

Etiologie, patofyziologie a postnatální terapie intrauterinní růstové retardace s postnatálním růstovým selháním

Abstrakt

Přibližně 5 % dětí se rodí s porodní hmotností a/nebo délkou menší než -2 SD ve srovnání s normou pro daný gestační věk a pohlaví. Označují se jako small for gestation age (SGA). Tento stav vzniká jako důsledek intrauterinní růstové restrikce (IUGR). Příčiny SGA/IUGR mohou být exogenní, maternální, placentární nebo endogenní – zpravidla způsobené patogenní genetickou variantou u fétu. U přibližně 90 % SGA/IUGR dětí dojde v prvních dvou letech života k růstovému výšvihu, u zbylých 10 % se růstový výšvih nerozvine. Tyto děti se označují jako SGA-SS (small for gestational age with short stature). Hlavním cílem projektu bylo zkoumání genetické etiologie SGA-SS v unikátní velké kohortě 176 dětí léčených růstovým hormonem na Pediatrické klinice Fakultní nemocnice v Motole. U dětí s nápadným fenotypem bylo provedeno cílené testování (karyotyp/FISH/MLPA/cílené Sangerovo sekvenování). Všichni ostatní podstoupili MS-MLPA k identifikaci Silver-Russellova syndromu a ti, u kterých zatím nebyla zjištěna genetická etiologie, byli následně vyšetřeni pomocí celoexomového sekvenování nebo cíleným panelem 398 genů souvisejících s růstem. Genetické varianty jsme klasifikovali pomocí postupů navržených ACMG. Genetická etiologie byla objasněna u 74/176 (42%) dětí. Prokázali jsme, že v řízení růstu hraje ústřední roli růstová ploténka. Dále mají významný podíl geny osy GH-IGF-1 a osy štítné žlázy a dále geny zodpovědné za intracelulární regulaci a signalizaci. Mezi nimi byl také pacient s velmi vzácným syndromem předčasného stárnutí - Hutchinson-Gilfordovou progerií. V další části projektu jsme se zabývali významem acidolabilní podjednotky (ALS) ternárního komplexu IGF-1/IGFBP3/ALS v diagnostice a léčbě dětí s poruchou růstu. U 511 dětí s deficitem růstového hormonu (GHD) a/nebo SGA-SS jsme analyzovali hladiny a vzájemnou korelaci všech tří složek ternárního komplexu a vliv léčby růstovým hormonem na jednotlivé složky. Sangerova sekvenace u dětí s nízkou hladinou ALS neprokázala patogenní ani jinou variantu genu *IGFALS*. Měření hladin ALS není efektivní pro detekci mutací *IGFALS*. Růstový hormon zvyšuje hladiny ALS, ale biochemické stanovení ALS má jen nevýznamnou přidanou hodnotu pro diagnostiku a sledování dětí s malým vzrůstem. Následující podprojekt se týkal účinku léčby růstovým hormonem u podskupiny dětí SGA-SS s patogenní variantou genu *NPR2*, který kóduje receptor natriuretického peptidu typ 2. Ukázalo se, že varianty genu *NPR2* způsobují malý vzrůst u přibližně 5 % dětí s familiárním malým vzrůstem a jejich odpověď na léčbu

růstovým hormonem je slibná. V dalším dílčím projektu jsme z dat české národní databáze příjemců růstového hormonu REPAR analyzovali efekt léčby růstovým hormonem u 397 dětí SGA-SS s ukončeným růstem. Při ukončení léčby většina pacientů dosáhla výšky nad -2 SDS, v rozmezí hodnot běžné populace. U těchto pacientů jsme vyhodnotili vliv prepubertální a pubertální složky růstu na celkový efekt léčby růstovým hormonem. O efektu léčby rozhoduje především prepubertální složka růstu, proto důsledné sledování růstu dětí narozených SGA a včasné zahájení léčby v časném dětství má pro ně klíčový význam. Součástí studií u dětí s poruchou růstu byla také účast v mezinárodní multicentrické klinické studii k posouzení léčby somatrogenem, což je nový dlouhodobě působící růstový hormon aplikovaný jednou týdně. Pomocí standardizovaných dotazníků byl ve skupině 87 dětí zjištěn při léčbě somatrogenem významný pokles subjektivně vnímané zátěže pro dítě a rodinu na jednu třetinu ve srovnání s každodenní injekcí růstového hormonu. Všechny uvedené studie přinesly původní nové poznatky o etiologii, diagnostice a terapii u dětí s poruchou růstu, zejména u dětí SGA-SS.

Klíčová slova: Růst; genetika růstu; SGA-SS; acidolabilní podjednotka; *NPR2*; somatrogen