

Zastosowanie hormonu wzrostu w leczeniu zaburzeń wzrastania u dzieci chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Growth hormone therapy in growth retardation in juvenile idiopathic arthritis

Ewa Gniadek, Jacek Postępski

Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, kierownik Kliniki prof. dr hab. Andrzej Emeryk

Słowa kluczowe: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, niedobór wzrostu, hormon wzrostu.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, growth hormone, growth retardation.

Streszczenie

Zaburzenia wzrastania stanowią bardzo istotny problem u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS), dotyczą one zwłaszcza pacjentów z postacią o początku uogólnionym i wielostawowym.

W pracy na podstawie piśmiennictwa przedstawiono przegląd wyników badań klinicznych i obserwacyjnych dotyczących oceny zaburzeń wzrastania i leczenia hormonem wzrostu dzieci chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Zahamowanie wzrostu w przebiegu MIZS jest związane głównie z istniejącym procesem zapalnym i nasilone przez niepożądane działanie glikokortykosteroidów. Nowoczesne metody leczenia nie zawsze zapobiegają niedoborowi wzrostu, wskazane jest wówczas zastosowanie hormonu wzrostu. Najlepsze rezultaty przynosi zastosowanie hormonu wzrostu we wczesnej fazie choroby, zanim dojdzie do ciężkich niedoborów wzrostu.

Summary

Growth retardation is a major problem in children suffering from juvenile idiopathic arthritis (JIA), especially those with a systemic and polyarticular course of the disease.

The article reviews the current literature on clinical studies concerned with growth retardation and growth hormone (GH) therapy in children with JIA.

Growth retardation is a result of persistent inflammation in JIA and may be intensified by the adverse effects of glucocorticoid therapy. Current treatment strategies in JIA do not always stop growth retardation, in which case GH therapy is recommended. The best results are achieved when GH is applied before severe growth retardation has appeared.

Wstęp

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) obejmuje kilka zespołów chorobowych o zróżnicowanym obrazie klinicznym i nieznaną etiologią, występujących w wieku rozwojowym, których wspólną cechą stanowi przewlekły proces zapalny obejmujący stawy. Według klasyfikacji ILAR, w modyfikacji z 2001 r., wyróżnia się kilka postaci MIZS:

- o początku uogólnionym,
- o początku nielicznostawowym:

- przetrwała,
- rozszerzająca,
- o początku wielostawowym:
 - seropozytywna,
 - seronegatywna,
- tłuszczycowe zapalenie stawów,
- zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien,
- postaci nieklasyfikowane [1].

Zaburzenia wzrastania stanowią bardzo istotny problem u dzieci z MIZS, dotyczą one zwłaszcza pacjentów

Adres do korespondencji:

dr n. med. Jacek Postępski, Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej UM w Lublinie, Dziecięcy Szpital Kliniczny, ul. Chodźki 2, 20-093 Lublin, tel. +48 81 718 54 50, e-mail: jacek.postepski@dsk.lublin.pl

Praca wpłynęła: 25.02.2010 r.

z postacią o początku uogólnionym i wielostawowym, wymagających niejednokrotnie długotrwałej terapii glikokortykosteroidami.

W przedstawianej pracy na podstawie przeglądu piśmiennictwa przeanalizowano wyniki badań klinicznych i obserwacji dotyczących oceny zaburzeń wzrastania i leczenia hormonem wzrostu (*growth hormon* – GH) dzieci chorych na MIZS. Zahamowanie wzrostu jest związane głównie z trwającym procesem zapalnym i hamującym wzrastanie działaniem glikokortykosteroidów stosowanych w leczeniu. Nawet nowoczesne metody leczenia nie zawsze zapobiegają niedoborowi wzrostu, wskazane jest wówczas zastosowanie hormonu wzrostu, który umożliwia przyspieszenie tempa wzrastania i zahamowanie dalszej utraty wzrostu. Najlepsze rezultaty przynosi zastosowanie go we wczesnej fazie choroby, zanim dojdzie do ciężkich niedoborów wzrostu.

Fizjologia wzrastania

Oceny rozwoju fizycznego dziecka dokonujemy w odniesieniu do wartości przeciętnych dla danej populacji oraz do indywidualnych czynników środowiskowych i genetycznych. Wykorzystuje się w tym celu biologiczne układy odniesienia, takie jak siatki centylowe (C) czy siatki oparte na wyliczonych odchyleniach standardowych (*standard deviation* – SD). Za skrajnie niski wzrost uznaje się wzrost poniżej dwóch SD lub poniżej trzeciego centyla.

Wzrost ostateczny to wzrost osiągnięty po zakończeniu procesu wzrastania. Pojęcie wzrostu oczekiwanego lub docelowego wiąże się ze wzrostowym potencjałem genetycznym i może być wyliczone ze wzrostu obojga rodziców. Od wielu lat obserwuje się trend sekularny, zgodnie z którym kolejne pokolenia osiągają większe wartości wzrostu [2].

Wzrost człowieka zależy zarówno od czynników genetycznych, jak i środowiskowych. Czynniki środowiskowe mogą uniemożliwić osiągnięcie wzrostu docelowego. Przez pierwsze 3 lata życia głównym czynnikiem decydującym o prawidłowym rozwoju jest odżywianie. W kolejnych latach największą rolę odgrywa hormon wzrostu. Istotne znaczenie mają także hormony płciowe, hormony tarczycy i witamina D₃.

Zahamowanie wzrostu jest powszechnym zjawiskiem w przebiegu chorób przewlekłych u dzieci. Po uzyskaniu remisji dochodzi do przyspieszenia tempa wzrastania, co prowadzi do wyrównania zaburzeń, zjawisko to określa się mianem „*catch up*” lub „*nadganiania wzrostu*”. Wyróżnia się 3 typy tego zjawiska:

- po ustąpieniu choroby szybkie tempo wzrastania prowadzi do wyrównania zaburzeń,

- dziecko rośnie powoli, ale proces wzrastania trwa dłużej,
- typ mieszany.

Patomechanizm zjawiska nadganiania wzrostu prawdopodobnie jest związany z nadprodukcją insulinopodobnego czynnika wzrostowego (*insulin-like growth factor* – IGF) w okresie remisji choroby podstawowej [2, 3].

Hormon wzrostu stanowi mieszaninę polipeptydów. Najczęściej występuje w postaci o masie cząsteczkowej 22 kDa, zbudowanej ze 191 reszt aminokwasów, 10% stanowi postać o masie cząsteczkowej 20 kDa – pozbawiona aktywności lipolitycznej, a 30% to postaci oligomeryczne o masie cząsteczkowej 17,5 kDa. Gen hormonu wzrostu *STH 1* znajduje się na chromosomie 17. Hormon jest produkowany przez komórki somatotropowe znajdujące się w gruczołowej części przysadki, w ilości 0,5 mg/dobę. Zarówno produkcja, jak i wydzielanie GH zachodzi epizodycznie, co oznacza, że w okresie wyrzutu stężenie GH we krwi jest duże, w pozostałym czasie utrzymuje się na niskim poziomie, tzw. podstawowym (0,5–2 ng/ml). W nocy jest wydzielane 70% hormonu. Wzrost stężenia obserwuje się co 2–5 h. Okres półtrwania GH wynosi 17–45 min. Wydzielanie jest pobudzane przez somatoliberynę, grelinę, sen (zwłaszcza w III i IV fazie fal wolnych), wysiłek fizyczny, glukagon, dopaminę, klonidynę i agonistów acetylocholinę.

Na wydzielanie GH wpływ hamujący wywierają: somatostatyna, sam hormon – na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, IGF-1, otyłość, hiperinsulinemia, deprivacja psychoemocjonalna, hipo- i hiperkortyzonizm. Na skutek głodu następuje początkowo wzrost ilości GH, a następnie obniżenie IGF-1. Hormon wzrostu może oddziaływać bezpośrednio na komórki poprzez swoisty receptor, ale najistotniejsze znaczenie ma jego działanie pośrednie poprzez IGF-1. W tym mechanizmie IGF-1 pośrednio wpływa na liniowy wzrost szkieletu i rozwój płodu [4].

Insulinopodobny czynnik wzrostu, zwany także somatomedyną C, jest wytwarzany w wątrobie i chrząstce pod wpływem GH za pośrednictwem białek STAT. Istnieją 2 formy IGF – IGF-1 i IGF-2 (druga forma występuje w okresie życia płodowego). Tylko 1% IGF-1 jest wolny i aktywny biologicznie, reszta pozostaje związana z białkiem wiążącym IGF (IGFBP-3 – *IGF binding protein 3*) i kwaśną labilną glikoproteiną (*acid-labile subunit* – ALS). W trakcie rozwoju dziecka stężenie IGF-1 narasta aż do okresu przedpokwitaniowego, kiedy osiąga stężenie identyczne jak u dorosłych. Maksymalny wzrost zachodzi w 14.–15. r.ż. W trakcie dojrzewania płciowego następuje także podwyższenie progu wrażliwości na IGF-1 [5].

Działanie osi GH i IGF-1 wpływa nie tylko na liniowy wzrost szkieletu, ale także nasila procesy anaboliczne,

zwiększa masę mięśniową i kostną, wpływa na zmniejszenie tkanki tłuszczowej. Hormon wzrostu w sposób bezpośredni działa mitogenicznie na tymocyty, komórki ścian tętnic i erytroblasty, a także wpływa na homeostazę glukozy (wykazując początkowo działanie insulinopodobne, a następnie przeciwiwskulinowe).

Hormon wzrostu za pośrednictwem IGF-1 stymuluje klonalny wzrost i proliferację chondrocytów, komórek macierzystych chrząstki w strefie spoczynkowej płytki wzrostowej, powoduje proliferację osteoblastów, syntezę kolagenu 1, wpływa na odkładanie i mobilizację wapnia w kościach oraz wzrost masy i siły mięśniowej [4].

Problem niedoboru wzrostu u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Od pierwszego opisu młodzieńczego zapalenia stawów dokonanego przez Stilla w 1897 r. podkreślany jest problem zaburzeń wzrastania u tych pacjentów. W latach 70. XX w. Bernstein zaobserwował, że wzrost poniżej 3 centyla występuje u 30% pacjentów.

W 1932 roku Kuhns wyróżnił 3 typy zaburzeń, które nadal są aktualne:

- uogólniony niedobór wzrostu,
- dziecięca budowa ciała,
- asymetria rozwoju (asymetria długości kończyn, mikrognacja) [6].

W tabeli I [7–14] przedstawiono wyniki oceny wzrostu u pacjentów z MIZS.

Przedstawione badania wykazują, że od 6% do nawet 50% dzieci chorujących na MIZS wykazuje niedobór wzrostu, który utrzymuje się do zakończenia okresu pokwitania. Skala problemu zależy przede wszystkim od postaci choroby. Najczęściej do niedoborów dochodzi u pacjentów o początku uogólnionym (30–55,6% pacjentów) oraz wielostawowym; zwłaszcza u tych, u których stwierdza się czynnik reumatoidalny (10–30% pacjentów), najrzadziej u pacjentów o początku nielicznostawowym (0–22% pacjentów).

Inne dane wskazują, że pacjenci przewlekłe leczeni glikokortykosteroidami w 87% nie osiągają wzrostu oczekiwanego. Wzrost ostateczny tych chorych jest średnio o 11 cm mniejszy niż oczekiwany, a większość z nich nie

Tabela I. Ocena rozwoju dzieci chorych na MIZS

Table I. Growth development in children with juvenile idiopathic arthritis

Autor, rok publikacji, (nr piśmiennictwa)	Liczba dzieci	Odsetek dzieci z niedoborem wzrostu < 2 SD	Postać MIZS
Bacon, 1990 [7]	34		bez podziału na typy
Gołębiowska, 1993 [8]	62	14,5	bez podziału na typy
Wang, 2002 [9]	24	41	bez podziału na typy
Garcia, 2003 [10]	91	14,3	bez podziału na typy
		55,6	postać o początku uogólnionym
Pawlaczyk, 2004 [5]	26	23	bez podziału na typy
		6	postać o początku nielicznostawowym
		11	postać o początku wielostawowym
		9	systemowa
Bartnicka, 2007 [11]	97	25	bez podziału na typy
		22	postać o początku nielicznostawowym
		30	postać o początku wielostawowym
		30	postać o początku uogólnionym
Umławska, 2008 [12]	82	6,1	bez podziału na typy
Simon, 2001 [13]	24	40	postać o początku uogólnionym
Liem, 2003 [14]	67	3	bez podziału na typy

osiąga wzrostu docelowego [9, 13]. Zaburzenia proporcji w budowie ciała występują u 37–50% dzieci [8].

Niedobór masy ciała u dzieci chorujących na MIZS jest znacznie rzadszy. Niedobór BMI poniżej 1 SD stwierdzano u 16% pacjentów, najczęściej w postaci o początku nieliczno- i wielostawowym [8, 15].

W przebiegu MIZS w pierwszej fazie choroby dochodzi do zahamowania wzrostu u prawie wszystkich leczonych dzieci, natomiast po osiągnięciu remisji u 7–22% chorych występuje zjawisko „*catch-up*”. Jest to dobry wskaźnik skuteczności leczenia [13, 16, 17]. Możliwość nadgonienia wzrostu zależy od genetycznego potencjału wzrostowego, wzrostu przed chorobą, wieku pacjenta, czasu trwania choroby i metod leczenia. Rzadziej występuje u dzieci starszych oraz u pacjentów leczonych długotrwale glikokortykosteroidami [17].

Z uwagi na możliwość wystąpienia zjawiska „*catch-up*” wzrost ostateczny zależy od stopnia zahamowania w początkowej fazie choroby, tempa wzrastania po opłónowaniu procesu zapalnego i odstawieniu glikokortykosteroidów. Główne czynniki ryzyka niedoboru wzrostu w wieku dorosłym to: MIZS o początku uogólnionym i wielostawowym, obecnym RF, długotrwała terapia glikokortykosteroidami oraz brak zjawiska „*catch-up*” w remisji, jak również po odstawieniu glikokortykosteroidów.

Pacjenci chorzy na MIZS wykazują zmianę składu ciała; obniżenie masy kostnej i mięśniowej przy równoczesnym zwiększeniu masy tłuszczowej. Uważa się, że zjawisko utraty masy kostnej w głównej mierze jest wtórne do ubytku masy mięśniowej, który jest spowodowany lokalnym ograniczeniem funkcji stawu/stawów czy kończyny w następstwie stanu zapalnego, jak również zmniejszeniem globalnej aktywności ruchowej dziecka [18].

Patomechanizm zaburzeń wzrostu w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów

Za dominującą rolę procesu zapalnego przemawia zarówno obserwowane zahamowanie wzrostu przed ustaleniem rozpoznania choroby i wdrożeniem leczenia, jak i podczas zaostrzeń [5]. W grupie pacjentów nigdy nieleczonych glikokortykosteroidami stwierdza się niskorosłość u około 11%, a zaburzenia wzrostu u 21%. Istnieje wyraźny związek pomiędzy wielkością niedoboru wzrostu a czasem trwania choroby, liczbą zajętych stawów i wiekiem zachorowania [5, 8].

Kolejnym dowodem ukazującym bezpośredni wpływ procesu zapalnego na wzrost jest zjawisko „*catch-up*” u pacjentów leczonych etanerceptem, przy zachowanej dawce glikokortykosteroidów i korelacją tempa wzrastania z ustępowaniem procesu zapalnego, a nie z redukcją

dawek glikokortykosteroidów [19]. Porównując wzrost pacjentów chorujących na różne schorzenia, otrzymujących równorzędne dawki glikokortykosteroidów, u dzieci chorych na MIZS obserwowano niższy wzrost, w porównaniu z chorymi na toczeń rumieniowaty układowy [5].

Najistotniejszą rolę w zahamowaniu wzrostu w przebiegu procesu zapalnego odgrywają cytokiny prozapalne, zwłaszcza IL-6, TNF- α , IL-1. W modelach zwierzęcych wykazano, że IL-6 powoduje obniżenie IGF-1, IGFBP-3, nasilenie proteolizy IGFBP-3, nie ma jednak wpływu na stężenie hormonu wzrostu [20]. Interleukina 6 hamuje ekspresję genu transkrypcji m-RNA dla IGF-1 w hepatocytach [5], wpływa na ścieżkę sygnałową IGF-1, a także obniża wrażliwość obwodową na GH [5, 11]. Wykazano, że pacjenci z niedoborem wzrostu mają zmniejszone stężenia ALS i IGFBP-3, a podwyższone stężenie IL-5 i IL-6 [5, 15, 20]. Istnieje także korelacja pomiędzy stężeniem CRP i aktywnością choroby a zwiększeniem poziomu IGF-1, stężeniem osteokalcyny i szybkością wzrostu [9, 22, 23].

W modelach zwierzęcych obserwowano, że duże stężenie TNF- α powoduje pogorszenie wzrostu i kacheksję [24]. Zwiększone stężenie IL-1 prowadzi natomiast do obniżenia poziomu IGF-1 i ALS. Analogiczne zaburzenia występują u genetycznie zmodyfikowanych myszy nadmiernie produkujących IL-6. U pacjentów z MIZS wykazano zmniejszenie stężenia IGF-1, IGFBP-3 i osteoklacyjny [5, 16, 19, 20, 24–26].

Zahamowanie wzrostu w MIZS związane z procesem zapalnym zostaje w istotny sposób nasilone poprzez działanie glikokortykosteroidów. Glikokortykosteroidy bezpośrednio wpływają na układ kostny, stymulując procesy osteomalacji i osteolizy, hamując syntezę enzymów produkujących glikozoaminoglikany i prowadząc do zmiany w chondrocytach. Nadmiar glikokortykosteroidów hamuje sekrecję GH i IGF-1 [5]. Długotrwała terapia glikokortykosteroidowa prowadzi do supresji odpowiedzi przysadki na stymulację, obniżenia wrażliwości receptorów GH, obniżenia wrażliwości tkanek na GH i do „*down regulation*” [18]. Pozostałe działania niepożądane glikokortykosteroidów obejmują nasilenie procesów demineralizacji kości, zmniejszenie masy mięśniowej i zespół cushingoidalny [27].

Nie ulega wątpliwości, że niekorzystny wpływ terapii glikokortykosteroidami jest zależny od dawki i czasu jej trwania, jakkolwiek wyniki badań pozostają rozbieżne. W badaniach Gołębiewskiej 55% dzieci leczonych dłużej niż 6 miesięcy wykazuje niski wzrost, z czego 30% poniżej 2 SD [8]. Większość autorów uważa, że szkodliwe są dawki 2–3 razy większe od substytucyjnych, podawane dłużej niż 3 miesiące [6]. Inni jako dawkę powodującą spowolnienie tempa wzrostu przyjmują dawki przekraczające 0,25 mg/kg m.c. na dobę w przeliczeniu na prednizon [15, 28]. Jednak badania Wang'a wykazały, że

wzrost ostateczny zaburza jedynie terapia trwająca ponad 1 rok, natomiast terapia krótsza lub przerywana nie wpływa na wzrost, bez względu na dawkę kumulacyjną [9, 12].

Zaburzenia wzrostu obserwowane u pacjentów z MIZS nie są związane bezpośrednio z niedoborem GH, ale z obniżeniem wrażliwości tkanek, spowodowanym zmniejszeniem się stężenia IGF-1. Badania stężenia GH u pacjentów z MIZS wykazują najczęściej prawidłowe stężenie w teście stymulacji także u pacjentów z niedoborem wzrostu [5, 22, 26, 29, 30]. Niedobór GH był stwierdzany jedynie sporadycznie [25, 29, 31].

Pomimo prawidłowych wyników testów stymulacyjnych, u pacjentów z MIZS stwierdza się zwiększenie maksymalnego stężenia w poszczególnych pikach w stosunku do aktywnego procesu podstawowego, nieprawidłowy nocny profil wydzielania, przejawiający się większą liczbą pików o obniżonej amplitudzie, co w konsekwencji prowadzi do mniejszego stężenia GH [4, 5]. Po uzyskaniu remisji klinicznej powraca prawidłowy rytm wydzielania [26].

W patogenezie zaburzeń rozwoju u dzieci z MIZS bierze się pod uwagę także inne przyczyny związane zarówno z procesem chorobowym, jak i stosowanym leczeniem.

Zapalenie stawów skroniowo-żuchwowych może powodować utrudnienia aktu żucia oraz zaburzenia połykania. Pacjenci chorzy na MIZS narażeni są na częste hospitalizacje, prowadzą spoczynkowy tryb życia, ze znacznie ograniczoną możliwością aktywności fizycznej. Najczęstszym działaniem niepożądanym stosowanego metotreksatu są nudności i bóle brzucha. Wszystkie te elementy mogą prowadzić do obniżenia łaknienia. U dzieci z MIZS często stwierdza się niedobór witamin D₃, A, C, białka, cynku, miedzi, peroksydazy glutationowej. Wydaje się jednak, że są to czynniki dodatkowe [7, 15, 23].

Możliwości leczenia i zapobiegania niedoborom wzrostu u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Z uwagi na patomechanizm zaburzeń najskuteczniejszą metodą zapobiegania niedoborowi wzrostu jest jak najszybsze zahamowanie procesu zapalnego przy zastosowaniu jak najkrótszej terapii glikokortykosteroidami. Wprowadzenie do leczenia terapii biologicznej w wielu przypadkach prowadzi nie tylko do braku zahamowania wzrastania, ale także do nasilenia zjawiska „catch-up” i wyrównania powstałych wcześniej niedoborów wzrostu [19, 32]. Niestety, nie u wszystkich pacjentów udaje się osiągnąć pełną remisję. Zaburzenie wzrostu jest najczęstsze u pacjentów z MIZS o początku

uogólnionym, u których terapia anty-TNF- α jest najmniej skuteczna. Spowodowało to, że od wielu lat podejmowane są próby leczenia hormonem wzrostu.

Wprawdzie niedobór wzrostu nie generuje bezpośrednich powikłań medycznych, wywiera jednak ogromny wpływ na psychospołeczny status pacjenta, ocenę jakości życia i samoocenę. Pomimo iż większość dzieci niskorosłych nie odbiega od normy w rozwoju intelektualnym i zachowaniu, część z nich wykazuje słabsze kompetencje społeczne, zwiększoną lękowość, depresyjność, zachowania „eksternalizujące”, brak asertywności, czasem zachowania agresywne. Dzieci te są częściej społecznie izolowane, narażone na ryzyko wiktymizacji, traktowanie przez rodziców i nauczycieli jak młodsze, co prowadzi do zaniżania oczekiwań. Problemy psychospołeczne związane z niskorosłością są bardziej nasilone u chłopców i narastają z wiekiem. Wzrost od dawna pozostaje najistotniejszym wyznacznikiem atrakcyjności fizycznej, powszechny jest stereotyp wiążący wysoki wzrost z prestiżem, władzą i sukcesem. Badania wykazują, że u niskich dorosłych istnieje większe prawdopodobieństwo bezrobocia, samotności, niższych zarobków, gorszej pracy, wykazują oni wyższy poziom stresu społecznego i obniżoną jakość życia [33].

Po raz pierwszy hormon wzrostu zastosowano w medycynie w 1958 r. u dzieci z niedoborem hormonu wzrostu. Od lat 90. XX wieku coraz częściej jest on także stosowany w różnych chorobach przewlekłych, w których występuje zaburzenie wzrastania.

W Polsce Narodowy Fundusz Zdrowia finansuje leczenie hormonem wzrostu w następujących wskazaniach:

- 1) somatotropinowa niedoczynność przysadki,
- 2) zespół Turnera,
- 3) przewlekła niewydolność nerek,
- 4) zespół Pradera-Willego.

W przypadku kartowatości spowodowanej ciężkim pierwotnym niedoborem insulinopodobnego czynnika wzrostu stosuje się syntetyczny IGF-1 [34].

W wielu krajach wskazania do stosowania hormonu wzrostu obejmują nie tylko niedobór wzrostu, ale także stany wzmożonego katabolizmu. Jest on stosowany w wewnątrzmacicznym opóźnieniu wzrostu, idiopatycznym niedoborze wzrostu, zespołach krótkiego jelita, zespołach: Noonana, Leri-Weila, Downa, achondroplazji, hipochondroplazji, krzywicy hipofosfatemicznej, chorobie Crohna, w defektach rdzenia kręgowego, geriatryi, fibromialgii, osteoporozie, wyniszczeniu w przebiegu AIDS, mukowiscydozie, stanach ostrego katabolizmu (ciężkie oparzenia, złamania, operacje, niedożywienie), w celu regeneracji wątroby po zatruciu grzybami, a także ze wskazań pozamedycznych w kulturystyce i sporcie. Anaboliczne działanie GH może niwelować kataboliczny efekt glikokortykosteroidów [27].

Działania niepożądane w trakcie leczenia GH występują stosunkowo rzadko, są to przejściowe obrzęki, zespół cieśni nadgarstka, bóle stawów, parestezje, wzrost pigmentacji znamion barwnikowych, miejscowe zaniki tkanki podskórnej w miejscu wstrzyknięć. Bardzo rzadko obserwowano wzrost ciśnienia śródczaszkowego, ginekomastię, wzrost insulinooporności. Należy brać pod uwagę zwiększone ryzyko rozwoju upośledzonej tolerancji węglowodanów lub rozwinięcie cukrzycy, zwłaszcza u tych pacjentów, u których jednocześnie stosuje się steroidoterapię. Brak dowodów na częstsze występowanie nowotworów czy złuszczenia głowy kości udowej [4, 27, 35].

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania GH u dzieci chorujących na MIZS, u których stosowano glikokortykosteroidy, są zachęcające. Terapia GH wykazuje dobry profil bezpieczeństwa przy zastrzeżeniu, że liczebność dotychczas obserwowanych grup pacjentów nie jest wysoka, jak również czas obserwacji nie jest zadowalająco długi. Mimo że GH może oddziaływać na układ immunologiczny, to nie obserwowano wpływu terapii na częstość zaostrzeń i postęp choroby. Simon [36] – powołując się na wyniki badań własnej grupy badanych dzieci oraz przegląd piśmiennictwa – podkreśla, że w czasie terapii GH nie obserwuje się występowania czy pogłębienia istniejących nieprawidłowości i zaburzeń rozwojowych. Uwzględniając fakt, że dzieci leczone GH i GKS stanowią grupę ryzyka wystąpienia zaburzeń tolerancji węglowodanów, autorka zaleca rutynową ocenę stężenia glukozy, stężenia hemoglobiny glikozylowanej co 6–12 miesięcy, wykonywanie testu obciążenia glukozą przed rozpoczęciem terapii GH oraz powtarzanie go co 12 miesięcy. Obserwowane przypadki zaburzeń tolerancji węglowodanów najczęściej ustępują po zaprzestaniu terapii GH. W przypadku wystąpienia cukrzycy można podjąć próbę zmniejszenia dawki GH lub konieczne może być przerwanie terapii hormonem wzrostu.

Hormon wzrostu w leczeniu niedoboru wzrostu u pacjentów z MIZS po raz pierwszy zastosowali Ward i wsp. w 1966 roku [37], a szerzej jest stosowany od lat 90. ubiegłego wieku. Hormon wzrostu stosowano u dzieci chorujących na MIZS o początku uogólnionym i wielostawowym, chorujących od wielu lat, leczonych glikokortykosteroidami. Wykazano, że efekt kliniczny jest uzależniony od wieku pacjentów, stosowanej dawki glikokortykosteroidów i nasilenia procesu zapalnego [22]. Stosowane dawki wahały się od 0,025 do 0,065 mg/kg m.c. na dobę. Najlepsze efekty obserwowano w pierwszym roku leczenia. Po zaprzestaniu terapii tempo wzrostu obniżało się do poziomu przed terapią [26]. We wszystkich badaniach wykazano znamienne przyrost tempa wzrostu, od 4,8 do 10 cm/rok, średnio około 6 cm/rok, rzadko jednak udawało się osiągnąć efekt

„catch-up” i wzrost oczekiwany [16]. U dzieci ze znacznym niedoborem wzrostu terapia GH powodowała zmniejszenie stopnia niedoboru wzrostu, jednak tylko sporadycznie udawało się osiągnąć wzrost w granicach normy wiekowej. U większości pacjentów zahamowywała dalszy ubytek wzrostu. Nie obserwowano obniżenia średniego wzrostu w SD stwierdzanego w grupach kontrolnych wśród pacjentów nieleczonych GH. Najlepsze rezultaty przyniosło wczesne rozpoczęcie terapii hormonalnej u tych dzieci, u których zaobserwowano zahamowanie tempa wzrastania, ale przed wystąpieniem niedoborów wzrostu. U tych pacjentów zastosowanie GH spowodowało utrzymanie prawidłowych przyrostów w stosunku do wieku i zapobiegło wystąpieniu niskorośności [38]. Przegląd skuteczności terapii GH u dzieci chorujących na MIZS przedstawiono w tabeli II. W czasie terapii GH obserwowano również u dzieci przyrost masy mięśniowej i beztłuszczowej masy ciała [26, 28, 35, 39–46]. Wpływ GH na metabolizm kostny i BMD pozostaje kontrowersyjny. Wykazano, że dzieci leczone GH mają znamienne większe stężenia IGF-1, IGFBP-3 korelujące z obserwowaną poprawą kliniczną [12, 15, 17, 35, 39].

Biorąc pod uwagę przytoczone dane z piśmiennictwa, terapię hormonem wzrostu należy uznać za bezpieczną i dobrze tolerowaną. Dzieciom chorym na MIZS, u których wystąpił niedobór wzrostu, umożliwiała osiągnięcie należnego wzrostu ostatecznego. Zastosowanie hormonu wzrostu w wybranych przypadkach może stać się cennym uzupełniającym narzędziem terapeutycznym, zmniejszającym niekorzystne skutki choroby, zarówno somatyczne, jak i psychospołeczne.

Podsumowanie

1. Niedobór wzrostu jest bardzo istotnym problemem u dzieci chorujących na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.
2. Terapia hormonem wzrostu u dzieci chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest skuteczna w zwalczaniu niedoboru wzrostu.
3. Najlepsze rezultaty przynosi zastosowanie hormonu wzrostu w pierwszej fazie zahamowania wzrastania, zanim dojdzie do istotnych niedoborów.
4. Obserwacje wzrastania dzieci chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, u których zastosowano terapię anty-TNF- α , przemawiają za korzystnym wpływem terapii biologicznych na osiągnięcie zadowalającego wzrostu ostatecznego pacjentów.
5. Zaburzenie wzrostu jest najczęstsze i najbardziej nasilone u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym. Ograniczona skuteczność terapii anty-TNF- α u tych pacjentów znajduje swoje odbicie w mniejszej korekcji zaburzeń wzrastania.

Tabela II. Wyniki leczenia GH pacjentów chorych na MIZS – przegląd piśmiennictwa
Table II. Effects of growth hormone therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis – review

Autor, rok publikacji (nr piśmiennictwa)	Rodzaj badania	Czas obserwacji (lata)	Liczba dzieci leczonych GH/ liczba dzieci w grupie kontrolnej	Średni wzrost początkowy w SDHS (SD)	Średni wzrost końcowy w grupie leczonej SDHS (SD)	Średni wzrost końcowy w grupie kontrolnej w SDHS (SD)	Przyrost wzrostu w SDHS (SD)	Tempo wzrostu przed terapią GH (cm/rok)	Tempo wzrostu (cm/rok)	Dawki GH (mg/kg m.c. tygodniowo)
Butenandt i wsp., 1979 [41]	obserwacyjne	1–2	20	brak danych	brak danych	(-)	brak danych	2,7	6,2	0,1–0,2
Svantesson i wsp., 1991 [42]	obserwacyjne	0,5–3	6	-3,4	brak danych	(-)	brak danych	2,8	6,7	0,16–0,46
Davies i wsp., 1994 [43]	obserwacyjne	1	10, I grupa	3,0	brak danych	(-)	brak danych	2,4	4,5	0,15
		1	10, II grupa	3,4				2,0	6,1	0,30
Touati i wsp., 1998 [26]	obserwacyjne	1	14	-4,3	-4,3	(-)	0	1,9	5,4	0,46
Simon i wsp., 2002 [17]	obserwacyjne	3	13	-4,6	-4,5	(-)	-0,1	2,1	6,0	0,46
Bechtold i wsp., 2003 [44]	z randomizacją	4	18/20	-3,3	-2,3	-3	+1	2,4 3,0	7,2	0,2–0,33
Bechtold i wsp., 2005 [39]	z randomizacją	3,8	17/17	-2,8	brak danych	brak danych	+0,84	brak danych	brak danych	0,25–0,33
Grote i wsp., 2006 [45]	z randomizacją	2	10/7	-1,4	-1,0	-1,9	+0,42	brak danych	brak danych	0,32
Simon i wsp., 2007 [46]	z randomizacją	3	15/15	-1,1	-0,4	-1,8	+0,3	2,7	6,5	0,46
				(po 3 latach)	(po 3 latach)	(po 3 latach)				
Bechtold i wsp., 2007 [16]	z randomizacją	8,4	13/18	-3,21	-1,69	-3,37	+1,57	-2,15 SD	brak danych	0,33

(-) Badanie obserwacyjne – brak grupy kontrolnej

Piśmiennictwo

- Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-392.
- Szilágyi-Pągowska I. Auksologia – postępy w pediatrii w roku 2001. *Medycyna Praktyczna, Pediatria* 2002; 2: 127-139.
- Saxena A, Phadke SR, Agarwal SS. Linear catch-up growth. *Indian J Pediatr* 2000; 67: 225-230.
- Romer T. Hormon wzrostu. W: Leczenie hormonami i pochodnymi hormonów, Pawlikowski M. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1996; 45-55.
- Pawlaczyk-Wróblewska E, Mrowiska B, Korman E. Ocena zaburzeń wzrastania u dzieci z młodzieńczym przewlekłym zapaleniem stawów. *Enokryn Ped* 2004; 3: 29-38.
- De Benedetti F, Maghnie M, Martini A. Growth and skeletal maturation. In: Oxford Textbook of Rheumatology, Isenberg DA (ed.). Oxford University Press 2004; 56-60.
- Bacon MC, White PH, Raiten DJ, et al. Nutritional status and growth in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 20: 97-106.
- Gołębiowska M, Brózik H, Chlebna-Sokół D i wsp. Rozwój somatyczny i skład ciała dzieci z młodzieńczym przewlekłym zapaleniem stawów. *Reumatologia* 1993; 31: 406-420.
- Wang SJ, Yang YH, Lin YT, et al. Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 363-368.
- Garcia-Consuegra MJ, Merino MR, Lama MR, et al. Growth in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Pediatr* 2003; 58: 529-37.
- Bartnicka M, Górska A, Urban M. i wsp. Zaburzenia wzrastania w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. *Endokr Diabetol Chor Przem Mat W Rozw* 2007; 13: 116-119.
- Umlawska W, Michałowska J, Podwysocka-Harasimowicz M. Ocena poziomu rozwoju fizycznego dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. *Endokr Diabetol Chor Przem Mat W Rozw* 2008; 14: 161-164.
- Simon D, Fernando C, Czernichow P, et al. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol* 2002; 29: 1296-1300.
- Saha MT, Haapasaari J, Hannula S, et al. Growth hormone is effective in the treatment of severe growth retardation in children with juvenile chronic arthritis. Double blind placebo-controlled followup study. *J Rheumatol* 2004; 31: 1413-1417.
- Cleary AG, Lancaster GA, Annan F, et al. Nutritional impairment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2004; 42: 1569-1573.
- Bechtold S, Ripperger P, Dalla PR, et al. Growth hormone increases final height in patients with juvenile idiopathic arthritis: Data from a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3013-3018.
- Simon D, Lucidarme N, Prieur AM, et al. Treatment of growth failure in juvenile chronic arthritis. *Horm Res* 2002; 58 (suppl 1): 28-32.
- Bechtold S, Roth J. Natural history of growth and body composition in juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res* 2009; 72 (suppl 1): 13-19.
- Shmeling H, Selinger E, Horneff G. Growth reconstitution in juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *Clin Experiment Rheumatol* 2003; 21: 779-784.
- MacRae VE, Farquharson C, Ahmed SF. The pathophysiology of the growth plate in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2006; 45: 11-19.
- Wong SC, MacRae VE, Gracie JA, et al. Inflammatory cytokines in juvenile idiopathic arthritis: effects on physical growth and the insulin-like-growth factor axis. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18: 369-378.
- Davies O, Jones J, Reeve J, et al. Juvenile rheumatoid arthritis. Effects of disease activity and recombinant human growth hormone on insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding proteins 1 and 3, and osteocalcin. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 332-340.
- Rooney M, Davies UM, Reeve J, et al. Bone mineral content and bone mineral metabolism: changes after growth hormone treatment in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 1073-1081.
- Liem JJ, Rosenberg AM. Growth patterns in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol* 2003; 21: 663-668.
- Al-Mutairi A, Bahabri S, Al-Mayouf S, et al. Efficacy of recombinant human growth hormone in children with juvenile rheumatoid arthritis and growth failure. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 899-905.
- Touati G, Prieur AM, Ruiz JC, et al. Beneficial effects of one-year growth hormone administration to children with juvenile chronic arthritis on chronic steroid therapy. I. Effects on growth velocity and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 403-409.
- Simon D. rhGH treatment in corticosteroid-treated patients. *Horm Res* 2007 68: 38-45.
- Bechtold S, Ripperger P, Bonfig W, et al. Bone mass development and bone metabolism in juvenile idiopathic arthritis: treatment with growth hormone for 4 years. *J Rheumatol* 2004; 31: 1407-1412.
- Butenandt O, Kelch A, Rajmann E. Growth hormone studies in patients with rheumatoid arthritis with or without glucocorticoid therapy. *Z Kinderheilkd* 1974; 118: 53-62.
- Davies UM, Rooney M, Preece MA, et al. Treatment of growth retardation in juvenile chronic arthritis with recombinant human growth hormone. *J Rheumatol* 1994; 21: 153-158.
- Petriczko E, Remigolska M, Stępień K, i wsp. Leczenie hormonem wzrostu u czterech pacjentów z ciężkim niedoborem wzrostu w przebiegu przewlekłego zapalenia stawów. *Endokrynol Ped* 2003; 2 (supl 1): 71.
- Tynjälä P, Lahdenne P, Vähäsalo P. Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1044-1049.
- Bielecka-Jasiocha J, Rymkiewicz-Kluczyńska B. Psychospołeczne funkcjonowanie dzieci niskorosłych. *Endokrynol Ped* 2008; 22: 28-33.
- Kwalifikacja do programów leczenia hormonem wzrostu. Załącznik nr 31, Zarządzenie nr 8/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 20.01.2010.
- Krysiak R, Okopie B, Gdula-Dyzo A. Terapia hormonem wzrostu. 2007; 22: 305-321.

36. Simon D. Safety of growth hormone treatment in children with juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res* 2009; 72 (suppl 1): 65-68.
37. Ward DJ, Hartog M, Ansell BM. Corticosteroid-induced dwarfism in Still's disease treated with human growth hormone. Clinical and metabolic effects including hydroxyproline excretion in two cases. *Ann Rheum Dis* 1966; 25: 416-421.
38. Simon D, Bechtold S. Effects of growth hormone treatment on growth in children with juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res* 2009; 72 (suppl 1): 55-59.
39. Bechtold S, Ripperger P, Bonfig W, et al. Growth hormone changes bone geometry and body composition in patients with juvenile idiopathic arthritis requiring glucocorticoid quantitative computed study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3168-3173.
40. Bechtold S, Pozza DR, Schwarz HP, et al. Effects of growth hormone treatment in juvenile idiopathic arthritis: bone and body composition. *Horm Res* 2009; 72 (suppl 1): 60-64.
41. Butenandt O. Rheumatoid arthritis and growth retardation in children: treatment with human growth hormone. *Eur J Pediatr* 1979; 18: 15-28.
42. Svantesson H. Treatment of growth failure with human growth hormone in patients with juvenile chronic arthritis. A pilot study. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9 (suppl 6): 47-50.
43. Davies UM, Rooney M, Preece MA, et al. Treatment of growth retardation in juvenile chronic arthritis with recombinant Human growth hormone. *J Rheumatol* 1994; 21: 153-158
44. Bechtold S, Ripperger P, Häfner R, et al. Growth hormone improves height in patients with juvenile idiopathic arthritis: 4-year data of a controlled study. *J Pediatr* 2003; 143: 512-519.
45. Grote FK, Van Suijlekom-Smit LW, Mul D, et al. Growth hormone treatment in children with rheumatic disease, corticosteroid induced growth retardation and osteopenia. *Arch Dis Child* 2006; 91: 56-60.
46. Simon D, Prieur AM, Quartier P, et al. Early recombinant human growth hormone treatment in glucocorticoid-treated children with Juvenile idiopathic arthritis: a 3- year randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2567-2573.