Kapitola 10

Endokrinní poruchy u pacientů s Fanconiho anémií

Úvod

Fanconiho anémie (FA) a léčba používaná u tohoto onemocnění mohou nepříznivě ovlivnit endokrinní systém. Studie prokázaly, že přibližně 8 z každých 10 pacientů s FA má alespoň jednu endokrinní abnormalitu [1-10], ačkoliv původ těchto abnormalit není jasný. Pacienti s FA zažívají endokrinní poruchy mnoha způsoby, včetně malého vzrůstu, problémů s hmotností, abnormálního metabolismu glukózy a inzulínu, hormonálních deficitů a nízké hustoty kostních minerálů. Endokrinní abnormality ovlivňují růst, vývoj a další aspekty spojené s onemocněním a jeho léčbou. Je nezbytné, aby klinický pečovatelský tým zahrnoval endokrinologa nebo dětského endokrinologa, dietologa a v případě žen gynekologa nebo reprodukčního endokrinologa. Endokrinní tým by měl úzce spolupracovat s dalšími specialisty na FA, aby poskytl komplexní péči..

-Kapitola aktualizována v roce 2026-

HODNOCENÍ RŮSTU

Růst by měl být u dětí s Fanconiho anémií (FA) pečlivě sledován a nutriční a/nebo lékařské příčiny špatného růstu by měly být identifikovány co nejdříve. Výška by měla být měřena pomocí stadiometru a sledována pomocí růstového grafu.

Děti s FA, které se v růstovém grafu trvale pohybují nízko ve srovnání s průměrem běžné populace, nebo jejichž výška postupně klesá na nižší percentil, což naznačuje pokles roční rychlosti růstu, by měly být vyšetřeny dětským endokrinologem. Endokrinní vyšetření by mělo zahrnovat úplné posouzení růstových a štítných hormonů, jakož i stavu puberty (tabulka 1). K monitorování lineárního růstu u cFA lze použít nedávno publikované růstové grafy specifické pro FA [11]. Tyto růstové grafy však ještě nebyly validovány pro monitorování longitudinálního růstu u cfA. Tyto růstové grafy ukazují, že porucha růstu je přítomna již v raném postnatálním období [11] a některé děti s FA budou růst pod úrovní, která je normální pro běžnou populaci (viz také níže).

Malý vzrůst

Malý vzrůst je běžným znakem pacientů s FA. Více než polovina (60 %) pacientů s FA je menší než 97,5 % jejich zdravých vrstevníků. Vědecky řečeno to znamená, že průměrný člověk s FA je o dvě směrodatné odchylky (SD), neboli -2 SD, menší než průměrný člověk v běžné populaci [7]. Průměrná výška dospělých pacientek s FA je asi 150–153 cm, zatímco průměrný dospělý pacient s FA měří 161–164 cm [11]. U dětí považovaných za „malé“ podle standardů FA (alespoň o 2 SD pod průměrem běžné populace, neboli <-2 SD) se tělesná výška pohybovala v rozmezí od 7,8 SD do 2 SD pod průměrem jejich zdravých vrstevníků (medián přibližně -3,4 SD) [4, 7, 10]. Existují však jedinci s FA, kteří mají výšku v normálním rozmezí, a přibližně 1 z každých 10 pacientů je vyšší než průměr v běžné populaci v závislosti na jejich genetické predispozici [7]. Je třeba poznamenat, že ačkoliv je výška dědičným znakem, použití výšky rodičů k předpovědi dospělé výšky dětí s FA nemusí být užitečné, protože jejich vzrůst je ovlivněn jejich onemocněním a související léčbou [7].

Endokrinní abnormality a malý vzrůst

Pacienti s FA, kteří mají hormonální deficity, bývají menší než pacienti s FA, kteří mají normální hladiny hormonů [7, 10]. Dospělí pacienti s FA mohou být ještě menší, pokud nebyli v dětství léčeni pro deficit růstového hormonu (GH) nebo hypotyreózu. Jedna studie popsala pacienta s FA, který měl genetickou vadu v signální dráze receptorů růstového hormonu, což vedlo k nízké hladině inzulínu podobného růstového faktoru 1 (IGF-1) a primárnímu deficitu IGF-1, což naznačuje, že primární deficit IGF-1 by měl být vyloučen, pokud jsou klinické rysy sugestivní [1]. Je však důležité poznamenat, že endokrinní vady nejsou jedinou možnou příčinou malého vzrůstu. I pacienti s FA se zdravými hladinami hormonů bývají menší, než je průměr pro běžnou populaci, přičemž pouze asi polovina je ve výškovém rozmezí považovaném za normální. V důsledku toho hormonální substituční terapie nevede vždy k normálnímu růstu. To naznačuje, že u malého vzrůstu u FA existuje skeletální složka. Nedostatek opravy DNA u FA urychluje buněčné stárnutí [12]. Je pravděpodobné, že urychlené stárnutí chondrocytů přispívá k narušenému růstu [13]. Kostra může být skutečně ovlivněna již v raném vývoji, stejně jako u jiných stavů spojených s defekty opravy DNA [14].

Varianty Fanconiho anémie a malý vzrůst

Určité genetické mutace jsou silnými prediktory malého vzrůstu u pacientů s FA, nezávisle na hladinách hormonů. Například podskupina pacientů s variantou IVS4 A na T genu FANCC má průměrnou výšku o 4,3 SD nižší, než je průměr pro běžnou populaci; tito pacienti jsou výrazně menší než pacienti s FA, kteří mají jiné varianty [10]. Naproti tomu pacienti s variantami v genu FANCA mají podobnou výšku jako pacienti s jinými variantami FA [7].

Velikost při narození a malý vzrůst

Průměrná porodní hmotnost u kojenců s FA je na dolní hranici normálního rozmezí, obvykle asi o 1,8 SD méně, než je průměr pro běžnou populaci. Přibližně polovina všech dětí s FA je při narození považována za malé vzhledem ke gestačnímu věku (SGA), s délkou nebo hmotností asi o 2 SD nižší, než je průměr [7]. V běžné populaci asi 90 % dětí, které jsou při narození považovány za SGA, dožene normální výškové rozmezí. Naproti tomu pouze asi 25 % dětí s FA, které jsou při narození považovány za SGA, dožene normální rozmezí [7]. V jedné sérii byla mediánová výška dětí považovaných při narození za SGA -2,6 SD, zatímco mediánová výška dětí považovaných při narození za přiměřené gestačnímu věku byla -2 SD [7].

Špatná výživa a malý vzrůst

Podváha je u pacientů s FA spojena s malým vzrůstem [7]. Suboptimální výživa může predisponovat děti k zakrnělému růstu nebo poruše růstu; proto mohou být dietní změny indikovány pro udržení optimálního růstu (viz kapitola 9). Nicméně na základě růstových křivek specifických pro FA [11] je pro cFA normální mít nízkou hmotnost a BMI. Proto, i když je důležité ověřit adekvátní příjem kalorií a vyloučit malabsorpci, nadbytečné kalorie pravděpodobně nejsou nutné ke zlepšení lineárního růstu. Navíc nadměrná výživa ve snaze zlepšit lineární růst a přibírání na váze může vést k nadměrnému nárůstu hmotnosti a zvýšit kardiovaskulární riziko.

Transplantace krvetvorných buněk a malý vzrůst

Zůstává nejasné, zda transplantace krvetvorných buněk (HCT) přímo ovlivňuje růst. Léky používané k léčbě pacientů s FA, jako jsou androgeny a kortikosteroidy, však mohou negativně ovlivnit růst a zrání kostí a narušit dospělou výšku. Některé léky nebo záření používané během HCT mohou ovlivnit funkci štítné žlázy nebo gonád, což následně negativně ovlivňuje růst a dospělou výšku. Kromě toho celotělové, abdominální nebo hrudní záření používané při přípravě na HCT může přímo ovlivnit růst obratlů páteře. Omezením růstových grafů specifických pro FA je, že 71 % kohorty použité k vytvoření křivek podstoupilo HCT [11].

Cílené testování malého vzrůstu

Určení kostního věku (BA) pacienta je součástí standardního endokrinního vyšetření malého vzrůstu a zahrnuje rentgen levé ruky a zápěstí. U dětí s FA, které mají malý vzrůst, může být nutné kostní věk přehodnocovat každé 1–2 roky. Výsledky hodnocení BA se někdy používají v algoritmech pro predikci výšky, kdy pokud se BA zdá mladší než skutečný věk pacienta, pak algoritmus pro predikci výšky může naznačovat, že normální dospělá výška bude dosažena v průběhu času. Tato predikce předpokládá, že dítě bude i nadále zažívat zdravý růst, optimální výživu, normální sekreci hormonů a normální načasování puberty. Tyto předpoklady však u pacientů s FA nemusí být nutně správné. Rentgen BA je měřítkem stárnutí růstové ploténky a je opožděn u stavů, které zpomalují stárnutí [13]. Urychlené buněčné stárnutí u iFA může ovlivnit užitečnost BA u cFA [12]. Androgenní terapie může urychlit BA, zatímco hypotyreóza, deficit GH, hypogonadismus a kortikosteroidní terapie mohou BA zpomalit. Proto odhady dospělé výšky založené na BA mohou vést k příliš optimistickým předpovědím výšky u pacientů s FA. Predikce dospělé výšky by měly být přehodnoceny po poklesu rychlosti růstu nebo po zahájení androgenní terapie a po HCT [15].

Kromě sledování BA pacienta lze sekreci GH nepřímo vyhodnotit měřením hladin IGF-1 a IGF-vazebného proteinu 3 (IGFBP-3). Hladiny těchto proteinů lze použít ke screeningu pacientů s malým vzrůstem nebo poruchou růstu. Lze provést důkladné vyšetření deficitu GH pomocí stimulačního testování a magnetické rezonance (MRI) hypofýzy spolu s konzultací s dětským endokrinologem. MRI je důležitým hlediskem, protože incidence anatomických abnormalit hypofýzy (ektopická hypofýza, přerušení stopky hypofýzy) je u iFA zvýšená [16, 17].

ABNORMALITY HMOTNOSTI U PACIENTŮ S FANCONIHO ANÉMIÍ

Přibližně polovina dětí s Fanconiho anémií (FA) se rodí malá vzhledem ke gestačnímu věku (SGA) [7]. V jedné sérii byli kojenci s FA, kteří byli považováni za SGA, nejen menší, ale také hubenější než kojenci, kteří při narození spadali do normálních parametrů. Konkrétně průměrný index tělesné hmotnosti (BMI) byl -1,3 SD u kojenců považovaných za SGA, ve srovnání s -0,5 SD u kojenců považovaných za průměrné [7].

BMI dětí a dospělých s FA je obecně podobné jako u populace bez FA, s průměrným BMI -0,2 SD u dětí a -0,95 SD u dospělých. Jedna studie naznačila nižší průměrné BMI -1,3 +/-0,2 SD u dětí a u několika dospělých s FA [10]. Jiné studie uvádějí, že asi 25–33 % všech pacientů s FA je hubených nebo má podváhu, zatímco několik má nadváhu [4, 7, 11]. Frekvence nadváhy u dětí s FA je podobná jako v běžné populaci, s rozmezím 11–27 % v závislosti na studované skupině pacientů [4, 7, 11].

V některých případech může být podváha způsobena nutričními a gastroenterologickými problémy, které jsou u pacientů s FA běžné. Některé děti mohou mít menší než očekávanou chuť k jídlu; jiné mají potíže se vstřebáváním živin z potravy (viz kapitola 9). Nemoci, které postihují pacienty s FA, navíc mohou zvýšit kalorické nároky. Nicméně, jak dokumentují růstové grafy specifické pro FA, nízká hmotnost je vnitřní součástí FA [11]. K špatnému přibírání na váze může přispívat i glukózová intolerance a deficit inzulínu. Nadměrný nárůst hmotnosti naopak může odrážet faktory životního stylu a genetickou predispozici k obezitě.

Hodnocení tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost pacientů s FA by měla být hodnocena alespoň jednou ročně, a častěji, pokud existují obavy z neprospívání nebo nadměrného nárůstu hmotnosti vzhledem ke standardním normám. K monitorování nárůstu hmotnosti u cFA lze použít nedávno publikované růstové grafy specifické pro FA [11]. Pokud existují obavy související s tělesnou hmotností, měl by nutriční příjem pacienta posoudit registrovaný dietolog. Kromě toho by měl poskytovatel primární péče důkladně vyšetřit pacienta na základní zdravotní stavy, souběžné léky, specifické stavy související s hormony a související komorbidity.

Dietní intervence při abnormalitách hmotnosti

Je třeba podporovat zdravý dietní příjem, včetně dostatečného množství vápníku a vitamínu D z potravin nebo doplňků stravy. Může být vyžadován vstup od registrovaného dietologa. Je třeba řešit základní příčiny podváhy nebo nadváhy, včetně léčby endokrinních nebo gastrointestinálních poruch (viz kapitola 9). Protože nízká hmotnost je vnitřním znakem FA, je důležité ověřit adekvátní příjem kalorií a vyloučit malabsorpci, ale uznat, že nadbytečné kalorie pravděpodobně nejsou prospěšné. Související komorbidity způsobené obezitou by měly být prevencovány a léčeny, jak je diskutováno dále v této kapitole v sekcích o abnormálním metabolismu glukózy, lipidových abnormalitách a metabolickém syndromu.

ABNORMÁLNÍ METABOLISMUS GLUKÓZY NEBO INZULÍNU

Diabetes mellitus se u pacientů s FA vyskytuje častěji než v běžné populaci [18]; navíc pacienti s FA mají relativně vysoký výskyt vysokých hladin cukru v krvi, aniž by splňovali kritéria pro diabetes, což je také známé jako porušená glukózová tolerance. Studie ukázaly, že diabetes byl zjištěn u 5–10 % pacientů s FA, zatímco dalších 24–68 % těchto pacientů mělo porušenou glukózovou toleranci [2, 4, 6, 7, 10]. Až 34–72 % pacientů s FA mělo zvýšené hladiny inzulínu 1–2 hodiny po jídle. Zajímavé je, že v jiných studiích byly hladiny inzulínu u pacientů s FA nízké 10–45 minut po orálním glukózovém testu, což naznačuje pomalou počáteční sekreci inzulínu, ale staly se zvýšenými 60–120 minut po testu [2, 6]. Ačkoliv zvýšené hladiny naznačují, že inzulínová rezistence může přispívat k diabetu u pacientů s FA a markery inzulínové rezistence byly prokázány u některých kohort [4, 10], tato zjištění také podporují možnost, že inzulín produkující β-buňky u pacientů s FA nefungují správně, což by mohlo narušit první fázi sekrece inzulínu [2, 6]; proto diabetes pozorovaný u FA není typický ani pro diabetes 1. typu, ani pro diabetes 2. typu.

Příčina narušené první fáze sekrece inzulínu u pacientů s FA není známa, ale mohla by pramenit z možného poškození způsobeného zvýšenými reaktivními formami kyslíku (ROS) na β-buňkách, které vylučují inzulín, nebo alternativně z přetížení železem u silně transfuzovaných pacientů. Inzulínová rezistence se také zdá být spojena s hladinami feritinu a oxidačním stresem z přetížení železem u pacientů s FA [19].

Několik léků používaných při léčbě FA, zejména androgeny a kortikosteroidy, je známo tím, že mění metabolismus glukózy. Androgenní léčba může významně zvýšit hladiny cukru v krvi i inzulínu [10]. Chronická steroidní terapie také predisponuje pacienty k inzulínové rezistenci a hyperglykémii [20, 21, 22]. Pokyny týkající se užívání glukokortikoidů u pacientů s FA by měly být stejné jako u jakéhokoli jiného subjektu: Používejte nejnižší možnou dávku léku.

Screening abnormálního metabolismu glukózy a inzulínu

Všichni pacienti by měli být vyšetřeni na abnormality související s homeostázou glukózy a inzulínu při diagnóze FA a pokud možno každý rok poté (tabulka 1). Pacienti mohou být vyšetřeni na glukózovou toleranci měřením koncentrací cukru v krvi a inzulínu po 8hodinovém lačnění a měřením postprandiálních koncentrací cukru v krvi a inzulínu dvě hodiny po jídle. Nebezpečí měření pouze hodnot glukózy v séru nebo spoléhání se pouze na hodnoty nalačno spočívá v tom, že někteří pacienti mohou být přehlédnuti – zejména ti s porušenou glukózovou tolerancí, jejichž hladiny cukru v krvi a inzulínu jsou po lačnění normální, ale dvě hodiny po jídle zvýšené. Hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA1c) a fruktosaminu mohou být klamně normální, pravděpodobně kvůli narušené glykosylaci nebo zvýšeným hladinám fetálního hemoglobinu u pacientů se selháním kostní dřeně [7]. Proto mohou skóre HbA1c poskytnout užitečnější informace po HCT ve srovnání s dobou před HCT.

U pacientů s FA, kteří mají podezření na endokrinní abnormality a mají rizikové faktory, jako je nadváha/obezita nebo hyperlipidémie, je nutné podrobnější vyšetření v konzultaci s endokrinologem. Toto vyšetření by mělo zahrnovat dvouhodinový orální glukózový toleranční test (OGTT, 1,75 g glukózy/kg tělesné hmotnosti, maximální dávka 75 g glukózy). Některá klinická centra získávají vzorky séra k měření hladin cukru v krvi a inzulínu každých 30 minut během dvouhodinového OGTT. Pacienti s abnormálními OGTT musí být sledováni alespoň jednou ročně s opakovaným testováním. Prevalence diabetes mellitus u pacientů s FA se zvyšuje s věkem a progresí onemocnění a většina pacientů s FA může být ohrožena.

Tabulka 1. Doporučení pro endokrinní screening u pacientů s Fanconiho anémií.

	Každoroční screeningy pro všechny pacienty	Podrobné testování pro vybrané pacienty
Růst	– Vykreslete výšku pacienta a hmotnost do růstového grafu (1)	Pokud pacient vykazuje známky poruchy růstu: – Otestujte hladiny IGF-1, IGFBP-3 – Získejte rentgen BA – Otestujte hladiny FT4/TSH Pokud má pacient podezření na GHD: – Proveďte stimulační testy GH – Získejte MRI hypofýzy, pokud existují důkazy o deficitu hormonů hypofýzy
Činnost štítné žlázy	– Vykreslete výšku a hmotnost pacienta do růstového grafu)1(– Proveďte ranní testy TSH a FT4	Pokud má pacient podezření na centrální hypotyreózu: – Určete poměr ranního TSH k odpolednímu TSH [23] – Vyšetřete další deficit hormonů hypofýzy
Hladiny kortizolu		Proveďte stimulační test s nízkou dávkou ACTH, pokud existují důkazy o: – Jakémkoli jiném deficitu hormonů hypofýzy – Abnormalitě hypofýzy na MRI
Glukóza, inzulín a metabolismus	– Zvažte testování glukózy a inzulínu nalačno; 2hodinové postprandiální testy glukózy a inzulínu – Změřte HbA1c (po HCT) – Zvažte lipidový profil nalačno u pacientů starších 10 let	Pokud má pacient nadváhu/obezitu/má hyperlipidémii: – Proveďte 2hodinový test OGTT Pokud měl pacient dříve abnormální OGTT, ale nemá diabetes: – Opakujte OGTT každoročně
Puberta a funkce gonád	– Během fyzikálního vyšetření proveďte pubertální staging ochlupení a buď prsů (dívky), nebo varlat (chlapci) – U postpubertálních pacientů posuďte menstruační anamnézu a klinické důkazy hypogonadismu	Pokud má pacient ranou/opožděnou pubertu nebo podezření na hypogonadismus: – Získejte rentgen BA – Otestujte hladiny LH, FSH, estradiolu nebo testosteronu – Sérové AMH může být užitečné jako časný marker ovariální insuficience u pacientek [24, 25] – Sérový inhibin B může být užitečný pro monitorování aktivity Sertoliho buněk a relativního fertilního potenciálu u mužských pacientů
Hustota kostních minerálů	– Posuďte příjem vápníku a vitamínu D ve stravě pacienta – Změřte hladinu 25OH-vitamínu D	Zvažte sken DXA k vyhodnocení BMD: – Každých 5 let od 14 let věku – Před HCT a 1 rok po HCT – Opakujte za 1 rok, pokud má pacient nízkou BMD – Opakujte každé 2 roky, pokud má pacient hypogonadismus nebo předčasné ovariální selhání, nebo po HCT.

Zkratky: adrenokortikotropní hormon, ACTH; anti-müllerovský hormon, AMH; hustota kostních minerálů, BMD; duální rentgenová absorpciometrie, DXA; volný thyroxin, FT4; folikuly stimulující hormon, FSH; glykovaný hemoglobin, HbA1c; růstový hormon, GH; transplantace krvetvorných buněk, HCT; inzulínu podobný růstový faktor, IGF-I; IGF vazebný protein 3, IGFBP-3; luteinizační hormon, LH; magnetická rezonance, MRI; orální glukózový toleranční test, OGTT; jednotky směrodatné odchylky (Z-skóre) od průměru, SD; thyrotropin, TSH; hladina 25-hydroxy-vitamínu D, 25OH-vitamín D. (1) Zvažte použití růstového grafu specifického pro FA [11].

DYSLIPIDÉMIE A OBEZITA

Pacienti s FA jsou ohroženi lipidovými abnormalitami, obezitou a metabolickým syndromem. Nezdravé hladiny cholesterolu a triglyceridů, stav známý jako dyslipidémie na základě standardních diagnostických kritérií, byly hlášeny u 38 % z 80 pacientů s FA (medián věku 18,36 let, rozmezí 5,76–42,59 let) v kohortě National Cancer Institute [26]. V jiné studii 29 pacientů s FA měla více než polovina (55 %) dyslipidémii. Z těchto pacientů mělo 21 % zvýšené hladiny lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL), 31 % mělo nízké hladiny lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL) a 10 % mělo zvýšené triglyceridy TG [4]. Další studie zjistila, že 17 % dětských a dospělých pacientů s FA mělo vysoký cholesterol [7]. Abnormální lipidový profil byl pozorován u 40 % pacientů s hyperglykémií nebo inzulínovou rezistencí. Z pacientů s FA a diabetem bylo 75 % s nadváhou nebo obézních. Dospělí s FA a diabetem měli tendenci mít nadváhu nebo obezitu ve srovnání s těmi, kteří tyto metabolické abnormality neměli. Asi 1 z 5 (21 %) dospělých s FA byl diagnostikován s metabolickým syndromem, stavem, při kterém mají pacienti nadváhu/obezitu, mají dyslipidémii a vyvíjejí rezistenci vůči účinkům inzulínu. Polovina z 24 testovaných dětí měla alespoň jednu metabolickou abnormalitu, včetně 4 dětí s inzulínovou rezistencí, 1 s diabetem a 7 s dyslipidémií [7]. Zdravá strava, pravidelný cvičební režim a pečlivý screening krevního tlaku a lipidových abnormalit se doporučují ke snížení rizika metabolického syndromu.

Lipidové abnormality u pacientů s FA léčených anabolickými steroidy nebyly systematicky studovány, ale je známo, že anabolické steroidy vyvíjejí aterogenní profil lipidů a lipoproteinů s výrazně sníženými hladinami HDL a zvýšeným LDL charakterizovaným aterogenním malým LDL [27]. Pokročilá analýza lipoproteinových částic zkoumající jednotlivé lipoproteinové částice byla v této studii použita poprvé a zjistila značnou variabilitu s velikostí LDL 21,1 nm (19,3–21,5 nm) a počet částic LDL byl zvýšený (medián 1265 nmol/l, rozmezí 673–2449 nmol/l), což naznačuje budoucí aterosklerózu. Osmnáct pacientů s FA s mediánem věku 18 let bez léčby, kteří v této studii sloužili jako kontrolní skupina, mělo medián celkového cholesterolu 166 mg/dl, LDL 95 mg/dl, HDL 49 mg/dl a TG 62 mg/dl. Budoucí studie jsou také potřeba k prokázání lipidové odpovědi na HCT, která bude pravděpodobně mít abnormální lipidové profily v závislosti na post-imunologické léčbě.

HUSTOTA KOSTNÍCH MINERÁLŮ

Špatné zdraví kostí u Fanconiho anémie je z velké části charakterizováno nízkou hustotou kostních minerálů (BMD) při zobrazování duální rentgenovou absorpciometrií (DXA). Ačkoliv jde o pozdní nález špatného zdraví kostí, neexistují žádné významné důkazy o zvýšené míře zlomenin (dlouhých kostí nebo obratlů) v této populaci.

Zůstává nejasné, zda je špatné zdraví kostí/nízká hustota kostních minerálů vrozená Fanconiho anémii, nebo je z velké části způsobena jejími souvisejícími terapiemi, jako je HCT, chemoterapie nebo ozařování spojené s transplantací, a/nebo dlouhodobé užívání kortikosteroidů. Ačkoliv se zobrazování DXA používá ke screeningu špatného zdraví kostí, může podhodnotit BMD u osob s malým vzrůstem, což je běžné u dětí/dospívajících s Fanconiho anémií. K vyřešení tohoto problému se doporučuje, aby BMD dětí s FA byla upravena podle výšky a aby byla vypočítána Z-skóre. K výpočtu Z-skóre upraveného podle výšky u dětí s FA lze použít online kalkulačku [28].

Studie prokázaly variabilní výsledky i po úpravě kostní minerální hustoty podle výšky, což je pravděpodobně dáno rozdílnou anamnézou a expozicí různým terapiím. U 34 dětí a 3 dospělých s FA (včetně přibližně stejného počtu pacientů po předchozí transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HCT) a bez ní) byly Z-skóre BMD bederní páteře upravená podle výškového věku v normálním rozmezí. Ačkoliv BMD zůstala v mezích normy, průměrné Z-skóre BMD bederní páteře upravené podle výšky bylo nižší u pacientů, kteří podstoupili předchozí HCT (-0,9), ve srovnání s těmi, kteří HCT nepodstoupili (-0,3) [8]. Podobně jako ve výše uvedené studii, i ve větší skupině 78 dětí (43 dívek, 17 po HCT) zůstala BMD při úpravě podle výškového věku normální [7]. Nicméně v menší skupině 3 z 9 dětí a dospívajících <20 let s FA (33 %), kteří byli sledováni v National Institutes of Health (NIH), mělo nízké Z-skóre BMD upravené podle výšky (dva z nich podstoupili HCT) [21]. Tyto děti byly starší (13–18 let) a měly normální Z-skóre BMD bederní páteře upravené podle výšky, ale nízké hodnoty v oblasti krčku stehenní kosti; jedno dítě mělo kompresivní zlomeniny obratlů.

Kostní minerální hustota může u mnoha pacientů, včetně těch s FA, po HCT klesnout, ale základní důvody pro to zůstávají nejasné [22, 23]. Ve studii 49 dětí, včetně 12 s FA, BMD během prvního roku po HCT klesla, přičemž nejvýraznější úbytek kostní hmoty nastal do šesti měsíců [24]. Účinky HCT na BMD u dětí s FA byly podobné jako u dětí bez FA. Podobně v jiné studii srovnávající zdraví kostí u 20 pacientů s FA, kteří podstoupili HCT, a 13 onkologických pacientů, kteří rovněž podstoupili HCT, autoři nezjistili žádný významný rozdíl v celkové BMD nebo Z-skóre BMD bederní páteře. Snížení BMD bederní páteře po šesti měsících korelovalo s kumulativní dávkou glukokortikoidů [23]. Na rozdíl od dvou předchozích studií, jiná studie srovnávající 44 pacientů s FA po HCT se 74 pacienty, kteří podstoupili HCT pro hematologická maligní onemocnění, a 275 zdravými kontrolami zjistila, že snížená celková tělesná BMD byla častější u pacientů s FA ve srovnání s pacienty s hematologickými malignitami [22].

Zatímco jsou zapotřebí dlouhodobé prospektivní studie k podrobnějšímu prozkoumání mechanismů způsobujících sníženou BMD po HCT u dětí s FA, riziko hypogonadismu a deficitu růstového hormonu (GH) je po HCT vysoké a může přispívat ke špatnému zdraví kostí. V retrospektivním přehledu 45 pacientů s FA, kteří podstoupili HCT, mělo 92 % pacientů ve věku 18 let a starších osteopenii/osteoporózu a 75 % z nich mělo také hypogonadismus [4]. Navíc je u dospělých HCT spojena se sníženou tvorbou kostí a zvýšenou resorpcí a podobné mechanismy mohou platit i u dětí [29]. Léky používané během HCT, jako je léčba glukokortikoidy, mohou rovněž přispívat k nízké BMD. Dlouhodobé prospektivní studie by měly prozkoumat, zda BMD po HCT dále klesá, nebo se časem obnovuje.

Screening zdraví kostí

K vyhodnocení BMD u pacientů s FA před HCT a každé dva roky po HCT by měla být použita dvouenergiová rentgenová absorpciometrie (DXA) [30]. První vyšetření DXA lze provést přibližně ve věku 14 let, pokud pacient nepodstoupil HCT, a následné kontroly by měly být určeny rizikovými faktory pacienta. Pacienti s FA, kteří mají hypogonadismus a deficit růstového hormonu, by měli být vyšetřeni na nízkou BMD a v případě potřeby léčeni. U příjemců HCT a u pacientů s nízkou BMD by měly být měřeny hladiny vápníku, fosforu, hořčíku a 25-OH vitaminu D v séru [31]. Jakmile mají pacienti na skenech DXA nízkou BMD, mělo by být provedeno zobrazení páteře k vyhodnocení kompresivních zlomenin obratlů.

Pacienti vystavení dlouhodobým nebo vysokým dávkám kortikosteroidů nebo pacienti s anamnézou zlomenin, imobility, hypogonadismu nebo hormonálních deficitů by měli být odesláni k endokrinologovi.

LÉČBA PRO ZDRAVÍ KOSTÍ

Kromě dalších dietních doporučení je důležité udržovat adekvátní dietní příjem vápníku a vitaminu D, aby byla zajištěna možnost normálního růstu a mineralizace kostí. Suplementace by měla splňovat standardní doporučené dietní požadavky. Hladiny vitaminu D by měly být cíleny tak, aby bylo dosaženo dostatečných koncentrací (>30 ng/ml) [32]. Léčba hormonálního deficitu – konkrétně léčba opožděné puberty, hypogonadismu a deficitu růstového hormonu (GHD) – je prospěšná pro mineralizaci kostí.

Bisfosfonáty jsou účinné při prevenci úbytku kostní hmoty po HCT u dospělých a mohou být účinné i při zlepšování BMD u dětí po HCT, ale před vydáním rutinního doporučení ohledně jejich použití k léčbě nízké BMD je zapotřebí více studií [33]. Zkušení endokrinologové nebo nefrologové mohou zvážit léčbu bisfosfonáty u dětí s FA, které utrpěly dvě nebo více zlomenin dlouhých kostí při nízkém dopadu nebo jednu zlomeninu obratle a mají Z-skóre BMD upravené podle výšky nižší než -2 SD. Perorální bisfosfonáty se u dětí/dospívajících obvykle nepoužívají. Poměr rizika a přínosu této léčby musí být před zahájením léčby vyhodnocen odborníkem.

HYPOTYREÓZA

Mnoho dětí s FA (30–60 % v závislosti na mezních hodnotách tyreotropního hormonu nebo hormonu stimulujícího štítnou žlázu (TSH)) má mírně abnormální hladiny hormonů štítné žlázy v séru, včetně hraničně nízkých hladin tyroxinu (T4) nebo volného T4 (FT4), nebo hraničně vysokých hladin TSH [3, 4, 7, 10]. Mírná hypotyreóza se může vyskytnout buď proto, že štítná žláza je abnormální a nemůže produkovat dostatek hormonu T4 (známá jako primární hypotyreóza), nebo proto, že štítná žláza je normální, ale hypofýza neprodukuje dostatek TSH ke stimulaci štítné žlázy (známá jako centrální hypotyreóza).

V jedné studii zahrnující 120 dětí s FA (78 dětí) mělo 61 % dětí a 37 % dospělých abnormality štítné žlázy. Autoři také zjistili, že po HCT měly děti vyšší pravděpodobnost mírného zvýšení TSH (53 % oproti 48 %) [7]. Jiná studie, která se zabývala 44 pacienty, kteří podstoupili HCT pro FA, zjistila, že nižší věk při HCT byl rizikovým faktorem pro dysfunkci štítné žlázy, která se vyvinula u 57 % pacientů [22].

Mechanismus způsobující hypotyreózu u pacientů s FA zůstává nejasný, ale neexistuje žádná indikace, že by primární hypotyreóza pramenila z autoimunitního procesu, při kterém tělo zahajuje imunitní útok proti sobě samému. Proto se zdá, že štítná žláza u pacientů s FA selhává z jiných důvodů. Hypoteticky mohou některé buňky štítné žlázy odumírat kvůli neopravenému poškození DNA vyplývajícímu z oxidačního poškození. Kromě toho může být primární a centrální hypotyreóza způsobena negativními účinky radiace a chemoterapie na štítnou žlázu, hypotalamus a/nebo hypofýzu.

Vyšetření štítné žlázy

Funkce štítné žlázy by měla být vyšetřena odběrem krve v časných ranních hodinách (např. v 8:00) a měřením hladin FT4 a TSH. Všichni pacienti s FA by měli jednou ročně podstoupit screening na hypotyreózu, nebo častěji, pokud je to klinicky indikováno. Jedním z příkladů je situace, kdy pacient vykazuje známky poruchy růstu (Tabulka 1). Centrální hypotyreóza je naznačena nízkými hladinami FT4 a poměrem TSH nižším než 1,3 v 8:00 ráno ve srovnání s odpoledním TSH [23]. Pacienti, u kterých je diagnostikována centrální hypotyreóza, by měli podstoupit vyšetření na další deficity hormonů hypofýzy; lékař by měl konkrétně vyloučit centrální adrenální insuficienci a zvážit objednání MRI hypofýzy.

LÉČBA HYPOTYREÓZY

Hypotyreóza by měla být léčena neprodleně, zejména u dětí mladších 3 let. Léčba hormony štítné žlázy by se měla snažit snížit hladiny TSH do rozmezí 0,5–2 mU/l u pacientů s primární hypotyreózou. U centrální hypotyreózy by léčba měla směřovat ke zvýšení hladin FT4 těsně nad střed normálního rozmezí.

Existuje probíhající kontroverze ohledně použití hladin TSH vyšších než 3 mU/l jako prahové hodnoty pro léčbu mírné primární hypotyreózy [23]. Někteří endokrinologové mohou jako horní hranici normální hladiny TSH u zdravých jedinců používat hladinu TSH 3 mU/l, nebo dokonce 4,5–5 mU/l. Léčba, zejména u dospělých, však často není považována za nutnou, pokud hladiny TSH nejsou trvale 10 mU/l nebo vyšší, nebo pokud hladiny FT4 nejsou nízké [34, 35, 36]. Mezi dětskými endokrinology někteří používají výše uvedený přístup, zatímco jiní dávají přednost léčbě mírně zvýšených hladin TSH v naději na zlepšení růstu svých pacientů [23].

V jedné studii 45 dětí s Fanconiho anémií autoři zjistili, že medián SDS výšky pacientů s hypotyreózou byl nižší než u eutyreoidních pacientů [4]. Podobně v jiné studii 63 dětí s Fanconiho anémií mělo 63 % pacientů hraniční testy štítné žlázy a bylo také zaznamenáno, že jsou výrazně menší než ti s normální funkcí štítné žlázy [3]. V téže studii bylo osm dětí s FA léčeno sedm měsíců hormonem štítné žlázy a sedm měsíců placebem; fáze léčby a placeba probíhaly v náhodném pořadí. Děti rostly při léčbě hormonem štítné žlázy výrazně lépe než při placebu a rodiče uvedli, že jejich děti měly během fáze léčby hormonem štítné žlázy lepší hladinu energie [3]. Tato studie naznačuje, že děti s FA, které mají malý vzrůst a hraniční výsledky testů funkce štítné žlázy, mohou mít prospěch z léčby hormony štítné žlázy; je však třeba poznamenat, že byl studován pouze malý počet pacientů po krátkou dobu a není známo, zda by se to projevilo zlepšením výšky v dospělosti.

DEFICIT RŮSTOVÉHO HORMONU

Deficit růstového hormonu (GHD) byl popsán v kazuistikách několika pacientů s Fanconiho anémií (FA) [37, 38, 39, 40, 41]. V jedné studii více než polovina (54 %) pacientů mladších 20 let nedokázala produkovat růstový hormon (GH) v reakci na klonidin, lék známý stimulací GH. Podobně většina pacientů (72 %) nedokázala zvýšit hladiny GH v reakci na jiný stimulátor GH, arginin. Při použití přísnějšího kritéria pro diagnostiku GHD (konkrétně vrcholové hladiny GH <5 mcg/l), ale bez předchozí přípravy pacientů, mělo 12 % z 32 testovaných dětí GHD a téměř polovina z nich měla na MRI malou hypofýzu [7]. Ve studiích z jiných center měla téměř polovina pacientů vyšetřených na GHD nízké hladiny GH [10]. Jeden z pěti pacientů s podezřením na GHD měl na MRI mozku defekt střední čáry [4]. Deficit růstového hormonu byl častější u pacientů, kteří podstoupili HCT (25 %), než u pacientů, kteří HCT nepodstoupili (8 %) [7]. Procesy, které jsou základem sekrece GH, mohou být u dětí s FA během studií spontánní noční sekrece GH abnormální [10], ačkoliv tyto výsledky jsou někdy obtížně interpretovatelné kvůli významnému překrývání s hodnotami pozorovanými u dětí bez GHD [7]. Celkově tyto výsledky testů naznačují, že zatímco jen málo dětí s FA má GHD, jiné mohou mít nedostatečně aktivní hypotalamus, což vede k „částečnému“ deficitu GH nebo alternativně k neurosekrečnímu deficitu GH. U těchto jedinců nemusí být hodnoty GH a inzulínu podobného růstového faktoru 1 (IGF-1) ovlivněny tak závažně jako výška pacienta. Ektopická zadní hypofýza, anatomická abnormalita spojená s GHD, je známa tím, že se vyskytuje až u 17 % pacientů s FA [16, 17].

Vyšetření na deficit růstového hormonu

Screening GHD u dítěte se špatným růstem lze provést odběrem vzorku krve a měřením hladin IGF-1 a IGFBP-3 (Tabulka 2). Pokud jsou hodnoty IGF-1 a IGFBP-3 pod -2 SD pro věk pacienta, vyšetření by mělo zahrnovat standardní stimulační testování GH. Jedním varováním je, že IGF-1 je znám jako špatný marker GHD u štíhlých jedinců nebo u těch, kteří podstoupili celotělové nebo kraniální ozáření. Před stimulačním testováním GH by měla být u prepubertálních dívek ve věku 10 let a starších a u prepubertálních chlapců ve věku 11 let a starších nebo u chlapců ve druhém stadiu puberty zvážena příprava pohlavními steroidy [42, 43]. Vyšetření sekrece GH u pomalu rostoucího dítěte by mělo být provedeno pomocí dvou standardních stimulačních testů GH, včetně klonidinu (5 mcg/kg nebo 150 mcg/m2, maximální dávka 300 mcg), argininu (0,5 g/kg, maximální dávka 30 g) nebo glukagonu (0,3 mg/kg, maximální dávka 1 mg) [43, 44, 45]. Vrcholové hladiny GH jsou považovány za normální, pokud stoupnou na 10 ng/ml nebo více [46], ačkoliv se prahová hodnota GH liší podle testu a regionu. Pacienti s diagnostikovaným GHD by měli být vyšetřeni na centrální hypotyreózu, centrální adrenální insuficienci a měli by také podstoupit MRI vyšetření hypofýzy. Pokud je deficitních více hormonů hypofýzy, zejména pokud je přítomna anatomická abnormalita hypofýzy, může být nízká hladina IGF-1 dostatečná pro diagnostiku GHD a stimulační testování GH nemusí být vyžadováno.

LÉČBA DEFICITU RŮSTOVÉHO HORMONU

Pacienti s FA, kteří mají GHD, mohou být léčeni rekombinantní lidskou terapií GH. Malé dítě s FA je kandidátem na léčbu GH, pokud byl GHD přesvědčivě dokumentován malým vzrůstem dítěte, pomalejším než normálním tempem růstu a nízkým vrcholem GH při stimulačním testu. Lékaři by měli pacienty s FA a jejich rodiny poučit o rizicích a přínosech léčby. K dnešnímu dni neexistuje jasný konsenzus o bezpečnosti terapie GH u pacientů s FA. Ačkoliv mít FA není absolutní kontraindikací léčby GH, existuje určitá kontroverze ohledně použití GH u pacientů bez GHD. Je třeba si uvědomit, že v některých případech může být léčba GH zahájena i při absenci GHD, pokud to tým péče o pacienta považuje za vhodné, a to buď před, nebo po HCT. Při absenci údajů o bezpečnosti by měla být terapie GH u pacientů s FA titrována tak, aby bylo dosaženo koncentrací IGF-1 ve středním až normálním rozmezí pro věk pacienta (tj. mezi 0 a 1 SD). Léčba by měla být okamžitě ukončena, pokud rutinní hematologické vyšetření odhalí klonální proliferaci hematopoetických kmenových buněk nebo prekurzory orofaryngeálního spinocelulárního karcinomu, jako je leukoplakie nebo erytroplakie [47]. Terapie růstovým hormonem by měla být dočasně přerušena bezprostředně před HCT a nejméně šest měsíců po HCT, stejně jako během kritického onemocnění [48].

Jedna studie zjistila pozitivní účinky léčby GH u 75 % dětí s FA léčených HCT, s nárůstem výšky o nejméně 0,5 SDS [49]. Ve studiích pacientů bez FA byla odpověď na léčbu GH po HCT variabilní [50, 51, 52, 53]. Pokračující užívání glukokortikoidů po HCT může omezit růstovou odpověď pacienta. Ve studii, která zahrnovala příjemce HCT, byla léčba GH spojena s výrazně zlepšenou výškou v dospělosti (v průměru pacienti léčení GH vyrostli o 4–5 cm více než neléčené děti) [54] a nezvýšila rizika recidivující leukémie, sekundárních malignit nebo diabetu u pacientů po HCT léčených GH ve srovnání s těmi, kteří léčeni nebyli. Příznivý účinek léčby GH na tempo růstu po HCT byl hlášen i jinými [55, 56].

Pacienti s FA jsou přirozeně vystaveni zvýšenému riziku rakoviny, zejména akutní leukémie před HCT, stejně jako malignit hlavy a krku a gynekologických karcinomů [57, 58, 59]. V současné době neexistují důkazy, že by toto riziko bylo zvýšeno u pacientů s FA léčených GH. Pacientské registry poskytly užitečné údaje o bezpečnosti a účinnosti použití GH v obecné populaci a u přeživších rakovinu, ale zahrnovaly jen málo pacientů s FA [60, 61, 62, 63, 64, 65, 66]. Velká studie 13 539 přeživších rakovinu, včetně 361 pacientů léčených GH, nezjistila zvýšené riziko recidivy rakoviny u přeživších léčených GH [67]. Riziko druhého novotvaru, většinou solidních nádorů, však bylo u přeživších léčených GH mírně zvýšené.

Tři značky dlouhodobě působící terapie GH (LAGH) byly schváleny ve Spojených státech amerických (USA) a Evropské unii (EU) pro léčbu dětí s GHD [68]. Každý ze schválených produktů LAGH byl schválen pro podávání jednou týdně na základě výsledků klinických studií fáze 3, které prokázaly nehorší rychlost růstu za jeden rok ve srovnání s denním GH u dětí s GHD a žádné nové bezpečnostní signály [69, 70, 71]. Charakteristikou každého LAGH, která se liší od denního GH, je přehnaný vrchol GH a IGF-1 po každé týdenní injekci LAGH [72].

Ačkoliv většina dětí dostávajících různé terapie LAGH měla hodnoty IGF-1 naměřené v normálním rozmezí (-2 až +2 SDS), vrcholové hodnoty IGF-1 mohou být nad normálním rozmezím, i když průměrné hodnoty IGF-1 jsou v normálním rozmezí. Očekává se, že průměrný IGF-1 bude nejlepším prediktorem účinnosti u LAGH, ačkoliv není jasné, zda bude nejlepším prediktorem bezpečnosti průměrný IGF-1 nebo vrcholový IGF-1 [73]. Kvůli přechodně vyšším hodnotám GH a IGF-1 u LAGH existují teoretické obavy ohledně použití LAGH u přeživších rakovinu [74]. Podobná opatrnost, včetně pečlivé diskuse o rizicích a přínosech, by měla být uplatněna, pokud se uvažuje o terapii LAGH u pacientů s FA.

Jedna značka dlouhodobě působící terapie GH (LAGH) byla schválena pro léčbu dospělých s GHD [75]. Somapacitan byl schválen pro podávání jednou týdně na základě výsledků klinických studií fáze 3, které prokázaly lepší snížení procenta trunkálního tuku během 34 týdnů ve srovnání s placebem u dospělých s GHD [76]. U somapacitanu podávaného jednou týdně nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály ve srovnání s předchozími studiemi denního GH. Vzhledem k celoživotní povaze náhrady GH u dospělých s GHD je třeba při zahájení léčby a občasně v průběhu času použít velmi pečlivou diskusi o rizicích a přínosech použití LAGH u dospělých s FA. Pokud jsou dospělí s FA léčeni denním GH nebo LAGH, bude důležité sledovat bezpečnostní obavy. Pacientské registry po uvedení na trh, jako je Global Registry For Novel Therapies In Rare Bone & Endocrine Conditions (GloBE-Reg), budou zásadní pro shromažďování dlouhodobých údajů o bezpečnosti pro jednotlivce dostávající denní a/nebo LAGH terapii [77].

Navzdory možným rizikům je třeba poznamenat, že závažný malý vzrůst a závažný GHD mohou mít negativní dopad na kvalitu života a každodenní fungování pacienta. Pacienti a rodiny by měli být poučeni o předpokládané výšce v dospělosti, účincích dostupných léčebných modalit na tempo růstu, účincích substituční terapie GH na složení těla a rizicích dlouhodobého kardiovaskulárního onemocnění spolu s potenciálními riziky a přínosy léčby GH – s výhradou, že neexistují klinické informace o dlouhodobé bezpečnosti terapie GH u pacientů s FA.

ADRENÁLNÍ DOSTATEČNOST

Většina pacientů s FA má normální cirkadiánní hladiny kortizolu a zažívá normální reakce na léčbu adrenokortikotropním hormonem (ACTH). Stimulační testování ACTH bylo normální i u pacientů s hlášeným syndromem přerušení stopky hypofýzy (PSIS) a deficity více hormonů hypofýzy [4]. Adrenální dostatečnost by však měla být vyšetřena u malých dětí s FA, které mají špatný růst a které vyžadují velký chirurgický zákrok kvůli možné centrální hypotalamické dysfunkci, a to i při absenci detekovatelného defektu střední čáry centrálního nervového systému [9, 37]. Stimulační testování ACTH se doporučuje k vyloučení centrální adrenální insuficience, pokud má pacient jiné deficity hormonů hypofýzy. Po HCT mohou být glukokortikoidy použity jako imunosupresivní léčba pro reakci štěpu proti hostiteli (GVHD). Chronická expozice glukokortikoidům může vést k iatrogenní adrenální insuficienci v důsledku potlačení uvolňování ACTH z hypofýzy. Pokyny pro chronickou léčbu glukokortikoidy v délce přesahující 4 týdny naznačují zvážení postupného vysazování léčby, aby se předešlo adrenální krizi před obnovením endogenní funkce nadledvin [78]. Při užívání fyziologických dávek glukokortikoidů během vysazování steroidů je „stresové dávkování“ důležitým faktorem během epizod febrilních onemocnění, zranění, sedačních událostí a intolerance enterální výživy. Pacienti užívající další léky, které jsou po HCT běžnější, jako je megestrol (Megace) pro léčbu špatného přírůstku hmotnosti nebo ketokonazol, fungicid, mohou také vést k adrenální insuficienci a měli by být sledováni na známky potlačení nadledvin a odpovídajícím způsobem léčeni [79, 80].

DEFICITY VÍCE HORMONŮ HYPOFÝZY

V předchozích studiích MRI mozku a hypofýzy naznačily, že hypofýza je menší a má tenčí stopku u pacientů s FA ve srovnání s věkově odpovídajícími dětmi bez FA [9, 81]. Studie také ukázaly abnormality střední čáry a další abnormality centrálního nervového systému na MRI mozku [82]. Tři pacienti s FA v National Institutes of Health (NIH) měli syndrom přerušení stopky hypofýzy (PSIS) s nebo bez septo-optické dysplazie. Tento syndrom byl dříve hlášen u osmi dalších pacientů s FA [38, 83, 84, 85] a byl spojen s trvalým GHD a závažnou poruchou růstu. Konkrétně průměrná SD výšky všech dětí s PSIS při diagnóze byla -4,6, s rozmezím -3,7 až -5,7. Tito pacienti byli také ohroženi deficity více hormonů hypofýzy: 5 z 10 pacientů s FA a PSIS mělo hypotyreózu, 1 z 10 pacientů měl hypogonadotropní hypogonadismus a zbývající 4 pacienti byli příliš mladí na vyhodnocení. Dále 5 ze 6 mužských pacientů mělo kryptorchismus, při kterém jedno nebo obě varlata nesestoupí, a 4 ze 6 mužských pacientů měli mikropenis. Společně tato zjištění naznačují, že kromě GHD měli mužští pacienti hypogonadotropní hypogonadismus, stav, při kterém varlata produkují nižší než normální množství pohlavních hormonů kvůli základnímu problému s hypofýzou nebo hypotalamem. Ve dvou dalších studiích byla ektopická zadní hypofýza, anatomická abnormalita spojená s deficity hormonů hypofýzy, hlášena u 7 pacientů s FA [16, 17].

Na základě dostupných důkazů by MRI mozku se zaměřením na oblast hypofýzy/ hypotalamu mělo být získáno u každého pacienta s FA, který má jeden nebo více deficitů hormonů hypofýzy, včetně GHD, centrální hypotyreózy nebo deficitu ACTH. Testování IGF-1 v séru bylo navrženo jako screeningový test, protože všichni pacienti s PSIS a GHD měli nízké hladiny IGF-1 [85]. Sériové endokrinní testování je u pacientů s PSIS a ektopickou zadní hypofýzou zásadní, protože deficity hormonů hypofýzy se mohou časem vyvíjet.

ABNORMALITY POHLAVNÍHO ÚSTROJÍ

Vývojové anomálie pohlavního ústrojí jsou u pacientů s FA častější než v obecné populaci. V nedávné analýze distribuce anomálií pohlavního ústrojí u pacientů s FA se může alespoň 50 % mužských pacientů narodit s jednou nebo více urogenitálními anomáliemi, včetně nesestouplých varlat (22 %–27 %), malých nebo chybějících varlat (27 %–64 %), malého penisu (30 %–41 %) a hypospadie, stavu, kdy se močová trubice otevírá na spodní straně penisu (9 %–18 %) [26]. Chlapci s FA, kteří mají malá varlata vzhledem ke svému věku a pubertálnímu stavu, mají s největší pravděpodobností sníženou hmotnost Sertoliho buněk a spermatogenezi. Po HCT může být hmotnost Sertoliho buněk varlat dodatečně ohrožena toxicitou alkylačních chemoterapeutických látek používaných během přípravy na HCT. Proto může být měření objemu varlat při hodnocení pubertálního stavu zavádějící a nemusí korelovat s pubertální aktivitou Leydigových buněk měřenou testosteronem v séru. U pacientek s FA je méně pravděpodobné než u mužů, že budou mít při narození abnormality pohlavního ústrojí (11 %–14%).

Častěji pozorované anomálie ženského pohlavního ústrojí zahrnují nevyvinutou dělohu (1 %–6 %), malé/chybějící vaječníky (5 %–6 %) a další malformace, jako je malý porodní kanál, abnormality vejcovodů nebo rozdíly ve vnějších pohlavních orgánech (1 %–3 %) [26, 96].

PUBERTA

Děti a dospívající s FA mohou vstoupit do puberty dříve než jejich zdraví vrstevníci. Pokud puberta začne příliš brzy nebo postupuje příliš rychle, může to omezit počet let, po které může dítě růst, a tím ohrozit výšku v dospělosti. Dítě s FA, které zažije časný nástup puberty a má malý vzrůst, může mít prospěch z léčby agonisty hormonu uvolňujícího gonadotropin. Jedna studie naznačuje, že tato léčba může oddálit pubertu, aby se zvýšila výška pacienta v dospělosti v průměru o 4–5 cm po čtyřech letech léčby [86]. Častěji děti s FA vstupují do puberty později než jejich zdraví vrstevníci. Studie ukázaly, že 12–14 % dívek s FA mělo zpoždění v zahájení menstruačních cyklů [4, 7]. Zatímco opožděná puberta je poměrně běžná, její základní příčina není dobře pochopena. Může existovat utlumená a/nebo prodloužená reakce gonadotropinu (primárně luteinizačního hormonu (LH)) na stimulaci, což naznačuje abnormální regulaci hypotalamu a hypofýzy (viz Kapitola 7). Chronické onemocnění je také spojeno s opožděným pubertálním zráním.

U pacientů s FA, kteří podstoupí HCT, je gonádová dysfunkce zcela běžná. V longitudinální studii sledující muže a ženy po HCT byla narušená funkce vaječníků, známá jako primární ovariální insuficience (POI), zaznamenána u o něco více než 50 % žen [87]. Stejná studie zjistila, že o něco méně než 50 % mužů s FA vyvine po HCT selhání varlat [87].

VYŠETŘENÍ NA PORUCHY PUBERTY

U pacientů s FA by měl být během každoročních fyzikálních vyšetření sledován nástup, pubertální stadium a tempo progrese puberty. Fyzikální vyšetření by měla zahrnovat Tannerovo staging ochlupení a hodnocení vývoje prsou u dívek a velikosti varlat u chlapců (Tabulka 1). Hodnocení zrání kostí může být užitečné u dospívajících dětí, které zažívají opožděnou nebo abnormální progresi puberty, zatímco měření koncentrací určitých hormonů (zejména LH, FSH, estradiolu nebo testosteronu) může být užitečné u dospívajících a u dospělých, u kterých se vyvinou příznaky hypogonadismu. Studie korelace genotypu a fenotypu u větších populací pacientů s FA dosud ukázaly relativně vysoký výskyt reprodukčních abnormalit u pacientů s mutacemi ve FANCA a FANCG [26, 88]. V této oblasti je zapotřebí dalšího výzkumu, aby se určilo, zda genotyp spojený s FA předpovídá relativně lepší nebo horší gonádovou nebo reprodukční funkci během života pacientů s FA. Po HCT je kritické sledovat LH, FSH, estradiol (ženy) a testosteron (muži) pro monitorování gonádové dysfunkce. Detekce gonádové insuficience v důsledku hypergonadotropního hypogonadismu je často patrná od raného/normálního pubertálního věku (10–12 let), což může umožnit správné plánování budoucích pubertálních léčeb. Dále je testování pubertálních hormonů považováno za spolehlivější než vyšetření pohlavních orgánů, zejména u mužů, kvůli narušení objemu varlat, které doprovází toxické účinky alkylačních chemoterapeutických látek používaných pro přípravu na HCT. Kromě toho mohou být abnormality gonádové funkce pozorovány u dětí s FA, které nepodstoupily HCT. To je pravděpodobně způsobeno negativním dopadem narušené opravy DNA vedoucí k poškození zárodečných buněk, Sertoliho buněk (muži) a granulózových buněk (ženy).

LÉČBA OPOŽDĚNÉ PUBERTY

Chlapec s FA, který nevykazuje žádné známky puberty do 14 let věku, by měl být vyšetřen na možné příčiny opožděné puberty. Po vyšetření lze zahájit léčbu nízkými dávkami testosteronu podle výšky a růstového potenciálu dítěte. Mladí chlapci s potvrzeným hypogonadismem mohou být léčeni pomocí topických gelových přípravků nebo injekcemi testosteronu zahájenými ve vhodně nízké dávce a postupně zvyšovanými během několika let na úroveň dospělé náhrady. Je důležité vyhnout se rychlému zvyšování hladin testosteronu u dospívajících, aby byl zajištěn pokračující nárůst výšky a předešlo se předčasnému srůstu růstových plotének. Během léčby by měl být sledován kostní věk. Bylo prokázáno, že substituční léčba testosteronem prospívá hustotě kostí, složení těla a psychosociálním výsledkům u dospívajících s gonádovou insuficiencí [89, 90].

Podobně dívka s FA, která nevykazuje žádné známky puberty do 13 let věku, by měla podstoupit kompletní hormonální vyšetření. Po vyšetření může být zahájena léčba nízkými dávkami estrogenu a pomalu titrována pod dohledem dětského endokrinologa nebo gynekologa pro dospívající, s přihlédnutím k výšce dítěte a potenciálu pro růst. Je důležité vyhnout se rychlému zvýšení hladin estradiolu u dospívajících, aby byl zajištěn pokračující nárůst výšky a předešlo se předčasnému srůstu růstových plotének (viz Kapitola 7). Transdermální estrogeny jsou upřednostňovány, aby se předešlo efektu prvního průchodu játry s příznivějším profilem na výsledky lipidových profilů, krevního tlaku a zánětu. Pro indukci puberty lze zahájit léčbu nízkými dávkami estradiolu s pomalou titrací dávek v průběhu času po dobu 18–24 měsíců. Při důkazu průlomového vaginálního krvácení lze předepsat progestiny, aby byla umožněna ochrana endometria a dosaženo pravidelných menstruačních cyklů. U postpubertálních pacientek s POI není indukce puberty nutná a lze využít řadu různých hormonálních režimů v závislosti na cílech léčby, které mohou zahrnovat pravidelné menstruační cykly, vyhnutí se krvácení z vysazení a režimy, které poskytují antikoncepci jako další přínos [91]. Během léčby by měl být sledován kostní věk. Estrogenová terapie zvýší mineralizaci kostí, optimalizuje tempo růstu dítěte a dosáhne vývoje prsou. Estrogenová terapie není nutná, pokud má pacientka s FA normální pubertální vývoj nebo má normální menstruační cykly, i když existují důkazy o částečném deficitu ovariálních hormonů.

HYPOGONADISMUS

Hypogonadismus je u dospělých s FA velmi běžný. Kromě toho hypogenitalismus s malou velikostí varlat a penisu postihuje 64 % mužů s FA, zatímco předčasné ovariální selhání postihuje 77 % žen s FA [4]. V jiné studii mělo 40 % dospělých s FA známky hypogonadismu [7]. U pacientů s FA byl hlášen jak hypergonadotropní (buď varlat nebo vaječníků) hypogonadismus [84], tak hypogonadotropní (specifický pro hypotalamo-hypofyzární žlázy) hypogonadismus. Funkce gonád může být ovlivněna několika faktory, včetně samotné FA, stavu SGA při narození, deficitu gonadotropinu, kryptorchismu a/nebo kondicionačního režimu použitého pro HCT, včetně radiace a chemoterapie [85].

PLODNOST

Reprodukční funkce a neplodnost jsou u pacientů s FA také běžné, přičemž přibližně padesát procent pacientek s FA trpí neplodností a existuje extrémně málo hlášených případů, kdy by postižení muži měli potomky [92]. Studie zjistily, že delece genu FA úzce souvisí s reprodukčními chorobami, zejména s interferencí s primordiálními zárodečnými buňkami (PGC), což vede k nižší ovariální rezervě u žen a azoospermii u mužů [93, 94].

Ženy nebo osoby s vaječníky

Ženy postižené FA mohou čelit výzvám při početí a udržení těhotenství kvůli dopadu onemocnění na jejich reprodukční zdraví a jejich snížené očekávané délce života [95]. Výzkum naznačuje, že pouze 15 % pacientek s FA otěhotní, což je výrazně snížená míra ve srovnání s obecnou populací [96]. Komplikace v těhotenství jsou u pacientek s FA také zvýšené, což může ovlivnit rozhodnutí pacientek s FA pokusit se o početí [96, 97].

Ženy s FA obvykle zažívají normální menarché, ale často procházejí předčasnou menopauzou, což naznačuje reprodukční časovou osu, která postupuje rychleji než u osob bez FA [98]. U těchto pacientek je snížená plodnost běžně vnímána jako primární ovariální insuficience (POI). Etiologie POI je často neznámá i u pacientek s FA, ale je způsobena 1) sníženou zásobou ovariálních folikulů od početí, 2) zrychlenou ztrátou primordiálních ovariálních folikulů nebo
3) folikulární dysfunkcí [99, 100].

Antimülleriánský hormon (AMH) se stal markerem pro POI. U žen je AMH produkován výhradně granulózovými buňkami malých rostoucích folikulů ve vaječnících a koreluje s počtem antrálních folikulů. Ačkoliv AMH nedokázal předpovědět budoucí plodnost [101], hladiny lze sledovat v průběhu času pro monitorování poklesu zásob folikulů [102]. Sklavos a kol. prokázali, že jedinci s Fanconiho anémií (FA) vykazují jedinečný vzorec hladin antimülleriánského hormonu (AMH), které jsou u prepubertálních a postmenarchálních dospívajících dívek a žen s FA pozoruhodně nízké nebo nedetekovatelné [24]. Toto zjištění podtrhuje potenciál AMH jako cenného indikátoru pro hodnocení funkce vaječníků u pacientek s FA a pro identifikaci problémů reprodukčního zdraví souvisejících s tímto onemocněním.

Kromě genetických etiologií zvyšujících ztrátu ovariálních folikulů může toto riziko zvýšit léčba FA pomocí HCT. HCT využívá gonadotoxickou chemoterapii k vyčerpání současných HSC pacienta před transplantací. Chemoterapeutické protokoly, včetně režimů se sníženou intenzitou kondicionování nebo RIC, byly spojeny s vyšším rizikem neplodnosti a nízké ovariální rezervy, což bylo potvrzeno u pacientek s FA [25, 87, 103]. Další významnou reprodukční výzvou pro pacientky s FA je výrazně zvýšené riziko gynekologických karcinomů [24].

Řízení plodnosti

Pokyny pro FA a Americká společnost pro reprodukční medicínu doporučují, aby poskytovatelé poradili pacientům o možnostech zachování plodnosti před podstoupením gonadotoxických terapií [98, 104]. Vzhledem k časnému poklesu zásob ovariálních folikulů by techniky zachování plodnosti měly být nabízeny šířeji všem pacientkám s FA při diagnóze a neměly by být odkládány, dokud není plánována gonadotoxická terapie.

Možnosti zachování plodnosti zahrnují kryokonzervaci oocytů, ovariální tkáně a embryí. Pro kryokonzervaci oocytů nebo embryí jsou zralé oocyty získávány po hormonální stimulaci, což je proces, který může trvat až tři týdny. To však může oddálit gonadotoxickou léčbu, což ji činí nevhodnou pro mnoho pacientů, zejména prepubertální dívky. V takových případech je preferovanou metodou kryokonzervace ovariální tkáně (OTC), zahrnující odstranění a konzervaci ovariální tkáně pro pozdější transplantaci. Ačkoliv z OTC vyplynulo více než 150 živě narozených dětí, většina studií se zaměřuje na mladé dospělé, s omezenými údaji o výsledcích u mladších pacientů [105]. ASRM v roce 2019 odstranila experimentální označení z OTC, ale poznamenala, že údaje o prepubertálních pacientech zůstávají omezené.

Zmrazení ovariální tkáně je pravděpodobně nejproveditelnější možností pro většinu pacientek, vzhledem k jejich klinickým hematologickým stavům. Nižší ovariální rezerva však může ovlivnit úspěšnost této léčby. U méně závažných případů FA prezentujících se po pubertě by zmrazení oocytů mohlo být možností. Je však důležité poznamenat, že účinnost zmrazení ovariální tkáně nebo oocytů u pacientek s FA nebyla plně popsána. Studie ukázaly pokles ovariální rezervy i v mladém věku u pacientek s FA, potenciálně kvůli sníženému počtu primordiálních zárodečných buněk vytvořených v fetálním životě. Jejich reprodukční prognóza tedy může být ohrožena navzdory úsilí o zachování plodnosti. Pacienti by měli být odesláni ke specialistům na plodnost, aby přezkoumali markery ovariální rezervy, včetně AMH a anamnézy, k diskusi o zachování plodnosti.

Další úvahy u pacientky s FA pokoušející se o těhotenství jsou nechat zdroj spermií nebo partnera pacientky vyšetřit na stejné geny FA, které pacientka nese, aby bylo poskytnuto nejlepší poradenství o riziku pro potomstvo. Pokud oba rodiče nesou geny FA, lze využít preimplantační genetické testování na monogenní poruchy. Pacientky s FA by měly být odeslány do center pro zvládání vysoce rizikových těhotenství, protože na základě věku pacienta a stadia nebo progrese onemocnění je zaručeno úzké sledování a multidisciplinární péče.

Muži nebo osoby s varlaty

Mužská populace postižená FA vykazuje výrazný pokles plodnosti. Zatímco existují omezené zdokumentované důkazy o tom, že muži s FA zplodili děti, byly učiněny odkazy na nejméně tři případy [92, 96]. U mužů s FA se klinické projevy spojené se sníženou reprodukční kapacitou projevují jako abnormální a závažně snížená spermatogeneze. Tyto stavy se často shodují s diagnózami neobstrukční azoospermie a syndromu pouze Sertoliho buněk [98, 106]. Podobně jako u pacientek je gonadotoxická terapie pro HCT také vysokým rizikem pro neplodnost a azoospermii u mužů s FA [103, 107].

Řízení plodnosti

Analýza spermatu zůstává zlatým standardem pro hodnocení mužské plodnosti, ale výsledky analýz spermatu obvykle odhalují velmi nízký nebo chybějící počet spermií, stejně jako důkazy o abnormální spermatogenezi [98]. Spermatogeneze je komplexní, vícefázový proces ovlivněný různými faktory, včetně hormonů, jako je folikuly stimulující hormon (FSH), luteinizační hormon (LH), testosteron, estradiol, prolaktin, hormon stimulující štítnou žlázu (TSH) a inhibin B. Nedávno získaly pozornost role FSH a inhibinu B a mohou být markery pro spermatogenezi. Inhibin B, produkovaný výhradně Sertoliho buňkami ve varlatech, je nyní uznáván jako klíčový marker mužské plodnosti. Reguluje sekreci FSH prostřednictvím negativní zpětné vazby a odráží fungování semenotvorných kanálků. Inhibin B by mohl být využit ke zjištění, zda je u této populace pacientů přítomna spermatogeneze; k určení plodnosti je však nutná analýza spermatu.

Zachování plodnosti před HCT by zahrnovalo kryokonzervaci spermií. Další experimentální možností pro prepubertální chlapce je kryokonzervace tkáně varlat. Vzhledem ke genetickým poruchám v primordiálních zárodečných buňkách u FA je však obtížné vědět, zda by tento postup u této populace zachoval plodnost.

ENDOKRINNÍ ABNORMALITY SPECIFICKÉ PRO DOSPĚLÉ S FANCONIHO ANÉMIÍ

Endokrinopatie u dospělých jasně přetrvávají, ačkoliv léčba FA transplantací hematopoetických kmenových buněk (HCT) může změnit průběh onemocnění. Včasná endokrinní diagnóza a terapie mohou zlepšit kvalitu života pacienta. Léčba endokrinních problémů u dospělých s FA by měla být sledována endokrinology, kteří se starají o dospělé, s pozorností k stavu štítné žlázy pacienta, toleranci glukózy, lipidovým abnormalitám, udržování normálního BMI, gonádové funkci a kostní minerální hustotě. Dosud byly výsledky endokrinních studií hlášeny pouze pro malý počet dospělých s FA [4, 7, 8, 10]. S dostupností denního GH a LAGH pro dospělé s GHD (diskutováno výše) je třeba s pacienty pečlivě diskutovat o poměru rizika a přínosu substituční terapie GH.

Lipidové abnormality byly často pozorovány u téměř 40 pacientů s FA, kteří byli sledováni v NIH (nepublikovaná data). Více než polovina dospělých měla jednu nebo více z následujících lipidových abnormalit: celkový cholesterol >200 mg/dl, HDL cholesterol <40 mg/dl, LDL cholesterol >129 mg/dl nebo triglyceridy >150 mg/dl. Inzulínová rezistence, stanovená pomocí homeostatického modelu hodnocení (HOMA), a metabolický syndrom byly u dospělých také běžné.

Abnormality štítné žlázy zůstávají u pacientů s FA starších 18 let prevalentní, přičemž 37 % až 57 % pacientů má hypotyreózu. Tito pacienti se obvykle prezentují buď zvýšenými hladinami TSH, nebo nízkými hladinami volného T4 [4, 7]. V jedné studii byl nízký stimulovaný vrchol GH pozorován u malého počtu (6 ze 16) dospělých s FA [4, 7]. Hypogonadismus s malými varlaty byl přítomen u nejméně poloviny (50 %) mužů s FA a hypogonadismus byl přítomen u jedné třetiny (30 %) žen s FA. Kromě toho mnoho žen s FA zažívá předčasnou menopauzu (viz Kapitola 7).

Jedna studie hlášená sníženou BMD (osteopenie nebo osteoporóza) u 12 ze 13 dospělých s FA [4]. Z osmi žen se sníženou BMD zažilo sedm předčasné ovariální selhání a předčasnou menopauzu [4]. U 15 dospělých pacientek s FA ze stejného centra mělo pět (33 %) osteoporózu a všechny měly hypogonadismus, který se zdá být převládající příčinou nízké BMD u dospělých pacientek s FA [108]. BMD však v této studii nebyla upravena podle výšky a naměřená BMD mohla podcenit volumetrickou BMD u několika jedinců s malým vzrůstem, jejichž kosti byly pravděpodobně menší než kosti ostatních účastníků [109]. Není jasné, zda by BMD u dospělých s FA měla být rutinně upravována podle výšky. Korelace rizika zlomenin s BMD upravenou podle výšky u dospělých s FA je rovněž neznámá. Navíc mnoho dospělých s FA má hypogonadismus, další endokrinní deficity a podstoupilo HCT – to vše může nepříznivě ovlivnit zdraví kostí a vyvolat časný rozvoj osteoporózy.

LÉKY A LÉČBY, KTERÉ OVLIVŇUJÍ ENDOKRINNÍ FUNKCI

Androgenní terapie

Syntetická androgenní terapie, jako je oxymetholon a danazol, se používá ke zlepšení krevního obrazu pacientů s FA již více než 50 let [110]. Androgeny však mohou způsobit vedlejší účinky související s endokrinním systémem, které je třeba sledovat (viz Kapitola 3). Androgeny mohou zlepšit tempo růstu u dětí, ale často urychlují zrání růstových plotének, což zkracuje čas dostupný pro růst v dětství. Děti léčené androgeny mohou vypadat, že dobře rostou, ale jejich potenciální výška v dospělosti může klesnout kvůli rychlému zrání skeletu a předčasnému srůstu chrupavčitých plotének na koncích dlouhých kostí, známému jako epifyzární fúze. Dopad androgenní terapie na výšku a zrání kostí by měl být diskutován s rodinou pacienta. Před zahájením androgenní terapie by měl být proveden rentgen kostního věku. Během androgenní terapie by měl být kostní věk pacienta pravidelně přehodnocován a může být kontrolován každých 6–12 měsíců [111]. Dyslipidémie spojená s androgenní terapií je u pacientů s FA dalším problémem, protože androgeny mohou způsobit zvýšené hladiny lipoproteinů s nízkou hustotou, nízké hladiny lipoproteinů s vysokou hustotou a zvýšené triglyceridy [112] (viz sekce Dyslipidémie).

Danazol, atenuovaný syntetický androgen, je v současnosti nejpoužívanějším androgenem a produkuje méně virilizujících účinků než oxymetholon, který se používal v minulosti [113, 114]. Dlouhodobé užívání androgenů může vést ke zmenšení a/nebo narušenému vývoji varlat u mužů v důsledku potlačení hypotalamohypofyzárně-gonádové osy.

Endokrinní dysfunkce je důležitým klinickým problémem pro pacienty léčené androgeny. Pečlivé vyšetření na vedlejší účinky související s endokrinním systémem je důležité pro léčbu pacientů na androgenní terapii.

Transplantace hematopoetických kmenových buněk

Transplantace je přirozeně spojena se stavem nemoci. Nemoc není optimální dobou pro hodnocení jakýchkoliv koncentrací hormonů, protože nemoc často mění hladiny štítné žlázy, růst, gonádovou funkci, výživu a regulaci glukózy. Léčby a radiace používané během HCT mohou zhoršit základní vnitřní riziko pacienta pro endokrinní poruchy a vést k poruše růstu jako důsledku GHD, primární hypotyreózy, selhání gonád a snížené BMD. Proto by pacienti s FA, kteří podstoupí HCT, měli být pečlivě sledováni na hormonální abnormality [30]. Pokyny pro screening pozdních následků [30] doporučují, aby bylo po HCT u dětí hodnoceno kompletní endokrinní vyšetření včetně měření výšky/hmotnosti, Tannerova stagingu, kostního věku a růstových faktorů. Kromě toho se doporučuje screening na diabetes, dyslipidémii, deficit vitaminu D a osteoporózu (DXA sken před HCT a každé dva roky po HCT). Některé z těchto pokynů byly nastíněny Children's Oncology Group [115]. Mnoho látek používaných při HCT má vedlejší účinky na endokrinní systém. Busulfan může nepříznivě ovlivnit funkci štítné žlázy [116] a někdy růst [117, 118]. Je vysoce toxický pro gonády a může vést k selhání gonád, zejména u žen [119, 120, 121]. Cyklofosfamid má známý účinek závislý na dávce na gonádovou funkci u mužů i žen, zejména při použití v kombinaci s busulfanem [29, 122, 123, 124]. Glukokortikoidy mohou vést ke zvýšené chuti k jídlu, přírůstku hmotnosti, inzulínové rezistenci a hyperglykémii, někdy vytvářející potřebu inzulínové terapie. Dlouhodobé užívání glukokortikoidů může způsobit lineární poruchu růstu a opožděnou pubertu, stejně jako potlačení funkce nadledvin, které může vyžadovat pečlivé vysazování léčby, aby se předešlo adrenální krizi. Glukokortikoidy nepříznivě ovlivňují mineralizaci kostí [5]. Methotrexát zvyšuje riziko úbytku kostní hmoty [125, 126]. Celotělové ozáření (TBI) zvyšuje riziko primární hypotyreózy [127, 128], poruchy růstu [118, 129], hypogonadismu [122, 130] a špatné mineralizace kostí [131, 132].

Shrnutí

Endokrinní problémy jsou u pacientů s FA běžné, kteří jsou často – ačkoliv ne vždy – menší než obecná populace. Pacienti s FA mohou mít sníženou sekreci GH, hypotyreózu a abnormální glukózovou homeostázu s deficitní sekrecí inzulínu pankreatickými beta buňkami a/nebo inzulínovou rezistenci. Puberta, gonádová funkce a plodnost mohou být u těchto pacientů ovlivněny. Starší děti a dospělí s FA mají tendenci mít nízkou BMD. U dětí by měla být použita Z-skóre BMD upravená podle výšky, ale není jasné, zda by BMD měla být upravována podle výšky u dospělých s FA a malým vzrůstem a zda tato měření korelují s rizikem zlomenin kostí. Nicméně vysoký výskyt endokrinní dysfunkce – zejména hypogonadismu, užívání kortikosteroidů a HCT – může predisponovat dospělé s FA k osteoporóze. Mnoho endokrinních komplikací pozorovaných u FA je pro toto onemocnění vnitřních, ale jejich výskyt je zvyšován chemoterapií a HCT.

Původ endokrinních poruch u pacientů s FA zůstává nejasný. Hypotyreóza je obecně doprovázena zvýšenými hladinami TSH, a zdá se tedy, že pramení z problémů se štítnou žlázou, ačkoliv dysregulace hypotalamu a hypofýzy vede u některých pacientů k abnormálnímu centrálnímu uvolňování TSH. Hyperglykémie/hyperinzulinémie je obecně považována za důsledek dysfunkce beta-buněk slinivky břišní, ale u pacientů s FA je běžná také inzulinová rezistence a metabolický syndrom. Naproti tomu nedostatek růstového hormonu (GH) pravděpodobně pramení z problémů s hypotalamem nebo hypofýzou. V současné době není známa jediná sjednocující příčina všech těchto endokrinopatií. Je možné, že endokrinní sekreční buňky jsou poškozeny nadměrným množstvím reaktivních forem kyslíku, přičemž u pacientů s FA jsou mechanismy opravy nedostatečné. Kromě toho mohou k endokrinní dysfunkci přispívat léčebné postupy používané u FA, jako jsou androgeny, glukokortikoidy, chemoterapie nebo radiace při transplantaci krvetvorných buněk (HCT).

The Fanconi Cancer Foundation uznává následující příspěvky autorů k 6. vydání:

*Bradley S. Miller, MD, PhD **

Neelam Giri, MD

Jonathan C. Howell, MD, PhD

Arpana Rayannavar, MD

Julie M. Rios, MD

Robert D. Shamburek, MD

Constantine A. Stratakis, MD, DSc

Redigovala Shelby Sharp, PhD

*Předseda výboru

Fanconi Cancer Foundation rovněž uznává následující příspěvky autorů k předchozím vydáním Klinických pokynů pro péči o pacienty s FA

Arleen D. Auerbach, PhD

Joseph M. Gertner, MD

Anna Petryk, MD

Susan R. Rose, MD

Roopa Kanakatti Shankar, MD, MS

Micheal P. Wajnrajch, MD

Reference

1. Castilla-Cortazar, I., et al., Fanconi Anemia and Laron Syndrome (Fanconiho anémie a Laronův syndrom). Am J Med Sci, 2017. 353(5): s. 425-432.
2. Elder, D.A., et al., Abnormalities in glucose tolerance are common in children with fanconi anemia (Poruchy glukózové tolerance u dětí s Fanconiho anémií běžné)
and associated with impaired insulin secretion (a jsou spojeny s poruchou sekrece inzulinu). Pediatr Blood Cancer, 2008. 51(2): s. 256-60.
3. Eyal, O., et al., Improved growth velocity during thyroid hormone therapy in children with Fanconi (Zlepšení růstu při léčbě hormony štítné žlázy u dětí s Fanconiho)
anemia and borderline thyroid function (anémií a hraniční funkcí štítné žlázy). Pediatr Blood Cancer, 2008. 51(5): s. 652-6.
4. Giri, N., et al., Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia (Endokrinní abnormality u pacientů s Fanconiho anémií). J Clin Endocrinol Metab,
2007. 92(7): s. 2624-31.
5. Petryk, A., et al., Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children (Prospektivní studie změn kostní denzity a obratu u dětí)
after hematopoietic cell transplantation (po transplantaci krvetvorných buněk). J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(3): s. 899-905.
6. Polgreen, L.E., et al., First phase insulin release and glucose tolerance in children with Fanconi (Inzulinová odezva a glukózová tolerance u dětí s Fanconiho)
anemia after hematopoietic cell transplantation (anémií po transplantaci krvetvorných buněk). Pediatr Blood Cancer, 2009. 53(2): s. 191-6.
7. Rose, S.R., et al., Endocrine phenotype of children and adults with Fanconi anemia (Endokrinní fenotyp dětí a dospělých s Fanconiho anémií). Pediatr Blood
Cancer, 2012. 59(4): s. 690-6.
8. Rose, S.R., et al., Bone mineral density is normal in children with Fanconi anemia (Kostní denzita je u dětí s Fanconiho anémií normální). Pediatr Blood
Cancer, 2011. 57(6): s. 1034-8.
9. Sherafat-Kazemzadeh, R., et al., Small pituitary size in children with Fanconi anemia (Malá hypofýza u dětí s Fanconiho anémií). Pediatr
Blood Cancer, 2007. 49(2): s. 166-70.
10. Wajnrajch, M.P., et al., Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the (Hodnocení růstu a hormonálního stavu u odeslaných pacientů)
International Fanconi Anemia Registry (Mezinárodního registru Fanconiho anémie). Pediatrics, 2001. 107(4): s. 744-54.
11. Barbus, C., et al., Development of specific growth charts for children with Fanconi anemia (Vývoj růstových grafů pro děti s Fanconiho anémií). Am J
Med Genet A, 2024. 194(7): s. e63554.
12. Helbling-Leclerc, A., C. Garcin, and F. Rosselli, Beyond DNA repair and chromosome instability- (Za hranice opravy DNA a chromozomální nestability-)
Fanconi anaemia as a cellular senescence-associated syndrome (Fanconiho anémie jako syndrom buněčného stárnutí). Cell Death Differ, 2021. 28(4):
s. 1159-1173.
13. Marino, R., et al., Catch-up growth after hypothyroidism is caused by delayed growth plate (Dohánění růst po hypotyreóze způsoben opožděnou růstovou ploténkou)
senescence (stárnutím). Endocrinology, 2008. 149(4): s. 1820-8.
14. Araujo, S.J. and I. Kuraoka, Nucleotide excision repair genes shaping embryonic development (Geny excizní opravy nukleotidů formující embryonální vývoj).
Open Biol, 2019. 9(10): s. 190166.
15. Gluckman, E., et al., Bone marrow transplantation for Fanconi anemia (Transplantace kostní dřeně u Fanconiho anémie). Blood, 1995. 86(7): s.
2856-62.
16. Johnson-Tesch BA, G.R., Zhang L, MacMillan ML, Nascene DR., Fanconi anemia: correlating (Fanconiho anémie: korelace)

17. Corredor, B., et al., Small pituitary volume and central nervous system anomalies in Fanconi (Malý objem hypofýzy a anomálie CNS u Fanconiho)
Anemia (Anémie). Front Endocrinol (Lausanne), 2024. 15: s. 1385650.
18. Morrell, D., et al., Diabetes mellitus in ataxia-telangiectasia, Fanconi anemia, xeroderma (Diabetes mellitus u ataxie-telangiektázie, Fanconiho anémie, xeroderma)
pigmentosum, common variable immune deficiency, and severe combined immune deficiency (pigmentosum, běžná variabilní a těžká kombinovaná imunodeficience)
families (rodin). Diabetes, 1986. 35(2): s. 143-7.
19. Erduran, E., et al., Positive correlation between insulin resistance and iron overload-induced (Korelace inzulinové rezistence a oxidativního stresu z přetížení železem)
oxidative stress in patients with fanconi anemia (FA)- and non-FA-related bone marrow failure: (u pacientů s FA a selháním kostní dřeně nesouvisejícím s FA:)
The results of a multicenter study (Výsledky multicentrické studie). Pediatr Hematol Oncol, 2016. 33(1): s. 13-20.
20. Lenzen, S., J. Drinkgern, and M. Tiedge, Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic (Nízká exprese genů antioxidačních enzymů ve slinivce)
islets compared with various other mouse tissues (ostrůvcích ve srovnání s různými jinými myšími tkáněmi). Free Radic Biol Med, 1996. 20(3): s. 463-6.
21. Pagano, G. and H. Youssoufian, Fanconi anaemia proteins: major roles in cell protection against (Proteiny Fanconiho anémie: role v ochraně buněk proti)
oxidative damage (oxidačnímu poškození). Bioessays, 2003. 25(6): s. 589-95.
22. Sigfrid, L.A., et al., Antioxidant enzyme activity and mRNA expression in the islets of Langerhans (Aktivita antioxidačních enzymů a mRNA v Langerhansových ostrůvcích)
from the BB/S rat model of type 1 diabetes and an insulin-producing cell line (z modelu potkana BB/S s diabetem 1. typu a linie buněk produkujících inzulin). J Mol Med (Berl),
2004. 82(5): s. 325-35.
23. Rose, S.R., Improved diagnosis of mild hypothyroidism using time-of-day normal ranges for (Zlepšená diagnostika mírné hypotyreózy pomocí denních referenčních mezí pro)
thyrotropin (tyrotropin). J Pediatr, 2010. 157(4): s. 662-7; 667 e1.
24. Sklavos, M.M., et al., Anti-Mullerian hormone deficiency in females with Fanconi anemia (Deficit antimülleriánského hormonu u žen s Fanconiho anémií). J Clin
Endocrinol Metab, 2014. 99(5): s. 1608-14.
25. Sklavos, M.M., et al., Reduced serum levels of anti-Mullerian hormone in females with inherited (Snížené sérové hladiny antimülleriánského hormonu u žen s dědičnými)
bone marrow failure syndromes (syndromy selhání kostní dřeně). J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100(2): s. E197-203.
26. Altintas, B., et al., Genotype-phenotype and outcome associations in patients with Fanconi (Asociace genotypu-fenotypu a výsledků u pacientů s Fanconiho)
anemia: the National Cancer Institute cohort (anémií: kohorta Národního onkologického ústavu). Haematologica, 2023. 108(1): s. 69-82.
27. Thompson, M.B., et al., Lipoprotein particle alterations due to androgen therapy in individuals (Změny lipoproteinových částic při androgenní terapii u jedinců)
with dyskeratosis congenita (s dyskeratosis congenita). EBioMedicine, 2022. 75: s. 103760.
28. Zemel, B.S., et al., Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry (Úprava výšky při hodnocení duální rentgenové absorptiometrie)
measurements of bone mass and density in children (měření kostní hmoty a hustoty u dětí). J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95(3): s. 1265-73.
29. Dvorak, C.C., et al., NCI, NHLBI/PBMTC first international conference on late effects after (První mezinárodní konference NCI, NHLBI/PBMTC o pozdních následcích po)
pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth (pediatrické transplantaci krvetvorných buněk: endokrinní výzvy-dysfunkce štítné žlázy, růst)
impairment, bone health, & reproductive risks (poruchy, zdraví kostí a reprodukční rizika). Biol Blood Marrow Transplant, 2011. 17(12): s. 1725-38.
30. Dietz, A.C., et al., Late Effects Screening Guidelines after Hematopoietic Cell Transplantation for (Pokyny pro screening pozdních následků po transplantaci krvetvorných buněk)
Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: Consensus Statement From the Second Pediatric (Dědičné syndromy selhání kostní dřeně: Konsenzuální prohlášení z 2. pediatrické)
Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects After (mezinárodní konference konsorcia pro transplantaci krve a kostní dřeně o pozdních následcích po)
Pediatric HCT (pediatrické HCT). Biol Blood Marrow Transplant, 2017. 23(9): s. 1422-1428.
31. Pulsipher, M.A., et al., National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute/ (Národní onkologický ústav, Národní ústav srdce, plic a krve/)
Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus (První mezinárodní konsenzus pediatrického konsorcia pro transplantaci krve a kostní dřeně)
Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: the need for (konference o pozdních následcích po pediatrické transplantaci krvetvorných buněk: potřeba)
pediatric-specific long-term follow-up guidelines (dlouhodobých sledovacích pokynů pro pediatrii). Biol Blood Marrow Transplant, 2012. 18(3): s.
334-47.
32. Holick, M.F., et al., Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine (Hodnocení, léčba a prevence nedostatku vitaminu D: Endokrinní)
Society clinical practice guideline (společnost - pokyny pro klinickou praxi). J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96(7): s. 1911-30.
33. Ward, L., et al., Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary (Bisfosfonátová terapie pro děti a dospívající se sekundární)
osteoporosis (osteoporózou). Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): s. CD005324.
34. Baloch, Z., et al., Laboratory medicine practice guidelines (Pokyny pro laboratorní medicínu). Laboratory support for the diagnosis (Laboratorní podpora diagnostiky)
and monitoring of thyroid disease (a monitorování onemocnění štítné žlázy). Thyroid, 2003. 13(1): s. 3-126.
35. Spencer, C.A., et al., National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating (Národní průzkum zdraví a výživy III stimulující štítnou žlázu)
hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference (vztahy hormonů (TSH)-tyroperoxidázových protilátek ukazují, že horní reference TSH)
limits may be skewed by occult thyroid dysfunction (limity mohou být zkresleny skrytou dysfunkcí štítné žlázy). J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(11): s.
4236-40.
36. Wartofsky, L. a R.A. Dickey, Důkazy pro užší referenční rozmezí tyreotropinu jsou
přesvědčivé. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(9): s. 5483-8.
37. Aynsley-Green, A., et al., Endokrinní studie u Fanconiho anémie. Zpráva o 4 případech. Arch Dis
Child, 1978. 53(2): s. 126-31.
38. Dupuis-Girod, S., et al., Deficit růstového hormonu způsobený přerušením stopky hypofýzy u
Fanconiho anémie. J Pediatr, 2001. 138(1): s. 129-33.
39. Nordan, U.Z., et al., Fanconiho anémie s deficitem růstového hormonu. Am J Dis Child, 1979.
133(3): s. 291-3.
40. Pochedly, C., et al., Fanconiho anémie s deficitem růstového hormonu. J Pediatr, 1971. 79(1): s.
93-6.

41. Zachmann, M., R. Illig, a A. Prader, Fanconiho anémie s izolovaným deficitem růstového hormonu. J Pediatr, 1972. 80(1): s. 159-60.
42. Marin, G., et al., Účinky estrogenové přípravy a puberty na odpověď růstového hormonu na standardizovaný zátěžový test na běžeckém pásu a podání argininu-inzulínu u zdravých dívek a chlapců. J Clin Endocrinol Metab, 1994. 79(2): s. 537-41.
43. Martinez, A.S., et al., Účinek estrogenové přípravy na provokační test růstového hormonu (GH): užitečný nástroj pro diagnostiku deficitu GH. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(11): s. 4168-72.
44. Kargi, A.Y. a G.R. Merriam, Testování deficitu růstového hormonu u dospělých: jak se obejít bez hormonu uvolňujícího růstový hormon. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2012. 19(4): s. 300-5.
45. Petryk, A., et al., Oslabená odpověď na stimulační test růstového hormonu je spojena s nepříznivým profilem kardiovaskulárních rizikových faktorů u dětských přeživších onkologických onemocnění. Pediatr Blood Cancer, 2013. 60(3): s. 467-73.
46. Growth Hormone Research, S., Konsenzuální pokyny pro diagnostiku a léčbu deficitu růstového hormonu (GH) v dětství a dospívání: shrnutí prohlášení GH Research Society. GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(11): s. 3990-3.
47. Hoover, A., et al., Longitudinální klinické projevy Fanconiho anémie: Systematizovaný přehled. Blood Rev, 2024. 68: s. 101225.
48. Wilson, T.A., et al., Aktualizace pokynů pro použití růstového hormonu u dětí: Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. J Pediatr, 2003. 143(4): s. 415-21.
49. Forlenza, G.P., et al., Léčba růstovým hormonem u pacientů s Fanconiho anémií po transplantaci krvetvorných buněk. Pediatr Blood Cancer, 2014. 61(6): s. 1142-3.
50. Brauner, R., et al., Příspěvek deficitu růstového hormonu k poruše růstu, která následuje po transplantaci kostní dřeně. J Pediatr, 1997. 130(5): s. 785-92.
51. Cohen, A., et al., Konečná výška pacientů, kteří podstoupili transplantaci kostní dřeně pro hematologická onemocnění v dětství: studie pracovní skupiny pro pozdní následky-EBMT. Blood, 1999. 93(12): s. 4109-15.
52. Papadimitriou, A., et al., Léčba růstovým hormonem u poruchy růstu sekundární k celotělovému ozáření a transplantaci kostní dřeně. Arch Dis Child, 1991. 66(6): s. 689-92.
53. Thomas, B.C., et al., Růst po jednorázovém a frakcionovaném celotělovém ozáření pro transplantaci kostní dřeně. Eur J Pediatr, 1993. 152(11): s. 888-92.
54. Sanders, J.E., et al., Konečná výška v dospělosti u pacientů, kteří podstoupili transplantaci krvetvorných buněk v dětství. Blood, 2005. 105(3): s. 1348-54.
55. Frisk, P., et al., Pubertální vývoj a konečná výška po autologní transplantaci kostní dřeně pro akutní lymfoblastickou leukémii. Bone Marrow Transplant, 2004. 33(2): s. 205-10.
56. Huma, Z., et al., Růst u dětí po transplantaci kostní dřeně pro akutní leukémii. Blood, 1995. 86(2): s. 819-24.
57. Auerbach, A.D. a R.G. Allen, Leukémie a preleukémie u pacientů s Fanconiho anémií. Přehled literatury a zpráva Mezinárodního registru Fanconiho anémie. Cancer Genet Cytogenet, 1991.51(1): s. 1-12.
58. Butturini, A., et al., Hematologické abnormality u Fanconiho anémie: studie Mezinárodního registru Fanconiho anémie. Blood, 1994. 84(5): s. 1650-5.
59. Swift, M., Fanconiho anémie v genetice neoplázií. Nature, 1971. 230(5293): s. 370-3.
60. Bowlby, D.A. a R. Rapaport, Bezpečnost a účinnost terapie růstovým hormonem v dětství. Pediatr Endocrinol Rev, 2004. 2 Suppl 1: s. 68-77.
61. Darendeliler, F., G. Karagiannis, a P. Wilton, Bolest hlavy, idiopatická intrakraniální hypertenze a epifyzeolýza hlavice stehenní kosti během léčby růstovým hormonem: aktualizace bezpečnosti z databáze KIGS. Horm Res, 2007. 68 Suppl 5: s. 41-7.
62. Ergun-Longmire, B., et al., Léčba růstovým hormonem a riziko druhých neoplázií u dětských přeživších onkologických onemocnění. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(9): s. 3494-8.
63. Gibney, J. a G. Johannsson, Bezpečnost substituční terapie růstovým hormonem u dospělých. Expert Opin Drug Saf, 2004. 3(4): s. 305-16.
64. Harris, M., P.L. Hofman, a W.S. Cutfield, Léčba růstovým hormonem u dětí: přehled bezpečnosti a účinnosti. Paediatr Drugs, 2004. 6(2): s. 93-106.
65. Kemp, S.F., et al., Výsledky účinnosti a bezpečnosti dlouhodobé léčby růstovým hormonem u idiopatického malého vzrůstu. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(9): s. 5247-53.

66. Quigley, C.A., et al., Bezpečnost léčby růstovým hormonem u pediatrických pacientů s idiopatickým malým vzrůstem. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(9): s. 5188-96.
67. Sklar, C.A., et al., Riziko recidivy onemocnění a druhých neoplázií u přeživších dětských onkologických onemocnění léčených růstovým hormonem: zpráva ze studie Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(7): s. 3136-41.
68. Boguszewski, M. a C.L. Boguszewski, Aktualizace o použití dlouhodobě působícího růstového hormonu u dětí. Curr Opin Pediatr, 2024. 36(4): s. 437-441.
69. Thornton, P.S., et al., Týdenní podávání Lonapegsomatropinu u dětí s deficitem růstového hormonu dosud neléčených: Studie fáze 3 heiGHt. J Clin Endocrinol Metab, 2021. 106(11): s. 3184-3195.
70. Deal, C.L., et al., Účinnost a bezpečnost týdenního podávání Somatrogonu oproti dennímu podávání Somatropinu u dětí s deficitem růstového hormonu: Studie fáze 3. J Clin Endocrinol Metab, 2022. 107(7): s. e2717-e2728.
71. Miller, B.S., et al., Týdenní podávání Somapacitanu je účinné a dobře tolerované u dětí s deficitem GH: Randomizovaná studie fáze 3 REAL4. J Clin Endocrinol Metab, 2022. 107(12): s. 3378-3388.
72. Kildemoes, R.J., et al., Modelová analýza odpovědi IGF-I, dávkování a monitorování pro jednou týdně podávaný Somapacitan u dětí s deficitem GH. J Endocr Soc, 2023. 7(11): s. bvad115.
73. Bidlingmaier, M. a K. Schilbach, Použití IGF-I k monitorování dlouhodobě působící léčby růstovým hormonem – načasování je umění. J Clin Endocrinol Metab, 2021. 106(5): s. e2367-e2369.
74. Boguszewski, M.C.S., et al., Bezpečnost substituce růstového hormonu u přeživších rakoviny a intrakraniálních a hypofyzárních nádorů: konsenzuální prohlášení. Eur J Endocrinol, 2022. 186(6): s. P35-P52.
75. Miller, B.S., et al., Vývoj v léčbě deficitu růstového hormonu: Klinická užitečnost Somapacitanu. Drug Des Devel Ther, 2024. 18: s. 291-306.
76. Johannsson, G., et al., Jednou týdně podávaný Somapacitan je účinný a dobře tolerovaný u dospělých s deficitem GH: Randomizovaná studie fáze 3. J Clin Endocrinol Metab, 2020. 105(4): s. e1358-76.
77. Chen, S.C., et al., Vývoj minimálního souboru dat pro monitorování rekombinantního lidského Léčba růstovým hormonem u dětí s deficitem růstového hormonu: Iniciativa GloBE-Reg. Horm Res Pediatr, 2024. 97(4): s. 365-373.
78. Beuschlein, F., a kol., Společné klinické doporučené postupy Evropské endokrinologické společnosti a Endokrinologické společnosti pro diagnostiku a léčbu glukokortikoidy indukované adrenální insuficience. J Clin EndocrinolMetab, 2024. 109(7): s. 1657-1683.
79. Kwon, M.K., a kol., Klinické rysy a rizikové faktory adrenální insuficience u pacientů s rakovinou přijatých na lékařské oddělení řízené nemocničními lékaři. J Korean Med Sci, 2022. 37(28): s. e222.
80. Hull, B. a A. Wedrychowicz, Funkce nadledvin u dětí a dospívajících během a po onkologické léčbě. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab, 2022. 28(3): s. 226-232.
81. Kanakatti Shankar, R., a kol., Abnormality hypofýzy u pacientů s Fanconiho anémií. Clin Endocrinol (Oxf), 2016. 84(2): s. 307-309.
82. Stivaros, S.M., a kol., Abnormality centrálního nervového systému u Fanconiho anémie: vzorce a frekvence při zobrazení magnetickou rezonancí. Br J Radiol, 2015. 88(1056): s. 20150088.
83. Lamine, F., a kol., [Deficit růstového hormonu a přerušení hypofyzární stopky u Fanconiho anémie]. Ann Endocrinol (Paris), 2008. 69(1): s. 63-8.
84. Massa, G.G., a kol., Hypergonadotropní hypogonadismus u chlapce s Fanconiho anémií s deficitem růstového hormonu a přerušením hypofyzární stopky. J Pediatr, 2002. 140(2): s. 277.
85. Trivin, C., a kol., Faktory a markery sekrece růstového hormonu a gonadální funkce u Fanconiho anémie. Growth Horm IGF Res, 2007. 17(2): s. 122-9.
86. Yanovski, J.A., a kol., Léčba agonistou uvolňujícího hormonu luteinizačního hormonu u dospívajících s malým vzrůstem. N Engl J Med, 2003. 348(10): s. 908-17.
87. Koo, J., a kol., Gonadální funkce u dětských pacientů s Fanconiho anémií léčených transplantací hematopoetických kmenových buněk. Haematologica, 2023. 108(9): s. 2358-2368.
88. Dillon, B., a kol., Endokrinní profilování u pacientů s Fanconiho anémií, homozygotních pro zakladatelskou mutaci FANCG. Mol Genet Genomic Med, 2020. 8(8): s. e1351.
89. Walsh, J.S., a kol., Substituce testosteronu u mladých mužů přeživších rakovinu: 6měsíční dvojitě zaslepená randomizovaná placebem kontrolovaná studie. PLoS Med, 2019. 16(11): s. e1002960.
90. Hojer, E.G., a kol., Vliv substituční terapie testosteronem na kvalitu života a sexuální funkci u přeživších rakovinu varlat s mírnou insuficiencí Leydigových buněk: Výsledky z randomizované dvojitě zaslepené studie. Clin Genitourin Cancer, 2022. 20(4): s. 334-343.

91. Cattoni, A., a kol., Hormonální substituční terapie u dospívajících a mladých žen s chemo- nebo radioindukovanou předčasnou ovariální insuficiencí: Praktická doporučení. Blood Rev, 2021.45: s. 100730.
92. Liu, J.M., A.D. Auerbach a N.S. Young, Fanconiho anémie nečekaně diagnostikovaná u dospělého člena rodiny bez dysmorfických rysů. Am J Med, 1991. 91(5): s. 555-7.
93. Daum, H. a J. Zlotogora, Varianty genů Fanconiho anémie u pacientů s gonadální dysfunkcí. Reprod Sci, 2022. 29(5): s. 1408-1413.
94. Yang, Y., a kol., Konflikty transkripce a replikace v primordiálních zárodečných buňkách vyžadují dráhu Fanconiho anémie k zajištění stability genomu. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022. 119(34): s. e2203208119.
95. Shimamura, A. a B.P. Alter, Patofyziologie a management dědičných syndromů selhání kostní dřeně. Blood Rev, 2010. 24(3): s. 101-22.
96. Alter, B.P., a kol., Fanconiho anémie a těhotenství. Br J Haematol, 1991. 77(3): s. 410-8.
97. Matar, C.F., a kol., Doporučení pro těhotenství u Fanconiho anémie. Expert Opin Biol Ther, 2021. 21(11): s. 1403-1409.
98. Tsui, V. a W. Crismani, Dráha Fanconiho anémie a fertilita. Trends Genet, 2019. 35(3): s. 199-214.
99. Welt, C.K., Primární ovariální insuficience: přesnější termín pro předčasné ovariální selhání. Clin Endocrinol (Oxf), 2008. 68(4): s. 499-509. 100. Nelson, L.M., Klinická praxe. Primární ovariální insuficience. N Engl J Med, 2009. 360(6): s. 606-14.
101. Steiner, A.Z., a kol., Souvislost mezi biomarkery ovariální rezervy a neplodností u starších žen v reprodukčním věku. JAMA, 2017. 318(14): s. 1367-1376.
102. Broer, S.L., a kol., Anti-Müllerian hormon: testování ovariální rezervy a jeho potenciální klinické důsledky. Hum Reprod Update, 2014. 20(5): s. 688-701.
103. Meacham, L.R., a kol., Standardizace hodnocení rizika léčbou indukované gonadální insuficience a neplodnosti u dětí, dospívajících a mladých dospělých s rakovinou: Systém stratifikace rizika iniciativní sítě pro pediatrickou onkologii. J Adolesc Young Adult Oncol, 2020. 9(6): s. 662-666.
104. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Elektronická adresa, a.a.o., Zachování fertility u pacientů podstupujících gonadotoxickou léčbu nebo gonadektomii: stanovisko výboru. Fertil Steril, 2019. 112(6): s. 1022-1033.
105. Pacheco, F. a K. Oktay, Současná úspěšnost a efektivita autologní transplantace ovariální tkáně: Metaanalýza. Reprod Sci, 2017. 24(8): s. 1111-1120.
106. Krausz, C., a kol., Od analýzy exomu u idiopatické azoospermie k identifikaci podskupiny s vysokým rizikem okultní Fanconiho anémie. Genet Med, 2019. 21(1): s. 189-194.
107. Benoit, J., a kol., Vysoké riziko mužské neplodnosti navzdory kondicionování se sníženou intenzitou pro transplantaci hematopoetických kmenových buněk u dětí a mladých dospělých s pediatrickými poruchami, 2016.22(3): s. S236-S237.
108. Shankar, R.K., a kol., Hustota kostních minerálů u pacientů s dědičnými syndromy selhání kostní dřeně. Pediatr Res, 2017. 82(3): s. 458-464.
109. Pors Nielsen, S., a kol., Diagnostika osteoporózy pomocí planární kostní denzitometrie: lze velikost těla zanedbat? Br J Radiol, 1998. 71(849): s. 934-43.
110. Diamond, L.K. a N.T. Shahidi, Léčba aplastické anémie u dětí. Semin Hematol, 1967. 4(3): s. 278-88.
111. Rose, S.R., a kol., Oxandrolon pro léčbu selhání kostní dřeně u Fanconiho anémie. Pediatr Blood Cancer, 2014. 61(1): s. 11-9.
112. Khincha, P.P., a kol., Odpověď na androgenní terapii u pacientů s dyskeratosis congenita. Br J Haematol, 2014. 165(3): s. 349-57.
113. Paustian, L., a kol., Androgenní terapie u Fanconiho anémie: Retrospektivní analýza 30 let v Německu. Pediatr Hematol Oncol, 2016. 33(1): s. 5-12.
114. Catala, A., a kol., Androgenní terapie u dědičných syndromů selhání kostní dřeně: analýza z Kanadského registru dědičných selhání dřeně. Br J Haematol, 2020. 189(5): s. 976-981.
115. Group, C.s.O. Pokyny pro dlouhodobé sledování přeživších dětských, dospívajících a mladých dospělých s rakovinou. 2019 [citováno 3. prosince 2019]; Dostupné z: http://www.survivorshipguidelines.org.
116. Sanders, J.E., a kol., Funkce štítné žlázy po transplantaci hematopoetických buněk u dětí: 30 let zkušeností. Blood, 2009. 113(2): s. 306-8.
117. Giorgiani, G., a kol., Role busulfanu a celotělového ozáření na růst prepubertálních dětí podstupujících transplantaci kostní dřeně a výsledky léčby rekombinantním lidským růstovým hormonem. Blood, 1995. 86(2): s. 825-31.

118. Wingard, J.R., a kol., Růst u dětí po transplantaci kostní dřeně: busulfan plus cyklofosfamid versus cyklofosfamid plus celotělové ozáření. Blood, 1992. 79(4): s. 1068-73.
119. Sanders, J.E., Růst a vývoj po transplantaci hematopoetických buněk, v Hematopoietic Cell Transplantation, 2. vydání, editoři E.D. Thomas, K.G. Blume a S.J. Forman. 1999, Blackwell Science, Inc,: Malden, MA. s. 764-775.
120. Teinturier, C., a kol., Ovariální funkce po autologní transplantaci kostní dřeně u dětství: vysokodávkovaný busulfan je hlavní příčinou ovariálního selhání. Bone Marrow Transplant, 1998. 22(10): s. 989-94.
121. Bender, J.D., et al., Kondicionování se sníženou intenzitou zmírňuje riziko primární ovariální insuficience, ale nesnižuje riziko neplodnosti u dětských a mladých dospělých přeživších po transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Transplant Cell Ther, 2023. 29(2): s. 130 e1-130e8.
122. Sanders, J.E., Růst a vývoj po transplantaci hematopoetických buněk u dětí. Bone Marrow Transplant, 2008. 41(2): s. 223-7.
123. Sanders, J.E., et al., Zkušenosti s transplantací kostní dřeně u dětí s akutní lymfoblastickou leukémií: analýza faktorů spojených s přežitím, relapsem a nemocí štěpu proti hostiteli. Med Pediatr Oncol, 1985. 13(4): s. 165-72.
124. Sanders, J.E., et al., Pozdní následky u dětských pacientů sledovaných téměř 4 desetiletí po transplantaci pro těžkou aplastickou anémii. Blood, 2011. 118(5): s. 1421-8.
125. Chaiban, J., et al., Modelování drah pro nízkou kostní hmotu u dětí se zhoubnými nádory. J Clin Densitom, 2009. 12(4): s. 441-9.
126. Schwartz, A.M. a J.C. Leonidas, Methotrexátová osteopatie. Skeletal Radiol, 1984. 11(1): s. 13-6.
127. Berger, C., et al., Pozdní toxicita štítné žlázy u 153 dlouhodobě přeživších po alogenní transplantaci kostní dřeně pro akutní lymfoblastickou leukémii. Bone Marrow Transplant, 2005. 35(10): s. 991-5.
128. Sanders, J.E., Endokrinní problémy u dětí po transplantaci kostní dřeně pro hematologické malignity. The Long-term Follow-up Team. Bone Marrow Transplant, 1991. 8 Suppl 1: s. 2-4.
129. Sanders, J.E., et al., Růst a vývoj po transplantaci kostní dřeně pro leukémii. Blood, 1986. 68(5): s. 1129-35.
130. Sanders, J.E., et al., Těhotenství po vysokodávkovaném cyklofosfamidu s vysokodávkovaným busulfanem nebo bez něj, nebo celotělovém ozáření a transplantaci kostní dřeně. Blood, 1996. 87(7): s. 3045-52.
131. Castaneda, S., et al., Snížení kostní hmoty u žen po transplantaci kostní dřeně. Calcif Tissue Int, 1997. 60(4): s. 343-7.
132. Mostoufi-Moab, S., et al., Hustota a struktura kostí u dlouhodobě přeživších po dětské alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk. J Bone Miner Res, 2012. 27)4(: s. 760-9.