

SOUBORNÉ SDĚLENÍ

40 let „éry růstového hormonu“: česká stopa v globálním poznání a léčení dětí s růstovou poruchou

40 years of “growth hormone era”: Czech footprint in the global recognition and treatment of children with growth disorders

Jan Lebl^{1*}, Jiřina Zapletalová^{2*}

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

²Dětská klinika, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého a Fakultní nemocnice, Olomouc

*oba autoři přispěli stejným dílem

SOUHRN

Lebl J, Zapletalová J. 40 let „éry růstového hormonu“: česká stopa v globálním poznání a léčení dětí s růstovou poruchou

Rekombinantní růstový hormon se používá již 40 let. „Éra růstového hormonu“ přinesla mimořádný výzkumný zájem o regulaci růstu a o poznání etiopatogeneze jednotlivých forem růstových poruch. Některé poznatky přispěly k rozšiřování indikací léčby růstovým hormonem. Vedle deficitu růstového hormonu je nyní růstový hormon v pediatrii indikován pro léčbu růstové poruchy u Turnerova syndromu, u syndromu Pradera–Williho, u syndromu Noonanové, při deficitu SHOX genu/proteinu, u dětí narozených malých na svůj gestační věk s malou výškou v dětství (SGA-SS) a u růstové poruchy při chronickém onemocnění ledvin. V přehledovém článku jsou především připomenuty původní české výzkumné projekty v oblasti růstových poruch a jejich publikované závěry.

Klíčová slova: deficit růstového hormonu, Turnerův syndrom, syndrom Pradera–Williho, SGA-SS, deficit SHOX, syndrom Noonanové

SUMMARY

Lebl J, Zapletalová J. 40 years of “growth hormone era”: Czech footprint in the global recognition and treatment of children with growth disorders

Recombinant human growth hormone was firstly used 40 years ago. The “growth hormone era” substantially increased the research interest in growth regulation and in elucidation etiopathogenesis of various growth disorders. Some research findings led to novel indications of growth hormone therapy. Alongside with growth hormone deficiency, growth hormone is currently indicated for treatment of pediatric patients with Turner syndrome, Prader-Willi syndrome, Noonan syndrome, with SHOX gene/protein deficiency, in those born small for gestational age with short stature in childhood (SGA-SS), and in short children with chronic renal disease. This review is predominantly focused on original Czech research projects in growth disorders, and on their publication outcomes.

Key words: growth hormone deficiency, Turner syndrome, Prader-Willi syndrome, SGA-SS, SHOX deficiency, Noonan syndrome

Korespondující autor:

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
Jan.Leb1@Lfmotol.cuni.cz

Tab. 1: Indikace pro léčbu rekombinantním lidským růstovým hormonem (rhGH) v České republice, upraveno a doplněno dle^(9,10)

Indikace k léčbě rhGH	Platná v ČR od roku
Deficit růstového hormonu u dětí	1990
Turnerův syndrom	1992
Chronické onemocnění ledvin (CKD)	1995
Deficit růstového hormonu u dospělých	1998
Syndrom Pradera–Williho	2001
Děti narozené malé na svůj gestační věk s malou výškou v dětství (SGA-SS)	2003
Deficit SHOX genu/proteinu	2007
Syndrom Noonanové	2020

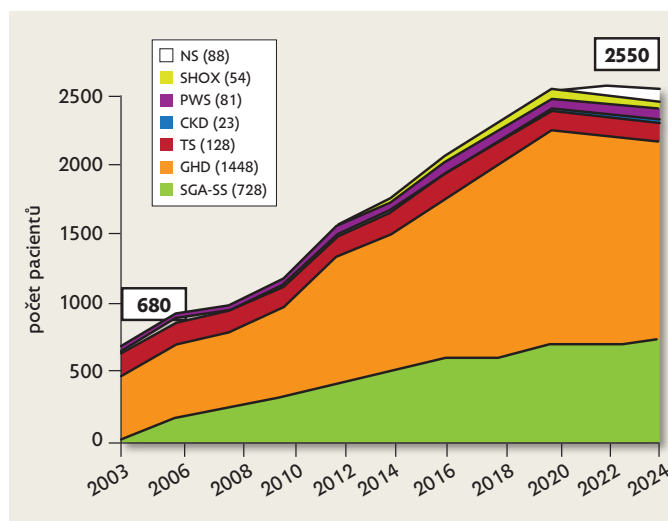
V polovině minulého století vznikla dětská endokrinologie jako samostatná specializace pediatrie.^(1,2) Její vznik předznamenaly tři objevy, otevírající nové terapeutické perspektivy: **inzulin**, **hormony štítné žlázy** a **hydrokortizon**, následovaný syntetickými kortikoidy. Podařilo se zachraňovat životy dětí s diabetem⁽³⁾ a s vrozenou adrenální hyperplazií, odvrátit či zmírnit mentální defekt dětí s vrozenou hypotyreózou.⁽⁴⁾ Ze stavů ohrožujících život se stala chronická onemocnění s nutností dlouhodobého odborného vedení a edukace. To přesáhlo běžné znalosti všeobecných pediatrů i endokrinologů dospělého věku. Prvním chyběla dostatečná erudice v oblasti hormonálních a metabolických regulací, druhým vývojový pohled na rostoucího a zrajícího lidského jedince.

S časovým odstupem následoval čtvrtý objev proměňující dětskou endokrinologii: **rekombinantní lidský růstový hormon**.⁽⁵⁾

I když první podání extrakčního růstového hormonu vyrobeného z kadaverózních lidských hypofýz se datuje do roku 1958,⁽⁶⁾ teprve rekombinantní technologie a vývoj biosyntetické produkce léků (růstový hormon byl druhým rekombinantním lékem hned po inzulinu!) umožnily prakticky neomezenou výrobu. Ta vyvolala zvýšený zájem o studium regulace růstu a růstových poruch a o výzkum nových indikací.⁽⁷⁾ Do dětské endokrinologie zaměřily prostředky na klinické studie i nezávislý výzkum. Obor získal na atraktivitě, narostl počet specialistů, vznikaly nové výzkumné týmy.

První rekombinantní lidský růstový hormon (rhGH) byl uveden na trh před 40 lety, v roce 1985.⁽⁸⁾ Autorům tohoto textu přineslo profesní zaměření unikátní příležitost „být u toho“, zblízka sledovat výzkum růstu a růstového hormonu a se spolupracovníky do něj aktivně vstupovat. Pomohli jsme porozumět jednotlivým formám růstové poruchy a přispět k překonání dogmatu, že růstový hormon slouží jen k substituční léčbě. Díky výzkumu uplynulých 40 let je zřejmé, že v řadě oblastí je účinnou farmakologickou léčbou malého vzrůstu.

V následujících odstavcích shrnujeme hlavní oblasti s trvalou českou stopou v mezinárodním kontextu. Řadíme je podle indikací léčby růstovým hormonem^(9,10) postupně přijatých mezi roky 1985 a 2020 (tab. 1). Souběžně s nimi také narůstal počet léčených dětských pacientů (obr. 1).



Obr. 1: Stoupající počty dětských pacientů léčených růstovým hormonem v České republice podle jednotlivých indikací. Počet v roce 2024 je uveden v legendě grafu

CKD – chronické onemocnění ledvin; GHD – deficit růstového hormonu; NS – syndrom Noonanové; PWS – syndrom Pradera–Williho; SGA-SS – děti narozené malé na svůj gestační věk s malou výškou v dětství; SHOX – deficit SHOX genu/proteinu; TS – Turnerův syndrom

DEFICIT RŮSTOVÉHO HORMONU

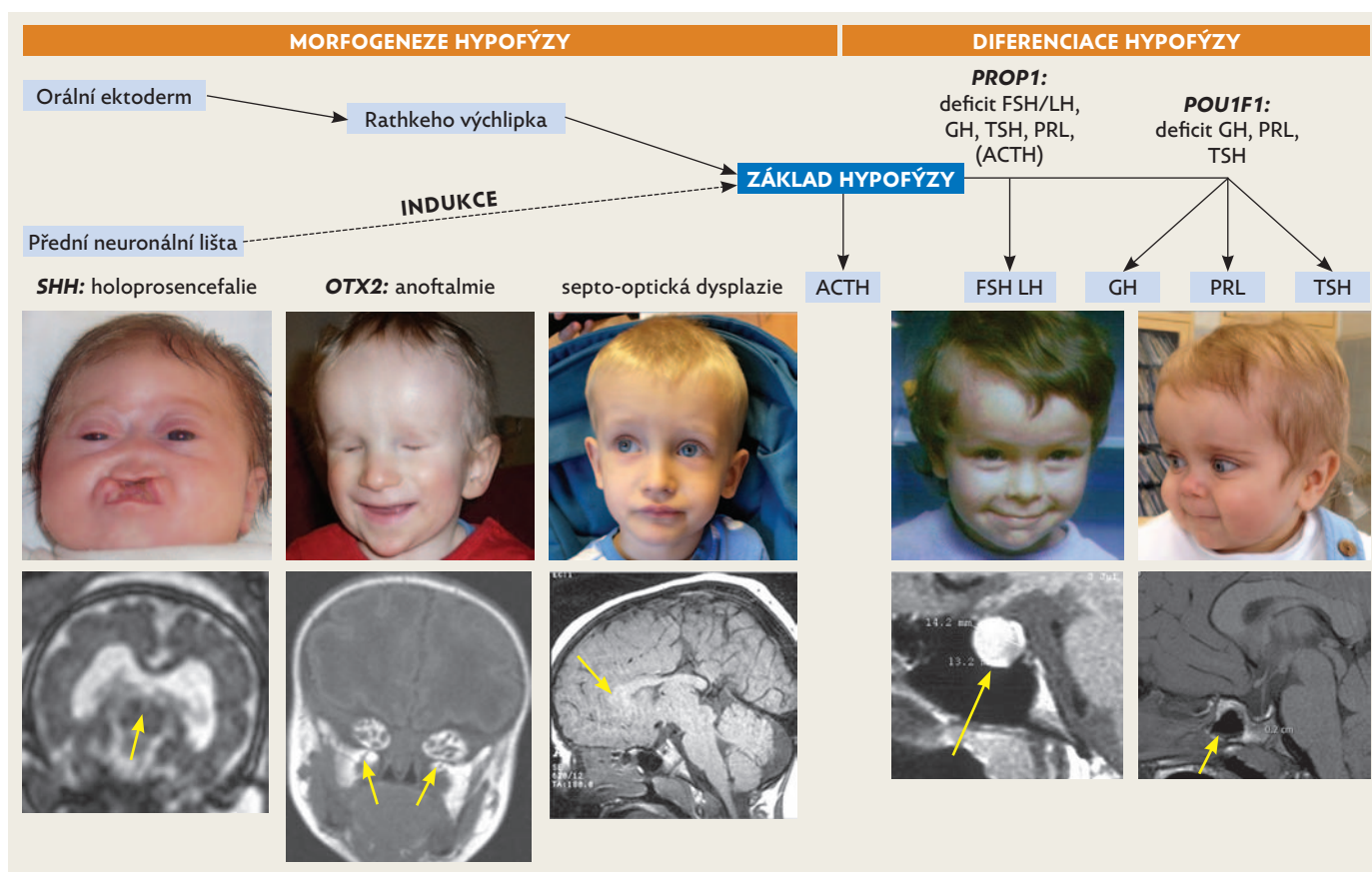
Růstový hormon je jedním z šesti hormonů produkovaných předním lalokem hypofýzy.

Hypofýza se embryonálně vyvíjí jako součást střední čáry mozku pod vlivem komplexní sítě **transkripčních faktorů**, které se exprimují v dokonale naprogramované souhře z hlediska času i místa. Indukují proliferaci a diferenciaci jednotlivých buněčných linií, vývoj tkání a celých orgánů.

Právě u hypofýzy se poprvé podařilo objasnit regulaci embryogeneze cestou transkripčních faktorů. Je příznačné a zároveň logické, že tyto transkripční faktory byly objeveny „pozpátku“ – od těch, které do vývoje zasahují jako poslední, směrem k časnějším fázím diferenciace a morfogeneze (obr. 2).

Prvním poznáním transkripčním faktorem byl POU1F1 (původně zvaný PIT1).⁽¹¹⁾ Řídí konečnou diferenciaci buněk na somatotrofní (s produkcí růstového hormonu – GH), laktotrofní (s produkcí prolaktinu) a tyreotrofní (s produkcí TSH). Nositelem patogenní varianty *POU1F1* je Jakub – byl naším prvním pacientem s geneticky prokázanou příčinou hypopituitarismu. Ve dvou letech měl těžkou růstovou retardaci, nápadnou facies s prominujícím čelem a vpáčeným kořenem nosu a prakticky nulové hladiny růstového hormonu, TSH i prolaktinu (viz obr. 2).⁽¹¹⁾

Předchozí krok diferenciace buněk hypofýzy řídí **transkripční faktor PROP1 (akronym z „prophet of PIT1“)**. Všimli jsme si, že jeho bílelické patogenní varianty jsou u našich dětí s kombinovaným deficitem hypofyzárních hormonů (deficit GH, TSH, FSH/LH a později často i ACTH) častější než v západní Evropě. Všichni byli buď homozygoty,



Obr. 2: Zjednodušené schéma morfogeneze a diferenciace hypofýzy se zapojením základních transkripčních faktorů a vývojem jednotlivých struktur a buněčných linií hypofýzy. *SHH* (sonic hedgehog) a jeho regulátory jsou časnými transkripčními faktory morfogeneze. Jejich patologické varianty mohou být spojeny se závažnými fenotypy **holoprosencefalie** a faciálních středočárových defektů jako u této dívky. Varianty *OTX2* jsou typicky spojeny s **hypopituitarismem** a **poruchou vývoje očí**, zrakových nervů, chiasmatu a zrakových drah. Chlapec s anofthalmií a jeho MRI orbit. **Septooptická dysplazie** nemívá nápadný faciální fenotyp. Na obrázku je nevidomý chlapec s hypopituitarismem a hypoplazií corpus callosum. **Děti s patologickými variantami *PROP1*, ale zejména *POU1F1*** mají nápadnou facies s vpáčeným kořenem nosu a promiňujícím čelem. U poruch *PROP1* MRI může (ale nemusí) ukázat tzv. pseudotumor hypofýzy, benigní afekci připomínající adenom. Při poruše *POU1F1* je typická hypoplazie hypofýzy až téměř „empty sella“

GH – růstový hormon; PRL – prolaktin. Šipkami jsou označeny klíčové nálezy na snímcích z magnetické rezonance.

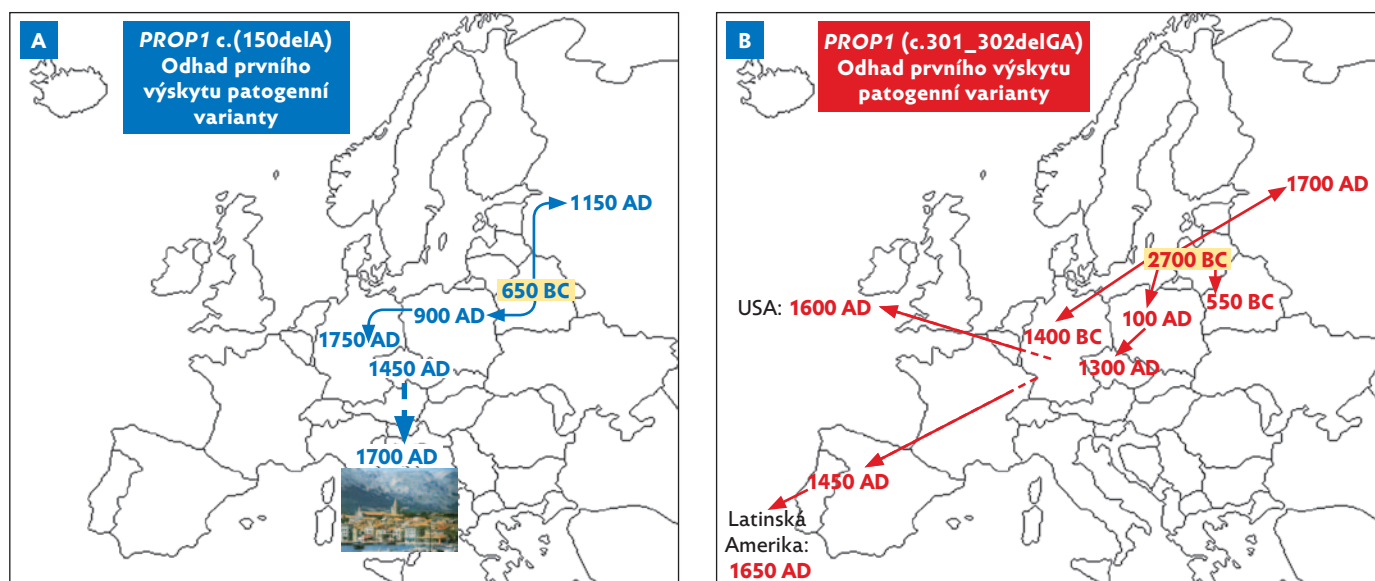
nebo kombinovanými heterozygoty s jednou či oběma častými patogenními variantami *PROP1* genu: c.(301_302 delAG) a c.(150delA).⁽¹²⁾

Vydali jsme se proto zkoumat tyto genové varianty do oblasti genetické epidemiologie. Pomocí haplotypové analýzy jsme zjistili, že každá z nich má svého „zakladatele“ – jedná se tedy o ancestrální genové varianty, které se v minulých dobách postupně šířily z místa svého prvního vzniku při populačních migračních vlnách. Podařilo se nám shromáždit unikátní soubor 237 pacientů s těmito dvěma variantami *PROP1* genu z 21 zemí tří kontinentů. Jejich haplotypová analýza ukázala, že varianta c.(301_302delAG) vznikla před 101 generacemi v oblasti dnešní Litvy, zatímco varianta c.(150delA) před 44 generacemi v oblasti dnešního Běloruska.

S lehkou nadsázkou tedy lze dedukovat, že tyto varianty k nám přinesla družina praotce Čecha, která spčinula na památné hoře Říp. Díky další migraci i vlivem

obchodu s otroky v dávné Evropě se varianta c.(150delA) dostala i na Iberský poloostrov, kde došlo k další mutační události v jejím haplotypu. Odtud byla před 14–16 generacemi exportována španělskými a portugalskými kolonisty do Latinské Ameriky. Dnes se ojediněle vyskytuje v Brazílii a v Argentině. Jinou cestou se přímo ze střední Evropy dostala i do Severní Ameriky (obr. 3).^(13,14)

Identifikace patogenních variant genu *PROP1* přináší pro pacienta a jeho lékaře dvě klíčové klinické informace: hrozí rozvoj **deficitu ACTH** a adrenální insuficience v pozdním dětství, v adolescenci nebo v dospělosti; je nutné dlouhodobě sledovat sekreci kortizolu. Neméně podstatná je možnost vzniku tzv. **pseudotumoru hypofýzy** – benigní tkáně, která při vyšetření MRI imituje adenom a pro kterou někteří pacienti v minulosti podstoupili zbytečnou neurochirurgickou intervenci. Na souboru 82 pacientů jsme ukázali, že tento „pseudotumor“ se nechová expanzivně a zpravidla spontánně regreduje (viz obr. 2).⁽¹⁵⁾



Obr. 3: Schematické znázornění vzniku (žlutá pole) a populačního šíření dvou ancestrálních patogenních variant genu *PROP1*. A – varianta c.(150delA). B – varianta c.(301_302delAG). Varianta c.(150delA), jejíž pravděpodobné místo vzniku leží na území dnešního Běloruska, byla mimo jiné příčinou endemického nanismu na chorvatském ostrově Krk („mali ljudi s otoka Krk“) v oblasti městečka Baška a přilehlých obcí. Podle haplotypové analýzy tam byla exportována až kolem roku 1700. V Německu se obě varianty vyskytují východně od řek Labe a Sála – v oblasti s původním slovanským obyvatelstvem. Na naše území se podle haplotypové analýzy dostaly zřejmě až v pozdním středověku, jejich přítomnost v družině praotce Čecha je tedy zřejmě básnickou licencí

Škála transkripčních faktorů zapojených do časných fází vývoje střední čáry mozku, očí, optických nervů, chiasmatu, zrakových drah a hypofýzy je bohatá. K jejímu poznání přispěly mimo jiné také genetické nálezy u dvou našich dětí s deficitem růstového hormonu, které se narodily bez očí – s kongenitální anoftalmií. Příčinou byla mikrodelece úseku chromozomu 14q22q23 zahrnující gen *OTX2*, který kóduje transkripční faktor OTX2 (viz obr. 2).⁽¹⁶⁾

Některé transkripční faktory působí paralelně na vývoj střední čáry mozku včetně hypofýzy a současně na diferenciaci některých dalších částí těla. Na příkladu čtyřgenerační rodiny jsme ukázali, že mezi ně patří také *SALL4*, součást signální dráhy sonic hedgehog (SHH). Všichni nositelé vertikálně přenášené patogenní varianty genu

SALL4 c.1717C>T (p.Arg573Ter) měli poruchu vývoje radiálního paprsku ruky (obr. 4), někteří spolu s hypoplazií hypofýzy a deficitem růstového hormonu a také s dystrofií ledviny.^(17,18)

Funkci hypofýzy narušují také další závažné genetické a vývojové abnormality. U chlapce s **Hutchinsonovou–Gilfordovou progerií** na podkladě patogenní varianty genu *LMNA* c.433G>A (p.Glu145Lys) jsme odhalili deficit růstového hormonu jako jednu z příčin těžké růstové poruchy (obr. 5). *LMNA* kóduje laminu, který vytváří endoskeleton každé buňky lidského těla. Nepřekvapí, že do spektra buněk postižených dysfunkcí patří i somatotrofní buňky hypofýzy.⁽¹⁹⁾

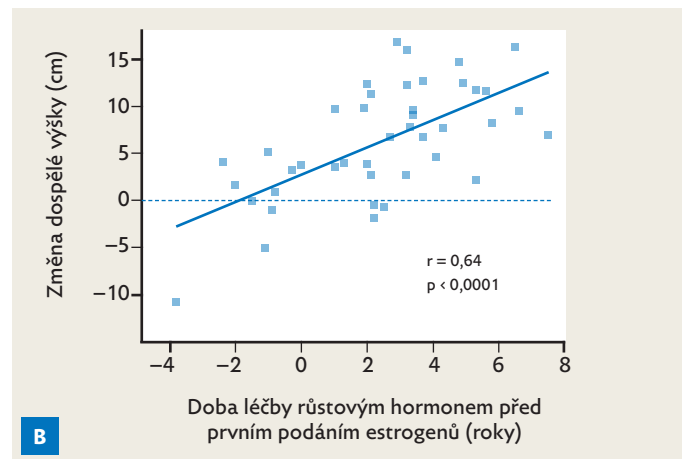
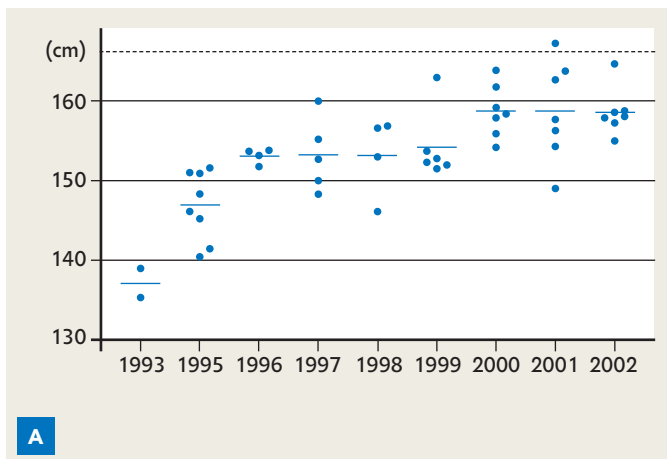
V nedávné době rozšířil škálu genů zodpovědných za deficit růstového hormonu také gen *GNAO1*,⁽²⁰⁾ zatímco nejčastější



Obr. 4: Porucha vývoje radiálního paprsku ruky u chlapce s hypopituitarismem a patogenní variantou genu *SALL4*. Narodil se se čtyřprstovou rukou – s agenezí palců a thenaru. Na snímku stav po chirurgické korekci s arteficiální opozicí 2. prstu obou rukou



Obr. 5: Chlapec s Hutchinsonovou–Gilfordovou progerií na podkladě patogenní varianty genu *LMNA*. Na rozvoji jeho těžké růstové poruchy se podílel deficit růstového hormonu



Obr. 6: Výsledky léčby u prvních 50 dívek s Turnerovým syndromem léčených růstovým hormonem na jednom pracovišti. A – dospělá výška podle roku ukončení terapie. Počínaje rokem 2000 se projevoval převzetí estrogenní substituce do rukou endokrinologa. B – vliv délky podávání růstového hormonu před prvním podáním estrogenů (osa x) na získaný počet centimetrů dospělé výšky oproti počáteční projekci (osa y). Upraveno dle⁽²⁵⁾

dysmorphie střední čáry mozku s hypopituitarismem – **septoop-tická dysplazie** – na svůj „master“ gen již dlouho marně čeká.⁽²¹⁾

V cílových buňkách je pro účinek růstového hormonu nezbytná **signalizační cesta JAK-STAT**. Přenáší informaci mezi membránovým receptorem a buněčným jádrem, kde řídí transkripci cílových genů, zejména *IGF1*. STAT proteiny mají několik molekulárních forem. Již delší dobu není pochyb o významu STAT5b pro tuto signalizaci; na příkladu chlapce s poruchou **STAT3** (*STAT3* c.2144C>T [p.Pro715Leu]) jsme dokumentovali, že i tato molekula je klíčová pro zprostředkování účinku růstového hormonu.⁽²²⁾

Na tomto místě dovolte vzpomenout památky tohoto chlapce a také chlapce s *Hutchinsonovou–Gilfordovou progerií*.⁽¹⁹⁾ Oba vlivem závažných geneticky podmíněných poruch v dětství zemřeli. Jejich rodiče spontánně souhlasili se zvětšením odkazu svých zemřelých synů v odborném lékařském písemnictví k prohloubení medicínského poznání.

Již 40 let se hledají **optimální algoritmy léčby růstovým hormonem**. Vznikla řada predikčních modelů, na jejichž validaci jsme se podíleli.⁽²³⁾ Přispěli jsme také k poznání, že u pacientů se závažným nedostatkem růstového hormonu nemusí být vhodné léčbu ukončit po dosažení dospělé tělesné výšky. Růstový hormon je potřebný i v dospělosti, přinejmenším ve fázi akumulace vrcholné kostní a svalové hmoty – tedy nejméně do 20–25 let věku, a optimálně i později v životě.⁽²⁴⁾

TURNERŮV SYNDROM

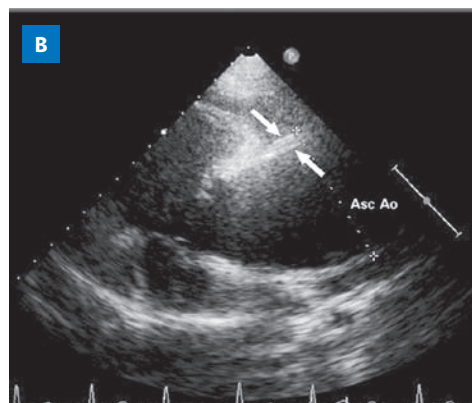
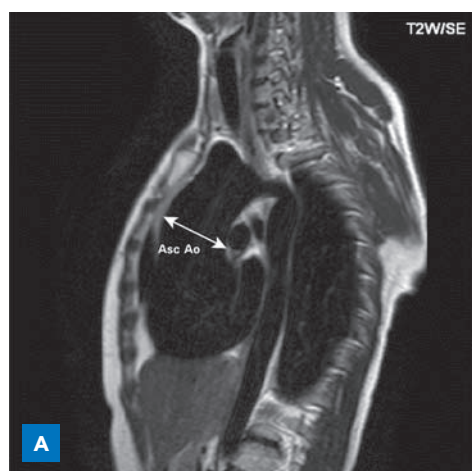
Karyotyp se vyšetřuje již od 60. let 20. století. Díky desetiletím exaktní genetické diagnostiky se Turnerův syndrom stal archetypem dysmorfického syndromu s malým vzrůstem. Je poměrně častý (1 : 2000–2500 živě narozených dívek), i když dnes víme, že v diferenciální diagnostice malého vzrůstu jsou některé jiné syndromické poruchy častější.

Turnerův syndrom se stal historicky druhou indikací pro léčbu růstovým hormonem – a první ve skupině farmakologické (nikoliv klasické substituční) terapie.⁽²⁵⁾ Již před téměř čtvrt stoletím jsme ukázali, že tyto dívky mají **rezistenci vůči růstovému hormonu na úrovni růstové ploténky**. Tu lze částečně překonat navozením vysokých hladin cirkulujícího IGF-1 při podávání růstového hormonu ve farmakologických dávkách.⁽²⁶⁾

U těchto děvčat je **obtížné optimálně prolnout stimulaci tělesného růstu růstovým hormonem s indukci pohlavního zrání** při hypergonadotropním hypogonadismu, protože oba procesy jsou do značné míry protichůdné. Během prvních deseti let zkušeností s jejich léčbou jsme zjistili, že pro optimální výsledek má obě součásti terapie řídit jeden specialista – dětský endokrinolog. Obr. 6A ukazuje dospělou výšku prvních 50 mladých žen s Turnerovým syndromem léčených růstovým hormonem na jednom pracovišti. Je patrné, že pro optimalizaci dospělé výšky je vhodné předejít předčasné estrogenizaci (skupina s ukončením léčby v letech 2000–2002). Současně jsme ukázali, že získání dospělé výšky těsně koreluje s délkou „estrogen-free“ léčby růstovým hormonem – tedy s počtem let na léčbě růstovým hormonem před prvním podáním estrogenů (obr. 6B).⁽²⁵⁾ To je apelem pro včasné rozpoznání dívek s Turnerovým syndromem a jejich včasné léčení růstovým hormonem; v krajním případě pozdní diagnózy to může indikovat oddálení počátku estrogenizace.

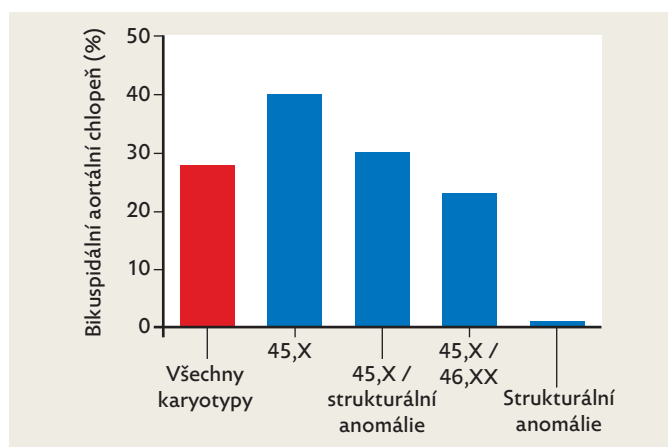
Hojně citovanou práci, která se stala součástí nedávných mezinárodních guidelines pro léčbu Turnerova syndromu, je průkaz korelace mezi vývojem dělohy a postmenarchální denní dávkou estrogenů.⁽²⁷⁾

Soustředěný zájem o pacientky také prohloubil výzkum a optimalizaci diagnostiky a léčby dalších složek Turnerova syndromu. Je zřejmé, že **kardiální fenotyp je pro ženu s Turnerovým syndromem nejzávažnějším rizikovým faktorem**, který potenciálně zkracuje střední délku života.



Obr. 7: Vyšetření CT (A) a ultrazvukem (B) u 16leté dívky s progresivní dilatací ascendentní aorty a akutní aortální disekcí. Upraveno dle⁽²⁸⁾

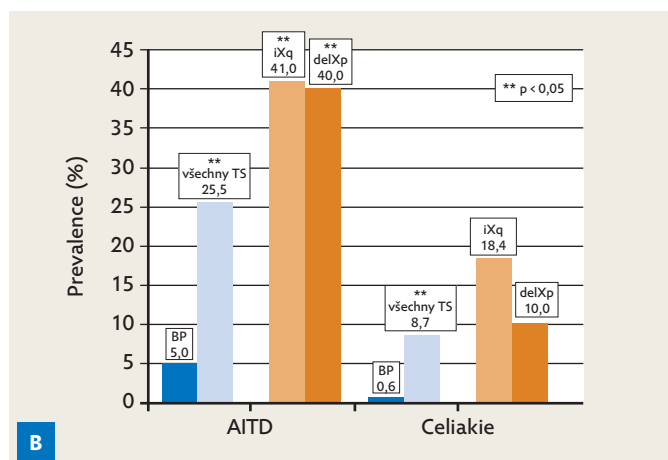
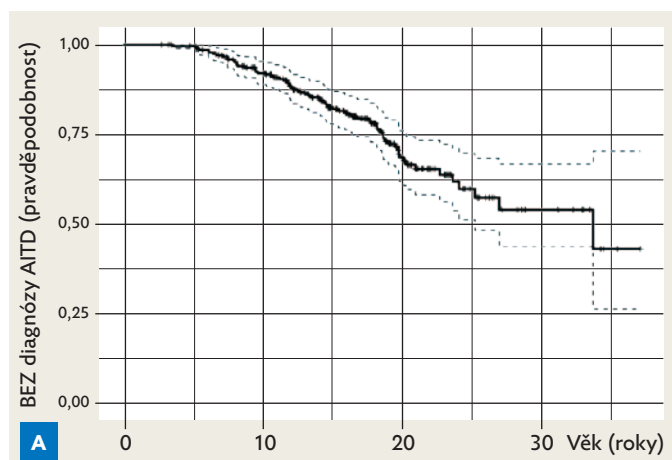
U 16leté dívky s progresivní dilatací ascendentní aorty došlo krátce před elektivní operací k disekci a ruptuře aorty. Týden před plánovaným výkonem se objevila akutní bolest na hrudi, zvracení a rozmazané vidění. Byla prokázána



Obr. 8: Posouzení kardiálního rizika u Turnerova syndromu podle vyšetření magnetickou rezonancí. Podíl dívek a žen s bikuspidální aortální chlopní koreluje s podílem buněčné linie 45,X v karyotypu. Upraveno dle⁽²⁹⁾

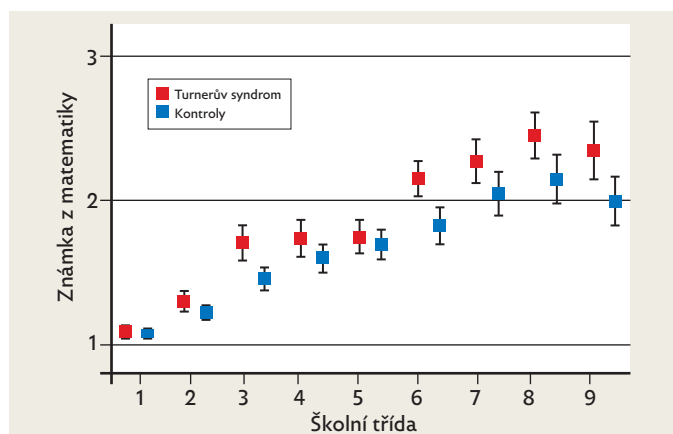
akutní aortální disekce (obr. 7). Díky emergentnímu operačnímu zákroku s náhradou chlopně a poloviny oblouku aorty se podařilo život dívky zachránit.⁽²⁸⁾

Tato zkušenost a několik dalších klinických případů **aortální ruptury u mladých dospělých žen s Turnerovým syndromem** nás přivedlo k detailnímu zkoumání kardiálního rizika.⁽²⁹⁾ Zhodnotili jsme magnetickou rezonanci srdce (MRI) u 67 dívek a žen ve věku od 6 do 33 let. Ukázalo se, že morfologie aortální chlopně predikuje průměr ascendentní aorty. Prevalence **bikuspidální aortální chlopně**, která je kardinálním rizikovým faktorem pro budoucí dilataci aorty, koreluje s karyotypem. S přítomností buněčné linie 45,X a jejím podílem v karyotypu toto riziko narůstá (obr. 8). Riziko disekce a ruptury aorty tedy lze předjímat a částečně odvrátit pravidelným kardiologickým sledováním, včetně MRI.



Obr. 9: Autoimunitní poruchy u Turnerova syndromu. A – postupný nárůst podílu dívek a žen s AITD během života. B – prevalence AITD a celiakie podle karyotypu. Rizikovým faktorem pro obě poruchy je delece Xp raménku X chromozomu – izolovaná nebo při izochromozomu Xq. Upraveno dle⁽³⁰⁾

AITD – autoimunitní onemocnění štítné žlázy; BP – běžná populace žen; TS – Turnerův syndrom



Obr. 10: Znamky z matematiky na výročním vysvědčení od 1. do 9. třídy u dívek s Turnerovým syndromem ve srovnání s jejich zdravými sestrami a spolužačkami. U obou skupin se hodnocení z matematiky postupně zhoršuje. Dívky s Turnerovým syndromem mají horší výsledky než jejich sestry pouze na 2. stupni základní školy (nebo v ekvivalentních třídách víceletých gymnázií)

Dívky a ženy s Turnerovým syndromem mají vysoké riziko rozvoje **autoimunitního onemocnění štítné žlázy (AITD) a celiakie**. Díky analýze 286 dívek a žen ve věku 2,8 až 43,4 roku (celkem 5348 let sledování) jsme prokázali více než 25% prevalenci AITD a 8,7% prevalenci celiakie – násobně více ve srovnání s běžnou populací. Rizikovým faktorem pro rozvoj těchto poruch je karyotyp, jehož součástí je delece Xp raménka (obr. 9).⁽³⁰⁾

Původní pozorování Henryho Turnera z 30. let 20. století řadilo mezi klinické projevy syndromu mentální defekt. Toto tradované klíše nebylo snadné vykořenit. Naše transkulturní egyptsko-česká studie prokázala naprosto **srovnatelné školní výsledky** 44 dívek s Turnerovým syndromem a 77 jejich zdravých sester a spolužaček – s jedinou výjimkou: dívky s Turnerovým syndromem mají hraničně horší známku z matematiky na 2. stupni základní školy (obr. 10).⁽³¹⁾

V klasickém pojetí jsou chromozomální aberace náhodnou a izolovanou genetickou poruchou. Prioritně se nám podařilo dokumentovat vertikální **přenos Turnerova syndromu ve čtyřech generacích žen** – samozřejmě při zachování ovariálních funkcí a fertility.⁽³²⁾ Všechny měly strukturální aberaci X chromozomu 46,X,rec(X)inv(p21.1q27.3). U této rodiny jsme ukázali, že kombinace endogenní produkce estrogenů s exogenním podáváním růstového hormonu při haploinsuficienci *SHOX* genu zhoršuje tělesnou disproporcionalitu.

Mezi rarity patřilo také pozorování výrazně diskordantního růstového a ovariálního fenotypu u **monozygotních dvojčat s Turnerovým syndromem** a shodným karyotypem 45,X/46,XX.⁽³³⁾

Přítomnost Y chromozomu v karyotypu vyvolává obavy z gonadální dysgeneze a onkologického rizika. Při karyotypu 45,X/46,XY lze diferenciaci gonád a riziko tumoru posoudit podle skóre zevní maskulinizace (external masculinization score; EMS). Pokud je fenotyp mužský, bývá produkce testosteronu dostatečná. Riziko malignity negativně koreluje

s EMS a varlata je třeba pečlivě sledovat. U dívek je riziko tumoru nižší, ale gonády jsou většinou afunkční – gonadektomie je tedy bezpečnou metodou volby.^(34,35)

Mezi rizika Turnerova syndromu se v minulosti řadila také **osteoporóza a zvýšené riziko fraktur**. O. Souček provedl u našich pacientek řadu osteologických a mechanografických studií. Nejvýznamnější ze série prestižních společných publikací prokázala na základě longitudinálního sledování, že současné dívky a ženy s Turnerovým syndromem léčené růstovým hormonem a estrogeny **zvýšené riziko osteoporotických fraktur nemají**. Nižší kostní minerální denzitu vyvažuje rozšíření kostí, což zajišťuje normální pevnost končetinového skeletu.⁽³⁶⁾

CHRONICKÉ ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

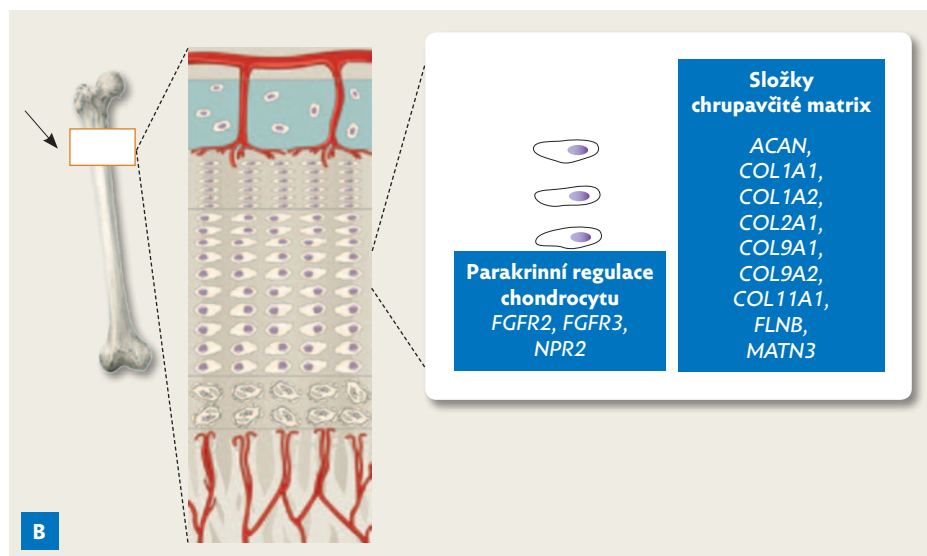
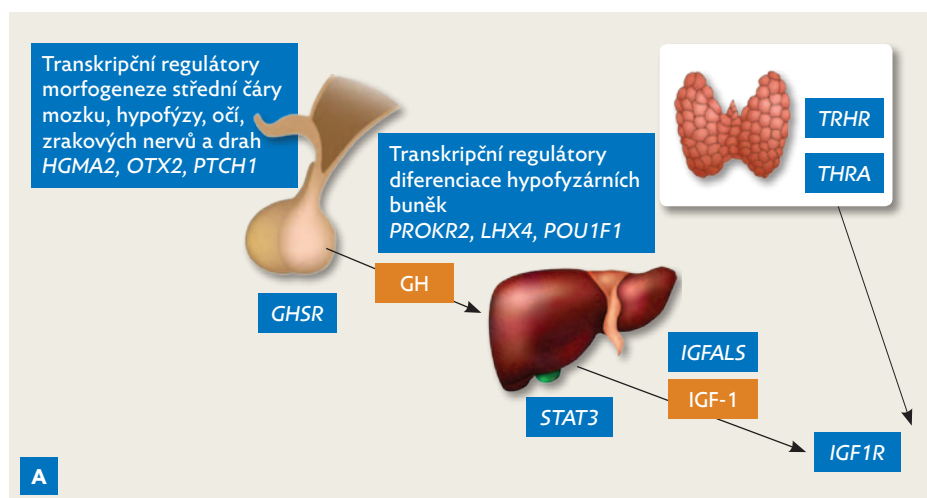
Porucha růstu u dětí s chronickým onemocněním ledvin má **multifaktoriální příčiny**. Může být endogenní, pokud je onemocnění ledvin součástí syndromu s malým vzrůstem. Mezi přídatné rizikové faktory patří proteinový a energetický deficit, porucha vodního a elektrolytového metabolismu, acidóza, renální osteodystrofie, renální anémie a konečně také sekundární porucha hormonálních systémů, která vede k určité formě rezistence vůči růstovému hormonu. Jednoznačným exogenním faktorem je dlouhodobá léčba kortikoidy.

Současná komplexní léčba dětí s chronickým onemocněním ledvin řadě uvedených rizik předchází. Sledování růstu těchto dětí a indikace včasné léčebné intervence zůstává společným úkolem dětských nefrologů a endokrinologů. Týká se dětí ve všech fázích chronického onemocnění ledvin – ve fázi **konzervativního léčení**, v průběhu **dialýzy** i v období **po transplantaci ledviny**. Jedním z významných prediktorů úspěchu léčby je co nejnížší dávka kortikoidů, zejména v posttransplantační imunosupresi.^(37,38)

DĚTI NAROZENÉ MALÉ NA SVŮJ GESTAČNÍ VĚK (SGA) S MALOU VÝŠKOU V DĚTSTVÍ (SGA-SS)

Selhání růstu *in utero* a následně i postnatálně představuje **potenciálně nejzávažnější formu růstové poruchy**. Při definici diagnózy SGA-SS byla poprvé opuštěna klasická medicínská diagnostika a indikace pro léčbu růstovým hormonem byla založena na numerických parametrech – na **porodní hmotnosti a výšce ve vztahu ke gestačnímu věku** a na **tělesné výšce ve věku nejméně 3 roky**. Numerická diagnostická kritéria se navíc poněkud liší mezi Evropou a USA a jsou mírně specifická i v Česku – naše země byla ještě před vstupem do Evropské unie první zemí v Evropě s přijatou indikací SGA-SS a stala se precedentem pro přijetí této indikace Evropskou lékovou agenturou (EMA).

Na počátku bylo třeba v randomizovaných prospektivních studiích testovat a zvolit optimální léčebné algoritmy a dávkování léku a sledovat vliv růstového hormonu na metabolické parametry.^(39,40) Bylo prokázáno, že podávání růstového hormonu je v této indikaci účinné a bezpečné.



Obr. 11: Tři etáže regulace růstu, jak je ukázal výzkum genetické etiologie poruchy růstu u dětí narozených malých na svůj gestační věk s malou výškou v dětství (SGA-SS). Upraveno dle⁽⁴¹⁾. Kurzívou jsou uvedeny příklady kauzálních genů z téhož zdroje. A – vliv genů spojených s osou růstový hormon – IGF-1 a s tyreoidální osou. B – vliv genů spojených se strukturou a funkcí růstové chrupavky. C – 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. Fotografie jsou otištěny se souhlasem rodičů

ACAN – gen kódující agrekan; *COL* – geny kódující jednotlivé typy kolagenu; *FGFR2, FGFR3* – geny kódující receptory pro fibroblastový růstový faktor; *FLNB* – gen kódující filamin B; *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; *KMT2D* – gen kódující metyltransferázu histonů, jehož patogenní varianty narušují expresi DNA. 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); *MATN3* – gen kódující matrilin; *NPR2* – gen kódující receptor pro natriuretický peptid typu C; *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. Vedou k obrazu „floating harbor“ syndromu (foto); *SRS* – syndrom Silvera–Russella (foto). Imprintingová porucha s narušenou metylací genů a abnormální genovou expresí; *STAT3* – gen kódující nitrobuňkovou signální molekulu *STAT3*; *THRA* – gen kódující typ A receptoru pro hormony štítné žlázy; *TRHR* – gen kódující receptor pro tyreotropin-releasing hormon

Je zřejmé, že indikace SGA-SS zahrnuje diagnostický mix, který se postupně stal velmi atraktivní oblastí pro diagnostickou stratifikaci, zejména díky novým možnostem sekvenování nové generace. Právě tyto výsledky přispěly nejen k **objasnění etiologie růstové poruchy** u více než 40 % dětí ze skupiny SGA-SS, ale také k **poznání tří základních etází regulace růstu**: hormonální regulace osou růstový hormon – IGF-1 za přispění hormonů štítné žlázy; struktury a funkce epifyzární růstové ploténky; a konečně fundamentálních dějů uvnitř buňky a zejména uvnitř buněčného jádra s replikací, údržbou a opravami DNA (obr. 11).⁽⁴¹⁾ Tato studie navazovala a do značné míry čerpala inspiraci z předešlých genetických studií našeho týmu, jejichž hlavním autorem byl L. Plachý.

SYNDROM PRADERA–WILLIHO

Paternální mikrolece nebo maternální uniparentální disomie v chromozomální oblasti 15q11-q13, která je podkladem klinického obrazu syndromu Pradera–Williho, vede k hypotalamické dysfunkci. Klíčovými projevy jsou poruchy růstu a puberty s převážně hormonální podstatou a abnormální jídelní chování, ústící v hyperfagii a jídelní obsesi. Život pacientů zkracují především metabolické důsledky závažné obezity.

Léčba růstovým hormonem **obnoví růstovou dynamiku a zlepší tělesné složení; abnormální vzorec pubertálního vývoje** ale zůstává a naděje na zmírnění obezity díky lepší svalové síle a posílení motoriky se naplňují jen zčásti. Důležité je z tohoto hlediska načasování terapie: **časný začátek v prvních dvou letech věku předejde nejtěžším formám obezity**.⁽⁴²⁾

V kritickém chromozomálním úseku je umístěn gen *MKRN3*, regulátor pubertálního vývoje. Studovali jsme jeho úlohu a celý koncept variantního pubertálního vývoje u dětí a adolescentů se syndromem Pradera–Williho.⁽⁴³⁾

NEDOSTATEK SHOX GENU / SHOX PROTEINU

SHOX protein je transkripční faktor důležitý pro růst a vývoj skeletu. I když jeho cílové geny přesně neznáme, je zřejmé, že **haploinsuficience genu SHOX** v pseudoautosomální oblasti X chromozomu (PAR1; úsek Xp22.33) způsobuje malý vzrůst a některé skeletální abnormality u **Turnerova syndromu** v důsledku chybění části nebo celého X chromozomu. V případě **izolované delecce, patogenní varianty** nebo **poruchy exprese** tohoto genu dochází pouze k **deficitu SHOX proteinu**. Tato porucha se dědí pseudodominantně (tito jedinci jsou na rozdíl od žen s Turnerovým syndromem plně fertilní) a je příčinou malého vzrůstu u pacientů obou pohlaví se **syndromem Lériho–Weilla** a u některých jedinců s nesyndromickým malým vzrůstem. *SHOX* gen je tedy lokalizován v PAR1 obou pohlavních chromozomů (úsek Yp22.33 a Yp 11.3).

Růstový hormon účinkuje u osob s deficitem SHOX podobně jako u Turnerova syndromu. Díky studiím O. Součka

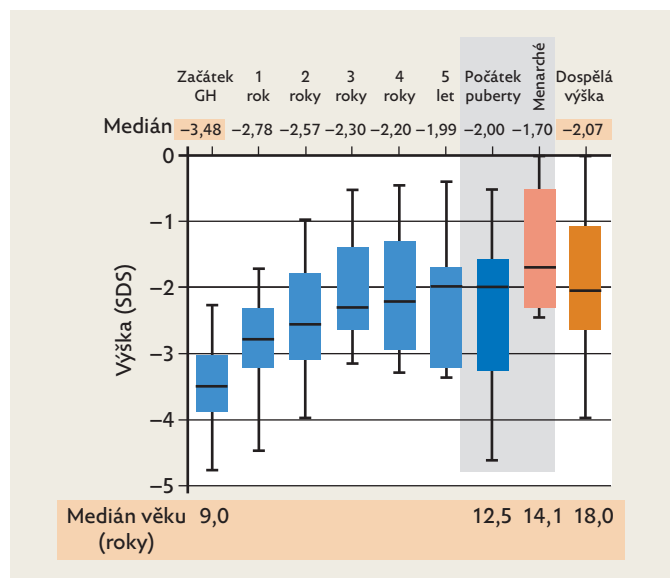
jsme přispěli k poznání kostní struktury a denzity a prokázali jsme, že jsou u obou stavů podobné.^(44,45)

SYNDROM NOONANOVÉ

Syndrom Noonanové a příbuzné stavy („RASopatie“ či Noonan syndrome-spectrum disorders; NSSD) jsou způsobeny monoalelickými (heterozygotními) patogenními variantami některého z genů RAS-MAPK signalizační kaskády, která přenáší informaci mezi receptory na povrchu buňky a buněčným jádrem, kde moduluje transkripci cílových genů. **Nejčastější příčinou jsou varianty genu PTPN11**. Vzhledem k nezbytnosti prvotního klinického rozpoznání a následné genetické verifikace není prevalence přesně známa – podle odhadů může dosahovat až 1 : 1000–2500 živě narozených dětí obou pohlaví, tedy 2–5krát více, než je populační četnost Turnerova syndromu. Syndrom je dědičný autozomálně dominantně, větší část případů ale vzniká *de novo*.

Klíčové pro děti s NSSD je postižení srdce – **stenóza plicnice** nebo **hypertrofická kardiomyopatie**. Zcela výjimečně se vyskytují vady levého srdce či velkých cév – popsali jsme kazuistiku dívky s koarktací aorty.⁽⁴⁶⁾

NSSD je „nejmladší“ indikací pro léčbu růstovým hormonem (v Evropě od roku 2020) a dětští endokrinologové se s těmito dětmi teprve seznamují. Podíleli jsme se na celoevropském dotazníkovém šetření s cílem zjistit, jaké jsou znalosti a postoje lékařů k těmto dětem.^(47–49) V letošním roce se nám podařilo uskutečnit celonárodní studii zaměřenou na perinatální parametry a na **výsledky léčby růstovým hormonem u dětí s geneticky definovanými podtypy NSSD** (obr. 12). Její výsledky jsme prezentovali na výroční



Obr. 12: Průběh léčby u dětí se syndromem Noonanové, které už dosáhly dospělé výšky. Pacienti z celonárodní studie z roku 2025. Převzato z prezentace na ESPE-ESE Conference, květen 2025

GH – růstový hormon

konferenci Evropské společnosti dětské endokrinologie (ESPE)⁽⁵⁰⁾ a budou publikovány v rozšířeném souboru 101 pacientů.

DLOUHODOBĚ PŮSOBÍCÍ RŮSTOVÝ HORMON

Po mnoha letech výzkumu a klinických studií se pro pacienty před třemi lety otevřela nová éra léčby růstovým hormonem. Máme k dispozici **somatrogon** – molekulu dlouhodobě působícího růstového hormonu (**Ngenla**[®]), který se podává jednou týdně s.c. Zatím je jeho užití schváleno výhradně u dětí s deficitem růstového hormonu ve věku 3–18 let. Klinické zkoušení v dalších indikacích se připravuje.

Podíleli jsme se na studii zaměřené na zjišťování, jak děti a jejich rodiče tuto novou možnost terapie přijímají. Ukázalo se, že pro většinu rodin představuje aplikace jednou týdně

významné ulehčení života a zejména pro starší děti a dospívající přináší mnohem větší volnost, zejména o víkendových dnech a o prázdninách. Lze tedy předpokládat, že compliance s touto léčbou bude vyšší než při každodenních injekcích.^(51,52) |

Poděkování: problematika optimalizace léčby růstovým hormonem je řešena s podporou grantu AZV MZ ČR č. NW 2025-07-00164.

Autoři děkují všem spolupracovníkům, kteří je provázeli na 40leté cestě výzkumu a klinického užití růstového hormonu. Mimořádný dík patří Petře Dušátkové za většinu genetických vyšetření a za invenci při jejich koncipování. Mezi nejvýznamnější spolupracovníky a spoluautory patří či patřili, v abecedním pořadí: Shenali Anne Amaratunga, Werner Blum, Eva El-Lababidi, Herwig Frisch, Rasha Tarif Hamza, Barbora Jírová, Jana Kaprová-Pleskačová, Eva Klásková, Aneta Kodytková, Stanislava Koloušková, Klára Maratová, Olga Magnová, Ruta Navardauskaite, Dana Novotná, Barbora Obermannová, John Parks, Jan Pavlíček, Roland Pfäffle, Lukáš Plachý, Renata Pomahačová, Štěpánka Průhová, Stefan Riedl, Ondřej Souček, Judith Stoklasová, Marta Šnajderová, Zdeněk Šumník, Ledjona Toni, Jan Vosáhlo, Dana Zemková, Michaela Žmolíková a také všichni ostatní členové pracovní skupiny pro růstový hormon České endokrinologické společnosti, se kterými jsme společně třbili názory na léčbu a kteří se zúčastnili některých kolaborativních studií.

LITERATURA

- Čížková-Pišarovicová J. Klinická endokrinologie dětského věku. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství 1954.
- Lebl J, Luczay A, Darendeliler F, Verkauskiene R. Paediatric endocrinology subspecialty - the European map, 55 years later. *Horm Res Paediatr* 2018; 89(1): 71–72.
- Cooper T, Ainsberg A. Breakthrough: Elizabeth Hughes, the discovery of insulin, and the making of a medical miracle. New York: St. Martin's Press 2011.
- El-Lababidi E. 40 let novorozeneckého screeningu vrozené hypotyreózy. *Čes-Slov Pediat* 2025; 80(4): 173–176.
- Ranke MB. Clinical experience with authentic recombinant human growth hormone. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1986; 75(s325): 90–92.
- Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18(8): 901–903.
- Reh CS, Geffner ME. Somatotropin in the treatment of growth hormone deficiency and Turner syndrome in pediatric patients: a review. *Clin Pharmacol* 2010; 2: 111–122.
- Ranke MB, Wit JM. Growth hormone – past, present and future. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 285–300.
- Lebl J, Koloušková S, Průhová Š, Zapletalová J. Léčba růstovým hormonem – historie, současnost a budoucnost. *Farmakoter Revue* 2017; 2: 224–230.
- Kodytková A, Zemková D, Koloušková S, et al. Růstové databáze a registry – cesta k poznání fyziologických účinků růstového hormonu. *Čes-Slov Pediat* 2020; 75 (4): 252–257.
- Pfäffle RW, Martinez R, Kim C, et al. GH and TSH deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105 Suppl 4: 1–5.
- Lebl J, Vosáhlo J, Pfäffle RW, et al. Auxological and endocrine phenotype in a population-based cohort of patients with PROP1 gene defects. *Eur J Endocrinol* 2005; 153(3): 389–396.
- Dusatkova P, Pfäffle R, Brown MR, et al. Genesis of two most prevalent PROP1 gene variants causing combined pituitary hormone deficiency in 21 populations. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 415–420.
- Navardauskaite R, Dusatkova P, Obermannova B, et al. High prevalence of PROP1 defects in Lithuania: phenotypic findings in an ethnically homogeneous cohort of patients with multiple pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(1): 299–306.
- Obermannova B, Pfäffle R, Zygmunt-Gorska A, et al. Mutations and pituitary morphology in a series of 82 patients with PROP1 gene defects. *Horm Res Paediatr* 2011; 76(5): 348–354.
- Brisset S, Slamova Z, Dusatkova P, et al. Anophthalmia, hearing loss, abnormal pituitary development and response to growth hormone therapy in three children with microdeletions of 14q22q23. *Molecular Cytogenetics* 2014; 7: 17.
- Kodytková A, Dušátková P, Amaratunga SA, et al. Integrative role of the SALL4 gene: from thalidomide embryopathy to genetic defects of the upper limb, internal organs, cerebral midline, and pituitary. *Horm Res Paediatr* 2024; 97(2): 106–112.
- Kodytková A, Amaratunga SA, Zemková D, et al. SALL4 phenotype in four generations of one family: an interplay of the upper limb, kidneys, and the pituitary. *Horm Res Paediatr* 2024; 97(2): 203–210.
- Toni L, Dušátková P, Novotná D, et al. Short stature in a boy with atypical progeria syndrome due to LMNA c.433G>A [p.(Glu145Lys)]: apparent growth hormone deficiency but poor response to growth hormone therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 32(7): 775–779.
- Plachý L, Dusatkova P, Maratova K, et al. Etiology of combined pituitary hormone deficiency: GNAO1 as a novel candidate gene. *Endocrine Connections* 2024; 13: e240217.
- Riedl S, Vosáhlo J, Battelino T, et al. Refining clinical phenotypes in septo-optic dysplasia based on MRI findings. *Eur J Pediatr* 2008; 167 (11): 1269–1276.
- Sediva H, Dusatkova P, Kanderova V, et al. Short stature in a boy with multiple early-onset autoimmune conditions due to a STAT3 activating mutation: could intracellular growth hormone signalling be compromised? *Horm Res Paediatr* 2017; 88: 160–166.
- Vosáhlo J, Zidek T, Lebl J, et al. Validation of a mathematical model predicting the response to growth hormone treatment in prepubertal children with idiopathic growth hormone deficiency. *Horm Res* 2004; 61: 143–147.
- Attanasio AF, Shavrikova E, Blum WF, et al. Continued growth hormone (GH) treatment after final height is necessary to complete somatic development in childhood-onset GH-deficient patients. *J Clin Endocr Metab* 2004; 89(10): 4857–4862.
- Zapletalová J, Lebl J, Šnajderová M (eds). Turnerův syndrom. Praha: Galén 2003.
- Lebl J, Průhová Š, Zapletalová J, et al. IGF-I resistance and Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(1): 37–41.
- Šnajderova M, Mardesic T, Lebl J, et al. The uterine length in women with Turner syndrome reflects the postmenarcheal daily estrogen dose. *Horm Res* 2003; 60(4): 198–204.
- Pleskacova J, Rucklova K, Popelova J, et al. Aortic dissection and rupture in a 16-year-old girl with Turner syndrome following previous progression of aortic dilation. *Eur J Pediatr* 2010; 169(10): 1283–1286.
- Klásková E, Zapletalová J, Kaprálová S, et al. Increased prevalence of bicuspid aortic valve in Turner syndrome links with karyotype: the crucial importance of detailed cardiovascular screening. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30(3): 319–325.
- Stoklasova J, Zapletalova J, Frysak Z, et al. An isolated Xp deletion is linked to autoimmune diseases in Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 32(5): 479–488.
- Lebl J, Hamza RT, Stoklasova J, et al. Primary school performance of girls with Turner syndrome: a transcultural assessment. *Pediatr Endocrinol Rev* 2019; 17(2): 117–124.

32. **Stoklasova J, Kaprova J, Trkova M, et al.** A rare variant of Turner syndrome in four sequential generations: effect of the interplay of growth hormone treatment and estrogens on body proportion. *Horm Res Paediatr* 2016; 86: 349–356.
33. **Lebl J, Zahradníková M, Vlasak I, et al.** Discordant growth pattern and ovarian function in monozygotic twins with 45,X/46,XX mosaicism. *Horm Res* 2001; 55(2): 102–105.
34. **Cools M, Pleskacova J, Stoop H, et al.** Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): E1171–1180.
35. **Kaprova-Pleskacova J, Snajderova M, Stoop J, et al.** 45,X/46,X,psu dic(Y) gonadal dysgenesis: influence of the two cell lines on the clinical phenotype, including gonadal histology. *Sex Dev* 2013; 7(6): 282–288.
36. **Soucek O, Schönau E, Lebl J, et al.** A 6-year follow-up of fracture incidence and volumetric bone mineral density development in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(3): 1188–1197.
37. **Feber J, Cochat P, Lebl J, et al.** Body composition in children receiving recombinant human growth hormone after renal transplantation. *Kidney Int* 1998; 54: 951–955.
38. **Riedl S, Lebl J, Kluge M, et al.** Treatment of peripubertal children after renal transplantation (RTX) with recombinant human growth hormone: Auxological data and effects on insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) during 24 months. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11(6): 713–718.
39. **Phillip M, Lebenthal Y, Lebl J, et al.** European multicentre study in children born small for gestational age with persistent short stature: comparison of continuous and discontinuous growth hormone treatment regimens. *Horm Res* 2009; 71: 52–59.
40. **Lebl J, Lebenthal Y, Kolouskova S, et al.** Metabolic impact of growth hormone treatment in short children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr* 2011; 76(4): 254–261.
41. **Toni L, Plachy L, Dusatkova P, et al.** The genetic landscape of children born small for gestational age with persistent short stature. *Horm Res Paediatr* 2024; 97(1): 40–52.
42. **Kodytková A, Amaratunga SA, El-Lababidi E, et al.** Early-onset growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome attenuates transition to severe obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2025; 38(5): 525–532.
43. **Kodytková A, Dušátková P, Amaratunga SA, et al.** Variant pubertal development in Prader-Willi syndrome: early and slow progression of pubarche with normal age at gonadarche. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2025; 16: 1527140.
44. **Soucek O, Lebl J, Zapletalova J, et al.** Bone geometry and volumetric bone density at the radius in patients with isolated SHOX deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013; 121(2): 109–114.
45. **Soucek O, Zapletalova J, Zemkova D, et al.** Prepubertal girls with Turner syndrome and children with isolated SHOX deficiency have similar bone geometry at the radius. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(7): E1241–1247.
46. **Zmolikova M, Puchmajerova A, Hecht P, et al.** Coarctation of the aorta in Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Am J Med Genet A* 2014; 164(5): 1218–1221.
47. **García-Minaur S, Emma Burkitt-Wright E, Alain Verloes A, et al.** European Medical Education Initiative on Noonan syndrome: a clinical practice survey assessing the diagnosis and clinical management of individuals with Noonan syndrome across Europe. *Eur J Med Genet* 2022; 65: 104371.
48. **Edouard T, Zenker M, Östman-Smith I, et al.** Management of growth failure and other endocrine aspects in patients with Noonan syndrome across Europe: a sub-analysis of a European clinical practice survey. *Eur J Med Genet* 2022; 65: 104404.
49. **Wolf CM, Zenker M, Burkitt-Wright E, et al.** Management of cardiac aspects in children with Noonan syndrome – results from a European clinical practice survey among paediatric cardiologists. *Eur J Med Genet* 2022; 65: 104372.
50. **Jírová B, Najdekova M, Černá J, et al.** Noonan syndrome in real life: patient characteristics and response to growth hormone therapy in a genetically defined single-country multicentre cohort. Abstract. ESPE-ESE Conference, Copenhagen, May 2025.
51. **Maniatis AK, Carakushansky M, Galcheva S, et al.** Treatment burden of weekly somatrogen vs daily somatropin in children with growth hormone deficiency: a randomized study. *J Endocrinol Soc* 2022; 6(10): bvac117.
52. **Maniatis AK, Carakushansky M, Galcheva S, et al.** Understanding the burden of weekly somatrogen injections compared with daily somatropin injections in children with growth hormone deficiency: a plain language summary of publication. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2024; 15: 20420188241274363.