

Smernice za zdravljenje otrok z rastnim hormonom

revija pediatrov in specialistov šolske medicine slovenije



SMERNICE ZA ZDRAVLJENJE OTROK Z RASTNIM HORMONOM V REPUBLIKI SLOVENIJI

Primož Kotnik, Magdalena Avbelj Stefanija, Nataša Bratina, Nina Bratanič, Mojca Žerjav Tanšek, Tadej Battelino

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnovne, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

UVOD

Do sredine 80. let prejšnjega stoletja so bile indikacije za zdravljenje s humanim ravnim hormonom (h-RH) zelo omejene predvsem zaradi izredno majhne količine h-RH, ki so ga pridobivali iz človeških hipofiz. Z razvojem rekombinantne tehnologije je h-RH mnogo lažje dostopen (rekombinantni h-RH; rh-RH). Na osnovi raziskav, ki so znanstveno dokazale učinkovitost zdravljenja z rh-RH, se je tako povečalo tudi število indikacij za zdravljenje. Otroke zdravimo bolj intenzivno, fiziološko, učinkovito in predvsem varno.

V nadaljevanju posredujemo slovenske smernice za obravnavo otrok, ki potrebujejo zdravljenje z rh-RH in jih uporablja konzilij Kliničnega oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

OBRAVNAVA NIZKE RASTI

Telesno višino in primernost rasti ocenimo na naslednje načine:

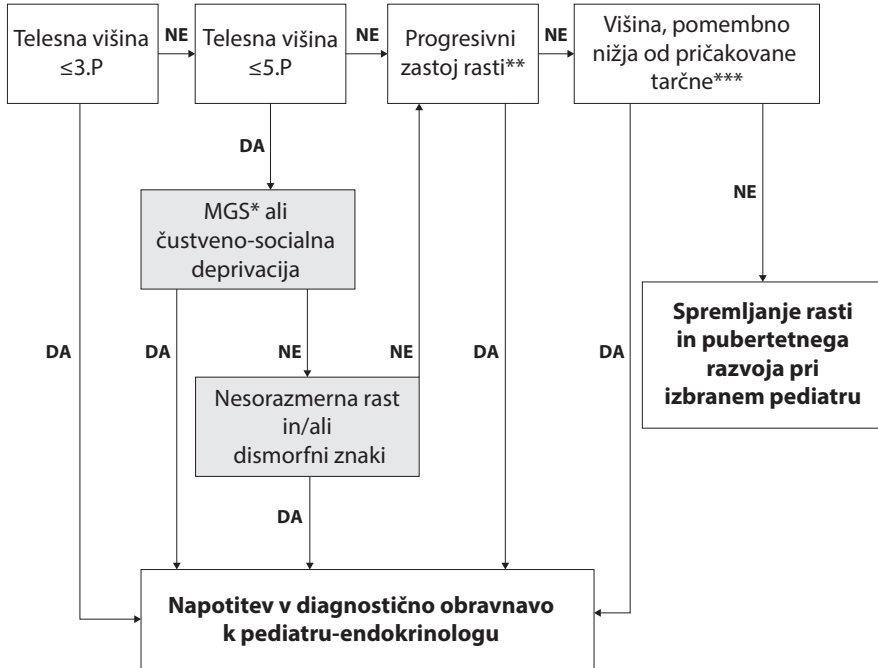
- Telesno višino (do starosti dveh let merimo telesno dolžino) primerjamo z referenčnimi vrednostmi, primernimi za spol in starost. Opredelimo jo kot standardni odklon od povprečja in jo izrazimo v percentilih. Uporabljamo referenčne vrednosti UK-WHO (glej priloge).
- Telesno višino primerjamo s tarčno višino, korigirano za spol:
 - Tarčna višina za deklice (cm) = (višina očeta (cm) + višina matere (cm)):2 - 6,5 cm

- Tarčna višina za dečke (cm) = (višina očeta (cm) + višina matere (cm)):2 + 6,5 cm
- Še primeren odklon za korigirano tarčno višino znaša +/-10 cm.
- Ocenimo longitudinalno rast in jo izrazimo kot hitrost rasti (cm/leto ali SDS/leto).

Napotitev v ambulanto Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrične klinike, UKC Ljubljana priporočamo v naslednjih primerih (Slika 1):

1. Vedno, ko je otrokova višina pod 3. percentilom za starost.
2. Ko je otrokova višina pod 5. percentilom za starost in
 - a.) je bila porodna teža pod 3. percentilom za gestacijsko starost (glej priloge) in do 3. leta starosti otrok ni zrastel nad 5. percentil za starost in spol;
 - b.) je pomembno čustveno in socialno depriviran;
 - c.) je nesomerne rasti in/ali so prisotni dismorfni znaki.
3. Otrokova rast bistveno odstopa od družinskega potenciala (pričakovana končna višina je nižja od korigirane tarčne višine za več kot 10 cm).
4. Ugotavljamo napredujoč zastoj rasti, ki ga opredelimo kot prehod telesne višine na nižje percentilne krivulje glede na tiste, po katerih je otrok rasel. Izjema je pričakovano zmanjšanje hitrosti rasti ob zaključku pubertetnega razvoja, in sicer ne glede na trenutno telesno višino.

Slika 1. Potek obravnave otroka s sumom na motnjo rasti.



Legenda:

* Majhen za gestacijsko starost.

** Preskok raste krivulje na nižjo percentilno krivuljo.

*** Pričakovana končna višina, za več kot 10 cm nižja od korigirane tarčne višine.

Obravnava v ambulanti/oddelku Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrične klinike, UKC Ljubljana:

- Dodatno usmerjena anamneza (svetujemo, da preiskovanec s seboj prinese podatke o svoji rasti do pregleda) in klinični pregled.
- Antropometrične preiskave (telesna višina, telesna teža, obseg glave, po potrebi sedna višina, razpon rok, razmerja posameznih udov).
- Biokemijske preiskave:
 - rastni faktorji in po presoji preiskave za druge organske sisteme, vključno s kariotipom;
 - stimulacijski test izločanja ravnega hormona, ki ga izvedemo ob anamnestičnem ali biokemijskem sumu na pomanjkanje ravnega hormona.
- Slikovno diagnosticiranje: rentgensko slikanje leve roke za določitev kostne starosti, po potrebi magnetnoresonančno slikanje glave (vedno, ko opredelimo pomanjkanje ravnega hormona) in obsežnejše rentgensko diagnosticiranje ob sumu na kostno displazijo.

ZDRAVLJENJE Z RASTNIM HORMONOM

Uvedba zdravljenja:

- Odločitev o začetku zdravljenja z rh-RH sprejme konzilij Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove Pediatrične klinike UKC Ljubljana po celostni predstavitvi klinične slike in izvidov preiskav s strani člana konzilija.
- Zdravljenje z rh-RH izvaja specialist pediater-endokrinolog, ki dela na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove Pediatrične klinike UKC Ljubljana.
- Pred uvedbo zdravljenja otrokove starše/skrbnike povabimo na pogovor in jim predstavimo vzroke za odločitev za zdravljenje, potek uvedbe zdravljenja, potek spremljanja zdravljenja in pričakovano uspešnost zdravljenja.
- Z zdravljenjem z rh-RH pričnemo, če se z njim strinjajo otrokovi starši/skrbniki in tudi sam otrok oz. mladostnik.

Spremljanje zdravljenja:

- Zdravljenje z rh-RH moramo spremljati klinično, biokemijsko in slikovno, skupaj s celotnim sledenjem razvoja in morebitnih spremljajočih kroničnih bolezni. Spremljanje moramo posebej usmeriti v sledenje učinkovitosti in možnih stranskih učinkov zdravljenja.
- Ob uvedbi zdravljenja smo posebej pozorni na znake morebitne alergijske reakcije, otekanje stopal in dlani ter na močan glavobol in nepojasnjeno bruhanje. **V primeru pojava katerega koli od teh simptomov moramo zdravljenje takoj prekiniti in se posvetovati z zdravnikom Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Pediatrične klinike, UKC Ljubljana (tel. 01 522 9270).**
- V primeru, da potek zdravljenja odstopa od pričakovanega, otroka ponovno predstavimo na konziliju Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove Pediatrične klinike UKC Ljubljana, ki sprejme odločitev o nadaljnjem poteku zdravljenja.

Zaključek zdravljenja:

- Zdravljenje z rh-RH zaključimo, če ni uspešno, tj. če se hitrost rasti pospeši za manj kot 50 % hitrosti pred uvedbo. Uspešnost zdravljenja ocenimo najprej eno leto po začetku zdravljenja. Pred prekinitvijo zdravljenja otroka ponovno predstavimo na konziliju Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove Pediatrične klinike UKC Ljubljana, ki sprejme odločitev o nadaljnjem poteku zdravljenja.
- Zdravljenje z rh-RH zaključimo, ko se rast ustavlja in je letni prirastek manjši od 2 cm ter polletni prirastek manjši od 0,5 cm.
- Zdravljenje z rh-RH zaključimo tudi v primeru, ko se otrokovi starši/skrbniki oz. otrok/mladostnik z zdravljenjem več ne strinjajo, konzilij Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove Pediatrične klinike UKC Ljubljana pa sklene, da prekinitve ne bo dolgoročno pomembno vplivala na otrokovo zdravje.
- V primeru pojava hudega neželenega učinka.

POMANJKANJE RASTNEGA HORMONA

Pomanjkanje ravnega hormona je klasična in najpogostejša indikacija za zdravljenje z rh-RH. Pogosteje je pomanjkanje ravnega hormona izolirano, lahko pa je pridruženo pomanjkanju več hormonov hipofize. Prisotno je lahko že ob rojstvu, lahko je pridobljeno kasneje v življenju ali pa se pojavi idiopatsko.

Incidenco ocenjujejo na 1:4000.

Klinično sum na pomanjkanje ravnega hormona postavimo pri otroku, ki je nizke rasti, z upočasnjeno hitrostjo rasti in ima retardirano kostno starost. Pridruženi znaki so majhne roke in noge, punčkast obraz, prekomerno podkožno maščevje ter mikropenis pri dečkih.

Pomanjkanje ravnega hormona dokažemo, če je največja izmerjena vrednost ob dveh različnih stimulacijskih testih izločanja ravnega hormona nižja od 10 µg/l. V primeru dokazane organske okvare v predelu hipotalamusa-hipofize, ali dokazanega pomanjkanja še najmanj enega hipofiznega hormona zadostuje že en stimulacijski test.

Zdravljenje z rh-RH začnemo takoj po postavitvi diagnoze.

TURNERJEV SINDROM

Turnerjev sindrom je posledica nepravilnosti kromosoma X. Eden od kromosomov X je lahko povsem odsoten ali pa so prisotne pomembne strukturne anomalije kromosoma. Skupni imenovalec je pomanjkanje gena *SHOX*, ki se nahaja na končnih delih kromosoma X in ima pomembno vlogo pri rasti dolgih kosti.

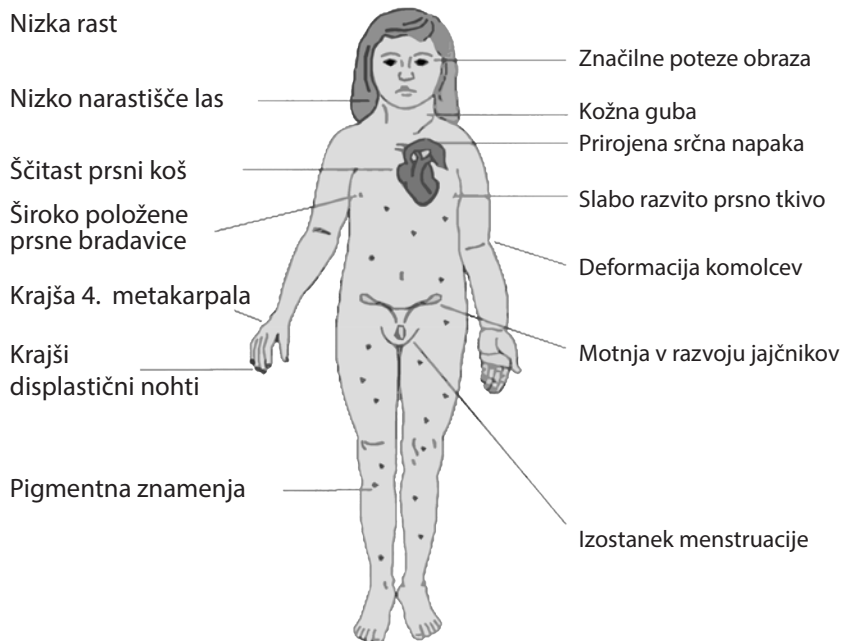
Incidenco vseh oblik Turnerjevega sindroma ocenjujemo na 1:2500.

Nizka rast je posledica kombinacije vzrokov: intrauterine zahiranosti, suboptimalne hitrosti rasti, odsotne pospešene pubertetne rasti in blage oblike skeletne displazije.

Idealno je, če zdravljenje z rh-RH začnemo pri starosti 5-6 let. Odmerke spreminjamo glede na uspešnost zdravljenja.

Tako kot pri dekletih s Turnerjevim sindromom je zdravljenje z rh-RH indicirano tudi pri vseh drugih otrocih nizke rasti, pri katerih določimo mutacijo v genu *SHOX*.

Slika 2. Značilnosti deklet s Turnerjevim sindromom.



OTROCI, ROJENI MAJHNI ZA GESTACIJSKO STAROST (MGS)

Približno 10 odstotkov otrok, rojenih MGS, po rojstvu hitrosti rasti ne pospeši do te mere, da bi bili v starosti 4 let po višini nad 5. percentilno krivuljo za starost in spol. Pri teh otrocih je vzrok nizke rasti različno izražena rezistenca za rastni hormon. Zaradi predvidene pomembno nižje končne višine je pri teh otrocih indicirano neprekinjeno zdravljenje z rh-RH do zaključka rasti. Dodatno merilo za začetek zdravljenja teh otrok je predvidena nižja korigirana tarčna višina glede na starše.

Z zdravljenjem pričnemo po 4. letu starosti. Prej ko začnemo z zdravljenjem, bolj je učinkovito. Pred uvedbo zdravljenja ni potrebno opraviti stimulacijskega testa izločanja ravnega hormona.

KRONIČNA LEDVIČNA INSUFICIENCA

Nizka rast oz. zastoj v rasti ob kronični ledvični insuficienci je posledica rezistence za rastni hormon, ob tem pa tudi pogosteje slabše prehranjenosti, anoreksije, acidoze in anemije. Hitrost rasti se zmanjša, ko se glomerulna ledvična filtracija zmanjša na 50 % pričakovane, ko se zmanjša pod 25 %, pa se rast močno upočasni.

Zdravljenje z ravnim hormonom uvedemo pri ustrezno prehranjenih predpubertetnih otrocih s kar se da urejenim metabolnim stanjem. Pred uvedbo zdravljenja stimulacijsko testiranje izločanja ravnega hormona ni potrebno. Zdravimo do zaključka rasti ali do presaditve ledvic. Po presaditvi zdravljenje prekinemo vsaj za eno leto. Če v tem času ne pride do pospešene rasti, konzilij Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove Pediatrične klinike UKC Ljubljana ponovno razpravlja o uvedbi zdravljenja.

PRADER-WILLIJEV SINDROM

Ob nizki rasti so značilni klinični znaki tudi debelost, nenormalna telesna sestava s prekomernim deležem maščobnega tkiva, izrazita hiperfagija, hipogonadizem, diplastični znaki obraza, majhne roke in noge ter različne stopnje psihomotorne retardacije. Bolezen je posledica odsotnega izražanja po očetu dedovanih genov, ki se nahajajo v regiji kromosoma 15 (15q11-q13).

Incidenca ocenjujejo na 1:20.000.

Nizka rast in motena telesna zgradba sta povezani z motnjo v izločanju in delovanju rastnega hormona. Cilj zdravljenja otrok s Prader-Willijev sindromom, s katerim pričnemo po 1. letu starosti, je ne le pospešena hitrost rasti, temveč tudi ugoden vpliv na telesno sestavo in mišično moč.

Zdravljenje z rh-RH pričnemo tako, da dajemo nizke odmerke po skrbno izdelanem protokolu. Posebno pozornost namenjamo morebitnim dihalnim težavam ob začetku zdravljenja.

LITERATURA

Growth Hormone 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;85:3990-3.

Juul A, Bernasconi S, Carel JC, Clayton PE, Kiess W, DeMuinck-Keizer Schrama S; Drugs and Therapeutics Committee of the European Society for Paediatric Endocrinology. Growth hormone treatment and risk of solid tumours. A statement from the Drugs and Therapeutics Committee of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). *Horm Res* 2003;60:103-4.

Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M; European Society of Paediatric Endocrinology. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005;152:165-70.

Hertel NT, Eklof O, Ivarsson S, Aronson S, Westphal O, Sipila I, Kaitila I, Bland J, Veimo D, Muller J, Mohnike K, Neumeyer L, Ritzen M, Hagenas L. Growth hormone treatment in 35 prepubertal children with achondroplasia: a five-year dose-response trial. *Acta Paediatr* 2005;94:1402-10.

Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Leger J, Tauber M, Cabrol S, Nicolino M, Brauner R, Chaussain JL, Carel JC. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5197-204.

Lee MM. Clinical practice. Idiopathic short stature. *N Engl J Med* 2006;354:2576-82.

Mahan JD, Warady BA; the Consensus Committee. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatr Nephrol* 2006;21:917-30.

Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, Braun L, Rappold G et al. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jan;92(1):219-28.

Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar;92(3):804-10.

Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11):4210-7.

Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res*. 2009;72(4):206-17.

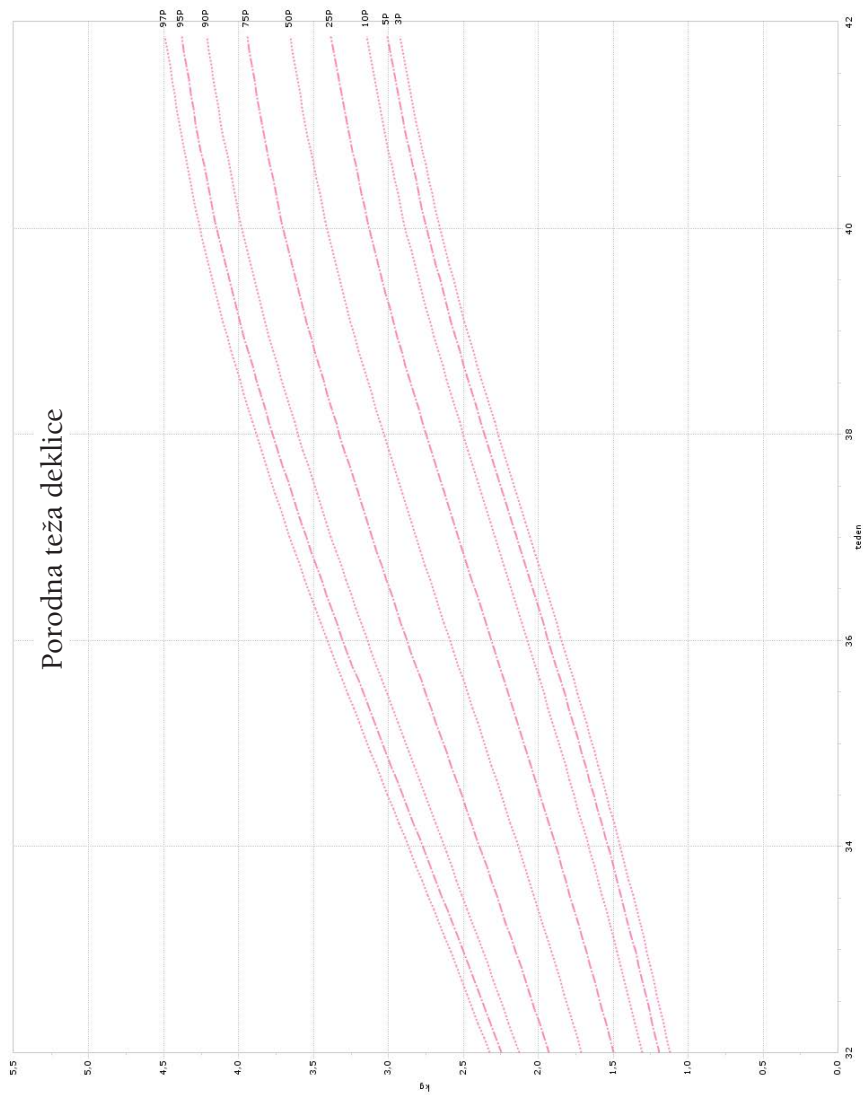
WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth

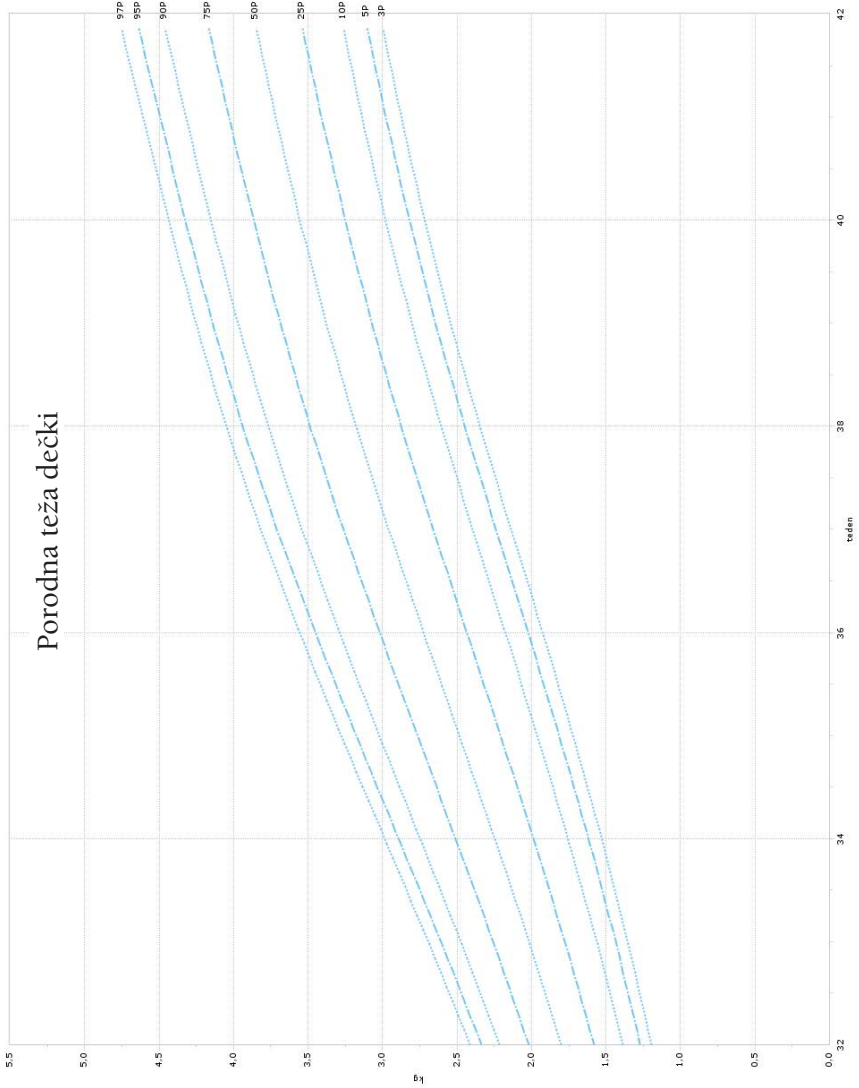
Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006.

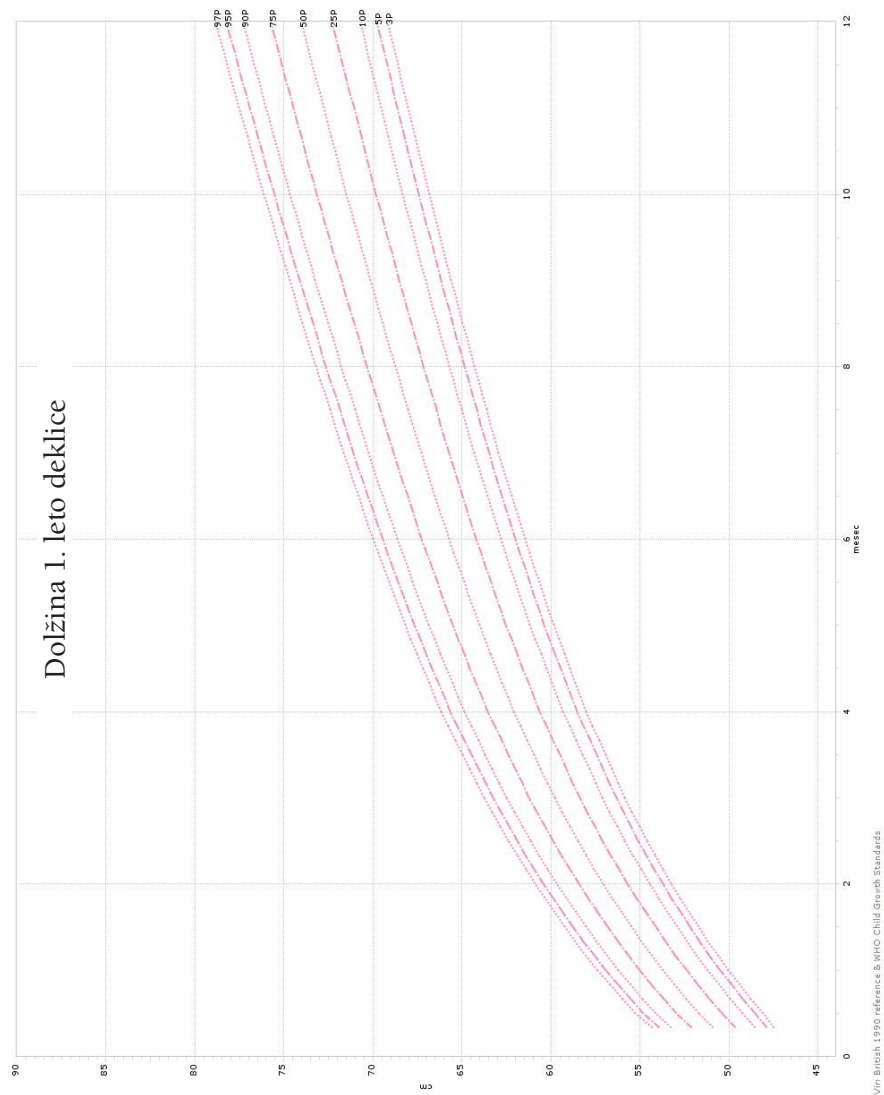
Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med* 1998;17:407-29.

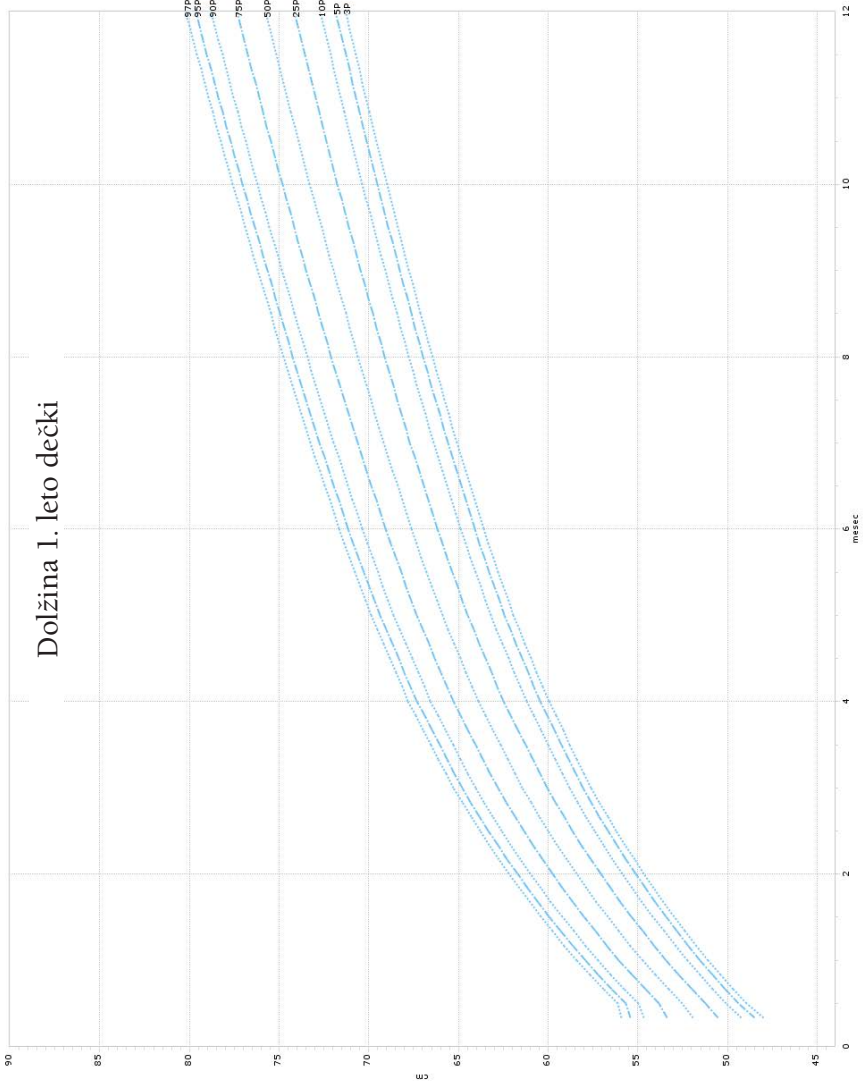
Freeman JV, Cole TJ, Chinn S, Jones PR, White EM, Preece MA. Cross sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995;73:17-24.

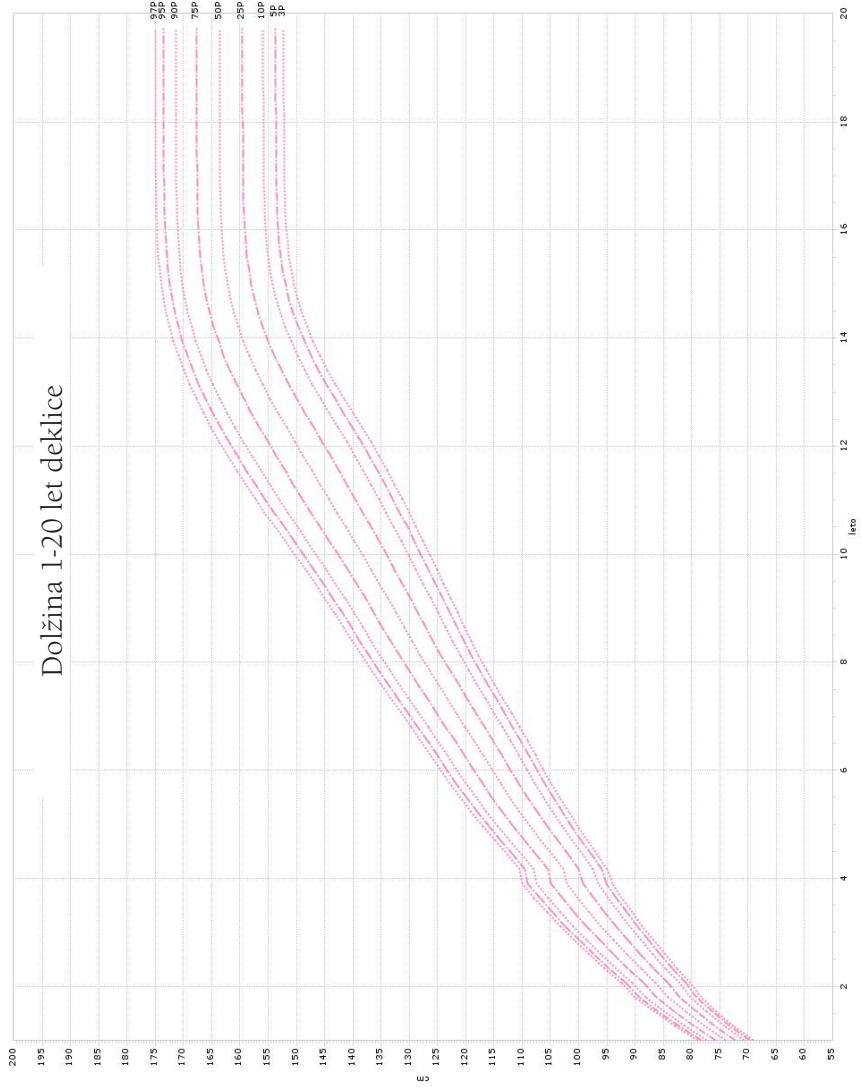
Verdenik I. Slovenski referenčni standardi za težo, dolžino in obseg glave ob rojstvu, za določeno gestacijsko starost populacije rojenih v letih 1987-96. *Zdrav Vestnik* 2000;69:4.

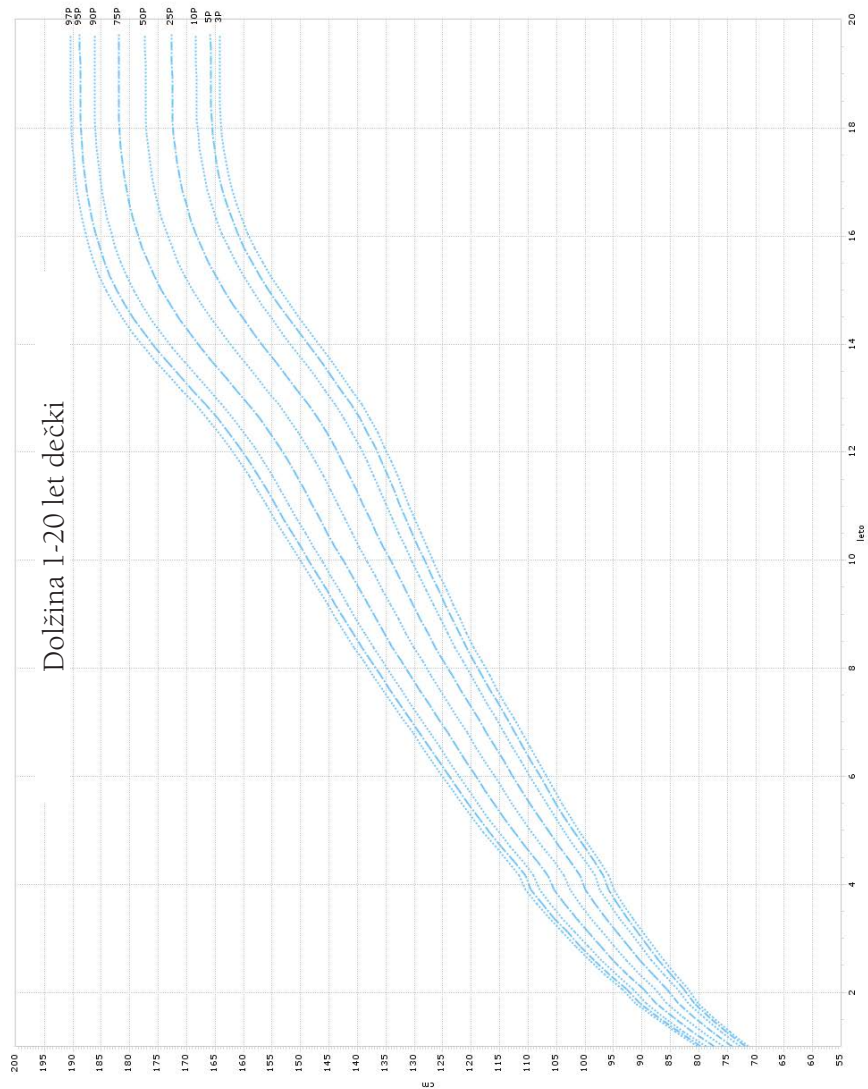












Vir: Brodski, 1980; referenca: B.WHO Child Growth Standards