

Léčba růstovým hormonem v pediatrii. Historie a současnost

Jan Lebl¹, Jiřina Zapletalová²

¹Pediatrická klinika UK 2. LF a FN v Motole, Praha

²Dětská klinika UP a FN, Olomouc

Růstový hormon byl poprvé použit k léčbě v roce 1957. Do poloviny 80. let se vyráběl výhradně extrakcí z kadaverózních lidských hypofýz, od roku 1985 jsou k dispozici rekombinantní přípravky. Vedle klasické substituční terapie u dětí s deficitem růstového hormonu je v současné době růstový hormon registrován k použití také u deficitu růstového hormonu v dospělosti, u dívek s Turnerovým syndromem, u dětí s chronickou renální insuficiencí, se syndromem Prader-Willi, s růstovým selháním navazujícím na nitroděložní růstové opoždění (SGA/IUGR) a u dětí s deficitem SHOX. U všech uvedených indikací proběhly studie účinnosti a bezpečnosti. Otázka dlouhodobé bezpečnosti byla znovu otevřena v prosinci 2010 na základě výsledků francouzské studie SAGhE, které jsou ale vnímány jako předběžné a vyžadují další zhodnocení.

Klíčová slova: růstový hormon, deficit růstového hormonu, Turnerův syndrom, SGA/IUGR, syndrom Prader-Willi, deficit SHOX.

Growth hormone therapy in pediatrics. Past and Present

Growth hormone was firstly used in therapy in 1957. Up to mid-1980s, it was exclusively extracted from human cadaverous pituitary glands. Recombinant products have been marketed since 1985. Besides of classic indication of hormone replacement in children with growth hormone deficiency, growth hormone is additionally approved for therapy of growth hormone deficiency in adults, of girls with Turner syndrome, of children with chronic renal failure, Prader-Willi syndrome, growth failure as a consequence of intrauterine growth retardation (SGA/IUGR) and SHOX deficiency. All these indications have been approved following studies of efficacy and safety. The safety issues were reopened after a release of French SAGhE study in December 2010. However, published data are regarded as preliminary and require further re-evaluation.

Key words: growth hormone, growth hormone deficiency, Turner syndrome, SGA/IUGR, Prader-Willi syndrome, SHOX deficiency.

Klin Farmakol Farm 2011; 25(1): 18–23

55 let historie léčby růstovým hormonem

Historie podávání růstového hormonu dětem s jeho deficitem začala před více než 50 lety. První růstový hormon byl sice připraven ze zvířecích hypofýz, ale brzy bylo zjištěno, že u člověka je účinný pouze růstový hormon získaný z hypofýz primátů. První čištěný **extrakt růstového hormonu z lidských hypofýz** byl vyroben v roce 1956. Beck se spolupracovníky v roce 1957 poprvé krátkodobě léčil dítě s deficitem růstového hormonu (1) a o rok později Raben publikoval sdělení o vzestupu růstové rychlosti u chlapce s nedostatkem růstového hormonu během 10 měsíců léčení (2, 3), které vstoupilo do historie jako základní sdělení o příznivých klinických účincích lidského růstového hormonu. Obdobné zprávy o větších skupinách léčených dětských pacientů byly v následujících letech publikovány opakovaně. Děti nejčastěji dostávaly 3krát týdně 2 IU intramuskulárně. Výsledky naznačily, že po této dávce růstová rychlost stoupá výlučně u dětí s deficitem GH, nikoliv u jiných dětí s malou postavou (4, 5).

V roce 1963 byla zavedena radioimunoesej pro kvantitativní stanovení růstového hormonu

v plazmě, což poprvé umožnilo exaktně laboratorně prokázat jeho nedostatek. Bylo také zjištěno, že hladina růstového hormonu v krvi osciluje vlivem pulzního vyplavování z buněk hypofýzy. Vznikl koncept stimulačních testů ke stanovení maximální sekreční kapacity růstového hormonu, který se přes určité výhrady používá dosud.

Lidských hypofýz, jediné výchozí suroviny pro výrobu extrakčního růstového hormonu, byl nedostatek. Proto mezi roky 1960 a 1985 směřovalo hlavní úsilí k získání jeho maximálního množství. Postupně byl celosvětově stále dokonaleji organizován sběr lidských kadaverózních hypofýz, nové extrakční techniky zvýšily výtěžnost růstového hormonu z každé žlázy a v řadě zemí vznikla národní centra, která dbala na správné využití omezené dostupného přípravku pro nejtěživěji postižené děti, kterým mohl nejvíce pomoci. Přes všechny tyto kroky celkově dostupné množství růstového hormonu stále nepostačovalo potřebám.

V roce 1979 se podařilo exprimovat DNA sekvenci, kódující lidský růstový hormon, v genu *Escherichia coli* (6). První **biosyntetický růstový hormon** byl identický s přirozeným GH

s výjimkou přídatného methioninového rezidua na N-terminálu (methionyl-GH). Jeho farmakokinetické vlastnosti byly sice s přirozeným růstovým hormonem srovnatelné, byl však výrazněji antigenní.

Po řadě let studií byl rekombinantní methionyl-GH uveden na trh v roce 1985, jako druhý komerčně dostupný rekombinantní lék po inzulinu. Růstový hormon začal být poprvé v historii k dispozici v potenciálně neomezených množstvích. Další vývoj rekombinantních technologií umožnil v roce 1987 výrobu tzv. autentického rekombinantního růstového hormonu bez methioninového rezidua, s minimální antigenicitou.

Na podzim roku 1984 a na jaře 1985 došlo ke čtyřem úmrtím mladých dospělých osob, někdejších příjemců extrakčního kadaverózního růstového hormonu, na **Creutzfeldt-Jakobovu nemoc**, prionové onemocnění, tehdy označované jako „pomalá viróza“. Epidemiologická analýza prokázala, že zdrojem infekce byl nade vší pochybnost kontaminovaný extrakční růstový hormon (7). V dalších letech zemřely na Creutzfeldt-Jakobovu nemoc další přibližně tři desítky někdejších příjemců pituitárních extrak-

tů, obavy z masivní epidemie mezi tisíci potenciálně ohrožených se naštěstí nesplnily.

Éra rekombinantního růstového hormonu tedy trvá již čtvrt století. Během této doby proběhla řada klinických studií s cílem ověřit jeho účinnost v nových indikačních oblastech a několik nových indikací bylo zavedeno do praxe (8, 9).

Současné indikace růstového hormonu

Během posledního čtvrtstoletí let byla na základě studií účinnosti a bezpečnosti schválena léčba růstovým hormonem v šesti pediatrických indikacích a jedné indikaci pro dospělé (tabulka 1; stav v ČR, resp. v EU, na počátku roku 2011). Algoritmy léčení v jednotlivých pediatrických indikacích shrnuje tabulka 2. V současné době se v ČR používá 7 přípravků

rekombinantního lidského růstového hormonu (tabulka 3).

Některé přípravky nejsou registrovány pro všechny uvedené indikace.

V roce 2010 bylo v ČR podle hlášení všech 11 center s preskripčním oprávněním J5 v pediatrii léčeno růstovým hormonem 1 176 dětí a dospívajících. Jejich počty dle jednotlivých diagnóz,

resp. indikačních oblastí, uvádí obrázek 1. Počty léčených dospělých osob s deficitem růstového hormonu nejsou k dispozici.

Deficit růstového hormonu u dětí

Cílem substituční léčby růstovým hormonem u dětí s jeho deficitem je **zvýšit růstovou rychlost** a dosáhnout **normální dospělé tělesné**

Tabulka 1. Současné indikace léčby růstovým hormonem. Stav v ČR, resp. v EU, na počátku roku 2011

■ deficit růstového hormonu u dětí
■ Turnerův syndrom v dětství (v ČR od 1992)
■ růstové selhání u dětí s chronickou renální insuficiencí (v ČR od 1995)
■ deficit růstového hormonu u dospělých (v ČR od 1998)
■ syndrom Prader-Willi (v ČR od 2001)
■ postnatální růstové selhání navazující na nitroděložní růstovou retardaci (v ČR od 2003)
■ deficit SHOX (v EU od 2007)

Tabulka 2. Algoritmy léčby růstovým hormonem v jednotlivých pediatrických indikacích

Deficit růstového hormonu u dětí
Definice: hladina růstového hormonu nižší než 20 mIU/l (10 ug/l) nejméně ve dvou stimulačních testech, při současném posouzení růstové dynamiky, hladin IGF-I, ostatních funkcí hypofýzy a morfologie hypofýzy.
Dávkování: obvykle 0,025–0,033 mg/kg/den (tj. 0,5–0,7 IU/kg/týden) v každodenní s.c. injekci.
Zahájení léčby: bezprostředně po stanovení diagnózy; absolutní kontraindikací léčby je neukončená onkologická léčba v případě nádorového onemocnění.
Ukončení léčby: po ukončení růstu (růstová rychlost nižší než 2 cm/rok, vypočítaná z období alespoň 6 měsíců, a současně kostní věk nejméně 15 let u dívek, resp. 17 let u chlapců) se léčba přerušuje na 4–6 týdnů. Poté se provádí re-testování podle pravidel Growth Hormone Research Society. Při potvrzení těžké formy deficitu růstového hormonu pokračuje substituční léčba růstovým hormonem v dávkování pro dospělé věk. Re-testování není nutné provádět u pacientů s prokázaným genovým defektem spojeným s deficitem růstového hormonu nebo u pacientů s kombinovaným deficitem hypofyzárních hormonů na organickém podkladě. Léčba po ukončení růstu pokračuje zpravidla do 18–19 let věku na pediatrickém pracovišti, poté na akreditovaném pracovišti pro dospělé.
Turnerův syndrom a deficit SHOX
Definice: karyotyp 45,X nebo jeho varianty (chromozomální mozaika a/nebo strukturální anomálie X chromozomu) nebo molekulárně-genetický průkaz defektu SHOX genu.
Dávkování: obvykle 0,05 mg/kg/den (tj. 1,0 IU/kg/týden) v každodenní s.c. injekci.
Zahájení léčby: po stanovení diagnózy; zpravidla nikoliv dříve než ve 2–3 letech věku.
Ukončení léčby: po ukončení růstu (růstová rychlost nižší než 2 cm/rok, vypočítaná z období alespoň 6 měsíců).
Růstové selhání u dětí s chronickou renální insuficiencí
Definice: chronická renální insuficience ve fázi konzervativního léčení nebo ve fázi dialýzy a současně tělesná výška pod 3. percentilem pro daný věk a pohlaví a/nebo růstová rychlost pod 25. percentilem pro daný věk a pohlaví, vypočítaná z období alespoň 6 měsíců.
Dávkování: obvykle 0,05 mg/kg/den (tj. 1,0 IU/kg/týden) v každodenní s.c. injekci.
Zahájení léčby: po splnění uvedených kritérií, po zvážení celkového stavu a dlouhodobé prognózy pacienta; o zahájení léčby rozhoduje společně dětský endokrinolog a nefrolog, léčbu řídí dětský endokrinolog.
Ukončení léčby: po ukončení růstu (růstová rychlost nižší než 2 cm/rok, vypočítaná z období alespoň 6 měsíců).
Syndrom Prader-Willi
Definice: cytogeneticky nebo molekulárně-geneticky prokázaný syndrom Pradera-Williho. Jen zcela výjimečně lze léčbu zahájit u pacientů s negativním cytogenetickým i molekulárně-genetickým nálezem při splnění klinických diagnostických kritérií.
Dávkování: obvykle 0,033 mg/kg/den (tj. 0,7 IU/kg/týden) v každodenní s.c. injekci.
Zahájení léčby: po stanovení diagnózy; u dětí mladších tří let na základě individuálního posouzení očekávaného přínosu a rizik terapie.
Ukončení léčby: po ukončení růstu (růstová rychlost nižší než 2 cm/rok, vypočítaná z období alespoň 6 měsíců); na prahu dospělosti je vhodné stanovit sekreci růstového hormonu stimulačními testy; léčba dospělých osob se syndromem Pradera-Williho je v současné době předmětem zkoumání.
Postnatální růstové selhání navazující na nitroděložní růstovou retardaci
Definice: porodní hmotnost a/nebo porodní délka menší než – 2 směrodatné odchylky pro daný gestační věk a pohlaví a současně aktuální tělesná výška nižší než – 2,5 směrodatné odchylky pro daný věk a pohlaví.
Dávkování: 0,033 mg/kg/den (tj. 0,7 IU/kg/týden) v každodenní s.c. injekci.
Zahájení léčby: ve věku nad 3 roky při splnění výše uvedených kritérií.
Ukončení léčby: po ukončení růstu (růstová rychlost nižší než 2 cm/rok, vypočítaná z období alespoň 6 měsíců).

Tabulka 3. Přípravky růstového hormonu registrované na národní úrovni nebo v EU na počátku roku 2011

Název přípravku	Výrobce	Léková forma inj. roztoku	Aplikátor	Kategorie	Registrace	Dostupnost v ČR
Genotropin	Pfizer	lyofilizovaný v dvoukomorové ampuli s automatickým rozpouštěním	s.c. injekční pero	originální přípravek	ČR	ano
Humatrope	Eli Lilly	lyofilizovaný	s.c. injekční pero	originální přípravek	ČR	ano
Norditropin	Novo Nordisk	rozpuštěný	s.c. injekční pero	originální přípravek	ČR	ano
NutropinAq	Ipsen	rozpuštěný	s.c. injekční pero	originální přípravek	EU	ano
Omnitrope	Sandoz	rozpuštěný	s.c. injekční pero	biosimilar	EU	ano
Saizen	Merk Serono	lyofilizovaný	s.c. injekční pero, bezjehlový transdermální aplikátor nebo elektronický s.c. aplikátor	originální přípravek	ČR	ano
Valtropin	Biopartners	lyofilizovaný	s.c. injekční pero	biosimilar	EU	ne
Zomacton	Ferring	lyofilizovaný	bezjehlový transdermální aplikátor	originální přípravek	ČR	ano

výšky. Oba tyto cíle jsou dnes reálné (10, 11). Léčení směřuje k vyrovnání úvodního výškového deficitu v průběhu prvních 3–4 let léčení, nejpozději do věku začátku puberty, abychom dítěti neprodložovali období výškové nedostatečnosti mezi vrstevníky a abychom jej dále psychosociálně nehandicapovali výrazně opožděným dospíváním.

Růstový hormon se podílí také na regulaci glykemie a jeho nedostatek může způsobovat **endogenní hypoglykemie**. U nejmenších dětí s deficitem růstového hormonu může být proto substituční léčba indikována z vitální indikace, protože u těchto dětí mohou těžké hypoglykemie ohrozit vývoj mozku.

U starších dětí a dospívajících je dalším cílem substituční léčby dosažení optimální **kostní hmoty** a fyziologického **tělesného složení** (12). Vzhledem k tomu, že mladí dospělí ukončují relativně nejdříve svůj longitudinální růst (růst do výšky) a teprve o několik let později „trojrozměrný růst“ (tvorbu kostní a svalové hmoty), považujeme dnes pokračování léčby růstovým hormonem u **mladých dospělých pacientů s těžkou formou deficitu růstového hormonu** po dosažení dospělé tělesné výšky za nedílnou součást adekvátní terapie v dětství.

Po ukončení růstu do výšky se u pacientů s deficitem růstového hormonu **na prahu dospělosti znovu testuje endogenní sekrece růstového hormonu** stimulačními testy (retestování). Cílem je určit, kteří jedinci budou substituční léčbu růstovým hormonem potřebovat i v dospělém věku, kdy jsou arbitrální kritéria pro deficit růstového hormonu přísnější než u dětí.

Turnerův syndrom

Druhou indikací pro léčbu růstovým hormonem se u nás stal v roce 1992 Turnerův syndrom. Současně se jednalo o první „neklasickou“ indi-

kaci, při které cílem není substituovat chybějící růstový hormon, ale využít jeho farmakologické vlastnosti.

Dívky s Turnerovým syndromem produkují fyziologická množství růstového hormonu, avšak jejich výška v dětství i v dospělosti je významně snížena vlivem nižší růstové odpovědi dlouhých kostí. Příčinou je chybění jedné kopie **SHOX genu** v důsledku chromozomální aberace (13). **SHOX** gen je lokalizován v pseudoautozomální oblasti X chromozomu a i když jeho přesná funkce není známa, jedná se o významný regulátor růstu kostí do délky. Turnerův syndrom vede ke ztrátě přibližně 20 cm dospělé výšky. Konečná výška neléčených žen s Turnerovým syndromem kolísá v rozmezí 134–158 cm (v průměru 146 cm) a pro většinu postižených žen představuje vážný celoživotní handicap (14).

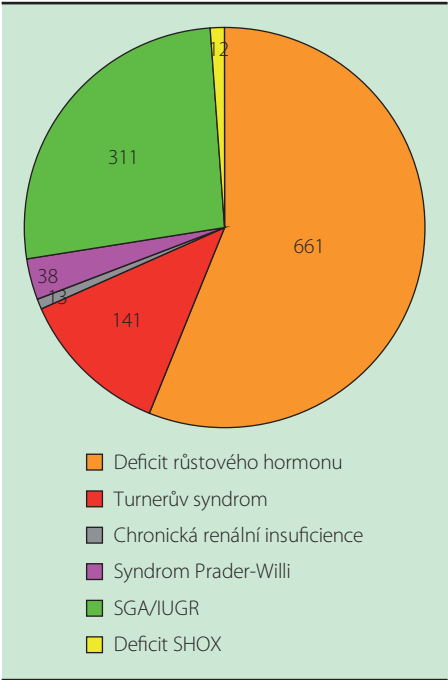
Vyšší než substituční dávky růstového hormonu vedou u Turnerova syndromu nejen ke krátkodobému urychlení růstového tempa, ale i ke zlepšení dospělé tělesné výšky až o 12–16 cm (15). Předpokladem úspěchu je poměrně časný začátek léčby, který umožní podávat růstový hormon po dostatečný počet let obecně a po dostatečný počet let před zahájením estrogenní substituce, resp. před nástupem spontánního dospívání zvláště.

Chronická renální insuficience

Třetí pediatrickou indikací léčby růstovým hormonem se v ČR stalo v roce 1995 růstové selhání v důsledku chronické renální insuficience.

Patofyziologie růstové retardace při chronické renální insuficienci je komplexní a zahrnuje **faktory endogenní** (pokud je onemocnění ledvin součástí syndromu s malým vzrůstem), **nutriční a metabolické** (proteinový a energetický deficit, poruchu vodního a elektrolytového metabolismu, acidózu) i **hormonálně podmíněné** (renální osteodystrofii, renální anémii, poruchu

Graf 1. Pediatričtí pacienti léčení růstovým hormonem v ČR v roce 2010 podle šesti indikačních skupin. Celkem bylo léčeno 1 176 dětí a dospívajících v 11 centrech



funkce osy růstový hormon-IGF-I) (16). Zejména u dětí se začátkem renálního onemocnění v útlém dětství může být růstová porucha velmi závažná a vedle základního onemocnění představuje další životní handicap.

Jednotlivé studie prokázaly, že léčebné podávání vyšších než substitučních dávek růstového hormonu vede k významnému urychlení růstu u všech skupin dětí s chronickou renální insuficiencí – ve fázi konzervativní léčby, ve fázi dialyzačního léčení i u dětí po transplantaci ledviny (17, 18).

Syndrom Prader-Willi

Syndrom Prader-Willi je způsoben abnormitou 15. chromozomu v oblasti 15q11–13. U jednotlivých pacientů se prokazuje mikrolece,

maternální disomie nebo translokace. V některých případech se jedná o klasický příklad genetického imprintingu.

Pro děti se syndromem Prader-Willi je v kojeneckém věku typická centrální **hypotonie**, obtížné krmení a **neprospívání**. V dalších letech se však rozvine **hyperfagie až jídel obsese**, která vede u většiny pacientů k rozvoji velmi významné **obezity**.

Z drobnějších fenotypických projevů je nápadná **akromikrie, kraniofaciální dysmorfie** (převíslý horní ret, oči tvaru mandlí), **hypogonadismus** (prakticky všichni chlapci mají určitý stupeň testikulární retence) a mírná až střední **mentální retardace**. Postupně se rozvíjí růstové opožďování, které vede u neléčených pacientů ke ztrátě 18–24 cm dospělé výšky. Je provázáno porušeným tělesným složením s nadbytkem tukové tkáně a úbytkem netukové tělesné komponenty. Tyto změny vedou k celoživotně zvýšenému metabolickému riziku.

Příčinou růstové retardace i hyperfagie u syndromu Prader-Willi je porucha funkce hypotalamu. Narušuje přirozený sekreční rytmus růstového hormonu a mění jídelní chování.

Děti se syndromem Prader-Willi velmi dobře reagují na nízké (substituční) dávky růstového hormonu urychlením růstového tempa a úpravou tělesného složení. Pokud se rodičům současně daří úspěšně bránit jejich nadměrnému energetickému příjmu, pomáhá růstový hormon snížit metabolické riziko a zlepšuje fyzickou výkonnost. To má za následek i lepší sociální integraci těchto dětí a jejich psychický rozvoj (19).

Postnatální růstové selhání navazující na intrauterinní růstovou retardaci

Přibližně 5 % dětí se rodí s porodní hmotností a/nebo porodní délkou, která je **významně snížena vzhledem ke gestačnímu věku (nižší než –2 směrodatné odchylky)**. Tyto děti se označují jako „small for gestation age“ (SGA). Stav SGA je konečným důsledkem omezeného fetálního růstu, tedy tzv. intrauterinní růstové retardace (IUGR). Z hlediska narozeného dítěte se dnes oba tyto pojmy používají v podobném smyslu, hovoříme o dětech SGA/IUGR.

Převážná většina dětí SGA/IUGR prožívá v prvních letech života přirozený růstový vývih, tzv. catch-up growth. U malé části (10–15 %) se však postnatální catch-up nedostaví. Tyto děti zůstanou malé po celé dětství a jejich dospělá tělesná výška bude významně snížena.

Studie z 90. let prokázaly, že léčba růstovým hormonem u dětí SGA/IUGR, které neprodělaly spontánní catch-up growth, urychlí jejich růstovou rychlost, umožní jim zařadit se výškou i tělesnou výkonností mezi ostatní vrstevníky a dosáhnout lepší dospělé výšky (20, 21). V současné době je arbitrální hranicí pro indikaci léčby růstovým hormonem u dětí SGA/IUGR **tělesná výška nižší než –2,5 směrodatné odchylky** v středním dětském věku.

Deficit SHOX

Chybění jedné kopie *SHOX* genu (haploinsuficience) je příčinou růstové retardace u dívek s Turnerovým syndromem. Bodové mutace, částečné delecce či úplné delecce v oblasti *SHOX* genu postihují ale i některé pacienty s normálním karyotypem a vzhledem k lokalizaci v pseudoautosomální oblasti (PAR1) X a Y chromozomu (Xp22.3/Yp11.3) se vyskytují u obou pohlaví (22).

Klasickým fenotypickým projevem mutace *SHOX* genu v heterozygotním stavu je **Léri-Weillův syndrom**, mesomelická kostní dysplazie charakterizovaná disproporcionálně malou postavou, Madelungovou deformitou předloktí a případně některými dalšími dysmorfickými projevy. Mutace *SHOX* genu se také nacházejí u malé části dětí s tzv. **idiopatickým malým vzrůstem**.

Těžkou klinickou formou kostní dysplazie při deficitu SHOX je **Langerův syndrom**. Je způsoben defektem v obou alelách *SHOX* genu v homozygotní či kombinované heterozygotní formě.

Počátkem roku 2007 byly publikovány výsledky klinické studie, prokazující efekt léčby růstovým hormonem u dětí s deficitem SHOX (defekt *SHOX* genu v heterozygotním stavu), který je zcela srovnatelný s efektem léčby u dívek s Turnerovým syndromem (23). Proto EU v polovině roku 2007 přijala molekulárně-geneticky prokázaný deficit SHOX jako šestou indikaci pro léčbu růstovým hormonem v pediatrii.

Bezpečnost růstového hormonu: studie SAGhE

Léčebné použití růstového hormonu je schváleno výhradně u indikací, u kterých byla účinnost a bezpečnost ověřena klinickými studiemi. Přesto se od počátku éry růstového hormonu občas objevují úvahy o jeho dlouhodobé bezpečnosti. Někteří výrobci růstového hormonu proto organizují dlouhodobé post-marketingové observační studie účinnosti a bezpečnosti růstového hormonu, které dnes

již zahrnují celkem více než 100 000 léčených dětí. První takovou studii v Evropě byl od roku 1985 systém KIGS, který sleduje data o pacientech léčených přípravkem Genotropin již déle než 25 let. Následovala studie GeNeSIS spojená s přípravkem Humatrope a studie NordiNet spojená s přípravkem Norditropin.

Zatím posledním důvodem k zamyšlení nad dlouhodobou bezpečností růstového hormonu jsou předběžné výsledky francouzské části observační studie SAGhE („Santé Adulte GH Enfant“) u 10 000 osob léčených v letech 1985–1996, které byly zveřejněny 10. prosince 2010 (24). Naznačily, že při chybění dalšího přídatného rizikového faktoru mají někdejší příjemci růstového hormonu poněkud vyšší mortalitu v časně dospělosti (93 zemřelých oproti 70 očekávaným úmrtím podle referenční francouzské populace). Riziko bylo zvýšeno zejména u osob léčených vysokými dávkami růstového hormonu (nad doporučením dle SPC) a týkalo se zejména mozkových cévních komplikací a kostních nádorů.

Výsledky této analýzy jsou ale jen lehce nad hranicí statistické významnosti a observační charakter studie neumožnil prokázat kauzalitu. Kromě toho je nutné konstatovat, že i tzv. zdravá populace příjemců růstového hormonu může být zatížena dalšími neurčenými rizikovými faktory. Proto je zatím nutné vyčkat na další výsledky, které budou zveřejněny po zahrnutí dat z dalších zemí.

Závěr

Léčba růstovým hormonem změnila životní osudy postižených pacientů. Lidé s nejtěžší formou deficitu růstového hormonu dosahovali před érou růstového hormonu výšky mezi 110 a 135 cm. Současní mladí dospělí dorůstají do zcela normální dospělé tělesné výšky. Díky pokračování léčby v časně dospělosti u nich dojde i k vytvoření optimální kostní a svalové hmoty. Všechny tyto příznivé ukazatele vedou k významnému zlepšení kvality života.

Pro ženy s Turnerovým syndromem představuje zisk 12–16 cm výšky šanci na podstatné zmírnění jednoho z nejtěžších fyzických handicapů. Jejich současná dospělá výška prakticky vždy přesáhne 150 cm a často se blíží ke 160 cm. Spolu s dalšími léčebnými postupy jim léčba růstovým hormonem umožňuje prožít téměř stejně bohatý a šťastný život, jaký mají jejich nepostižené vrstevnice.

Pojem „renální nanizmus“, používaný ještě v 70. a 80. letech 20. století, patří v současné době díky podávání růstového hormonu dětem s chronickou renální insuficiencí minulos-

ti. V posledním desetiletí se díky růstovému hormonu otevřely nové perspektivy i pro děti se syndromem Prader-Willi, pro děti s postnatálním růstovým selháním navazujícím na intrauterinní růstovou retardaci a pro děti s defektem *SHOX* genu.

Literatura

1. Beck JC, McGarry EE. Metabolic effects of human and monkey growth hormone in man. *Science* 1957; 125: 884–887.
2. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocr* 1958; 18: 901–903.
3. Raben MS. Human growth hormone. *Recent Prog Horm Res* 1959; 15: 71–74.
4. Burns EC, Tanner JM, Preece MA, Cameron A. Final height and pubertal development in 55 children with idiopathic growth hormone deficiency, treated for between 2 and 15 years with human growth hormone. *Eur J Pediatr* 1981; 173: 155–164.
5. Hibi I, Tanaka T. Final height of patients with idiopathic growth hormone deficiency after long-term growth hormone treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 120: 409–415.
6. Goedell DV, Heyneker HL, Hozumi T. Direct expression in *Escherichia coli* of a DNA sequence coding for human growth hormone. *Nature* 1979; 281: 544–548.
7. Lebl J, Vavřínek J, Šnajderová M, Koloušková S. Současné názory na léčbu růstovým hormonem. *Ces-Slov Pediatr* 1988; 43: 458–461.
8. Lebl J. Léčba růstovým hormonem – stav v roce 2004. *Vox Pediatr* 2004; 4: 23–26.
9. Lebl J, Koloušková S, Zapletalová J. Současné indikace léčby růstovým hormonem u dětí. *Lékařské listy, příloha Zdravotnických novin* 2009; 15: 22–24.
10. Brämwig JH, Schlösser H, Kiese K. Final height in children with growth hormone deficiency. *Horm Res* 1998; 43: 126–128.
11. Price DA, Ranke MB. Final height following growth hormone treatment. In: Ranke MB, Gunnarsson R, eds. *Progress in growth hormone therapy: 5 years of KIGS*. Mannheim: J&J Verlag, 1994: 51–61.
12. Shalet SM, Shavrikova E, Cromer M, et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on bone in postpubertal GH-deficient patients: A 2-year randomized, controlled, dose-ranging study. *J Clin Endocr Metab* 2003; 88: 4124–4129.
13. Rao E, Weiss B, Fukami M, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997; 16: 54–63.
14. Ranke MB, Stube P, Majevski F, Bierich JR. Spontaneous growth in Turner syndrome. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 1988; 343: 22–30.
15. Keizer-Schrama SD, Van den Broeck J, Sas T, Hokken-Koelega A. Final height of growth hormone-treated GH-deficient children and girls with Turner's syndrome: The Dutch experience. *Horm Res(Suppl 3)* 1999; 51: 127–131.
16. Fine RN. Pathophysiology of growth retardation in children with chronic renal failure. *J Pediatr Endocrinol* 1994a; 7: 79–83.
17. Fine RN, Kohaut EC, Brown D, Perlman AJ. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: Report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. *J Pediatr* 1994b; 124: 374–382.
18. Riedl S, Lebl J, Kluge M, et al. Treatment of peripubertal children after renal transplantation (RTX) with recombinant human growth hormone: Auxological data and effects on insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) during 24 months. *J Pediatr Endocr Metab* 1998; 11: 713–718.
19. Wigren M, Hansen S. Prader-Willi syndrome: clinical picture, psychosocial support and current management. *Child Care Hlth Dev* 2003; 29: 449–456.
20. Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: Results of a randomized controlled study. *J Clin Endocr Metab* 2003; 88: 1587–1593.
21. Koelega ACSH, van Pareren Y, Sas T, Arends A. Final height data, body composition and glucose metabolism in growth hormone-treated short children born small for gestational age. *Horm Res(Suppl 3)* 2003; 60: 113–114.
22. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of *SHOX* haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007; 44: 306–313.
23. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, 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 Endocr Metab* 2007; 92: 219–228.
24. European Medicines Agency. Press release, 16 December 2010. EMA/CHMP/820649/2010.

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.

Pediatrická klinika UK 2. LF a FN v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
jan.lebl@lfmotol.cuni.cz
