

MITOCHONDRIÁLNÍ NEUROGASTROINTESTINÁLNÍ ENCEFALOMYOPATIE (MNGIE) – KAZUISTIKA VZÁCNÉHO ONEMOCNĚNÍ S RADIOLOGICKÝMI NÁLEZY

MITOCHONDRIAL NEUROGASTROINTESTINAL ENCEPHALOMYOPATHY (MNGIE) – A CASE REPORT OF THE RARE DISEASE WITH RADIOLOGICAL FINDINGS

kazuistika

Andrea Burgetová¹
Pavel Ješina²
Manuela Vaněčková¹
Martin Mašek¹
Petr Hostaša¹
Tomáš Honzík²
Zdeněk Seidl^{1,3}

¹Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

³Vyšší zdravotnická škola, Praha 5

Přijato: 1. 11. 2010

Korespondenční adresa:

MUDr. Andrea Burgetová
Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN
Kateřinská 30, 128 08 Praha 2
e-mail andrea.burgetova@vfn.cz

Tato studie byla podpořena granty ministerstva zdravotnictví
MZOVFN2005, MSM021620849
a IGA NS 9782-4/2008.

SOUHRN

Burgetová A, Ješina P, Vaněčková M, Mašek M, Hostaša P, Honzík T, Seidl Z. Mitochondriální neurogastrointestinální encefalomyopatie (MNGIE) – kazuistika vzácného onemocnění s radiologickými nálezy

Prezentujeme kazuistiku vzácného onemocnění mitochondriální neurogastrointestinální encefalomyopatie (MNGIE). Na MNGIE je nutné pomyšlet u pacientů s gastrointestinálními obtížemi a současně neurologickou symptomatikou. Gastrointestinální projev zahrnuje především nespecifické příznaky, jako jsou střevní dysmotilita, neprospívání až kachektizace. Neurologickou manifestací je oftalmoplegie a periferní neuropatie. Na vyšetření MR je dokumentována leukoencefalopatie. Většina příznaků se nejčastěji projevuje v období dospívání a v dospělosti, a tak jsou pacienti často vedeni pod jinými nemocemi a stanovení správné diagnózy je velmi opožděné. Cílem této práce je upozornit, že nespecifické poruchy GIT mohou být součástí multisystémového onemocnění a že k diagnóze mitochondriální poruchy může významně přispět nález na MR. Mitochondriální onemocnění je i přes jejich vzácný výskyt nutné zařadit do diferenciální diagnostiky leukoencefalopatií.

Klíčová slova: mitochondriální poruchy, mitochondriální neurogastrointestinální encefalomyopatie, gastrointestinální obtíže, leukoencefalopatie, magnetická rezonance.

SUMMARY

Burgetová A, Ješina P, Vaněčková M, Mašek M, Hostaša P, Honzík T, Seidl Z. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) – a case report of the rare disease with radiological findings

We present a case of relatively rare disease of neurogastrointestinal mitochondrial encephalomyopathy (MNGIE). Although many symptoms of the disease are quite unique, the diagnosis is often made relatively late. To the delay in correct diagnosis probably contributes low prevalence of disease. The MNGIE should be considered in patients with gastrointestinal complaints and neurological symptoms. Gastrointestinal manifestation includes mainly intestinal dysmotility and cachexia, neurological manifestation is ophthalmoplegia and peripheral neuropathy. The MRI reveals leukoencephalopathy. The goal of this article is to point out that non-specific gastrointestinal disorders may be a part of a multisystemic disease and that MRI may significantly contribute to the diagnosis of mitochondrial abnormalities. Mitochondrial diseases, despite their rare occurrence, should be included in the differential diagnosis of leukoencephalopathy.

Key words: mitochondrial disease, mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, gastrointestinal disease, leukoencephalopathy, magnetic resonance imaging.

ÚVOD

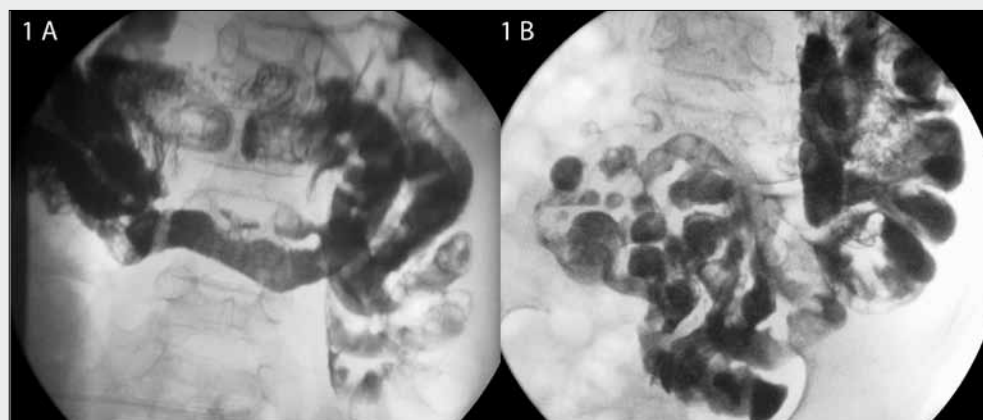
Mitochondriální poruchy jsou řazeny mezi nejčastější dědičná metabolická onemocnění, jejichž frekvence je v poslední době udávána přibližně 1 : 3500 až 1 : 4000. K růstu incidence dochází zejména díky zpřesňujícím diagnostickým metodám (1). Jde o klinicky, biochemicky a geneticky heterogenní skupinu chorob spojených zejména s poruchami komplexů oxidativní fosforylace. Převážně jsou postiženy tkáň s vysokými energetickými nároky, nervový systém, srdce a kosterní svalstvo. Mitochondriální neurogastrointestinální encefalomyopatie (MNGIE) je mitochondriální onemocnění, které se vyznačuje odlišným klinickým obrazem, který na rozdíl od jiných mitochondriálních poruch zahrnuje postižení gastrointestinálního traktu. Klinicky je charakterizováno dysmotilitou trávicího traktu, neprospíváním až kachexií, periferní neuropatií, progresivní externí oftalmoplegií a leukoencefalopatií. V práci prezentujeme pacienta s touto raritní diagnózou, ověřenou na molekulárně-genetické úrovni. Pacient se primárně manifestoval neprospíváním, svalovou hypotonií a zažívacími obtížemi, které vyústily až v kachektizaci. Později se objevily polyneuropatické obtíže a leukoencefalopatie.

KAZUISTIKA

Patnáctiletý chlapec s fyziologickou prenatalní anamnézou, jehož vývoj až do mladšího školního věku byl zcela fyziologický. Přibližně v 10 letech věku začalo pozvolné neprospívání, chlapec hubl a byl více unavený, poklesla fyzická výdrž. Objevily se zažívací obtíže jako bolesti břicha, opakované průjemy střídající epizody obstrukce. V 10 letech byla provedena appendektomie. Progredovalo omezení chůze, jízda na kole se pomalu zkracovala. Mezi 11. a 14. rokem života se gastrointestinální obtíže dále zhoršovaly, velmi často zvracel, trpěl na průjemy a zácpy, nechutenství. Pro bolesti břicha byl opakovaně hospitalizován včetně provedení skioskopického vyšetření GIT (obr. 1). Pro kachektizaci a známky malabsorpce absolvoval scintigrafii skeletu, kde byly dokumentovány výrazné osteoporotické změny (Z skóre L1-L4 oblasti -2,7). Na EMG byl popsán nález odpovídající primárně demyelinizačnímu postižení, zejména motorických vláken periferních nervů symetricky jako forma polyneuropatie. Oční vyšetření bylo v pořádku. Při vyšetření MR se objevilo difúzní zvýšení signálu bílé hmoty v T2 váženém obrazu a snížení signálu

v T1 váženém obrazu bilaterálně symetricky ve fronto-temporo-parieto-okcipitální oblasti, ložiska byla rovněž infratentoriálně v mozečku a ve kmeni. Postkontrastně nebylo prokázáno patologické sycení (obr. 2). Na základě těchto vyšetření se uvažovalo o metabolickém onemocnění a chlapec byl odeslán ve věku 14 let na Klinikou dětského a dorostového lékařství VFN v Praze, kde bylo vysloveno podezření na syndrom MNGIE. V této době již vážil 17,4 kg a byl vysoký 135 cm. Pro toto onemocnění svědčil nález výrazně zvýšené koncentrace thymidinu (10,5 $\mu\text{mol/l}$) a deoxyuridinu (37 $\mu\text{mol/l}$) v plazmě. Dále bylo prokázáno zvýšené vylučování uracilu (102,1 mmol/mol kreatininu) a thyminu (42,0 mmol/mol kreatininu) v moči. Pro poruchu mitochondriálního metabolismu dále nasvědčovala zvýšená exkrece laktátu v moči (až 88,3 mmol/mol kreatininu) a zvýšená hodnota laktátu v krvi (3,59 mmol/l). Byla provedena kožní biopsie a založena kultura kožních fibroblastů, ve kterých byla následně stanovena hodnota thymidinfosforylázy (TP), která byla pod 2 % průměru kontrolních hodnot (2 nmol/h/mg proteinu). Enzymologické měření aktivity TP v lymfocytech dokonce bylo pod 1 % průměru kontrolních hodnot (0,002 $\mu\text{mol/h/mg}$ proteinu). Enzymové vyšetření a elektroforetická analýza komplexů oxidativní fosforylace v kultivovaných fibroblastech neukázaly významné odchylky.

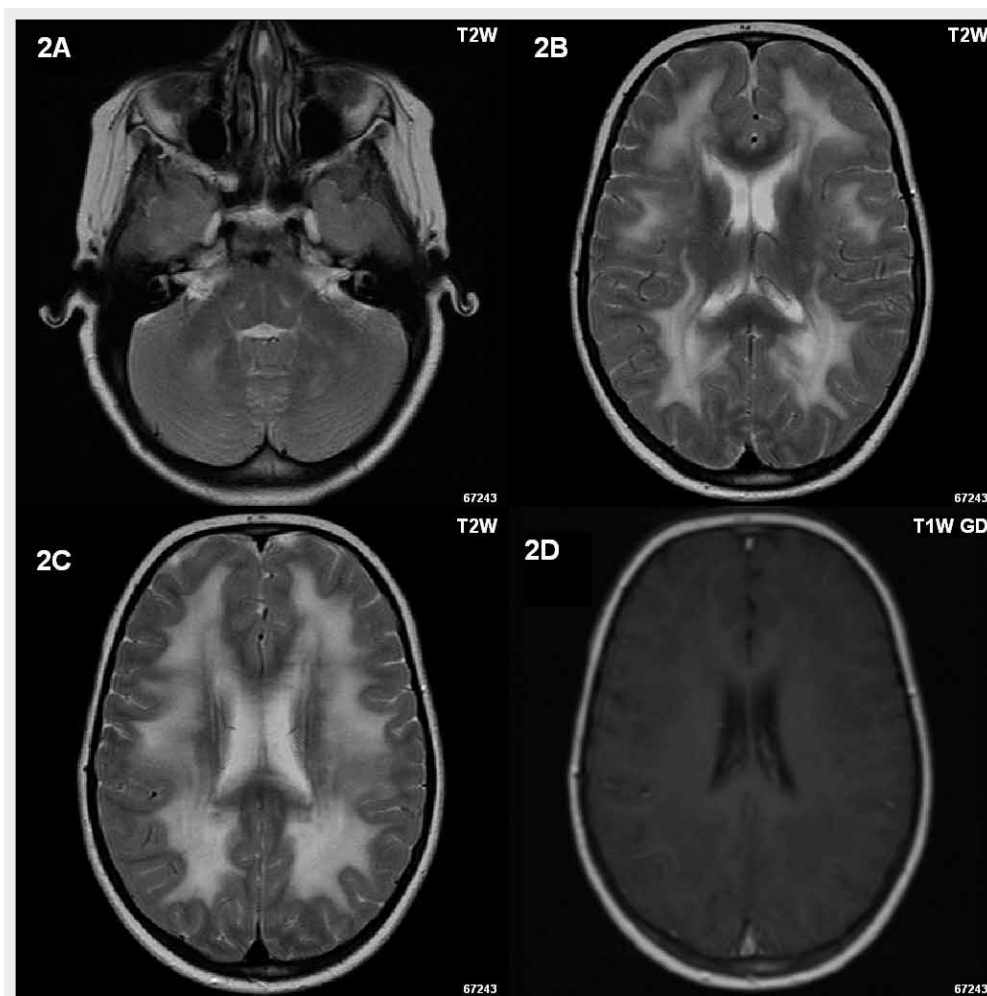
Diagnóza byla potvrzena na molekulárně genetické úrovni, kdy bylo sekvenováno 9 z 10 exonů genu *ECF1*, který kóduje enzym TP. V exonu 3 byla nalezena homozygotní tranzitice G>T v pozici 722 (gDNA: 722G>T), která má za následek záměnu aminokyselin Glu87Asp v primární struktuře enzymu, tato záměna již byla popsána (2). Přítomnost homozygotní formy mutace byla ověřena pomocí PCR-RFLP. Matka je heterozygot pro danou mutaci. Klinický stav chlapce se dále zhoršoval. Během dne byly přítomny opakované vodnaté stolice, křečovitě bolesti břicha, zvracení, trvalý meteorismus, borborygmy a pyróza. Dále se prohlubovala fyzická nevykonnost, únava, brnění končetin. Ve věku 14 let byl hospitalizován na JIP pro septický stav doprovázený těžkými edémy z důvodu hypoalbuminémie, a dále koagulopatií a hepatopatií. Antropometrická data včetně výšky se dále propadala do nižších percentilů (hmotnost 16,5 kg a výška 136 cm). Chlapec nebyl schopen tolerovat svoji stravu, došlo k dalšímu poklesu váhy, proto byla v 14 letech zahájena domácí parenterální výživa speciálními vaky. Současná antropometrická data jsou – hmotnost 25,8 kg (hmotnostně-výškově -1,8 SDS) a výška 138 cm (-5,1 SDS). V 15 letech není chlapec schopen chůze, pohybuje



◀ Obr. 1

Obr. 1A,B. **MNGIE**. Skioskopické vyšetření trávicí trubice: velké divertikly na jejunu, drobnější na ileu, vyhlazený reliéf tenkého střeva. Během vyšetření byla výrazně zpomalená pasáž trávicí trubice.

Fig. 1A,B. **MNGIE**. Fluoroscopic examination of the digestive tract: large diverticula of jejunum, smaller diverticula of ileum, smoothed relief of the small intestine. During the examination was significantly delayed passage through the digestive tube.



Obr. 2

Obr. 2. **MNGIE – T2 vážené obrazy v transverzální rovině.** A – infratentoriálně jsou hypersignální ložiska v mozečku, pontu a mesencefalu; B, C – supratentoriálně v oblasti bílé hmoty jsou rozsáhlá symetrická splývavá ložiska zvýšeného signálu, ušetřeno je corpus callosum a capsula interna; D – MR: T1 vážený obraz po podání Gd-DTPA v transverzální rovině. Ložiska jsou hyposignální, po aplikaci kontrastní látky se nesytí.

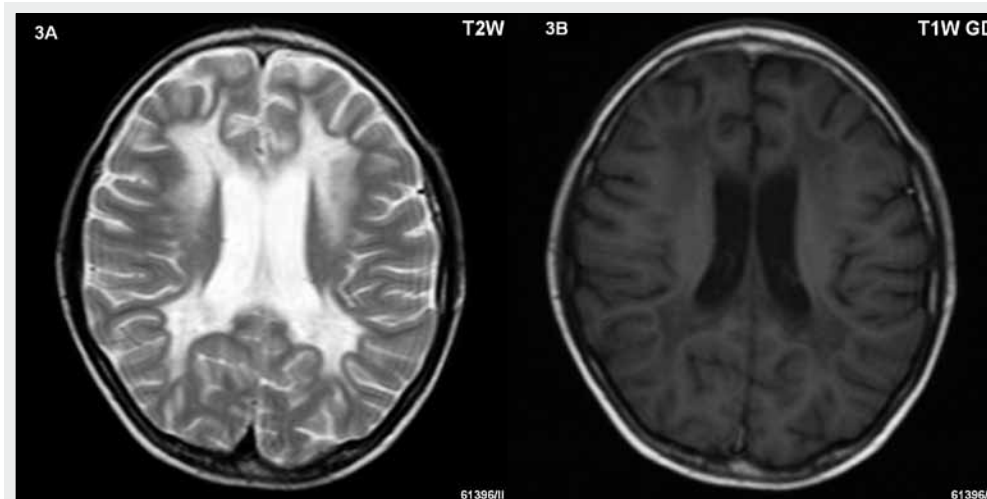
Fig. 2 **MNGIE – T2-weighted images, transversal.** A – hyperintense lesions in cerebellum, pons and mesencephalon; B, C – MRI show widespread white matter hyperintensity, sparing corpus callosum and internal capsule; D – T1-weighted image after contrast administration, transversal. Decreased signal of the white matter in T1-weighted images, no enhancement.

se pouze s pomocí matky nebo na vozíku. Nenavštěvuje školu a pro zcela zachovalou intelektuální složku má individuální studijní program s domácí výukou.

DISKUSE

MNGIE je vzácné metabolické onemocnění, které je děděno autozomálně recesivně. Nástup klinických obtíží je popisován

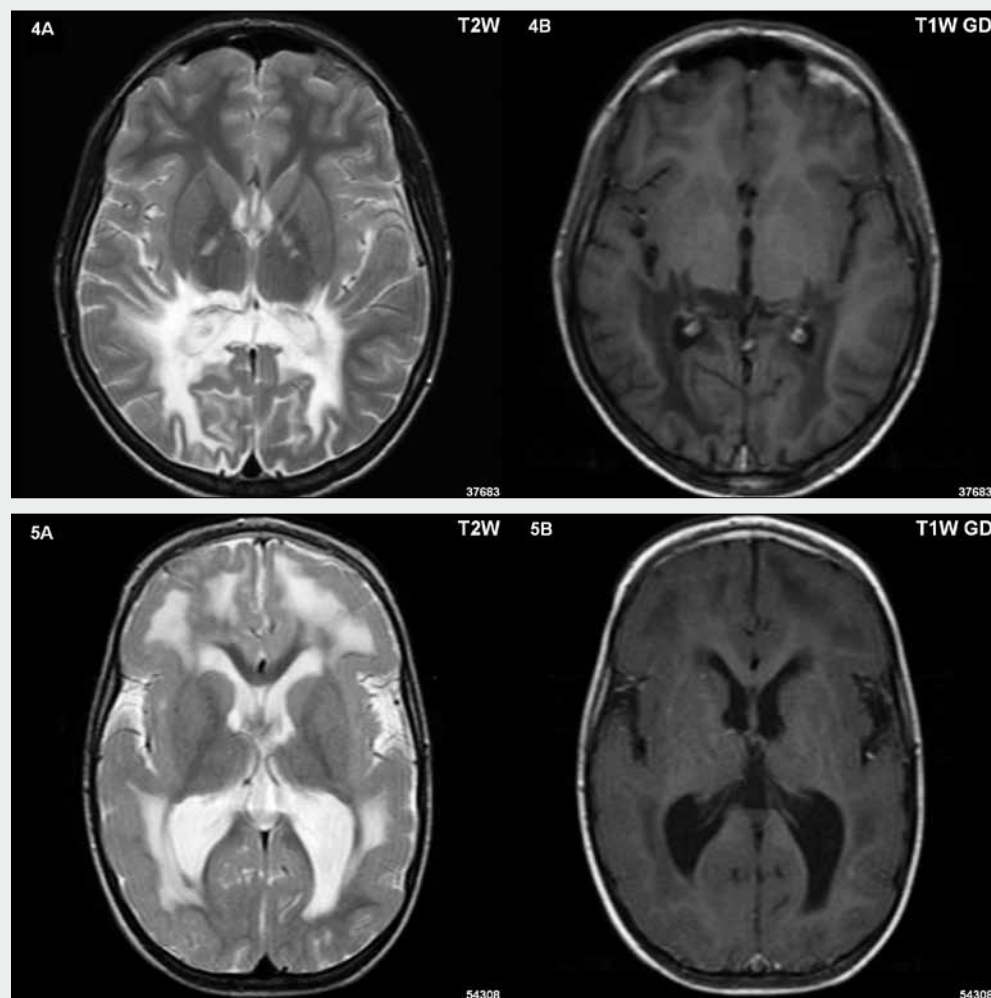
přibližně mezi první až pátou dekádou života. Biochemicky je nemoc zapříčiněna deficiencí enzymu thymidinfosforylázy (TP), která katalyzuje fosforylaci thymidinu na thymin. Na molekulární úrovni se defekt projevuje mnohočetnými delecemi a/nebo deplecemi mitochondriální DNA, které vznikají sekundárně jako důsledek nerovnováhy v množství mitochondriálních nukleotidů potřebných pro mtDNA replikaci. Snížená aktivita TP je způsobena mutacemi v genu pro tento enzym, kterých bylo dosud popsáno více než 30.



Obr. 3

Obr. 3A,B. **Metachromatická leukodystrofie.** Symetrická ložiska zvýšeného signálu v T2 váženém obraze a sníženého signálu v T1 váženém obraze periventrikulárně, beze změn po aplikaci kontrastní látky

Fig. 3A,B. **Metachromatic leucodystrophy.** Symmetric periventricular white matter hyperintensity in T2-weighted images and hypointensity in T1-weighted images. No enhancement after the contrast administration



Obr. 4

Obr. 4A,B. **Adrenoleukodystrofiie.** Rozsáhlá ložiska zvýšeného signálu v T2 váženém obrazu a sníženého v T1 váženém obrazu v bílé hmotě mozkové oboustranně, typicky v oblasti parietookcipitální. V zevní části ložiska dochází k demyelinizaci. Dále je patrná demyelinizace v zadním raménku capsula interna bilaterálně.

Fig. 4A,B. **Adrenoleucodystrophy.** Symmetric periventricular increased signal of white matter in T2-weighted images and decreased signal in T1-weighted images, typically in parietooccipital area. In the outer part of the lesions is the demyelination. The demyelination is also evident in the posterior arm of the internal capsule bilaterally.

Obr. 5

Obr. 5A,B. **Pelizaeus-Merzbacherovo onemocnění.** Periventrikulárně oboustranně hyperintenzní signál v T2 váženém obrazu a hypointenzní v T1 váženém obrazu, po aplikaci kontrastní látky není změna signálu.

Fig. 5A,B. **Pelizaeus-Merzbacher disease.** Increased signal of periventricular white matter in T2-weighted images and decreased signal in T1-weighted images, no enhancement after the contrast administration.

V případě MNGIE jde o tzv. mendelovský jaderný typ dědičnosti. Je tedy možné poskytnout prenatální diagnostiku pro postiženou rodinu.

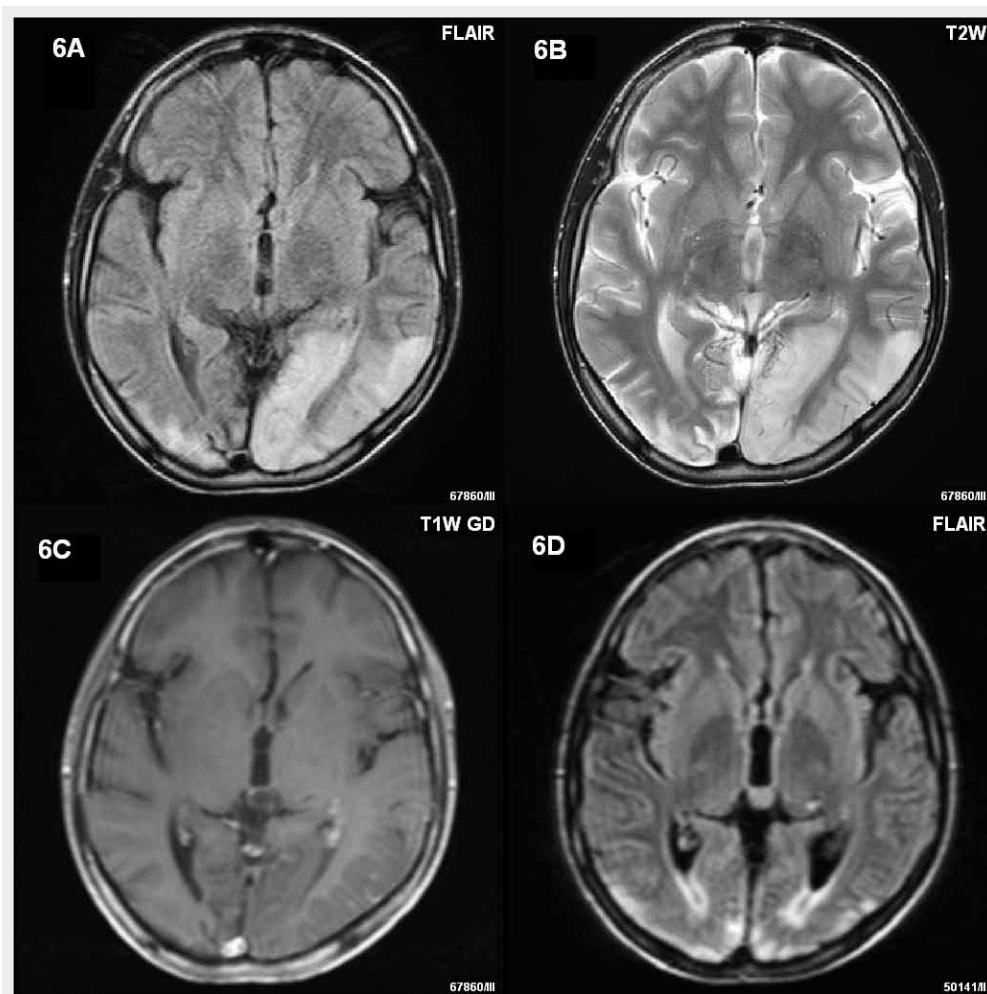
Mezi nejčastější příznaky patří gastrointestinální obtíže následované zevní oftalmoplegií (cca ¼ pacientů), vzácněji onemocnění začíná periferní neuropatií. Jen výjimečně nedochází u pacientů s MNGIE syndromem k postižení gastrointestinálního traktu (3).

Gastrointestinální symptomatika se manifestuje především dysmotilitou, která se v průběhu onemocnění objevuje téměř u všech pacientů, symptomy obvykle pomalu progredují. Může být postižena jakákoliv část GIT, nejčastěji je hypomotilita žaludku a tenkého střeva, která je způsobena neuromuskulární dysfunkcí. Symptomy zahrnují pocit plnosti, nauzeu, zvracení, intestinální pseudoobstrukci, epizody abdominálních bolestí, průjem a malabsorbci. S těmito potížemi je spojeno hubnutí až kachexie (4). Diagnóza MNGIE může být podpořena radiologickým vyšetřením, které ukazuje zpomalenou peristaltiku, dilataci žaludku, gastroparézu, dilataci duodena, divertikly. Gastrointestinální obtíže mohou připomínat celiakii, syndrom dráždivého střeva, zánětlivá onemocnění, cévní postižení, tzv. abdominální angínu.

Neurologická manifestace zahrnuje ptózu, oftalmoplegii, většinou se u pacientů objevují příznaky periferní neuropatie. Prvními symptomy mohou být parestázie a distální svalová slabost, kde jsou více postiženy dolní končetiny. V literatuře

byly popsány případy chybné diagnózy chronické demyelinizující zánětlivé polyneuropatie a demyelinizační Charcot-Marie-Tooth neuropatie (5). Někdy bývá porucha sluchu, dysartrie (3).

Při vyšetřeních v pozdějších stádiích onemocnění se běžně setkáváme v MR obrazu s leukoencefalopatií, kde jsou dokumentovány difúzní nespecifické změny v bílé hmotě (zvýšený signál T2 váženém obrazu a FLAIR a snížený v T1 váženém obrazu, postkontrastně bez známek enhancementu). Patologické nálezy se objevují supra- i infratentoriálně, relativně bývá ušetřeno corpus callosum (4, 6). Současně byla popsána kortikální a cerebelární atrofie (7). Pokud je nález na MR normální, jeví se diagnóza MNGIE jako méně pravděpodobná. V literatuře byly popsány případy, klinicky velmi podobné MNGIE (MNGIE – like syndromes), u nichž nebyla leukoencefalopatie v MR obrazu a následně nebyla prokázána ani mutace genu v pro TP. Tyto případy ukazují důležitost MR v potvrzení diagnózy (4, 6). V diferenciální diagnostice je třeba odlišit další onemocnění bílé hmoty, především různé leukodystrofie – metachromatickou leukodystrofii (obr. 3), adrenoleukodystrofii (obr. 4), Pelizaeus-Merzbacherovo onemocnění (obr. 5), Krabbeho, Canavanovu a Alexandrovu chorobu. Dále je třeba odlišit další mitochondriopatie, především ty s viscerální symptomatologií – MELAS (obr. 6), chronickou progresivní externí oftalmoplegií (CPEO), Kearns-Sayre syndrom, myoclonic epilepsy and ragged-red fibros (MERRF),



Obr. 6

Obr. 6A,B,C. **MELAS**. Rozsáhlé ložisko zvýšeného signálu v T2 váženém obrazu a FLAIR kortikosubkortikálně okcipitálně vlevo, menší okcipitálně vpravo. Postkontrastně je náznak girlandovitého syčení. Na kontrolním vyšetření za několik měsíců se ložiska výrazně zmenšila (D).

Fig. 6A,B,C. **MELAS**. Large T2W- and FLAIR hyperintense corticosubcortical lesion in the left occipital area, smaller cortical lesion in the right occipital area. The garland enhancement after the contrast administration. The MRI after several months show significant regression (D).

Leighův syndrom, syndrom mitochondriální deplece, Barthův syndrom, které však mají další, odlišné symptomy postihující srdce, CNS, kosterní sval a jiné orgány (8).

Klinické a radiologické nálezy včetně MR nás mohou navést k diagnóze MNGIE syndromu, ale k jednoznačnému potvrzení diagnózy je potřeba provést molekulárně-genetické vyšetření, které potvrdí mutace v genu pro TP. Tato specializovaná analýza je prováděna v Mitochondriální laboratoři Kliniky dětského a dorostového lékařství I. LF UK a VFN, a to včetně stanovení delecí v mitochondriální DNA a enzymologického měření aktivit thymidinofosforylázy v lymfocytech a kožních fibroblastech.

MNGIE je progresivní degenerativní onemocnění a prognóza je nepříznivá, nicméně individuální a závisí na postižených orgánech a tíži symptomů. Ve studii Nishina a jeho kolegů (9) byl průměrný věk přežití 37,6 roků (rozsah 25–58 let). Zatím nebyla objevena žádná jednoznačně úspěšná terapie, v praxi většinou především předcházíme komplikacím (zajištění výživy, prevence aspirační bronchopneumonie). Jednou z popisovaných léčebných metod je kontinuální hemodialýza, kdy cílem terapie je snížit hladinu thymidinu v plazmě. Slibnou terapeutickou metodou by mohla být allogenní transplantace kmenových buněk (10).

Ačkoliv kombinace symptomů typických pro tuto chorobu je unikátní, činí stanovení diagnózy MNGIE velké obtíže a bývá určena poměrně pozdě. Přitom časná diagnóza může

eliminovat zbytečné vyšetřovací a chirurgické výkony, při kterých mnozí pacienti podstupují explorativní laparotomie s pokusy o korekci pseudoobstruktivních náleží či odstranění normálního appendixu. Pro stanovení diagnózy jsou důležitá vyšetření laboratorní a molekulárně genetická, která spolehlivě potvrdí či vyloučí MNGIE. V přístupu k pacientovi je doporučována týmová spolupráce pediatra, neurologa, gastroenterologa, radiologa, psychiatra a nutričního specialisty.

Seznam použitých zkratk

MNGIE	mitochondriální neurogastrointestinální encefalomyopatie
EMG	elektromyografie
PCR	polymerázová řetězová reakce
RFLP	polymorfismus v délce restrikčních fragmentů
SDS	skóre směrodatné odchylky
mtDNA	mitochondriální DNA
TP	thymidinofosforyláza
OXPHOS	systém oxidativní fosforylace
MELAS	mitochondriální encefalofalopatie s laktátovou acidózou a stroke-like ataky

LITERATURA

1. Ješina P, Vinšová K, Brantová O, Tesařová M, Hájková Z, et al. Myoklonická epilepsie a hluchota u sourozenců s mutací 7512T>C v genu pro mitochondriální tRNA^{Ser(UCN)} – kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(1): 68–72.
2. Slama A, Lacroix C, Plante – Bordeneuve V, Lombés A, Conti M, et al. Thymidine phosphorylase gene mutations in patients with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome. *Mol Genet Metab* 2005; 84: 326–331.
3. Hirano M, Nishigaki Y, Marti R. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy (MNGIE): a disease of two genomes. *Neurologist* 2004; 10: 8–17.
4. Nishino I, Spinazzola A, Hirano M. MNGIE: from nuclear DNA to mitochondrial DNA. *Neuromuscular Disorders* 2001; 11: 7–10.
5. Said G, Lacroix C, Planté-Bordeneuve V, et al. Clinicopathological aspects of the neuropathy of neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) in four patients including two with a Charcot-Marie-Tooth presentation. *J Neurol* 2005; 252: 655–662.
6. Vissing J, Ravn K, Danielsen ER, Duno M, Wibrand F, et al. Multiple mtDNA deletions with features of MNGIE. *Neurology* 2002; 59: 926–929.
7. Barragán-Campos HM, Vallée JN, Loe D, Barrera-Ramirez CE, Argote-Greene M, et al. Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients With Mitochondrial Cytopathies. *Arch Neurol* 2005; 62: 737–742.
8. Finsterer J. Overview on visceral manifestations of mitochondrial disorders. *Neth J Med* 2006; 64(3): 61–71.
9. Nishino I, Spinazzola A, Papadimitriou A, Hammans S, Steiner I, et al. MNGIE: an autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. *Ann Neurol* 2000; 47: 792–800.
10. Hirano M, Martí R, Casali C, Tadesse S, Uldrick T, et al. Allogenic stem cell transplantation corrects biochemical derangements in MNGIE. *Neurology* 2006; 67: 1458–1460.

recenze
Jana Brunová, Josef Bruna

KLINICKÁ ENDOKRINOLOGIE A ZOBRAZOVACÍ DIAGNOSTIKA ENDOKRINOPATIÍ

Praha: Maxdorf 2009, 456 s., 200 obr. ISBN 978-80-7345-190-5.

Monografie Jana Brunová a Josef Bruna: Klinická endokrinologie a zobrazovací diagnostika endokrinopatií vychází z mnoholeté praxe, klinického výzkumu a pedagogické činnosti obou autorů u nás i v zahraničí. Vedle běžných diagnostických postupů u hypothalamo-hypofyzárních, tyreoidálních, adrenálních a gonadálních onemocnění dává dílo ucelenou informaci o příčinách jednotlivých endokrinopatií, dále o laboratorních a funkčních hormonálních testech, klinické a zobrazovací diagnostice. V terapii endokrinopatií je popsán přesný léčebný postup, zdůrazněna možná komplikace léčby a vždy je samostatně uvedena terapie a její úskalí v graviditě. Diferenciální diagnostika jednotlivých endokrinopatií, a to klinická i zobrazovací, je většinou shrnuta v tabulkách. Přehledně je pojednáno o poruchách kalciofosfátového metabolismu a hořčiku, o osteoporóze a některých endokrinních osteopatiích, o mnohočetné endokrinní neoplazii, autoimunitní endokrinopatii, neuroendokrinních nádorech gastroenteropankreatického

systému. Dílo zahrnuje diabetes mellitus (klasifikace, diagnostika, léčba, kritéria kompenzace, kómata, chronické komplikace diabetu). Souhrnně jsou zmíněny hraniční oblasti diabetu a ostatních endokrinopatií, a to jak z hlediska ovlivnění metabolismu glukózy dalšími endokrinními onemocněními, tak i působení diabetu na endokrinní funkce. Přehledně jsou uvedeny endokrinní příčiny obezity, hypothalamické syndromy spojené s obezitou a vliv obezity na endokrinní funkce. Monografie poskytuje spolehlivou informaci o možnostech zobrazovacích metod včetně měření kostní denzity (DEXA), scintigrafie a PET. Uvedena jsou algoritmy vyšetření jednotlivých endokrinopatií a zobrazovací diferenciální diagnostika. Obrazová dokumentace je poměrně bohatá. Pokud jde o zobrazovací diagnostiku endokrinopatií, uvádějí autoři již v úvodu knihy, že by rádi navázali na určitou tradici, kterou u nás v tomto oboru založila doc. MUDr. Eva Šilinková-Málková, CSc.

doc. MUDr. Miloslav Roček, CSc., FCIRSE