

**MUDr. Mikuláš Kosák, Ph.D.,
Prof. MUDr. David Netuka, Ph.D.,
Doc. MUDr. Jana Ježková, Ph.D.,
a kolektiv**

KRANIOFARYNGEOMY

1 KRANIOFARYNGEOM – ÚVOD

Mikuláš Kosák

Kraniofaryngeom je vzácný nádor definovaný Světovou zdravotnickou organizací (WHO) jako benigní, částečně cystický, epitelální nádor selární oblasti, který vychází pravděpodobně z epitelu Rathkeho výchlípků. Z histopatologického hlediska se jedná o nádor benigní, z klinického hlediska je však často spojen s agresivním chováním a růstem do okolních struktur (hypofýza, optická dráha, hypothalamus). Někteří autoři proto mluví o „benigním nádoru v maligní lokalizaci“.

1.1 EPIDEMIOLOGIE

Roční incidence kraniofaryngeomů je odhadována na 0,13–0,30 případů na 100 000 obyvatel. V ČR by kraniofaryngeom měl být ročně nově diagnostikován u 15–30 pacientů. Kraniofaryngeomy představují cca 0,9 % všech nově zjištěných nádorů CNS. U dětí však tvoří cca 4 % všech intrakraniálních nádorů a přibližně polovinu nádorů v selární a supraselární lokalizaci. Výskyt se neliší mezi pohlavím. Kraniofaryngeom se může vyskytovat v kterémkoliv věku, nicméně zvýšený výskyt je vázán na dva věkové intervaly (bimodální věková distribuce). Nejvyšší incidence kraniofaryngeomu je mezi 5. a 14. rokem a mezi 60. a 70. rokem věku. Podíl pacientů s diagnózou zjištěnou po 25. roku věku činí 25 % všech případů. Odhadovaná prevalence v populaci je pět případů na 100 000 obyvatel.

Z hlediska geografického rozložení je vyšší výskyt pozorován v Africe, na Dálném východě a v Japonsku. Dosud nebyly zjištěny žádné rizikové faktory (vyloučen byl i vliv radioterapie či genetických příčin) spojené se zvýšeným výskytem kraniofaryngeomu.

Kraniofaryngeomy jsou po hypofyzárních adenomech druhými nejčastějšími tumory selární oblasti a projevují se především symptomy z útlaku a invaze do okolních struktur – poruchami zraku, rozvojem hypopituitarismu a diabetu insipidu a symptomy intrakraniální hypertenze.

Přes relativně nízkou incidenci a fakt, že jde o nádor benigní povahy, se jedná o onemocnění představující závažný zdravotní problém, jehož léčba je často spojena s řadou komplikací. Nejde jen o náročnost primárního operačního výkonu a možné časné pooperační komplikace, ale i léčbu následnou a dlouhodobé

komplikace. I u nádorů menšího rozsahu je výskyt před- a pooperačních endokrinních dysfunkcí, tedy hypopituitarismu a diabetu insipidu, vyšší než u ostatních selárních tumorů (např. adenomů hypofýzy). Další komplikace mohou být způsobeny nejen samotným tumorem, ale i léčebnými postupy (operací a radioterapií). Jedná se o možné postižení zraku, hypothalamickou poruchu (porucha příjmu potravy – obezita, porucha termoregulace – hypertermie) či poruchu paměti a psychické obtíže. Kraniofaryngeom je spojen se zvýšeným rizikem vzniku metabolických komplikací, především s rozvojem DM 2. typu, a kardiovaskulárního, zejména cerebrovaskulárního, postižení. Uvedené komplikace jsou příčinou zhoršené kvality života a zvýšené morbidity a mortality pacientů s kraniofaryngeomem.

1.2 HISTORIE

Snaha o léčbu kraniofaryngeomu se datuje na počátek 20. století. Terminologie nebyla sjednocena a používalo se široké spektrum označení, nejčastěji adamantinom, dále tumor Rathkeho výchlípky, cholesteatom, epitelium kraniofaryngeálního spojení nebo obecný název supraselární cysta. Termín kraniofaryngeom použil poprvé Harvey Cushing v roce 1932 a sám připouštěl, že jde o „název poněkud těžkopádný, který má vystihnout charakteristiku kaleidoskopického nádoru, který je zároveň solidní a cystický, vychází z epitelálních zbytků, jejichž původ je připisován neúplnému uzávěru hypofýzy či kraniofaryngeálního kanálu“.

Léčba kraniofaryngeomů byla zpočátku pouze chirurgická a komplikovaná četnými limitujícími faktory. Jednalo se o výrazně omezené předoperační zobrazování, operační techniku (operační mikroskop je využíván až od 60. let minulého století), nedostačující anestezii, infekční komplikace a v neposlední řadě nedostačující, resp. chybějící endokrinologické zajištění (nemožnost adekvátní peri- a pooperační léčby hypopituitarismu, zejména hypokortikalismu, chybějící hormony byly nahrazovány „hypofyzárními extrakty“). V první polovině 20. století byla proto operativa kraniofaryngeomu spojena s velmi vysokou perioperační mortalitou.

„Předpokládali bychom, že tyto vrozené epitelální nádory lze snadno odstranit podobně jako dermoidní cysty v jiných lokalizacích, ale tyto nádory lnou pevně k okolním strukturám, takže je nekomplikované odstranění bez dalšího poškození možné pouze výjimečně.“

Harvey Cushing, 1932

V otázce přístupu k operačnímu řešení kraniofaryngeomů došlo od počátku k rozdělení neurochirurgů do dvou názorových táborů. Jedna skupina propagovala snahu o radikální resekci s důrazem na fakt, že jde o jedinou možnost,

jak dosáhnout vyléčení vzhledem k vysokému riziku recidivy po subtotálním výkonu. Druhá skupina, do které patřil i Harvey Cushing, zdůrazňovala limity chirurgické léčby spojené s četnými komplikacemi a radikální výkon považovala u většiny kraniofaryngeomů za příliš rizikový. K rizikům patřilo velké krvácení při odstraňování tkáně kraniofaryngeomu adheující k okolním strukturám, poškození zraku a rozvoj hypothalamického syndromu (hyperpyrexie, oběhové selhání). Dalším bodem debaty byl operační přístup k selární oblasti. Svě zstance měl intra- i extrakraniální, resp. transsfenoidální přístup. Transsfenoidální přístup používaný v Rakousku (v Innsbrucku a ve Vídni) na počátku 20. století byl posléze převzat i v USA mj. H. Cushingem, který však v pozdějších letech transsfenoidální přístup opustil a propagoval přístup transfrontální. Transsfenoidální přístup se rozvinul až v druhé polovině 20. století díky rozvoji operační optiky a zejména s příchodem endoskopie.

Neuspokojivé výsledky chirurgické léčby kraniofaryngeomů vedly již ve 30. letech minulého století k zapojení radioterapie do léčby kraniofaryngeomu. Počáteční výsledky nebyly přesvědčivé a radioterapie kraniofaryngeomů byla až do padesátých let považována za málo účinnou. K počátku šedesátých let se datuje práce z Velké Británie prokazující dobré výsledky parciálních chirurgických výkonů kombinovaných s časnou radioterapií. V roce 1951 Lars Leksell publikoval první práci o použití stereotaktické techniky v léčbě kraniofaryngeomů, která spočívala v aplikaci radioaktivního izotopu fosforu do cystické složky kraniofaryngeomu.

Po roce 1950 dochází ke zlepšení péče o pacienty s kraniofaryngeomem díky rozvoji zobrazovacích metod (ventrikulografie a angiografie) a dostupnosti hormonální substituční léčby (kortikoterapie). Dalším zásadním přínosem byl nástup počítačové tomografie v 70. letech, magnetické rezonance v 80. letech 20. století, dále rozvoj a dostupnost radioterapie včetně stereotaktické radiochirurgie.

ZÁVĚR

I po více než sto letech zůstává léčba pacientů s kraniofaryngeomem výzvou pro všechny zapojené obory, tedy nejen neurochirurgy a endokrinology, ale i radiační onkology, oftalmology, obezitology, bariatrické chirurgy, psychology, psychiatry a další specialisty. Nezřídka má vliv i na okolí pacienta – zejména jeho rodinu, a to nejen při zjištění diagnózy kraniofaryngeomu v dětství, ale i v dospělosti, neboť onemocnění a jeho léčba mají často dopady nejenom zdravotní, ale i sociální. Multidisciplinární tým složený ze specialistů s dostatečnou zkušeností a individuální přístup zohledňující potřeby pacienta jsou v péči o pacienta s kraniofaryngeomem zcela zásadní.

2 PATOLOGIE, GENETIKA A PATOGENEZE KRANIOFARYNGEOMŮ

Jiří Soukup

KLÍČOVÉ BODY

- Kraniofaryngeomy vznikají ze zbytků embryonální struktury Rathkeho výchlípku.
- Kraniofaryngeomy se dělí na papilární a adamantinomatózní.
- Papilární kraniofaryngeomy se vyznačují mutací *BRAF^{V600E}*, zatímco adamantinomatózní kraniofaryngeomy mutací genu *CTNNB1*.
- Adamantinomatózní kraniofaryngeomy jsou typické přítomností „vlhkého“ keratinu a částími kalcifikacemi.
- Ve vybraných případech může být pro odlišení obou nádorů a cysty Rathkeho výchlípku nezbytné dodatečné imunohistochemické či genetické vyšetření.

2.1 VÝZNAM HISTOLOGICKÉ DIAGNOSTIKY, HISTOGENEZE A GRADING KRANIOFARYNGEOMŮ

Histopatologická diagnostika představuje konečný diagnostický nástroj sloužící ke klasifikaci patologických procesů v hypofyzární oblasti a umožňuje spolehlivé odlišení papilárního (PKF) a adamantinomatózního (AKF) kraniofaryngeomu. Toto odlišení je v případě dostatečného množství nádorové tkáně relativně jednoduché a nevyžaduje dodatečná imunohistochemická vyšetření či genetické analýzy. V případě malých vzorků limitně reprezentativního charakteru však může být provedení dodatečných vyšetření nezbytné. Odlišení PKF a AKF má navíc v současnosti terapeutický význam.

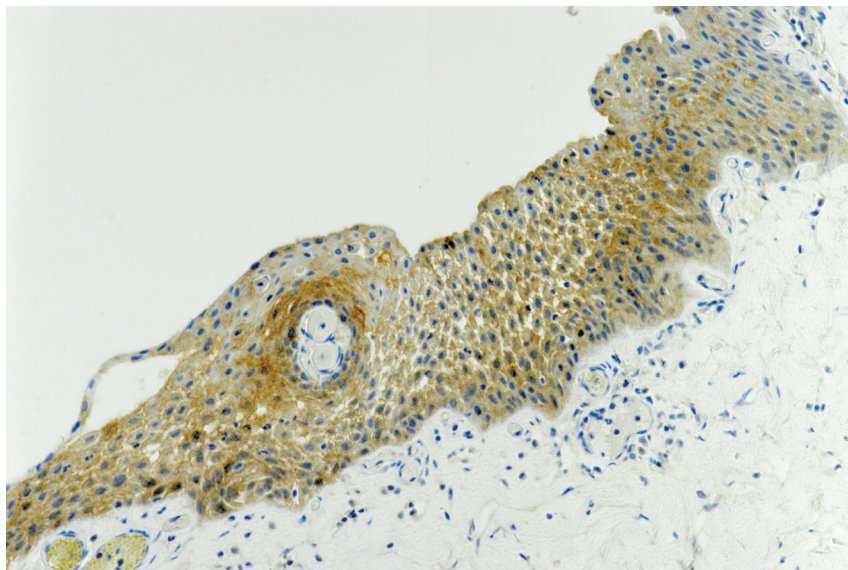
Kraniofaryngeomy vznikají ze zbytků embryonální struktury známé jako ductus craniopharyngeus neboli Rathkeho výchlípka. Rathkeho výchlípka je kraniálně lokalizovaná invaginace orálního ektodermu, ze které se během embryonálního vývoje diferencují buňky adenohipofýzy. Předpokládá se, že prekurzorem obou typů kraniofaryngeomů je SOX2-pozitivní kmenová buňka, v níž dojde k onkogenní mutaci (buďto v *CTNNB1* anebo v *BRAF*).

2.3 GENETIKA KRANIOFARYNGEOMŮ

Adamantinomatózní kraniofaryngiom i papilární kraniofaryngiom se vyznačují pouze minimálním množstvím dalších genetických změn nad rámec charakteristické řídicí („driver“) mutace (tj. *BRAF*^{V600E} u PKF a *CTNNB1* u AKF). Tímto však vzájemná podobnost obou lézí končí. Řídicí mutace jsou v tumorech zcela odlišné a odlišuje se též expresní a methylační profil nádorů. Zatímco v případě AKF vedlo poznání genetického profilu k lepšímu pochopení nádorové patologie, u PKF může mít genetický profil přímý dopad na další léčbu pacientů.

Genetický profil papilárních kraniofaryngiomů

Papilární kraniofaryngiomy se vyznačují aktivační mutací v genu *BRAF*. *BRAF* kóduje monomerní GTPázu, jež je součástí intracelulární MAPK (mitogen activated protein kinase) signalizační dráhy, zodpovědné mimo jiné za zprostředkování růstových signálů z buněčného okolí. Mutace vede k substituci valinu (V) v kodonu 600 genu *BRAF* za jinou aminokyselinu, nejčastěji za kyselinu glutamovou (E). Tato mutace, označovaná jako *BRAF*^{V600E}, vede ke konstitutivní aktivaci proteinu BRAF, aktivaci MAPK signalizační dráhy a podílí se na vzniku a růstu tumoru. Bioptické vzorky s velmi malým množstvím diagnostických struktur PKF mohou



Obr. 2.4 Imunohistochemická detekce *BRAF* V600E v PKF simulujícím cystu Rathkeho výchlípku (klon VE1, 200× zvětšení). Přítomnost mutovaného proteinu BRAF lze v imunohistochemických řezech při použití peroxidázového vizualizačního systému identifikovat jako hnědé zbarvení. V tomto případě je pozitivní epitel odpovídající tumoru, zatímco stroma a leukocyty jsou negativní. Imunohistochemická detekce může být obtížně interpretovatelná z důvodů falešné positivity i negativity, a pro terapeutické účely je tedy nezbytná genetická verifikace mutace

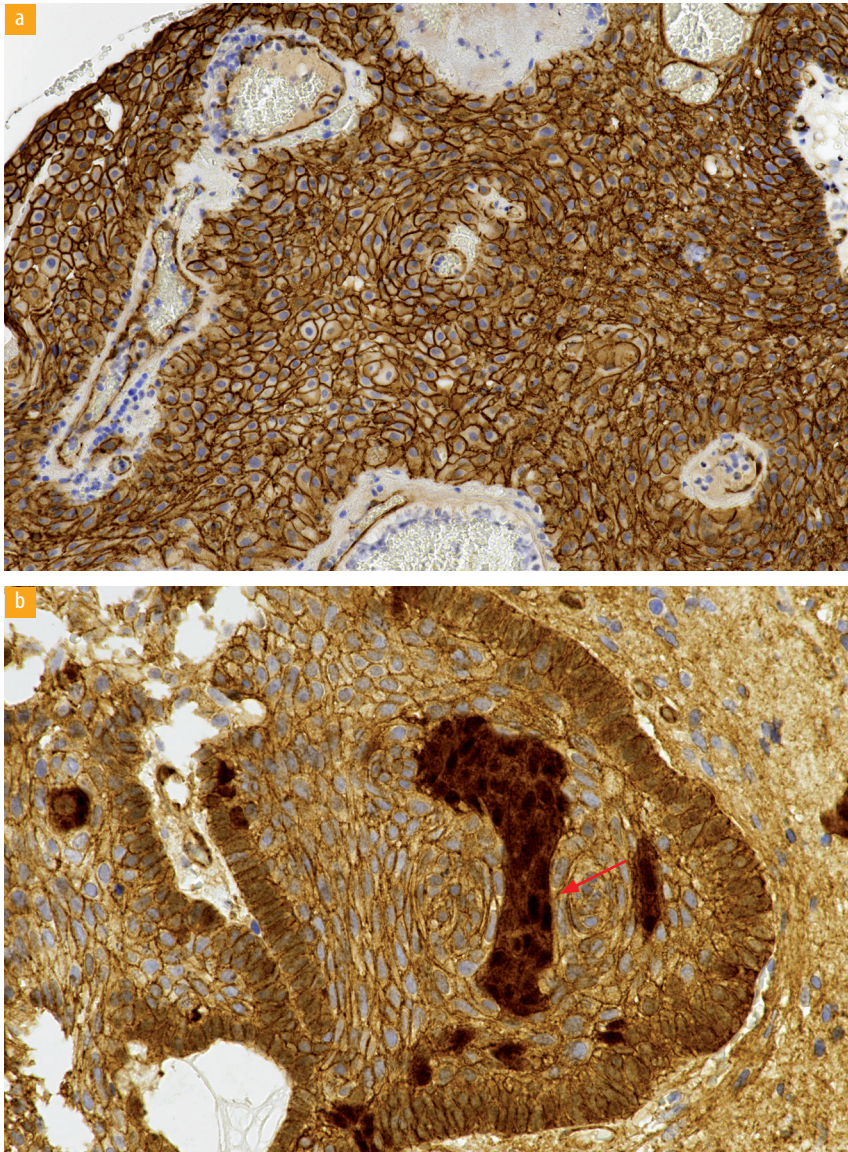
být na morfologické úrovni k nerozeznání podobné od cysty Rathkeho výchlípku (obr. 2.4). V takovém případě umožňuje identifikace mutace ve vzorku potvrzení diagnózy PKA, neboť se tato genetická změna v benigních cystách nikdy nevyskytuje. V diagnostické praxi lze pro tyto účely využít imunohistochemické vyšetření specifickou protilátkou (obvykle klon VE1), jež ve tkáňových řezech identifikuje pouze mutovanou formu proteinu kódovaného genem *BRAF*^{V600E}. Použití této mutačně specifické protilátky však bývá velmi často technicky náročné na správnou kalibraci testu a dalším nebezpečím je pak zkřížená falešná pozitivita VE1 s pituitárními neuroendokrinními tumory produkujícími ACTH či GH. Z těchto důvodů lze sice VE1 použít pro screeningové účely přítomnosti mutace, avšak s vysokou mírou diagnostické obezřetnosti a pouze ve vybraných případech. Při sebemenších pochybnostech nad výsledkem imunohistochemického vyšetření je vhodné doplnit genetickou verifikaci mutace.

Přítomnost aktivační mutace *BRAF* v kodonu 600, včetně *BRAF*^{V600E}, však poskytuje též účinný molekulární cíl pro cílenou léčbu inhibitory BRAF či dalších proteinových kináz MAPK dráhy. V případě zvažované terapie kinázovými inhibitory (včetně BRAF) je před terapeutickou intervencí nezbytná genetická verifikace přítomnosti mutace některou z PCR metodik, neboť identifikace imunohistochemickou metodou je z výše uvedených důvodů pro prediktivní diagnostiku nedostačující. Nezbytné je dále poznamenat, že samotná mutace *BRAF*^{V600E} se vyskytuje též v jiných nádorech, včetně některých gliomů a části melanomů. Z těchto důvodů je vždy nezbytné interpretovat výsledek genetického vyšetření v kontextu histopatologického nálezu.

Genetický profil adamantinomatózních kraniofaryngeomů

Adamantinomatózní kraniofaryngeomy se vyznačují onkogenní aktivací signalizační dráhy WNT/ β -catenin, jež je v naprosté většině případů zapříčiněna mutací ve 3. exonu genu *CTNNB1*. Protein β -catenin (kódovaný genem *CTNNB1*) je membránová součást adhezivního komplexu, jenž prostřednictvím cadherinů propojuje okolní buňky s intracelulárním cytoskeletem a podílí se tak na soudržnosti epitelálních, ale i jiných tkání. Při neaktivní signalizaci WNT proteiny dochází po uvolnění β -cateninů z buněčné membrány k fosforylaci komplexem tvořeným mimo jiné proteiny APC, axinem a GSK-3 β . Fosforylace β -cateninů vede k následné degradaci proteinu. Při aktivní WNT signalizaci naopak dochází k inhibici komplexu fosforylujících proteinů a nedegradovaný β -catenin se přesune do buněčného jádra, kde spolu s transkripčními faktory TCF a LEF1 stimuluje buněčnou proliferaci a diferenciaci buněk. Mutace v *CTNNB1* postihuje N-konec proteinu, kde za normální situace dochází k fosforylaci proteinu. Následkem toho se β -catenin stává rezistentním k degradaci, hromadí se v buňce a aktivuje signalizační dráhu WNT, jež je zodpovědná za vznik AKF.

Detekci mutace *CTNNB1* lze pro diagnostické účely provést sekvenačními metodami molekulární genetiky. Poměrně spolehlivým zástupným vyšetřením je však imunohistochemická detekce β -cateninů v nádorových buňkách. Za normální situace je β -catenin lokalizován na buněčné membráně (obr. 2.5a),



Obr. 2.5 Imunohistochemická detekce β -cateninů (hnědě); a) β -catenin je běžně pozitivní v membránách buněk různých normálních i nádorových tkání. V tomto případě je patrná difúzní membránová pozitivita buněk PKF, bez cytoplasmatické či jaderné lokalizace svědčící pro aktivaci WNT/ β -catenin signální dráhy (200 \times zvětšení), b) v AKF je β -catenin ve většině buněk pozitivní též v membránové lokalizaci, s výjimkou shluků buněk (šipka), kde dochází k aktivaci WNT/ β -catenin signální dráhy. Tyto buňky pak slouží jako zdroj parakrinní aktivity pro okolní nádorové buňky (400 \times zvětšení)

3 CHIRURGICKÁ ANATOMIE

Martin Májovský, David Netuka

KLÍČOVÉ BODY

- Znalost anatomie centrální baze lební je zásadní pro úspěšnou operaci.
- Podle směru růstu a velikosti kraniofaryngeomu volíme chirurgický přístup.
- Zdaleka nejpoužívanější je endoskopický transsfenoidální přístup.

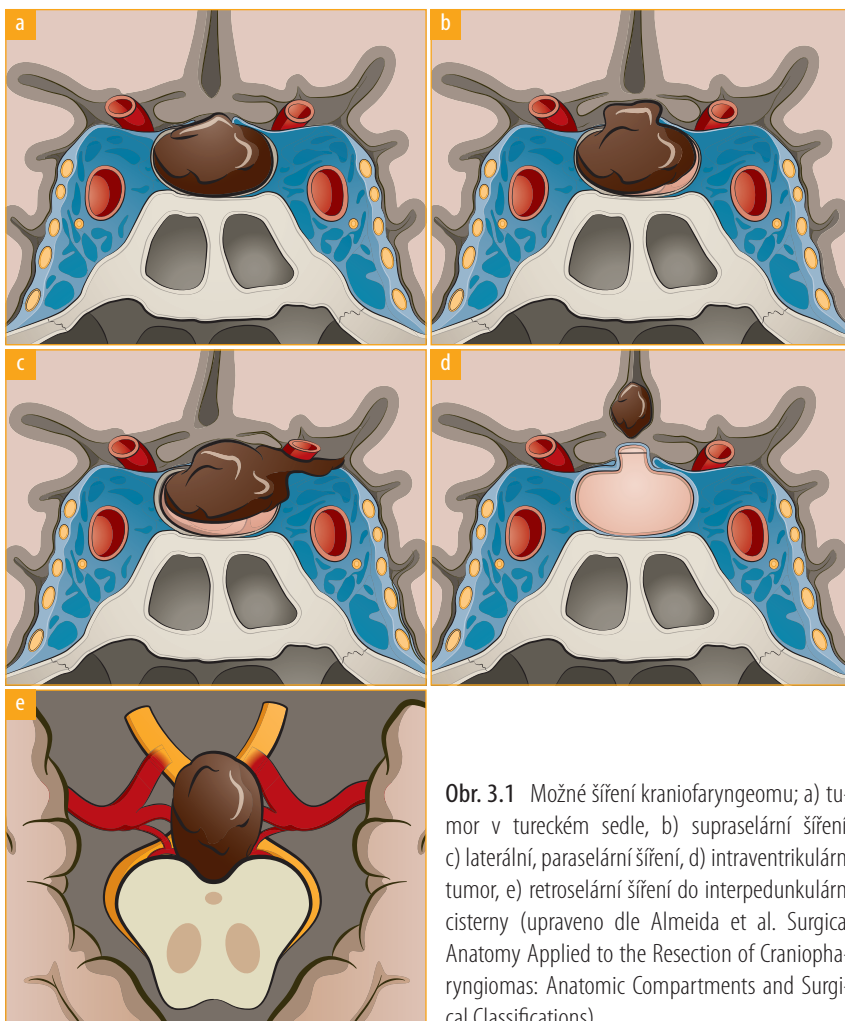
3.1 ANATOMIE

Turecké sedlo, odkud kraniofaryngeomy vyrůstají, je součástí sfenoidální kosti v centrální části baze lební. V bezprostřední blízkosti se nacházejí kritické struktury, jež činí operativu kraniofaryngeomů mimořádně náročnou na znalost anatomie (obr. 3.1). Tyto struktury jsou:

- zrakové nervy a chiasma opticum
- arteriae carotis internae
- sinus cavernosus
- okohybné nervy
- hypofýza a její stopka
- hypothalamus
- III. mozková komora
- arteriae cerebri mediae a arteria communicans anterior
- arteria basilaris
- corpora mamillaria

V případě gigantických kraniofaryngeomů (zejména cystických) mohou být dotčeny i tyto struktury:

- mozkový kmen
- thalamus
- postranní mozkové komory
- frontální lalok
- hluboké větve arteria cerebri media (tzv. perforátory)



Obr. 3.1 Možné šíření kraniofaryngeomu; a) tumor v tureckém sedle, b) supraselární šíření, c) laterální, paraselární šíření, d) intraventrikulární tumor, e) retroselární šíření do interpedunkulární cisterny (upraveno dle Almeida et al. *Surgical Anatomy Applied to the Resection of Craniopharyngiomas: Anatomic Compartments and Surgical Classifications*)

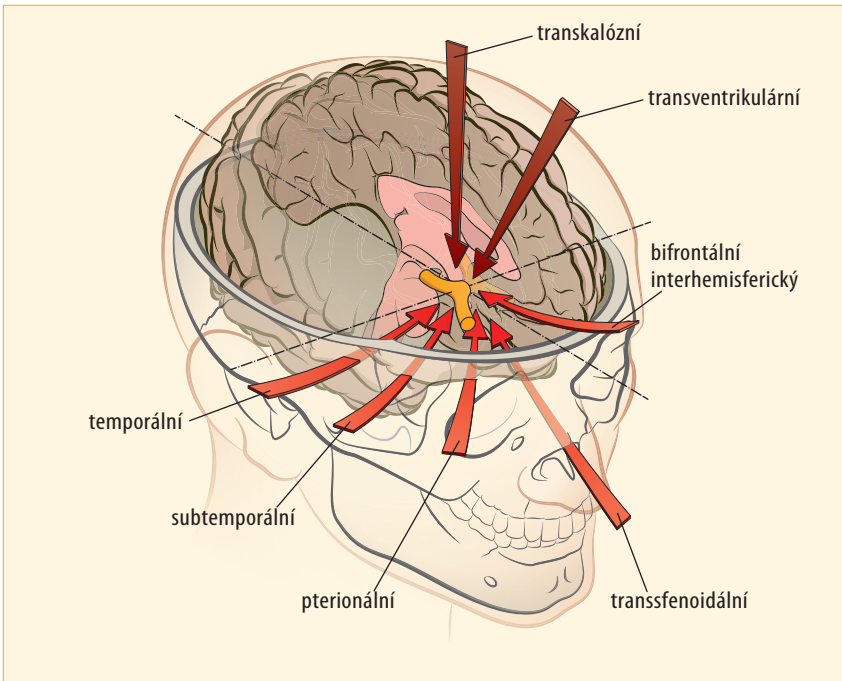
3.2 CHIRURGICKÉ PŘÍSTUPY

Komplexitu operativity kraniofaryngomů dokládá fakt, že existuje celá řada chirurgických přístupů, jež volíme především podle lokalizace nádoru (obr. 3.2). Základní dělení je na přístupy transsfenoidální a transkraniální. V následujícím textu se věnujeme nejčastějším z nich.

3.2.1 Endoskopický transsfenoidální přístup

Transsfenoidální přístup využívá přirozeného koridoru, dutinu nosní, k tureckému sedlu bez nutnosti klasické kraniotomie. Naprosto dominuje při operacích pro adenom hypofýzy a většinou jej volíme i při operacích pro kraniofaryngeom.

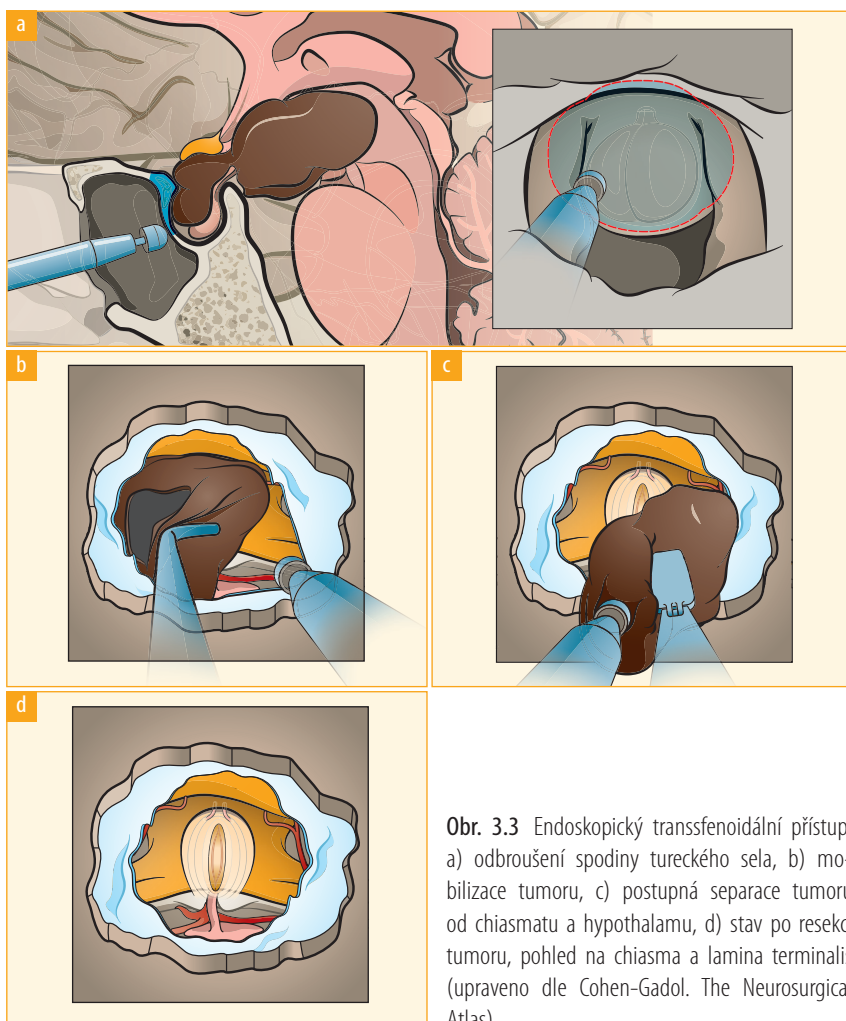
Nejedná se o přístup nový, používal jej již Harvey Cushing, ale příchod endoskopu významně zlepšil možnosti vizualizace cílových struktur díky panoramatickému pohledu. V první fázi se lateralizuje střední nosní skořepa, luxuje se kostěné septum v dorzální části a otevírá se sfenoidální dutina. Pro snazší manipulaci s více nástroji se využívá i pravý nosní průchod a oba koridory se spojí snesením malé části dorzálního septa v místě napojení na sfenoidální kost. Na rozdíl od přístupu k většině adenomů hypofýzy, kdy stačí snést pouze spodinu sedla, je třeba v případě kraniofaryngeomů použít tzv. rozšířené přístupy. Často se odbrušuje tuberculum sellae, někdy se vizualizují i vnitřní krkavice či optické nervy. Nejprve je identifikována hypofýza, poté chiasma, stopka hypofýzy a samotný tumor. Otevření likvorových prostor (subarachnoideální prostor) je nevyhnutelné. S výhodou se v resekční fázi využívá i optiky s úhlem 30° či 45°.



Obr. 3.2 Možné chirurgické přístupy v operativě kraniofaryngeomů (upraveno dle Cohen-Gadol. The Neurosurgical Atlas)

Přesný rozsah přístupu je individualizován podle růstu nádoru, věku a komorbidit pacienta i očekávané radikality výkonu.

Na závěr operace je kritické správné uzavření intrakraniálního prostoru s cílem zabránit pooperačnímu úniku mozkomíšního moku (tzv. likvoree). Pro plastiku sedla využíváme nejlépe živený nazoseptální lalok v kombinaci s autologním tukovým štěpem a umělým materiálem (tzv. technika multilayer) (obr. 3.3). Tukový štěp zpravidla odebíráme z malého řezu z oblasti břicha pacienta (obr. 3.4). Někdy se zavádí na konci operace lumbální drenáž s cílem snížit riziko pooperační likvoree.



Obr. 3.3 Endoskopický transsfenoidální přístup; a) odbroušení spodiny tureckého sela, b) mobilizace tumoru, c) postupná separace tumoru od chiasmatu a hypothalamu, d) stav po resekci tumoru, pohled na chiasma a lamina terminalis (upraveno dle Cohen-Gadol. The Neurosurgical Atlas)

4 ZOBRAZENÍ MAGNETICKOU REZONANCÍ U KRANIOFARYNGEOMŮ

Manuela Vaněčková

KLÍČOVÉ BODY

Adamantinomatózní kraniofaryngeom (AKF):

- supraselární cystický tumor s kalcifikacemi, s enhancementem stěn cyst a typickým vysokým signálem v T1 váženém obraze obsahu cyst
- pravidlo 90% výskytu – 90 % cysty; 90 % kalcifikace; 90 % přítomnost enhancementu (stěny a solidní části)
- často obstrukční hydrocefalus

Papilární kraniofaryngeom (PKF):

- solidní supraselárně lokalizovaný tumor u dospělých

Podle klasifikace WHO z roku 2021 jsou již adamantinomatózní a papilární forma kraniofaryngeomu dvě samostatné jednotky, používáme proto nyní termíny *adamantinomatózní kraniofaryngeom (AKF)* a *papilární kraniofaryngeom (PKF)*. I z hlediska zobrazení mají částečně odlišné znaky.

Pro zobrazení patologií v selární oblasti primárně volíme vyšetření pomocí magnetické rezonance, vyšetřovací protokol by měl vždy obsahovat T1 vážený obraz s malým zorným polem (FOV – field of view) v koronální rovině, dále i v sagitální rovině pro posouzení zadního laloku hypofýzy. V T2 váženém obraze je základní rovina koronální s vysokým rozlišením a s tenkými řezy. Dále by měla být aplikována kontrastní látka a provedeno postkontrastní vyšetření v koronální a sagitální rovině s malým FOV. Ke zvážení je dynamické postkontrastní vyšetření (primárně se tato sekvence volí na zobrazení mikroadenomu). Pro zobrazení celého mozkového parenchymu se doplňuje T2 vážený obraz v transverzální rovině a difuzně vážené zobrazení. Tento protokol může být rozšířen o další sekvence.

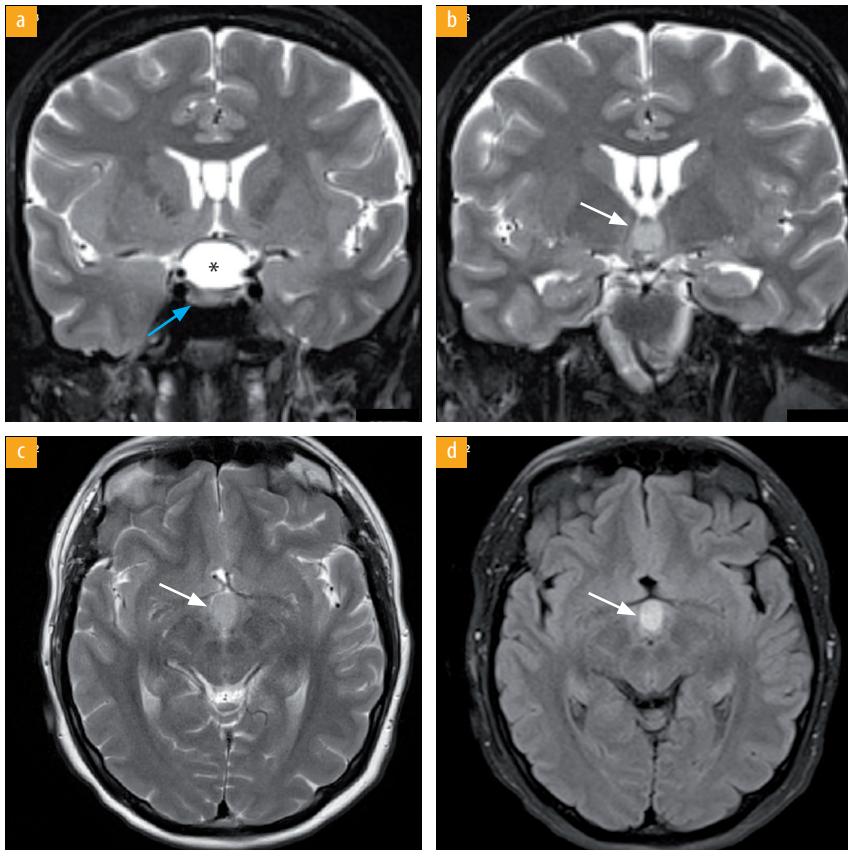
4.1 ADAMANTINOMATÓZNÍ KRANIOFARYNGEOM

Adamantinomatózní kraniofaryngiom (AKF) je podle klasifikace WHO tumor grade 1, který je obvyklý v dětském věku a je pro něj typická přítomnost cyst a kalcifikací. Je lokalizován především supraselárně (v 75 %), lokalizace supra- i intraselárně je v 21 % a jen zřídka se vyskytuje pouze intraselárně (4 %). Velmi vzácně se může vyskytovat i ektopicky, a to v oblasti chiasma opticum a III. komory, dále i v oblasti nazofaryngu, paranasálních dutin, pineální žlázy, v klivu či mostomozečkovém koutu. Pro plánování léčby se odlišuje prechiasmatická a retrochiasmatická konfigurace. Prechiasmatická se často propaguje do přední jámy lební. Retrochiasmatická často roste do retrokliválního prostoru a cerebellopontinních cisteren.

Tumor má lobulární konturu a obsahuje vícečetné cysty. Cysty bývají rozsáhlé, často se propagují výrazně supraselárně, deformují III. komoru, chiasma, mohou utlačovat diencefalón a vést k obstrukčnímu hydrocefalu.

MR: V T1 váženém obraze je izosignální či hypersignální, právě hypersignální cysty (vysoký signál je dán přítomností proteinu – bývají připodobňovány k machine oil cyst) jsou typické pro AKF. Cysty mohou obsahovat i cholesterol či rozpadové produkty hemoglobinu – opět hypersignál v T1 váženém obraze. V T2 váženém obraze má variabilní signál, cysty jsou hypersignální, solidní část je izo- až hypersignální. Velmi často jsou přítomny kalcifikace (v 90 %), v T2 váženém obraze je můžeme zachytit jako hyposignální ložiska. Kalcifikace nemusí být dobře detekovatelné v konvenčním zobrazení, lépe jsou patrné v susceptibilitně váženém zobrazení. V sekvenci FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) jsou cysty typicky hypersignální. Po podání kontrastní látky bývá přítomen enhancement solidní části a stěny cyst. Na MRA může dojít k posunutí segmentu A1 arterie cerebri anterior (obr. 4.1–4.7).

V CT je typický obraz smíšené denzity, kdy část cystická je hypodenzní a solidní izodenzní. Cysty jsou přítomny v 90 %, kalcifikace jsou přítomny v 90 %. V 90 % je přítomen enhancement solidní části a stěny cyst – tzv. 90% pravidlo.



Obr. 4.1 a–d Pětátřicetiletá žena s hypothalamickou obezitou, panhypopituitární, diabetes insipidus, anamnesticky udávala poruchy paměti. Supraselárně je patrný dominantně cystický adamantinomatózní kraniofaryngiom, tumor deformuje III. komoru, komprimuje hypothalamus, deviuje chiasma. Koronální řez v T2 váženém obraze s potlačením tuku, hypersignální cysta (hvězdička) (a). Cysta obsahující dominantně zvýšené množství bílkovin (bílá šipka) (b–e), což způsobuje zvýšený signál v sekvenci FLAIR (d) a v T1 váženém obraze (e) v transverzální rovině řezu, cysta deformuje III. komoru, komprimuje hypothalamus. Mírně zvýšený signál cysty v T2 váženém obraze v koronální (b) a transverzální rovině (c). Po podání kontrastní látky v sagitální a koronální rovině je patrný enhancement okraje cystického ložiska, maximum enhancementu je dorzálně (červená šipka), bílá šipka ukazuje stacionární obraz cysty se zvýšeným obsahem proteinů, modrá šipka ukazuje normální obraz adenohipofýzy (f–h)

5 KRANIOFARYNGEOM – ENDOKRINOLOGICKÁ PÉČE V DĚTSTVÍ

Lukáš Plachý

KLÍČOVÉ BODY

- Kraniofaryngeom je jedním z nejčastějších mozkových nádorů v dětském věku.
- Přes svůj histologicky benigní charakter způsobuje kraniofaryngeom útlakem středočárových mozkových struktur nebo jejich poškozením v rámci léčby často až devastující následky.
- Kraniofaryngeom se může projevit různými hormonálními deficity. Zpomalení růstové rychlosti způsobené deficitem růstového hormonu může být jedním z prvních příznaků.
- Časně po operaci je velké riziko vzniku poruchy vodní a elektrolytové rovnováhy.
- Správná léčba hormonálních poruch je zásadní. Dětský endokrinolog je důležitou součástí multidisciplinárního týmu při léčbě kraniofaryngeomu.

Kraniofaryngeom je nitrolební nádor pocházející ze zbytků ektodermu Rathkeho výchlípků. Jedná se o typicky středočárový tumor, který může vzniknout na jakémkoli místě hypothalamohypofyzární osy od tureckého sedla po třetí komoru mozkovou. Až v polovině případů je kraniofaryngeom diagnostikován v průběhu dětství nebo adolescence. Přestože může vzniknout v jakémkoli věku (velmi vzácně se může vyskytovat i u novorozence), nejčastěji jej v pediatrii můžeme diagnostikovat mezi 5 a 15 lety života. Z histologického hlediska jasně dominuje adamantinomatózní kraniofaryngeom; papilární kraniofaryngeom, který můžeme vidět v dospělém věku, se u dětí vyskytují velmi vzácně. Přestože se kraniofaryngeom považuje za histologicky benigní nádor, právě jeho lokalizace z něj činí velmi závažnou diagnózu. Útlak středočárových struktur (zejména hypofýzy, hypothalamu a optického nervu) tumorem nebo jejich poškozením v rámci jeho léčby (neurochirurgický zákrok, ev. radioterapie) často způsobí až devastující následky pro vyvíjející se dětský organismus. Děti a dospívající s kraniofaryngeomem vyžadují multidisciplinární péči, ve které má dětský endokrinolog své nezastupitelné místo jak v **diagnostice samotného kraniofaryngeomu**, tak v **managementu endokrinních poruch**, které kraniofaryngeom, resp. jeho léčba způsobily.

5.1 DIAGNOSTIKA KRANIOFARYNGEOMU

Časná diagnóza kraniofaryngeomu je naprosto zásadní pro následnou prognózu pacienta. Až u tří čtvrtin dětí v klinickém obraze dominují bolesti hlavy a další příznaky nitrolební hypertenze. Mezi další vyskytující se příznaky kraniofaryngeomu patří poruchy zraku, zrakové a čichové halucinace, křečové stavy nebo jiné neurologické deficity. Z pohledu dětského endokrinologa je zásadní, že většina dětí má v době diagnózy kraniofaryngeomu alespoň jeden hormonální deficit. Dětský endokrinolog tedy může být jedním ze specialistů, za kterým může být pacient s doposud nerozpoznaným kraniofaryngeomem odeslán.

Z hormonálních deficitů nejčastěji vidáme zpomalení růstové rychlosti způsobené **deficitem růstového hormonu** (GH). Deficit GH se při diagnóze kraniofaryngeomu nachází u 75 % jedinců. Bezodkladné odeslání dítěte s patologicky zpomaleným růstem (propadem v percentilovém grafu tělesné výšky získané v rámci pravidelných preventivních prohlídek u praktického lékaře pro děti a dorost) k endokrinologickému vyšetření může být pro včasnou diagnostiku kraniofaryngeomu zásadní (obr. 5.1). Podle mezinárodních doporučení musí každé dítě s prokázaným deficitem GH podstoupit magnetickou rezonanci mozku. Pokud je porucha růstu spojena s příznaky nitrolební hypertenze nebo poruchou zraku, provedení magnetické rezonance se stává akutním vyšetřením, které předchází definitivnímu potvrzení diagnózy deficitu GH.

Podobně jako deficit GH se u dětí a dospívajících před diagnózou kraniofaryngeomu mohou objevit i deficity ostatních hormonů hypofýzy. **Centrální hypotyreóza** je při diagnóze kraniofaryngeomu přítomna přibližně u 25 % jedinců, podobný výskyt má **centrální adrenální insuficience** a **centrální diabetes insipidus**. Opožděný průběh puberty (nepřítomnost vývoje prsní žlázy u dívky starší 13 let, objem varlat < 4 ml u chlapce staršího 14 let, respektive neadekvátně pomalý vývoj puberty) způsobený **hypogonadotropním hypogonadismem** bývá popisován až u 40 % pacientů pubertálního věku. Poškození centra sytosti nádorem (přítomno u 33 % dětí) způsobuje významný nárůst hmotnosti, tzv. **hypothalamickou obezitu**. Výrazně vzácnější (4 %) je **diencefalický syndrom** charakteristický progresivním hubnutím vedoucím až ke kachexii. Magnetická rezonance mozku, která je indikována u všech výše uvedených jednotek, následně vede k diagnostice kraniofaryngeomu.

5.2 MANAGEMENT ENDOKRINNÍCH PORUCH

Frekvence endokrinních poruch po operaci kraniofaryngeomu shrnuje tabulka 5.1.

■ **Tabulka 5.1** Frekvence endokrinních poruch po operační léčbě kraniofaryngeomu

Endokrinní porucha	Frekvence (%)
diabetes insipidus centralis	80–100
syndrom neadekvátní sekrece ADH	8–21
CSWS	4
centrální adrenální insuficience	55–88
centrální hypotyreóza	39–95
deficit růstového hormonu	88–100
hypogonadotropní hypogonadismus	80–95

ADH – antidiuretický hormon, CSWS – cerebral salt wasting syndrome

5.2.1 Poruchy vodní a elektrolytové rovnováhy

Mezi poruchy vodní a elektrolytové rovnováhy po neurochirurgickém odstranění kraniofaryngeomu řadíme **centrální diabetes insipidus (DI)**, **SIADH** (syndrom neadekvátní sekrece ADH) a **CSWS** (cerebral salt wasting syndrome). V některých případech můžeme pozorovat tzv. **třífázovou poruchu vodní rovnováhy**. V první fázi se bezprostředně po operačním zákroku objevuje DI způsobený časnou hypothalamickou dysfunkcí, na které se výrazně podílí i rozvoj pooperačního edému. V druhé fázi následuje syndrom neadekvátní sekrece ADH (SIADH), ve které se nadměrné množství ADH uvolňuje z degenerující hypofýzy. Po vyčerpání zásob ADH vzniká definitivní DI.

Centrální diabetes insipidus

Centrální DI je charakterizován vylučováním nadměrného množství hypoosmolární moči způsobeným nedostatečnou tvorbou antidiuretického hormonu (ADH). Rozvoj polyurie bývá velmi rychlý, ve většině případů začíná v prvních 24 h po operaci. Z toho důvodu je pooperačně nutné pečlivě sledovat bilance tekutin (k přesné monitoraci diurézy bývá nutné zavedení permanentního močového katetru) a vnitřní prostředí (podle doporučení každých 6–12 h). Diagnostická kritéria DI v období po neurochirurgickém výkonu shrnuje tabulka 5.2. Při rozvoji DI zahajujeme substitucí **desmopresinem**. Úvodní dávka desmopresinu závisí na věku a hmotnosti pacienta, většinou podáváme 30–60 µg sublinguálně. Očekávané trvání působení léku je 6–18 h. V časném pooperačním období je doporučeno podat následnou dávku desmopresinu až při opětovném rozvoji polyurie spojeném s hypoosmolární močí. Tento opatrný přístup volíme z důvodu, že pooperační DI může být tranzientní, nebo dokonce může v rámci typického třífázového vývoje poruch vodní rovnováhy přecházet do SIADH (viz výše). V případě přetrvávání DI nastavíme pravidelnou terapii desmopresinem ve většině případů podávaném ve třech denních dávkách. Nejvyšší dávku podáváme

■ **Tabulka 5.2** Diagnostická kritéria onemocnění diabetes insipidus v období po operačním výkonu

- 1) polyurie (diuréza > 2,5 ml/kg/h po dobu 2 h)
- 2) hypoosmolární moč (osmolalita moči < 200 mmol/kg)
- 3) hyperosmolární sérum nebo hypernatremie (osmolalita séra > 300 mmol/kg nebo natremie > 145 mmol/l)*
- 4) poměr osmolality moči a osmolality séra < 1

*) V případě zachovalého vnímání žízně a volného přístupu k tekutinám nemusí být hypernatremie a hyperosmolalita séra přítomny

ve večerních hodinách, čímž napodobujeme fyziologickou diurnální produkci desmopresinu a umožňujeme klidný, nepřerušovaný spánek. Dávku desmopresinu vždy optimalizujeme podle obratu tekutin, osmolality moči a vnitřního prostředí. V případě zachovalého pocitu žízně pacienti většinou sami velmi dobře regulují příjem tekutin. V případě adipsie naopak hrozí velké riziko opakovaných výchylek vodní a elektrolytové rovnováhy směrem do hyponatremie i hypernatremie, které mohou být velmi závažné, až život ohrožující. Kompenzace dítěte s onemocněním diabetes insipidus a adipsí proto může být velmi obtížná.

Syndrom neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu

Syndrom neadekvátní sekrece ADH (SIADH) je charakterizován poruchou vylučování vody, která je způsobena neschopností organismu suprimovat sekreci ADH. Retence čisté vody následně způsobuje hyponatremii. Rozvoj SIADH v pooperačním období může být izolovaný, nebo může navazovat na epizodu tranzientního DI. Podezření na SIADH vzniká při **hyponatremii**, která je spojena s neadekvátně vysokou osmolalitou moči (> 100 mmol/kg, často bývá výrazně vyšší) a vysokou koncentrací sodíku v moči (obvykle > 30 mmol/l). Rozvoj SIADH vzniká průměrně **6.–7. pooperační den**. Ve většině případů pozorujeme asymptomatický průběh SIADH, v případě těžké hyponatremie mohou vznikat příznaky pramenící z edému mozku. Základem léčby SIADH je **restrikce tekutin** obvykle na 60 % běžné denní potřeby. V případě závažné, symptomatické nebo přetrvávající hyponatremie přistupujeme k intravenóznímu podání **hypertonického solného roztoku** (ve většině případů 3% NaCl s úvodní rychlostí infuze 1–2 ml/kg/h). U hyponatremie trvající déle než 24 h limitujeme vzestup Na na 8–10 mmol/l za prvních 24 h, přičemž za 48 h by vzestup neměl překročit 12 mmol/l. Rychlejší korekce hyponatremie může vést k velmi závažným neurologickým následkům. Při léčbě intravenózními solnými roztoky je nutné respektovat, že ke zvýšení natremie je nutné, aby koncentrace sodíku v intravenózním roztoku převyšovala koncentraci sodíku v moči pacienta (koncentrace vyšší, než je sérová koncentrace sodíku, nestačí, proto v léčbě SIADH nebývá prostor pro izotonické roztoky). Po stabilizaci stavu můžeme hypertonický roztok nahradit **solnými tabletami**. V případě příliš vysoké osmolality moči je vhodné osmolalitu moči snížit pomocí **furosemidu**.

REJSTŘÍK

A

- ACTH 74 viz *těž* synacthen
 - kompletní deficit 78
 - stanovení hladiny 74
- adamantinomatózní kraniofaryngom 21
 - histologie 23
 - magnetická rezonance 38–47
- adenohypofýza 66, 69, 74, 121, 122, 131
- adhesio interthalamica 128
- adiposogenitální syndrom (Frölichův) 85
- adipsie 65, 81
- adrenální insuficience 62, 66, 67
 - diagnostika 67
- adrenální krize 67
- agonisté glucagon-like peptidu-1 90
- amnézie 101
- amygdala 102
- aneurysma 48
 - karotidy 109
- anorexigenní osa 91
- antidiabetika 90
- apatie 102
- arachnoidální cysta 48

B

- bariatrická chirurgie 80, 84, 92, 96
- barvocit 106
- bažení po jídle („food craving“) 89
- beloranib 91
- BRAF
 - kinázové inhibitory 26, 164
 - mutace 21, 25, 26, 164, 168
 - – imunohistochemická detekce 24
 - mutovaná forma proteinu 26
- brachyradioterapie 135, 165

C

- catenin beta viz CTNNB1
- centrální zraková ostrost 107
- cirkadiánní rytmus 66, 88, 100
- cobimetinib 168
- copeptin 75
- corpora mammillaria 126, 128
- CSWS (cerebral salt wasting syndrome) 66
- CTNNB1 (gen pro catenin beta) 25
 - mutace 21, 25, 26, 165, 168
- Cushing, Harvey 18, 31, 102
- cysta
 - arachnoidální 48
 - hypersignální 39
 - odontogenní 28
 - Rathkeho 48
 - solitární 156

D

- deficit
 - hormonů adeno- a neurohypofýzy 74
 - kyseliny listové a vitamínu D 92
 - motorický 70
 - neurologický 132
 - růstového hormonu 68
- dermoid 48
- desmopresin 64, 80, 129
- dextroamfetamin 90, 93, 94, 95
- diabetes insipidus 39, 62, 64
 - poruchy vnímání žízně 80
- diazoxid 90, 95
- diencefalický syndrom 62
- diethylpropion 93
- diferenciální diagnóza kraniofaryngomů 24

dopamin 86
 dulaglutid 90
 dyslipidemie 82

E

efedrin 90, 93, 95
 elektrolytová rovnováha 64
 emoční labilita 102
 endokanabioidy 86
 endokrinologie 61
 endonazální operace 115, 129, 131, 133
 endoskopický transsfenoidální přístup 31
 epidemiologie 17
 epidermoid 48
 epilepsie 70, 72
 epileptické záchvaty 103
 erektilní dysfunkce 69
 exenatid 90

F

fenfluramin 92
 fenofibrát 90
 fentermin 93
 fludrokortison 67, 77
 fluoxetin 92
 foramen Monroi 128
 frakcionovaná radioterapie 161
 furosemid 65

G

genetika 21
 – kraniofaryngomů 25
 – – adamantinomatózních 26
 – – papilárních 25
 germinom 48
 ghrelin 86
 GHRH 74
 gliom
 – hypothalamicko-chiasmatický 48
 – chordoidní 56
 GLP-1 agonisté 93, 95
 glukagonový test 73
 grading 21

H

hemiparéza 70
 histologická diagnostika 21
 histologie
 – adamantinomatózních
 kraniofaryngomů 23
 – papilárních kraniofaryngomů 22
 hormonální deficity, substitute 91
 hydrocefalus 53, 150, 169
 hydrokortison 67, 94
 hyperfagie 93, 94, 99, 101
 – nekontrolovaná 102
 hyperinzulinemie 82, 88
 – léčba 95
 hyperleptinemie 88
 hypersomie 88
 hypertermie, centrální 100
 hypertonický solný roztok 65
 hypodipsie 81
 hypofýza viz těž adenohipofýza,
 neurohypofýza
 – adenom 31, 33, 56
 – hormonální deficity 72, 74
 – indentifikace při operaci 31
 – riziko poranění 73
 – stopka 31, 122
 hypoglykemie 66
 – arteficiální 75
 – riziko 68
 – test 66
 hypogonadismus 79
 – hypogonadotropní 69
 – projevy 73
 hypokortikalismus (centrální) 66, 73, 78
 hypokortikální krize 73
 hyponatremická myopatie 102
 hyponatremie 65
 – management 77
 – pooperační 75
 hypopituitarismus 72, 73, 74
 hypothalamická obezita 39, 62, 70, 84,
 89
 – farmakoterapie 90
 – hormonální stav 88
 – léčba 89
 – léčebný algoritmus 94
 – volba léku 93

hypothalamicko-chiasmatický gliom 48
 hypothalamicko-pituitární osa 99
 hypothalamus
 – a oxytocin 102
 – projevy postižení 100
 – regulace energetické bilance 85
 hypothyreóza 62, 69, 79

Ch

chiasma opticum 31, 99
 – anatomie 29
 – deviace 40
 – distorze 57
 – gliom 164
 – posunutí/rotace 126
 – útlak 104, 108
 – vizualizace 131
 chirurgická anatomie 29
 chirurgické klasifikace
 kraniofaryngomů 122
 chirurgické přístupy 30
 – endonazální přístupy, rozšířené 129
 – endoskopické přístupy 131
 – endoskopický transsfenoidální přístup 31
 – frontolaterální přístup 131
 – frontotemporální (pterionální) přístup 129
 – interhemisferický přístup, přední 131
 – interhemisferický transkalózní přístup 35
 – subfrontální přístup 131
 – transkalózní přístup 34
 – transkortikální přístup 34
 – transkranialní přístupy 33, 129, 132
 – transsfenoidální 129
 – transventrikulární přístup 34, 131
 chordoidní gliom 56

I

IGF-1 74
 index inzulínové rezistence 90
 infundibulum 56
 – amputace 55
 – riziko poranění 73

inhibitory
 – BRAF 26, 164
 – kináz 168
 – MEK 168
 – methionin aminopeptidázy 2 91
 – zpětného vychytávání serotoninu, selektivní 92
 interferon 168
 intrakavitární brachyterapie 156
 intrakraniální tlak, zvýšený 73
 inzulin 86
 inzulínová rezistence 82
 inzulínový toleranční test 73

K

Kassamova klasifikace 122, 142
 kofein 90
 – kombinace s efedrinem 95
 Korsakovův syndrom 101
 kortikolimbický systém 88
 kortisol 66, 73
 – interpretace ranní koncentrace 67
 kraniofaryngomy
 – adamantinomatózní 21
 – agresivní formy 106
 – diagnostika 62
 – diferenciální diagnóza 24
 – dlouhodobá pooperační péče 78
 – endokrinologická péče
 – – v dětství 61, 114
 – – v dospělosti 72
 – endokrinologie 61
 – genetika 21, 25
 – grading 21
 – histogeneze 21
 – histologická diagnostika 21
 – histologie 22
 – historie 18
 – hypokortikalismus 73
 – chirurgická léčba
 – – v dětství 113, 114
 – – v dospělosti 120
 – chirurgické klasifikace 122
 – – podle Kassama 122, 142
 – chirurgické přístupy 30, 129
 – – u dětí 115
 – incidence 17

- klasifikace
 - – podle Kassama 122
 - – podle Prieta 125
- kontroverze v chirurgické léčbě 135
- – intraoperační management stopky hypofýzy 145
- – radikalita resekce 137
- – transventrikulární endoskopické zákroky 151
- – volba operačního přístupu 139
- lokální intracystická terapie 167
- magnetická rezonance 37
- metabolické komplikace 81
- mikrochirurgická resekce 161
- neendokrinnologické následky 70
- nechirurgická léčba 155
 - – v dětském věku 164
- neurochirurgie 113
- neurologické projevy 99
- neuropsychiatrické manifestace 102
- neuropsychiatrické projevy 102
- oční projevy 104
- papilární 21
- patogeneze 21
- patologie 21
- perioperační management 75
- plánování operačního výkonu 122
- pooperační hyponatremie 75
- předoperační úvaha 120, 121
- příznaky vedoucí k časné diagnóze 100
- radiochirurgická léčba 158
- specifika u dětí 113
- stereotaktická léčba 155
- systémová terapie 168
- vývojové a psychologické aspekty léčby dětských pacientů 114

L

- laparoskopická bandáž žaludku 92
- léčba růstovým hormonem 80
- Leksell, Lars 19
- leptin 86, 88
 - rezistence 84
- levothyroxin 90
- libido, snížení 69
- liraglutid 90
- lisexamfetamin dimesylát 93

M

- macimorelin 74
- magnetická rezonance 37
- makroadenom hypofýzy 48, 56
- mazindol 90, 93
- melanokortinový receptor 91
- melatonin 88, 93, 94
- meningeom 48, 56
- menstruační cyklus 73
- metformin 90, 95
- methylfenidát 90, 93, 94
- metoprolol 91
- mikrochirurgická resekce 161
- mineralokortikoidy, substituce 67
- modafinil 93, 94
- modafinilem 93
- motilita bulbů 107
- mutace
 - BRAF 26, 164, 168
 - CTNNB1 26, 165, 168
- myopatie, hyponatremická 102

N

- naltrexon 93
- narkolepsie 88
- neurohypofýza 56, 74
- neurologické komplikace 70
- neurooftalmologie 106
- neuroonkologie 169
- neuropsychiatrické projevy 99
- noradrenalin 86

O

- obestatin 86
- obezita 82, 101
 - hypothalamická 70, 84
- oktreotid 90, 95
- orální ektoderm 21
- orexiny 86
- osteoporóza 69, 82
- oxytomodulin 86
- oxytocin 81, 93, 95, 102
 - anorexigenní efekt 91
 - nedostatečná produkce 102

P

- papilární kraniofaryngom 21
 - genetický profil 25
 - histologie 22
 - magnetická rezonance 48–56
- pegylovaný interferon alfa 168
- pioglitazon 90, 95
- pituitocytom 56
- pohybová aktivita 88
- polydipsie 75
- polyurie 75
- poruchy
 - hlavových nervů 70
 - chování 102
 - kortikotropní osy 73
 - menstruačního cyklu 69
 - nálady 102
 - plodnosti 69
 - psychosociální a psychiatrické 93
 - pubertálního vývoje 69
 - sluchu 70
 - spánku 70, 88, 93, 101
 - vnímání žízně 80
 - zraku 70, 72, 73, 104
- postmenopauza 73
- Praderův-Williho syndrom 91
- Prietova klasifikace 125
- přejídání 93

R

- radioterapie
 - frakcionovaná 161
 - selární oblasti 162
 - u dětí 165
- Rathkeho cysta 48
- Rathkeho výchlípka 21, 26, 99
- restrikce tekutin 65
- Rosenthalova vlákna 24
- růstový hormon 68
 - deficit 62, 68
 - substituce 80

S

- selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu 92
- serotonin 86

- setmelanotid 91
- sfenoidální sinus
 - chirurgické vytvoření 116
 - konchální typ 113, 116
 - pneumatizace 113
 - preselární typ 113
 - selární typ 113
 - vývoj 113
- solné tablety 65
- somatostatin 95
- stereotaktická aspirace 157
- stereotaktická léčba
 - kraniofaryngomů 155
- frakcionovaná radioterapie 161
- mikrochirurgická resekce 161
- minimálně invazivní 156
- stopka hypofýzy 31
- substituce hormonálních deficitů 91
- synacthenový (ACTH) test 66, 73
- syndrom
 - adiposogenitální (Fröhlichův) 85
 - cerebrálně podmíněné ztráty soli (CSWS) 75
 - diencefalický 62
 - Korsakovův 99, 101
 - metabolický 82
 - nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) 65, 75
 - Praderův-Williho 91
 - spánkové apnoe 79, 88, 101

T

- tesofensin 91
- tesomet 91
- test
 - glukagonový 73
 - inzulínový toleranční 66, 69, 73
 - s macimorelinem 74
 - synacthenový (ACTH) 66, 73
- testosteron 91
 - deficit 88
 - laboratorní stanovení 73
 - léčebná aplikace 91
- tocilizumab 168
- topiramát 93
- tovorafenib 168
- transkalózní přístup 34

transkortikální přístup 34
transkraniální přístup 33
– laterální 33
– transventrikulární přístup 34
trijodtyronin 95
– v léčbě obezity 90
trunkální vagotomie 92

V

vemurafenib 168
visus 104
vodní rovnováha 64

W

Wilbrandova klička 109

Z

zastavení růstu 68
zlomeniny 82
zobrazení magnetickou rezonancí 37
zorné pole 105, 107
zornicové reakce 107
zvýšení energetického výdeje 95

Ž

žaludeční bypass 92, 93