Leczenie hormonem wzrostu chłopca z achondroplazją i soma- totropinową niedoczynnością przy- sadki – opis przypadku

Growth hormone therapy in a child with achondroplasia and growth hor- mone deficiency – case report

¹Linda Litwin, ²Karolina Klimaszewska-Adamus, ²Katarzyna Ziara

¹ Oddział Kliniczny Wrodzonych Wad Serca i Kardiologii Dziecięcej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

² Katedra i Klinika Pediatrii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

¹ Department of Congenital Heart Defects and Children's Cardiology, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice

² Department of Pediatrics, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia, Katowice

Słowa kluczowe

achondroplazja, somatotropinowa niedoczynność przysadki, hormon wzrostu

Key words

achondroplasia, pituitary dwarfism, growth hormone

Streszczenie

Achondroplazja, jedna z osteochondrodysplazji, to genetycznie uwarunkowana choroba, dziedziczona autosomalnie dominująco, będąca przyczyną karłowatości. Wśród dostępnych metod dających szansę na poprawę wzrostu ostatecznego u chorych z achondroplazją wymienia się osteogenezę dystrakcyjną (metoda Ilizarova) oraz leczenie hormonem wzrostu. U chorych z achondroplazją zaleca się przeprowadzanie badań w kierunku niedoboru hormonu wzrostu. W przypadku stwierdzenia somatotropinowej niedoczynności przysadki wskazane jest wdrożenie terapii substytucyjnej. Leczenie hormonem wzrostu w tej grupie chorych daje istotną poprawę tempa wzrastania. W pracy przedstawiamy opis przypadku 12-letniego chłopca z achondroplazją i somatotropinową niedoczynnością przysadki, leczonego rekombinowanym hormonem wzrostu.

Abstract

Achondroplasia, one of osteochondrodysplasia, is genetically determined autosomal dominant disease, which is the cause of dwarfism. Among the methods, that are available for acceleration of growth in patients with chondrodystrophy mentioned distraction osteogenesis (Ilizarov method) and growth hormone therapy. In patients with achondroplasia the tests for growth hormone deficiency are recommended. When the somatotrophic hypopituitarism is proved, it is advisable to implement substitution therapy. In this paper, we describe the case of 12-year-old boy with achondroplasia and a growth hormone deficiency, treated with recombinant growth hormone.

Pediatr. Endocrinol. 2016.14.1.54.55-61.

© Copyright by PTEiDD 2015

Endokrynol. Ped. 2016.14.1.54.55-61.

© Copyright by PTEiDD 2015

Wstęp

Achondroplazja to najczęstsza przyczyna nieproporcjonalnie niskiego wzrostu [1]. Częstość występowania tej choroby jest oceniana na 1:10 000–1:30 000 urodzeń. Należy do osteochondrodysplazji – heterogennej grupy zaburzeń charakteryzujących się uogólnionymi zaburzeniami rozwoju chrząstek i kości [2]. Dotychczas opisano około 450 typów osteochondrodysplazji, z których większość występuje niezwykle rzadko.

Aktualna klasyfikacja zalicza achondroplazję do grupy chondrodysplazji związanych z genem FGFR3, zlokalizowanym na chromosomie 4 (4p16.3) [3]. U podstawy choroby leży mutacja aktywująca typu zmiany sensu domeny transmembranowej genu receptora typu 3 dla czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR-3). Choroba dziedziczy się autosomalnie dominująco, aczkolwiek większość przypadków to mutacje powstałe *de novo*. Ryzyko wystąpienia achondroplazji u dziecka wzrasta z wiekiem ojca – 90% mutacji dotyczy allelu ojcowskiego [1]. Diagnoza achondroplazji opiera się na pomiarach antropometrycznych (wysokość, wysokość siedzeniowa, długość kończyn), stwierdzeniu charakterystycznych cech fenotypowych (tabela I), badaniu radiologicznym układu kostnego oraz badaniu genetycznym. Pacjenci z achondroplazją charakteryzują się skrajnym niedoborem wzrostu (wzrost ostateczny od -6 do -7 SDS) oraz opóźnionym rozwojem ruchowym [1,4]. Rozwój umysłowy przebiega prawidłowo.

U chorych z achondroplazją od lat są podejmowane próby leczenia hormonem wzrostu, ale wyni-

ki leczenia w zakresie poprawy wzrostu ostatecznego nie zawsze są zadowalające [1,2]. W pracy przedstawiamy opis przypadku 12-letniego chłopca z achondroplazją i somatotropinową niedoczynnością przysadki, leczonego rekombinowanym hormonem wzrostu w ramach programu lekowego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Opis przypadku

U przedstawianego przez nas chłopca już w III trymestrze ciąży badaniem USG wykryto wadę płodu, opisując duży obwód głowy oraz skrócenie kości udowych.

Chłopiec urodził się z ciąży II, porodu II, siłami natury, w 37 Hbd, z urodzeniową masą ciała 3250 g i długością ciała 50 cm, został oceniony w skali Apgar na 10 pkt. Bezpośrednio po porodzie potwierdzono skrócenie proksymalnych części kończyn górnych i dolnych.

Dziecko zostało objęte opieką genetyczną. Wywiad rodzinny był nieobciążony, u żadnego z członków rodziny nie stwierdzono choroby genetycznej. Rozpoznanie achondroplazji postawiono na podstawie obrazu klinicznego, w tym wyraźnych cech fenotypowych (makrocefalia z hipoplazją środkowej części twarzy i wydatnym czołem, rizomelia, skrócenie kości palców, zwężenie klatki piersiowej, hipotonia mięśniowa). Nie wykonano badań molekularnych z powodu braku zgody rodziców.

Z uwagi na opóźniony rozwój motoryczny w okresie niemowlęcym chłopca rehabilitowano metodą Vojty. Kamienie milowe osiągał ze znacz-

Tabela I. Charakterystyczne cechy fenotypowe chorych z achondroplazją

Table I. The characteristic phenotypic features of patients with achondroplasia

Makrocefalia z hipoplazją środkowej części twarzy i wydatnym czołem
Rizomeliczne skrócenie kończyn (dotyczy głównie części proksymalnych)
Wąska klatka piersiowa
Nadmierna lordoza lędźwiowa
Ograniczenie wyprostu w łokciach
Zwiększona wiotkość stawów
Szpotałość kolan
Trójęzyczna ręka
Krótkie, szerokie dłonie
Hipotonia mięśniowa w okresie noworodkowym

nym opóźnieniem: siadał z pozycji czworacznej po 12 miesiącu życia, umiejętność samodzielnego chodzenia osiągnął dopiero po 2 roku życia. Opóźnienie dotyczyło również sfery mowy.

Od urodzenia u dziecka obserwowano istotny niedobór wzrostu ze słabą akceleracją tempa wzrastania, typowy dla obrazu choroby (ryc. 1).

Ryc. 1. Siatka centylowa przebiegu wzrastania opisywanego pacjenta z achondroplazją
Fig. 1. Growth chart evaluation of described patient with achondroplasia

W 4 roku życia chłopiec został objęty opieką ortopedyczną, a następnie poddany operacyjnej metodzie wydłużania kości (osteogeneza dystrykcyjna). Aparat Ilizarova założono wówczas na prawe udo i lewą goleń, a rok później na lewe udo i prawą goleń. Metoda ta pozwoliła na wydłużenie kończyny dolnej prawej o 13 cm, a lewej o 10,5 cm. Terapia była powikłana parézą nerwu strzałkowego lewego i złamaniem kości udowej prawej. W 8 roku życia ponownie zastosowano u chłopca leczenie osteodystrykcyjne, obejmujące obydwie kości ramienne, które w efekcie wydłużyły się symetrycznie o 7 cm.

W 9 roku życia z powodu znacznego zwolnienia tempa wzrastania skierowano chłopca do Oddziału Endokrynologii Dzieci celem poszerzenia diagnostyki niskorosłości. Przy przyjęciu stwierdzono znaczny, nieproporcjonalny niedobór wzrostu (107,7 cm: -5 SDS) z przewagą skrócenia kości długich, nadmiernie rozwiniętą tkankę tłuszczową (BMI: 22 kg/m²), liczne blizny po ortopedycznych zabiegach wydłużania kości na skórze kończyn górnych i dolnych, hiperlordozę lędźwiową, a także asymetrię długości kończyn dolnych i koślawość kolan (ryc. 2–4). Rozwój wtórnych cech płciowych oceniono na G1P1. Rozwój intelektualny i psychiczny pacjenta był adekwatny do wieku.

Badania przeprowadzone w Oddziale Endokrynologii wykazały opóźnienie wieku kostnego o 3,5 lat, prawidłowe wyniki stężeń TSH, FT4, kortyzolu, ACTH. Natomiast w zakresie wydzielania hormonu wzrostu uzyskano niskie (poniżej 10 ng/ml) stężenia GH w teście nocnym oraz po stymulacji klonidyną i insuliną, co pozwoliło na rozpoznanie somatotropinowej niedoczynności przysadki jako dodatkowego czynnika warunkującego niskorosłość. Obraz przysadki w badaniu rezonansu magnetycznego był prawidłowy.

Pacjenta zakwalifikowano do leczenia rekombinowanym hormonem wzrostu. Terapię rozpoczęto w 10 roku życia (przy wzroście: 110,8 cm). W pierwszym roku leczenia wyniki prowadzonej terapii były zadowalające, tempo wzrastania poprawiło się do 6 cm/rok, a w kolejnym roku chłopiec urosł o 4 cm (w wieku 12 lat wzrost 121 cm). Pacjent pozostaje w stałej obserwacji endokrynologicznej i uczestniczy regularnie w badaniach monitorujących przebieg leczenia, dobrze toleruje prowadzoną terapię. Z wywiadu wynika, iż w bieżącym roku planowana jest kolejna próba osteodystrykcji kości długich metodą Ilizarova.

Ryc. 2. Zdjęcie opisywanego chłopca: hiperlordoza kręgosłupa w odcinku lędźwiowym oraz widoczne blizny na skórze kończyn po zabiegach ortopedycznych

Fig. 2. Picture of described patient: lumbar hyperlordosis and visible scars on the skin of limbs after orthopedic surgery

Omówienie

Częstość występowania somatotropinowej niedoczynności przysadki u chorych z achondroplazją nie została dotychczas oszacowana.

Od wielu lat wiadomo, że substytucyjne leczenie niedoboru hormonu wzrostu jest metodą skuteczną w zakresie poprawy wzrostu ostatecznego. Hormon wzrostu znajduje zastosowanie nie

Ryc. 3. Zdjęcie opisywanego chłopca: asymetria długości kończyn dolnych oraz koślawość kolan

Fig. 3. Picture of described patient: asymmetry of leg length and knee valgus

tylko w somatotropinowej i wielohormonalnej niedoczynności przysadki, ale także w innych jednostkach chorobowych przebiegających z niskim wzrostem, jak zespół Turnera, przewlekła choroba nerek, hipotrofia wewnątrzmaciczna czy zespół Prader-Willi.

Bardzo niski wzrost ostateczny w naturalnym przebiegu achondroplazji stanowi istotny problem psychospołeczny. Rodzice pacjentów często poszukują leczenia dającego nadzieję na poprawę

Ryc. 4. Zdjęcie opisywanego chłopca: wąska klatka piersiowa oraz blizny na skórze kończyn górnych po zabiegach ortopedycznych

Fig. 4. Picture of described patient: narrow chest and scars on the skin of the upper limbs after orthopedic surgery

Ryc. 5. Zdjęcie opisywanego chłopca: Liczne blizny na skórze kończyn dolnych po zabiegach ortopedycznych

Fig. 5. Picture of described patient: Numerous scars on the skin of the lower limbs after orthopedic surgery

wzrostu ostatecznego swojego chorego dziecka. Wśród dostępnych metod jedną z najbardziej popularnych pozostaje metoda Ilizarowa (osteogeneza dystrykcyjna). Metoda ta, choć niezwykle sku-

teczna (wydłużenie kończyn dolnych może sięgać do 30 cm), obarczona jest ryzykiem poważnych powikłań (zniekształcenia kątowe, sztywność stawowa), a także ogromną uciążliwością. Dlatego stosowanie tego typu terapii, zwłaszcza u młodszych dzieci, pozostaje kontrowersyjne [2,7].

Wyniki pojedynczych prac oceniających skuteczność terapii hormonem wzrostu u pacjentów z achondroplazją sugerują poprawę tempa wzrastania u pacjentów, szczególnie w pierwszym roku terapii, ale umiarkowaną skuteczność długoterminową [4–6]. Niemniej ostateczny wpływ leczenia hormonem wzrostu pacjentów z achondroplazją nie został ustalony.

Należy podkreślić, że część publikacji opisujących wyniki leczenia hormonem wzrostu pacjentów z achondroplazją dotyczy grup pacjentów, u których przed rozpoczęciem terapii wykluczono somatotropinową niedoczynność przysadki [4,5]. Hertel i wsp. [4] opublikowali wyniki leczenia 35 dzieci z prawidłowym dobowym profilem wydzielania hormonu wzrostu, u których średni przyrost tempa wzrastania w odniesieniu do wartości sprzed leczenia wynosił w zależności od dawki leku (0,1 IU/kg/dobę; 0,2 IU/kg/dobę) średnio 1,9 cm i 3,6 cm w pierwszym roku leczenia oraz 0,5 cm i 1,5 cm w kolejnym roku. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że przerwanie terapii w trzecim roku badania wiązało się ze spadkiem tempa wzrastania poniżej wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, a ponowne włączenie substytucji w czwartym roku znowu poprawiało tempo wzrostu. W badaniu Kanazawy i wsp. [5] analizowano efekty terapii hormonem wzrostu u pacjentów z dysplazjami szkieletowymi (w tym 73 pacjentów z achondroplazją), jednak zaburzenia endokrynologiczne stanowiły kryterium wykluczające z udziału w badaniu. Wyniki pracy Seino i wsp. [6] wykazały zależną od dawki hormonu poprawę tempa wzrastania, przy czym brak jest danych dotyczących somatotropinowej czynności przysadki przed rozpoczęciem leczenia.

Odpowiedź na leczenie substytucyjne hormonem wzrostu u naszego pacjenta w pierwszym roku leczenia była bardzo dobra, podobnie jak u dwóch innych pacjentów z achondroplazją i somatotropinową niedoczynnością przysadki (badania nie-

publikowane do tej pory). Odnotowano bowiem dwukrotne przyspieszenie tempa wzrastania z 3 cm/rok w roku poprzedzającym leczenie do 6 cm/rok. W kolejnym roku tempo akceleracji wzrostu jednak znowu spadło do 4 cm/rok. Nie jesteśmy w stanie przewidzieć, jak tempo wzrastania będzie się kształtowało w następnych latach terapii. W świetle dotychczasowych badań długofalowy efekt substytucji może być szczególnie korzystny z uwagi na rozpoznanie somatotropinowej niedoczynności przysadki, która stanowiła niezależne wskazanie do rozpoczęcia terapii hormonem wzrostu.

Chłopiec nadal kontynuuje leczenie hormonem wzrostu, pozostaje pod stałą opieką Poradni Endokrynologicznej, co pozwoli na dalszą ocenę skuteczności leczenia.

Bez wątpienia największą nadzieją pacjentów chorych na achondroplazję pozostaje terapia na poziomie molekularnym, z zastosowaniem cząsteczek blokujących szlak sygnałowy receptora FGFR-3. Obecnie prowadzone są badania 5 cząsteczek, w tym peptydu natriuretycznego typu C, który wszedł w fazę badań klinicznych [7]. Efekty dotyczące poprawy wzrostu ostatecznego przy zastosowaniu najnowszych terapii celowanych mogą być jednak istotnie zmniejszone u pacjentów z dodatkowym czynnikiem zaburzającym wzrastanie, jakim jest m.in. somatotropinowa niedoczynność przysadki. Konieczne wydaje się więc przeprowadzanie u chorych z achondroplazją badań w kierunku niedoboru hormonu wzrostu, zaś w przypadku stwierdzenia somatotropinowej niedoczynności przysadki wskazane jest wdrożenie terapii substytucyjnej.

Stosowanie przez pacjentów z achondroplazją równocześnie dwóch różnych metod poprawiających wzrastanie, tak jak u naszego pacjenta, tj. osteogenezy dystrykcyjnej i leczenia hormonem wzrostu, utrudnia ocenę skuteczności każdej z tych pojedynczych metod. Ponadto wskazana jest dalsza, długoterminowa ocena terapii rekombinowanym hormonem wzrostu w tej szczególnej grupie pacjentów celem ustalenia jej skuteczności i bezpieczeństwa.

1. Horton W. A., Hall J.G., Hecht J.T.: Achondroplasia. *Lancet*, 2007:370, 162-172.
2. Wright M.J., Irving M.D.: Clinical management of achondroplasia. *Arch. Dis. Child.*, 2012:97, 129-134.
3. Warman M.L., Cormier-Daire V., Hall C. et al.: Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am. J. Med. Genet. A.*, 2011:155, 943-968.
4. Hertel N.T., Eklof O., Ivarsson S. et al.: Growth hormone treatment in 35 pre-pubertal children with achondroplasia: A five-year dose-response trial. *Acta Paediatr.*, 2005:94, 1402-1410.
5. Kanazawa H., Tanaka H., Inoue M. et al.: Efficacy of growth hormone therapy for patients with skeletal dysplasia. *J. Bone. Miner. Metab.*, 2003:21, 307-310.
6. Seino Y., Yamanaka Y., Shinohara M. et al.: Growth Hormone Therapy in Achondroplasia. *Horm. Res.*, 2000:53, 53-56.
7. Schiadel F., Rödl R.: Lower limb lengthening in patients with disproportionate short stature with achondroplasia: a systematic review of the last 20 years. *Disabil. Rehabil.*, 2012:34, 982-987.
8. Klag K.A., Horton W.A.: Advances in treatment of achondroplasia and osteoarthritis. *Hum. Mol. Genet.*, first published online October 6, 2015.