

LIEČBA RASTOVÝM HORMÓNOM V DETSKOM VEKU

doc. MUDr. Ľudmila Košťálová, CSc.

II. Detská klinika, LF UK a Detská fakultná nemocnica s poliklinikou, Bratislava

Na Slovensku sa začala liečba rekombinantným rastovým hormónom od roku 1992. Prvou indikáciou bol deficit rastového hormónu v detskom veku, neskôr sa rozšírili indikácie použitia rastového hormónu pre dievčatá s Turnerovým syndrómom a deti s poruchou rastu a v chronickej renálnej insuficiencii. Nové poznatky o metabolickom efekte viedli k použitiu rastového hormónu v liečbe detí s Praderovým-Williho syndrómom a dospelých jedincov, ktorí majú ťažký deficit rastového hormónu, najmä po operačných zákrokoch na adenohipofýze, alebo u nich pretrváva deficit rastového hormónu od detstva. Posledné dva roky sa na Slovensku liečia deti, ktoré sa narodili s nízkou pôrodnou hmotnosťou a/alebo dĺžkou a pretrvávajú u nich ťažká porucha rastu. Autorka v článku rozoberá diagnostické kritéria pre začatie liečby pri jednotlivých diagnózach, vedľajšie účinky liečby, ako aj monitorovanie pacientov na liečbe rastovým hormónom.

Kľúčové slová: rastový hormón, liečba rastovým hormónom, indikácie liečby, monitorovanie liečby rastovým hormónom, deficit rastového hormónu.

THE TREATMENT WITH GROWTH HORMONE IN CHILDHOOD

The treatment with recombinant growth hormone started in Slovakia in 1992. The first indication was a deficit of growth hormone in childhood, later on the indications broadened to the use of growth hormone in children with Turner syndrome and children who have growth retardation and have chronic renal failure. New evidence about metabolic effect of growth hormone as a neurotransmitter lead to its use in the treatment of children with Prader-Willy syndrome and in adults with a heavy deficit of growth hormone, especially after surgeries on adenohipophysis or in patients with persistent deficit of growth hormone since childhood. Last two years children born with low birth weight and/or length and persistent growth retardation were also treated in Slovakia. The author discusses in the article diagnostic criteria for treatment initiation in individual diagnosis, side effects of the treatment as well as monitoring of patients on treatment with growth hormone.

Key words: growth hormone, treatment with growth hormone, indications of treatment, monitoring of treatment with growth hormone, deficit of growth hormone.

Pediatr. pro Praxi, 2008; 9(3): 181–186

Na Slovensku sa začala liečba rekombinantným rastovým hormónom (RH) v roku 1992. Rekombinantný rastový hormón je pripravený biogenetickou metódou tak, že baktériam alebo bunkám z cicavcov sa vloží genetická informácia, na základe ktorej vyprodukujú čistý bielkovinový prípravok – rastový hormón. Rastový hormón je druhovo špecifický a ako bielkovinná látka podlieha degradácii v gastrointestinálnom trakte, preto sa aplikuje subkutánne. Podáva sa pacientom v jednorazovej dávke, večer pred spaním.

Rastovým hormónom sa v súčasnosti na Slovensku liečia:

1. deti s deficitom rastového hormónu (hypopituitárny nanizmus),
2. dievčatá s Turnerovým syndrómom,
3. deti v chronickej renálnej insuficiencii s poruchou rastu,
4. deti s Praderovým-Williho syndrómom,
5. deti narodené s nízkou pôrodnou hmotnosťou a/alebo dĺžkou, ktoré zaostávajú v raste.

Liečba rastovým hormónom pri jednotlivých diagnózach má svoje špecifiká.

Deficit rastového hormónu (hypopituitárny nanizmus)

Liečba rastovým hormónom pri deficite rastového hormónu u detí je substitučná, výrazne ovplyvňuje zdravotný stav pacientov zásahom do stavby kostí, svalstva, do metabolizmu cukrov, tukov, bielkovín a výrazne ovplyvňuje rast počas detstva, a tým konečnú (cieľovú) výšku v dospelosti. Liečba zahŕňa pacientov s vrodeným deficitom rastového hormónu a so získaným deficitom rastového hormónu. Pacienti pred začatím liečby musia spĺňať kritéria pre liečbu rastovým hormónom (4, 5, 6). Pred každou liečbou je nutné vylúčiť chronické ochorenie, najmä celiakiu, ktorej jedným z prvých prejavov je zaostávanie v raste.

Indikácia začatia liečby

Dokázaný deficit rastového hormónu.

Dieťa by malo spĺňať ďalšie kritériá:

1. výška dieťaťa ≤ -2 SDS (platí najmä pre izolovaný deficit RH, pri ťažkom deficite nie je podmienkou),
2. spomalená rastová rýchlosť pod 25. percentil rastového prírastku za rok,
3. kostný vek zaostáva za vekom chronologickým,
4. hladina rastového hormónu v dvoch stimulačných testoch < 20 mIU/l, alebo < 10 ng/ml:
 - a) i. v. inzulínový test – glykémia musí klesnúť počas testu $\leq 2,2$ mmol/l
 - b) iný test: klonidínový, glukagónový test alebo arginínový test.

U pacientov po operácii nádoru mozgu pri mnohopočetnom deficite hypofyzárnych hormónov stačí na diagnostiku hypopituitárneho nanizmu jeden test.

Vzhľadom na možnosť falošného výsledku (nízke hladiny rastového hormónu pred pubertou a počas prvých dvoch štádií puberty) sa realizuje príprava (priming) pacientov. U chlapcov od 10 rokov (Tanner 1 štádium až do štádia T3) a u dievčat od 9 rokov (štádium puberty M1 až M3). Priming sa robí u dievčat 17- β estradiolom (Estrofem) 2 mg denne počas 3 dní pred testom. U chlapcov sa podáva tiež estradiol. Ak má však chlapec oneskorený nástup puberty, môže sa podať 125 mg depotného testosterónu v jednorazovej dávke, minimálne 72 hodín pred začatím testu. K ďalším vyšetreniam pred liečbou patrí stanovenie hladiny kortizolu (počas i. v. inzulínového testu), IGF-I, TSH, fT4, v období puberty hladina pohlavných hormónov a tlak krvi, magnetická rezonancia mozgu, očné vyšetrenie (vίζus, perimeter, očné pozadie) za účelom vylúčenia nádorového procesu v oblasti hypofýzy.

Dávkovanie rastového hormónu: 0,025–0,035 mg/kg telesnej hmotnosti/deň.

Dávka sa zvyšuje podľa hmotnosti a rýchlosti rastu (platí pre všetky indikácie liečby RH).

Monitorovanie liečby

Počas liečby v trojmesačných intervaloch sa sledujú auxologické parametre a prítomnosť vedľajších účinkov liečby, raz za 6 mesiacov sa opakujú hladiny hormónov a biochemické parametre.

Sledovanie vedľajších účinkov liečby.

Kontraindikácie liečby rastovým hormónom – platia pre všetky indikácie liečby RH.

Kontraindikáciou je i súčasný výskyt diabetes mellitus s retinopatiou alebo aktívny neoplastický proces. Rastovým hormónom nemajú byť liečení pacienti v akútnom stave ochorenia, ktoré ohrozuje život pacienta (pacienti na oddeleniach intenzívnej starostlivosti – kardiologické operácie, abdominálne operácie, mnohopočetná trauma po úraze, akútne respiračné zlyhanie).

U detí po extirpácii tumoru mozgu sa liečba začína po dvoch rokoch trvania obdobia remisie ochorenia. Zvýšenú pozornosť treba venovať pacientom po prekonaní malígneho ochorenia, lebo u nich sa počas liečby rastovým hormónom pozoroval 2-násobný výskyt sekundárnych neoplázií v porovnaní s neliečenými deťmi (3).

Vedľajšie účinky liečby RH

Porušená glukózová tolerancia, výskyt intrakraniálnej hypertenzie – počas prvých ôsmich týždňov

liečby (edém papily optického nervu, raňajšie bolesti hlavy, nauzea, zvracanie). Po redukcii alebo vynechaní dávky dochádza k úprave. Objavenie sa pigmentových névov na koži, prípadne ich malígna transformácia. Počas rýchleho rastu môže nastať epifyzeolýza hlavy femuru, vznik skoliózy.

Kritéria na ukončenie liečby rastovým hormónom:

1. uzatvorenie rastových štrbín,
2. spomalenie rastu ≤ 2 cm za 6 mesiacov liečby.

Po ukončení liečby sú pacienti obvykle za 1–3 mesiace opätovne retestovaní.

Pri hodnotách rastového hormónu ≤ 3 ng/l sa pokračuje v liečbe rastovým hormónom, ale v znížených dávkach. Pri panhypopituitarizme po dosiahnutí geneticky očakávanej výšky a po uzatvorení rastových štrbín sa pacienti neretestujú, len plynule prejdú na zníženú dávku používanú pri liečbe dospelých pacientov.

Turnerov syndróm

Priemerná výška neliečených pacientiek s Turnerovým syndrómom (TS) je približne 145 cm. Liečba rastovým hormónom môže významne zlepšiť konečnú výšku pacientiek v závislosti od veku, v ktorom sa rastový hormón začne podávať (10).

Turnerov syndróm musí byť dokázaný cytogenetickým vyšetrením: karyotyp 45,X0 – v čistej línii alebo v mozaike (resp. štrukturálne anomálie X chromozómu, prípadne anomálie spolu s výskytom Y chromozómu alebo jeho častí).

Indikácia začatia liečby

Výška dieťaťa ≤ -2 SDS pre vek.

Pred začatím liečby nie je potrebné urobiť testy na sekréciu rastového hormónu, základné parametre sa vyšetrujú ako u detí s deficitom rastového hormónu. Navyše sa urobí oGTT s glykémiou a inzulínemiou, kardiologické vyšetrenie – včítane ECHO (oblasť koreňa a oblúka aorty), sonografia brucha (vylúčenie vývojových anomálií obličiek), audiometria pre možnú poruchu sluchu. Ak je pacientka po operácii vrodenej chyby srdca, liečbu RH začíname po konzultácii s kardiológom.

Dávkovanie rastového hormónu: 0,035–0,05 mg/kg hmotnosti a deň. Dávka sa upravuje podľa hmotnosti a aktuálneho rastu pacientky.

Monitorovanie liečby

Počas liečby v trojmesačných intervaloch sledujeme podobné parametre ako u detí s deficitom rastového hormónu. Pre častý výskyt autoimunitných tyreoidít treba sledovať protilátky proti peroxidáze a tyreoglobulínu. Kardiologické vyšetrenie včítane ECHO

srdca treba urobiť raz do roka pri dokázaných srdcových chybách a aj po ukončení liečby a zopakovať vo veku medzi 16. až 18. rokom života. V neskoršom veku aj pri neprítomnosti zmien na srdci v detstve robiť kardiologické vyšetrenie s ECHO raz za 5 rokov.

Počas liečby sa sledujú vedľajšie účinky, najmä zmeny pigmentových nív, zhoršenie už prítomnej skoliózy a lymfedému dolných končatín, intrakraniálna hypertenzia.

Kontraindikácie liečby

Ťažké vrodené chyby srdca s aneurizmom aorty, ktoré neboli operačne korigované.

Kritériá na ukončenie liečby:

1. uzavretie rastových štrbín,
2. rastová rýchlosť ≤ 3 cm za rok,
3. zhoršenie srdcovej chyby,
4. prítomnosť závažných vedľajších účinkov liečby.

Deti v chronickej renálnej insuficiencii s poruchou rastu

Deti v chronickej renálnej insuficiencii (CHRI) zle rastú a zistil sa u nich rôzny stupeň rezistencie na rastový hormón. Liečba sa odporúča pre deti s CHRI (so zvýšenou koncentráciou kreatinínu v sére nad $136 \mu\text{mol/l}$), vo fáze konzervatívnej liečby, vo fáze dialýzy alebo po transplantácii obličky (2, 3). Vek pacienta má byť nad 1 rok a pacient musí mať zabezpečenú adekvátnu výživu.

Cieľom liečby je zlepšenie rastu pacientov v chronickej renálnej insuficiencii.

Indikácia začatia liečby

Výška dieťaťa ≤ -2 SDS pre vek alebo rastová rýchlosť je pod 25. percentilom pre daný vek a pohlavie, vypočítaná za obdobie aspoň 6 mesiacov.

Dávkovanie rastového hormónu: $0,045 - 0,050 \text{ mg/kg/deň}$.

Monitorovanie liečby

Monitorovanie liečby robí detský endokrinológ v spolupráci s detským nefrológom.

Kontraindikácie liečby RH

Obdobie tesne po transplantácii obličky, vyčakať s liečbou RH zvyčajne 2 roky, pokým odoznie účinok kortikoidnej liečby. Nevyrovnaný metabolický stav alebo závažný stupeň renálnej ostodystrofie.

V prípade ďalších vedľajších účinkov liečby, napr. edémy končatín a intrakraniálna hypertenzia, treba liečbu prerušiť a po odznení prejavov je možné pokračovať nižšími dávkami.

Ukončenie liečby

1. uzatvorenie rastových štrbín,

2. spomalenie rastu ≤ 2 cm za 6 mesiacov liečby,
3. u transplantovaných pacientov po prvej rejekcii štep (počas liečby RH).

Prader-Williho syndróm

Pacienti s Praderovým-Williho syndrómom (PWS) majú geneticky získanú poruchu (najčastejšie delécia časti 15. chromozómu), čo sa prejaví somatickou stigmatizáciou detí, ťažkou svalovou hypotóniou najmä počas prvého roku života, s následným priberaním na hmotnosti po prvom roku života s vývojom obezity pre poruchu centra „nasýtenosti“ v hypotalamu. Z endokrinných príčin nachádza sa u nich porucha rastu a hypogonadotropný hypogonadizmus.

Cieľom liečby RH detí s Praderovým-Williho syndrómom je zlepšiť lineárny rast, ovplyvniť odhubovanie nadbytočného tukového tkaniva a zvýšiť svalovú hmotu, čo vedie k zvýšenej fyzickej aktivite a k zastaveniu vývoja obezity. RH má tiež pozitívny vplyv na mentálny vývoj dieťaťa a kvalitu života (1, 9).

Praderov-Williho syndróm musí byť dokázaný genetickým vyšetrením – delécia, alebo iná cytogenetická/molekulárna abnormalita v oblasti 15q11–13 alebo uniparentálna dizómia.

Indikácia začatia liečby:

1. klinicky a geneticky potvrdený PWS,
2. spomalenie rastu pod rastovú krivku určenú podľa výšky rodičov,
3. otvorené rastové štrbiny,
4. liečbu sa odporúča začať v prvom roku života dieťaťa, najlepšie po 6. mesiaci, ak nie sú kontraindikácie liečby a dieťa je kompletne vyšetrené, včítane polysomnografie.

Vyšetrenia pred začatím liečby RH

1. okrem základných auxologických parametrov, krvného obrazu, v biochemických parametroch sledujeme – glykémiu, inzulín nalačno a počas oGTT (včítane C-peptidu), kyselinu močovú, lipidové spektrum (celk. cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triacylglyceroly), z hormónov – hladinu IGF-I, FT4, TSH a v období puberty gonadotropíny,
2. otorinolaryngologické vyšetrenie – so zameraním na veľkosť tonsíl a adenoidných vegetácií. V prípade hypertrofie tonsíl alebo adenoidných vegetácií sa odporúča pred začatím liečby ich odstránenie,
3. spirometrické vyšetrenie,
4. polysomnografické vyšetrenie – vylúčenie spánkového apnoe,
5. psychologické vyšetrenie (väčšie deti),
6. kardiologické vyšetrenie.

Rodičia si pred začatím liečby u dojčiat zakúpia podložku s alarmom, upozorňujúcim na výskyt apnoe, aby sa zabránilo náhlému úmrtiu dieťaťa (2). Rodičia dieťaťa musia byť pred začatím liečby inštruovaní o diete dieťaťa a možných vedľajších účinkoch liečby, doporučuje sa podpísať informovaný súhlas s liečbou rastovým hormónom.

Dávkovanie rastového hormónu: $0,035 \text{ mg/kg/deň}$, maximálna dávka je $2,7 \text{ mg/deň}$.

Monitorovanie liečby

Prvé kontrolné vyšetrenie sa robí po 1. mesiaci liečby, nasledujúce vyšetrenie sa robia v prvom polroku liečby v 2-mesačných intervaloch, po 6 mesiacoch liečby sa prejde na 3-mesačné ambulantné kontroly.

1. výška a hmotnosť pacienta, kontrola dodržiavania diety (každé 3 mesiace),
2. biochemické vyšetrenia (glykémia, inzulín, kyselina močová, lipidové spektrum) spolu s IGF-I – dva razy do roka,
3. polysomnografické vyšetrenie, ORL vyšetrenie tonsíl a adenoidných vegetácií – raz do roka. V prípade objavenia sa chrápacia treba ORL vyšetrenie urobiť ihneď.

Kontraindikácie liečby rastovým hormónom u PWS.

1. výskyt apnoických pauz počas spánku, prípadne bdenia dieťaťa,
2. ťažké, opakované respiračné infekcie dieťaťa,
3. zväčšené adenoidné vegetácie alebo tonsily,
4. ťažká forma obezity,
5. zlá spolupráca s rodičmi.

Počas akútneho respiračného ochorenia sa doporučuje liečbu RH prerušiť a pacienta sledovať. Pri závažnom ochorení sa doporučuje pacienta hospitalizovať, lebo pacienti môžu mať adrenálnu insuficienciu na podklade nedostatočnej produkcie ACTH a vyžadujú kortikoidnú liečbu (7).

Kritéria na ukončenie liečby rastovým hormónom:

1. ukončenie rastu s uzavretím rastových štrbín,
2. zlá spolupráca s rodičmi a nedodržiavanie diétnych pokynov,
3. výskyt apnoických pauz počas spánku.
4. zvýšenie hmotnosti pacienta.

Deti s poruchou rastu, narodené ako SGA

Termín dieťa malé na svoj gestačný vek (SGA) označuje dieťa, ktorého pôrodná hmotnosť a/alebo pôrodná dĺžka je menšia aspoň o 2 smerodajné odchýlky (SD) pre príslušný gestačný vek. Deti naro-

dené ako SGA, u ktorých nedôjde k spontánnemu dobiehaniu rastu počas prvých 4 rokoch života a pretrvávajú u nich rastový deficit $\geq -2,5$ SDS, bývajú v dospelosti malými. Preto na dosiahnutie normálnej výšky potrebujú liečbu rastovým hormónom.

Cieľom liečby rastovým hormónom u detí, ktoré sa narodili malé vzhľadom na svoj gestačný vek a pretrvávajú u nich rastový deficit, je dobehnutie rastu v ranom detstve, udržanie si normálneho rastu v detstve a dosiahnutie normálnej, geneticky očakávanej výšky v dospelosti.

Indikácia začatia liečby:

1. liečba rastovým hormónom je indikovaná u detí, ktoré sa narodili s SGA a ich výška je trvalo malá ($\leq -2,5$ SDS)
2. vek ≥ 4 roky.

Pred začatím liečby treba vylúčiť iné príčiny nízkeho vzrastu, ako liečbu liekmi, ktoré inhibujú rast, chronické ochorenia, endokrinné poruchy (hypotyreóza, hyperkortikalizmus), emočné poruchy (8).

Keďže malé deti, ktoré sa narodili ako SGA, môžu mať aj deficit rastového hormónu, v prípade podozrenia na deficit rastového hormónu detský endokrinológ vyšetrí hladinu RH stimulačnými testami.

Pred začatím liečby rastovým hormónom

1. Okrem spomínaných všeobecných vyšetrení u detí s SGA vyšetrujeme: hladinu inzulínu a glukózy v krvi na lačno a po jedle. U malých detí, ktoré sa narodili s SGA, môže existovať zvýšené riziko dyslipidémie a zvýšené riziko hypertenzie. Z týchto dôvodov robíme hladinu tukov v krvi (celkový cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triacylglyceroly) a meriame krvný tlak. U pacientov so zvýšeným rizikom vzniku diabetes mellitus (napr. rodinná anamnéza, acanthosis nigricans) sa musí vykonať orálny glukózotolerančný test (oGTT) s hladinami glykémie a inzulínu. Ak má pacient manifestný diabetes mellitus 1. typu, rastový hormón môže byť aplikovaný až po konzultácii s diabetológom, ktorý zhodnotí závažnosť diabetu a prítomnosť jeho

komplikácií. Inak RH nesmie byť pri diabetes mellitus endokrinológom indikovaný.

2. Deti s vrodenými srdcovými chybami alebo po operačných zákrokoch na srdci majú mať kompletné kardiologické vyšetrenie.

Dávkovanie rastového hormónu: 0,035 mg/kg telesnej hmotnosti/deň.

Intermitentné podávanie rastového hormónu pacientom s SGA sa nedoporučuje, liečba má byť kontinuálna.

Monitorovanie liečby počas a po ukončení liečby rastovým hormónom

U detí, u ktorých je zaznamenaný výrazný nárast hmotnosti, vyvinie sa u nich akantosis nigricans, alebo majú silne pozitívnu rodinnú anamnézu výskytu diabetes mellitus 2. typu, sledujeme hladiny glykémie a inzulínémie. Hladiny IGF-I sa monitorujú v 6 mesačných intervaloch a pri zmene dávky, pričom hladina IGF-I by mala byť vo fyziologickom rozmedzí.

Kontraindikácie liečby

Platia ako pri predošlých ochoreniach.

Ukončenie liečby:

1. po prvom roku liečby, ak sa nezlepší rastový prírastok za rok o viac ako $+0,5$ SDS,
2. rýchlosť rastu < 2 cm za rok,
3. uzavreté epifyzárne rastové štrbiny alebo dosiahnutie finálnej, geneticky očakávanej výšky dieťaťa.

Záver

Zavedenie liečby rastovým hormónom u indikovaných diagnóz zlepšilo mnohým pacientom nielen rast, ale viedlo k celkovému zlepšeniu metabolizmu tukov a bielkovín, zlepšeniu kognitívnych funkcií (pacienti s Praderovým-Williho syndrómom). Správna indikácia liečby rastovým hormónom ukázala, že liečba rastovým hormónom je bezpečná a napomáha skvalitneniu života mnohým deťom, ktoré v minulosti trpeli pre svoj nízky rast.

doc. MUDr. Ľudmila Košťálová, CSc.

II. Detská klinika LF UK
a Detská fakultná nemocnica s poliklinikou
Limbová 1, 833 40 Bratislava
e-mail: kostalova@dfnsp.sk

Literatúra

1. Bacheré N, Diene G, Delagnes V, Molinas C, Moulin P, Tauber M. Early diagnosis and multidisciplinary care reduce the hospitalization time and duration of tube feeding and prevent early obesity in PWS infants. *Horm Res*, 2008; 69(1): 45–52.
2. Eiholzer U. Deaths in children with Prader-Willi syndrome. A contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS. *Horm Res*, 2005; 63(1): 33–39.
3. Ergun-Longmire B, Merters A, Mitby P et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasia in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91(10): 3494–3498.
4. Ferrez Collett-Soldberg P, Petryk A et al. Chages in recombinant human growth hormone (rhGH) prescribing information. The drugs and therapeutics committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Toronto, 2007, www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm.
5. GH Research Society: Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85(11): 3990–3993.
6. Guidance on the use of human growth hormone (somatropin) in children with growth failure. National Institute for Clinical Excellence, London, 2005. www.nice.org.uk.
7. Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy in children with Prader-Willi Syndrome. *Endocrine abstracts of the 10th European Congress of Endocrinology*, 2008, 16, abstr. č. S15.3.
8. Chatelain P, Carrascosa A, Bona G, Ferrandes-Longas A, Sippell W. Growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *Horm Res*, 2007; 68(6): 300–309.
9. Mayers SE, Whitman BY, et al. Two years of growth hormone therapy in young children with Prader-Willi syndrome: Physical and neurodevelopmental benefit. *Am J Med Genet*, 2006, Part A, 143 A (11): 443–448.
10. Zapletalová J, Lebl J, Šnajderová M et al. Turnerův syndrom. Praha: Galén, 2003, s. 207.