

SGA – új indikáció a növekedési hormon kezelésben – prenatalis és perinatalis események hatása a növekedésre

Dr. Gellén Balázs

SZTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi
Központ, Szeged

Predisponáló tényezők, tünetek veleszületett vagy korai GH-hiányban

- családban igen alacsony testmagasság
- IUGR/SGA
- traumás szülés (*elhúzódó vajúdás, vacum extractio, polytraumatisatio*)
- elhúzódó icterus
- hypothyreosis, panhypopituitarismus
- micropenis
- fejlődési rendellenességek (*arc-középvonal defectusa, septo-optico dysplasia*)
- korai növekedés elmaradás

Laboreredmények, auxiológiai adatok veleszületett vagy korai GH-hiányban

- provokációs tesztekben (*DOPA, ITT, clonidin, arginin, glucagon*) növekedési hormon (GH) emelkedés hiánya (*GH-csúcs <21 mIU/l*)
- hypoglycaemiában is alacsony GH-szint
- testhossz 3-as percentil (P3) alatt, növekedési ütem P25 alatt
- retardált csontfejlődés
- féléves, vagy hosszabb utánkövetéssel -2 SD (standard deviatio) alatti testhossz, illetve csontkor

Vizsgálati módszerek – referencia értékek megállapítása

- mérés: (születési) hossz, testsúly
- standard deviatios score: $SDS = (T_m \text{ egyén} - T_m \text{ életkori átlag}) / \text{populációs szórás}$
- kóros: $< -2,0 SD$
- percentilis referenciagörbék (hossz, súly, növekedési ütem)
- csontkor (GREULICH-PYLE, TANNER-WHITEHOUSE)

SGA/IUGR (Small for Gestational Age/Intrauterin Growth Retardation)

Definíció: születési súly és/vagy hossz $< -2SD$

Gyakoribb okai:

- mater nem megfelelő táplálkozása a terhesség alatt
- ikerterhesség
- utero-placentaris elégtelenség
- hypoxia, anaemia
- drog-abusus (alkohol, dohányzás, kábítószer)
- intrauterin infectio
- genetikai okok
- anyagcsere betegségek
- endokrin okok (pajzsmirigy hypofunctio, hypophysis hypofunctio, GH-elválasztás különböző zavarai, inzulin elválasztás/szabályozás zavarai)

„Thrifty phenotype” hipotézis: Az elégtelen *in utero* és/vagy korai postnatalis táplálkozás csökkent β -sejtfunkciót és az izmokban fokozódó inzulinrezisztenciát eredményezhet.

„Thrifty genotype” hipotézis: A genetikailag programozott inefektív inzulin hatás *in utero* a magzat elégtelen növekedését és a későbbi életkorokban csökkent glükóz toleranciát eredményezhet.

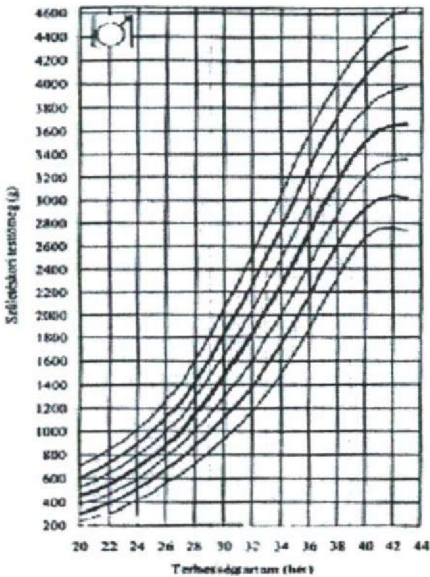
Az SGA gyermekeknek fokozott eséllyel lesznek alacsony felnőttek. Az alacsony születési hossz 7-szeres, az alacsony születési súly 5-szörös kockázati tényező felnőttkori alacsonynövésre ($T_m < -2SD$).

Nőknél ≤ 148 cm, férfiaknál ≤ 162 cm végleges testmagasság!

Az újszülöttek 5,5%-a hosszban és/vagy súlyban retardált. SGA újszülöttek 90%-a utolérő növekedést (un. „catch up growth”) mutat 2 éves korra $-2SD$ fölé kerülve.

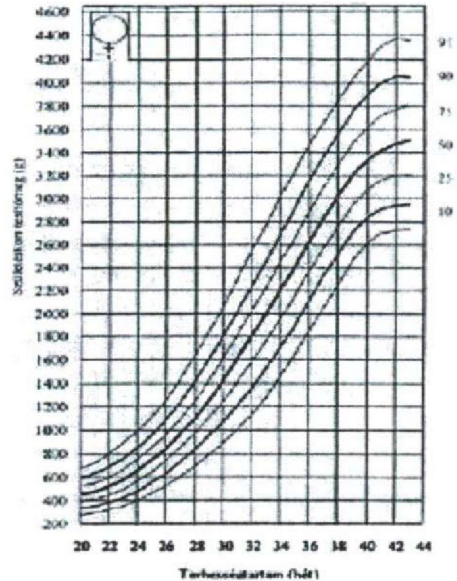
Állandó növekedésbeli elmaradása van (kezelés nélkül) az SGA gyermekek kb. 10%-ának, 18 éves korra $-2SD$ alatti végleges testmagassággal. Ezen gyermekek többségénél igazolható a növekedési

hormon-IGF-1(inzulin like growth factor-1) tengely elégtelen működése és csökkent inzulin érzékenység, illetve felnőtt korban fokozott morbiditás 2-típusú diabetes mellitus és hypertensio kialakulására.



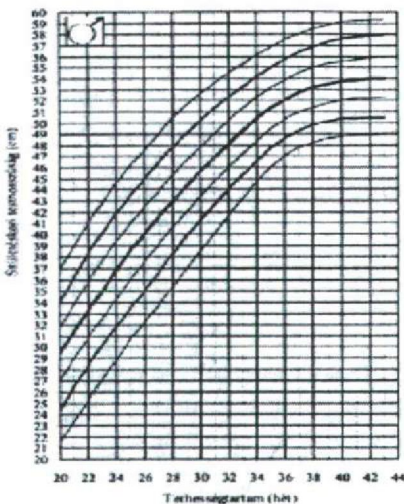
A születéskori testsúly referencia-percentilisei az 1990-95. évi országos születési adatok alapján (fiúk)

© Joubert K.



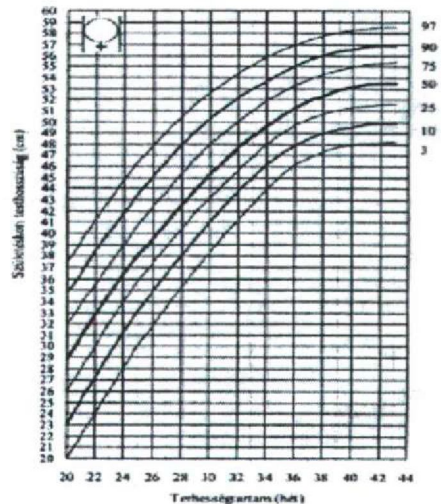
A születéskori testsúly referencia-percentilisei az 1990-95. évi országos születési adatok alapján (leányok)

© Joubert K.



A születéskori testhossz referencia-percentilisei az 1990-96. évi országos születési adatok alapján (fiúk)

© Joubert K.



A születéskori testhossz referencia-percentilisei az 1990-96. évi országos születési adatok alapján (leányok)

© Joubert K.

Születéskori testsúly és testhossz percentilis görbék a két nemben

Protokoll az SGA betegek növekedési hormonnal való kezeléséhez

A kezelésbe bevonandó gyermekek:

Gesztációs korához képest alacsony születési súllyal és/vagy hosszal világra jött, a testhossz lemaradást kisdedkorban behozni nem tudó gyermekek, akiknél az alacsonynövés más betegséggel nem magyarázható.

Kezelés célja: a behozó növekedés elősegítése

Részletes bevonási kritériumok

- A születési súly és/vagy hossz kisebb, mint a gestációs korának megfelelő 3P (szülészeti zárójelentéssel igazolva!)
- Testmagasság 3 éves korban, ill. 3 év 10 éves kor között bármikor *kisebb, mint -2 SD.*
- Az alacsonynövést magyarázó egyéb állapot *nem* igazolható. Lányoknál normál női kariotípus (Turner-syndroma kizárása).

SGA újszülötteknél az utánkövetés során évente történjen pontos testhosszmérés!

Kezelés megkezdése előtt minden betegnél elvégzendő vizsgálatok

- kézrtg: csontkor
- koleszterin, HDL-koleszterin, triglicerid szintek mérése
- OGTT során glukóz és inzulinszintek mérése
- vérnyomásmérés (random mérések, 6 éves kor felett ABPM)
- kardio-echo, EKG

Kizárási kritériumok

- krónikus, sorvasztó szervi betegség
- pszihoszociális depriváció
- alacsonynövéssel járó egyéb állapotok (hypothyreosis, coeliakia)
- növekedést gátló gyógyszeres kezelés

A kezelés során ellenőrizendő paraméterek

- testmagasság, testsúly – 3 havonta
- lipidszintek, OGTT, inzulinszintek évente (ha induláskor inzulin rezisztencia volt kimutatható - félévente)
- IGF-1, (ha van rá lehetőség: IGFBP3) 6 hónappal a kezelés megkezdése után, majd évente (ha a kívánt érték 0 és + 2 SD között van, az adag eszerint módosítható)
- vérnyomás mérés évente
- 6 éves kor fölött évente ABPM, eckocardiographia, EKG

A GH-kezelés indokoltságát betegenként a GH Bizottság ellenőrzi és engedélyezi.

GH-adagolás: induláskor 0,7 E/kg/hét. Szigorú mérlegelés és a növekedési ütem pontos követése alapján az adag maximum 1,4 E/kg/hét dózissra emelhető.

A kezelés leállítása

- egy év után, ha növekedési sebesség nem érte el a csontkorra viszonyított 25P-t
- ha a testmagasság elérte a 10P-t (ha ezután a növekedési ütem lelassul és újra 3P alá kerül a kezelés a GH-stimulációs próbák elvégzése után újraindítható)
- ha a kezeléssel összefüggésbe hozható mellékhatás észlelhető.

SGA indikáció, bevonási kritériumok Nagy-Britanniában

NESGAS – NorthEuropean SGA Study alapján

- SGA – születési súly és/vagy hossz < -2SD
- Gestatios kor \geq 28 hét
- Kóros alacsonynövés (Tm < -2,5 SD)
- Testmagasság az MPH (szülői középmagasság) alatt min. 1SD-val
- 4,00–8,99 éves életkor – lányok
- 4,00–9,99 éves életkor – fiúk
- Prepubertas állapot a GH-kezelés kezdetén
- A bevonás előtt min. fél éves követés – elégtelen növekedési ütem