

Kasvuhormoonravi saanud laste kliiniline kirjeldus ja ravi efektiivsus – Tartu Ülikooli Kliinikumi lastekliiniku viimase 12 aasta kogemus

Maarja Soomann¹, Aleksandr Peet^{2,3}, Vallo Tillmann^{2,3}

Eesti Arst 2015;
94(1):12–17

Saabunud toimetusse:
09.05.2014.
Avaldamiseks vastu võetud:
11.08.2014
Avaldatud internetis:
30.01.2015

¹ Tü arstiteaduskond,
² Tü lastekliinik,
³ Tü Kliinikumi lastekliinik

Kirjavahetajaautor:
Maarja Soomann
maarjasoomann@gmail.com

Võtmesõnad:
kasvuhormoonravi,
kasvuhormooni puudulikkus
(KHP), Turneri sündroom
(TS), Praderi-Willi sündroom
(PWS)

Taust. Kasvuhormoonravi sagedaimad näidustused lastel on kasvuhormooni puudulikkus (KHP), Turneri sündroom (TS) ja Praderi-Willi sündroom (PWS). Ravi põhieesmärk on suurendada lõplikku kehapikkust.

Eesmärk. Töö sihiks oli kirjeldada 2002.–2013. aasta Tü Kliinikumi lastekliinikus kasvuhormoonravi saanud patsiente ning uurida ravi efektiivsust.

Metoodika. Analüüsi nimetatud ajaperioodil ravi saanud laste haiguslugusid. Kehapikkuste võrdlemiseks teisendati need standarditud skoorideks (SDS). Ravi efektiivsust hinnati kui kehapikkuse SDSi juurdekasvu ravi jooksul.

Tulemused. Ravi sai 65 patsienti. Näidustuseks olid KHP (n = 37, neist 27 poissi), TS (n = 18), PWS (n = 7, kõik tüdrukud), üsasisene kasvupeetus (1 tüdruk), krooniline neerupuudulikkus (1 poiss) ja idiopaatiline lühike kasv (1 tüdruk). Mediaanvanus ravi alustamisel oli KHP-rühmas 9,3 (2,4–15,3) a, TSi-rühmas 10,5 (7,0–14,7) a ja PWSi-rühmas 8,1 (1,5–11,2). Ravi lõpetanud laste (n = 32) kehapikkuse SDSi mediaanjuurdekasvu oli KHP-rühmas +2,1 (1,0–3,5), TSi-rühmas +1,6 (0,4–2,0) ning PWSi-rühmas +1,3 (0,2–2,1).

Järeldused. Poisse oli KHP-rühmas ligi kolm korda rohkem ning see viitab KHP aladiagnoosimisele tüdrukutel, poiste puudumine PWSi-rühmas aga selle aladiagnoosimisele poistel. Nii KHP, TSi kui ka PWSi puhul oli vanus ravi alustamisel ja ravi efektiivsus sarnane kirjanduses tooduga. Õigeaegse diagnoosi ja ravi alustamise eelduseks on, et laste kasvu jälgitakse kasvugraafiku alusel regulaarselt ning veelgi järjekindlamalt.

Laste kasvuhormoonravi näidustused, mis Euroopa Ravimiamet on heaks kiitnud, on 1) kasvuhormooni puudulikkus; 2) Turneri sündroom; 3) Praderi-Willi sündroom; 4) krooniline neerupuudulikkus; 5) üsasisene kasvupeetus, millega kaasneb võimetus jõuda normaalsesse kasvukoridori; ning 6) *SHOX* geeni haplopuudulikkus (1).

Kasvuhormooni puudulikkuse (KHP) korral on häirunud hüpofüüsi võime toota piisaval määral kasvuhormooni (KH). See on sagedaim lühikest kasvu põhjustav endokrinoloogiline häire ning selle levimus laste hulgas arvatakse olevat 1 : 3500–4000. Ravi mittesaanud poisslapsed jäävad keskmiselt 134–146 cm ning tütarlapsed 128–134 cm pikkuseks. Ligikaudu 50–70%-l juhtudest

esineb KHP isoleerituna (IKHP), ülejäänutel aga koos mõne teise või kõigi teiste hüpofüüsihormoonide puudulikkusega (mitme hüpofüüsihormooni puudulikkus, MHHP). Kasvuhormooni puudulikkus võib olla nii kaasasündinud kui ka omandatud. Selle etioloogia on mitmekesine, hõlmates kaasasündinud defekte, aju kasvujaid, traumaid, kiirgus- ja muid kahjustusi. Umbes pooltel juhtudel ei õnnestu defitsiidi tekkimise põhjust kindlaks teha ning KHPd peetakse idiopaatiliseks (2).

Praderi-Willi sündroom (PWS) on geneetiline haigus, mis on põhjustatud isalt päritud 15. kromosoomi q11–q13 piirkonna puudumisest või sealsete geenide ekspressiooni häirumisest (3). Eestis on PWSi levi-

museks laste hulgas hinnatud 1 : 31 000 (4). Vastsündinueas avaldub PWS eeskätt lihashüpotoonia ning imemisraskusena. Hiljem kujuneb taltsutamatu isu koos süveneva ülekaalulisusega. Iseloomulik on ka lühike lõplik kehapiikkus, mis eri uuringute andmetel on ravimata poisslastel keskmiselt 148–162 cm ning tütarlastel 141–150 cm. Lisaks võivad esineda vaimse arengu mahajäämus, hingamishäired, uneapnoe, hüpogonadism ja mitmed teised häired. Kasvuhormooni stimulatsiooni testidel jääb PWSiga lastel KH kontsentratsiooni suurenemise maksimaalvärtus üldjuhul normväärtustest allapoole. Arvatakse aga, et see on seotud eeskätt ülekaalulisusega, kuna sageli jääb ka tervetel ülekaalulistel lastel KH sisalduse suurenemine stimulatsioonitesti väiksemaks kui normaalkaalulistel lastel (5). Uuringud on näidanud, et kasvuhormoonravi rakendamine PWSiga patsientidel suurendab lõplikku kehapiikkust, aga parandab ka kehakoostist, vähendades eeskätt keha rasvamassi sisaldust (6, 7).

Turneri sündroom (TS) on põhjustatud ühe X-kromosoomi osalisest või täielikust puudumisest ning selle levimus tütarlaste seas on ligikaudu 1 : 2500 (8). Turneri sündroomile on iseloomulik lühike kasv, puberteedi hilinemine, kardiovaskulaarsed jt anomaaliad (10). Kõige sagedam tunnus on lühike kasv, mis esineb 90%-l patsientidest (2). Tüüpiline kasvukiiruse aeglustumine algab 6.–8. eluaastal (11). Ilma kasvuhormoonravita on TSiga tüdrukute keskmine kehapiikkus täiskasvanuna 143 cm (9–13).

Uurimuse eesmärk oli kirjeldada viimase 12 aasta jooksul TÜ Kliinikumi lastekliinikus kasvuhormoonravi saanud patsiente ja nende soolist jaotust ning uurida ravi tõhusust.

MEETODID

Tegemist on tagasivaatava haiguslugude analüüsiga. Vaatlusaluse rühma moodustasid 2002.–2013. aastal kasvuhormoonravil olnud TÜ Kliinikumi lastekliiniku patsiendid. Kirjeldavast uuringust jäeti välja kolm patsienti: ravi alustamisel 2,9-aastane tütarlaps üsasisesse kasvupeetusega, kelle ravi kestis 1,1 a; ravi alustamisel 15,6-aastane poisslaps kroonilise neerupuudulikkusega, kelle ravi kestis 1,3 a; ja ravi alustamisel 7,8-aastane tütarlaps idiopaatilise lühikese kasvuga, kelle ravi kestis 1,5 a. Ravi tõhususe uuringust jäid lisaks välja

2 patsienti, kelle puhul polnud võimalik välja selgitada pikkust ravi lõpetamisel; 3 patsienti, kelle puhul oli ravi enneaegselt katkestatud kasvaja retsidiivi tõttu; ning 2 patsienti, kelle ravisse oli jäänud üle ühe aasta kestnud pause.

Haiguslugudest registreeriti kliiniline diagnoos, KH sisalduse maksimaalne suurenemine stimulatsioonitesti, hüpofüüsi leid MRT-uuringul (kui oli tehtud), pikkus- ja kaaluandmed enne ravi, ravi alguses ning lõpus, vanemate pikkus, luuline vanus RUS (*radius, ulna, small bones*) meetodil, teised tehtud uuringud ning nende tulemused, kaasuvad haigused, ravi alustamise ja lõpetamise aeg ning selle põhjus.

Kliinilise diagnoosi alusel jaotati patsiendid nelja rühma: IKHP, MHHP, TS ja PWS.

IKHP diagnoosimise aluseks oli kliiniline leid ning KH sisalduse maksimaalne suurenemine kahel stimulatsioonitesti < 20,0 mU/l. Diagnoosi aitasid kinnitada hüpofüüsi ebanormaalne leid MRT-uuringul, madal insuliinisarnase kasvufaktori I (IGF-I) tase seerumis ja luulise vanuse mahajäämus üle kahe aasta.

MHHP diagnoosimise aluseks oli iseloomulik kliiniline leid, KH sisalduse maksimaalne suurenemine stimulatsioonitesti < 20,0 mU/l ning teiste hüpofüüsi ees- ja/või tagasagara hormoonide puudulikkus. Diagnoosi aitasid kinnitada hüpofüüsi ebanormaalne leid MRT-uuringul, madal IGF-I tase seerumis ja luulise vanuse mahajäämus rohkem kui kaks aastat.

Turneri sündroomi ja PWSi diagnoos oli kinnitatud vastava karüotüübi või molekulaargeneetilise uuringuga. Kuna Eesti Haigekassa hakkas kasvuhormoonravi PWSiga patsientidele kompenseerima sajaprotsendiliselt alles alates 01.10.2013, oli kõiki PWSiga patsiente uuritud ka võimaliku kaasuva KHP suhtes. KHP leidis kaasuva haigusena kinnitust kõigil 7 PWSi-patsiendil.

Ravieelne kasvukiirus (cm/a) arvutati kasvukõveralt saadud andmete alusel, jagades pikkuskasvu vähemalt 12kuulise perioodi jooksul vahetult enne ravi selle perioodi pikkusega aastates.

Luulise vanuse mahajäämuse (või kiirenemise) arvutamiseks lahutati patsiendi kalendaarsest vanusest RUS-meetodil määratud luuline vanus.

Pikkusandmete võrreldavaks muutmiseks teisendati kasvugraafikutelt regist-

reeritud absoluutsed pikkused patsiendi vanust ning sugu arvesse võttes pikkuse z- ehk standarditud skoorideks (SDS). Selleks kasutati valemit: pikkuse SDS = (patsiendi pikkus – samaealiste pikkuse aritmeetiline keskmine üldpopulatsioonis) / samaealiste pikkuse standardhälve üldpopulatsioonis. Üldpopulatsiooni andmetena kasutati WHO laste kasvustandardeid (14).

Patsiendi eeldatavaks lõplikuks pikkuseks (ELP) peeti vanemate keskmist pikkust kohandatuna soole. Tüdrukute puhul kasutati selle arvutamiseks valemit $ELP = (ema\ pikkus + isa\ pikkus - 13) / 2$ ning poiste puhul $ELP = (isa\ pikkus + ema\ pikkus + 13) / 2$.

Kasvuhormoonravi tõhususe hindamiseks kasutati kehapikkuse SDSi juurdekasvu, mis arvutati järgmiselt: kehapikkuse SDSi juurdekasv = kehapikkuse SDS ravi alguses – kehapikkuse SDS ravi lõpus.

Pidevate tunnuste kirjeldamisel on esitatud vastava tunnuse mediaan ning selle järel sulgudes vastav 10. ning 90. protsentiil.

TULEMUSED

Kasvuhormoonravi saanud patsientide kliiniline kirjeldus

Vaatluse all olnud perioodi jooksul sai kasvuhormoonravi kokku 65 patsienti. Uuritavate rühmast jäeti eespool kirjeldatud põhjustel välja 3 last ning seega moodustasid uurinugrupi 62 last.

Kasvuhormoonravi saanud patsientide jaotus diagnooside ja soo järgi on toodud joonisel 1. Ravi saanud lastest moodustasid suurima osa KHPga patsiendid (60%), seejuures 28% moodustasid IKHPga patsiendid ja 32% MHHPga patsiendid.

Ülejäänud 40% olid TSi ja PWSi diagnoosiga lapsed.

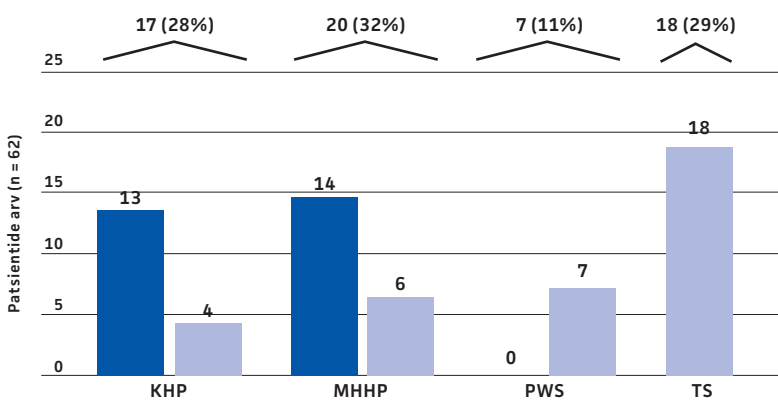
IKHPga patsientidest 2-l oli diagnoositud septo-optiline düsplaasia ja 1 lapsel ajukasvaja (medulloblastoom). MHHPga patsientidest oli 2-l diagnoositud septo-optiline düsplaasia, 6-l ajukasvaja (3-l käbikeha kasvaja, 1 juhul kraniofarüingioom, 1 juhul nägemisnärvi glioom, 1 juhul pilotsütaarne astrotsütoom). MHHPga patsientidest esines lisaks kasvuhormooni defitsiidile tsentraalset hüpotüreoidismi 19-l (95%), hüpokortisolismi 11-l (55%), hüpogonadismi 11-l (55%) ning magediabeeti 6 (30%) juhul.

Turneri sündroomiga patsientidest esines 45,X karüotüüp 11-l (61%), 46,XX/45,X karüotüüp 4-l (28%) ning muud mosaiiksed TSiiga sobivad karüotüübid 2 patsiendil.

Kõigi patsientide hulgas esines kaasvatatest endokrinoloogilistest haigustest 4-l autoimmuunne türeoidiit ning 1 uuritaval I tüüpi suhkurtõbi. Sagedasemateks kaasvatateks mitteendokriinhaigusteks olid vaimse arengu mahajäämus (14 patsienti ehk 23%), epilepsia (6 ehk 10%) ning spetsiifilised arenguhäired (4 ehk 6%).

Kõigil IKHP, MHHP ja PWSiga patsientidel (kokku 44) oli diagnoosimise käigus tehtud vähemalt üks kasvuhormooni stimulatsiooni test. Kõige sagedamini, 42 juhul (95%) oli esimese testina tehtud KH stimulatsiooni test arginiiniga. Ühel juhul oli esimese testina teostatud stimulatsioonitest glükagooniga ning ühel juhul füüsilise koormusega. Teine kasvuhormooni stimulatsiooni test oli tehtud 27 patsiendil (61%), neist 19 korral kasutati selleks glükagooni. Lisaks kasutati teise testi tegemiseks ka klonidiini (n = 4), arginiini (n = 2), somatoliberiini (n = 1) ning füüsilist koormust (n = 1). Kasvuhormooni sisalduse maksimaalse suurenemise mediaan stimulatsioonitestidel IKHP, MHHP ja PWSi rühmas oli 8,6 (0,7–18,2) mU/l. Insuliinisarnase kasvufaktori I tase seerumis oli määratud 36 patsiendil. Saadud tulemuste mediaan oli 35,6 (< 25–160) µg/l.

Ravi alustamisele eelnenud aasta kasvukiiruse mediaan KHPga patsientidel oli 4,2 (2,0–6,5) cm/a, olles poisslastel seejuures 3,9 (2,0–5,7) cm/a ning tütarlastel 5,0 (4,2–6,5) cm/a. Ravielsete kasvuandmete nappuse tõttu polnud ravielset kasvukiirust võimalik arvutada ühelgi PWSi-patsiendil. Turneri sündroomiga patsientide kasvukiiruse mediaan enne ravi algust oli 3,6 (2,9 kuni 5,3) cm/a.



Joonis 1. Patsientide jaotus ravi näidustuste ning sugude kaupa. Tumedad tulbad tähistavad poisslapsi, heledad tütarlapsi. KHP – kasvuhormooni puudulikkus, TS – Turneri sündroom, PWS – Praderi-Willi sündroom.

Peapiirkonna MRT-uuring oli tehtud 89%-l IKHP või MHHPga patsientidest. MRT-leidude jaotus on toodud tabelis 1.

Luulist vanust oli ravi alustamisel hinnatud 32 patsiendil (52%). Luulise vanuse mahajäämuse mediaan ravi alustamisel oli 2,7 (0,2–4,2) aastat.

Mediaanvanus ravi alustamisel oli KHPga patsientidel 9,3 (2,4–15,3) aastat, poisslastel seejuures 10,6 (3,0–15,5) ning tütarlastel 6,2 (2,3–13,8) aastat. Praderi-Willi sündroomiga laste mediaanvanus ravi alustamisel oli 8,1 (1,5–11,2) aastat ning TSiga laste mediaanvanus 10,5 (7,0–14,7) aastat.

Kasvuhormoonravi efektiivsus

Vaatluse all olnud perioodi jooksul lõpetas ravi 40 patsienti. Neist 8 lapse andmed jäeti eespool nimetatud põhjustel ravitulemuste analüüsist välja ning seega põhineb kasvuhormoonravi kaugmõju efektiivsuse analüüs 32 patsiendi andmetel.

Pikkuse SDSi suurim kasv kasvuhormoonraviga saavutati KHPga tüdrukutel, järgnesid KHPga poisid, TSiga ja PWSiga patsiendid. Kõige lähemale oma ELP SDSile jõudsid PWSiga patsiendid, kelle mediaanpikkuse SDS ravi lõppedes oli isegi 0,6 võrra suurem kui ELP SDS. Vastavad kliinilised näitajad ning ravitulemused on toodud tabelis 2.

Tabel 1. Peapiirkonna MRT leiud IKHP (isoleeritud KHP) ja MHHP (mitme hüpofüüsihormooni puudulikkus) rühmas

	IKHP	MHHP
Uuritud patsientide arv (%)	13 (76%)	20 (100%)
Leid:		
Normipärane	8	6
Hüpofüüsi piirkonnaga seotud patoloogia:		
hüpofüüsi hüpoplaasia	2	5
ektoopiline tagasagar		2
mittevisualiseeruv tagasagar	1	2
intrasellaarne moodustis		2
Hüpofüüs normipärane või kirjeldamata, muu leid:		
Arnoldi-Chiari malformatsioon, I tüüp	1	
tuumor	1	3

ARUTELU

Viimase 12 aasta jooksul TÜ Kliinikumi lastekliinikus kasvuhormoonravi saanud lastest moodustasid suurima osa KHPga patsiendid (60%), ülejäänud moodustasid TSi ja PWSiga lapsed. Selline jaotuvus diagnoosirühmade vahel erineb mõnevõrra teistes maades kirjeldatust (2, 15). Näiteks moodustasid Suurbritannias kasvuhormoonravi saanutest KHPga patsiendid 58% ja TSi või PWSiga lapsed kokku 23%. Mõnevõrra, kuid mitte täielikult on see erinevus seletatav asjaoluga, et Suurbritannias on ravi saajate

Tabel 2. Kasvuhormoonravi lõpetanud 32 patsiendi kliiniline pilt ja ravi tulemus. Näidatud mediaan ning sulgudes 10. ja 90. protsentiil

Diagnoos	KHP			PWS	TS
Sugu, rühma suurus	Poisslapsed, n = 12	Tütarlapsed, n = 4	Kõik, n = 16	Tütarlapsed, n = 3	Tütarlapsed, n = 13
Ravi algus					
Vanus	14,7 (8,6 kuni 15,4)	11,1 (7,1 kuni 13,8)	13,3 (7,4 kuni 15,3)	8,7 (2,2 kuni 15,1)	11,3 (7,4 kuni 14,3)
Alg pikkus (cm)	137,5 (109,9 kuni 156,6)	124,5 (94,6 kuni 137,3)		135,3 (84,3 kuni 143,5)	129,0 (111,7 kuni 142,5)
Alg pikkuse SDS	-2,8 (-3,7 kuni -1,7)	-3,2 (-5,5 kuni -2,6)	-2,8 (-4,3 kuni -1,8)	-0,9 (-2,7 kuni 0,8)	-2,7 (-3,9 kuni -1,6)
Ravi lõpp					
Ravi kestus (a)	4,3 (3,4 kuni 9,8)	6,7 (4,3 kuni 9,7)	4,5 (3,5 kuni 10,3)	3,2 (1,3 kuni 6,4)	4,7 (2,6 kuni 8,4)
Lõpp-pikkus (cm)	171,7 (162,1 kuni 179,0)	155,2 (151,0 kuni 162,4)		146,2 (116,7 kuni 176,4)	151,7 (148,9 kuni 157,2)
Lõpp-pikkuse SDS	-0,7 (-1,8 kuni 0,4)	-1,2 (-1,8 kuni -0,1)	-0,7 (-1,8 kuni 0,3)	1,1 (-2,4 kuni 2,1)	-1,3 (-2,1 kuni -0,6)
ELP (cm)	174,5 (169,0 kuni 180,5)	158,8 (152,9 kuni 159,4)		167,0 (163,0 kuni 172,5)	164,5 (159,1 kuni 170,3)
ELP SDS	-0,7 (-0,9 kuni 0,1)	-0,2 (-0,9 kuni 1,1)	-0,6 (-1,0 kuni 0,4)	0,6 (0,0 kuni 1,4)	0,2 (-0,6 kuni 1,1)
Pikkuse SDSi tõus	2,0 (0,8 kuni 3,2)	2,4 (2,0 kuni 4,0)	2,1 (1,0 kuni 3,5)	1,3 (0,2 kuni 2,1)	1,6 (0,4 kuni 2,0)
Lõpp-pikkuse SDS – ELP SDS	-0,6 (-1,1 kuni 0,4)	-0,5 (-1,2 kuni 1,5)	-0,6 (-1,2 kuni 0,7)	0,7 (-3,0 kuni 1,2)	-1,4 (-2,3 kuni -0,9)

KHP – kasvuhormooni puudulikkus, PWS – Praderi-Willi sündroom, TS – Turneri sündroom, SDS – standarditud skoor, ELP – eeldatav lõplik pikkus

hulgas olnud ka arvestatav hulk üsasisese kasvupeetuse, kroonilise neerupuudulikkuse ning mitteametlike näidustustega patsiente (kokku 19%) (2). Samas tuleb tõdeda, et KHPga patsientide osakaalu suhe TSi või PWSiga patsientide osakaalu on meil märgatavalt väiksem ning see viitab KHP võimalikule aladiagnoosimisele.

Paljudele uurijatele on silma torganud poisslaste suur osakaal KHPga patsientide seas. Valdavalt on poisslaste osakaalu suhe tütarlaste osakaalu olnud ligikaudu 2 : 1 (16–18). Meie uuringus osutus see suhtarv veelgi suuremaks. Ühest seletust sellele fenomenile praeguseks leitud ei ole (17). Mitmes töös on poisslaste suurt osakaalu seletatud ühiskonnas valitsevate stereotüüpide ja ootustega poiste suhtes ning sellest johtuva suurenenud tähelepanuga nende pikkusele ja kalduvusele nende puhul raviga varem alustada (18–20). Samas on KHPga poiste osakaal olnud suurem ka populatsioonipõhistes uuringutes, kus on uuritud kõiki lühikese kasvuga lapsi ning kus seetõttu ühiskondlikud arusaamad rolli mängima ei peaks (16, 21).

Kasvuhormoonravi alustamise vanuse mediaani, ravi kestust ning kehapikkuse SDSi oleme võrrelnud peamiselt Hindmarshi ja kaastöötajate toimetatud kokkuvõttega, kus on analüüsitud 7 juhuslikustatud uuringut 2231 KHP-lapsel, 4 juhuslikustatud uuringut 116 PWSi-lapsel ning 10 juhuslikustatud uuringut 1638 TSi-lapsel (1).

Meie kliinikus ravi läbi teinud KHPga patsientide vanuse mediaan ravi alustamisel oli 1,5 aasta võrra kõrgem kui nimetatud ülevaates toodud keskmine vanus 11,8 a (1). Samas oli meie uuringus kõigi ravi alustanud KHPga patsientide mediaanvanus tunduvalt väiksem kui juba ravi lõpetanute oma ning see viitab trendile raviga varem alustada. Meie ravi lõpetanud KHPga laste kehapikkus ravi alustamisel oli sarnane Hindmarshi ja kaasautorite toodud keskmise väärtusega (SDS -2,9). Kuigi meie keskmine ravikestus oli 0,7 aasta võrra lühem, oli meie kehapikkuse juurdekasv oluliselt suurem mujal kirjeldatust (SDS +1,3) (1). See leid viitab asjaolule, et TÜ Kliinikumis ravitud lapsed olid „tõelise“ KH-puudulikkusega ja seetõttu oli ka nende ravi tulemus oluliselt parem kirjanduses toodust (1).

Lõpp-pikkuse SDSi ning ELP SDSi vahe iseloomustab seda, kui hästi on lastel õnnestunud realiseerida oma kasvupotentsiaali. Meie uuringus oli selle näitaja mediaan KHPga laste puhul mõnevõrra parem maailma suurima rahvusvahelise kasvuhormoonravi andmebaasi tulemusest (SDS -0,8) (19).

Praderi-Willi sündroomiga patsiendid olid meie uuringus võrreldes Hindmarshi jt ülevaates tooduga ravi alguses 1,9 aastat vanemad ning nende kehapikkuse SDS oli 0,7 võrra suurem, samas olid meie keskmine ravikestus ning kehapikkuse juurdekasv mujal kirjeldatuga (vastavalt 3,2 a ja SDS +1,4) peaaegu võrdsed (1). Tähelepanu väärib tõsiasi, et meil on ravile jõudnud ainult tütarlapsed, samas kui teistes uuringutes on poisslaste osakaal pigem tüdrukute oma ületanud (6, 7, 22).

Turneri sündroomiga tütarlapsed olid meie uuringus ravi alguses mõnevõrra vanemad ning pikemad kui Hindmarshi jt kirjelduses (vastavalt 10,4 a, ja SDS -3,2) (1). Keskmine ravikestus oli meil sarnane mujal kirjeldatuga (5,0 a), kuid pikkuse juurdekasvu SDS +1,1 võrra suurem (1). Kehapikkuse mediaan oli meie patsientidel pärast keskmiselt 4,7 aastat kestnud ravi 4,2 cm suurem kui näiteks ühes maailma suurimas TSi kasvuhormoonravi uuringus, kus keskmiselt 5,7 aastat kestnud ravi järel oli patsientide keskmine pikkus 147,5 cm (13). Samuti on märkimisväärne, et meie kasvuhormooniga ravitud TSi-tüdrukute lõpliku kehapikkuse 10. protsentiil ravi lõpetamisel oli tervenisti 6,0 cm suurem kui 50. protsentiil TSi-patsientide kasvukõveratel (11).

KOKKUVÕTE

Tüdrukute suhteliselt väike osakaal KHP-rühmas ning poiste puudumine PWSi-rühmas viitavad nende haiguste võimalikule aladiagnoosimisele Eestis. Keskmine vanus kasvuhormoonravi alustamisel ja ravi tõhusus on meil sarnased kirjanduses tooduga. Õigeaegse diagnoosi ja seeläbi ka õigeaegse ravi alustamise eelduseks on, et laste kasvu jälgitakse kasvugraafiku alusel regulaarselt ning seda rakendatakse Eestis veelgi järjekindlamalt.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli autoritel puudub huvikonflikt seoses artikliga.

SUMMARY

Growth hormone therapy in Children's Clinic of Tartu University Hospital: a 12-year experience

Maarja Soomann¹, Aleksandr Peet^{2,3}, Vallo Tillmann^{2,3}

Background. The commonest indications for growth hormone (GH) therapy in children include growth hormone deficiency (GHD), Turner syndrome (TS) and Prader-Willi syndrome (PWS). GHD is twice as common in boys as in girls. The main aim of GH therapy is to increase final height.

Aims. The aim of this study was to characterise the patients who received GH therapy during a 12-year period at the Children's Clinic of Tartu University Hospital and to analyse the long-term efficiency of GH treatment.

Methods. Data was collected retrospectively from the medical records of all patients treated with GH between 2002 and 2013 at the Children's Clinic. Age and gender specific standardised scores (SDS) for height were calculated using the WHO Child Growth Standards.

Results. Altogether 65 children received GH therapy during the study period with the following indications: GHD (n=37; 27 boys), TS (n=18), PWS (n=7, all girls), intrauterine growth retardation (1 girl), chronic renal failure (1 boy) and idiopathic short stature (1girl). The three latter patients received GH for a very short time and were therefore excluded from further analysis. The median age at the beginning of therapy was 9.3 (2.4–15.3) years in the GHD group, 10.5 (7.0–14.7) years in the TS group and 8.1 (1.5–11.2) years in the PWS group. The median height gain SDS in the 32 children who had completed treatment was +2.1 (1.0–3.5) SDS in GHD, +1.6 (0.4–2.0) SDS in TS and +1.3 (0.2–2.1) SDS in PWS.

Conclusions. Having nearly three times more boys in the GHD group suggests a possible underdiagnosis of GHD in Estonian girls

whereas PWS seems to be underdiagnosed in boys. Median age at the beginning of treatment and median height gain during the GH therapy were similar to those reported elsewhere. Regular growth monitoring with the use of growth charts is required for timely diagnosis and early treatment. This needs to be improved in Estonia.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Hindmarsh PC. Current Indications for Growth Hormone Therapy. 2nd ed. Basel: Karger; 2010.
- Kirk J. Indications for growth hormone therapy in children. Arch Dis Child 2012;97:63–8.
- Nicholls RD, Ohta T, Gray TA. Genetic abnormalities in Prader-Willi syndrome and lessons from mouse models. Acta Paediatr Suppl 1999;88:99–104.
- Õiglane-Slik E, Talvik T, Zordania R, et al. Prevalence of Angelman syndrome and Prader-Willi syndrome in Estonian children: sister syndromes not equally represented. Am J Med Genet A 2006;140:1936–43.
- Burman P, Ritzén EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. Endocr Rev 2001;22:787–99.
- Lindgren AC, Lindberg A. Growth hormone treatment completely normalizes adult height and improves body composition in Prader-Willi syndrome: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). Horm Res 2008;70:182–7.
- Festen DAM, de Lind van Wijngaarden R, van Eekelen M, et al. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader-Willi syndrome. Clin Endocrinol 2008;69:443–51.
- Stochholm K, Juul S, Juul K, Naeraa RW, Højbjerg Gravholt C. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3897–902.
- Davenport ML, Punyasavatsut N, Stewart PW, Gunther DF, Sävendahl L, Sybert VP. Growth failure in early life: an important manifestation of Turner syndrome. Horm Res 2002;57:157–64.
- Pinsker JE. Turner Syndrome: Updating the paradigm of clinical care. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:E994–E1003.
- Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. Arch Dis Child 1985;60:932–5.
- Rongen-Westerlaken C, Corel L, van den Broeck J, et al. Reference values for height, height velocity and weight in Turner's Syndrome. Acta Pædiatrica 1997;86:937–42.
- Stephure DK, Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the canadian randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3360–6.
- WHO Multicentre Growth Reference Group. The WHO Child Growth Standards. WHO; 2006. <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>.
- Hilken J. UK audit of childhood growth hormone prescription, 1998. Arch Dis Child 2001;84:387–9.
- Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr 1994;125:29–35.
- Hughes IP, Choong CS, Cotterill A, Harris M, Davies PSW. Gender bias in children receiving growth hormone treatment. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1191–8.
- Grimberg A, Stewart E, Wajnrajch MP. Gender of pediatric recombinant human growth hormone recipients in the United States and globally. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2050–6.
- Ranke MB, Wilton P. Growth hormone therapy in KIGS—10 years experience. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag; 1999.
- August GP, Lippe BM, Blethen SL, et al. Growth hormone treatment in the United States: demographic and diagnostic features of 2331 children. J Pediatr 1990;116:899–903.
- Bao XL, Shi YF, Du YC, Liu R, Deng JY, Gao SM. Prevalence of growth hormone deficiency of children in Beijing. Chin Med J 1992;105:401–5.
- Lindgren A, Hagenäs L, Müller J, et al. Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. Acta Pædiatrica 1998;87:28–31.

¹ Faculty of Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia,
² Department of Pediatrics, University of Tartu, Tartu, Estonia,
³ Children's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Maarja Soomann maarjasoomann@gmail.com

Keywords: growth hormone therapy, growth hormone deficiency (GHD), Turner syndrome (TS), Prader-Willi syndrome (PWS)