 6. Slika prikazuje dijagram kliničkih karakteristika hormonalnih, monogenetskih i sindromskih uzroka dječje debljine. GH = hormon rasta (*growth hormone*), LEP = leptinska deficiencija; LEPR = mutacija leptinskog receptora; ROHHAD = *Rapid-onset Obesity with Hypoventilation, Hypothalamic dysfunction, and Autonomic Dysregulation*. (Mason K, Page L, Balikcioglu PG. Screening for Hormonal, Monogenic, and Syndromic Disorders in Obese Infants and Children. *Pediatr Ann.* 2014;43(9):e218–24. Slika 1.)

2. PRIKAZ BOLESNIKA

Prikazani slučaj obrađivan je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Prethodno je obrađivan u Kliničkom bolničkom centru Split, u Klinici za dječje bolesti. Pacijentica je djevojčica koja je u trenutku pisanja ovog rada stara 9.5 godina i prezentira se pretilošću od rane životne dobi u kombinaciji s blagim motoričkim i govornim poteškoćama. Pacijentica fenotipski nalikuje karakteristikama Prader-Willy sindroma.

2.1. Osobna i obiteljska anamneza

Pacijentica, M.B., rođena je 27.10.2009. godine u Hrvatskoj iz uredne trudnoće. Rođena je u terminu, porodne težine 3350 g i duljine 51 cm, bez zabilježenih perinatalnih abnormalnosti. Tijekom djetinjstva nije teže bolovala. Preboljela je varicele. Roditelji navode povećan i neutaživ apetit od rođenja te stereotipne pokrete od 10. mjeseca života. Djevojčica je prohodala tek s 4 godine, a progovorila prve riječi u dobi od 2.5 godine. Prvi put se zapaža prelaženje 95. centile na krivulji težina-dob krajem prve godine života. Od tada do trenutka pisanja ovog rada, kilaža perzistira znatno iznad 95. centile. U obiteljskoj povijesti bolesti, pozitivna je debljina s očeve strane, uz blagu prekomjernu težinu oca čiji BMI iznosi 29 kg/m². Više članova obitelji je bolovalo od arterijske hipertenzije te imalo incidente infarkta miokarda u šestom desetljeću života. Majčina sestra boluje od psorijaze te ima benignu cističnu tvorbu štitnjače bez patoloških promjena u razinama hormona. Djed po ocu je suspektnog daltonizma. Oba roditelja su zdrava, tjelesne visine 175 cm (majka) te 183 cm (otac), s nastupom puberteta na vrijeme (majka dobila menarhu s 11 godina).

2.2. Klinički pregled

Najrecentniji klinički pregled je učinjen u dnevnoj bolnici u listopadu 2018. godine. Na tom pregledu djevojčica se opisuje kao proporcionalno visokog rasta uz dojam blago izražene desnostrane hemihipertrofije, jake osteomuskularne građe, makrosomna te izraženije centralne od periferne debljine. Na licu su upadljivi okrugli, crveni obrazi. Koža joj je suha i "guščja" (puna sitnih, tvrdih kvržica, grubih na opip, koji nastaju kao posljedica pretjerane keratinizacije (13)), te je prisutna blaga akantozna na vratu, ali ne i u aksilarnoj regiji. Kosa, nokti i dlakavost su uredni. Nađene su strije po tijelu te blagi "*buffalo hump*". Pregledom dojki uočene su tamnije pigmentirane areole te jaka lipomastija koja je izraženija u desnoj dojci, uz aproksimalno 2 cm veliko, palpabilno žljezdano tkivo. Štitnjača palpatorno nije uvećana. Spolovilo je izvana žensko i primjereno dobi. Djevojčica negira poliuriju i nikturiju.

2.3. Rast i razvoj

Prilikom kliničkog pregleda, u dobi od 7.5 godina, pacijentici je izmjerena visina iznosila 140 cm, što je prema krivuljama rasta za tu dob +2.3 HSDS (engl. *Height Standard Deviation Score*). Težina je iznosila 70 kilograma, a visinski SDS (engl. *Standard Deviation Score*) = +3.57. Izračunat BMI je 35.7 kg/m². Na idućem kliničkom pregledu godinu dana kasnije, u dobi od 8.5 godina su ponovljena mjerenja. Tada je pacijentica bila 147 cm visoka, odnosno HSDS = +2.6. Tjelesna težina je iznosila 63.3 kg, čime je SDS pao na 3. BMI je također pokazao pad, te je izračunat BMI iznosio 29.3 kg/m². Pacijentica je pokazala napredak unutar godinu dana u smislu gubitka težine, no i

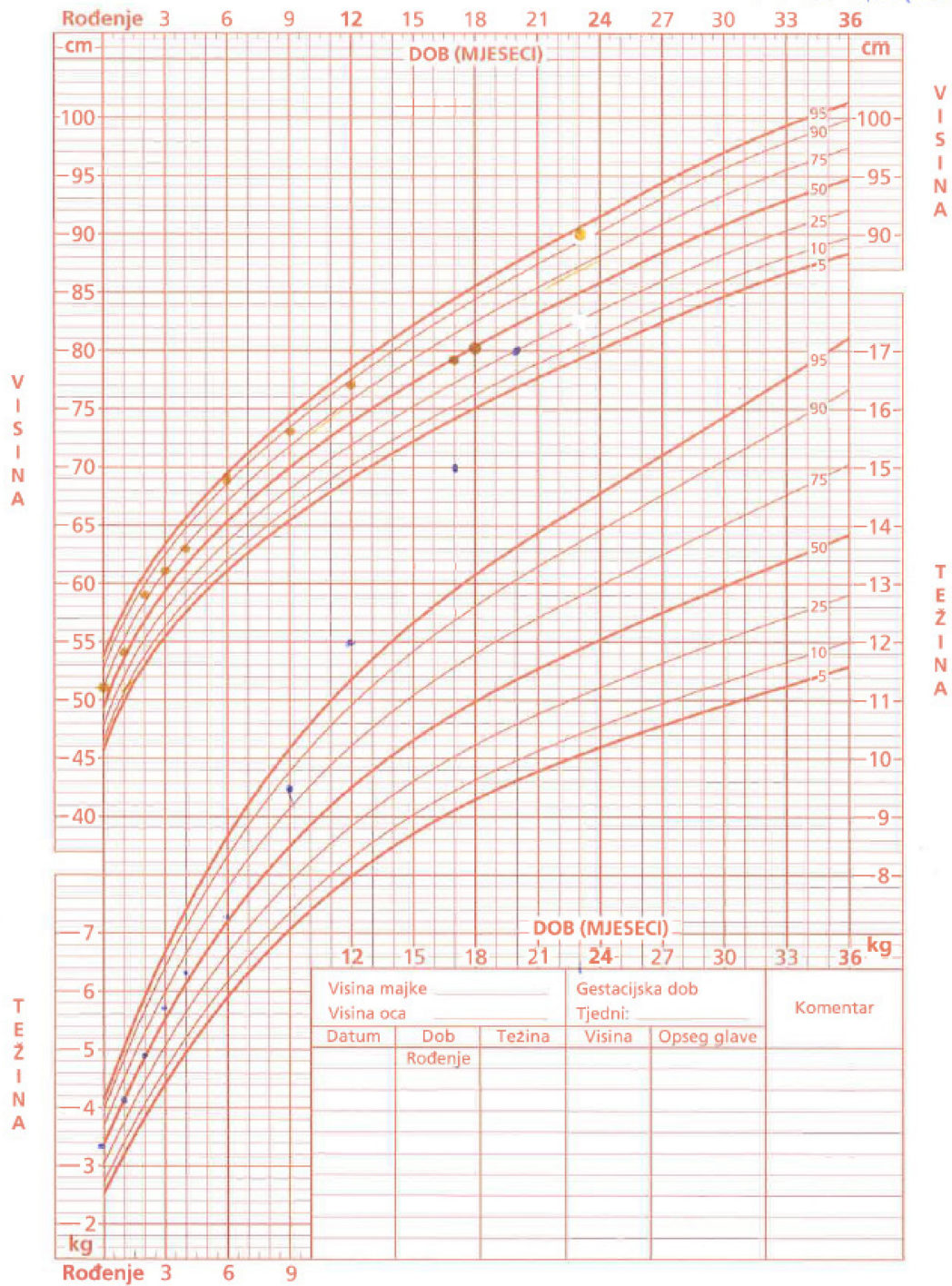
dalje je ostala iznad 99. percentile (33,34). U dobi od dvije i četiri godine, učinjeni su rentgenski snimci lijeve šake kojima se utvrdilo zaostajanje koštane dobi 1 godinu naspram kronološke. U srpnju 2017. godine, u dobi od 7.5 godina, ponovljen je rentgenski snimak lijeve šake kojim se utvrdila koštana dob od 8.5 do 10 godina, odnosno 1-2.5 godine veća od kronološke dobi. To ide u prilog ubrzanom rastu i razvoju djevojčice koja ne prati centilne krivulje.

Centili tjelesne visine i težine djevojčica od rođenja do 36 mjeseci života

Ime i prezime

[Redacted name]

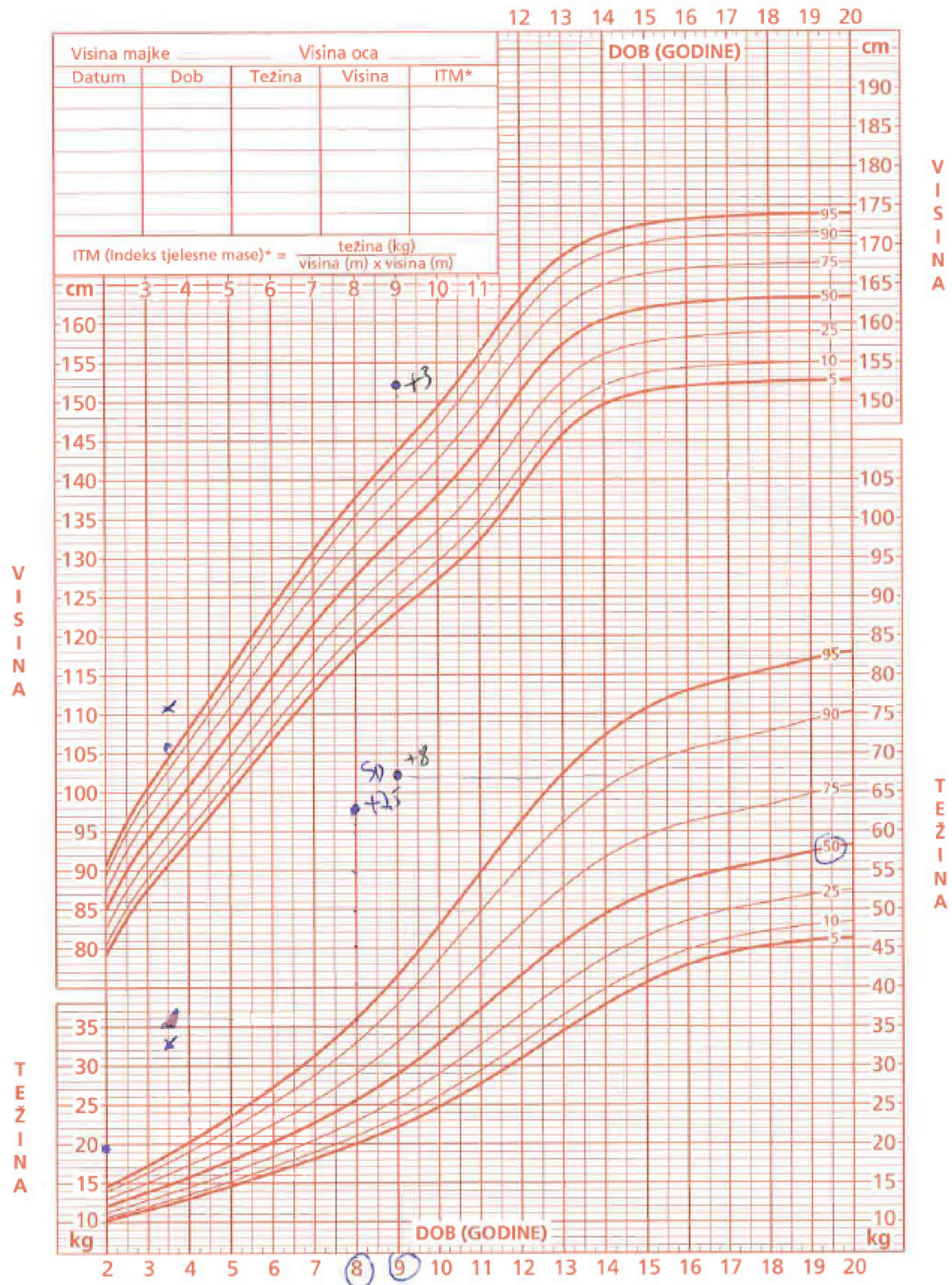
r. 27. 10. 09.



Slika 7. Prikaz centilnih krivulja visine i težine pacijentice M.B. od rođenja do 36 mjeseci starosti.

Centili tjelesne visine i težine djevojčica od 2 do 20 godina

Ime i prezime _____



Slika 8. Prikaz centilnih krivulja visine i težine pacijentice M.B. u dobi od 2 do 9 godina.

2.4. Endokrinološka, biokemijska i genetska obrada

Pacijentica je prvi put na bolničkoj obradi bila u lipnju 2011. godine, u dobi od 20 mjeseci. Uočen je usporen psihomotorni razvoj, te je postavljena radna dijagnoza Prader-Willi sindroma. Obrađivana je u dnevnoj bolnici u prosincu 2012. godine u dobi od 25 mjeseci, u svibnju 2017. godine u dobi od 7 godina i 7 mjeseci te u travnju i listopadu 2018. godine, u dobi od 8.5 te 9 godina. Između bolničkih obrada, određene pretrage su kontrolirane ambulantno. Razine hormona štitnjače (T3-trijodtironin, T4, TSH); kortizola i ACTH mjerenih u cirkadijalnom ritmu; prolaktina i spolnih hormona, su unutar preporučenih vrijednosti s obzirom na starost djevojčice u trenutku analize (11). Lipidogram prikazan na Tablici 2. upućuje na razvoj komplikacije debljine, odnosno na dislipidemiju uzrokovanu debljinom (35). Učinjen je OGTT (oralni test tolerancije glukoze) čiji je rezultat uredna razina glukoze u krvi natašte te normalna tolerancija glukoze, no hiperinzulinemija natašte je prisutna. Takav nalaz upućuje na inzulinsku rezistenciju. Zbog sumnje na Prader-Willi sindrom, testiran je DNA iz periferne krvi pomoću metoda FISH i MS-MLPA na PWS. Obje metode su bile negativne na PWS. Sekvencionirani su geni za leptin koji su uredni, te je razina leptina u krvi iznosila 27 ng/dL, iznad granica normalnih vrijednosti, no u ovom slučaju, to je očekivan odgovor na tešku debljinu. Osim gena za leptin, učinjena je analiza gena na mutaciju POMC, koja je također pokazala negativan rezultat.

Tablica 2. Prikazuje nalaze analize seruma na lipide, odnosno ukupni kolesterol, trigliceride, HDL i LDL (engl. *Low-Density Lipoproteins*), rađene 3 puta u razdoblju od 2016. do 2018. godine, te njihove preporučene koncentracije (11). Crvenim brojkama su označene vrijednosti koje odstupaju od referentnih preporučenih vrijednosti.

LIPIDOGRAM					
	Mjerna jedinica	Preporučena konc.	12/2012.	7/2017.	4/2018.
Kolesterol	mmol/L	<4.7	6.4	4.6	5.0
Trigliceridi	mmol/L	<1.29	1.7	1.3	1.7
HDL	mmol/L	>1.0	1.3	0.9	1.2
LDL	mmol/L	<3	4.3	3.1	3.0

2.5. Ostale dijagnostičke pretrage

Zbog povišenih vrijednosti na lipidogramu te hepatogramu, pacijentici je ultrazvučno pregledan abdomena u 2017. i 2018. godini tijekom obrade u dnevnoj bolnici. Oba pregleda su pokazala uvećanu i masnu jetru. Također, rađen je ultrazvučni pregled gonada koji je opisan kao uredan. Mjeren je i Holter tlaka, odnosno KMAT (kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka), no zbog nedovoljnog broja uspješnih mjerenja za valjanu interpretaciju, indicirano je ponavljanje pretrage (vrlo je vjerojatna hipertenzija, uz potrebnu daljnju potvrdu). Pacijentica je u dobi od 9 godina pregledana od strane

psihologa u svrhu evaluacije psihičkog razvoja. Zaključeno je kako ima vidljive motoričke poteškoće, te poteškoće s vidom koje je ometaju u izvođenju svakodnevnih aktivnosti. Usporena je u govoru uz problem izgovora nekih slova, iako je spremna i otvorena za komunikaciju. Slabijeg je intelektualnog profila, ali stabilne pažnje, te je preporučeno daljnje praćenje psihologa i logopedski tretman. Oftalmološkim pregledom ustanovljen je astigmatizam i ambliopija desnog oka.

2.5. Daljnja obrada i terapija

Od daljnje obrade, pacijentica je upućena na MR mozga, određivanje renina, angiotenzina i aldosterona; ACTH stimulacijski test (mjerenje reakcije nadbubrežnih žlijezdi na stres koji se izvodi davanjem sintetske kopije adrenokortikotropnog hormona) (36), ponovni Holtera tlaka, kontrolni OGTT te neuropedijatrijsko praćenje. U vidu genetske obrade s ciljem traženja uzroka, zatražena je analiza na mutacije idućih gena; MC4R, LEPR, BDNF te NTRK2 (*Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 2*, receptor za BDNF). Od terapije se preporuča pridržavati sheme od 3 glavna obroka u danu uz 2 takozvana zdrava međuobroka, uz nastojanje hranjenja u iste sate svaki dan. Također, pripisan je Metformin dva puta dnevno po 250 mg, kao terapija za hiperinzulinemiju.

3. RASPRAVA

Pacijentica se prezentira hiperfagijom od rane životne dobi, uz jasan zaostatak u psihomotoričkom razvoju. Već u prvoj godini života, prelazi 95. percentilu težine za svoju dob. S obzirom na prisutnost alarmantnih znakova koji upućuju na sekundarnu debljinu, pacijentica je detaljno dijagnostički obrađena. Neki od trenutno postojećih simptoma su rani nastup debljine (od dojenačke dobi), zaostatak u psihomotoričkom razvoju s ubrzanim koštanim razvojem, smetnje vida, guščja koža, crna akantoza te "*buffalo hump*". Prema algoritmu na Slici 5., rani nastup debljine postavlja sumnju na monogenetski uzrok, dok su suha guščja koža, crna akantoza te "*buffalo hump*", obično znakovi endokrinoloških poremećaja. Pacijentica nema značajnijih odstupanja u razinama hormona, te se smatra kako uzrok debljine nije endokrinološke prirode. Shodno tome, simptomi koji su se razvili kasnije i postavili sumnju na endokrinološki uzrok, poput kožnih simptoma i "*buffalo hump*"-a, interpretiraju se kao posljedica debljine. Jednako vrijedi i za hiperinzulinemiju koja je pozitivna u pacijentice, no shodno OGTT testu, vjerojatnije je hiperinzulinemija posljedica, a ne uzrok debljine. Iako je PWS inicijalna radna dijagnoza zbog nastupa debljine u ranoj dobi uz prateći zaostatak u psihomotoričkom razvoju, pacijentica nema ostale simptome koji često prate taj sindrom, poput niskog rasta, karakteristične dismorfije lica, hipogonadizma s hipoplazijom vanjskih spolnih organa te hipotonije u ranoj dojenačkoj dobi. Ipak, napravljena je obrada kromosoma kako bi se eliminirao PWS. Zbog sumnje na monogenetski tip debljine, rađena je analiza leptina u krvi i sekvencioniranje gena za leptin i POMC, koji su isključili navedene mutacije kao uzrok. Zatražena je analiza genoma na ostale moguće mutacije koje dovode do debljine. Osim obrade u vidu etiologije, učinjene su i ostale pretrage i

pregledi kako bi se na vrijeme uočile i tretirale moguće komplikacije. Neke od korištenih dijagnostičkih metoda su Holter tlaka, ultrazvuk, praćenje lipidograma i hepatograma te analiza hormona. Već u dobi od 8.5 godina, pacijentica je razvila (vjerojatnu) hipertenziju, masnu jetru, ali i hiperinzulinemiju kao posljedicu debljine. Navedeni entiteti se mogu zajednički nazvati metaboličkim sindromom.

4. ZAKLJUČAK

Pacijentica je otpuštena s hospitalne obrade s dijagnozom metaboličkog sindroma i ekstremne debljine. S obzirom na kliničku sliku te negativne nalaze analize kromosoma na PWS i gena na mutacije leptina i POMC; sumnja se na monogenetsku debljinu. U trenutku pisanja ovog rada, monogenetski uzrok još nije dokazan te je potrebna detaljna analiza genoma kako bi se otkrila mutacija koja je dovela do ekstremne debljine kao i do zaostatka u psihomotoričkom razvoju. Analiza je u tijeku. Zasad, ovo stanje ostaje nejasnog uzroka.

5. ZAHVALA

Hvala mom mentoru, Mariju Ćuku, što mi je pokazao kako biti dobar čovjek i dobar liječnik, kako uvijek biti hladne glave i topla srca, i što je uvijek imao riječi potpore i vremena poslušati me, ali još važnije, razumjeti. Vi ste bili prva karika između mene i moje trenutno najveće ljubavi – pedijatrije. Nadam se da ću jednog dana biti kolegica Vama dostojna.

Hvala mojoj Mami, Zrinki, Katarini i Noni što nikada nisu sumnjale u moj uspjeh, što su mi i onda kad sam najmanje vjerovala u sebe bile vjetar u leđa, što su me gledale istim očima kod svakog uspona i kod svakog pada. Znam da nije bilo lako trpjeti me sve ove godine, kroz frustraciju i ljutnju biti jednaka potpora, i zbog toga vas volim i zahvaljujem.

Hvala svim mojim bliskim prijateljima i ljudima koji su me tješili, pomagali, grlili, sa mnom se veselili, slavili i slušali moja fakultetska kontempliranja, planiranja i negodovanja.

Najposebniju zaslugu nosi Zaklada Luka pod okriljem Ivane Šoljan, Zaklada koja je vjerovala u mene od samog početka mog studija, koja je jedini razlog što sam si uspjela priuštiti studiranje, koja je bila moj glavni motiv održavanja dobrog prosjeka i truda, ona koja mi je dala vjeru da u životu dobra djela i dobri ljudi doista nađu svoj put. Gospođo Šoljan, da nema Vas, ovaj list papira ne bi imao diplomski rad za krasiti. Najviše Vam hvala na životnom primjeru vrijednosti kojih želim da me krasi i žene kakva želim biti. Nadam se da Vas nisam iznevjerila, i da nikada neću. Najveće hvala od mene i moje ponosne i zahvalne obitelji.

I za kraj.

Mama. Diplomirale smo!

5. LITERATURA

1. WHO | Obesity [Internet]. WHO. World Health Organization; 2014 [pristupljeno 28.05.2019.]. Dostupno na: <https://www.who.int/topics/obesity/en/>
2. Jameson L. Harrison's endocrinology 4th Edition. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
3. Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B VB. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003.
4. Aggarwal B, Jain V. Obesity in Children: Definition, Etiology and Approach. Indian J Pediatr. 2018;85(6):463–71.
5. Secondary Obesity: The Johns Hopkins Digestive Weight Loss Center [Internet]. [pristupljeno 28.05.2019]. Dostupno na: https://www.hopkinsmedicine.org/digestive_weight_loss_center/conditions/secondary_obesity.html
6. Segula D. Complications of obesity in adults: A short review of the literature. Malawi Med J. 2014;26(1):20–4.
7. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation. 2004;109(3):433–8.

8. WHO Consultation. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. Who. Geneva; 2004.
9. Irena Bralić, Milivoj Jovančević, Sanja Predavec JG. Pretilost djece – novo područje multidisciplinarnog preventivnog programa. Paediatr Croat. 2010;(54):25–34.
10. Kappy MS, Allen DB, Geffner ME. Pediatric Practice: Endocrinology. Pediatric practice endocrinology. McGraw-Hill; 2010.
11. Mardešić D. Pedijatrija. 8th ed. Zagreb: Školska Knjiga; 2016.
12. Trandafir LM, Temneanu OR. Pre and post-natal risk and determination of factors for child obesity. J Med Life. 2016;9(4):386–91.
13. Robert M. Kliegman, Bonita F. Stanton, Joseph W. St Geme III NFS. Nelson-Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
14. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: From Gene to Physiological Function. 2014;185–206.
15. Niranjana U, Wright NP. Should we treat subclinical hypothyroidism in obese children? BMJ. 2016;352(March):10–2.
16. LaFranchi SH. Worldwide Coverage of Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism—A Public Health Challenge. US Endocrinol [Internet]. 2014

[pristupljeno 02.06.2019];10(02):115. Dostupno na:

<http://www.touchendocrinology.com/articles/worldwide-coverage-newborn-screening-congenital-hypothyroidism-public-health-challenge-0>

17. April Kahn. Hump Behind the Shoulders [Internet]. Healthline. 2016 [pristupljeno 12.06.2019]. Dostupno na: <https://www.healthline.com/health/hump-behind-the-shoulders>
18. Crocker MK, Yanovski JA. Pediatric Obesity: Etiology and Treatment. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(5):1217–40.
19. Mason K, Page L, Balikcioglu PG. Screening for Hormonal, Monogenic, and Syndromic Disorders in Obese Infants and Children. *Pediatr Ann.* 2014;43(9):e218–24.
20. Keogh JM, Sc B, Lank E, Sc B, Bottomley B, Ph D, et al. Clinical and Molecular Genetic Spectrum of Congenital Deficiency of the Leptin Receptor. *N Engl J Med.* 2007;356(3):237–47.
21. Challis BG. A missense mutation disrupting a dibasic prohormone processing site in pro-opiomelanocortin (POMC) increases susceptibility to early-onset obesity through a novel molecular mechanism. *Hum Mol Genet.* 2002;11(17):1997–2004.
22. Krude H, Biebermann H, Schnabel D, Tansek MZ, Theunissen P, Mullis PE, et al. Obesity Due to Proopiomelanocortin Deficiency: Three New Cases and Treatment Trials with Thyroid Hormone and ACTH4-10. *J Clin Endocrinol Metab.*

- 2003;88(10):4633–40.
23. Pereira L et. al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone. *Nat Genet.* 1997;16:303–6.
 24. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):709–57.
 25. Rakow H, Tobias JD, Schenk B. Prader-Willi syndrome. *Anesthesiol und Intensivmed.* 2018;59(1):S77–84.
 26. Abdilla Y, Barbara MA, Calleja-Agius J. Prader-Willi Syndrome: Background and Management. *Neonatal Netw.* 2017;36(3):134–41.
 27. Kalsner L, Chamberlain SJ. Prader-Willi, Angelman, and 15q11-q13 Duplication Syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(3):587–606.
 28. Levine MA. An update on the clinical and molecular characteristics of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(6):443–51.
 29. Wikipedia. Albright's hereditary osteodystrophy [Internet]. 2019 [pristupljeno 09.06.2019]. Dostupno na: Albright's hereditary osteodystrophy
 30. Norann A, Zaghoul NKJ. Albright's hereditary osteodystrophy syndrome, a model ciliopathy. *J Clin Invest.* 2009;119(3):428–37.

31. Guo DF, Rahmouni K. Molecular basis of the obesity associated with Bardet-Biedl syndrome. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2011;22(7):286–93. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2011.02.009>
32. Girard D, Petrovsky N. Alström syndrome: Insights into the pathogenesis of metabolic disorders. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2011;7(2):77–88. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2010.210>
33. Organization WH. WHO Child Growth Standards : length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for- height and body mass index-for-age : methods and development. *World Heal Organ* [Internet]. 2006; Dostupno na: <http://hpps.kbsplit.hr/hpps-2008/pdf/dok03.pdf>
34. Mike Jarrett MK. Pediatric Percentile Calculator for Height, Weight, BMI, and Blood Pressure [Internet]. 2013 [pristupljeno 18.06.2019]. Dostupno na: <http://www.quesgen.com/BMIPedsCalc.php>
35. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Dislipidemija [Internet]. [pristupljeno 15.06.2019]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/poremecaji-lipida/dislipidemija>
36. Wikipedia. ACTH stimulation test [Internet]. Dostupno na: https://en.wikipedia.org/wiki/ACTH_stimulation_test

6. ŽIVOTOPIS

Pohađala sam matematički smjer XV.gimnazije (MIOC) u Zagrebu, te srednju glazbenu školu Vatroslav Lisinski, usmjerenje glazbenog teoretičara. Nakon maturiranja u obje škole, godine 2013., u dobi od 17 godina, upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. Od 2014. godine stipendistica sam Zaklade Luka, koja me mentorirala (uz dr. sc. Sinišu Glumičića) do samog kraja studija. Godine 2014/2015., bila sam demonstratorica na Zavodu za anatomiju. Tokom studija sam sudjelovala na raznim vannastavnim medicinskim aktivnostima i bila aktivni član CroMSIC-a te pomagala i suorganizirala mnoge projekte. Zahvaljujući CroMSIC-u, imala sam priliku sudjelovati u studentskoj razmjeni u trajanju od mjesec dana na Brawijaya Universityju u Malangu u Indoneziji, na odjelu objedinjenog hitnog bolničkog prijema bolnice RSUD Saiful Anwar. Tijekom studija promijenila sam mnogo poslova, poput ugostiteljskih poslova, vođenja dječjih rođendana, dadiljanja, konzultanta za prodaju i marketing i slično. Trenutno sam zaposlena u IT agenciji Q Software, gdje sam Product Owner medicinskog software-a i Business Developer na nekoliko projekata. Moje područje interesa je pedijatrija te tehnologija, i toplo se nadam i radujem svoju karijeru nastaviti u tom smjeru.