

A NÖVEKEDÉSI HORMONKEZELÉS AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

A biotechnológiával előállított növekedési hormonkezelés előzményei

Az első növekedési hormonkezelés végzése *Raben* nevéhez fűződik, aki emberi hipofízis kivonattal kezelte növekedési hormon hiányos betegét. Ezt követően számosan alkalmaztak kadaver humán hipofízisből extrahált növekedési hormonkészítményeket a növekedési hormonhiányos gyermekek kezelésére. A nyolcvanas évek közepén derült fény arra, hogy az extrahált növekedési hormonkészítményekkel kezelt páciensek között a Creutzfeldt–Jakob-betegség kialakulása fordulhat elő az extrakciós folyamat során bekövetkező slow-vírus kontamináció következtében. A készítményeket a forgalomból kivonták. Ugyanezen időszakra esett a humán növekedési hormon biotechnológiával történő előállításának kidolgozása. Ezek a készítmények rekombináns DNS technológiával genetikailag módosított *E. Coliban* vagy emlőssejtben előállított 191 aminosavból álló növekedési hormont tartalmaznak, amelynek aminosavsorrendje megegyezik az emberi hipofízisből származó növekedési hormonéval. Az utóbbi két évtizedben fokozatosan bővült a bioszintetikus növekedési hormonkészítmények alkalmazása.

A növekedési hormonkezelés klasszikus indikációiban

A bioszintetikus növekedési hormonkészítményeket először a növekedési hor-

A BIOTECHNOLÓGIÁVAL ELŐÁLLÍTOTT NÖVEKEDÉSI HORMONKÉSZÍTMÉNYEK ALKALMAZÁSA A NYOLCVANAS ÉVEK KÖZEPE ÓTA A NÖVEKEDÉSI RETARDÁCIÓ MEGHATÁROZOTT FORMÁIBAN – HAZÁNKBAN IS – A GYÓGYSZERES KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK RÉSZÉT KÉPEZI. A KEZELÉS HÁROM INDIKÁCIÓBAN LEHETSÉGES: A NÖVEKEDÉSI HORMONHIÁNY (GROWTH HORMONE DEFICIENCY–GHD) FENNÁLLÁSÁKOR, VALAMINT A TURNER-SZINDRÓMÁHOZ ÉS A KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉGHEZ (CHRONIC RENAL FAILURE–CRF) CSATLAKOZÓ NÖVEKEDÉSI RETARDÁCIÓ ESETÉN. AZ UTÓBBI IDŐSZAKBAN SZAPORODTAK A TAPASZTALATOK EZEKBE AZ IMMÁR KLASSZIKUS INDIKÁCIÓKBA FOLYTATOTT GH-KEZELÉSSEL KAPCSOLATBAN, EMELLETT ÚJ INDIKÁCIÓS TERÜLETEK MERÜLTEK FEL, S BEBIZONYOSODOTT, HOGY A GHD EGYES FORMÁIBAN A KEZELÉST A NÖVEKEDÉS BEFEJEZŐDÉSÉT KÖVETŐEN IS CÉLSZERŰ FOLYTATNI.

JELEN MUNKA CÉLJA EZEKNEK AZ AKTUÁLIS KÉRDÉSEKNEK A RÖVID ÖSSZEFOGLALÁSA.

monhiány különböző formáiban alkalmazták, majd a *Turner-szindrómával* és a krónikus veseelégtelenség következtében kialakuló növekedési hormonhiánnyal bővült az indikációs kör.

A növekedési hormonkezelés GHD-ban

A bioszintetikus növekedési hormonkezelés a GHD-ban történő alkalmazása gyakorlati kérdéseinek áttekintése előtt hangsúlyozni szükséges, hogy a GHD heterogén kórállapot. Az idetartozó kórképekkel a közelmúltban – a Gyermekorvos Továbbképzésben – összefoglaló cikk foglalkozott, ezért csak az MDHD fő formáira utalunk.

A GHD öröklött formái vagy izoláltan (IGHD), vagy multiplex hipofízis hormonhiány (MPHD) részjelenségeként fordulnak elő. Az IGHD-nak négy örökletes formája különíthető el az öröklésment, a genetikai eltérések, a GH kimutathatósága és a klinikai megjelenés alapján. A GHD öröklődő formáinak másik részében a GH-

ILYÉS ISTVÁN
DR.

DEBRECENI EGYETEM
ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM,
GYERMEKKLINIKA,
DEBRECEN

elválasztás károsodása mellett más elülső lebeny hormonok elválasztása is elégtelen lehet. Az MDHD kialakulásában a hipofízis transzkripciók faktorok szerepét tartják meghatározónak. Ezek a faktorok a hipofízis kialakulásában, a sejtvonalak differenciálódásában és funkciójában játszanak szerepet.

A GHD szerzett formái is változatosak. A háttérben tumor (leggyakrabban craniopharyngeoma), rendszerbetegség (reticuloendotheliosis, histiocytosis, sarcoidosis), gyulladás (encephalitis, meningitis), trauma (baleset, műtéti destrukció, bántalmazott gyermek!), és sugárkezelés (leukæmia, intracranialis malignoma) állhat. E formák közül a koponyatrauma és a dagantatos betegségek kezelése következtében kialakult GHD jelentősége napjainkban növekedett. A súlyos koponyatraumák a hipofízis károsodását okozhatják. A károsodás a hipofízishormonok termelésének zavarához vezethet. Leggyakrabban éppen a GH-elválasztás zavara észlelhető, ami a koponyatraumát követően változatos időpontban manifesztálódhat. Következésképpen a növekedési ütem csökkenése, majd növekedési retardáció kialakulása lesz. A malignus tumorok kezelése következtében is kialakulhat GHD, mert az irradiáció következtében a GH-elválasztás neuroszekréciós zavara következik be. Emellett ezekben az esetekben hipotalamikus diszfunkció következtében a pubertás hamar jelentkezik, és a növekedés viszonylag hamar fejeződik be.

Idiopátiás GH-hiányról akkor beszélünk, ha a kiváltó ok tisztázatlan; ide sorolják a fekvési rendellenességgel született – feltehetően szülési traumára visszavezethető – eseteket is.

A növekedési hormonhiányos állapotokban a GH-kezelés célja a növekedési ütem normalizálása, a normális felnőttkori végmagasság elérése, emellett a normális testösszetétel, a normális csont ásványianyag-tartalom, a normális anyagcsereegyensúly és a jó életminőség biztosítása. A biotechnológiával előállított GH-készítményekkel folytatott kezelés kritériumai a GHD esetén szigorúak. Amennyiben a növekedés sebessége $< P3$, illetve 4 cm/év, vagy ennél kevesebb, a testmagasság a kornak és nemnek megfelelő átlagtól leg-

alább -2 SDS-sel eltér, a csontkor a kronológiai korhoz képest legalább 2 éves elmaradást mutat és a hGH-elválasztás két stimulációs tesztben nem érte el a 7 ng/ml-es értéket, a GHD-s gyermekek GH-terápiában részesíthetők.

A GH-készítmények ajánlott dózisa GHD-ban

A GH-készítmények ajánlott dózisa GHD-ban: 12 IU/m²/hét, illetve 0,5 IU/kg/hét, a hét 6-7 napjára elosztva, lehetőleg este egyszeri sc. injekció formájában. Alkalmazása az inzulin adagolásához hasonlóan „pen” segítségével történik.

A kezelés eredményei

A kezelés eredményei az alkalmazás első évében a legjobbak, a „behozó” („catch up”) növekedésnek köszönhetően 8-10 cm-es növekedés is elérhető egy év alatt. A későbbiekben a növekedés üteme lassul ugyan, de a normális növekedési ráta biztosítható. Minél fiatalabb a gyermek a kezelés kezdetén, annál jobb végmagasságra számíthatunk. Az idiopátiás és az organikus GH-hiány kezelési esélyeit összehasonlítva, az előbbinél várhatunk jobb eredményt. A kezelés megszakítása, vagy a GH-kezeléssel együtt folytatott kortikoszteroid-terápia rontja a hatékonyságot. A kivizsgáláskor talált vagy a kezelés során kialakult hypothyreosist L-T4 készítménnyel szükséges kezelni. A serdülés időszakában a GH-Készítmény dózisát célszerű kissé megemelni.

A növekedési hormonkezelés krónikus veseelégtelenségben

A krónikus veseelégtelenség (CRF) renális osteodystrophia kialakulásához és növekedési retardációhoz vezet. A renális osteodystrophia kialakulásának elsődleges oka, hogy a vesebetegség az 1 α -hidroxiláció károsodását okozza, s emiatt a 1,25-(OH)₂-kolekalciferol termelődése zavart szenved. Ez azután a Ca felszívódásának kifejezett csökkenését okozza. A csökkent glomeruláris filtráció következtében pedig foszfátretenció következik be. Mindezen hatások szekunder hyperparathyreosist

eredményeznek. A növekedési retardáció kialakulása háttérben számos tényező állhat. A CRF-ben a növekedési hormon tesztekben a növekedési hormonelválasztás kapacitása normális. A GH-receptor működés csökkenése a GH-R expressziójának csökkenéséből és szignalizáció zavarából adódik. Az IGF-I produkció csökkent, a normális koncentrációt az IGF-kötőfehérjék emelkedett szintjével magyarázzák. A kötőfehérje eltérések következtében az IGF-I bioaktivitása csökken. Végeredményben CRF-ben egy sajátos GH-rezisztens állapot alakul ki.

A CRF-ben folytatott bioszintetikus GH-kezelés esetén a GH-készítmény dózisa nagyobb, hozzávetőlegesen duplája a GHD-ban alkalmazottnak. A kezelés eredményét számos tényező befolyásolja: az alapbetegség súlyossága, az életkor a kezelés időszakában, a készítmény dózisa, a GH-kezelés mellett alkalmazott egyéb gyógyszerek.

A növekedési hormon-kezelés Turner-szindrómában

Turner-szindróma alacsonynövésű, a ptefészkek dysgenesisével, következményes szexuális infantilizmussal és változatos csatlakozó szimptomákkal járó tünetegyüttes, amelynek kialakulásában az egyik X-kromoszóma hiánya vagy az X-kromoszóma különböző eltérései a meghatározók. A leggyakrabban előforduló kariotípus a 45X, a betegek mintegy 60 százalékában észlelhető. A betegek kb. 20 százaléka különböző mozaik kariotípussal rendelkezik, a további kb. 20 százalékuk esetében pedig az egyik X-kromoszóma strukturális eltérései mutathatók ki. Előfordul továbbá, hogy a beteg Y-kromoszómával vagy ún. Y-fragmentummal rendelkezik. A Turner-szindróma klinikai megjelenése az érintettek esetében rendkívüli változatossággal észlelhető szomatikus tünetekből, a növekedési retardációból, a szindrómában előforduló fejlődési rendellenességek tüneteiből és a gonádydysgenesis következményeképpen kialakuló szexuális infantilizmus tüneteiből tevődik össze.

A növekedési elmaradás a *Turner-szindrómás* betegek mindegyikénél észlelhető. Kialakulását az X-kromoszómán (Xp22.3) elhelyezkedő SHOX (short stature homeobox containing gene on the X chromosome) hiányával hozzák összefüggésbe. A növekedési zavarra a kortársaktól való elmaradás fokozatos kialakulása, a prepubertásban a lassú növekedési ütem, a pubertás időszakában pedig a növekedési ráta fokozódásának a hiánya jellemző. A csontkor a pubertás időszakáig általában nem marad el, a későbbiekben retardált csontkor állapítható meg. A növekedés így tovább tart ugyan, azonban a végleges testmagasság átlagosan csupán 140 cm körül van, s ezt a szülők testmagassága is befolyásolja. A növekedési zavar háttérben a növekedési hormon (GH)–inzulinszerű növekedési faktor (IGF-I)-tengely működészavara nem valószínű. A GH-elválasztás a különböző stimulációs tesztekben és a spontán szekréció is, különösen a pubertás várható időszakában, ugyan gyakran elmarad a normálistól és kissé alacsonyabb IGF-I-szintek is mérhetőek. Az eltérések kialakulásában az ösztrogénhiány is szerepet játszik. Összességében elfogadott, hogy a növekedési elmaradás a csontok érési zónájának a növekedési faktorokkal szemben fennálló inszenzitivitásából adódik.

A *Turner-szindrómás* beteg kezelése komplex feladatot jelent. Magában foglalja a növekedési elmaradás kezelését, a nemi hormonpótló kezelést, a szindróma részét képező vagy ahhoz csatlakozó tünetek vagy betegségek kezelését és a betegek adekvát pszichés támogatásának biztosítását.

A *Turner-szindrómás* lányok növekedési elmaradásának kezelése jelenleg GH-készítmény adásával és anabolikus szteroiddal (oxandrolon) történik. A biotechnológiával előállított GH-készítményekkel végzett tanulmányok bizonyították, hogy a GH-kezelés *Turner-szindrómában* a végmagasságot kedvezően befolyásolja. A kezelés elkezdését 5-6 éves életkorban ajánlják. A GH-készítmény dózisa a prepubertális időszakban 0,7-1,0 E/kg/hét. A pubertás indukciója idején az adag emelésére van szükség: 1,1-1,3 E/kg/hét. Ha a növekedési ütem a 2 cm/év érték alá esik és

a csontkor a 15 évet eléri, a kezelés abba hagyható. A GH-kezelés eredménye *Turner-szindrómában* függ a kezelés elkezdésének idejétől, a kezelés időtartamától, az alkalmazott készítmény dóziséjától, az ösztrogénpótlás módjától. A *Turner-szindrómások* végmagassága fokozható, ha a GH-kezelést oxandrolonnal egészítjük ki. Ez az anabolikus szteroid a növekedést nagyobb ütemben gyorsítja, mint a csontérést. Adása a GH-készítmény mellett a 8 éves életkortól kezdődően 0,05 mg/kg/nap dózisban javasolt. A GH-kezelés az inzulinszenzitivitás csökkenését eredményezi, emiatt a szénhidrát-anyagcsere rendszeres ellenőrzése szükséges a kezelés alatt.

Turner-szindrómában a nemi hormonok pótlásának célja a feminizáció és pubertás biztosítása a növekedés prognózisának megzavarása nélkül, a kezelés egyúttal az osteoporosis kialakulásának megelőzését is jelenti. A kezelés indítását általában a 12 éves életkorban ajánlják, alacsony dózis alkalmazásával, ami egy év után emelhető. Ha áttöréssel járó vérzés jelentkezik, az ösztrogén adása ciklikusan folytatandó, s progeszteron-készítménnyel kiegészítendő. A csatlakozó tünetek vagy betegségek kezelése és a pszichés támogatás biztosítása is fontos feladata a gondozó orvosnak.

A *Turner-szindrómás* leányok komplex kezelése a végmagasságuk növekedését eredményezte és ez a társadalmi beilleszkedésük lehetőségét számottevően javította.

A növekedési hormon-kezelés új indikációiban

Az utóbbi időben a bioszintetikus növekedési hormonkezelés klasszikus indikáció mellett számos tanulmány keretében vizsgálták a terápia hatását további indikációs területeken. A gesztációs idejükhez képest kis hosszal/súllyal született (SGA) gyermekek közül azok esetében, akik növekedési elmaradása még kisdedkorban is jelentős, a bioszintetikus GH-készítmények adása sok országban már elfogadott kezelési eljárást jelent. Ezzel szemben *Prader-Willi-szindrómában*, cisztás fibrózisban és hosszú távú glükokortikoid-keze-

lés következtében kialakult növekedési retardációban a bioszintetikus növekedési hormonkezelés még nem általánosan elfogadott.

A növekedési hormon-kezelés SGA-ban

A gesztációs koránál kisebb újszülött esetében a születési súly és/vagy a születési hossz az adott populáció átlagértékéhez viszonyítva legalább 2 SD értékkel kisebb, vagy a gesztációs korra vonatkoztatott 3 percentiltól kisebb. Az SGA kialakulása számos okra vezethető vissza. Az anyai okok első csoportjába az anya betegségei tartoznak, amelyek közül a hipertónia, vesebetegségek, diabétesz és a hipoxémiával járó állapotok és az anyai infekciók emelhetők ki. Az anya részéről ható környezeti tényezők közül pedig legfontosabbak a dohányzás, az alkohol- és a drogfogyasztás valamint a gyógyszeresedés, továbbá az anya mennyiségi és/vagy minőségi szempontból nem kielégítő táplálkozása. A magzati tényezők között említendő a különböző kromoszóma-eltérések, anyagcsere-betegségek, fejlődési rendellenességek és a magzati infekciók. A placentális rendellenességek külön csoportot képeznek. Demográfiai tényezők – mint az anya életkora, testsúlya, etnikai hovatartozása, a terhesség során bekövetkezett súlygyarapodás, korábban kis születési súlyú újszülött születe – is befolyással vannak a születési súlyra és hosszra.

Az SGA-t kiváltó tényezők hatására létrejövő anyagcsere-eltérések kialakulásának mechanizmusa ma még nem teljesen ismert. Mivel az SGA esetek jelentős hányadában gyakran a posztnatális növekedés zavara is bekövetkezik, számosan vizsgálták a növekedési hormon–inzulinszerű növekedési faktor-I (GH-IGF-I)-tengely funkcionális eltéréseinek szerepét. A magzati növekedés regulációjában az inzulin – a fő anabolikus hormon – mellett az IGF-I, az IGF-II, továbbá az IGF-kötőfehérjék (IGFBPs) szerepe bizonyult döntőnek. SGA újszülöttekben az inzulin, az IGF-I, az IGF-II, az IGFBP-3 szérumkoncentrációját a normális testsúllyal születettekéhez viszonyítva kisebbnek, míg az IGFBP-1- és a

GH-szintjét nagyobbak találták. A GH-IGF-I-tengely működése eltéréseinek szerepét bizonyítja azoknak a géndefektusoknak a megismerése is, amelyek SGA kialakulásához vezetnek. Ezek közül az IGF-I és IGF-II géndefektusok emelhetők ki, amelyek következtében e fehérjék képződése csökken. Kimutatták a kötőfehérjék genetikus eltéréseinek szerepét is: az IGFBP-1 overexpressziója, illetve a kötőfehérjék lebomlásában szerepet játszó proteáz-enzim géndefektusra vezethető hiánya is SGA-t eredményez. A kötőfehérje-eltérések ugyanis az IGF-I és az IGF-II bioaktivitását csökkentik. Hasonló következménnyel járnak az IGF-I és IGF-II specifikus receptorai működésének genetikus zavarai is. Újabban a GH-R polimorfizmusának szerepét is tanulmányozták. Az ún. d-3-GH-R-variáns előfordulását SGA-val született serdülőkben 50% körüli gyakorisággal észlelték, s pozitív összefüggést mutattak ki a d-3-GD-R polimorfizmus és a catch-up growth előfordulása között. A GH-IGF-I-tengely szerepe mellett szólnak SGA-ban a tengely funkcionális eltéréseit a gyermekkorban bizonyító adatok is. Az SGA gyermekek egy hányadában a GH-elválasztás zavarát mutatták ki: a GH-elválasztás kapacitását vizsgáló provokációs tesztekben a GH-koncentráció emelkedése nem bizonyult kielégítőnek. A spontán GH-szekréció zavarát pedig SGA-ban az alacsony pulzus-amplitudójú és gyors frekvenciájú elválasztási mintázat megfigyelése bizonyította. Az esetek további hányadában a GH-elválasztás megtartottnak bizonyult, s esetenként provokációt követően még fokozott válasz is mérhető volt. A jelenség hátterében a GH-érzékenység csökkenését feltételezték. Leírták emellett az IGF-I rezisztencia előfordulását is. Itt említhető meg, hogy felnőttekben végzett populációs vizsgálatokban az IGF-I koncentráció vagy az IGF-I hatás csökkenésének a kardiovaszkuláris betegségek előfordulásával való összefüggését tudták kimutatni. Ez amellest szól, hogy a GH-IGF-I-tengely funkcionális eltéréseinek az SGA késői következményeinek kialakulásában is fontos szerepük lehet.

A bioszintetikus növekedési hormonkezelés célja SGA-ban hármas: a catch up growth indukciója, majd a növekedési

ütem normalizálása, s ezáltal a végmagasság javítása. Az eddigi tapasztalatok szerint a kezelésben részesülő SGA gyermekek esetében a növekedési ütem fokozódása és a behozó növekedés bekövetkezte észlelhető. A testösszetétel is kedvezően alakul: a test zsírtartalma csökken, az izomtömeg nő, az izomerő fokozódik. A kezelés hatására kedvező metabolikus változások következnek be: a vérnyomás csökken, a lipoprotein-anyagcsere paraméterei kedvezően alakulnak, a csontdensitáció növekedése is kimutatható. A kezelés során a glükóztolerancia átmeneti csökkenése mutatható ki. Kedvező pszichomotoros hatásról is beszámoltak

A növekedési hormonkezelés Prader-Willi-szindrómában

A szindrómát az obesitas mellett a hipotóniás izomzat, a hypogonadismus, a mentális retardáció, valamint a típusos arc és az acromicria jellemzik. Újszülött- és korai csecsemőkorban már feltűnik az izomhipotónia, ami kifejezett mértékű is lehet. Az obesitas kisdedkortól fokozatosan alakul ki. Gyermekkorban már nagyfokú elhízás lehet jelen, s rendszerint ekkorra súlyos mértékű a mentális retardáció is. Az acromicria már kisdedkortól kezdve feltűnik, s a halszerű száj, nyomott orr, mandulaformájú szemek miatt jellegzetessé válik az arckifejezés. A növekedés üteme lassú. Gyakori a cryptorchismus, nyilvánvalóvá válik a fejlődéssel a hypogonadismus is. A vezető tünetekhez számos egyéb fejlődési zavar (strabismus, microdontia, zománchypoplasia társulhat). Gyakoriak a bizarr étkezési szokások; nem ritka a diabetes mellitus kialakulása, amely a felnőtt típusnak felel meg. A tünetek és az anyagcsere-eltérések kialakulásának oka a 15 kromoszóma p11-13 régiójának különböző eltérései. Az esetek 70-75%-ában a régió paternális eredetű részének deléciói mutathatók ki, 20-25%-ában maternális disomia észlelhető, 2-5%-ban az imprinting centrum mutációi vannak jelen, 1% körül pedig kiegyensúlyozott transzlokáció található. A betegség autoszomális domináns módon öröklődik.

A Prader-Willi-szindrómában észlelhető növekedési retardáció háttérében kimutatható a GH-IGF-I-tengely működése: a GH-elválasztás és az IGF-I-szint egyaránt csökken. Bioszintetikus GH-készítmények adásával folytatott tanulmányok eredményei szerint a GH-kezelés hatására a növekedési ráta nő. A testösszetétel javul: a zsírtartalom csökken, a test zsírtartalma csökken. A respirációs funkciók javulása is kimutatható. A kezelés kedvező hatással van a fizikai megjelenésre és a pszichoszociális funkciók alakulására is. Mellékhatásként a szénhidrát-anyagcsere zavarára jelentkezhethet, ezért rendszeres ellenőrzés biztosítása szükséges. A gyors növekedés hatására a szindrómában előforduló scoliosis rosszabbodására számíthatunk.

A növekedési hormonkezelés cystás fibrosisban

A cystás fibrosis autoszomális recesszív módon öröklődő betegség. Alapját a kloridcsatorna transzmembrán regulátor (CFTR) 7. kromoszómán lokalizálódó génjének mutációi képezik. A fehérje hiánya vagy csökkent aktivitása az elektrolittranszport generalizált zavarához vezet, ami az exocrin mirigyek viszkózus nyákelválasztását és obstrukcióját okozza. A betegség fő megnyilvánulási formái az exocrin pancreas-elégtelenség és a légzőszervi elváltozások, krónikus légúti obstrukcióval és következményes hipoxiával. A krónikus betegséget malnutrició, katabolizmus, a növekedés elmaradása jellemzi.

A GH-IGF-I-tengely működésének vizsgálati eredményei szerint a GH-elválasztási kapacitás és az IGF-I-szint is normális, szöveti szintű hatáscsökkenés fennállása valószínűsíthető. A betegségben a bioszintetikus növekedési hormonkezelés legfőbb célja a katabolikus állapot befolyásolása. Az eddigi tanulmányokban a kezelés hatására a növekedés üteme fokozódik, az IGF-I-szint nő, a fehérje-anyagcsere javul, dokumentálható a respirációs funkciók javulása is, az izomtömeg növekszik, s a munkavégző képesség is fokozódik. Az eddigiekben a rövid ideig tartó kezelések biztonságosnak bizonyultak, mindazonáltal további tanulmányok szükségesek a bioszintetikus nö-

vekedési hormonterápia helyének meghatározására a cystás fibrosis komplex kezelésében.

A növekedési hormonkezelés juvenilis rheumatoid arthritisen

A juvenilis rheumatoid arthritis (JRA) krónikus gyulladós betegség, amelynek tüneteinek közé tartozik az esetenként igen kifejezett növekedési retardáció és a malnutrició. A növekedés elmaradása nem írható csupán a glükokortikoid-kezelés számlájára, hiszen a jelenség már a szteroid éra előtt is ismert volt. A GH-IGF-I-tengely működésének vizsgálata azt mutatta, hogy az érintettek esetében a provokációs stimulusokra bekövetkező GH-elválasztás normális, az IGF-I-szint csökkenése viszont kimutatható. Ez a konstelláció cs bbi tanulmányok szükségesek a kezelés kritériumainak, alkalmazási módjának és hasznosságának megállapításához.

Növekedési hormonkezelés a növekedés befejeződését követően

A bioszintetikus növekedési hormonkezelés növekedés befejeződését követő alkalmazásának indokoltságát két felismerés alapozta meg. Elsőként az ún. átmeneti periódus (transition period) koncepcióját említjük. A növekedés befejeződésétől a teljes szomatikus és pszichés érés eléréséig egy viszonylag hosszú fejlődési periódus különíthető el, amelyben a GH-hatás szerepe alapvető fontossággal bír. A második ismeretkör a felnőttkori növekedési hormonhiány tüneteinek és következményeinek részletes feltárása és megismerése. Az átmeneti periódusban az optimális növekedési hormonhatás biztosítása szükséges a csont normális ásványianyag-tartalmának eléréséhez, a normális testösszetétel biztosításához, az izomzat normális fejlődéséhez, a normális lipid-szintek fennmaradásához és a normális kardiovaszkuláris működéshez is. A felnőttkori GH-hiány következményeinek feltárása pedig – a fentiekkel összhang-

ban – azt mutatta ki, hogy a megfelelő GH-hatás hiányában a test zsírtartalmának növekedése, a zsírmentes testtömeg csökkenése és a csont ásványianyag tartalmának csökkenése következik be. Inzulinrezisztencia mutatható ki, a lipidprofil az aterogén dyslipidaemia jellegzetességeit mutatja, és akcelerált ateroszklerózis kialakulása következik be. A kardiális teljesítőképesség és a munkavégző képesség csökken, az életminőség romlik. Kimutatható a mortalitás emelkedése is. Mindezek miatt vált elfogadottá, hogy GHD esetén a növekedés befejeződését követően, az átmeneti periódusban, továbbá a felnőttkori GHD eseteiben szükséges a GH-pótlás biztosítása.

Azon gyermekek esetében, akik GHD miatt bioszintetikus növekedési hormonkezelésben részesülnek, a növekedés befejeződését követően szükséges meggyőződni arról, hogy fennáll-e, illetve milyen fokban áll fenn a növekedési hormon hiánya. A GHD újratesztelésére van tehát szükség, amit számos tényező indokol: a gyermek- és a felnőttkori GHD eltérő kritériumai (gyermekkorban $<7-10$ ng/ml, felnőttkorban <3 ng/ml GH-csúcsérték a GH-provokációs tesztekben), a súlyos GHD esetek kiválasztásának fontossága, a GH-tesztek nem kielégítő reprodukivitása, az izolált vagy idiopátiás GHD eseteiben a normális GH-elválasztás viszonylag gyakori (25-70%) előfordulása a növekedés befejezésekor. Az újvizsgálat a GH-kezelés befejezése után egy hónap múlva végezhető el. Gyakorlata különbözik azon gyermekek csoportjában, akik esetében súlyos GHD fennállása valószínűsíthető, és azok csoportjában, akik esetében ez nem valószínű. Akkor számíthatunk súlyos GHD fennállására, ha a GHD organikus okok vagy genetikai hibák következtében alakult ki, ha többszörös hipofízishormon-hiány áll fenn, ha a korábbi MRI-vizsgálat eredménye számottevő morfológiai eltérést mutatott ki. Súlyos GHD valószínűségére utaló klinikai adatok esetén az újvizsgálatot IGF-I mérésével kezdjük: Ha az IGF-I koncentráció $<-2SD$, a GHD kifejezett, további GH-kezelés indokolt. Ha az IGF-I koncentráció $>-2SD$, az inzulin-tolerancia teszt (ITT) is elvégzendő az eset besorolására.

Ha a klinikai adatok nem utalnak súlyos

GHD fennállására, az IGF-I mérés és az ITT egyaránt elvégzendő. Az eset egybehangzó normális vagy kóros eredmény alapján minősíthető, ellentmondó eredmények követést és a tesztek ismétlését indokolják. Ha az újra elvégzett vizsgálat a GHD fennállását igazolja, indokolt a GH-kezelés felnőttkori kezdő dózissal történő újraindítása. A későbbiekben a készítmény dózisének emelése az IGF-I-szint alapján történik. Figyelembe vehető, hogy a fiatalabbak az időseknél, a nők a férfiaknál nagyobb dózist igényelnek. A rendszeres ellenőrzés az IGF-I és az anyagcsere-paraméterek alapján történik.

A növekedési hormonkezelés mellékhatásai

A GH-kezelés ritka mellékhatásai általában a kezelés korai szakaszában jelentkeznek. Átmeneti lokális reakció az injekció beadása helyén, folyadékretenció, perifériás ödéma, arthralgia, myalgia fordulhat elő. Észleltek antitestképződést is, ezért a kezelésre nem reagáló betegeknek az ellenanyagok kimutatására irányuló vizsgálatot ajánlott elvégezni. Előfordulhat a benignus intrakraniális hipertenzió kialakulása és a femurfej epiphyseolysis is. Malignus betegségek kezelése következtében kialakult GH-hiány kezelése esetén a relapszus jeleit figyelni szükséges, bár nincs bizonyíték arra, hogy a GH-terápia a korábban agydaganat, illetve leukémia miatt kezelésben részesült gyermekeknek növelné a relapszus valószínűségét.

A GH-kezelés csökkent glükóztoleranciát és dózis-dependens inzulinrezisztenciát okozhat, ezért minden GH-kezelt beteg szénhidrát-háztartása rendszeresen ellenőrizendő.

Összegzés

A fentiek alapján megállapítható, hogy a bioszintetikus növekedési hormonkezelés bizonyítottan hatásos a növekedési hormonhiány különböző formáiban, a krónikus veseelégtelenségben kialakuló, a *Turner-szindróma* részét képező és az SGA gyermekek egy csoportjában észlelhető nö-

vekedési retardációban. Alkalmazása perspektivikusnak tekinthető további gyermekgyógyászati kórképekben is. A kezelés súlyos GH-hiány esetén szükséges a tranzíciós periódusban és a felnőttkorban is. A kezelésnek számottevő mellékhatása nincs.

Irodalom

- Baumbach WR, Bingham B, Zisk JR. Molecular biology of growth. In: Rumsby G, Farrow SM (eds.): Molecular endocrinology. Genetic analysis of hormones and their receptors. Oxford: Bios Publ; 1997. 157–176.
- Bechtold S, Ripperger P, Haffner R et al. Growth hormone improves height in patient with juvenile idiopathic arthritis: 4-year data of a controlled study. *J Pediatr* 2004; 143: 512–519.
- Burren CP, Woods KA, Rose SJ, et al. Clinical and endocrine characteristics in atypical and classical growth hormone insensitivity syndrome. *Horm Res* 2001; 55: 125–130.
- Carel JC. Ed. Growth hormone in Turner syndrome: twenty years after. What can we tell our patients? *J Clin Endocrinol Meta* 2005; 90: 3793–94.
- Clayton PE, Cuneo RC, Juul A et al. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 165–170.
- Craig ME, Cowell CT, Larsson P et al. Growth hormone treatment and adverse events in Prader Willi syndrome. Data from KIGS. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 178–185.
- Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2004; 363: 1977–87.
- Growth Hormone Research Society. Clinical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration. *Clin J End Metab* 2001; 86: 1868–1870.
- Hardin DS, Ferkol T, Ahn C, et al. A retrospective study of growth hormone use in adolescents with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 560–566.
- Ilyés I. Növekedési retardáció a növekedési hormon hiánya vagy hatástalansága következtében. *Gyermekorvos Továbbképzés* 2003; 2: 96–104.
- Ilyés I. Endokrinológiai és anyagcsere eltérések a gesztációs idejükhöz viszonyítva kis súllyal született gyermekek körében. *Gyermekorvos Továbbképzés* 2008; 1: 4–9.
- Juul A, Bernasconi S, Chatelain P, et al. Diagnosis of growth hormone (GH) deficiency and the use of GH in children with growth disorders. *Horm Res* 1999; 51: 284–299.
- Maghnie M, Almaretti G, Bellone S, et al. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin like growth factor I measurement. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 589–596.
- Monson JP. Challenges in Growth Hormone therapy. Oxford: Blackwell; 1999.
- Pfaffe R, Blum WR. Understanding the genetics of growth hormone deficiency. Abingdon: TMC Health Care Comm Ltd; 2000.
- Ranke MB, Price AP, Reiter EO. Growth Hormone Therapy In Pediatrics. Basel: Karger; 2007.
- Ranke MB, Wilton M. Growth Hormone Therapy In KIGS – 10 Years' Experience Heidelberg, Leipzig: Verlag Hüthig GmbH; 1999.
- Saggese G, Ranke MB, Saenger P, et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: Towards a consensus. *Horm Res* 1998; 50: 320–340.
- Ságodi L. Turner-szindróma. Diagnózis-kezelés-gondozás. *Medworld*; 1999.
- Walenkamp MJE, Wit JM. Genetic disorders in the growth hormone-IDF-I axis. *Horm Res* 2006; 66: 221–230.