Endokrynologia Pediatryczna Pediatric Endocrinology

Efekty terapii rekombinowanym hormonem wzrostu dzieci z przejściowym częściowym niedoborem hormonu wzrostu – doniesienie wstępne

Effects of Treatment with Recombinant Growth Hormone in Children with Transient Partial Growth Hormone Deficiency – preliminary report

Barbara Krukowska-Andrzejczyk, Maria Kalina, Barbara Kalina-Faska, Ewa Małecka-Tendera

Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Adres do korespondencji: Barbara Krukowska-Andrzejczyk, Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej Śląskiego Uniwersytetu
 Medycznego w Katowicach, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka i Matki, ul. Medyków 16, 40-752 Katowice,
 tel. 32 2071654, fax: 32 2071653, e-mail: basiakrukowska@poczta.onet.pl

Słowa kluczowe: częściowy przejściowy niedobór hormonu wzrostu, terapia rekombinowanym hormonem wzrostu, idiopatycznie niski wzrost
Key words: transient partial growth hormone deficiency, treatment with recombinant growth hormone, idiopathic short stature

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Wstęp. Za niedobór hormonu wzrostu (GHD) powszechnie uważa się jego stężenie w dwu testach stymulacyjnych nieprzekraczające 10 ng/ml. Dyskusyjna pozostaje kwestia leczenia rekombinowanym hormonem wzrostu (rGH) dzieci z częściowym niedoborem hormonu wzrostu (pGHD), definiowanym jako stężenia GH pomiędzy 5 a 10 ng/ml. **Celem pracy** była ocena efektów terapii dzieci z częściowym przejściowym GHD leczonych rGH w porównaniu z nieleczoną grupą dzieci z idiopatyczną niskorosłością (ISS). **Material i metody.** Analizę przeprowadzono na podstawie dokumentacji medycznej zgromadzonej w Klinice Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej SUM w Katowicach. Do grupy pierwszej zakwalifikowano 21 pacjentów po zakończonej terapii rGH leczonych z powodu GHD, u których maksymalne stężenia GH przed leczeniem wynosiły pomiędzy 5 a 10 ng/ml, a po leczeniu odnotowano u nich wartości stężeń GH powyżej 10 ng/ml. Do grupy drugiej włączono 19 nieleczonych rGH pacjentów z ISS. **Wyniki.** W chwili diagnostyki niskorosłości wiek kalendarzowy i kostny dzieci w obydwu grupach był porównywalny. Nie wykazano statystycznie znamiennych różnic pomiędzy grupami w zakresie deficytu wzrostu w odniesieniu do średniej populacyjnej (HSDS0) jak również odchylenia od średniego wzrostu rodziców (HSDS0-mpSDS). Wzrosty końcowe uzyskane przez dzieci z pGHD po leczeniu rGH były porównywalne z ich wzrostami przewidywanymi i nie różniły się znamiennie od wysokości ciała dzieci w grupie nieleczonych rGH ($p>0,05$). Średni wzrost ostateczny wyrażony jako HSDS_{fin} w obydwu grupach mieścił się w granicach normy dla populacji. Różnice pomiędzy wartościami HSDS_{fin} i HSDS0 były porównywalne dla dzieci z pGHD i z idiopatycznym niskim wzrostem. Zysk wyrażony w HSDS dla poszczególnych grup wynosił powyżej 1 HSDS i różnica ta była istotna statystycznie ($p<0,001$). W grupie dzieci z pGHD zysk w HSDS był zależny od stopnia dojrzewania w momencie włączenia terapii rGH i większy u dzieci, u których leczenie rozpoczęto w wieku przedpokwitaniowym. **Wnioski.** Wstępne wyniki pracy wykazują, że

wzrosty końcowe uzyskane przez dzieci z pGHD nie różnią się znacząco od wzrostów uzyskanych w grupie dzieci nieleczonych. W celu zdefiniowania parametrów, które mogłyby decydować o optymalizacji leczenia dzieci z pGHD, konieczna jest wieloczynnikowa analiza przeprowadzona na większej grupie dzieci. Endokrynol. Ped. 12/2013;1(42):29-36.

Introduction. Growth hormone deficiency (GHD) is commonly defined as growth hormone (GH) concentration below 10 ng/ml in two provocative tests. Treatment with recombinant growth hormone (rGH) remains questionable in a group of patients with partial GHD (pGHD), defined by GH concentrations between 5 and 10 ng/ml. **Aim.** The aim of the study was to assess effects of rGH therapy in children with transient partial GHD compared to untreated children with idiopathic short stature (ISS). **Material and methods.** Analysis was based on medical records from the Department of Paediatrics, Paediatric Endocrinology and Diabetes of the Medical University of Silesia in Katowice. The first group consisted of 21 patients in whom peak GH concentrations before rGH therapy were between 5 and 10 ng/ml, and after completion of treatment exceeded 10ng/ml. The other group comprised untreated 19 subjects with ISS. **Results.** Calendar and bone age were comparable in both groups at diagnosis of short stature. No significant differences were shown between two groups with respect to growth deficit (HSDS0) or deviation from the mid-parental height (HSDS0-mpSDS). Final height of children with pGHD after rGH treatment reflected their predicted height and did not differ from the height achieved by ISS children who were not treated with rGH ($p>0,05$). Mean final height (HSDSfin) was within normal ranges for population in both groups. Differences between HSDS fin and HSDS0 were comparable in children with pGHD and ISS, and height gain in the studied groups exceeded 1 SD reaching statistical significance ($p<0.001$). In children with pGHD gained height depended on the pubertal stage at the diagnosis and was greater in subjects who started rGH therapy in the prepubertal period. **Conclusions.** Preliminary results of the study indicate that final height of children with pGHD is not significantly different from the final height of untreated children with ISS. To define optimal qualification for rGH treatment in the pGHD, multivariate analysis performed in a larger group of patients would be necessary. *Pediatr. Endocrinol. 12/2013;1(42):29-36.*

Wstęp

Leczenie hormonem wzrostu u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP) prowadzone jest od ponad 40 lat. Wprowadzenie do terapii rekombinowanego hormonu wzrostu (rGH) w 1985 r. znacznie ułatwiło jego dostępność, dzięki czemu więcej pacjentów mogło zostać objętych leczeniem. Spowodowało to również poszerzenie kryteriów włączenia do terapii poprzez podniesienie granicznej wartości stężenia hormonu wzrostu (GH) [1]. Istnieje zgodność co do stosowania rGH u dzieci z ciężkim niedoborem hormonu wzrostu (sGHD), u których stężenia GH po stymulacji nie przekraczają 5 ng/ml. Natomiast nadal dyskusyjna pozostaje kwestia leczenia nim dzieci z częściowym niedoborem hormonu wzrostu (pGHD), definiowanym w wielu krajach jako stężenia pomiędzy 5 a 10 ng/ml [2].

Na podstawie obserwacji prowadzonych w Klinice Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (SUM) w Katowicach oszacowano, że u około 75 % dzieci po zakończeniu terapii rGH stwierdza się prawidłowe wydzielanie GH przez przysadkę, co wskazuje na przejściowy charakter niedoboru GH. Istotne jest więc stwierdzenie, jakie korzyści przynosi im terapia rGH w aspekcie wzrostu ostatecznego.

Celem pracy była ocena efektów terapii rGH u dzieci z częściowym przejściowym GHD w porównaniu z grupą dzieci z idiopatyczną niskorosłością (ISS), u których stwierdzono prawidłowe stężenia GH w testach stymulacyjnych i w związku z tym nie zostały zakwalifikowane do leczenia rGH.

Materiał i metody

Analizę przeprowadzono na podstawie dokumentacji medycznej zgromadzonej w Klinice Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej SUM w Katowicach. Do grupy pierwszej zakwalifikowano pacjentów po zakończonej terapii rGH leczonych z powodu GHD, u których maksymalne stężenia GH przed leczeniem wynosiły pomiędzy 5 a 10 ng/ml, a po leczeniu odnotowano u nich wartości stężeń GH powyżej 10ng/ml. Do grupy drugiej włączono pacjentów diagnozowanych z powodu niskorosłości, u których nie wykazano GHD (maksymalne stężenia GH w czasie diagnostyki powyżej 10 ng/ml).

Kryteriami wyłączenia z analizy były dzieci z aberracjami chromosomalnymi, zespołami dysmorficznymi, dysplazjami kostnymi, urodzone z masą ciała za małą w stosunku do wieku ciążowego (SGA) lub wewnątrzmacicznym opóźnieniem wzrastania (IUGR), z chorobami przewlekłymi.

mi, w tym z zaburzeniami wchłaniania i trawienia, innymi endokrynopatiami oraz dzieci z nieprawidłowym obrazem przysadki w badaniach rezonansu magnetycznego. Z badania wyłączone również dzieci z rodzinnie uwarunkowanym niskim wzrostem (FSS, *familial short stature*). Wartość graniczną (HSDS_{gr}) dla rozpoznania FSS określono wg wzoru (1) podanego przez Rankego [3]:

$$HSDS_{gr} = \frac{SD_{matki} - SD_{ojca}}{3,2249} - 1,73$$

FSS rozpoznawano, gdy HSDS dziecka było powyżej wartości granicznej otrzymanej wg przedstawionej zależności. Postępowanie takie przyjęte jest w diagnostyce dzieci z ISS, a przez Hilczera i wsp. zostało przyjęte również w przypadku dzieci z GHD[4].

Na podstawie powyższych kryteriów do analizy włączono dwie grupy dzieci:

- Grupa pierwsza – z częściowym przejściowym niedoborem GH (pGHD), leczona rGH (21 pacjentów – 12 chłopców i 9 dziewcząt).
- Grupa druga – z idiopatycznie niskim wzrostem (ISS), nieleczona rGH (19 pacjentów, 12 chłopców i 7 dziewcząt).

Czynnikami, jakie porównywano w wymienionych grupach, były: liczba odchyłeń standardowych od normy dla populacji wyrażona w HSDS w chwili rozpoznania oraz po osiągnięciu wzrostu końcowego, wiek kalendarzowy (CA), wiek kostny (BA), procentowe opóźnienie wieku kostnego (BA/CA * 100%), a także odchylenie wzrostu dziecka od wzrostu rodziców (HSDS0-mpSDS). Dla wszystkich dzieci obliczono, na podstawie metody Bayleya-Pinneau [5], wzrosty przewidywane (PH), które określają przybliżony wzrost pacjentów przy braku terapii rGH, oraz wyznaczono PH SDS. Zgodnie z podaną zależnością (2) otrzymano również wartości średniego odchylenia wzrostu rodziców od norm dla populacji (mpSDS, ang. *mid-parental height*) ogólnej, wyrażone jako mp SDS.:

$$mpSDS = \frac{SDS_{matki} + SDS_{ojca}}{1,61245}$$

Wyniki poddano weryfikacji statystycznej, stosując w pierwszej kolejności test Shapiro-Wilka – do zbadania typu rozkładu, a następnie standardowego algorytmu ANOVA, testu Tukeya, testu t-dla par oraz testu nieparametrycznego ANOVA Kru-

skala-Wallisa do sprawdzenia istotności statystycznej analizowanych różnic obliczanych wartości parametrów

Wyniki

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie wieku kalendarzowego oraz wieku kostnego w chwili diagnostyki niskorosłości ($p > 0,05$). Opóźnienie wieku kostnego, wyrażone w procentach, również było porównywalne w obydwu grupach. Wyniki zestawiono w tabeli I.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, w czasie diagnostyki wstępnej w zakresie odchylenia wzrostu od średniej dla populacji, wyrażonego w HSDS0, ani w zakresie niedoboru wzrostu w stosunku do wzrostu rodziców, wyrażonego jako HSDS0 – mpSDS. Różnice w średnich wartości PH SDS dla grup były nieistotne statystycznie i mieściły się w normie przyjętej dla populacji (ryc. 1). Powyższe dane, charakteryzujące grupy w odniesieniu do populacji przedstawiono w tabeli II.

Badane grupy różniły się pod względem stopnia dojrzewania. W grupie dzieci z ISS większość (57,9%) była w okresie przedpokwitaniowym, natomiast w grupie z pGHD więcej (61,9%) pacjentów wykazywało cechy dojrzewania w stadium II wg Tannera (tab. III).

Średni wzrost ostateczny, wyrażony jako HSDS-fin, mieścił się w granicach normy dla populacji (ryc. 2) i był większy w porównaniu z HSDS0 w obydwu grupach. Różnice pomiędzy wartościami HSDS fin i HSDS0 dla dzieci z ISS oraz z pGHD były porównywalne w obydwu grupach, a zysk w HSDS dla poszczególnych grup wynosił średnio 1,6 dla pGHD ($p < 0,001$) i 1,26 dla ISS ($p < 0,001$). W grupie dzieci z pGHD zysk w HSDS był zależny od stopnia dojrzewania w momencie włączenia terapii rGH i był większy u dzieci, u których leczenie rozpoczęto w wieku przedpokwitaniowym (ryc. 4).

Średni wzrost ostateczny był zbliżony do wzrostu przewidywanego (PH) w obydwu grupach, przy czym różnice między grupami nie były istotne statystycznie (tabela IV, ryc. 3).

Wzrost końcowy wyrażony w HSDS fin różnił się od mpSDS o -0,27 dla pGHD 0,47 dla ISS, a różnice między grupami nie były istotne statystycznie (tabela IV). Odnotowano znamienny zysk HSDS w stosunku do mpSDS, który wynosił średnio 1,65 dla pGHD ($p < 0,001$) i 1,26 dla ISS ($p < 0,001$).

Tabela I. Charakterystyka grup w momencie diagnostyki; CA (ang. calendar age) wiek kalendarzowy wyrażony w latach, BA (ang. bone age) – wiek kostny wyrażony w latach, %BR (ang. bone retardation) – opóźnienie wieku kostnego wyrażone jako BA/CA*100, SD – odchylenie standardowe, N – liczebność grup

Table I. Characteristics of groups at diagnosis: CA – calendar age, BA- bone age, %BR – index of bone retardation, SD – standard deviation, N – number of patients

	pGHD	ISS	p
N(chłopcy/dziewczęta)	21(12/9)	19(12/7)	
CA	13,65 SD 1,46	13,23 SD 1,48	>0,05
BA	11,30 SD 1,40	11,24 SD 1,73	>0,05
% BR	82,90 SD 6,94	84,86 SD 7,89	>0,05

Ryc. 1. Porównanie PH SDS w poszczególnych grupach pacjentów, $p > 0,05$

Fig. 1. Comparison of PH SDS in studied groups of patients, $p > 0,05$

Ryc. 3. Różnica pomiędzy wzrostem ostatecznym (FH) i wzrostem przewidywanym (PH) w poszczególnych grupach, wyrażona w centymetrach, $p > 0,05$

Fig. 3. Comparison of final height and target height in patients with pGHD and ISS, $p > 0,05$

Ryc. 2. Porównanie FH SDS w poszczególnych grupach pacjentów, $p > 0,05$

Fig. 2. Comparison of FH SDS in studied groups of patients, $p > 0,05$

Ryc. 4. Wartości różnic między HSDSfin – HSDS0 w zależności od stopnia dojrzwania w momencie włączenia terapii w grupie dzieci z pGHD

Fig. 4. Height SDS gain after therapy with rGH according to puberty staging before therapy

Tabela II. Wartości średnie charakteryzujące poszczególne grupy w momencie diagnostyki. SD – odchylenie standardowe
Table II. Mean values in studied groups at the time of diagnosis. SD – standard deviation

	pGHD	ISS	p
HSDSO	-2,89 SD 0,61	-2,83 SD 0,41	> 0,05
mpSDS	-1,01 SD 0,97	-1,10 SD 0,84	> 0,05
HSDSO-mpSDS	-1,88 SD 0,63	-1,73 SD 0,68	> 0,05
PHSDS	-1,31 SD 1,24	-1,60 SD 1,00	> 0,05

Tabela III. Stadium dojrzewania wg Tannera w momencie diagnostyki w poszczególnych grupach, N – liczebność grup
Table III. Tanner staging of puberty in studied groups at the time of diagnosis, N – number of patients

	pGHD N(%)	ISS N(%)
I	5 (23,8)	11 (57,89)
II	13 (61,9)	7 (36,8)
III	3 (14,3)	1 (0,05)
IV	0,0	0,0

Tabela IV. Wartości charakteryzujące wzrost ostateczny w poszczególnych grupach. Wartość FH-PH wyrażona jest w centymetrach. SD – Odchylenie standardowe, ¹p= 4,98·10⁻⁸; ²p=3,77·10⁻⁶

Table IV. Values characterizing final height in studied groups. Value FH-PH expressed in centimeters. SD – standard deviation, ¹p<0,001; ²p<0,001

	pGHD	ISS	p
HSDSfin	-1,28 SD 0,88	-1,57 SD 0,92	> 0,05
HSDSfin-HSDSO	1,6 ¹ SD 0,75	1,26 ² SD 0,94	> 0,05
HSDSfin-mpSDS	-0,27 SD 1,11	-0,47 SD 1,01	> 0,05
FH-PH	-1,39 SD 5,88	0,09 SD 6,12	> 0,05

Dyskusja

Jednoznaczna kwalifikacja pacjentów do leczenia rGH budzi nadal wiele kontrowersji [1, 6, 7]. O ile nie ma zastrzeżeń co do leczenia dzieci z całkowitym niedoborem GH, o tyle terapia dzieci z tzw. przejściowym niedoborem tego hormonu poddawana jest często krytycznej ocenie. W szeregu publikacji starano się ocenić efekty terapii dzieci z pGHD w porównaniu z dziećmi z sGHD [8, 9]. Niektóre badania porównujące parametry auksologiczne, w tym wzrosty przewidywane, wskazują jednoznacznie na większe podobieństwo wzrastania dzieci z pGHD do dzieci z ISS niż do pacjentów z sGHD, [10]. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleźliśmy natomiast badań oceniających wzrost

dzieci z pGHD po zakończeniu leczenia w porównaniu z grupą dzieci z ISS niepoddanych terapii.

Ogólnie akceptowanym na świecie schematem postępowania w przypadku podejrzenia GHD jest oznaczenie stężenia GH w dwóch testach stymulacyjnych [11]. W Polsce obecnie wymagany jest dodatkowo test nocny, czyli oznaczanie GH w 5 próbkach krwi pobranych w czasie snu w odstępach 30 minut [2]. Jako wartość graniczną dla stężenia GH, poniżej której można rozpoznać GHD, przyjęto 10 ng/ml. Poziom ten ustalony jest arbitralnie i nie jest on jednakowy na całym świecie, a w niektórych opracowaniach jako wartość graniczną przyjmuje się stężenia GH między 6 a 7 ng/ml [12, 13]. Rosenfeld i wsp. podkreślają nawet, że brak jest mocnych dowodów na jakikolwiek poziom odcięcia

dla testów stymulacyjnych [14]. W zasadzie żaden z dostępnych testów nie odznacza się ani stuprocentową czułością, ani stuprocentową swoistością [15–17]. Interpretacja wyników zależy nie tylko od rodzaju testu stymulacyjnego, ale również od metody oznaczenia GH [12]. Dodatkowo testy stymulacyjne wykonywane są w niefizjologicznych warunkach, a wyniki odznaczają się niską powtarzalnością [16, 18]. Większość dzieci, u których zdiagnozowano niedobór hormonu wzrostu i u których w rezonansie magnetycznym przysadki nie stwierdzono zmian patologicznych, miała prawidłowe wyrzuty GH w tych samych testach stymulacyjnych powtórzonych po kilku miesiącach [10, 19, 21]. Thomas i wsp. stwierdzili prawidłowe wydzielanie GH po zakończeniu terapii rGH u części badanych pacjentów z rozpoznaną SNP, szczególnie w przypadku stwierdzonego w dzieciństwie częściowego niedoboru GH [22].

Co więcej, w badaniu przeprowadzonym u zdrowych, prawidłowo rosnących dzieci poziom wydzielania GH spełniał kryteria kwalifikujące do rozpoznania GHD, gdyż w wielu przypadkach był poniżej 10 ng/ml. Połowa z nich miała stężenia poniżej 7 ng/ml, a jedna trzecia nawet poniżej 5 ng/ml [18, 20].

W Polsce dzieci do diagnostyki niskorosłości zgłaszają się najczęściej w okresie fizjologicznego zmniejszenia stężenia GH i w konsekwencji spadku tempa wzrastania w okresie przed lub wczesnopokwitaniowym, czyli między 9 a 13 rokiem życia. Może to skutkować nieprawidłowo niskimi stężeniami hormonu wzrostu w testach stymulacyjnych i w konsekwencji być przyczyną kwalifikacji do leczenia rGH.

Hilczer i wsp. wykazali mniejszą skuteczność terapii w przypadku dzieci z pGHD w porównaniu z dziećmi z sGHD [23]. Zwracali uwagę na fakt, że w grupie pacjentów z pGHD osiągnięty wzrost końcowy odpowiadał nie tylko wzrostowi docelowemu, ale także wzrostowi przewidywanemu, obliczonemu przed rozpoczęciem leczenia. W ich badaniu pacjenci z sGHD osiągnęli wzrost końcowy znacznie wyższy od prognozy wzrostowej przed leczeniem, podczas gdy u pacjentów z pGHD wzrost ostateczny odpowiadał przewidywanej wysokości ciała obliczonej przed rozpoczęciem terapii [8]. W kolejnej pracy, w której autorzy porównywali parametry auksologiczne w momencie diagnostyki niskorosłości oraz wzrosty przewidywane, stwierdzili oni, że więcej jest podobieństw pomiędzy pGHD i ISS niż pomiędzy pGHD i sGHD [10]. Na podsta-

wie przeprowadzonych badań doszli do wniosku, iż celowe wydaje się stosowanie w praktyce klinicznej innych metod diagnostycznych i kryteriów kwalifikacji dzieci z niedoborem wzrostu do terapii GH niż sama wartość progowa wyrzutu GH w testach stymulacyjnych na poziomie 10 ng/ml [10].

Z drugiej strony w piśmiennictwie dotyczącym metod przewidywania wzrostu ostatecznego zwraca się uwagę na fakt, że metody obliczania wzrostu ostatecznego są nieprecyzyjne i obarczone dużym błędem [24]. Powszechnie stosowana w Polsce metoda Bayleya-Pinneau może zawyżać wzrost ostateczny średnio o 2–4 cm [5, 25].

Wstępne wyniki badań naszej pracy wykazują, że wzrosty końcowe uzyskane przez dzieci z pGHD nie różnią się znamienne od wzrostów uzyskanych w grupie dzieci z ISS nieleczonych rGH. Warto zauważyć, że w momencie diagnostyki średnie odchylenie wzrostu od norm dla populacji było porównywalne w obydwu grupach i mieściło się poniżej -2HSDS. Po osiągnięciu wzrostu końcowego wartości HSDS również nie różniły się istotnie między grupami, a ich wartość średnia mieściła się w granicach normy dla populacji. Z przyczyn etycznych trudne jest dobranie grupy kontrolnej pGHD nieleczonych rGH, ale pośrednio o miernej korzyści takiej terapii świadczy fakt, że wzrost końcowy w obu analizowanych przez nas grupach był zbliżony do wzrostu przewidywanego obliczonego przed włączeniem terapii, a różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Z danych piśmiennictwa oraz przeprowadzonego badania wynika, że należy poszukiwać innych czynników warunkujących rozpoczęcie leczenia w grupie dzieci z pGHD niż przyjęty arbitralnie poziom wyrzutu GH 10 ng/ml. Oczkowska i Ginalska-Malinowska jednoznacznie wykazały różnice auksologiczne między dziećmi z trwałym i przejściowym GHD, a jako cechy pozwalające na wykluczenie trwałego GHD, przy braku podłoża organicznego, uznały tempo wzrastania powyżej 5,2 cm/rok, wskaźnik opóźnienia wieku kostnego większy niż 76,9 %, niedobór wysokości w odniesieniu do wysokości rodziców mniejszy niż 1,65 SD oraz ujawnienie niedoboru wysokości po 12 roku życia [32]. Na podstawie przeprowadzonego badania doszły do wniosku, że uzyskane dane silniej przemawiają za wyjściową odmiennością obu grup pacjentów niż za zjawiskiem normalizacji wydzielania hormonu wzrostu po osiągnięciu dojrzałości.

W przeprowadzonej przez nas analizie nie odnotowałyśmy, poza poziomem wydzielania GH, istot-

nych różnic auksologicznych pomiędzy grupą dzieci z pGHD i ISS w momencie diagnostyki niskorosłości. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że punkty odcięcia stężeń GH w oznaczeniach laboratoryjnych mają charakter umowny, a przez niektórych badaczy stężenia GH już powyżej 7 ng/ml wykluczają GHD, można z dużym prawdopodobieństwem założyć, że analizowani przez nas pacjenci byli jednorodną grupą pod względem wydzielania GH. Dlatego też można przyjąć, że grupę kontrolną dla pacjentów z pGHD stanowią dzieci z ISS, które w Polsce nie są leczone rGH.

Terapia rGH dzieci z ISS prowadzona jest w USA i siedmiu innych krajach [26], jednak dane z piśmiennictwa wskazują na jej mierną skuteczność (poprawa wzrostu ostatecznego średnio o 3–4 cm). Efekty te przy wysokich kosztach leku są więc znacznie mniejsze od oczekiwanych [27, 28]. Jednocześnie stosowana dawka rGH jest wyższa w przypadku dzieci z ISS (0,3–0,37 mg/kg/tydz.) [26] w porównaniu z pacjentami z GHD (0,2 mg/kg/tydz.) [2], co zwiększa ryzyko niekorzystnego wpływu podwyższonego stężenia IGF-1. Zwolennicy stosowania tego leczenia prezentują opinię, że niski wzrost może mieć ujemny wpływ na psychikę dziecka. Jednakże dane z piśmiennictwa nie pozwalają jednoznacznie stwierdzić, że terapia dzieci z ISS poprawia jakość ich życia [19, 30]. Brak jest też ewidentnych dowodów na potwierdzenie istniejących stereotypów, że niski wzrost warunkuje gorszą jakość życia [30, 31].

Należy zwrócić uwagę, że badane przez nas grupy nie były jednorodne pod względem dojrzewania, a największe efekty terapii odnotowano u dzieci, u których substytucja rGH była rozpoczę-

ta przed okresem dojrzewania. Wydaje się więc zasadne przeprowadzenie szczegółowej analizy wpływu stadium dojrzewania w momencie włączenia leczenia na jego efekty.

Podsumowując, wstępne wyniki badań naszej pracy wskazują, że wzrosty końcowe uzyskane przez dzieci z pGHD nie różnią się znamienne od wzrostów uzyskanych w grupie dzieci ISS nieleczonych rGH. W celu zdefiniowania parametrów, które mogłyby decydować o optymalizacji leczenia dzieci z pGHD, konieczne jest przeprowadzenie badań na większej grupie dzieci oraz analiza czynników wpływających u nich na wzrost ostateczny. Ta kwestia pozostanie przedmiotem dalszych naszych badań.

Wykaz skrótów:

BA – ang. *bone age* – wiek kostny, CA – ang. *calendar age* – wiek kalendarzowy, FSS – ang. *familial short stature* – rodzinie uwarunkowany niski wzrost, GH – ang. *growth hormone* – hormon wzrostu, GHD – ang. *growth hormone deficiency* – niedobór hormonu wzrostu, HSDS – ang. *height standard deviation score* – wartość wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu, ISS – ang. *idiopathic short stature* – idiopatycznie niski wzrost, IUGR – ang. *intrauterine growth retardation* – wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania, pGHD – ang. *partial growth hormone deficiency* – częściowy niedobór hormonu wzrostu, PH – ang. *predicted height* – wzrost przewidywany, rGH – ang. *recombinant growth hormone* – rekombinowany hormon wzrostu, SGA – ang. *small for gestational age* – dziecko za małe w stosunku do wieku ciążowego, SD – ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe, SDS – ang. *standard deviation score* – wskaźnik SD, sGHD – ang. *severe growth hormone deficiency* – ciężki niedobór hormonu wzrostu, SNP – somatotropinowa niedoczynność przysadki

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Rappaport R.: Growth Hormone Deficiency: Optimizing Therapy and New Issues. *Indian. J. Pediatr.*, 2012;79, 224-228.
- [2] Ranke M.B.: Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm. Res.*, 1996;45, 64-66.
- [3] Hilczer M., Smyczyńska J., Stawerska R. et al.: Parentally-adjusted deficit of height as a prognostic factor of the effectiveness of growth hormone (GH) therapy in children with GH deficiency. *Neuroendocrinol. Lett.*, 2006;27, 149-152.
- [4] Bueno Lozano L., Ruibal Francisco J.L., Reverte Blanc F. et al.: Accuracy of three methods of height prediction in a group of variant short stature children. *An. Esp. Pediatr.*, 1998;49, 27-32.
- [5] Smyczyńska J., Stawerska R., Lewiński A. et al.: Czy obniżone wydzielanie hormonu wzrostu po zaśnieściu jest czynnikiem prognostycznym skuteczności leczenia hormonem wzrostu dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki? *Endokrynol. Ped.*, 2011; 4, 9-18.
- [6] Richmond E.J., Rogol A.D.: Growth hormone deficiency in children. *Pituitary*, 2008;11, 115-120.
- [7] Hilczer M., Smyczyńska J., Stawerska R. et al.: Ocena auksologicznych wskaźników skuteczności leczenia hormonem wzrostu u dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki w zależności od wydzielania hormonu wzrostu przed rozpoczęciem terapii. *Endokrynol. Ped.*, 2005;4, 31-38.
- [8] Mysłek-Prucnal M., Bieniasz J., Noczyńska A.: Obserwacja dzieci z całkowitą i częściową somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP) leczonych hormonem wzrostu (GH). *Ped. Endocrinol. Diab. and Metab.*, 2010;16, 33-38.

- [9] Smyczyńska J., Lewiński A., Hilczer M. et al.: Częściowy niedobór hormonu wzrostu (GHD) u dzieci – więcej podobieństw do idiopatycznej niskorosłości niż do ciężkiego GHD. *Endokrynol. Pol.*, 2007: 58, 182-187.
- [10] GH Research Society: Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in childhood and adolescence: summary of the GH Research Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000:85, 3990-3993.
- [11] Terapeutyczne programy zdrowotne 2012. Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (SNP). Załącznik Nr 19 Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011.
- [12] Chaler E.A., Ballerini G., Lazzati J.M. et al.: Cut-off values of serum growth hormone (GH) in pharmacological stimulation tests (PhT) evaluated in short-statured children using a chemiluminescent immunometric assay (ICMA) calibrated with the International Recombinant Human GH Standard 98/574. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2012: Sep, [Epub ahead of print].
- [13] Binder G.: Growth hormone deficiency: new approaches to the diagnosis. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2011:9, 535-537.
- [14] Rosenfeld R.G., Albertson-Wikland K., Cassorla F. et al.: Diagnostic controversy: the diagnosis of Childhood growth hormone deficiency revisited. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995:80, 1532-1540.
- [15] Guyda H.J.: Growth hormone testing and the short child. *Pediatr. Res.*, 2000:48, 579-580.
- [16] Hilczer M., Smyczyńska J., Lewiński A.: Limitations of clinical utility of growth hormone stimulating tests in diagnosing children with short stature. *Endocrine. Regul.*, 2006:40, 69-75.
- [17] Van der Broeck J., Hering P., Van de Lely A., Hokken-Koelega A.: Interpretative difficulties with growth hormone provocative retesting in childhood-onset growth hormone deficiency. *Horm. Res.*, 1999:51, 1-9.
- [18] Ghigo E., Bellone J., Aimaretti G., Bellone S. et al.: Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996: 81, 3323-3327.
- [19] Loche S., Bizzari C., Maghnie M. et al.: Results of early reevaluation of growth hormone secretion in children with apparent growth hormone deficiency. *J. Pediatr.*, 2002: 140, 445-449.
- [20] Mauras N., Walton P., Nicar M., Welch S., Rogol A.D.: Growth hormone stimulation testing in both short and normal statured children: use of an immunofunctional assay. *Pediatr. Res.*, 2000: 47, 614-618.
- [21] Hilczer M., Smyczyńska J., Stawerska R. et al.: Stability of insulin like growth factor-I concentration despite divergent results of repeated growth hormone stimulating tests indicates poor reproducibility of test results. *Endocrine. Regul.*, 2006:40, 37-45.
- [22] Thomas M., Massa G., Maes M. et al.: Belgian Study Group for Paediatric Endocrinology (BSGPE): Growth hormone (GH) secretion in patients with childhood-on-set GH deficiency: retesting after one year of therapy and at final height. *Horm. Res.*, 2003: 59, 7-15.
- [23] Hilczer M., Smyczyńska J., Stawerska R. et al.: Ocena auksologiczna wskaźników skuteczności leczenia hormonem wzrostu dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki w zależności od wydzielania hormonu wzrostu przed rozpoczęciem terapii. *Endokrynol. Ped.*, 2005:4, 31-38.
- [24] Krajewska-Siuda E., Małecka-Tendera E., Krajewski-Siuda K.: Are short boys with constitutional delay of growth and puberty candidates for rGH therapy according to FDA recommendations? *Horm. Res.*, 2006:65,192-196.
- [25] Krajewska-Siuda E., Małecka-Tendera E., Krajewski-Siuda K.: Ocena metod prognozowania wzrostu ostatecznego u chłopców z konstytucjonalnym opóźnieniem wzrastania i dojrzewania. *Endokrynol. Ped.*, 2005:3, 39-44.
- [26] Cohen P., Rogol A.D., Deal C.L., Saenger P. 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.*, 2008:93, 4210-4217.
- [27] Deodati A., Cianfarani S.: Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ*, 2011:342, c7157.
- [28] Bryant J., Baxter I., Cave C.B., et al.: Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007.
- [29] Ferguson L.A.: Growth Hormone Use in Children: Necessary or Designer Therapy? *J. Pediatr. Health Care*, 2010:25, 24-30.
- [30] Krukowska-Andrzejczyk B., Kalina M., Małecka-Tendera E.: Czy terapia rekombinowanym hormonem wzrostu ma wpływ na poprawę jakości życia dzieci z idiopatycznie niskim wzrostem? *Endokrynol. Ped.*, 2011:3, 59-66.
- [31] Wheeler P.G., Bresnahan K., Shephard B.A. et al.: Short Stature and Functional Impairment; A Systematic Review. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2004:158, 236-243.
- [32] Oczkowska U., Ginalska-Malinowska M.: U którego z dzieci hormon wzrostu utrzyma się przez całe życie? *Endokrynol. Ped.*, 2005: 4, 9-13.