

Újabb eredmények a növekedési hormon alkalmazásában

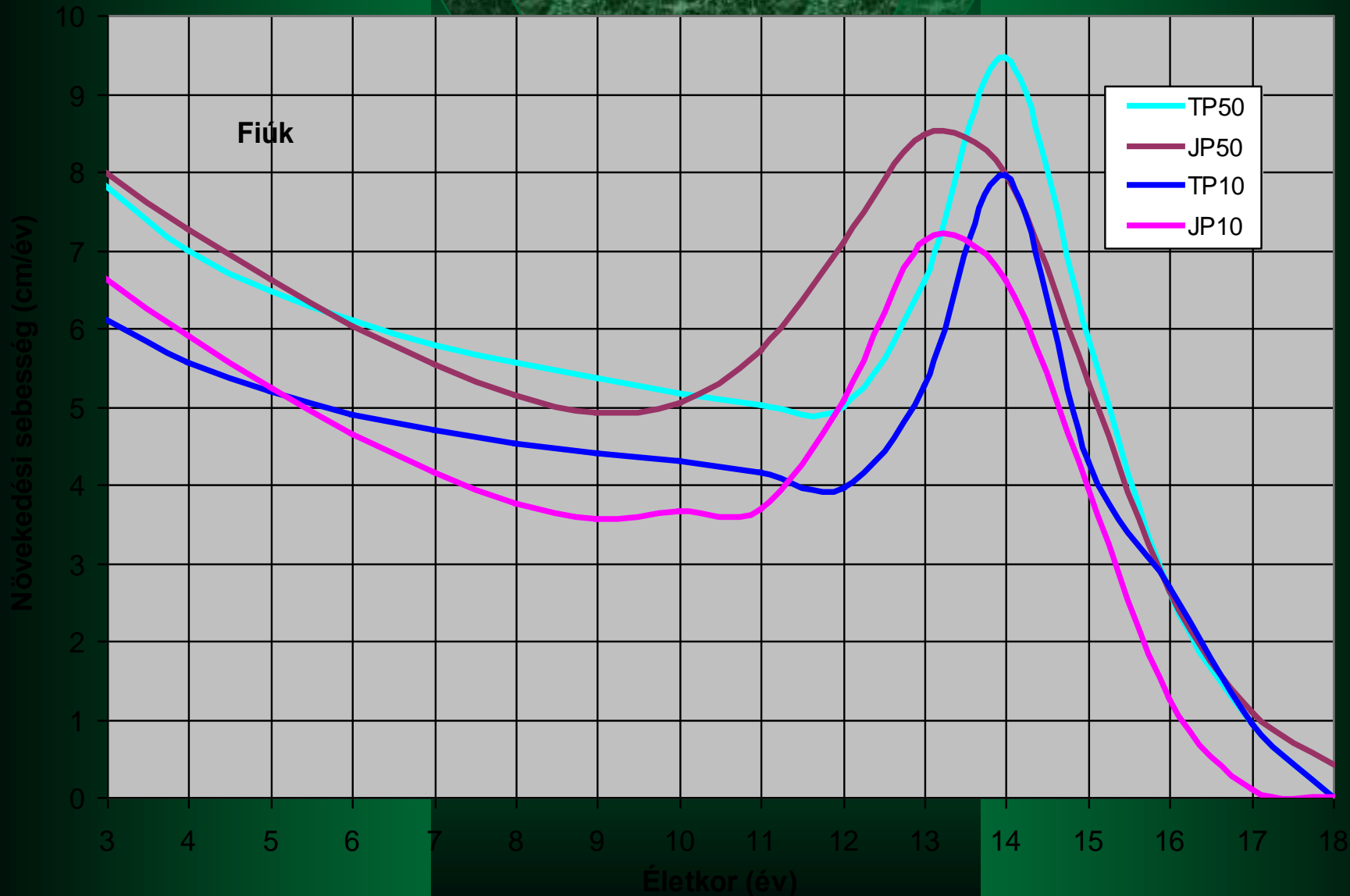
Dr. Péter Ferenc

Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak,
Budai Gyermekkórház telephely

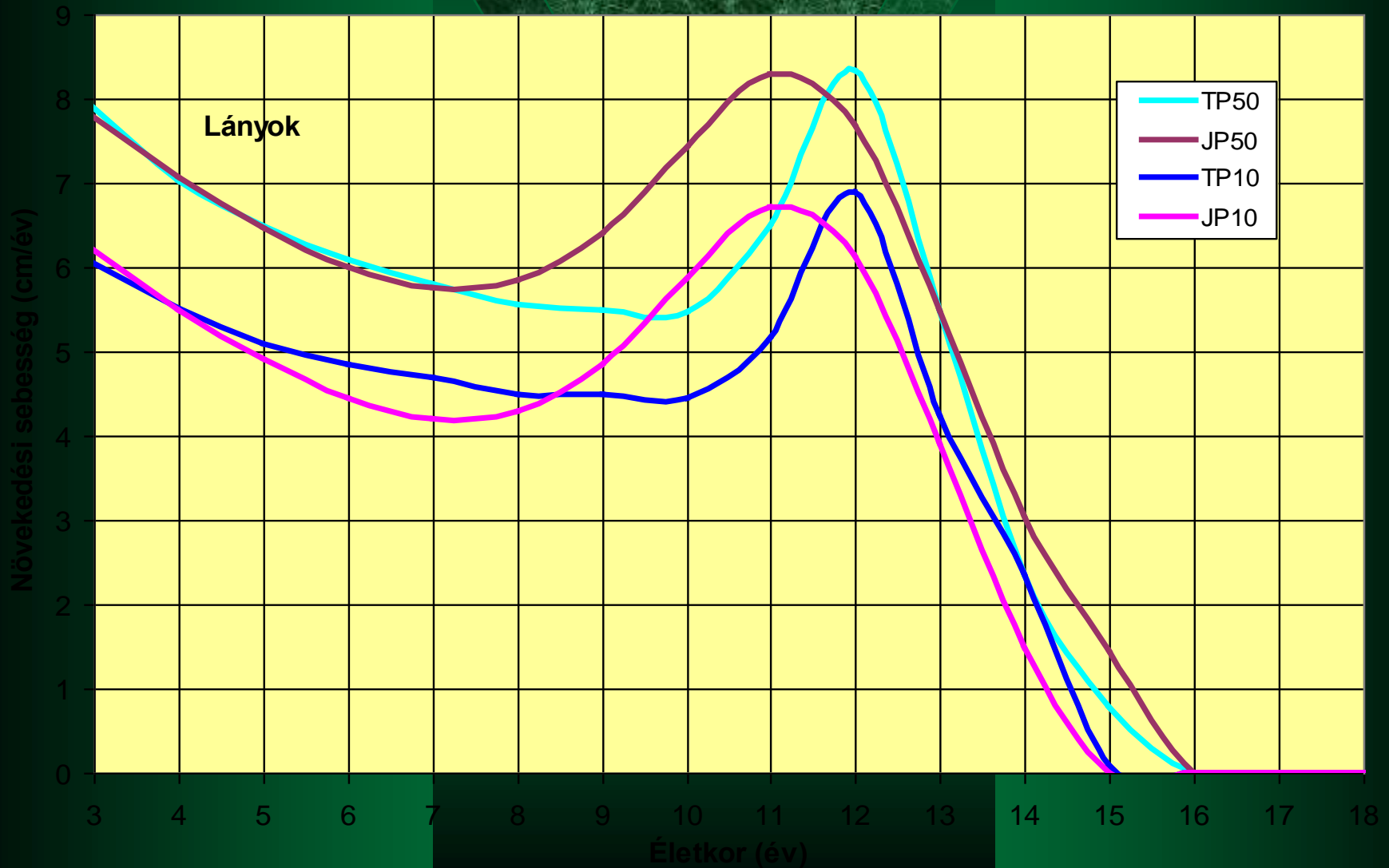
Korszerű ifjúságvédelem, 2010.márc.1.

Budapest

Fiúk növekedési sebességének 50- és 10-es percentilisei Tanner ill. Joubert szerint



Lányok növekedési sebességének 50- és 10-es percentilisei Tanner ill. Joubert szerint

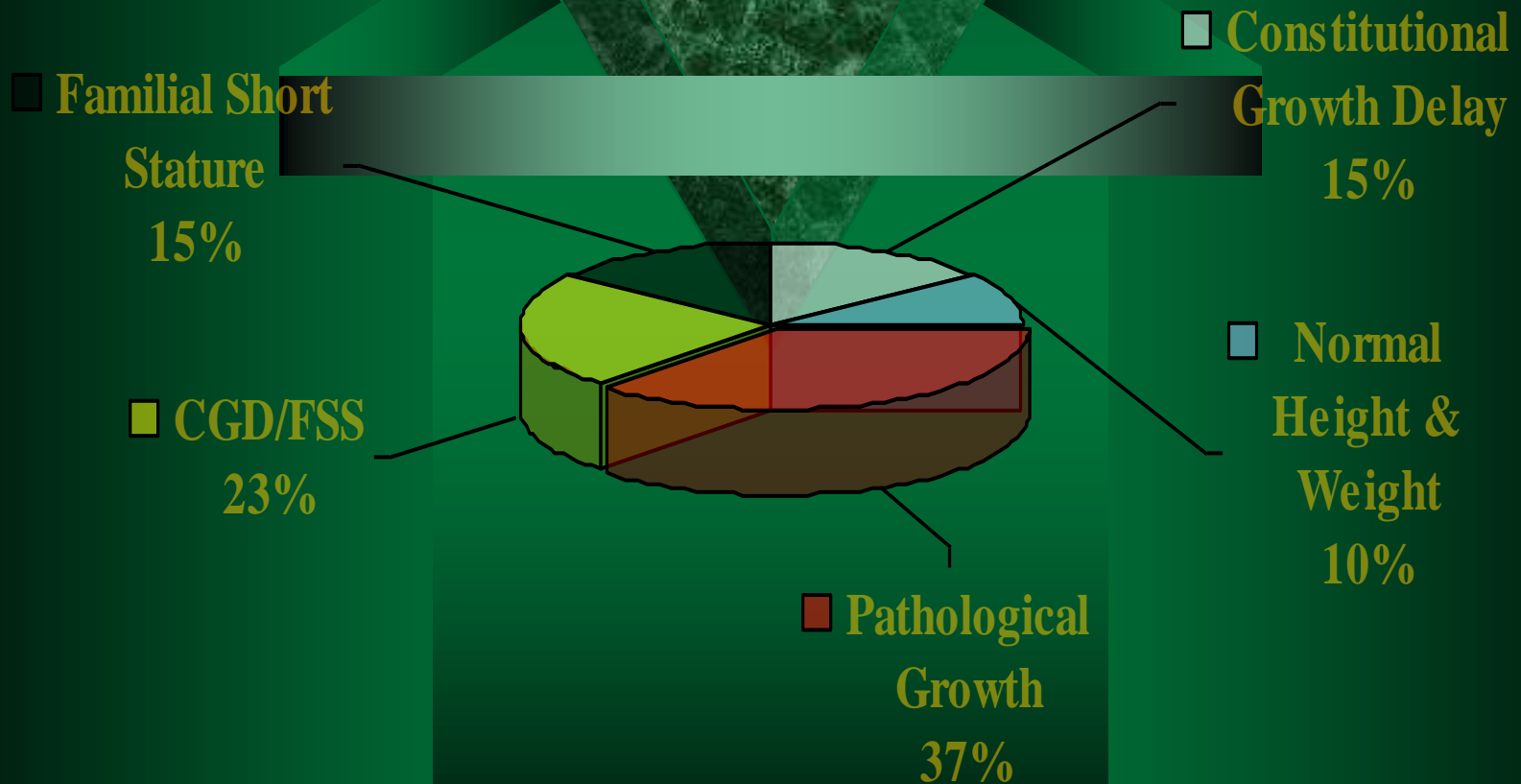




Korszerű auxológiát alkalmazzunk!

- ▼ 2010-ben mely auxológiáia referencia értékek a legautentikusabbak a magyar ifjúság számára?
- ▼ a./ Tanner és mtsai, 1976.
- ▼ b./ Prader és mtsai, 1989.
- ▼ c./ Eiben és Pantó, 1991.
- ▼ d./ Joubert és mtsai, 2006.

Short Stature





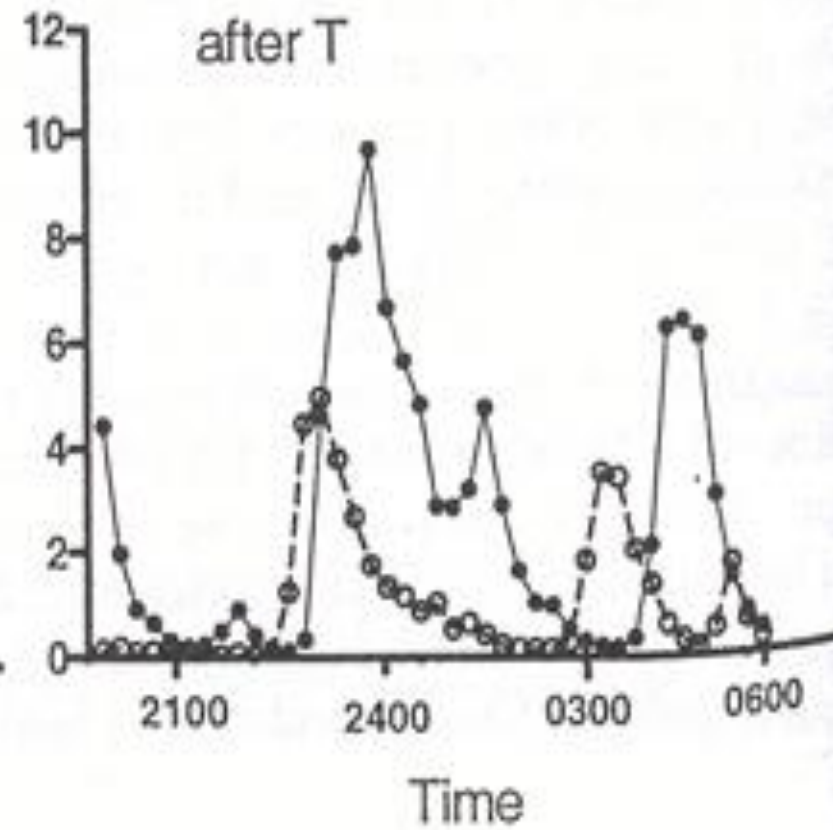
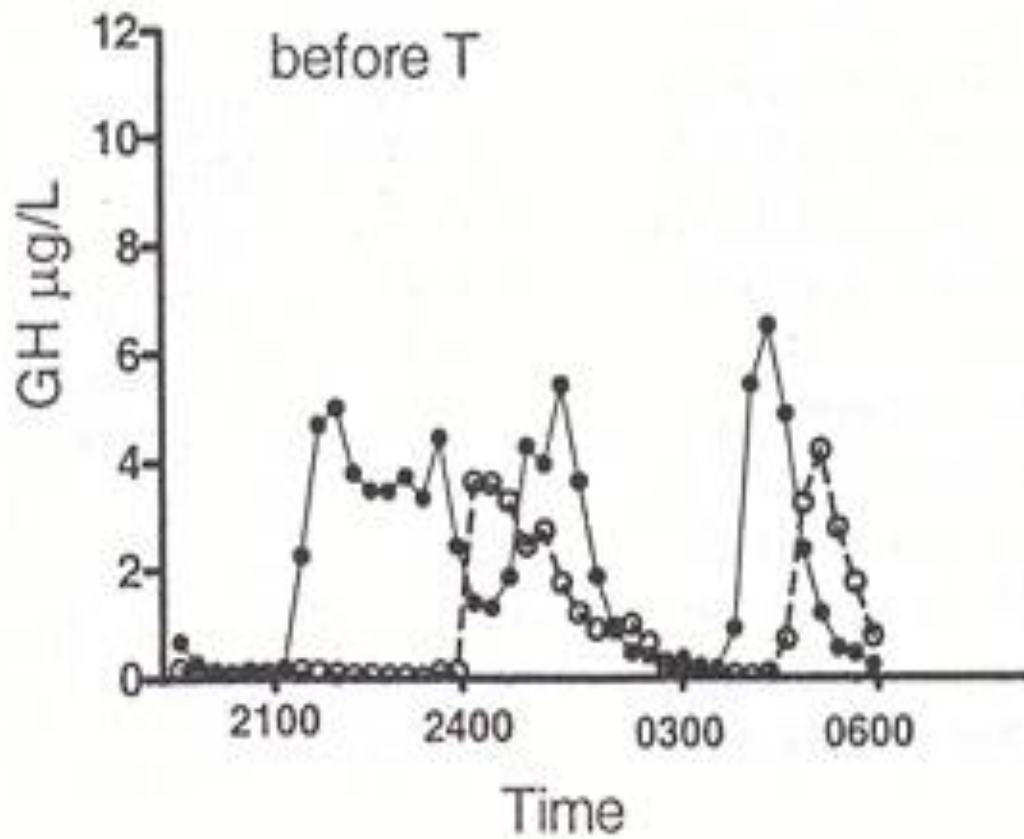
A késői serdülés megnevezései, a serdülés késésének definíciója fiúkban:

A növekedés és serdülés konstitucionális késése
= CDGP ill. CDP; késő-érés – normál variáns,
tágabban: „delayed adolescent”, pubertas tarda

A testisek < 4 ml és a másodlagos nemi jelek nem
kezdenek megjelenni 14 éves korig, vagy később,
illetve elindul ugyan a serdülés, de leáll valamelyik
Tanner stádiumban.

Későn érő ifjak testmagasságának alakulása

	Kezdeti	Cél	Elért	C-E
			m a g a s s á g	
Vizsgáltak	HSDS	átlag(cm)	átlag(cm)	cm
43 fiú	-3.4	170.6	164.1	6.5
15 leány	-3.4	157.6	153.0	4.6
29 fiú	-2 -5	174.6	169.5	5.1
13 leány	-2 -5	161.7	156.4	5.3



Spontán éjjeli GH profil
pubertás előtt és után



Életkor; hosszkor; csontkor

- ✓ Melyik konstellációban a legvalószínűtlenebb kóros endokrinológiai folyamat fennállása?
- ✓ a./ A csontkor jelentősen meghaladja az életkort és a hosszkort.
- ✓ b./ Az életkor és a hosszkor közel van egymáshoz, de a csontkor jelentősen retardált.
- ✓ c./ Hosszkor és a csontkor megegyezik az életkorról.
- ✓ d./ Hosszkor és csontkor elmarad az életkortól, és a várható felnőtt magasság a „célmagasság tartomány” alá esik.



Növesztés céljából

Gyermekkori GH-hiány (neurosecr.dysfunctio is)

Krónikus vese-elégtelenség

Turner-syndroma

SGA*

Idiopathiás alacsonyság (USA)

Anyagcserehatása miatt:

Felnőttkori GH-hiány

Prader-Labhart-Willi syndroma (növesztés is!)*

AIDS cachexia(USA)

*Szakmai javaslat az OEP asztalán.



▼ **Consensus statement:** management of the child born SGA of the international societies of PE and GHRIS

▼ JCEM 2007; 92: 804-810. Clayton PE et al.

Definíció: $< P_{10}$ vagy $< -2 SD (P_3)$.

Utóbbi ajánlják, de a P_3 és P_{10} közöttiek fejlődését is követni kell.

A klasszikus GHD ritka az SGA gyermekek között: **a GH-IGF tengely rutinszerű vizsgálata nem szükséges.** A növekedés, fejlődés zavara esetén azonban ajánlott!



„Consensus...” II.

- ▼ A GH-IGF tengely újszülöttkori státusza a későbbi növekedést illetően nem prediktív.
- ▼ Az átlagos IGF-I és IGFBP-3 szint SGA-ban ~ 1 SD-vel alacsonyabb (**a FIGF-I nem!**) Az IGF zavar heterogén: elégtelen képződéstől IGF-I inszenzitivitásig.
- ▼ Pubertásuk 5-10 hónappal korábbi lehet és gyorsabban zajlik le: ilyenkor a pubertás alatti növekedés csökkent mértékű. A csontkor alakulása SGA-ban nem annyira prediktív értékű (pubertás ideje; FH), mint egyébként.



„Consensus...” III.

- ▼ Minderre nagyobb az esély, ha fiatal gyermekkorban gyors gyarapodás jelentkezik.
- ▼ Kezelés: egységes vélemény szerint, ha 2-4 éves korig nem hozzák be lemaradásukat, - 2,5 SD alatt hGH-t kell kapjanak. A többség szerint > 4 év, $< - 2$ SD a hGH adás indokolt. Az ajánlott adag - az elmaradás mértékétől függően - 35-70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{nap}$. (76 2-5 éves; 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{nap}/2$ év; $<4!$)



„Consensus...” IV.

- ▼ Eredményes „catch-up growth” elérése után az adag csökkenthető az átlagos növekedési ütem fenntartása mértékéig. Cél: első évben a HV javuljon $> 0,5$ SDS-el
- ▼ (Rossz válasz esetén a dg., adag, együttműködés stb felülvizsgálandó.) A kezelés megszakítását „**catch-down**” jelenség kíséri, ezért az kerülendő (Czernichow et al Horm Res 2006). Az IGF-I (FIGF-I) szint ismerete a várható HV válaszra prediktív, az adag optimalizálását segíti.



Alacsony SGA gyermekek hGH kezeléséhez:

▼	FDA (2001)	EMEA* (2003)
▼ Hány éves kortól?	2 év	4 év
▼ - HSDS-nél?	nincs adat	- 2,5 SD
▼ - HV-nél?	nincs catch-up	< 0 SDS
▼ - adagban?	70	35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{nap}$
▼ Szülői	nincs adat	szülői átlagra
▼ magasság?		korrigált HSDS < -1
▼ * EMEA = Europ. Agency for the Evalua. Med. Prod.		



Magyar születéskori testtömeg- és testhossz- standardok az 1990-96. évi országos élveszületési adatok alapján

Terh.hét	Fiú				Leány			
	< - 2 SD		< P ₁₀		< - 2 SD		< P ₁₀	
32	1130	36,4	1395	44,1	1080	36,1	1355	43,8
33	1290	36,9	1560	45,4	1220	37,5	1525	45,0
34	1450	39,5	1745	47,8	1350	39,1	1700	46,2
35	1590	41,0	1935	47,8	1540	40,6	1830	47,2
36	1800	42,4	2160	48,6	1730	42,0	2100	47,9
37	2080	44,3	2395	49,3	2000	43,8	2325	48,5
38	2260	45,5	2620	49,9	2170	44,9	2525	49,0
39	2460	46,5	2800	50,2	2360	45,8	2700	49,4
40	2590	46,6	2925	50,4	2480	46,5	2835	49,6
41	2670	47,6	3005	50,4	2550	46,8	2910	49,8
42	2660	47,8	3035	50,5	2550	46,9	2940	49,9

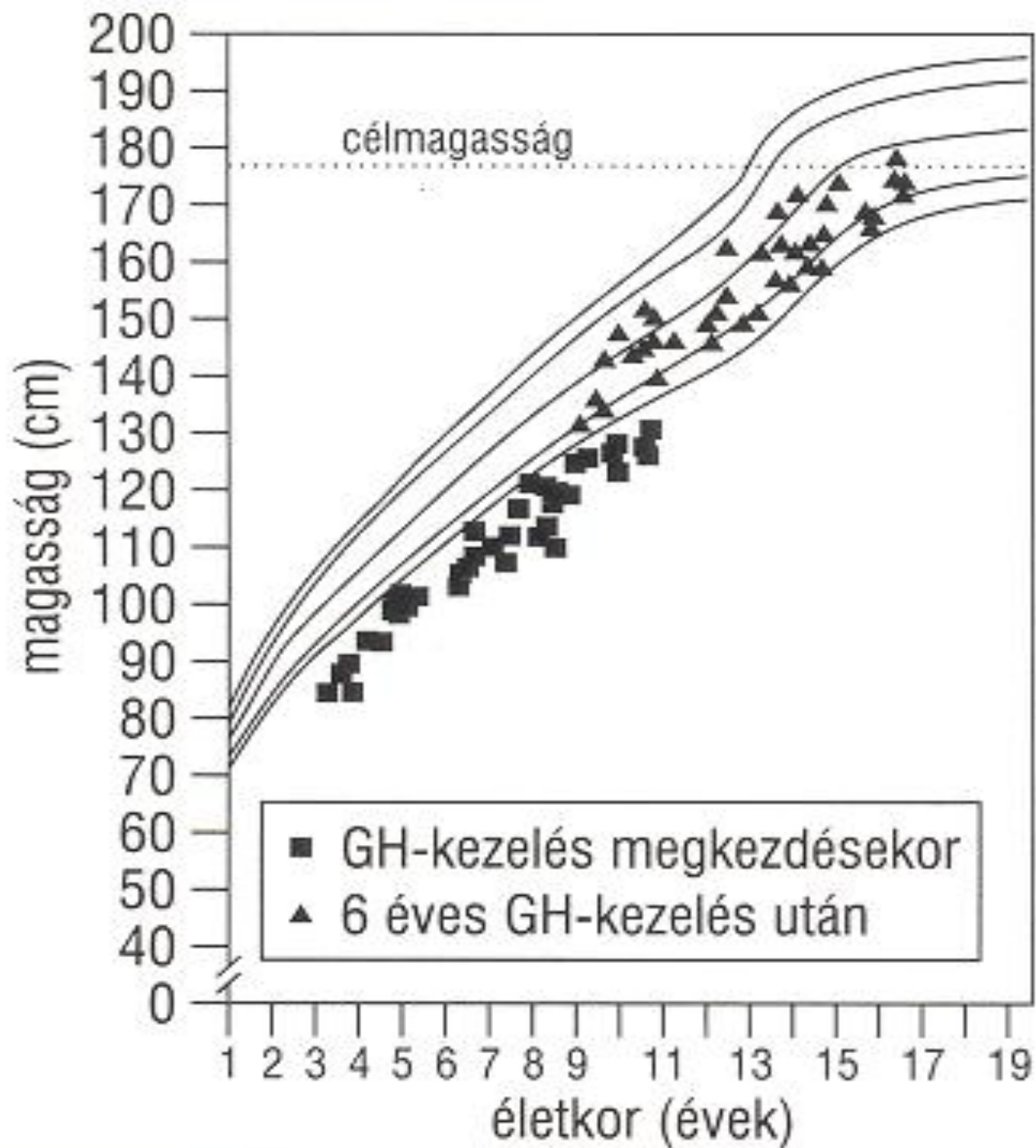
Joubert K.: Magyar Nőorvosok Lapja 2000; 63: 155-163.



Eredmények, következtetések:

- 1./Anyagunkban csak a $<2SD$ SGA-sok mutatnak jellegzetességeket, a $< P_{10}$ SGA-sok nem.
- 2./A fiatalabbakban (< 6 év) a nagyobb adag ($\geq 0,8$ E/kg/hét) szignifikánsan eredményesebb a kisebbnél.
- 3./Ez főleg a súlyuk szerint SGA-nak minősülőkre érvényes.
- 4./Eredményeink megerősítik, hogy SGA-ként született GHD gyermekek optimális hGH kezelése többnyire emelt: $0,7-0,8$ E/kg/hét $\cong 33$ $\mu\text{g/kg/nap}$ adagot igényel.
- 5./Ennél kisebb adag alkalmazása esetén az eredmény fokozott ellenőrzése, és szükség szerinti adagemelés javasolt.

**hGH kezelt
SGA
gyermekek
egyedi
test-
magasság
értékei
(39 fő)**

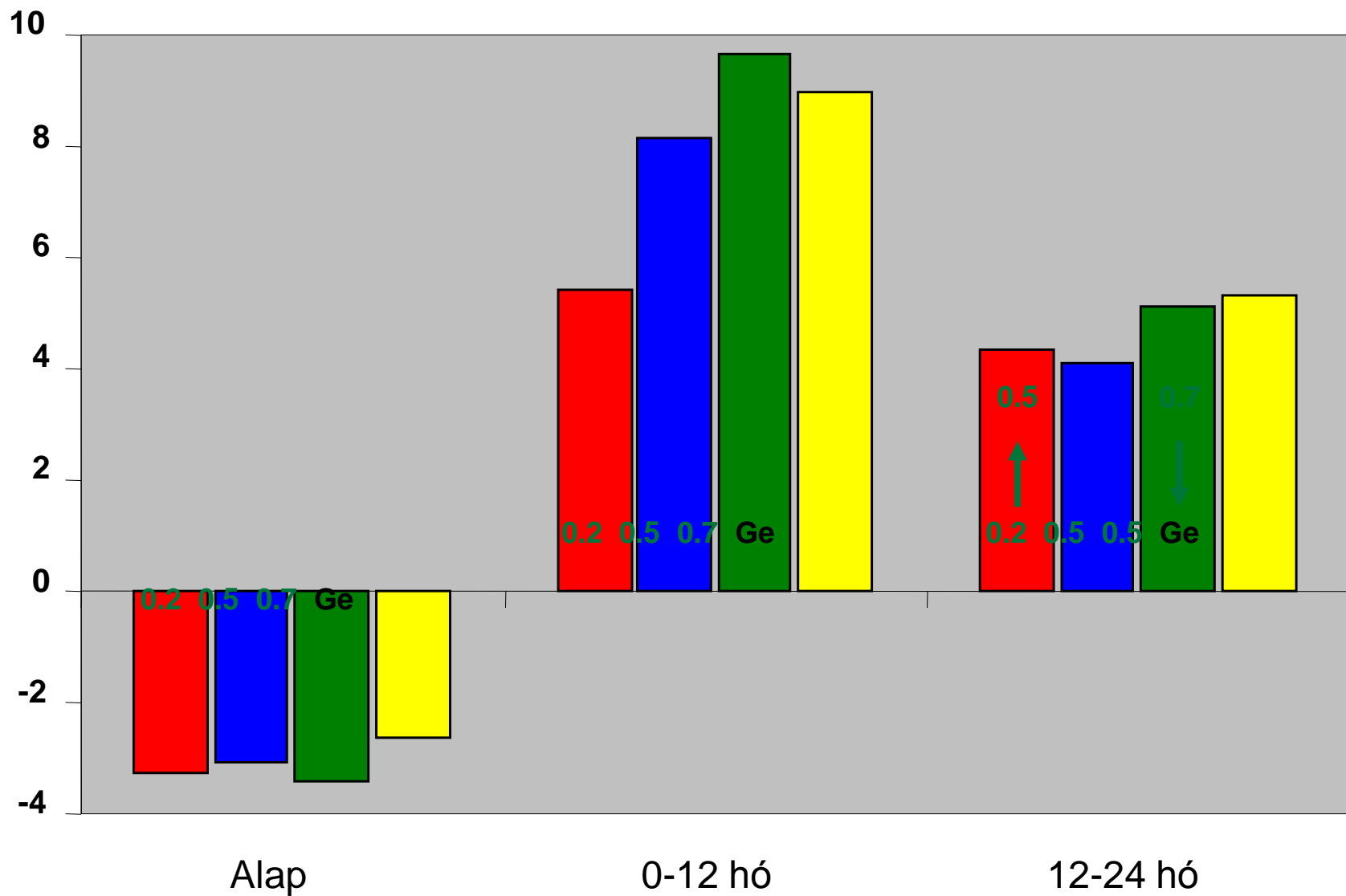




Ma mi a jó GH-terápiás protokoll?

- ▼ Milyen protokoll alkalmazása esetén várható a legjobb kezelési eredmény GH-kezeléskor?
- ▼ a./ Ha naponta kapja a gyermek, este, lefekvés előtt.
- ▼ b./ Ha kétnaponta kapja, este, lefekvéskor.
- ▼ c./ Ha naponta kapja változó időpontokban, a nap bármely időszakában.
- ▼ d./ Ha kétnaponta kapja változó időpontokban, a nap bármely időszakában.

Hetente egyszer adandó GH hatása a növekedési ütemre





GRF kezelés előzményei

GH-secretagogok: Bowers et al 1977 óta

GRF izolálás: Rivier et al: Nature 1982; Guillemin et al: Science 1982

Diagnosztikus alkalmazás – 1983 óta (GRF_{29, 37, 40, 44}; biol. felezési idő: néhány perc)

Saját vizsgálatok:

100 nanosom gyermek közül jó GH-válasz: 36 %!

A hagyományos teszttel egyezően csökkent: 64 %.



GRF (GHRH) kezelés előtti adatok

	Átlag \pm SD	szélső ért.
Életkor (év)	7.8 \pm 2.4	5-12.5
Csontkor (év)	4.4 \pm 1.8	1.5-7.0
Fiú/leány	10/13	
Testmagasság SDS	- 3.7 \pm 0.8	-2 - -5
HV cm/év	3.3 \pm 1.5	1.0-5.0
GRF adag μ g/kg (random. szerint)		2.0-16.7



Növekedési sebesség (cm/év)

18
16
14
12
10
8
6
4
2
0

0

3

6

9

12

15

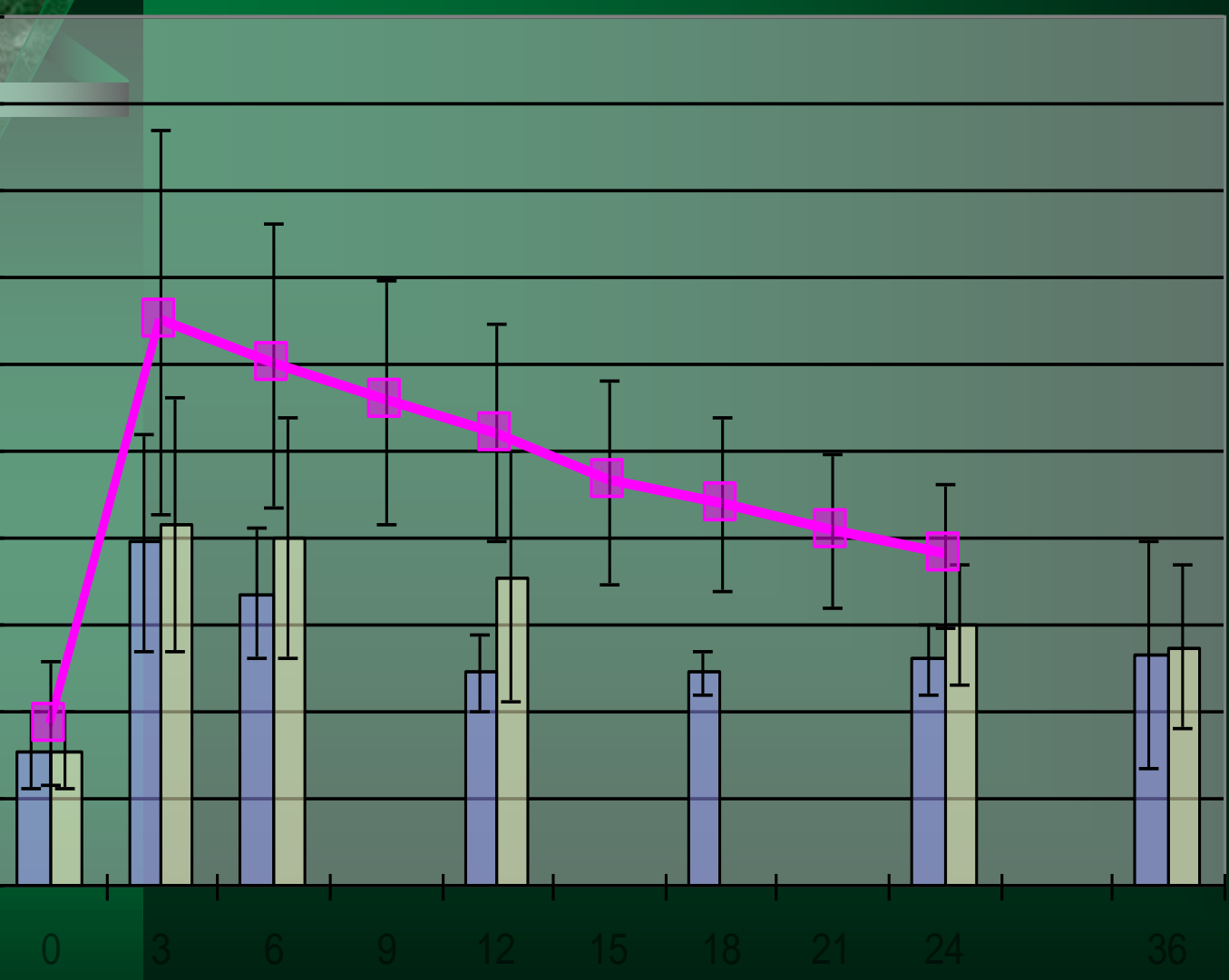
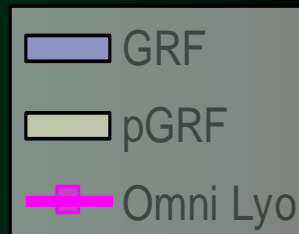
18

21

24

36

Kezelés ideje (hónap)



1. A szérumban IGF-I szint meghatározása része kell-e legyen az alacsony gyermekek kivizsgálásának?

2. A GHD diagnosztikai protokolljában benne kell-e legyen a GH stimulációs teszt?

3. Idiopátiás alacsonyságban (ISS) az alacsony IGF-I szint lelete indokolja-e a részleges GH inszenzitivitást?

4. Kell-e a $<-2,25$ SDS alacsonyságú ISS gyermeket kezelni emiatt?

5. ISS-ben alacsony szérumban IGF-I szint esetén első választás kell-e legyen a rhIGF-I kezelés?

6. A GH kezelésre nem reagáló páciensnél kell-e rhIGF-I próbakezelést kezdeményezni?

Mind a hat kérdésre azt publikálták hivatalos álláspontként, hogy: „véleményalkotáshoz elégtelenek a rendelkezésre álló evidenciák.”



Családi anamnézis:

A szülők magassága (olykor jobb megmérni)?
A szülők mikor, hogyan serdültek? (Menarche-kor?)
Van-e a rokonságban alacsony ill. „későn érő”?
Endokrin ill. szervi megbetegedések, pszichoszoc.
helyzet?

A gyermek kórelőzményi adatai:

Perinatalis anamnézis: születési súly/hossz; hypopit.?
genetikai háttér (lymphoedéma; hypotonia etc);
gest.kor,
szülés részletei, farfekvés?
Fogzás, fogváltás időpontja?
Pubertás?
Egyéb betegségek (pl. gastroent.), gyógyszerek?