

SOUČASNÝ STAV LÉČBY PORUCH RŮSTU

R. Pomahačová

Dětská klinika FN a LF UK v Plzni

Růst dítěte je za fyziologických okolností zákonitým procesem. Do dvou let věku dítě zaujme v růstové percentilové síti místo, které mu je geneticky predikované a v tomto percentilovém pásmu by mělo 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, 7). V odhalení příčiny zpomalování růstu dítěte může pomoci zhodnocení vývoje BMI (Body Mass Index), například progredující BMI u Cushingova syndromu a u těžké primární hypotyreózy, naopak klesající BMI u celiakie nebo Crohnovy choroby. Klinické vyšetření může odhalit příčinu urychlování růstu, například telarche praecox u předčasné centrální izosexuální puberty, pubarche praecox u předčasné pseudopuberty provázející kongenitální adrenální hyperplazii. Zkušenosti ukazují, že porucha růstu se zpomalováním růstového tempa může předcházet i několik let klinické manifestaci onemocnění (například sekundární deficit růstového hormonu u kraniofaryngeomu) (3, 7).

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
- Praderův-Williho syndrom
- Růstové selhání navazující na intrauterinní růstovou retardaci (SGA/IUGR, small for gestational age/intrauterine growth retardation)
- Deficit *SHOX* genu (například Lériho-Weillův syndrom)

Cílem léčby je zlepšit růstovou prognózu dětí všech indikačních skupin. U Praderova-Williho syndromu je hlavní indikací současný vliv růstového hormonu (RH) na změnu tělesného složení s redukcí tělesného tuku a se zvýšením podílu svalové hmoty. U deficitu RH se jedná o léčbu substituční, naopak u Turnerova syndromu a u Lériho-Weillova syndromu se při léčbě snažíme překonat určitou rezistenci cílových tkání k RH, takže používané dávky jsou vyšší než u deficitu (2, 4, 7). RH se aplikuje denně podkožně před

spaním pomocí injekčních per nebo transdermálního trysového aplikátoru. Léčbu doporučujeme vynechat prakticky pouze při horečce, ale při těžkém deficitu RH naopak v zátěžové situaci substituci vynechat nesmíme, protože hrozí hypoglykemie. U dětí s kombinovaným deficitem hypofyzárních hormonů substituujeme další deficity (centrální hypotyreózu, centrální hypokorticismus, hypogonadotropní hypogonadismus). Děti s necitlivostí k RH dnes můžeme léčit injekčním rekombinantním IGF-I.

PRAKTICKÉ POZNATKY K DIAGNOSTICE PACIENTŮ S DEFICITEM RŮSTOVÉHO HORMONU

U vrozeného genově podmíněného deficitu dochází k růstovému opoždování dítěte již v 1. roce života. Nesmíme zapomínat na možnost stejné diagnózy u sourozence. 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 RH nebo jiné genově podmíněné dědičné onemocnění (např. Lériho-Weillův syndrom). Novorozený chlapec s hypogonitalismem (mikropenis, retence testes, hypoplastické skrotum) je suspektní z hypopituitarismu a v tomto směru by měl být sledován. Těžký vrozený deficit RH může u novorozence vést k hypoglykemiím (7).

PRAKTICKÉ POZNATKY K DIAGNOSTICE PACIENTEK S TURNEROVÝM SYNDROMEM (TS)

Pacientky s karyotypem 45, X mají typický fenotyp (disproporcionální růst, svalová hypertrofie, hrubé faciální rysy, pterygium colli, velká distenze prsních bradavek, štítovitý hrudník, cubiti valgi), ale na diagnózu TS způsobenou například delecí krátkého raménka X chromozomu může upozornit pouze porucha růstu (6, 7), lehce disproporcionální postava s nápadnější muskulaturou, cubiti valgi a nenastupující puberta při ovariální insuficienci. Nesmíme zapomínat na zvýšený výskyt autoimunitních onemocnění u TS (autoimunitní zánět štítné žlázy, celiakie) (6, 7). Jsou známy případy pacientek s těmito autoimunitami, u kterých byl TS zjištěn až druhotně. TS je provázen také kardiovaskulárními chorobami, např. koarktací aorty, která může vést k diagnóze základního onemocnění (7).

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. Příčiny mohou být ze strany plodu, ze strany matky, porucha placenty, případně kombinace více faktorů. Léčbu RH zahajujeme po 3. roce života u dětí, které nedohonily růstový handicap

(catch-up růst), tzn. jejich aktuální výška odpovídá $-2,5$ SD pro daný věk a pohlaví (2, 4). Dítě musí být vždy komplexně vyšetřeno z hlediska diferenciální diagnózy poruchy růstu (1, 7).

PRADERŮV-WILLIHO SYNDROM

Je způsoben abnormalitou 15. chromozomu v oblasti 15q11-13 s mikrodeleci, maternální disomií nebo translokací. K diagnóze vede těžká centrální svalová hypotonie v novorozeneckém a kojeneckém věku, problémy s krmením s nutností sondování. V dalších letech se naopak rozvíjí výrazná hyperfagie s možným rozvojem monstrózní obezity. Děti mají typická stigmata (úzké čelo, malou bradu, mandlový tvar očí, kapří ústa, světlé vlásky, akromikrii, hypogonadismus u chlapců s mikropeniselem, retencí testes a hypoplastickým skrotem). Je přítomná mentální retardace. Příčinou odchylek jídelního chování, hypogonadismu a možné růstové retardace v důsledku funkční insuficience sekrece růstového hormonu je hypotalamická porucha (zpravidla nejde o klasický deficit RH prokazatelný testy). RH u těchto dětí příznivě ovlivňuje růst a tělesné složení. Přispívá k redukci tělesného tuku a k růstu svalové hmoty, která zlepšuje svalovou sílu a tím jejich (psycho)motorický vývoj (2, 4). Pro tento metabolický efekt RH začínáme s léčbou již v kojeneckém věku.

LÉRIHO-WEILLŮV SYNDROM

Syndrom je pseudoautozomálně dominantně dědičný a je poslední přijatou indikací k léčbě RH. Vzniká delecí nebo bodovou mutací genu *SHOX* lokalizovaného na chromozomu X a Y. Gen *SHOX* hraje zásadní roli ve vývoji skeletu hlavně předloktí a bérců. Děti mají disproporcionální růst při zkrácení segmentů dlouhých kostí, nápadnou svalovou hypertrofií hlavně na dolních končetinách, gotické patro, zkrácené metakarpy a metatarzy (hlavně IV.) a Madelungovu deformitu předloktí se zakřivením a zkrácením radia s dorzální subluxací hypoplastické distální části ulny (2, 6, 7). V těchto rodinách je třeba pátrat po postižení dalších dětí, kterým časnou léčbou RH můžeme pomoci v jejich růstové prognóze.

LÉČBA OSTATNÍCH PORUCH RŮSTU

Optimální léčba spočívá v odstranění základní příčiny růstové poruchy. V případě hypothyreózy léčíme levothyroxinem, při celiakii nasazujeme bezlepkovou dietu. Po odstranění základní příčiny se dítě postupně vrací do původního růstového pásma. Urychlení růstového tempa při předčasné centrální izosexuální pubertě normalizujeme blokováním gonadální osy analogy gonadoliberinu. Růstovou akceleraci u vrozené adrenální hyperplazie (CAH) zastavíme substituční a současně supresní léčbou glukokortikoidy, které tlumí patologickou nadprodukcí nadledvinových androgenů. Pozdní diagnóza těchto onemocnění vede ke ztrátě finální výšky. V diferenciální diagnostice zpomalování růstu dítěte

nesmíme zapomínat na možnost Cushingova syndromu, který je způsoben nadprodukcí kortizolu a obvykle i nadprodukcí nadledvinových androgenů. Hyperkortizolismus suprimuje produkci růstového hormonu (5, 7). Nadprodukce androgenů se projeví u dívek jako pubarché praecox a hirsutismus, u chlapců izosexuální pseudopubertou (pubarché praecox a růst penisu při prepubertálních testes s volumem do 3 ml). Dítě můžeme zachytit ve fázi plně rozvinutého klinického obrazu (progredující obezita, purpurové strie, měsícovitý obličej) nebo časněji, kdy se pouze zpomaluje v růstu, ale klinický obraz ještě není plně vyjádřený.

ZÁVĚR

Správnou monitorací růstu dítěte můžeme časně zachytit růstovou poruchu, která je signálem často závažného onemocnění dítěte. Zpomalení růstu, 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.

SOUHRN

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, Praderův-Williho syndrom, růstové selhání navazující na intrauterinní růstovou retardaci (SGA/IUGR, small for gestational age/intrauterine growth retardation), deficit *SHOX* genu (například Lériho-Weillův syndrom). Léčba ostatních poruch růstu spočívá v odstranění základní příčiny (například léčba hypothyreózy, bezlepková dieta u celiakie).

Contemporary therapy of growth disorders

SUMMARY

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).

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. 55, 2000: 190–1. – 4. Pomahačová R.: Léčba růstovým hormonem v dětském věku. Farmakoterapie, 3 (5), 2007: 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. – 7. Pomahačová R., Kalvachová B.: Dětská endokrinologie do kapsy. Praha: Mladá fronta, 2013.

Adresa autorky: R. P., Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň