

PŮVODNÍ PRÁCE

Dospělá výška dětí, které se narodily malé na svůj gestační věk (SGA), s malou výškou v dětství (SGA-SS). Výsledky léčby růstovým hormonem z dat české národní databáze REPAR

Adult height in children born small for gestational age (SGA) with persistent short stature (SGA-SS). Growth hormone treatment outcomes from data of the Czech countrywide REPAR database

Ledjona Toni^{#1}, Aneta Kodytková^{#1}, Lukáš Plachý¹, Barbora Jírová¹, Irena Aldhoon Hainerová², Darina Aleksijević³, Jana Černá⁴, Marcela Dvořáková⁵, Eva El-Lababidi², Božena Kalvachová⁵, Kamila Kocourková⁶, Ivana Kotvalová⁷, Olga Magnová⁸, Dana Novotná⁸, Barbora Obermannová¹, Renata Pomahačová⁹, Štěpánka Průhová¹, Ondřej Souček¹, Jiří Strnadel⁴, Lucie Šíchová¹⁰, Jaroslav Škvor¹⁰, Marta Šnajderová¹, Zdeněk Šumník¹, Jiřina Zapletalová³, Jiří Šilar¹¹, Stanislava Koloušková¹, Jan Lebl¹

¹Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

²Klinika dětí a dorostu, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

³Dětská klinika, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

⁴Klinika dětského lékařství, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita a Fakultní nemocnice Ostrava

⁵Endokrinologický ústav, Praha

⁶Dětské oddělení, Nemocnice České Budějovice

⁷Dětská klinika, Lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Hradec Králové

⁸Pediatrická klinika, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita a Fakultní nemocnice Brno

⁹Dětská klinika, Lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň

¹⁰Dětská klinika, Masarykova nemocnice, Krajská zdravotní, a. s., Ústí nad Labem

¹¹Institut biostatistiky a analýz, s. r. o., Brno

[#]tyto dvě autorky přispěly ke vzniku článku stejným dílem
Podpořeno grantem AZV NU22J-07-00014.

SOUHRN

Toni L, Kodytková A, Plachý L, Jírová B, Aldhoon Hainerová I, Aleksijević D, Černá J, Dvořáková M, El-Lababidi E, Kalvachová B, Kocourková K, Kotvalová I, Magnová O, Novotná D, Obermannová B, Pomahačová R, Průhová Š, Souček O, Strnadel J, Šíchová L, Škvor J, Šnajderová M, Šumník Z, Zapletalová J, Šilar J, Koloušková S, Lebl J. Dospělá výška dětí, které se narodily malé na svůj gestační věk (SGA), s malou výškou v dětství (SGA-SS). Výsledky léčby růstovým hormonem z dat české národní databáze REPAR

Přibližně u 10 % dětí, které se narodily malé na svůj gestační věk (SGA; small for gestational age) s porodní hmotností a/nebo délkou nižší než -2 SD, nedojde po narození k růstovému výšvihu. Tyto děti zůstávají malé po celé dětství (s výškovým skóre směrodatné odchylky [ht-SDS] pod $-2,5$ SDS) a skončí jako malí dospělí. Označujeme je jako SGA-SS (small for gestational age with short stature). Evropská léková agentura schválila již v roce 2003 SGA-SS jako indikaci pro léčbu růstovým hormonem.

Z 1502 dětí SGA-SS evidovaných v české národní databázi příjemců růstového hormonu REPAR již 397 dětí (221 chlapců) ukončilo růst a dosáhlo téměř finální dospělé tělesné výšky. Léčba růstovým hormonem v dávce 0,034 mg/kg/den (medián) byla zahájena u chlapců ve věku 8,5 roku (medián; P5-95: 3,2–15,0), u dívek ve věku 7,3 roku (3,9–13,5). Průměr ht-SDS při zahájení léčby byl $-3,21$ (SD: 0,91). Léčba byla ukončena u chlapců ve věku 16,2 roku (medián; P5-95: 14,0–18,7 roku), u dívek ve věku 14,3 roku (12,4–17,3).

Léčba vedla do okamžiku ukončení léčby k průměrnému přírůstku ht-SDS o 1,59 a k dosažení téměř dospělé výšky (near-final height) ht-SDS $-1,62$ (SD: 0,97; $p < 0,0001$ proti výšce před léčbou). Při ukončení léčby tedy většina pacientů dosáhla výšky nad -2 SDS, v rozmezí hodnot běžné populace. Po adjustaci na ht-SDS v 18 letech věku tato výška odpovídá ht-SDS $-2,30$ (SD: 1,09; $p < 0,0001$ proti výšce před léčbou). I po této adjustaci, která efekt léčby mírně podhodnocuje, byla léčba růstovým hormonem úspěšná a vedla ke zlepšení v průměru o 0,91 ht-SDS.

Výsledky analýzy z databáze REPAR prokazují u dětí SGA-SS účinnost léčby růstovým hormonem a její potenciál významně zlepšit dospělou tělesnou výšku.

Klíčová slova: small-for-gestational-age, SGA-SS, růstový hormon, dospělá výška, adjustovaná finální výška

SUMMARY

Toni L, Kodytková A, Plachý L, Jírová B, Aldhoon Hainerová I, Aleksijević D, Černá J, Dvořáková M, El-Lababidi E, Kalvachová B, Kocourková K, Kotvalová I, Magnová O, Novotná D, Obermannová B, Pomahačová R, Průhová Š, Souček O, Strnadel J, Šíchová L, Škvor J, Šnajderová M, Šumník Z, Zapletalová J, Šilar J, Koloušková S, Lebl J. Adult height in children born small for gestational age (SGA) with persistent short stature (SGA-SS). Growth hormone treatment outcomes from data of the Czech countrywide REPAR database

Of children born small for gestational age (SGA) with birth weight and/or birth length below -2 SD, about 10% fail to catch-up after birth. These children remain short over childhood (with height standard deviation score [ht-SDS] below -2.5 SDS) and end up as short adults. They are assigned as SGA-SS (small for gestational age with short stature). European Medicine Agency approved growth hormone therapy in SGA-SS already in 2003.

Out of 1502 SGA-SS children that are registered in the Czech national database of growth hormone recipients REPAR, 397 children (221 boys) already completed growth and achieved near-final height. Growth hormone therapy (median dose 0.034 mg/kg/day) was initiated at age 8.5 years in boys (median; P5-95: 3.2-15.0) and 7.3 years in girls (3.9-13.5). The mean ht-SDS at treatment initiation was -3.21 (SD: 0.91). Treatment was terminated at age 16.2 years in boys (median; P5-95: 14.0-18.7) and 14.3 years in girls (12.4-17.3).

By treatment termination, the patients have had gained 1.59 ht-SDS (mean) and have achieved near-final height -1.62 ht-SDS (SD: 0.97; $p < 0.0001$ if compared to pre-treatment). Thus, majority of patients exceeded -2 SDS at treatment completion and achieved height within normal limits. After adjusting for ht-SDS at age 18 years, their height corresponded to ht-SDS -2.30 (SD: 1.09; $p < 0.0001$ if compared to pre-treatment). Growth hormone therapy was successful even after this adjustment that mildly underestimates the treatment effect, and led to mean height increase of 0.91 ht-SDS.

Analysis results of the REPAR database confirm efficacy of growth hormone therapy in SGA-SS children and its potential to significantly improve the adult height.

Key words: small-for-gestational-age, SGA-SS, growth hormone, adult height, adjusted final height

Korespondenční adresa:

MUDr. Ledjona Toni
Pediatrická klinika UK 2.LF a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
ledjonatoni@gmail.com

Světová zdravotnická organizace (WHO) definuje nízkou porodní hmotnost jako hmotnost při narození pod 2500 g.⁽¹⁾ Tato definice zahrnuje nedonošené děti, které většinou mají průměrnou porodní hmotnost a délku vzhledem ke gestačnímu věku, a vedle nich i děti narozené v očekávaném termínu, ale s malou velikostí. Pojem „malý na svůj gestační věk“ (small for gestational age; SGA) se používá pro novorozence, jejichž porodní hmotnost a/nebo délka je pod normou pro daný gestační věk.

Průměrná porodní hmotnost a délka jsou důležitým ukazatelem dobrého zdravotního stavu fétu i novorozence. Navíc do jisté míry predikují budoucí zdraví v dospělosti. Postupný nárůst porodní hmotnosti a délky a paralelní pokles novorozenecké úmrtnosti jsou průvodním jevem stoupající socioekonomické úrovně určité země. V neonatologii se za kritérium normality považuje minimálně 10. percentil porodní hmotnosti a délky pro daný gestační věk. Při použití tohoto kritéria se v průměru 16 % dětí celosvětově rodí SGA. Tento podíl kolísá od 7 % ve vyspělých zemích až po 41,5 % v jižní Asii.⁽²⁾

Poradní skupina dětských endokrinologů definovala v roce 2001 pojem SGA jako porodní hmotnost a/nebo porodní délku nižší než -2 směrodatné odchylky od průměru pro daný gestační věk v porovnání s referenční populací.^(3,4) Takové děti představují ve vyspělých zemích 3,1–5,5 % všech novorozenců. Tato hranice byla zvolena proto, že definuje děti ohrožené závažnějšími zdravotními riziky.^(5,6)

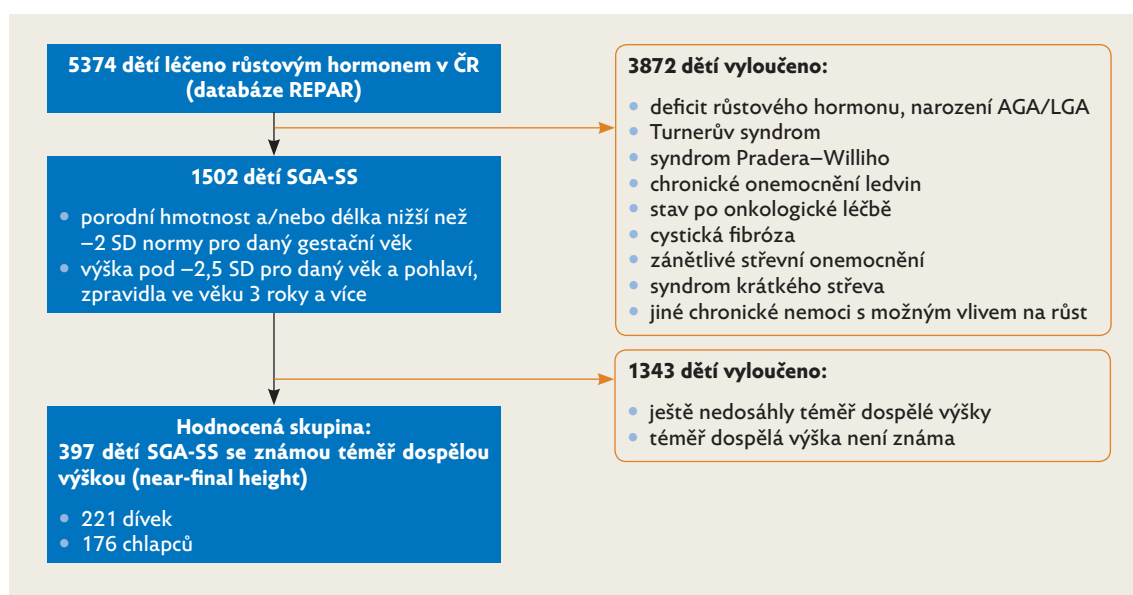
Příčiny SGA jsou vícečetné, exogenní i endogenní. Globální příčinou SGA je nižší socioekonomická úroveň dané země, oblasti, komunity či rodiny. K exogenním příčinám počítáme i další faktory prostředí, například toxiny nebo

vysokou nadmořskou výšku. Mezi maternální faktory řadíme preeklampsii, anomálie dělohy, nízký BMI, kouření či abúzus drog. Placentární příčiny zahrnují snížení krevního průtoku placentou, anomálie, hypoplazie, infarkty či předčasné odlučování placenty. K endogenním (fetálním) příčinám SGA patří intrauterinní infekce, chromozomální aberace a stále narůstající výčet monogenně podmíněných poruch nebo poruch genové exprese.

Přes tento obsáhlý výčet při běžném posouzení u významné části dětí důvod nižší porodní hmotnosti a/nebo délky neurčíme. Podíl nejasných příčin nižší porodní délky a/nebo hmotnosti se pohybuje kolem 40 %.⁽⁷⁾

U větší části dětí narozených SGA dochází ke spontánnímu růstovému výšvihu (catch-up růstu). Projeví se již během prvních šesti měsíců života a vyrovnávání tělesné délky zpravidla pokračuje do druhých narozenin. Jen u menší části těchto dětí se výšková pozice v percentilových grafech zlepšuje až do 4. roku věku – zejména u některých předčasně narozených dětí.^(8,9) Catch-up růst je v individuálním případě obtížné predikovat – s výjimkou dětí, u kterých brzy po narození diagnostikujeme známou poruchu s jasně chybějícím catch-up růstem, například syndrom Silvera–Russella. Nedávno publikovaná studie u monozygotních dvojčat s diskordantním prenatálním růstem prokázala, že na postnatální catch-up růst mají vliv nejen genetické faktory, ale i intrauterinní prostředí – tedy klasický epigenetický faktor.⁽¹⁰⁾

Přetrvávající malá tělesná výška je pro děti narozené SGA častou a významnou komplikací. Ze sledování velkých skupin dětí víme, že přibližně u 10 % SGA dětí k růstovému výšvihu nedojde. Takové děti se označují SGA-SS (SGA-short stature). Jde svojí podstatou o nejzávažnější formu růstové



Obr. 1: Výběr kohorty k posouzení vlivu léčby na finální dospělou výšku u dětí SGA-SS ze všech dětí léčených růstovým hormonem v ČR podle databáze REPAR.

AGA – průměrný na svůj gestační věk; LGA – velký na svůj gestační věk; SD – směrodatná odchylka; SGA – malý na svůj gestační věk; SGA-SS – malý na svůj gestační věk s malou výškou v dětství

poruchy, protože postihuje obě fáze tělesného růstu – prenatální i postnatální. Pokud budou tyto děti ponechány přirozenému vývoji, budou mít velmi pravděpodobně abnormálně nízkou finální dospělou výšku.

Evropská léková agentura (EMA, tehdy EMEA) schválila v roce 2003 indikaci léčby růstovým hormonem pro děti SGA-SS.⁽⁸⁾ Ve stejném roce jsme začali růstový hormon podávat v této indikaci i v České republice.⁽¹¹⁾ Podle analýzy publikované v roce 2020 představuje tato indikace v České republice podíl cca 32 % ze všech dětí aktuálně léčených růstovým hormonem.⁽¹²⁾

Krátkodobou i dlouhodobou účinnost růstového hormonu u těchto dětí dokumentovaly klinické studie, které předcházely schválení indikace,^(13–15) stejně jako řada následných observačních studií.

Od zahájení rutinní léčby růstovým hormonem u dětí SGA-SS uběhlo 20 let. Díky tomu lze posoudit početné kohorty dětí, které dostávaly růstový hormon v běžném režimu, ukončily růst a dosáhly dospělé finální výšky.^(16,17) Právě v tomto novém kontextu se ukazuje, že přes celkový příznivý efekt existuje v odpovědi na léčbu významná interindividuální variabilita. Nepochybně souvisí s různorodou etiologií stavu SGA-SS. Právě podrobnější zkoumání větších kohort dětí léčených až do dosažení dospělé výšky může napovědět, které faktory o úspěchu léčby rozhodují. Posouzení očekávané odpovědi na léčbu by se tak v budoucnu mohlo stát součástí úvodního posouzení dítěte, které přichází do ordinace dětského endokrinologa pod klinickým obrazem SGA-SS.

Od roku 2014 jsou údaje o dětech léčených růstovým hormonem v České republice soustředěny v celonárodní databázi REPAR, a to včetně retrospektivních dat o léčbě jednotlivých dětí. Do této databáze byla navíc integrována data o sledování pacientů v předchozích letech v databázích KIGS, NordiNet, GeNeSIS a Patro.⁽¹²⁾ Databáze REPAR tedy obsahuje údaje o převážné většině dětských pacientů, kteří

dostávali růstový hormon v České republice v posledních 20 letech, včetně dětí SGA-SS.

Cílem této studie bylo zhodnotit kohortu dětí SGA-SS, u kterých již byla ukončena léčba růstovým hormonem a které dosáhly finální dospělé výšky.

PACIENTI A METODIKA

K 13. 3. 2023 obsahovala česká národní databáze REPAR údaje o 5374 dětech léčených růstovým hormonem. Léčba dětí probíhala v 10 centrech v celé České republice. Z této kohorty dostávalo 1502 dětí růstový hormon v indikační skupině „malé na svůj gestační věk s malou výškou v dětství“ (SGA-SS).

Tyto děti splnily obě indikační kritéria SGA-SS:

- (1) porodní hmotnost a/nebo délka nižší než -2 SD od průměru pro daný gestační věk a pohlaví⁽⁴⁾ a současně
- (2) aktuální výška nižší než $-2,5$ SD od průměru pro daný věk a pohlaví, zpravidla ve věku 3 roky a více.⁽¹⁸⁾ Výjimkou z kritéria věku mohly být prokázané zdravotní poruchy s progresivní růstovou retardací, u kterých nedochází ke spontánnímu růstovému výšvihu – např. syndrom Silvera–Russella.⁽¹⁹⁾

Z analýzy byly vyloučeny děti s poruchou růstu po onkologické léčbě, děti s chronickým onemocněním ledvin, dívky s Turnerovým syndromem, děti se syndromem Pradera–Williho a děti s jiným chronickým onemocněním s možným vlivem na tělesný růst (cystická fibróza, zánětlivé střevní onemocnění, syndrom krátkého střeva a další). U těchto dětí mohou do tělesného růstu zasahovat další interferující faktory.

U 397 pacientů (221 chlapců, 176 dívek) ze skupiny 1502 dětí byl již k dispozici údaj o téměř finální dospělá výšce (near-final height; obr. 1). Téměř finální dospělá výška byla definována jako výška jedince s plnou pohlavní zralostí (u chlapců stadium P5 G5, u dívek stav po menarché)

a současně s růstovou rychlostí pod 2 cm za rok (přepočítáno z časového úseku nejméně 6 měsíců, při měření v ambulanci dětského endokrinologa s využitím stadiometru upevněného na stěně).

Výchozí doporučená dávka růstového hormonu pro tuto indikační skupinu je 0,033 mg/kg v každodenní injekci, která se podává doma večer před spaním s.c.⁽⁸⁾ Tato dávka se může v ojedinělých odůvodněných případech přechodně poněkud lišit.

Ke statistickému zhodnocení byl použit jednovýběrový t-test, nepárový t-test s Welchovou korekcí, Wilcoxonův znaménkový test a χ^2 test.

VÝSLEDKY

Perinatální údaje

Ve 37.–42. gestačním týdnu se narodilo 333 dětí (84 %), před 37. gestačním týdnem 64 dětí (16 %).

173 dětí (44 %) mělo při narození délku i hmotnost nižší než –2 SD pro daný gestační týden; 169 dětí (43 %) mělo pouze nižší porodní délku a 55 dětí (14 %) pouze nižší porodní hmotnost. U tří dětí nebyl známý údaj o porodní délce; tyto děti měly porodní hmotnost nižší než –2 SD.

Snížená porodní délka má tedy významně vyšší prediktivní hodnotu pro pokračující růstovou retardaci (chybějící catch-up růst) než snížená porodní hmotnost, a je tedy častěji indikací pro budoucí zařazení do léčby růstovým hormonem v indikaci SGA-SS ($p < 0,001$).

Rodičovská výška

Oba rodiče v pásmu normální výšky mělo 258 dětí (65 %). 111 dětí (28 %) mělo jednoho rodiče s výškou pod –2 skóre směrodatné odchylky výšky (ht-SDS), 28 dětí (7 %) oba rodiče s výškou pod –2 ht-SDS. Více než třetina dětí tedy měla alespoň jednoho rodiče v pásmu nízké dospělé výšky.

Medián výšky otců dětí byl 174 cm (P5-95: 164–189 cm), což odpovídá mediánu ht-SDS –0,78 (P5-95: –2,30 až +1,46) ve srovnání se střední výškou českých dospělých mužů.

Medián výšky matek dětí byl 160 cm (P5-95: 148–170 cm), což odpovídá mediánu ht-SDS –1,05 (P5-95: –2,98 až +0,57) ve srovnání se střední výškou českých dospělých žen.

Jak otcové, tak matky dětí ze skupiny SGA-SS mají nižší tělesnou výšku ve srovnání s běžnou českou populací ($p < 0,001$). Výška matek je snížena více než výška otců ($p < 0,01$). Vzhledem k tomu, že genetický vliv obou rodičů na výšku dítěte se považuje za shodný, naznačuje tato skutečnost přídatný vliv intrauterinního prostředí na růst plodu – nižší výška maminek vytváří předpoklad pro menší perinatální rozměry novorozence, a to nad rámec dědičné vloh.

Charakteristika dětí při zahájení a při ukončení léčby

Věk při zahájení a ukončení léčby a při nástupu puberty u 397 dětí se známou dospělou výškou shrnuje tab. 1.

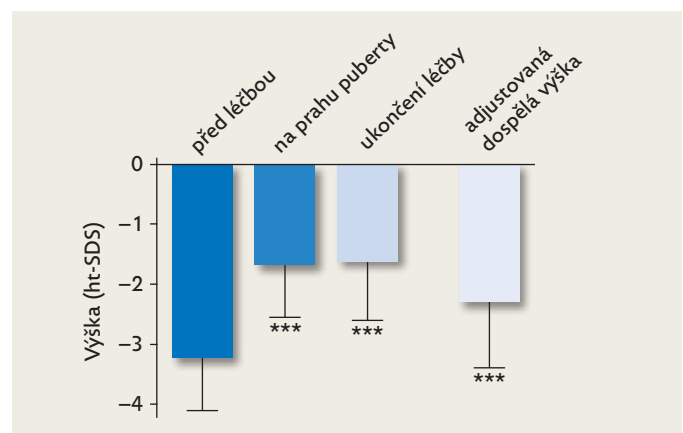
Tab. 1: Věk chlapců a dívek SGA-SS při zahájení léčby růstovým hormonem, při prvním záznamu o nástupu puberty a při skončení léčby růstovým hormonem

	Chlapci (n = 221)	Dívky (n = 176)
Věk při zahájení léčby (roky)		
Průměr (SD)	8,8 (3,8)	7,7 (3,5)
Medián (5%; 95%)	8,5 (3,2; 15,0)	7,3 (3,0; 13,5)
Věk při nástupu puberty (roky)		
Průměr (SD)	11,9 (1,7)	11,0 (1,7)
Medián (5%; 95%)	11,6 (9,6; 15,0)	11,0 (8,5-14,1)
Věk při ukončení léčby (roky)		
Průměr (SD)	16,2 (1,7)	14,5 (1,5)
Medián (5%; 95%)	16,2 (14,0; 18,7)	14,3 (12,4; 17,3)

SD – směrodatná odchylka

Při zahájení léčby měly děti výraznou růstovou poruchu. Průměrné ht-SDS při zahájení léčby bylo –3,21 (SD: 0,91).

Růstový hormon byl podáván v reálné dávce 0,034 mg/kg/den (medián). Do začátku pubertálního vývoje stoupla výška na ht-SDS –1,64 (SD: 0,93; $p < 0,0001$ proti výšce před léčbou) a v podobné úrovni setrvala do ukončení léčby (ht-SDS –1,62; SD: 0,97; $p < 0,0001$ proti výšce před léčbou). Do okamžiku ukončení léčby tedy pacienti získali v průměru 1,59 ht-SDS a většina dosáhla výšky v rozmezí hodnot běžné populace, tedy nad –2 SDS (obr. 2). Vzhledem k poklesu růstové rychlosti pod 2 cm za rok ze dvou měření v odstupu nejméně 6 měsíců tuto výšku označujeme jako téměř dospělou výšku (near-final height). Lze očekávat, že v průběhu několika dalších let se může tělesná výška ještě mírně zvýšit, avšak zpravidla o méně než 2 cm.



Obr. 2: Výška dětí SGA-SS (vyjádřená jako skóre směrodatné odchylky tělesné výšky, ht-SDS) před zahájením léčby růstovým hormonem, na prahu puberty a po jejím skončení. Poslední sloupec ukazuje adjustovanou dospělou výšku – výšku při ukončení léčby ve vztahu k normativní hodnotě pro věk 18 let.

*** $p < 0,0001$ vzhledem k výšce před léčbou

Tab. 2: Průměrné zlepšení skóre směrodatné odchylky tělesné výšky (Δ ht-SDS) mezi stavem při zahájení léčby a finální výškou na prahu dospělosti po léčbě růstovým hormonem u dětí narozených SGA s malou výškou v dětství (SGA-SS). Přehled dostupných publikovaných studií.

Studie	Počet dětí	Dávka růstového hormonu (μ g/kg/den)	Benefit léčby růstovým hormonem (Δ ht-SDS mezi zahájením léčby a finální výškou; průměr)
Ranke et al. ⁽²³⁾	613	40	0,7
Van Pareren et al. ⁽²⁴⁾	17 20	33 66	1,8 2,1
Carel et al. ⁽²⁵⁾	91	67	0,6
Dahlgren et al. ⁽²⁶⁾	77	33	0,8
Van Dijk et al. ⁽²⁷⁾	37	33–66	1,5
Lem et al. ⁽²⁸⁾	65 (růstový hormon + GnRHa) 121 (jen růstový hormon)	33–67 33–67	1,1 (dívky); 0,7 (chlapci) 1,3 (dívky); 1,6 (chlapci)
Thomas et al. ⁽²⁹⁾	27	45	1,1
Adler et al. ⁽¹⁷⁾	132 (jen růstový hormon) 120 (růstový hormon + GnRHa)	65 65	0,8 0,8
Ruiz et al. ⁽¹⁶⁾	28 chlapců 33 dívek	35	0,99 1,49
Naše studie	397	34	1,59 (near-final height) 0,91 (výška adjustovaná na věk 18 let)

GnRHa – analoga gonadotropin-releasing hormonu k odložení pubertálního vývoje

Normativní hodnoty tělesné výšky se od okamžiku ukončení růstu jednotlivých pacientů do dosažení plné dospělé hodnoty v 18 letech ještě mění. Proto jsme v zájmu objektivitavy zavedli ukazatel „adjustované ht-SDS při ukončení léčby na 18 let věku“ – tedy vztahujeme výšku při ukončení léčby k normě pro věk 18 let. Po této adjustaci dosahují pacienti na prahu dospělosti ht-SDS $-2,30$ (SD: 1,09; $p < 0,0001$ proti výšce před léčbou). I po této adjustaci, která efekt léčby mírně podhodnocuje, byla léčba růstovým hormonem úspěšná a vedla ke zlepšení ht-SDS v průměru o 0,91 ht-SDS.

Výška dětí při zahájení léčby, při nástupu pubertálního vývoje ani při ukončení léčby se nelišila mezi dětmi narozenými před 37. gestačním týdnem nebo později. Gestační stáří o efektu léčby nerozhoduje.

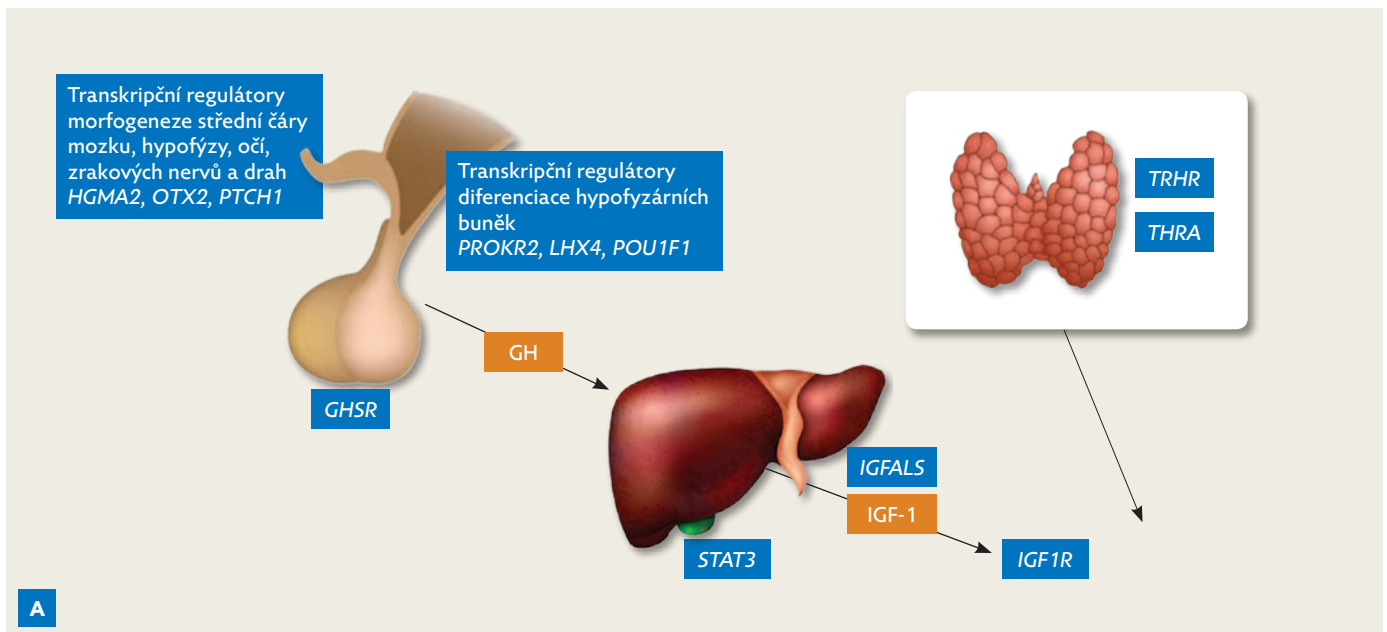
DISKUSE

Děti narozené malé na svůj gestační věk (SGA) čeká během jejich života několik kritických fází. V útlém věku se může, ale nemusí rozvinout růstový výšvih (catch-up růst), který vyrovnává nebo zmírňuje růstový handicap; v pozdějším životě mohou být problémem nízká tělesná výška, psychosociální strádání a jednotlivé složky metabolického syndromu.^(1,20) U těch dětí narozených SGA, u kterých nedošlo v prvních letech života k růstovému urychlení a které zůstávají malé, patří mezi doporučené postupy podávání růstového hormonu.^(8,21) Také vzhledem k jejich metabolickému riziku je důležité sledovat, že léčba růstovým hormonem je účinná a bezpečná – a to nejen v klinických studiích, ale i v běžné klinické praxi.⁽²²⁾

Naše retrospektivní celonárodní analýza početné skupiny 397 těchto dětí, které již dosáhly své téměř finální výšky

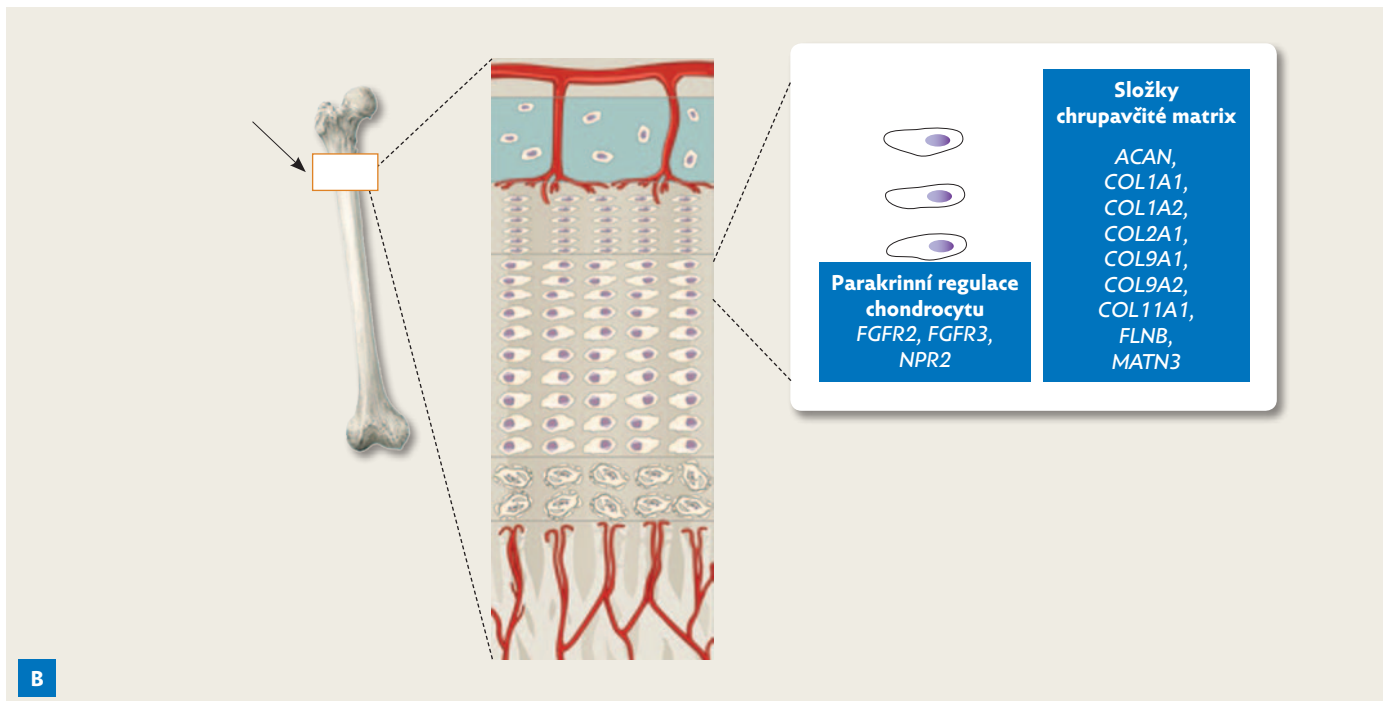
(near-final height), prokázala zlepšení skóre směrodatné odchylky tělesné výšky (ht-SDS) v průměru o 1,59. Pokud adjustujeme dosaženou téměř dospělou výšku na věk 18 let, došlo ke zlepšení ht-SDS o 0,91. Vzhledem k tomu, že jedna směrodatná odchylka tělesné výšky na prahu dospělosti představuje cca 7–8 cm, přispěla léčba ke zlepšení dospělé výšky v průměru o 11–13 cm do okamžiku dosažení téměř dospělé výšky a o 6–7 cm do dosažení dospělé výšky adjustované na věk 18 let (toto je pravděpodobně podhodnocený údaj). Významné části pacientů léčba umožnila prožívat dospělý život v normálním pásmu výšky, tj. nad -2 ht-SDS, nebo v jeho blízkosti. Tabulka 2 přináší srovnání výsledků jednotlivých publikovaných studií, které hodnotily finální dospělou výšku po léčbě u dětí narozených SGA. V některých souborech část dětí navíc dostávala analoga gonadotropin-releasing hormonu (GnRHa) k oddálení puberty. S výjimkou Rankeho studie, která vycházela z dat největší nadnárodní databáze KIGS, je naše studie nejpočetnější. Podle porovnání výsledků je pravděpodobné, že jednotliví autoři používali pro definici dospělé výšky nejednotnou metodologii a zpravidla není zřejmé, zda se uvedený údaj týká téměř dospělé výšky (near-final height) nebo výšky při ukončení léčby adjustované na věk 18 let. Při obou způsobech hodnocení patří naše výsledky mezi velmi úspěšné, zejména při zohlednění podávané dávky růstového hormonu, která respektovala doporučení EMA, a patřila tedy k nejnižším užívaným.

Mezi známé a opakovaně prokázané prediktory zlepšení tělesné výšky vlivem léčby u dětí SGA-SS patří dávka růstového hormonu, věk při zahájení léčby, opoždění kostního věku o více než 1 rok a v některých studiích také podávání analogů gonadotropin-releasing hormonu (GnRHa) k oddálení nástupu puberty, pokud je to potřebné



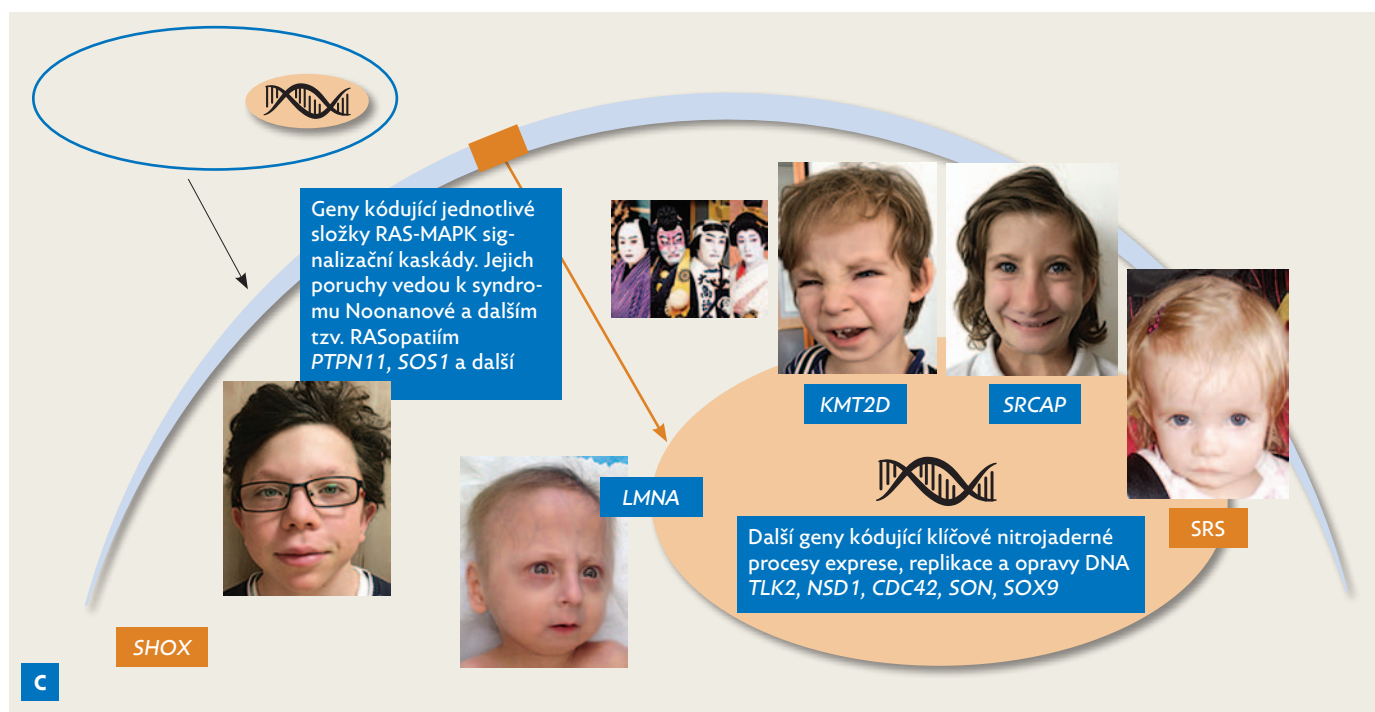
Obr. 3A: Genetická etiologie poruchy růstu u dětí, které se narodily malé na svůj gestační věk a u kterých přetrvávala malá výška v dětství (SGA-SS). Vliv genů spojených s osou růstový hormon – IGF-1 a s tyreoidální osou. Upraveno dle Toni et al.⁽³¹⁾ Kurzívou jsou uvedeny příklady kauzálních genů z téhož zdroje.

GH – růstový hormon; *GHSR* – gen kódující receptor pro ghrelin; IGF-1 – růstový faktor podobný inzulinu typ 1; *IGFALS* – gen kódující acidolabilní podjednotku; *IGF1R* – gen kódující receptor pro IGF-1; *STAT3* – gen kódující nitrobuňčovou signální molekulu STAT3; *THRA* – gen kódující typ A receptoru pro hormony štítné žlázy; *TRHR* – gen kódující receptor pro tyreotropin-releasing hormon



Obr. 3B: Genetická etiologie poruchy růstu u dětí, které se narodily malé na svůj gestační věk a u kterých přetrvávala malá výška v dětství (SGA-SS). Vliv genů spojených se strukturou a funkcí růstové chrupavky. Upraveno dle Toni et al.⁽³¹⁾ Kurzívou jsou uvedeny příklady kauzálních genů z téhož zdroje.

ACAN – gen kódující agrekan; *COL* – geny kódující jednotlivé typy kolagenu; *FGFR2, FGFR3* – geny kódující receptory pro fibroblastový růstový faktor; *FLNB* – gen kódující filamin B; *MATN3* – gen kódující matrilin; *NPR2* – gen kódující receptor pro natriuretický peptid typu C



Obr. 3C: Genetická etiologie poruchy růstu u dětí, které se narodily malé na svůj gestační věk a u kterých přetrvávala malá výška v dětství (SGA-SS). Některé z poruch intracelulárních mechanismů – nitrobuňkové signalizace, nitrojaderných procesů nezbytných pro expresi, replikaci a opravy DNA a dalších. Děti s touto formou SGA-SS mají často tzv. syndromický malý vzrůst, proto jsou do schématu vřazeny vybrané fotografie typických faciálních fenotypů. Upraveno dle Toni et al.⁽³¹⁾ Kurzívou jsou uvedeny příklady kauzálních genů z téhož zdroje. Fotografie jsou otištěny se souhlasem rodičů.

KMT2D – gen kódující metyltransferázu histonů, jehož patogenní varianty narušují expresi DNA a vedou k obrazu syndromu kabuki (foto) – facies dětí připomíná make-up tradičního japonského divadla kabuki (foto); *LMNA* – gen kódující lamin, určité patogenní varianty vedou ke klinickému obrazu Hutchinsonovy–Gilfordovy progerie (foto); *SHOX* – „short stature homeobox gene“, intracelulární transkripční faktor esenciální pro vývoj a růst skeletu; *SRCAP* – gen kódující chromatinový remodelační komplex, jehož patogenní varianty narušují stabilitu DNA a vedou k obrazu Floating–Harbor syndromu (foto); *SRS* – syndrom Silvera–Russella (foto), imprintingová porucha s narušenou metylací genů a abnormální genovou expresí

a indikované.^(16,17,21,23–29) Přesto předchozí analýzy dokázaly vysvětlit jen menší část individuální variability odpovědi na léčbu.

Skupina dětí SGA-SS je etiopatogeneticky různorodá. Společné je jim pouze splnění indikačních kritérií z hlediska velikosti při narození a tělesné výšky při zahájení léčby, jde tedy o numericky definovaný stav. U některých dětí SGA-SS lze klinicky rozpoznat určitou diagnózu a následně ji laboratorně ověřit – například u části dětí se syndromem Silvera–Russella.⁽¹⁹⁾ Teprve v posledních letech se s využitím metod sekvenování nové generace a panelů vybraných genů daří ve větší míře objasnit molekulárně genetickou podstatu SGA-SS.^(30,31) Díky publikovaným studiím víme, že až 40 % dětí SGA-SS má monogenně podmíněnou příčinu růstové poruchy nebo poruchu genové exprese. U většiny dětí nacházíme monoalelické, tedy autozomálně dominantní poruchy. Stav SGA-SS proto často koresponduje s familiárně malým vzrůstem a reakce na léčbu růstovým hormonem se liší podle výšky menšího z obou rodičů i podle toho, zda dítě mělo sníženou porodní délku, nebo jen sníženou porodní hmotnost. Tyto faktory jsou podrobněji diskutovány v následujícím článku, který se věnuje zejména pubertálnímu růstovému období u těchto dětí.⁽³²⁾ V neposlední řadě přispělo poznání genové podstaty

SGA-SS k přesnějšímu objasnění genetické regulace růstu (obr. 3A–C).

Naše observační studie má určitá omezení. Je obtížné zjistit skutečnou finální výšku pacientů léčených růstovým hormonem v indikační skupině SGA-SS. Jejich skutečná dospělá výška může být o jednotlivé centimetry vyšší než výška změřená při poslední návštěvě. Tito mladí lidé po skončení léčby zpravidla nemají motivaci přicházet ke kontrolnímu měření výšky v odstupu jednoho, dvou či více let a není v silách lékařů tuto situaci změnit. Observační studie byla multicentrická, jednotlivá centra pro léčení růstovým hormonem v České republice zadávala údaje o léčbě a jejích výsledcích do databáze REPAR autonomně. Ukázalo se ale, že všechna centra respektují doporučenou společnou metodiku léčby a jejího sledování, a validita všech dat byla tedy srovnatelná.

ZÁVĚR

Studie prokázala, že léčba růstovým hormonem u dětí SGA-SS je účinná, a navíc rozšířila spektrum parametrů, které výsledek léčení spoluovlivňují a které mohou být do značné míry spojeny s genetickou různorodostí této závažné formy růstové poruchy. |

LITERATURA

1. Brundtland GH. From the World Health Organization. Reducing risks to health, promoting healthy life. *JAMA* 2002; 288(16): 1974.
2. Lee AC, Katz J, Blencowe H, et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health* 2013; 1: e26–e36.
3. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24–October 1, 2001. *Pediatrics* 2003; 111(6 Pt 1): 1253–1261.
4. Lawrence C, Fryer JG, Karlberg P, et al. Modelling of reference values for size at birth. *Acta Paediatr Scand* 1989; Suppl 350: 55–69.
5. Zeve D, Regelman MO, Holzman IR, Rapaport R. Small at birth, but how small? The definition of SGA revisited. *Horm Res Paediatr* 2016; 86(5): 357–360.
6. Xu H, Simonet F, Luo ZC. Optimal birth weight percentile cut-offs in defining small- or large-for-gestational-age. *Acta Paediatr* 2010; 99(4): 550–555.
7. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev* 2007; 28: 219–251.
8. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, et al. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 804–810.
9. Pfäffle R, Knüpfer M, Göbert M, et al. Growth patterns of children with short stature in adulthood according to auxological status and maturity at birth. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: 3320–3327.
10. Groene SG, Gremmen IJ, van Zwet EW, et al. Fetal growth restriction inhibits childhood growth despite catch-up in discordant identical twins: an observational cohort study. *Eur J Endocrinol* 2023; 189: 183–189.
11. Lebl J, Koloušková S, Průhová Š, Zapletalová J. Léčba růstovým hormonem – historie, současnost a budoucnost. *Farmakoter Revue* 2017; 2: 224–230.
12. Kodytková A, Al Lababidi E, Čermáková I, et al. Analýza dat z celostátního registru pacientů léčených růstovým hormonem REPAR. *Ces-Slov Pediat* 2020; 75: 205–212.
13. Sas T, de Waal W, Mulder P, et al. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3064–70.
14. Boguszewski M, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, et al. Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational-age: Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr* 1998; 87: 257–63.
15. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995; 38: 733–739.
16. Ruiz RA, Pérez AB, Leiva-Gea I, et al. Factors influencing height gain in children born small for gestational age treated with recombinant growth hormone: what extent is puberty involved? *Ther Adv Endocrinol Metab* 2022; 13: 1–14.
17. Adler E, Lambert AS, Bouvattier C, et al. Determinants of final height in patients born small for gestational age treated with recombinant growth hormone. *Horm Res Paediatr* 2021; 94: 52–62.
18. Bláha P, Vignerová J, Riedlová J, et al. VI. celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001. *Ces-Slov Pediat* 2003; 58: 766–770.
19. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 105–124.
20. Lebl J, Lebenthal Y, Koloušková S, et al. Metabolic impact of growth hormone treatment in short children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 254–61.
21. Hokken-Koelega ACS, van der Steen M, Boguszewski MCS, et al. International Consensus Guideline on Small for Gestational Age: Etiology and management from infancy to early adulthood. *Endocr Rev* 2023; 44: 539–565.
22. de Zegher F, Ong KK, Ibáñez L, Dunger DB. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age. *Horm Res* 2006; 65(Suppl 3): 145–52.
23. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, et al. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: Analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 125–31.
24. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, et al. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3584–90.
25. Carel J-C, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain J-L. 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 Endocrinol Metab* 2003; 88: 1587–93.
26. Dahlgren J, Wikland KA; Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatr Res* 2005; 57: 216–22.
27. van Dijk M, Bannink EMN, van Pareren YK, et al. Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone-treated young adults born small for gestational age (sga) and untreated short SGA controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 160–5.
28. Lem AJ, van der Kaay DCM, de Ridder MAJ, et al. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4096–105.
29. Thomas M, Beckers D, Brachet C, et al. Adult height after growth hormone treatment at pubertal onset in short adolescents born small for gestational age: results from a Belgian registry-based study. *Int J Endocrinol* 2018; 2018: 6421243.
30. Li X, Yao R, Chang G, et al. Clinical profiles and genetic spectra of 814 Chinese children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: 972–985.
31. Toni L, Plachy L, Dusatkova P, et al. The genetic landscape of children born small for gestational age with persistent short stature (SGA-SS). *Horm Res Paediatr* 2023. doi: 10.1159/000530521
32. Kodytková A, Toni L, Plachý L, et al. Prepubertální růst a pubertální růstový výšvih dětí, které se narodily malé na svůj gestační věk (SGA) s malou výškou v dětství (SGA-SS). Vliv léčby růstovým hormonem z dat české národní databáze REPAR. *Ces-Slov Pediat* 2023; 78(S3): S30–36.