

KAZUISTIKA

Dvě generace rodiny s variantní molekulou růstového hormonu

Two generations of a family with a variant growth hormone molecule

Barbora Jírová*, Lukáš Kavčiak*, Petra Dušátková, Lukáš Plachý#, Jan Lebl#

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

*oba první autoři přispěli stejným dílem

#oba poslední autoři přispěli stejným dílem

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

SOUHRN

Jírová B, Kavčiak L, Dušátková P, Plachý L, Lebl J. Dvě generace rodiny s variantní molekulou růstového hormonu

Deficit růstového hormonu (GHD) je závažnou příčinou malého vzrůstu. Patogenní genové varianty způsobují v některých rodinách dědičné formy této poruchy. Presentujeme dva nevlastní sourozence se společným otcem, u kterých byl v odstupu více let na základě stimulačních testů potvrzen GHD. Genetické vyšetření prokázalo patogenní missense variantu v genu *GH1* c.626G>A (p.Arg209His), která se dědí autozomálně dominantně. *GH1* gen kóduje molekulu lidského růstového hormonu. Tato varianta nemění bioaktivitu molekuly, ale způsobuje snížené a opožděné uvolňování ze sekrečních granul v buňkách hypofýzy. Stimulační testy mohou ukázat sníženou, hraniční, ale někdy i normální sekreci růstového hormonu. Dívka i chlapec zahájili léčbu růstovým hormonem při výšce –2,71 SD a –3,29 SD. Dívka prošla normální pubertou a ukončila růst s dospělou výškou 161,2 cm (–0,95 SD). Chlapec se v 8 letech stále léčí, jeho výška je –0,73 SD. Variantu nese i otec obou dětí, který měří 165,4 cm (–2,13 SD), nebyl v dětství léčen a nyní získal možnost léčby růstovým hormonem jako dospělý z metabolické indikace. Genetické vyšetření pomáhá v diagnostice GHD zvláště při nejednoznačných výsledcích stimulačních testů.

Klíčová slova: růstový hormon, deficit růstového hormonu, *GH1* gen, stimulační testy

SUMMARY

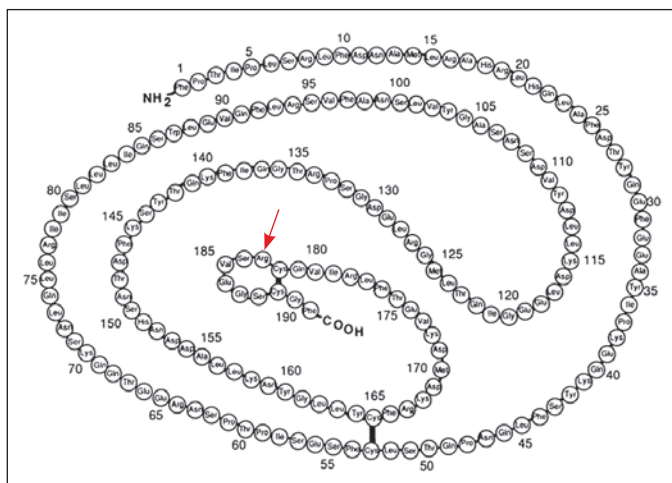
Jírová B, Kavčiak L, Dušátková P, Plachý L, Lebl J. Two generations of a family with a variant growth hormone molecule

Growth hormone deficiency (GHD) results in serious short stature. In individual families, this condition may be caused by pathogenic gene variants. We present two half-siblings sharing the same father who were subsequently, over several years, diagnosed with GHD using stimulation tests. Genetic investigation confirmed a pathogenic missense *GH1* gene variant c.626G>A (p.Arg209His) with autosomal dominant transmission. *GH1* gene encodes the human growth hormone molecule. With this variant, GH bioactivity remains unchanged but growth hormone release from pituitary cell secretory granules is compromised and delayed. Growth hormone stimulation tests may show low, borderline, but even normal results. Both the girl and the boy started GH treatment with heights of –2.71 SD and –3.29 SD. The girl had normal puberty and completed growth with final height 161.2 cm (–0.95 SD). The boy, currently aged 8 years, is still on therapy and has reached height –0.73 SD. The gene variant was confirmed in children's father who has height 165.4 cm (–2.13 SD). He was never treated in childhood and is now a candidate for adult growth hormone replacement for metabolic indication. Genetic testing may be helpful to diagnose GHD, especially when stimulation tests end inconclusive.

Key words: growth hormone, growth hormone deficiency, *GH1* gene, stimulation tests

Korespondující autorka:

MUDr. Barbora Jírová
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
barbora.jirova@fnmotol.cz



Obr. 1: Molekula lidského růstového hormonu. Červená šipka označuje místo záměny aminokyseliny arginin na histidin u missense varianty *GH1* genu c.626G>A, p.Arg209His. Číselné značení aminokyselin vychází z původního pořadí bez zařazení signálního peptidu – dříve se tato varianta označovala p.Arg183His. Záměna aminokyseliny v této pozici nezmění konformaci molekuly a její bioaktivitu, mění ale její fyzikálně-chemické vlastnosti. Mutovaný protein se zabalí do sekrečních granul stejně jako wild-type (nemutovaná) molekula, ale uvolňování do krevního oběhu je obtížné, zpomalené a nedostatečné. To naruší dynamiku diurnální sekrece růstového hormonu a rozvine se variabilní fenotyp deficitu růstového hormonu s těžšími nebo mírnějšími klinickými a laboratorními projevy. Upraveno dle⁽¹²⁾

Růstový hormon (GH) hraje zásadní roli v postnatálním růstu a metabolismu. Je produkován somatotrofními buňkami adenohypofýzy a jeho biologické účinky jsou zprostředkovány přímým působením i prostřednictvím IGF-1. Deficit GH (GHD) se u dětí klinicky projevuje zpomalením růstové rychlosti, proporcionálním malým vzrůstem a sníženými sérovými hladinami IGF-1. Prevalence izolovaného GHD (IGHD) se odhaduje na 1 : 3500 až 1 : 10 000 živě narozených dětí. V 5–30 % případů se vyskytuje rodinná anamnéza malého vzrůstu, což naznačuje genetickou etiologii.⁽¹⁾

Geneticky podmíněný IGHD je heterogenní skupina poruch, klasicky rozdělená na autozomálně recesivní formy (typ IA a IB), autozomálně dominantní formu (typ II) a vzácnou formu vázanou na chromozom X (typ III).⁽²⁾ U IGHD typu II jsou nejčastější příčinou patogenní varianty („mutace“) genu *GH1*, který kóduje molekulu GH. Typicky se jedná o poruchy sestřihu v intronu 3, což vede k přeskočení exonu 3 (delece aminokyselin 32–71). Byly popsány ale také nukleotidové záměny, které se klinicky projevují variabilně od těžké poruchy růstu dítěte až po vcelku nenápadný, téměř normální růst jeho rodiče, který nese stejnou genovou variantu.^(3,4)

Zvláštní pozornost si zaslouží missense varianta c.626G>A (p.Arg209His) v genu *GH1*, která byla ve starší literatuře uváděna jako p.Arg183His (rozdíl vyplývá z odlišného číslování vůči signálnímu peptidu, jde však o totožnou změnu aminokyseliny; obr. 1). Tato varianta byla popsána ve více rodinách s IGHD a prokazatelně se dědí autozomálně dominantně,

tztn. s 50% pravděpodobností přenosu do další generace.^(5,6) Klinický obraz je různorodý – od proporcionálního malého vzrůstu přes normální růstovou rychlost s nízkými hodnotami IGF-1 až po normální finální výšku u některých asymptomatických nositelů varianty.^(4,7)

Funkční studie ukázaly, že GH s variantou p.Arg209His je sice bioaktivní, avšak má porušenou sekreci z buněk hypofýzy. Mutovaný GH se sice správně skládá do terciární struktury a ukládá do sekrečních granul, ale je z nich uvolňován s prodlevou a v menším množství. Při současné expresi s normální alelou navíc dochází k tzv. dominantně negativnímu efektu, kdy mutovaný GH snižuje i sekreci molekul „zdravé“ formy hormonu.^(8,9) Tento mechanismus dobře vysvětluje variabilitu klinického fenotypu u heterozygotních nosičů.

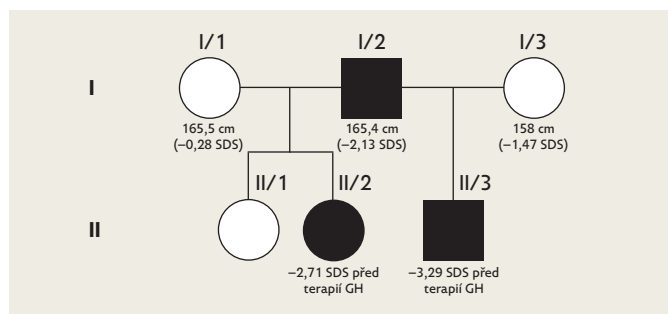
Diagnostiku komplikuje skutečnost, že stimulační testy GH mohou být u části pacientů s touto variantou paradoxně normální, což může vést k poddiagnostikování.^(4,5,7) Obecně je proto nutné interpretovat výsledky GH provokačních testů obezřetně – s vědomím jejich nízké senzitivity, a před diagnostickým závěrem uvážit také hladinu IGF-1, klinický obraz a ostatní nálezy.⁽¹⁰⁾

V následující kazuistice prezentujeme rodinu s heterozygotní variantou *GH1* c.626G>A (p.Arg209His), která ilustruje fenotypovou pestrost IGHD II a podtrhuje význam genetického vyšetření v diferenciální diagnostice malého vzrůstu.

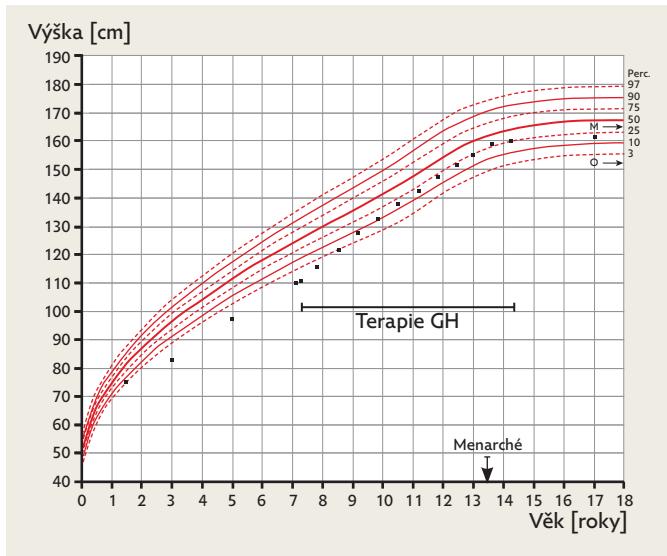
KAZUISTIKA

Dívka (v rodokmenu na obr. 2 označena jako II/2) se narodila ve 40. týdnu těhotenství s porodní délkou 49 cm (–1,23 SD) a hmotností 3330 g (–0,34 SD). Její **matka** (I/1) je běžné výšky (165,5 cm [–0,28 SD]), **otec** (I/2) je malého vzrůstu (165,4 cm [–2,13 SD]).

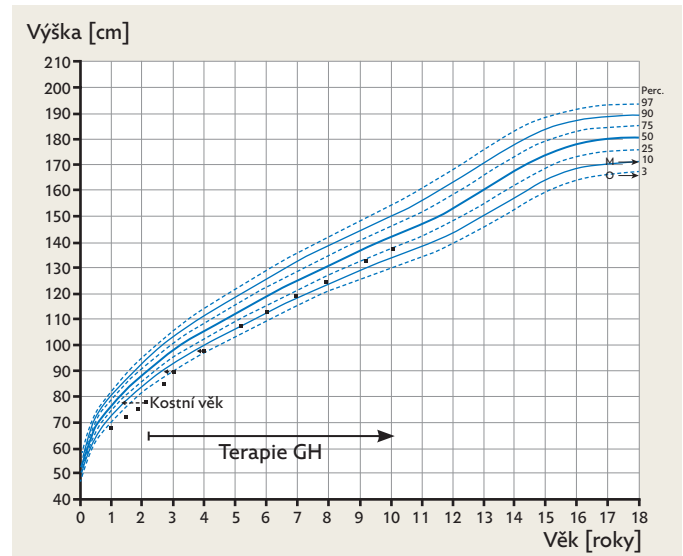
Ve 3 letech měřila dívka 83 cm (–3,45 SD). Pro gastrointestinální příznaky jí byla provedena enterobiopsie, dle které byla diagnostikována celiakie a následně byla zavedena bezlepková dieta. Její malý vzrůst byl připisován celiakii, nicméně i na bezlepkové dietě přetrvávala růstová porucha. V 7 letech s výškou 110 cm (–2,71 SD) byla odeslána do ambulance dětského endokrinologa (obr. 3). Fyzikální vyšetření neodhalilo syndromické známky ani somatické onemocnění, dívka byla prepubertální. Byla vyloučena sekundární příčina



Obr. 2: Rodokmen rodiny s vertikálním přenosem patogenní varianty *GH1* genu



Obr. 3: Růstová křivka dívky (II/2). Během léčby růstovým hormonem (vodorovná úsečka) došlo prakticky k normalizaci tělesné výšky



Obr. 4: Růstová křivka chlapce (II/3). Během léčby růstovým hormonem (vodorovná šipka) došlo prakticky k normalizaci tělesné výšky; léčení pokračuje

poruchy růstu. V laboratorních odběrech byla koncentrace IGF-1 38 $\mu\text{g/l}$ ($-2,38$ SD), hladiny TSH, fT4, FSH, LH, kortizolu i ACTH byly v normě. Pro podezření na GHD byly provedeny postupně dva stimulační testy, během kterých nedošlo k adekvátnímu vyplavení růstového hormonu (tab. 1).

Byl tedy diagnostikován **izolovaný deficit růstového hormonu**. Magnetická rezonance mozku ukázala normální nálezy ve střední čáře CNS. Terapie růstovým hormonem v každodenních podkožních injekcích byla zahájena dávkou 0,025 mg/kg/den, která postupně stoupla na 0,033 mg/kg/den. Dívka zahájila pubertu v 10,5 letech, prepubertálně tedy užívala růstový hormon nejméně 3,5 roku. Menarché nastalo ve 13,5 letech a léčbu růstovým hormonem dívka ukončila ve 14 letech s výškou 159,9 cm ($-0,67$ SD). Hladina IGF-1 při posledním odběru před ukončením léčby byla 409 $\mu\text{g/l}$ ($+2,5$ SD). Při kontrole v 17 letech dosáhla dospělé výšky 161,2 cm ($-0,95$ SD; viz obr. 3), ale hladina IGF-1 poklesla na 94 $\mu\text{g/l}$ ($-2,94$ SD). Dívce jsme proto doporučili pokračovat v terapii GH i během dospělosti.

Dívka má starší sestru (II/1), která spontánně vyrostla do běžné výšky. Dále má **mladšího nevlastního bratra z otcovy strany** (II/3). Ten se narodil ve 36. týdnu těhotenství, porod byl indukován před termínem pro cholestázu matky. Jeho matka (I/3) měří 158 cm ($-1,47$ SD). Porodní hmotnost

měl 2780 g ($-0,19$ SD vzhledem ke gestačnímu věku) a porodní délku 48 cm ($-0,42$ SD). Prodělal novorozenecký ikterus s nutností fototerapie. Pro těžkou růstovou poruchu byl vyšetřen v ambulanci dětského endokrinologa v 1,9 letech věku. Měřil 75,3 cm ($-3,29$ SD), při fyzikálním vyšetření neměl dysmorfické rysy. Byla vyloučena sekundární příčina poruchy růstu. Hladina IGF-1 byla < 15 $\mu\text{g/l}$, hladiny dalších hormonů hypofýzy byly v normě. Ve stimulačním testu s pyridostigminem a klonidinem nedošlo k vyplavení GH (1,41...1,84 $\mu\text{g/l}$). Podstoupil magnetickou rezonanci mozku s fyziologickým nálezem. Pro GHD byla zahájena léčba růstovým hormonem v každodenní večerní s.c. injekci v dávce 0,025 mg/kg/den, postupně navýšené na 0,033 mg/kg/den. Při dosud poslední kontrole byl chlapec ve svých 8 letech prepubertální a měřil 137,2 cm ($-0,73$ SD). Léčení pokračuje (obráz. 4).

Dívka (II/2) i její nevlastní bratr (II/3) byli vyšetřeni pomocí sekvenování nové generace panelu 398 genů asociovaných s poruchou růstu. U obou byla nalezena výše popsaná heterozygotní varianta **genu GH1 c.626G>A (p.Arg209His)**, která je dle standardů ACMG (American College of Medical Genetics) hodnocena jako patogenní. Tato varianta, která byla potvrzena Sangerovým sekvenováním, odpovídá klinické diagnóze GHD. **Následně byla**

Tab. 1: Vyšetření osy GH (růstový hormon) – IGF-1 u obou nevlastních sourozenců před léčbou

	Věk	IGF-1 ($\mu\text{g/l}$)	GH _{max} – pyridostig- min-klonidinový test ($\mu\text{g/l}$)	GH _{max} – inzulinový test ($\mu\text{g/l}$)	Glykemie _{min} – inzulinový test (mmol/l)	Kortizol _{max} – inzulinový test (nmol/l)
Dívka (II/2)	7,3	38 ($-2,38$ SD)	8,1	1,51	1,7	562
Chlapec (nevlastní bratr – II/3)	1,9	< 15	1,84	NA	NA	NA

prokázána i u otce obou dětí (I/2). Otec je sice menšího vzrůstu, ale nebyl v dětství ani v dospělosti endokrinologicky vyšetřen ani léčen. Otci i jeho dospělé dceři, kteří nesou tuto variantu, jsme nabídli **léčbu růstovým hormonem v dospělosti** z metabolické indikace.

DISKUSE

Diagnostika poruch sekrece růstového hormonu naráží na limitace stimulačních testů sekrece růstového hormonu (GHPT). V české praxi za nedostatečnou odpověď považujeme vrchol stimulace GH nižší než 10 µg/l ve dvou různých testech; tento cut-off byl stanoven historicky a vede spíše k falešné pozitivitě (nízké specifitě), nicméně příklad některých rodin s autozomálně dominantním přenosem varianty *GH1* genu naznačuje i možnost opačného problému – nízké senzitivity a s ní spojené falešné negativy GHPT (tj. možnost falešně normální odpovědi navzdory klinickému stavu a nízké hladině IGF-1).⁽¹⁰⁾ Zatímco nízká specifita s sebou přináší riziko nadměrné indikace k léčbě, nízká senzitivita otevírá možná závažnější problém – odepření indikované léčby na základě stimulačních testů.

Právě u varianty *GH1* c.626G>A (p.Arg209His) byla opakovaně popsána normální či „hraničně normální“ stimulovaná sekrece GH. V argentinské rodině měli dva heterozygotní nosiči vrcholy 11,0 a 10,9 µg/l, a to při typickém fenotypu a sníženém IGF-1.⁽⁵⁾ V izraelských rodinách s totožnou variantou byly zdokumentovány vrcholy 12,5 µg/l (později pokles při opakování testu) a 11,4 µg/l.⁽⁴⁾

Již první funkčně-klinická práce k této variantě ukázala u téhož pacienta, že po stejném kombinovaném testu (GHRH + pyridostigmin) provedeném po vysazení léčby GH byl jednou dosažen i vrchol 21,1 µg/l, zatímco při jiném opakování byly hodnoty nízké, což upozorňuje i na výraznou závislost výsledku na načasování vyšetření vůči léčbě.⁽⁹⁾ Dlouhodobé sledování navíc u téhož probanda dokumentovalo pokračující intraindividuální proměnlivost: po dosažení dospělosti měl při re-testování vrchol 31 mIU/l (připomeňme, že český cut-off 10 µg/l odpovídá přibližně 20 mIU/l).^(1,10)

Falešnou negativitu GHPT u c.626G>A (p.Arg209His) dobře vysvětluje patofyziologie. Funkční studie prokázaly, že tato varianta nevede ke ztrátě bioaktivity GH, ale k poruše regulované sekrece: změněný GH se sice správně skládá a cílí do sekrečních granul, avšak uvolňuje se z nich opožděně a v menším množství; při současné expresi s alelou kódující normální GH dochází k dominantně negativnímu účinku se snížením vyplavení i u proteinu z normální alely (defekt tedy postihuje společně zabalený obsah granule).^(8,9)

Z praktického pohledu to znamená, že u heterozygotů pro variantu p.Arg209His může být GHPT i opakovaně normální či hraniční, přestože mají nízký IGF-1 a typický fenotyp IGHD – a že opakované testování v čase může odhalit „vyvíjející se“ nedostatečnou odpověď.⁽⁴⁾ V těchto situacích lze GHPT interpretovat jen v kontextu klinických nálezů a IGF-1; izolovaný výsledek testu nesmí dominovat nad ostatními faktory.⁽¹⁰⁾

U dívky z naší rodiny (II/2) byla nejdříve diagnostikována celiakie. Ta je častou příčinou poruchy růstu a zavedení bezlepkové diety vede obvykle k rychlému růstovému výšvihu („catch-up“ růstu). Pokud však nejpozději do 1 roku od zavedení diety k růstovému výšvihu nedojde, doporučuje se vedle kontroly compliance s dietou také pátrat po jiné příčině – včetně endokrinologického vyšetření osy GH–IGF-1.⁽¹¹⁾ Navíc chronické zánětlivé onemocnění (včetně enteropatií) a nutriční deficity mohou snižovat IGF-1 i při zachované sekreci GH, což interpretaci dále komplikuje a vyžaduje širší diferenciální diagnostiku.⁽¹⁰⁾ Naše kazuistika ilustruje, že přítomnost celiakie nevylučuje souběžnou geneticky podmíněnou poruchu růstu; po nasazení diety je třeba růst pečlivě sledovat a včas rozšířit vyšetřování.⁽¹¹⁾

Kazuistika také dokumentuje roli genetického testování. Při podezření na IGHD – zvláště je-li IGF-1 nízký a GHPT jsou normální či nejednoznačné – nabízí cílené genetické vyšetření (včetně sekvenování *GH1*) diagnostický přínos, zkracuje čas k nasazení adekvátní terapie a pomáhá racionálně interpretovat laboratorní rozpory. Tento postup odpovídá současnému paradigmatu, které řadí genetiku mezi vyšetření zvažovaná u vybraných případech poruch růstu.^(5,10)

LITERATURA

1. De Graaff LC, Argente J, Veenma DCM, et al. Genetic screening of a Dutch population with isolated GH deficiency (IGHD). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 742–750.
2. Miyata I, Cogan JD, Prince MA, et al. Detection of growth hormone gene defects by dideoxy fingerprinting (ddF). *Endocr J* 1997; 44: 149–154.
3. Gertner JM, Wajnrajch MP, Leibel RL. Genetic defects in the control of growth hormone secretion. *Horm Res* 1998; 49 Suppl 1: 9–14.
4. Hess O, Hujeirat Y, Wajnrajch MP, et al. Variable phenotypes in familial isolated growth hormone deficiency caused by a G6664A mutation in the GH-1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4387–4393.
5. Sanguineti N, Braslavsky D, Scaglia PA, et al. p.R209H GH1 variant challenges short stature assessment. *Growth Horm IGF Res* 2020; 50: 23–26.
6. Pérez Millán MI, Vishnopolska SA, Daly AZ, et al. Next generation sequencing panel based on single molecule molecular inversion probes for detecting genetic variants in children with hypopituitarism. *Mol Genet Genomic Med* 2018; 6: 514–525.
7. Cabrera-Salcedo C, Shah AS, Andrew M, et al. Isolated growth hormone deficiency due to the R183H mutation in GH1: Clinical analysis of a four-generation family. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 87: 874–876.
8. Deladoey J, Stocker P, Mullis PE. Autosomal dominant GH deficiency due to an Arg183His GH-1 gene mutation: clinical and molecular evidence of impaired regulated GH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3941–3947.
9. Zhu YL, Conway-Campbell B, Waters MJ, et al. Prolonged retention after aggregation into secretory granules of human R183H-growth hormone (GH), a mutant that causes autosomal dominant GH deficiency type II. *Endocrinology* 2002; 143: 4243–4248.
10. Plachý L, Maratová K, Veselá K, et al. Současný pohled na diagnostiku deficitu růstového hormonu u dětí a dospívajících. *Ces-slov Pediat* 2023; 78(S3): 5–10.
11. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, et al. ESPGHAN position paper on management and follow-up of children and adolescents with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 75: 369–386.
12. Rosenfeld RG, Hwa V. The growth hormone cascade and its role in mammalian growth. *Horm Res* 2009; 71(Suppl 2): 36–40.