

Současný stav léčby poruch růstu

MUDr. Renata Pomahačová, Ph.D.

Dětská klinika FN, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni

Vyšetření dítěte s růstovou poruchou musí být vždy komplexní. Současné indikace k léčbě růstovým hormonem jsou: deficit růstového hormonu u dětí, deficit růstového hormonu u dospělých (těžká forma deficitu), Turnerův syndrom, růstové selhání u dětí s chronickou renální insuficiencí, syndrom Pradera-Williho, růstové selhání navazující na intrauterinní růstovou retardaci (SGA/IUGR, small for gestational age/intrauterine growth retardation), deficit SHOX genu (například Léri-Weillův syndrom). Léčba ostatních příčin poruch růstu spočívá v odstranění základní příčiny (například léčba hypotyreózy, bezlepková dieta u celiakie).

Klíčová slova: malý vzrůst, porucha růstu, léčba růstovým hormonem.

Current status of treatment of growth disorders

An examination of a child with growth disorder must always be complex. Current indications to the growth hormone therapy are: growth hormone deficiency in children, growth hormone deficiency in adults (severe deficiency of growth hormone), Turner syndrome, growth failure in children with chronic renal failure, growth failure in children with intrauterine growth retardation (IUGR/SGA, intrauterine growth retardation/small for gestational age), Prader-Willi syndrome, deficiency of SHOX gene (e.g. Leri-Weill syndrome). In other cases of growth disorder we have to exclude primary cause (e.g. therapy of hypothyroidism, diet in coeliac disease).

Key words: short stature, growth disorder, growth hormone therapy.

Pediatr. praxi 2012; 13(2): 83–87

Úvod

Růst dítěte je za fyziologických okolností zákonitým procesem. Ukazatelem růstu dítěte je tělesná výška a jejím zaznamenáváním od narození do dospělosti do růstových percentilových grafů získáváme růstovou křivku. Do dvou let věku dítě zaujme v růstové percentilové síti místo, které mu je geneticky predikované, a v tomto percentilovém pásmu by mělo pak růst plynule po celé své dětské růstové období. Zpomalení nebo urychlení růstu po 2. roce života může signalizovat závažné onemocnění dítěte. Při hodnocení růstu dítěte je třeba také posuzovat jeho růst v geneticky predikovaném pásmu daném výškami rodičů (1). V odhalení příčiny zpomalování růstu dítěte nám může pomoci zhodnocení vývoje BMI (Body Mass Index), například progredující BMI u Cushingova syndromu a u těžké primární hypotyreózy, naopak klesající BMI například u celiakie nebo Crohnovy choroby. Vlastní klinické vyšetření může odhalit také příčinu urychlování růstu, například telarche praecox u předčasné centrální izosexuální puberty, pubarche praecox u předčasné pseudopuberty provázející kongenitální adrenální hyperplázii. Zkušenosti ukazují, že porucha růstu se zpomalováním růstového tempa může předcházet někdy i několik let vlastní klinické manifestaci onemocnění (například sekundární deficit růstového hormonu u kraniofaryngeomu) (3).

Vyšetření dítěte s poruchou růstu musí být tedy vždy komplexní.

Současné indikace léčby růstovým hormonem

- Deficit růstového hormonu u dětí
- Deficit růstového hormonu u dospělých (těžká forma deficitu – metabolická indikace)
- Turnerův syndrom
- Růstové selhání u dětí s chronickou renální insuficiencí
- Syndrom Pradera-Williho
- Růstové selhání navazující na intrauterinní růstovou retardaci (SGA/IUGR, small for gestational age/intrauterine growth retardation)
- Deficit SHOX genu (například Léri-Weillův syndrom)

Cílem léčby je zlepšit růstovou prognózu dětí všech indikačních skupin. U syndromu Pradera-Williho je hlavní indikací současný vliv růstového hormonu na změnu tělesného složení s redukcí tělesného tuku a se zvýšením podílu svalové hmoty. U deficitu růstového hormonu se jedná o léčbu substituční, naopak například u Turnerova syndromu a u Léri-Weillova syndromu se při léčbě snažíme překonat určitou rezistenci cílových tkání k růstovému hormonu, takže používané dávky růstového hormonu jsou vyšší než u deficitu růstového hormonu (2, 4). Růstový hormon se aplikuje denně podkožně před spaním pomocí injekčních per nebo transdermálního tryskového aplikátoru. Léčbu doporučujeme vynechat prakticky pouze při horečce. U dětí s deficitem růstového hormonu substituujeme případně další hormonální hypofyzární deficity (centrální hypotyreóza, centrální

hypokortizmus). Děti s necitlivostí k růstovému hormonu dnes můžeme léčit injekčním rekombinantním IGF-I (preparát Increlex).

Praktické poznatky k problematice diagnostiky pacientů s deficitem růstového hormonu

U vrozeného genově podmíněného deficitu růstového hormonu dochází k růstovému opožďování dítěte již v 1. roce života. Nesmíme zapomínat na možnost stejné diagnózy u sourozence (graf 1). Na podkladě našich zkušeností doporučujeme děti s růstem pod 3. percentilem vždy vyšetřit i přes celkem lineární růst a možnou diagnózu „familiárně malého vzrůstu“, protože rodič může mít stejně jako dítě například nepoznaný parciální deficit růstového hormonu nebo jiné genově podmíněné dědičné onemocnění (např. Léri-Weillův syndrom). Novorozenec s hypogenitalizmem (mikropenis, retence testes, malé skrotum) by měl být vždy suspekt z hypopituitarizmu a v tomto směru vyšetřený. Těžký deficit růstového hormonu se může již v tomto období projevit hypoglykemiemi.

Praktické poznatky k problematice diagnostiky pacientek s Turnerovým syndromem

Dívky s karyotypem 45,X0 mají typický fenotyp – dysproporční postava, svalová hypertrofie, hrubé faciální rysy, pterygium colli, velká distenze prsních bradavek, štítovitý hrudník. Naopak na Turnerův syndrom v důsledku například delece

Obrázek 1. Turnerův syndrom, karyotyp 46,X,del(X)(p11), růst dítěte celkem plynulý do 9 let věku, ale zcela mimo geneticky predikované pásmo podle výšek rodičů vyznačené na ose y (graf 2), pacientka současně několik let sledovaná pro autoimunitní zánět štítné žlázy

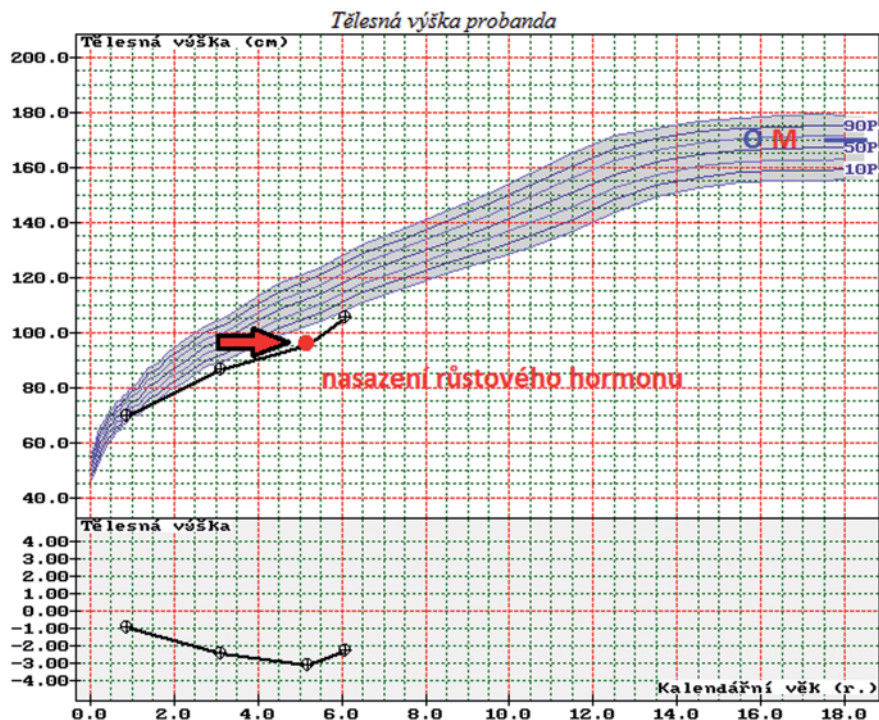


krátkého raménka X chromozomu může upozornit pouze porucha růstu (6), lehce dysproporční postava s nápadnější muskulaturou, cubiti valgi, nenastupující puberta při ovariální insuficienci (obrázek 1). Nesmíme zapomínat na zvýšený výskyt autoimunitních onemocnění u Turnerova syndromu (autoimunitní zánět štítné žlázy, celiakie) (6). Dívky s nenastupující pubertou do 13 let věku musí být komplexně vyšetřeny včetně diferenciální diagnózy Turnerova syndromu.

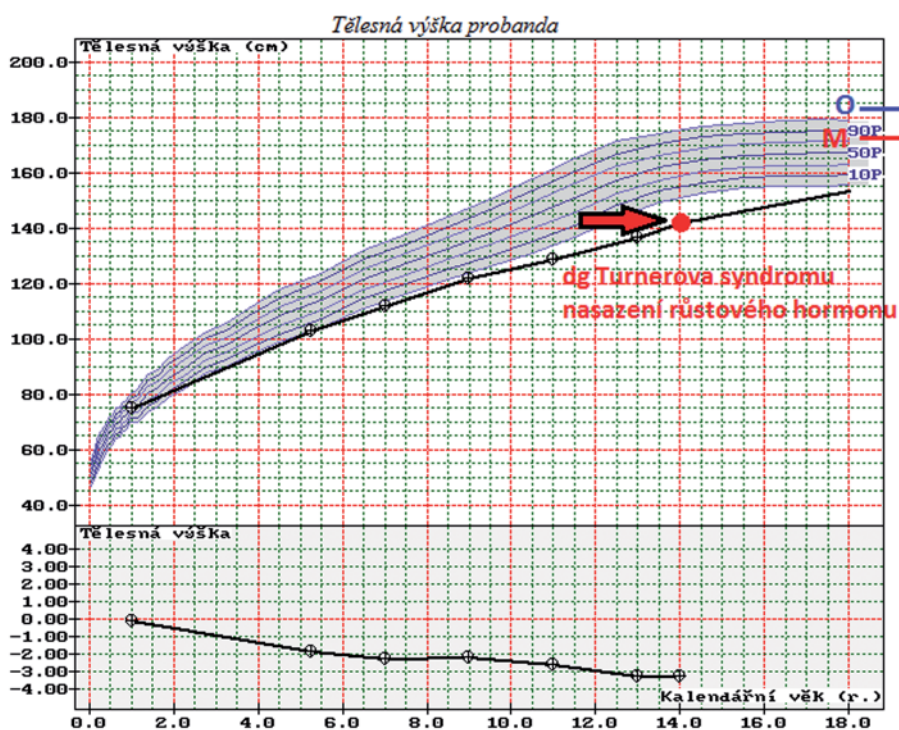
Růstové selhání navazující na intrauterinní růstovou retardaci (SGA/IUGR)

Tyto děti se narodily malé vzhledem ke svému gestačnímu věku s porodní délkou a/nebo hmotností menší než -2 směrodatné odchylky (SD) pro danou délku těhotenství. Příčinou mohou být vnitřní faktory ze strany plodu nebo zevní faktory ze strany např. matky. Léčbu zahajujeme

Graf 1. Vrozený genově podmíněný izolovaný deficit růstového hormonu, na růstovém grafu je patrný růst dítěte mimo geneticky predikované pásmo dané výškami rodičů, genetická predikce je vyznačena na ose y, u mladšího sourozence jsme potvrdili také deficit růstového hormonu



Graf 2. Turnerův syndrom, karyotyp 46,X,del(X)(p11), patologická růstová křivka



po 3. roce života tam, kde nedošlo ke „catch-up“ růstu, tzn. výška nepřesáhla -2,5 SD pro daný věk (2, 4). Dítě musí být vždy komplexně vyšetřeno z hlediska diferenciální diagnózy poruchy růstu včetně vyloučení deficitu růstového hormonu. Výsledky léčby růstovým hormonem jsou u řady našich pacientů výborné (graf 3).

Syndrom Pradera-Williho

Je způsoben abnormalitou 15. chromozomu v oblasti 15q11–13 s mikrolecí, maternální disomií nebo translokací. Pro novorozenecký a kojenecký věk je typická těžká centrální svalová hypotonie a problémy s krmením s nutností sondování. V dalších letech se ale naopak rozvíjí

výrazná hyperfagie s možným rozvojem mon-
strózní obezity. Děti mají určitá typická stigmata
(obrázek 2) – úzké čelo, malou bradu, mandlo-
vý tvar očí, kapří ústa, světlé vlásky, akromikrii,
u chlapců hypogonadizmus (mikropenis, reten-
ce testes, malé skrotum), je přítomná mentální
retardace. Příčinou poruchy jídelního chování,
hypogonadizmu a možné růstové retardace
v důsledku deficitu růstového hormonu je hy-
potalamická porucha. Léčba růstovým hormo-
nem ovlivňuje pozitivně růst těchto dětí, ale

především má pozitivní vliv na tělesné složení
s již uvedenou redukcí tělesného tuku a naopak
s pozitivním vlivem na růst svalové hmoty, která
pak zlepšuje svalovou sílu a tím psychomoto-
rický vývoj těchto dětí (2, 4). Právě pro tento vý-
znamný metabolický efekt růstového hormonu
začínáme s léčbou již v kojeneckém věku.

Léri-Weillův syndrom

Tento autosómně dominantně dědičný syn-
drom je novou indikací k léčbě růstovým hormo-

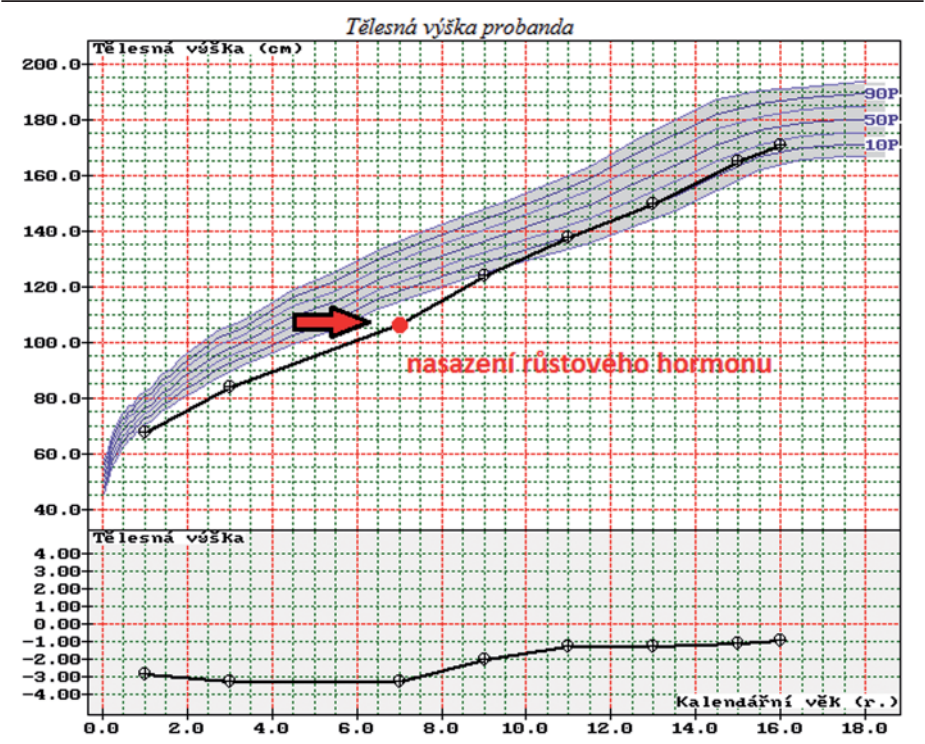
Obrázek 2. Syndrom Pradera-Williho



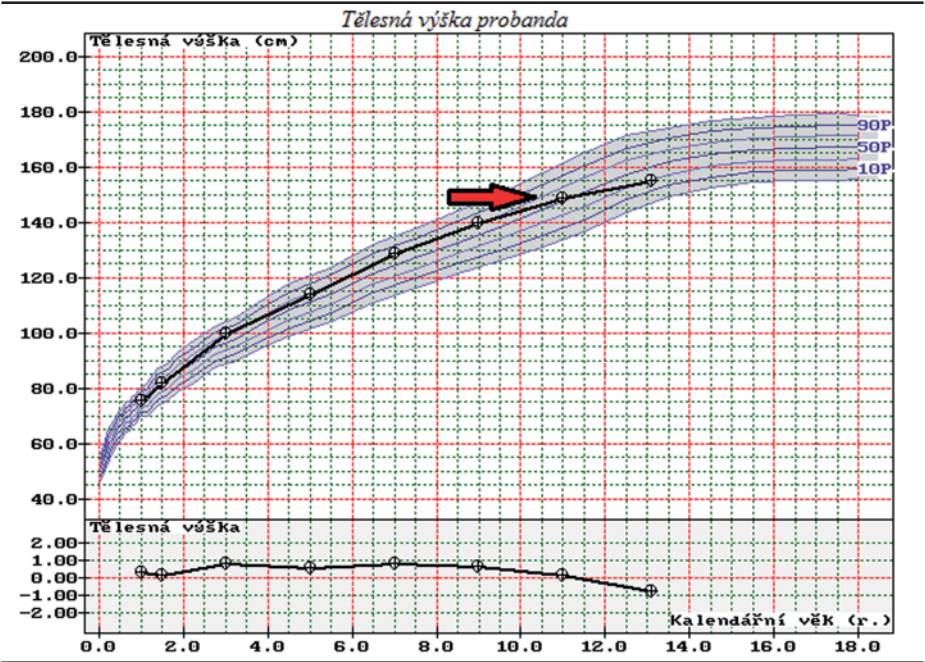
Obrázek 3. Léri-Weillův syndrom, věk 7 let, stejnou
diagnózu má matka pacientky



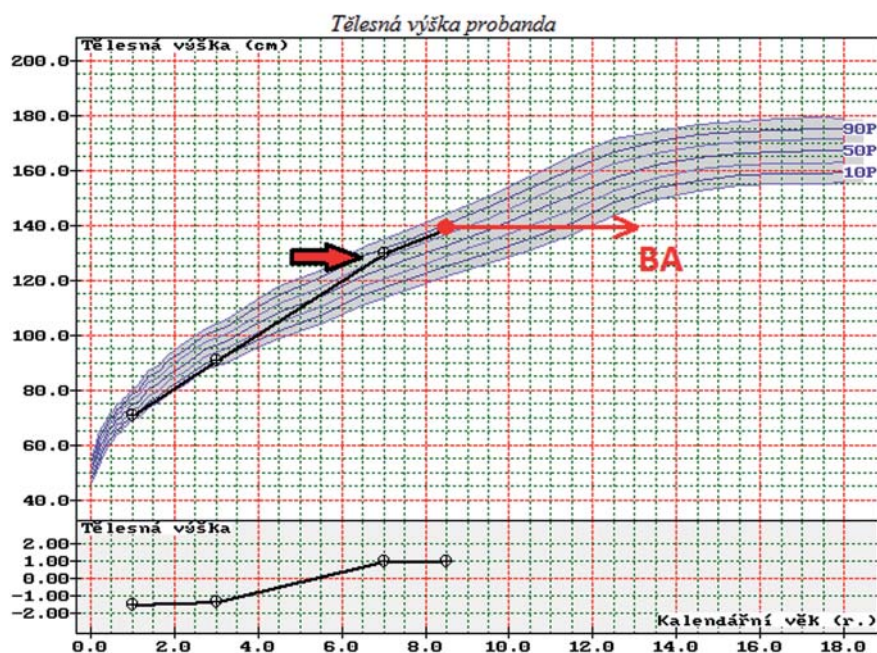
Graf 3. Pacient léčený pro růstové selhání navazující na IUGR od 7 let věku, jeho růst stále pokračuje



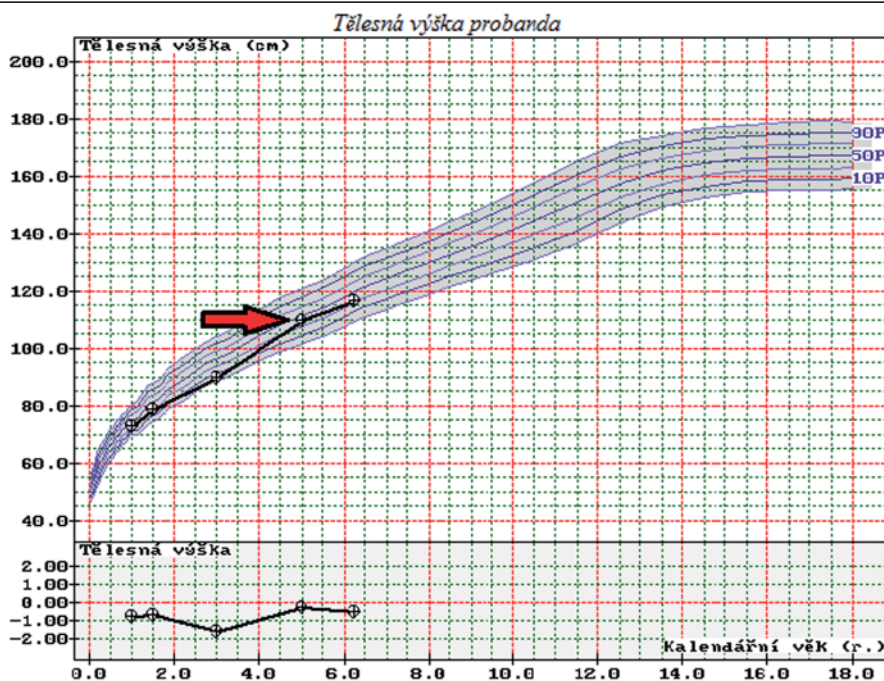
Graf 4. Cushingova choroba, růstová křivka se zpomalením růstu s přechodem ze 75. na 50. per-
centil již v 11 letech věku, kdy ještě nebyly přítomny žádné další klinické symptomy hyperkortizolizmu



Graf 5. Předčasná centrální izosexuální puberta, hydrocephalus congenitus, patrné urychlování růstu od 5 let věku, prvovýšetření až v 8 letech věku, pozdní záchyt s výrazně urychlenou kostní maturací a nemožností blokování puberty analogy gonadoliberinu, finální výška dítěte 148 cm



Graf 6. Vrozená adrenální hyperplázie, defekt enzymu 21-hydroxylázy, věk 6 let, pubarche praecox, růstové urychlení patrné od 3 let věku



nem. Vzniká většinou delecí nebo bodovou mutací SHOX genu lokalizovaném na X a Y chromozomu. SHOX gen hraje zásadní roli ve vývoji skeletu hlavně předloktí a bérků. Děti mají dysproporční postavu při zkrácení středních segmentů dlouhých kostí, nápadnou svalovou hypertrofií hlavně na dolních končetinách (obrázek 3) a typickou Madelungovu deformitu předloktí se zakřivením a zkrácením radia s dorzální subluxací hypoplastické distální části ulny (2, 6). V těchto rodinách

je třeba pátrat po postižení dalších dětí, kterým časnou léčbou růstovým hormonem můžeme pomoci v jejich růstové prognóze.

Léčba ostatních poruch růstu

Léčba spočívá v odstranění základní příčiny. Vyšetření dítěte s poruchou růstu musí být vždy komplexní. V případě například zjištěné hypotyreózy léčíme levothyroxinem. V případě celiakie nasazujeme bezlepkovou dietu. Po odstranění

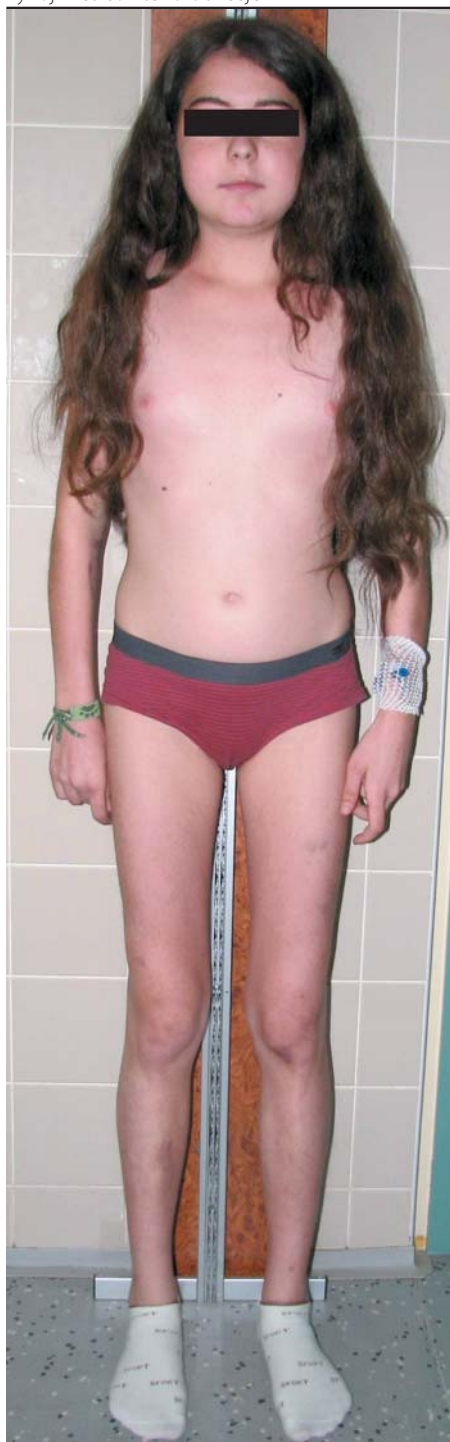
Obrázek 4. Cushingův syndrom, plně rozvinutý obraz – obezita, purpurové strie, měsícovitý obličej



základní příčiny růstové retardace dochází u dítěte k růstové akceleraci.

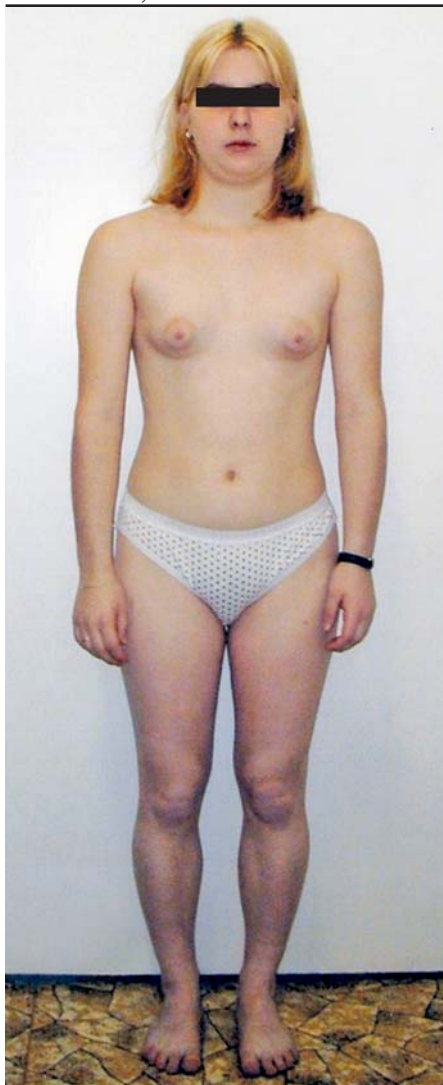
V diferenciální diagnóze zpomalování růstu dítěte, jak ukazují naše zkušenosti, nesmíme zapomínat také na možnost Cushingova syndromu (endogenní hyperkortizolizmus s příčinou v nadledvině nebo v hypofýze, nejčastěji při hormonálně aktivním adenomu hypofýzy). Hyperkortizolizmus vede k supresi produkce růstového hormonu (5). Tyto děti můžeme zachytit ve fázi již plně rozvinutého obrazu Cushingova syndromu včetně progredující obezity, purpurových strií, měsícovitého obličej (obrázek 4), dítě ale můžeme zachytit časněji, kdy již zpomaluje v růstu v důsledku nadprodukce kortizolu (graf 4), ale klinický obraz ještě není plně vyjádřený (obrázek 5). Endogenní hyperkortizolizmus provází současná patologická nadprodukce nadledvinových androgenů (5), proto jedním z klinických

Obrázek 5. Cushingův syndrom, iniciální fáze - vývoj měsícovitého obličeje



symptomů u dětí mohou být známky předčasné pseudopuberty (u dívek pubarche praecox, u chlapců pubarche praecox a růst penisu při prepubertálních testes – tzn. volum do 4 ml, což vždy u chlapců vylučuje pravou centrální izosexuální pubertu a svědčí to pro pseudopubertu).

Obrázek 6. Neklasická forma vrozené adrenální hyperplázie, defekt enzymu 21-hydroxylázy, věk 15 let, primární amenorea, hirsutismus, nápadně vyvinutá muskulatura při nadprodukci nadledvinových androgenů, malý vzrůst při předčasném uzávěru růstových štěrbin



Nefyziologickým jevem u dívek před 8. rokem života a u chlapců před 9. rokem života je urychlování růstu. Příčinou může být předčasná centrální izosexuální puberta nebo předčasná pseudopuberta. Pohlavní hormony zvyšují produkci růstového hormonu, proto dochází nejprve k růstovému urychlení, ale současně se urychluje kostní maturace, takže pokud není časné stanovena správná diagnóza a zahájena příslušná léčba, dochází k předčasnému uzávěru růstových štěrbin se ztrátou finální výšky. Předčasná centrální izosexuální puberta je buď idiopatická, nebo organicky podmíněná. Klinicky na její vývoj upozorní

zvětšování prsních žláz (telarche praecox) u dívek a zvětšování testes u chlapců (volum testes 4 ml – start puberty). Časná diagnóza je nezbytná pro možnou organickou etiologii předčasné centrální puberty (u dětí je vždy indikována magnetická rezonance mozku se zaměřením na oblast hypotalamu a hypofýzy), dále pro možnost blokování puberty analogy gonadoliberinu se zlepšením růstové prognózy těchto dětí (graf 5).

Předčasná pseudopuberta se u dívek projeví předčasným pubickým ochlupením, ev. s hypertrofií clitoris, u chlapců předčasným pubickým ochlupením a zvětšováním penisu při prepubertálních testes (volum do 4 ml). Nejčastější příčinou je vrozená adrenální hyperplázie (defekt enzymu 21-hydroxylázy) s patologickou nadprodukcí nadledvinových androgenů (graf 6). Léčba spočívá v supresi nadprodukce nadledvinových androgenů hydrocortisonem. Při pozdní diagnóze se růst těchto dětí předčasně ukončuje (obrázek 6).

Závěr

Správnou monitorací růstu dítěte můžeme časné zachytit růstovou poruchu, která je signálem často závažného onemocnění dítěte. Zpomalení, ale i urychlení růstu jsou nefyziologické jevy a vyžadují vždy komplexní vyšetření. Léčba růstovým hormonem zlepšuje růstovou prognózu jednotlivých indikačních skupin a má vliv i na tělesné složení jedince.

Literatura

1. Lebl J, Krásničanová H. Růst dětí a jeho poruchy. Praha: Galén, 1996.
2. Lebl J, Zapletalová J, Koloušková S, et al. Trendy soudobé pediatrie. Dětská endokrinologie. Praha: Galén, 2004.
3. Pomahačová R, Lebl J, et al. Růst dětí s kraniofaryngeomem. Čes Slov Pediat 2000; 55: 190–191.
4. Pomahačová R. Léčba růstovým hormonem v dětském věku. Farmakoterapie 2007; 3(5): 501–506.
5. Kršek M, Hána V, et al. Cushingův syndrom. Praha: Galén, 2006.
6. Zapletalová J, Lebl J, Šnajderová M, et al. Turnerův syndrom. Praha: Galén, 2003.

Článek doručen redakci: 15. 3. 2012

Článek přijat k publikaci: 24. 3. 2012

MUDr. Renata Pomahačová, Ph.D.

Dětská klinika FN, Univerzita Karlova
v Praze, Lékařská fakulta v Plzni
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
pomahacova@fnplzen.cz

