

WSKAZANIA DO LECZENIA HORMONEM WZROSTU U DZIECI I DOROSŁYCH

INDICATIONS FOR GROWTH HORMONE THERAPY IN CHILDREN AND ADULTS

Maciej Hilczer, Andrzej Lewiński

Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej UM w Łodzi,
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Streszczenie: W pracy autorzy przedstawiają wskazania do leczenia hormonem wzrostu (GH) w okresie rozwojowym w celu promocji wzrostu, zarówno klasycznie uznane, takie jak somatotropinowa niedoczynność przysadki, zespół Turnera, czy też przewlekła niewydolność nerek, jak i inne, rzadkie, np. zespół Willi-Pradera, zespół Noonana, hipochondroplazja, wewnątrzmaciczne upośledzenie wzrastania i krzywica hipofosfatemiczna. Przedstawiono również poglądy na temat leczenia z zastosowaniem GH u dorosłych ze wskazań metabolicznych. Zasygnalizowano możliwości zastosowania GH w biologii rozrodu.

Słowa kluczowe: hormon wzrostu (GH) – niedobór GH dzieci – niedobór GH u dorosłych – zespół Turnera

Abstract: In this study, classic indications for growth hormone (GH) treatment in developmental period, i.e. pituitary GH deficiency, Turner's syndrome, chronic renal failure, are presented, as well as other indications, such as Prader-Willi's syndrome and Noonan's syndrome, hypochondroplasia, intrauterine growth retardation and hypophosphataemic rickets. The therapy with GH in adults – namely indications, proper dosage and metabolic monitoring, are described. The usefulness of GH in the management of reproductive processes is also discussed.

Key words: growth hormone (GH) – growth hormone deficiency (GHD) in children – GHD in adults – Turner's syndrome

Hormon wzrostu (hormon somatotropowy, somatotropina, *growth hormone* – GH) znajduje zastosowanie w promowaniu procesu wzrastania u dzieci w wieku rozwojowym. Klasycznymi i uznanymi w naszym kraju wskazaniami do stosowania hormonu wzrostu u dzieci są: 1) somatotropinowa (izolowana bądź wielohormonalna) niedoczynność przysadki, 2) zespół Turnera, 3) niedobór wzrostu w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek.

Somatotropinowa niedoczynność przysadki (SNP) jest skutkiem upośledzenia wydzielania GH przez komórki somatotropowe przysadki. Może wystąpić zarówno w wieku dziecięcym, jak i dorosłym. Częstość występowania SNP w populacji w wieku rozwojowym szacuje się na 1:4000 – 1:10000 osób (1).

U dzieci niedobór GH może być spowodowany zarówno zaburzeniami wrodzonymi, jak i nabytymi. Przyczyny postaci wrodzonych SNP można w uproszczeniu podzielić na dwie duże grupy: 1) defekty genetyczne prowadzące do zaburzeń syntezy i wydzielania GH, 2) zmiany organiczne w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, przede wszystkim pod postacią wad linii środkowej mózgowia oraz aplazji i hipoplazji przysadki.

Ocenia się, że 3-30% wszystkich przypadków SNP ma podłoże genetyczne. Ponieważ jednak zmiany w obrębie podwzgórze i/lub przysadki udaje się uwidocznic w badaniu metodą magnetycznego rezonansu jądrowego (MRJ) tylko u 12-20% pacjentów, należy przypuszczać, że częstość defektów genetycznych jest większa, a znaczna część przypadków SNP – rozpoznawanych jako sporadyczne – może mieć podłoże genetyczne (2). Zaburzenia mogą dotyczyć genów GH (*GH1*), receptora GHRH (*GHRH-R*), genu *Pit-1*, genu *Prop-1*, *HESX1*, *LHX3*.

Niektóre postaci wielohormonalnej niedoczynności przysadki (WNP) mają podłoże genetyczne. Defekt genu przysadkowego czynnika transkrypcyjnego *Pit-1*, białka odgrywającego ważną rolę w aktywacji genów GH, prolaktyny (PrL) i podjednostki β -TSH, powoduje zaburzenia sekrecji wymienionych hormonów. Rodzinna WNP w zakresie tych samych osi, co w przypadku defektu *Pit-1*, oraz – dodatkowo – sekrecji gonadotropin, może być spowodowana także defektem genu *Prop-1* (*Prophet of Pit-1*), czynnika niezbędnego dla aktywacji ekspresji genu *Pit-1* (3).

Należy wspomnieć, że również niektóre wrodzone zmiany organiczne w okolicy podwzgórzowo-przysadkowej

mogą być uwarunkowane genetycznie. Przykładem tego typu zaburzeń jest zespół przerwania szypuły przysadki (*pituitary stalk interruption syndrome* – PSIS), rozpoznawany na podstawie charakterystycznego obrazu w badaniu MRI – hipoplazji przedniego płata przysadki, przerwania szypuły przysadki oraz nieprawidłowej lokalizacji tylnego płata przysadki. Stałym elementem omawianego zespołu jest SNP, a w większości przypadków WNP. Ze względu na rodzinne występowanie części przypadków PSIS, jako jedną z możliwych przyczyn podejrzewa się genetyczne tło jego występowania, jakkolwiek u pacjentów z PSIS nie stwierdza się defektów dotyczących wcześniej omówionych genów (4).

Przyczyną nabytych postaci SNP/WNP są guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej, procesy zapalne w obrębie jamy czaszki, urazy głowy, a także stany po radioterapii (szczególnie skierowanej na struktury wewnątrzczaszkowe), czy chemioterapii. U części pacjentów po urazach czaszkowo-mózgowych, przede wszystkim okołoporodowych, dochodzi do powstania zmian odpowiadających w badaniu MRI obrazowi PSIS z objawami klinicznymi niedoczynności przysadki.

Ocena wydzielania GH

Diagnostyka niedoboru GH opiera się na oznaczeniu wydzielania GH w testach stymulacyjnych lub w profilu dobowym. Postępowanie takie jest konieczne ze względu na pulsacyjny charakter spontanicznego wydzielania GH. Klasyką postaci SNP u dzieci rozpoznaje się na podstawie obniżonego wydzielania GH, tj. wartości szczytowej wyrzutu GH poniżej 10 ng/ml (20 mU/ml) w dwóch testach stymulacyjnych, wykonanych z zastosowaniem różnych bodźców wydzielniczych. W testach tych wykorzystuje się najczęściej wywołanie hipoglikemii bezwzględnej (po zastosowaniu insuliny) lub względnej (po zastosowaniu glukagonu), stymulację receptorów α_2 -adrenergicznych (po zastosowaniu klonidyny), stymulację receptorów dopaminergicznych (po zastosowaniu preparatu L-DOPA) lub też bezpośrednie pobudzenie komórek somatotropowych (po zastosowaniu GHRH bądź syntetycznych analogów ghreliny, tzw. *growth hormone secretagogues* – GHS). W Klinice Endokrynologii i Terapii Izotopowej Instytutu Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi preferuje się wykonywanie testów z klonidyną i glukagonem, stymulujących wydzielanie GH.

W naszej Klinice ocenialiśmy zależność pomiędzy wysokością przysadki a wydzielaniem GH u dzieci z niedoborem wzrostu. Wysokość przysadki zmienia się wraz z wiekiem dziecka. Jest prostym parametrem oceniającym wielkość przysadki, wykazano bowiem silną korelację pomiędzy wysokością a objętością przysadki (5). Stwierdziliśmy natomiast mniejszą wysokość przysadki u pacjentów z WNP oraz u pacjentów z całkowitym upośledzeniem wydzielania GH, w porównaniu z grupą dzieci z niecałkowitym upośledzeniem wydzielania GH oraz idiopatycznym niskim wzrostem. Ocena wysokości przysadki może stanowić dodatkowe kryterium diagnostyczne u pacjentów, potwierdzające WNP oraz całkowite upośledzenie wydzielania GH (6).

Prawidłowe wartości stężeń GH uzyskanych w warunkach stymulacji farmakologicznej nie wykluczają zaburzeń spontanicznej sekrecji GH. Spotyka się pacjentów z tzw. dysfunkcją neurosekrecyjną (*neurosecretory dysfunction*), u których dopiero ocena dobowego lub przynajmniej nocnego profilu wydzielania GH ujawnia brak lub obniżenie amplitudy pulsów wydzielniczych GH. Badanie to ze względu na uciążliwość (konieczność wielogodzinnego pobierania krwi do oznaczeń stężenia GH w odstępach 20-minutowych) i kosztowność wykonywane jest rzadko i nie wchodzi w zakres rutynowej diagnostyki SNP.

U każdego dziecka z niedoborem wzrostu niezbędnym

badaniem jest określenie wieku kostnego na podstawie porównania rentgenogramu ręki niedominującej z odpowiednimi standardami wg Greulich'a i Pyle'a (7). Wiek kostny dziecka z SNP jest znacznie opóźniony, tak, że stosunek wieku kostnego do wieku kalendarzowego wynosi poniżej 0,8 (1). Rozpoznanie SNP ustala się na podstawie oceny niedoboru wzrostu (wzrost poniżej 3 centyla dla płci i wieku kalendarzowego), analizy krzywej wzrastania, oceny pozycji centylowej dziecka, zwolnionego tempa wzrastania, obniżonego wydzielania GH w testach stymulacyjnych oraz opóźnienia wieku kostnego w stosunku do kalendarzowego.

Leczenie preparatami GH

Rozpoznanie u dziecka SNP stanowi klasyczne wskazanie do włączenia terapii z zastosowaniem GH. Przed rozpoczęciem leczenia obowiązuje w każdym przypadku wykonanie badania MRI okolicy podwzgórzowo-przysadkowej w celu wykluczenia procesu nowotworowego, względnie innych zmian wymagających interwencji neurochirurgicznej. Stwierdzenie jakiegokolwiek czynnego procesu nowotworowego (nie tylko w obrębie ośrodkowego układu nerwowego) stanowi przeciwwskazanie do podawania preparatów GH. Jest natomiast możliwe leczenie GH dzieci po doszczętnych zabiegach neurochirurgicznych, pod warunkiem niestwierdzenia cech wznowy procesu nowotworowego po przynajmniej roku obserwacji od zabiegu lub od zakończenia chemio- czy radioterapii. Nie stwierdzono różnicy w częstości nawrotów guzów ośrodkowego układu nerwowego u dzieci leczonych GH w porównaniu z grupą dzieci nieleczonych tym hormonem (8). Nie udowodniono również związku przyczynowego pomiędzy podawaniem GH, a częstszym występowaniem białaczek u dzieci leczonych GH z powodu niedoboru tego hormonu (9). Zwrócono natomiast uwagę na możliwość częstszego powstawania guzów nowotworowych u dzieci wyleczonych z białaczki, otrzymujących przewlekłe GH. Potwierdzenie lub wykluczenie tej zależności wymaga dalszych obserwacji (10).

Hormon wzrostu u dzieci z SNP podaje się w dawce 0,5-0,7 j./kg/tydzień (0,16-0,23 mg/kg/tydzień) w codziennych iniekcjach podskórnych przy użyciu specjalnych wstrzykiwaczy podobnych do tych, jakimi podaje się insulinę. Zaleca się podawanie GH w godzinach wieczornych, przed snem. Ma to naśladować fizjologiczny rytm wydzielania, gdzie maksimum wyrzutu dobowego przypada na pierwsze godziny po zaśnięciu. U dzieci z izolowanym niedoborem GH, u których w czasie stosowania preparatu GH wystąpiło dojrzewanie płciowe (u chłopców osiągnięcie przez jądra 6-8 ml objętości, a u dziewczynek osiągnięcie II stadium rozwoju gruczołów piersiowych wg Tannera), zalecane jest dążenie do leczenia analogiem GnRH hamującym dojrzewanie płciowe. Takie leczenie winno być prowadzone aż do osiągnięcia wzrostu mniejszego o 7 cm od docelowego. Analogu GnRH można nie stosować u dzieci, które w czasie pojawienia się objawów dojrzewania osiągnęły centylowy kanał wzrostowy odpowiadający wzrostowi docelowemu (11). Pacjenci z SNP leczeni z zastosowaniem GH, nie zawsze osiągają wzrost wynikający z założeń genetycznych (wzrost docelowy, obliczany na podstawie średniego wzrostu rodziców). Przyczyną tego jest zbyt późno włączone leczenie, przerwy w terapii, stosowanie zbyt małych dawek leku lub niewłaściwe przechowywanie leku w nadmiernie wysokiej, czy też zbyt niskiej temperaturze.

Ważne jest wczesne rozpoznawanie zaburzenia i włączenie terapii, tak, aby wzrost dziecka w wieku szkolnym jak najmniej różnił się od wzrostu rówieśników, co pozwala dziecku na prawidłowe funkcjonowanie w grupie rówieśniczej i oszczędza mu wielu problemów natury psychologicznej.

W przypadku nieleczonych dziewcząt z zespołem Turnera poważny problem stanowi średni wzrost ostateczny – o około 20 cm niższy niż przeciętny wzrost dorosłych kobiet w danej populacji (12). Przyczyny niedoboru wzrostu w zespole Turnera są złożone i nie do końca poznane. Mimo że czynność przysadki w zakresie wydzielania GH jest prawidłowa, stosowanie preparatów GH poprawia tempo wzrastania i prognozę wzrostową leczonych pacjentek. Warunkiem skuteczności leczenia jest jednak podawanie dawek w przybliżeniu dwukrotnie wyższych niż w terapii substytucyjnej SNP/WNP – od przynajmniej 1,0 j./kg/tydzień do 1,4 j./kg/tydzień (0,33 mg/kg/tydzień do 0,47 mg/kg/tydzień) w dalszym okresie terapii. Celem terapii hormonalnej z zastosowaniem GH pacjentek z zespołem Turnera jest uzyskanie wzrostu końcowego niewyróżniającego w populacji. Podawanie GH normalizuje wzrost końcowy, nie poprawia jednak zaburzonych proporcji ciała.

W 1997 roku odkryto, iż gen zlokalizowany w regionie pseudoautosomalnym na ramieniu krótkim chromosomu X (Xp 22.3) odpowiada za niski wzrost w zespole Turnera. Gen nazwano *SHOX* (Short stature HomeobOX). Gen ten odgrywa kluczową rolę w rozwoju szkieletu, a zwłaszcza przedramion i podudzi. U ludzi zdrowych, normalnego wzrostu występują dwa niezmienione allele, u płci żeńskiej na obu chromosomach X, a u płci męskiej na chromosomie X oraz Y. W przypadku braku jednego z alleli, np. przy kariotypie 45,X (zespół Turnera), czy też delecji lub mutacji allele, dochodzi do upośledzenia wzrastania i nieraz do dodatkowych objawów ze strony układu kostnego pod postacią zespołu Leri-Weilla (skrótowanie odcinków dystalnych kończyn, łukowate wygięcie kości promieniowej, łokciowej oraz piszczeli). Częstość niskorosłości związanych z patologią w obrębie genu *SHOX* (poza zespołem Turnera) szacuje się na 1:5000 urodzeń u obu płci (13).

W ostatnich latach podjęto próby zastosowania GH u pacjentów z defektem genu *SHOX*. Wstępne wyniki terapii wydają się być zachęcające, choć z uwagi na krótki okres obserwacji nie można przedstawić jeszcze ostatecznych wniosków co do skuteczności leczenia w odniesieniu do wzrostu końcowego osiąganego przez pacjentów (14).

Przewlekła niewydolność nerek (PNN) rozpoznawana jest, kiedy klirens kreatyniny przybiera wartość poniżej 75 ml/1,73 m²/min. W tym stanie należy leczyć osteodystrofię nerkową oraz wyrównywać w zależności od potrzeb stężenie sodu i kwasicy, stosować odpowiednią dietę, a w przypadku niedokrwistości – erytropoetynę. Niedobór wzrostu w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek można rozpoznać, jeśli pomimo wyrównania powyższych zaburzeń, pozycja centylowa wzrostu dziecka znajduje się poniżej wartości 3 centyla, a tempo wzrastania ulega zwolnieniu. Leczenie preparatami GH można rozpocząć, jeśli u prawidłowo lezonego pacjenta przed rozpoczęciem dializowania, jak i w trakcie, wzrost jest poniżej 3 centyla dla danej płci i wieku metrykalnego, wiek kostny u chłopców jest poniżej 12,5 lat, a u dziewczynek poniżej 11,5 lat wg standardów atlasu Greulich-Pyle, stężenie parathormonu poniżej 200 pg/ml, Hb ponad 10,0 g/dl, wyrównana jest kwasica metaboliczna oraz parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej (7). W diagnostyce niedoboru wzrostu u pacjentów z PNN nie potrzeba wykonywać testów stymulacyjnych wyrzutu GH. U dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek spontaniczne wydzielanie GH jest prawidłowe, a główną przyczyną upośledzenia wzrastania jest obniżona ekspresja receptora GH, a także obniżona biodostępność IGF-I (Insulin-like Growth Factor- I, insulinopodobny czynnik wzrostowy typu I), poprzez zwiększone wiązanie ze specyficznymi białkami wiążącymi, głównie z IGFBP-3. Należy wziąć pod uwagę także inne współistniejące zaburzenia: niedobory kaloryczne i białkowe, niedokrwistość, osteodystrofię nerkową, ste-

roidoterapię. Pod wpływem egzogennej GH dochodzi do normalizacji stosunku IGF-I i IGFBP-3, a tym samym do zwiększenia stężenia wolnego IGF-I i poprawy jego biodostępności dla chrząstki wzrostowej.

Leczenie PNN z użyciem GH wymaga dawek 1,0-1,1 j./kg/tydzień (0,33-0,37 mg/kg/tydzień). Leczenie prowadzi się do osiągnięcia wzrostu końcowego o 0,4 SD (odchylenia standardowego) poniżej wzrostu docelowego, wynikającego ze wzrostu rodziców, lub do momentu wykonania przeszczerpu nerki. Czasowe przerwanie leczenia GH jest zalecane w przypadku: 1) stwierdzenia zaawansowanej nadczynności przytarczyc (stężenie PTH powyżej 500 pg/ml w dwóch kolejnych comiesięcznych oznaczeniach), pomimo zwiększenia dawki aktywnych metabolitów witaminy D₃, 2) wystąpienia objawów wzmoczonego ciśnienia śródczaszkowego, czy też 3) złuszczenia nasady głowy kości udowej (11).

Z historycznego punktu widzenia leczenie GH prowadzone było początkowo z zastosowaniem preparatów pochodzących z przysadek ludzkich. Od 1985 roku w terapii stosowany jest wyłącznie rekombinowany ludzki hormon wzrostu (*recombinant human growth hormone* – rhGH) III generacji, uzyskiwany drogą syntezy, a tym samym wolny od wszelkiego rodzaju zanieczyszczeń. Substancja czynna leku występuje w postaci liofilizowanego proszku z dołączoną ampulką rozpuszczalnika.

Z uwagi na konieczność ścisłego określenia wskazań do zastosowania terapii GH i przestrzegania istniejących przeciwwskazań, a także znaczny koszt leczenia, rozpoczęcie terapii możliwe jest wyłącznie po przeprowadzeniu pełnej diagnostyki w ośrodku wysokospecjalistycznym, zgodnie z przyjętym algorytmem diagnostycznym. Następnie, ośrodek diagnozujący wystawia wniosek o przyznanie leczenia, skierowany do Zespołu Koordynacyjnego ds. Stosowania Hormonu Wzrostu, Warszawa Instytut Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka, Al. Dzieci Polskich 20, a ostateczna decyzja o wdrożeniu terapii podejmowana jest kolegią na posiedzeniu Zespołu Koordynacyjnego. W przypadku dziecka z PNN wniosek o przydzieleniu preparatu GH dla chorego dziecka wysyła się do Zespołu Koordynacyjnego ds. Stosowania Hormonu Wzrostu na adres Katedry i Kliniki Pediatrii i Nefrologii AM w Warszawie, ul. Marszałkowska 24 (11).

Leczenie hormonem wzrostu dzieci z SNP/WNP, zespołem Turnera oraz PNN jest nieodpłatne, środki na zakup hormonu pochodzą z funduszy Ministerstwa Zdrowia i dystrybuowane są w ramach „Ogólnopolskiego programu leczenia niedoboru wzrostu u dzieci i młodzieży w następstwie somatotropinowej niedoczynności przysadki, zespołu Turnera i przewlekłej niewydolności nerek, przez zastosowanie hormonu wzrostu”. Taki sposób zakupu umożliwia leczenie wszystkich pacjentów rzeczywiście wymagających leczenia oraz zapewnia racjonalne wykorzystanie środków publicznych.

Indywidualny dobór dawki preparatu uzależniony jest od szeregu parametrów rozwoju auktologicznego, czasu trwania terapii, współistniejących zaburzeń. Terapia wymaga ścisłego monitorowania, którego zasady zostały określone w wyżej wymienionym Programie, a standardy postępowania dla poszczególnych jednostek chorobowych zostały opublikowane w „Pediatrii Praktycznej” w 2001 roku (11). Leczenie hormonem wzrostu musi zatem być prowadzone wyłącznie w ośrodkach wysokospecjalistycznych, dysponujących dużym doświadczeniem w zakresie prowadzenia terapii i pełną bazą diagnostyczną. Obecnie w Polsce leczenie hormonem wzrostu jest prowadzone w 17 ośrodkach.

Podstawowy schemat monitorowania leczenia GH u dzieci obejmuje pomiary wzrostu co 3 miesiące, ocenę stadium rozwoju płciowego co 6 miesięcy, ocenę wieku kostnego co 12 miesięcy, oznaczenie stężenia TSH i wolnej tyroksyny

(FT₄) co 6 miesięcy, oznaczenie stężenia IGF-I co 12 miesięcy, oznaczenie stężenia hemoglobiny glikowanej co 6 miesięcy, wykonanie badania densytometrycznego co 12 miesięcy, badanie MRI oraz inne badania wyskospecjalistyczne – w zależności od potrzeb.

Objawy niepożądane terapii GH obserwowane są u dzieci rzadko. Sporadycznie opisywano złuszczenie głowy kości udowej oraz objawy guza rzekomego mózgu (*pseudotumor cerebri*), związane z rozwojem łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego. Najważniejszym powikłaniem leczenia, zwłaszcza przy stosowaniu wyższych dawek GH, może być upośledzenie tolerancji glukozy. W przebiegu leczenia obserwuje się również konieczność dołączania terapii preparatami L-tyroksyny (L-T₄), ze względu na nasilenie konwersji tyroksyny (T₄) do trijodotyroniny (T₃) oraz możliwość ujawniania się niedoczynności przysadki w zakresie wydzielania hormonu tyreotropowego (TSH) (15). Preparaty L-T₄ podaje się w dawce 2-5 µg/kg/dobę, maksymalnie do 150 µg na dobę, w jednej dawce dziennej. W wypadku WNP niezbędne jest podawanie także hydrokortyzonu. Zalecana dawka nie powinna przekraczać 10 mg/m², podzielonych na 2 lub 3 porcje w ciągu doby. Sugeruje się 2-3 krotnie zwiększenie dawki hydrokortyzonu w czasie sytuacji stresowych (infekcji, urazu, zwiększonego wysiłku fizycznego). Substytucja hydrokortyzonem powinna wyprzedzać substytucję L-T₄ ze względu na ryzyko wystąpienia przełomu nadnerczowego. Leczenie skutków niedoboru gonadotropin polega na substytucyjnym podawaniu odpowiednich steroidów płciowych. Taką terapię należy wprowadzić z rozważką, aby nie spowodować przedwczesnego zarośnięcia chrząstek nasadowych. Alternatywnie, można podawać łącznie preparaty gonadotropin: łożyskowej hCG (*human Chorionic Gonadotropin*) oraz menopauzalnej hMG (*human Menopausal Gonadotropin*).

Celem terapii jest uzyskanie wzrostu niewyróżniającego w populacji. Po zakończeniu leczenia hormonem wzrostu u dziecka leczonego z powodu SNP należy wykonać badania kontrolne w celu kwalifikacji pacjenta do ewentualnej dalszej terapii w wieku dorosłym.

Prawidłowa terapia preparatami GH pacjentów z SNP, zespołem Turnera i niedoborem wzrostu w przebiegu PNN jest postępowaniem z wyboru, umożliwiającym uniknięcie odległych skutków niskorosłości, zapobiegającym degradacji społecznej pacjentów. Pozwala na uniknięcie kosztów związanych z wypłacaniem rent socjalnych osobom nieczynnym zawodowo, nieprzystosowanym do rynku pracy.

Istnieją coraz liczniejsze wskazania do stosowania GH także w innych jednostkach chorobowych.

Wykazano skuteczność prowadzenia terapii GH u dzieci z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania (*intrauterine growth retardation* – IUGR). W czasie Światowego Zjazdu Endokrynologii Wieku Rozwojowego, który odbył się w 2000 roku w Montrealu, przedstawiono wyniki 8-letniego leczenia dzieci z IUGR z zastosowaniem dawki GH 0,23-0,47 mg/kg/tydzień (0,7-1,4 j./kg/tydzień). Stwierdzono znamienne poprawę tempa wzrastania bez istotnych działań niepożądanych, tj. przyspieszenia wieku kostnego, przyspieszenia dojrzewania płciowego lub nietolerancji glukozy. Niezwykle interesujące było przedstawienie przez prof. de Zeghera wyników 2-3-letniego leczenia grupy dzieci z IUGR w zwiększonych dawkach 0,47-0,7 mg/kg/tydzień (16). W większości przypadków w okresie leczenia uzyskiwano normalizację wzrostu, a obserwowana hiperinsulinemia szybko ustępowała po odstawieniu leku. Taki sposób leczenia – wg de Zeghera – jest bezpieczny, ekonomiczny i prowadzi do szybkiego wyrównania niedoboru wzrostu (16).

Podawanie GH niskim dzieciom z prawidłowym wydzielaniem GH jest – jak dotąd – kontrowersyjne ze względu na niepewny wpływ na poprawę wzrostu końcowego, a także

możliwość przyspieszenia dojrzewania płciowego, co jest niekorzystne dla prognozy wzrostowej. Niezmiernie ciekawa jest praca autorów amerykańskich z 2001 roku, która podsumowuje 14-letni okres obserwacji niskich chłopców z prawidłowym wydzielaniem GH leczonych preparatami GH (17). Wyniki przedstawione w tym doniesieniu wskazują, że przewlekłe podawanie GH nie modyfikuje przebiegu dojrzewania płciowego i nie wpływa na objętość i czynność jąder (17).

Hormon wzrostu może mieć zastosowanie w zespole Pradera i Willego (PWS). Zespół ten jest spowodowany utratą funkcji przez geny, które zlokalizowane są w regionie 15q11-q13, pochodzącym od ojca i ulegają piętnowaniu (stają się nieaktywne, *imprinting*) w chromosomie 15 pochodzącym od matki. U 75% chorych stwierdza się delecje powstałe *de novo* we wspomnianym wyżej regionie 15q11-q13, w chromosomie odziedziczonym od ojca. Częstość występowania zespołu PWS wynosi od 1:10 000 do 1:25 000 urodzeń. Charakterystycznymi cechami są hipotonia mięśniowa w okresie noworodkowym i niemowlęcym, znaczny i szybki przyrost masy ciała po drugim roku życia, prowadzący po kilku latach do centralnej otyłości, hipogonadyzm hipogonadotropowy u obu płci, łagodne lub średniego stopnia opóźnienie rozwoju umysłowego, nadmierne łaknienie, brak poczucia sytości, zaburzenia snu, zaburzenia oddychania w czasie snu (*apnea*) oraz niski wzrost w stosunku do wzrostu rodziców.

W ostatnich latach opublikowano szereg prac, przedstawiających wyniki prób klinicznych nad wpływem leczenia hormonem wzrostu na wzrastanie i metabolizm chorych z PWS. Potwierdzono istotny udział niedoboru GH w patologii stwierdzanej w tym zespole. Wykazano znamienne niższe stężenia IGF-I u chorych z PWS w porównaniu z osobami zdrowymi, szczupłymi, jak i otyłymi. Stwierdza się u chorych z PWS zaburzenia metaboliczne wynikające z niedoboru GH, takie jak: względnie niskie stężenia insuliny, osteopenię i osteoporozę, zaburzenia w gospodarce lipidowej. Zastosowanie GH istotnie zmniejsza niedobór wzrostu, normalizuje lub znacznie poprawia skład ciała, obniżając odsetek masy tłuszczowej i zwiększając masę mięśniową. Leczenie to zwiększa spoczynkowy wydatek energetyczny, aktywność ruchową, wentylację płuc oraz poprawia mineralizację kości. Na podstawie licznych obserwacji można przyjąć, że dawka GH 0,7 j./kg/tydzień (0,23 mg/kg/tydzień) jest wystarczająca dla uzyskania efektu wzrostowego i metabolicznego pacjentów z PWS (18).

Krzywica hipofosfatemiczna, choroba uwarunkowana genetycznie, sprzężona z chromosomem X, przebiegająca z wadliwą resorpcją fosforanów i niedostateczną aktywacją 1- α hydroksylazy, prowadzi do wadliwej czynności osteoblastów ze zmianami proporcji budowy ciała i znacznego niedoboru wzrostu. Autorzy włoscy z Uniwersytetu w Pizie zaprezentowali swe wieloletnie badania nad stosowaniem GH u tych chorych (19). Oprócz konwencjonalnego leczenia podawali GH w dawce 0,6-0,9 j./kg/tydzień (0,2-0,3 mg/kg/tydzień) przez wiele lat, od 8 roku życia aż do uzyskania wzrostu ostatecznego. Wykazali oni znamienne poprawę wzrostu końcowego, ale bez wpływu na zaburzoną proporcję ciała (19).

Długotrwała terapia glikokortykosteroidami często prowadzi do znacznego niedoboru wzrostu. Pojawiły się doniesienia o możliwości poprawy do pewnego stopnia prognozy wzrostowej po dołączeniu do leczenia preparatów GH. Autorzy francuscy zaprezentowali wyniki rocznej terapii GH 14 dzieci z młodzieńczym zapaleniem stawów, leczonych przynajmniej przez okres 2 lat preparatami glikokortykosteroidów (20). Wszystkie dzieci były w okresie przeddojrzewaniowym, otrzymywały prednizon w średniej dawce 0,38 mg/kg/dobę. Tempo wzrastania dzieci wynosiło

poniżej 4 cm/rok, a pozycja centylowa wzrostu była znacznie poniżej 3 centyli. Pacjenci otrzymywali preparat GH w dawce 1,4 j./kg/tydzień (0,41 mg/kg/tydzień) przez okres jednego roku. Średnie tempo wzrastania uległo zwiększeniu z wartości 1,9 cm do 5,4 cm/rok. U 8 pacjentów stężenie HbA_{1c} podczas leczenia było na górnej granicy wartości referencyjnych. Cytowani autorzy planują 3-letnią kontynuację badania dla oceny skuteczności terapii i potencjalnych skutków ubocznych (20).

Kolejne postulowane wskazanie do leczenia GH dotyczy przewlekłych zapaleń jelit, przebiegających z utratą białka. Stosowanie GH u dzieci z SNP i towarzyszącymi zaburzeniami wchłaniania pozwala na szybszą regenerację kosmków jelitowych. Badania na zwierzętach dowiodły, że IGF-I, pobudzany działaniem GH, pozwala na uzyskanie integralności *epithelium* jelita po uszkodzeniach. Opisano skrócenie czasu gojenia jelit po urazach pod wpływem leczenia GH w dawce średnio 0,6 j./kg/tydzień (0,2 mg/kg/tydzień) (21).

Hormon wzrostu próbuje się stosować w leczeniu hipochondroplazji. Autorzy angielscy są zwolennikami ograniczonego stosowania GH u tych chorych do okresu przeddojrzwianowego (22). Obserwowali oni przyspieszenie wzrastania tych pacjentów pod wpływem GH. Nie można jeszcze się wypowiedzieć na temat uzyskanego wzrostu ostatecznego z uwagi na krótki czas leczenia (22).

Hormon wzrostu próbuje się także podawać w leczeniu zespołu Noonana. W oparciu o wyniki 3-letniej obserwacji, Kelnar poleca stosowanie terapii GH u pacjentów z tą jednostką chorobową (23).

Od ponad 10 lat pojawiają się prace kliniczne o możliwości zastosowania GH w indukcji owulacji i biologii rozrodu. W 2000 roku opublikowano interesujący, nowy protokół leczenia pacjentki z WNP po operacji wycięcia gruczolaka kortykotropowego przysadki przed 6 laty, otrzymującej codziennie L-T₄ w dawce 100 µg, hydrokortyzon 20 mg, etinylestradiol 30 µg, lewonorgestrel 75 µg, u której prowadzono początkowo przez 3 miesiące terapię preparatem GH w dawce 1 j./dzień (0,33 mg/dzień). Następnie podawano preparat hMG 75 j./dzień, zwiększając dawkę o 1 ampulkę co tydzień w przypadku, gdy nie obserwowano wzrostu stężenia 17 β-estradolu czy wzrostu pęcherzyka jajnikowego powyżej 10 mm. W 21 dniu cyklu podano 10 000 j. hCG, stężenie 17 β-estradolu wynosiło 175 pg/ml, pęcherzyk jajnikowy miał 19 mm średnicy. Ciążę stwierdzono po 5. tygodniu terapii. Przerwano leczenie GH, pacjentka otrzymywała preparaty: hydrokortyzon do 6. miesiąca ciąży - 20 mg dziennie, a następnie - 25 mg, L-T₄ do 7. miesiąca ciąży - 100 µg na dobę, a następnie - 125 µg na dobę. Ciąża zakończyła się porodem w 39 tygodniu i urodzeniem zdrowego chłopca z masą 3780 g i 51 cm długości (24).

Ostatnie 15 lat to okres gwałtownego rozwoju wiedzy o roli GH w regulacji procesów metabolicznych człowieka. Zdefiniowano ciężki niedobór GH jako odrębną jednostkę

chorobową. Niedobór hormonu wzrostu (GHD – Growth Hormone Deficiency) może być nabyty w wieku dorosłym (*adult-onset GHD*), spowodowany najczęściej gruczolakiem przysadki, krwawieniem do ośrodkowego układu nerwowego, silnym urazem czaszki, powikłaniami radioterapii. Szacuje się, że około 30% dzieci leczonych hormonem wzrostu z powodu GHD wymaga leczenia w wieku dorosłym (*childhood-onset GHD*). Ciężki GHD charakteryzuje się zmniejszeniem beztłuszczowej masy ciała z jednoczesnym zwiększeniem ilości tkanki tłuszczowej, zwłaszcza w obrębie brzucha i podwyższonym wskaźnikiem talia : biodra. Stwierdza się zaburzenia lipidowe, obniżenie wrażliwości na insulinę, upośledzenie homeostazy glukozy oraz zaburzenia mineralizacji kośćca. Nieleczony niedobór GH u dorosłych prowadzi do zwiększonego ryzyka przedwczesnego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, częstszych złamań kości na tle osteoporozy. Całkowita wydolność fizyczna ulega zmniejszeniu. Chorzy skarżą się na uczucie stałego zmęczenia, obniżenie nastroju i brak poczucia zdrowia, co dodatkowo powoduje izolację społeczną chorych. Leczenie substytucyjne hormonem wzrostu powoduje ustąpienie dolegliwości podmiotowych, poprawia stan kliniczny oraz doprowadza do normalizacji wyników badań laboratoryjnych.

Rozpoznanie ciężkiego niedoboru GH u dorosłych opiera się na stwierdzeniu objawów klinicznych, ale musi być potwierdzone wykazaniem zmniejszonego wydzielania GH poniżej 3 ng/ml w teście z insuliną, po uprzednim wyrównaniu niedoborów kortyzolu, T₄ i hormonów gonadowych. W przypadku przeciwwskazań do testu z insuliną (zaburzenia krążenia mózgowego, padaczka, choroba wieńcowa), stosuje się test z argininą, argininą i GHRH lub z samym glukagonem.

U chorych z WNP należy wykonać tylko jeden test stymulacyjny wyrzutu GH, a w przypadku izolowanego niedoboru GH – dwa testy. Dodatkowe potwierdzenie uzyskuje się po stwierdzeniu obniżonego stężenia IGF-I i wykazaniu zmian w obrębie okolicy podwzgórzowo-przysadkowej w badaniu MRJ. Przeciwwskazaniem do leczenia GH jest czynny proces nowotworowy (w szczególności należy pamiętać o raku prostaty, sutka, czy też jelita grubego), łagodne nadciśnienie śródczaszkowe oraz retinopatia cukrzycowa. Leczenie należy rozpocząć od małych dawek 0,45- 0,9 j./dzień (0,15-0,3 mg/dzień) i zwiększać je do uzyskania stężeń IGF-I odpowiednich dla danej grupy wiekowej pacjentów (25). Leczenie osób dorosłych z GHD nie jest objęte centralną refundacją kosztów, a jedynie – w indywidualnych przypadkach – po zaopiniowaniu przez wojewódzkich konsultantów w dziedzinie endokrynologii, jest refundowane przez Regionalne Oddziały Funduszu Ochrony Zdrowia. W Klinice Endokrynologii i Terapii Izotopowej UM w Łodzi znajduje się siedziba Koordynatora KIMS (Kabi International Metabolic Database Study Group – międzynarodowego badania zajmującego się metabolicznymi skutkami działania hormonu wzrostu u dorosłych) w Polsce.

PIŚMIENNICTWO:

1. Vimpani G., Vimpani A., Lidgard G., Cameron E., Farquhar J. Prevalence of severe growth hormone deficiency. *Br. Med. J.* 1977, 2, 427-430.
2. Mullis P. E., Flück C. Molecular genetics of growth hormone deficiency. W: *Growth Hormone Therapy in KIGS – 10 year's Experience*, red. M. B. Ranke, P. Wilton, Johann Ambrosius Barth Verlag (Edition J&J) Heidelberg, Leipzig 1999, 31-42.
3. Wu W., Cogan J. D., Pfaffle R. W., Dasen J. S., Frisch H., O'Connell S. M., Flynn S. E., Brown M. R., Mullis P. E., Parks J. S., Philips J. A., Rosenfeld M. G. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nature Genet.* 1998, 18, 147-149.
4. Pinto G., Netchine I., Sobrier M. L., Brunelle F., Souberbielle J. C. and Brauner R. Pituitary stalk interruption syndrome: a clinical-biological-genetic assessment of its pathogenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82, 3450-3454.
5. Lurie S. N., Doraiswamy P. M., Husain M. N., Boyko B., Ellingwood E. H., Figiel G. S. Jr. & Krishnan K. R. R. In vivo assessment of pituitary gland volume with magnetic resonance imaging: the effect of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990, 71, 505-507.
6. Hilczer M., Smyczyńska J., Kaniewska D., Stawerska R., Lewiński A. Wielkość przysadki i wydzielanie hormonu wzrostu u dzieci z niedoborem wzrostu; zależność pomiędzy wielkością przysadki a odpowiedzią na hormon wzrostu w pierwszym roku leczenia u dzieci z niedoborem hormonu wzrostu. *Endokrynol. Pediatr.* 2003, 3, 9-19.

7. Greulich W. W., Pyle S. I. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford, California, Stanford University Press, 1993.
8. Ogilvy-Stuart A. L., Ryder W. D. J., Galtamaneni H. R., Clayton P., Shalet S. M. Growth hormone and tumour recurrence. *Br. Med. J.* 1992, 304, 1601-1605.
9. Blethen S. L. Leukemia in children treated with growth hormone. *Trends Endocrinol. Metab.* 1998, 9, 367-370.
10. Sklar C. A., Mertens A. C., Milby P., Occhiogrosso G., Qin J., Heller G., Yassui Y., Robinson L. L. Risk of disease recurrence and second neoplasmas in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, 3136-3141.
11. Romer T. E., Walczak M., Wiśniewski A., Roszkowska-Blaim M., Korman E., Graliński J. St., Lewiński A. Dzieci z zaburzoną procesem wzrastania, kwalifikowane w Polsce do leczenia hormonem wzrostu. *Ped. Prakt.* 2001, 9, 41-54.
12. Wiśniewski A. Zespół Turnera. *Klin. Pediatr.* 1997, 5, 249-253.
13. Rao E., Weiss B., Fukami M., Rump A., Niesler B., Mertz A., Muroya K., Binder G., Kirsch S., Winkelmann M., Nordsiek G., Heirich U., Breuning M. H., Ranke M. B., Rosenthal A., Ogata T., Rappold G. A. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nature Genet.* 1997, 16, 54-63.
14. Binder G., Schwarze C. P., Ranke M. B. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, 245-249.
15. Laurberg P., Jakobsen P. E., Hoeck H. C., Vestergaard P. Growth hormone and thyroid function: in secondary thyroid failure underdiagnosed in growth hormone deficient patients? *Thyroidology* 1994, 6, 73-79.
16. de Zegher F. E. Growth hormone treatment of children born small for gestational age. *Pediatr. Res.* 2001, 49, 4A.
17. Leschek E. W., Troendle J. F., Yanovsky J. A., Rose S. R., Bernstein D. B., Cutler G. B. Jr., Baron J. Effect of growth hormone treatment on testicular function, puberty and adrenarche in boys with non-growth hormone-deficient short stature: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *J. Pediatr.* 2001, 138, 406-410.
18. Carrel A. L., Allen D. B. Prader-Willi syndrome: how does growth hormone affect body composition and physical function? *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2001, 14, 1445-1451.
19. Baroncelli G. I., Bertelloni S., Ceccarelli C., Saggese G. Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *J. Pediatr.* 2001, 138, 236-243.
20. Simon D., Touati G., Prieur A. M. Treatment of rheumatoid arthritis with growth hormone. W: *Growth Hormone Therapy in KIGS – 10 year's Experience*, red. M. B. Ranke, P. Wilton. Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig 1999, 341-347.
21. Lal S., Wolf S., Herndon D. Growth hormone, burns and tissue healing. *Growth Horm. IGF Res.* 2000, 10 Suppl. B, 539-543.
22. Ramaswami U., Hindmarsh P., Brook C. Growth hormone therapy in hypochondroplasia. *Acta Pediatr.* 1999, 88 Suppl., 116-117.
23. Kelnar C. Growth hormone therapy in Noonan syndrome. *Horm. Res.* 2000, 53 Suppl., 177-181.
24. Salle B., Klein M., Pascal-Vigneron V., Dousset B., Leclere J., Weryha G. Successful pregnancy and birth after sequential co-treatment with growth hormone and gonadotropins in a woman with panhypopituitarism: a new treatment protocol. *Fertil. Sterol.* 2000, 74, 1248-1250.
25. Lewiński A., Hilczer M., Pniewska-Siark B., Smyczyńska J., Stawerska R. Ogólnopolski program leczenia niedoboru wzrostu u ludzi dorosłych. *Endokrynol. Pol.* 2000, 51, 645-691.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Maciej Hilczer
Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi
ul. Rzgowska 281/289
93-338 Łódź
e-mail: endo-iczmp@lodz.home.pl

