

*PREHLADNÝ REFERÁT***PORUCHY SEKREÁCIE RASTOVÉHO HORMÓNU**J. PAYER, J. ROVENSKÝ¹**DISORDERS OF GROWTH HORMONE SECRETION**

I. interná klinika LFUK a FN, Bratislava

Prednosta: prof. MUDr. I. Ďuriš, DrSc.

¹Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

Súhrn

Rastový hormón patrí medzi hormóny ovplyvňujúce kostný metabolizmus. Stimuluje proliferáciu a diferenciáciu osteoblastov (priamo i prostredníctvom rastových faktorov), stimuluje 1-alfa-hydroxylázu, a tým syntézu vitamínu D, ovplyvňuje gonadálne steroidy, moduluje imunitný systém a má anabolický efekt na kostrové svalstvo. Jeho nadbytok – akromegália aj nedostatok – nanizmus spôsobujú mnoho klinických prejavov. Reumatologické prejavy patria medzi najčastejšie a najdôležitejšie. Napriek včasnej diagnostike a liečbe základného ochorenia býva časť komplikácií poruchy sekreácie rastového hormónu ireverzibilná.

Kľúčové slová: rastový hormón, reumatické prejavy, akromegália, nanizmus.

Summary

Growth hormone is one of the hormones effecting bone metabolism. It stimulates proliferation and differentiation of osteoblasts (both directly and via growth factors), 1-alpha-hydroxylase and thus also vitamin D synthesis, influences gonadal steroids, modulates immune system and has an anabolic effect to the skeleton muscles. Both its surplus (acromegaly) and storage (nanism) are manifested by many clinical symptoms, the rheumatological ones being the most frequent and most important. In spite of early diagnostics and therapy of the disease, some complications related to growth hormone secretion disorders are irreversible.

Key words: growth hormone, rheumatological manifestations, acromegaly, nanism.

FYZIOLÓGIA RASTOVÉHO HORMÓNU

Rastový hormón (GH) je tvorený v somatotrofoch, ktoré predstavujú približne 50 % buniek adenohypofýzy. Je to polypeptid tvorený 191 aminokyselinami. Syntetizuje sa ako intracelulárny prohormón a secernovaný je v biologicky aktívnej forme. Gén zodpovedný za jeho expresiu je lokalizovaný na 17. chromozóme. Secernuje sa pulzne každé 2–4 hodiny s maximom v noci vo fáze hlbokého spánku. Odpovedá aj na fyzickú záťaž. Hypotalamická kontrola je zabezpečená somatoliberínom (GHRH) a somatostatínom. GHRH (obsahujúci 44 aminokyselín) je krátkou väzbou inhibovaný GH. Somatostatín je fylogeneticky starý hormón, ktorý bol naraz izolovaný v hypotalame (14 a 28 aminokyselín) a v pankrease. Má množstvo účinkov, prevažne inhibičnej povahy a somatostatínové bunky sú prítomné vo viacerých orgánových celkoch (1).

Sekreácia GH môže byť inhibovaná glukokortikoidmi, nedostatkom aj nadbytkom tyreoidálnych hormónov a estradiolom. Hyperglykémia má silný inhibičný a hypoglykémia stimulačný účinok. Zrejme je rozhodujúca intracelulárna koncentrácia glukózy. GH stúpa aj pri nedostatku bielkovín a voľných mastných kyselín (ovplyvnením sekreácie somatostatínu). GHRH a somatostatín sú regulované aj mnohými neurotransmitermi, ako sú GABA, adrenalin a acetylcholin. Najvyššia koncentrácia je u adolescentov, najnižšia u ľudí vo veku nad 60 rokov. Ženy majú vyššiu koncentráciu GH ako muži. Približne 30 % cirkulujúceho GH je naviazaných na väzbovú bielkovinu viažúcu GH (GHBP), ktorá má štruktúru veľmi podobnú ako receptor GH.

GHBP býva znížená u pacientov s akromegáliou a jej stanovenie môže byť využívané aj diagnosticky (4).

Prevažná väčšina metabolických účinkov GH je sprostredkovaná inzulínu podobnými rastovými faktormi I a II

(insulin-like growth factors) IGF, v minulosti nazývanými ako somatomedíny. Miestom ich tvorby je prevažne pečeň, v menšej miere sa syntetizujú aj v iných orgánoch, ako sú kosť a kostrový sval.

Existujú dva typy receptorov:

typ I – s vysokou afinitou k IGF-I a IGF-II,

typ II – s vysokou afinitou k IGF-II a nízkou k IGF-I.

IGF-I tvorený 70 aminokyselinami spätnou väzbou utlmuje sekréciu GH. Jeho syntézu zvyšujú aj hormóny štítnej žľazy. Estrogény a kortikoidy bránia stimulačnému účinku GH na tvorbu IGF-I.

IGF-II je polypeptid so 67 aminokyselinami, na rozdiel od IGF-I účinkuje najmä v prenatalnom období.

Hladina IGF-I je zvýšená pri akromegálii a jeho hladina zodpovedá 24-hodinovej sekrécii GH.

ÚČINKY RASTOVÉHO HORMÓNU

Účinky rastového hormónu znázorňuje tabuľka 1.

Tab. 1. Účinky rastového hormónu.

IGF-I závislé (nepriame)	IGF-I nezávislé (priame)
rast stimulujúci efekt	antiinzulínový efekt (diabetogénny)
zvýšenie: proteosyntéza	inzulínová rezistencia
svalová hmota	v periférnych tkanivách
rast chrupiek	hyperinzulinizmus
rast kostí	lipolýza
syntéza DNA, RNA	ketogéneza
bunková proliferácia	hyperglykémia
	retencia sodíka a vody

IGF-I a II sa viažu na špecifické bielkoviny IGFBP. IGFBP regulujú cirkulujúce hladiny IGF-I, a tým aj jeho aktivitu. Hlavným regulátorom je IGFBP-3, ktorý sa niekedy odporúča aj ako marker nadprodukcie GH (2).

Rastový hormón účinkuje na kosť viacerými mechanizmami. Stimuluje proliferáciu a diferenciáciu osteoblastov. Efekt sa realizuje priamo (interakciou so špecifickými receptormi pre rastový hormón) a nepriamo (prostredníctvom rastových faktorov IGF I a IGF II). Rastové faktory účinkujú cez receptory lokalizované na plazmatickej membráne kostných buniek, lokálna produkcia rastových faktorov je regulovaná aj inými systémovými hormónmi (parathormón, vitamín D3, 17-beta-estradiol). Efekt oboch rastových faktorov môže byť modulovaný aj rastový hormón dependentným IGF viažúcim proteínom – IGFBP-3. Rastový hormón má súčasne schopnosť zvýšiť kostnú resorpciu zrejme stimuláciou diferenciácie osteoklastov. Rastový hormón a rastové faktory majú aj iné dôležité účinky vstupujúce do kostného

metabolizmu. Stimuláciou 1-alfa-hydroxylázy zvyšujú koncentráciu 1,25-dihydroxyvitamínu D3, a tým aj absorpciu kalcia a fosforu v tenkom čreve. Priamy renálny efekt sa prejavuje od parathormónu nezávislým vzostupom koncentrácie nefrogénneho cAMP v moči. Medzi ďalšie účinky patria ovplyvnenie gonadálnych steroidov, modulácia imunitného systému, ako aj anabolický efekt na kostrové svalstvo (5, 7).

AKROMEGÁLIA

Akromegália je súbor klinických prejavov, ku ktorým dochádza pri nadmernom účinku GH po uzatvorení rastových štrbín. Predpokladá sa výskyt 3–4 novodiagnostikovaných ochorení na milión obyvateľov. Najčastejšie sa objavuje medzi 30.–50. rokom života s rovnakou frekvenciou u oboch pohlaví. Čas medzi začiatkom ochorenia a jeho diagnostikovaním je veľmi dlhý, 7–10 rokov (5).

Prognóza závisí od detekcie a liečby. Akromegalickí pacienti majú 2–4-násobne zvýšenú mortalitu, ktorá sa po liečbe dosahujúcej pokles GH <2,5 µg/L znižuje na úroveň ostatnej populácie.

Etiológia: Najčastejšou príčinou je adenóm hypofýzy vychádzajúci zo somatotrofov. Tieto nádory sú obvyčajne väčšie ako 1 cm a často súčasne produkujú aj prolaktín (30–40 % prípadov). Príčinou vzniku tumoru je mutácia jednej bunky, za ktorú zodpovedá onkogén gsp. U chorých s hyperpláziou buniek môže byť príčinou hyperserécia GHRH, alebo nedostatočná sekrécia somatostatínu. O tejto príčine svedčí abnormálna odpoveď GH v dynamických testoch aj po kompletnom odstránení tumoru. Zriedkavo môže byť príčinou ektopická tvorba GHRH alebo raritne GH malígnym tumorom (pankreas, bronchy a iné). Akromegália sa môže vyskytovať aj ako súčasť MEN-I (10).

KLINICKÝ OBRAZ

GH stimuluje fibroblastickú proliferáciu, ktorá spôsobuje zhrubnutie mäkkého tkaniva. Postihnutý je jazyk, larynx aj farynx, čo často spôsobuje obštrukciu v dýchacích cestách počas spánku (sleep apnea syndrome). GH svojím priamym účinkom na inzulín spôsobuje diabetes mellitus asi u 25 % pacientov. Antiinzulínový a natrium-retenčný efekt spôsobuje zvýšenie hladiny telového nátría a vody. Táto retencia prispieva k opuchu mäkkých tkanív s následnou neuropatiou (syndróm canalis carpi). Adenóm môže spôsobovať aj lokálne komplikácie, ako sú bolesti hlavy, paralýza hlavových nervov, porucha zraku. Pretože tumor býva diagnostikovaný pomerne neskoro, sú tieto prejavy častejšie ako pri iných hormonálne aktívnych tumoroch hypofýzy. Zriedkavou komplikáciou je obštrukcia III. komory s následnou intrakraniálnou hypertenziou (13).

Okrem diabetes mellitus spôsobuje nadbytok GH aj vzostup hladín triacylglycerolov a lipoproteínu a. Častejší (asi u 10 % pacientov) je aj výskyt nodóznej strumy, ktorá môže byť hyperfunkčná. Dôvodom je zrejme stimulačný vplyv GH/IGF-I na tyreoidálne bunky. V počiatočnom štádiu býva typický opuch prstov, hyperhydróza, zdrsnenie črt tváre, zvýšená unaviteľnosť. Neskôr sa objavuje typická akromegalická dysmorfia s prominujúcou mandibulou, zhrubnutím pier, nosa, makroglosiou, rozstupom zubov a zhrubnutím hlasu. Pacient udáva, že potrebuje väčšie čísla rukavíc, klobúka a topánok. Typické je, že sú mu malé prstene. V tomto období je veľmi dobrou pomôckou prezretie fotografií z dávnejšieho obdobia.

Akromegália je choroba zapríčinená nadprodukciou rastového hormónu, ku ktorej dochádza najčastejšie pri nádoroch hypofýzy. Rastový hormón spôsobuje charakteristické zmeny v spojivovom tkanive, predovšetkým v kostiach a kĺboch (artropatia pri akromegálii). Charakteristickou črtou choroby je zmena vonkajšieho vzhľadu pacienta, hlavne zmena črt tváre a rozšírenie a zhrubnutie rúk a nôh, zhrubnutie mäkkých tkanív, hirsutizmus, nadmerné potenie. Ďalej predčasný vývoj osteoartrózy, nadmerná tvorba chrupky, kyfóza a úžinové syndrómy periférnych nervov.

Prítomnosť artropatie pri akromegálii je pravdepodobne spôsobená nadmernou stimuláciou osteoblastov, fibroblastov, chondrocytov a svalových buniek rastovým hormónom. Kĺbové ťažkosti sa obvykle objavujú neskoršie po určení diagnózy základnej choroby (obvykle o 10 rokov) a vyskytuje sa asi u 75 % pacientov. Najčastejšie sú postihnuté veľké kĺby (kolená, ramená). V popredí klinického obrazu je ranná stuhnutosť. Opuchy kĺbov bývajú u menej ako polovice chorých. Častý je syndróm karpálneho tunela, ktorý je asi u polovice pacientov obojstranný. Môže sa vyskytovať bursitis olecranii alebo acromialis. Rádiologickým vyšetrením sa zistila hypertrofia chrupky, ktorá spôsobuje rozšírenie kĺbových priestorov, hlavne v oblasti MCP kĺbov, kde priestor nad chrupkou môže dosahovať zväčšenie viac ako 3 mm. Takisto sa pozorovalo rozšírenie distálnych článkov prstov, sezamoidné kostičky môžu byť hypertrofované. Z ďalších nálezov sa zistilo zhrubnutie podkožného väziva päty. Zhrubnutie u mužov nad 23 mm a u žien nad 21,5 mm sa považuje za abnormálne.

Na chrbtici pri akromegálii sa môžu vyskytovať zmeny. Ide o zväčšenie medzistavcových priestorov, hlavne v lumbálnej oblasti ako dôsledok stimulácie enchondrálnej kostnej formácie. Uvedená abnormalita vedie k uvoľneniu šlachového aparátu, čo má priamy vzťah k vývoju hypermobility v tejto oblasti. Uvoľnenie a rozšírenie stavcov je častejšie v torakálnej chrbtici, menej často v cervikálnej. Môže sa vyvíjať dorzálna kyfóza. Člnkovité deformity stavcov a ich zadného okraja sa pozorujú v lumbálnej oblasti. Na chrbtici sa vyskytujú aj predné a laterálne osteofyty.

V pokročilom štádiu sa vyvíja kontinuálna deformita napodobňujúca difúznú idiopatickú skeletálnu hyperostózu (DISH).

Rádiologický obraz pri akromegálii spočíva v zahusťení mäkkých častí rúk, ďalej sa opísalo rozšírenie kĺbových priestorov, deformácia hlavičiek MCP a neskoršie epifýz, zhrubnutie rozšírených terminálnych článkov, periostálna apozícia rúrkovitých kostí. Hypostóza (kontinuálne zahusťenie spojené s úbytkom spongiózy) sa vyskytuje na metatarzálnych kostiach, na panvových kostiach najmä na hornom ráme a na článkoch prstov intrakortikálne rýhovanie svedčiacie o zvýšenom kostnom obrate. Rádiografické vyšetrenie kolenného kĺbu v kĺbovej dutine môže upozorniť na vákuový fenomén. Častý je vzostup kostnej denzity prítomný vo všetkých meraných oblastiach (12). Kostná denzita závisí aj od sekrécie pohlavných hormónov, ktorá býva u pacientov s akromegáliou často znížená (9).

Medzi kožné prejavy akromegálie patria: cutis verticis gyrata spôsobená nadbytkom glykozaminoglykánov v dermis, zvýšená syntéza kolagénu a kostné zmeny spôsobujúce zmeny tváre, seborea, hyperhydróza, zhrubnutie nechťov, acanthosis nigricans a acne vulgaris. Artralgie sú časté a vyskytujú sa asi u 75 % pacientov. Kostné zmeny spôsobené GH a IGF-I zahŕňajú tvorbu subchondrálnej cysty, kostochondrálnej kalcifikácie, tvorbu osteofytov, zväčšenie tiel stavcov, kalcifikáty artikularného povrchu a deformity kĺbov. Na rozdiel od zmien mäkkého tkaniva zmeny pretrvávajú aj po odstránení tumoru.

Medzi neurologické prejavy patria okrem uvedeného syndrómu karpálneho tunela aj proximálna myopatia (napríklad zmnoženie svalovej hmoty) a parestézie, ktoré sú prítomné asi v 50 %. Hypertenzia sa vyskytuje u 25–50 % pacientov. Hlavnou príčinou je retencia nátrvia a vody spôsobená priamym vplyvom GH na nátriovú pumpu. Aj zmeny v sekrécii inzulínu a renínovo-angiotenzínovom systéme môžu prispievať k vzniku hypertenzie. Najčastejším kardiálnym nálezom býva koncentrická hypertrofia a zvýšená syntéza spojivového tkaniva. Histologicky je prítomná lymfocytárna infiltrácia a intersticiálna fibróza. Diabetes mellitus a hypertenzia potencujú kardiálne poškodenie. Časté sú aj dysrhythmie, najmä ventrikulárna extrasystolia. Pacienti s akromegáliou trpia častejšie malígnymi ochoreniami, najmä karcinómami kolorekta, prsníka, obličiek a štítnej žľazy. Zvýšená je aj incidencia hematologických ochorení. Polypy hrubého čreva s akromegalickými kožnými zmenami sú pozitívnym prediktorom neoplázie (11). Odstránenie GH secernujúceho tumoru, a tým aj pokles GH/IGF-I môže viesť k regresii polypov. GH/IGF-I stimulujú kostný obrat a zvyšujú aktivitu vitamínu D. Pacienti často trpia aj poklesom libida a impotenciou. U žien môže byť prítomná amenorea. Dôvodom býva hyperprolaktinémia sprevádzajúca zvýšenú sekréciu GH.

Klinické prejavy akromegálie sú v tabuľke 2.

Tab. 2. Klinické prejavy akromegálie.

Celkové prejavy opuch mäkkých tkanív zväčšenie akier	Psychosociálne prejavy znížené libido menštruačné poruchy impotencia depresia
Muskuloskeletálne (neurologické) prejavy artralgia, artropatia prognácia parestézie syndróm karpálneho tunela	
Lokálne prejavy poruchy zraku bolesti hlavy infarkt hypofýzy	
Kožné prejavy zvýšené potenie akné zhrubnutie s gyriifikáciou	
Endokrinné a metabolické prejavy porucha glukózovej tolerancie a diabetes mellitus hyperfosfatémia a hyperkalciémia hyperlipoproteinémia struma hyperprolaktinémia	
Kardiovaskulárne a respiračné prejavy hypertenzia, zväčšenie srdca unaviteľnosť, zväčšenie jazyka „sleep apnoe“ syndróm, zmeny hlasu	
Gastrointestinálne prejavy polypy hrubého čreva zväčšenie orgánov	

DIAGNOSTIKA

Akromegália patrí medzi ochorenia, ktoré majú typický klinický obraz. Pre definitívne ozrejmienie diagnózy je však potrebné potvrdenie laboratórnymi a zobrazovacími metódami.

Vyšetrenie GH v sére za bazálnych podmienok má vzhľadom na cirkadiánnny charakter sekrécie malý diagnostický význam. Vyšetrenie diurnálneho profilu (6 odberov každé 4 hodiny) má väčšiu výpovednú hodnotu a hodí sa na posúdenie účinnosti terapie. Zlatý diagnostický štandard predstavuje glukózosupresívny test. 75 alebo 100 g glukózy sa podá po prvom odbere na vyšetrenie GH a následne sa krv odoberá o 60, 90 a 120 minút. Bazálna hodnota u zdravých nepresahuje 5 ng/ml, väčšinou je pod 2 ng/ml a supresia spôsobuje pokles GH pod 5 ng/ml, častejšie pod 2 ng/ml. U pacientov s akromegáliou k tejto supresii nedochádza (4, 5). Vo včasných štádiách ochorenia môže byť odpoveď na glukózu ešte zachovaná. Vzhľadom na fluktuáciu GH, ako aj na jeho krátky polčas (20 minút) je výhod-

nejšie vyšetrenie IGF-I, ktorého koncentrácia veľmi dobre koreluje s 24-hodinovou sekréciou GH. IGF-I stúpa v puberte a gravidite, klesá s vekom. IGFBP-3 viažuci IGF-I a IGF-II býva tiež pri akromegálii zvýšený. V indikovanom prípade (paraneoplasticky podmienený vzostup GH) možno vyšetriť aj GHRH. Časť pacientov reaguje vzostupom GH aj na aplikáciu TRH a GnRH. Na lokalizačnú diagnostiku sa v súčasnosti najčastejšie používa MR, referuje sa aj o úspechoch s použitím pozitronovej emisnej tomografie (PET). Menšiu špecifickosť a senzitivitu má CT. Rtg vyšetrenie selly má len orientačný význam. Veľmi výhodným sa zdá použitie oktrescanu. Ide o zobrazenie somatostatínových receptorov použitím jódom¹²³ alebo indiom¹¹¹ značkovanej oktreotidu (13).

V súčasnosti sa komerčne využívajú (111/n) DTPA-oktreotid a (111/n) pentetroid. Zobrazujú sa najmä v hypofýze sa vyskytujúce podtypy 2 a 5. Vyšetrenie je výhodné aj na sledovanie ektopickej lokality recidívy aj na indikácie, resp. sledovanie úspešnosti liečby somatostatínovými analógmi. Využíva sa aj v detekcii endokrinne aktívnych tumorov GIT.

Automatickou súčasťou sú vyšetrenie očného pozadia a periméter.

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA

Vzhľadom na charakteristický klinický obraz zvyčajne nebývajú diferenciálnodiagnostické rozpaky. Pri diferenciálnodiagnostikom uvažovaní je potrebné myslieť na hypothyreózu, raritnú pachydermoperiostózu, Mc Cune-Albrightov syndróm a benígny akromegaloidizmus (klinické prejavy pripomínajúce akromegáliu). Laboratórne vyšetrenie oddiferencujú tieto ochorenia.

LIEČBA

Liečba sleduje:

1. redukciu hypersekrécie GH,
2. redukciu veľkosti tumoru,
3. ústup prejavov akromegálie,
4. zachovanie funkcie adenohipofýzy.

Liečbou voľby je chirurgické odstránenie tumoru. Úspešnosť (asi 80 %) je pri mikroadenómoch väčšia ako pri makroadenómoch (asi 30 %). Mnoho pacientov má v čase určenia diagnózy makroadenóm. Najvýhodnejší je transfenoidálny prístup, ktorý však v pokročilom štádiu ochorenia nie je vždy úspešný. Akromegália môže recidivovať aj po viac rokov trvajúcej normalizácii GH. Medzi chirurgické komplikácie patria sínusitída, strata cerebrospinálneho moku, porucha zraku, meningitída, diabetes insipidus, hypopituitarizmus a iné.

Predoperačné podávanie somatostatínových analógov môže zvýšiť úspešnosť chirurgického výkonu. Kritériom úspešnosti liečby je normalizácia GH pod 2,2 µg/L a GF-I na 0,4–1,6 U/mL. Liečba môže byť doplnená konvenčným ožiarením, alebo lineárnym, urýchľovačom a Leksellovým gamanožom. V tomto prípade je potrebné počítať s možnosťou nástupu efektu liečby až po niekoľkých rokoch. Zriedkavo sa používa aj stereotaktická rádiokirurgia.

Farmakologická liečba by mala byť rezervovaná len pre pacientov pred plánovaným výkonom, pacientov odmietajúcich výkon, resp. s operačnou kontraindikáciou a pre pacientov s neúspešnou operačnou liečbou (8).

U nás je dodnes najrozšírenejšou farmakologickou liečbou podávanie ergolínových prípravkov v podstatne vyšších dávkach, ako je to pri hyperprolaktinémii. Podáva sa 20–30 mg bromokryptínu, 2–4 mg terguridu, alebo kabergolín, ktorý sa zdá zo všetkých ergolínových preparátov najúčinnjší.

Za najvýhodnejšiu farmakologickú liečbu akromegálie sa v súčasnosti považuje liečba somatostatínovými analógmi. Ide o látky obsahujúce vyšší počet aminokyselín ako prirodzený somatostatín so 14 aminokyselinami. Výhodou analógov je predĺženie ich účinku a perspektívne aj obmedzenie efektu na jednotlivé somatostatín-receptorové subtypy. Kým somatostatín je potrebné podávať v infúzii niekoľkokrát denne, nedepotizovaný superanalóg oktreotid možno podávať subkutánne 2–4-krát 0,5–1,0 mg denne a superaktívny analóg depotný lanreotid i.m. 30 mg raz za 14 dní. Perspektívnou je aj aplikácia lanreotidu 28 v neinjekčnej forme, resp. sandostatínu LAR s aplikáciou raz za mesiac. Možné je aj naviazanie žiariča 90Y na somatostatínový analóg, ktorý sa po aplikácii viaže na somatostatínové receptory a selektívne pôsobí na tumorózne tkanivo.

Somatostatínové analógy redukovávajú koncentráciu GH u 80–90 % pacientov a redukovávajú IGF-I k norme u 60–70 % pacientov.

Vzhľadom na vysokú finančnú náročnosť je zatiaľ široké použitie tejto liečby obmedzené a je rezervované pre pacientov s nemožnosťou operačnej liečby, alebo jej neúspešnosťou, resp. pred plánovaným výkonom. Viaceré štúdie potvrdili nielen normalizáciu laboratórnych prejavov akromegálie, ale aj výrazné zmenšenie tumoru a ústup bolesti hlavy, eventuálne iných lokálnych komplikácií tumoru. Medzi nežiaduce účinky liečby patria cholelitiáza, nauzea, steatorea, začervenanie, vracanie, hypoglykémia. Občas býva úspešná aj kombinácia somatostatínu a dopamínových agonistov (3).

DEFICIT RASTOVÉHO HORMÓNU – HYPOFYZÁRNY NANIZMUS

Hypofyzárny nanizmus je oneskorený a nedostatočný rast spôsobený nedostatkom rastového hormónu. Môže byť

izolovaný, alebo častejšie je súčasťou panhypopituitarizmu. Rast charakterizovaný bunkovou hyperpláziou a hypertrofiou je najväčší v intrauterinnom období, v prvom roku života a počas puberty. Intrauterinné obdobie rastu je kontrolované najmä inzulínom, viacerými rastovými faktormi, ako sú IGF-I, fibroblastový rastový faktor (FBGF), doštičkový (PDGF), epidermálny (EGF) a nervový faktor (NGF), IGF-II a viaceré hematologické rastové faktory. Dôležitú úlohu má aj placentou produkovaný rastový hormón. Tyreoidálne hormóny umožňujú primeraný vývoj CNS. V prípade nedostatku jódu dochádza k rôznym poruchám rastu.

Pri regulácii rastu v postnatálnom období majú hlavnú úlohu rastový hormón a inzulínu podobný rastový faktor IGF-I. IGF-I je viazaný na špecifické proteíny plazmy. Produkcia IGF-I je však okrem rastového hormónu kontrolovaná aj výživou, tyreoidálnymi hormónmi, pohlavnými hormónmi, obličkami, pečeňou, hladinou mastných kyselín atď. IGF-I a väzbová bielkovina IGF-3 sú pri hypopituitarizme znížené. IGF-II má menší význam pre rast organizmu, jeho koncentrácia býva pri nedostatočnej sekrécii rastového hormónu tiež znížená. Efekt GH, ktorý rešpektuje cirkadiánnosť sekrécie, je najväčší v noci, po zaspávaní a počas non-REM fázy. Hladina IGF je konštantná počas celých 24 hodín. Tyreoidálne hormóny ovplyvňujú rast aj v postnatálnom období. Ich nedostatok negatívne ovplyvňuje sekréciu GH. Androgény majú priamy stimulačný efekt na rast a maturáciu kostí, chrupiek a svalov. Estrogény majú stimulujujúci účinok. Glukokortikoidy blokujú sekréciu IGF-I na úrovni rastovej platničky.

Prvým krokom pri zisťovaní porúch rastu je zistiť, či ide len o normálnu variáciu rastu alebo o patologický stav. Základným ukazovateľom je sledovanie rastovej krivky príslušnej danému veku a pohlaviu (1). Odchýlka o viac ako 3 SD vyžaduje okamžité vyšetrenie, odchýlka o menej ako 2 SD svedčí o normálnom raste. Druhou dobrou pomocou na posúdenie rastu je vyšetrenie kostného veku, t.j. osifikácie epifýz. Kostný vek sa posudzuje pomocou rádiografických atlasov umožňujúcich interpretáciu so štandardnou deviáciou do 10 %. Otvorené rastové štrbiny sľubujú lepšiu prognózu oneskorenému raste.

Pri fyzikálnom vyšetrení môže pomôcť posúdenie nielen výšky, ale aj telesnej hmotnosti, BMI. Nadhmotnosť býva typická pre endokrinné príčiny, ako sú Cushingov syndróm, hypopituitarizmus a hypotyreóza. Na posúdenie geneticky podmienenej fyziologickej variácie nižšieho veku je potrebná dobrá rodinná anamnéza zameraná na rast, resp. jeho priebeh u rodinných príslušníkov.

Príčin poruchy rastu môže byť viacero (tab. 3).

Príčiny deficitu rastového hormónu sú v tabuľke 4.

Najčastejšiu príčinu predstavujú idiopatický deficit a tumory. Idiopatický deficit vzniká bez organickej príčiny, v anamnéze býva niekedy perinatálne poškodenie. Príčina môže byť aj na úrovni hypotalamického regulačného centra (2).

Tab. 3. Príčiny poruchy rastu.

Primárne – na úrovni rastovej platničky:
chromozómové ochorenia, napr. Turnerov a Downov syndróm
skeletálna dysplázia, napr. achondroplázia
dysmorfne syndrómy, napr. Prader-Williho syndróm
Primárne – mimo úrovne rastovej platničky:
endokrinné, napr. deficit GH, Cushingov syndróm, nedostatok tyreoidálnych hormónov
renálne ochorenia
gastrointestinálne ochorenia
neurologické ochorenia
kardiovaskulárne ochorenia
Individuálne:
intrauterinné
malnutricia
psychosociálna deprivácia
Idiopatické:
idiopaticky spomalený rast
konštitučné oneskorenie
rôzne

Z tumorov je najčastejšou príčinou kraniofaryngeóm. Tumor vychádza z Rathkeho vychlípeniny a predstavuje 3–5 % všetkých intrakraniálnych nádorov. Nádor býva cystický, často s kalcifikátmi, obyčajne je supraselárne, zriedkavo intraselárne uložený. Tumor môže byť dlhšie bez intrakraniálnej symptomatológie. Prejavy lokálneho útlaku (bolesť hlavy, vracanie, edém papily) sa vyskytujú v čase určenia diagnózy asi u 80 % detí. Deficit rastového hormónu býva u týchto pacientov rovnako ako pri iných uvedených príčinách deficitu rastového hormónu sprevádzaný aj nedostatčnou sekréciou ostatných adenohipofýzových a zriedkavo aj neurohypofýzových hormónov. Zriedkavo sa môže vyskytovať receptorová porucha cieľového tkaniva blokujúca odovzdanie informácie na subcelulárnu úroveň (Laronov nanizmus vyskytujúci sa najmä v Izraeli) a porucha interakcie IGF a chondrocytov (vrodené kostné ochorenia).

DIAGNOSTIKA

Základný laboratórny skrining nízkeho veku zahŕňa vyšetrenie: TSH, IGF-I, IGFBP-3, kostného veku, laterálnej snímky lebky, kalcium, fosfor, bikarbonát, kreatinín, krvný obraz, sedimentáciu, chromozómový karyotyp.

Potvrdenie nedostatčnej sekrécie rastového hormónu je laboratórne. Vzhľadom na cirkadiánnosť vylúčovania nie je jednorazové vyšetrenie GH vhodné na adekvátnu diagnostiku jeho deficiencie. Na skrining sa dnes najviac používa vyšetrenie IGF-I a IGFBP-3 v sére. Vyšetrenie je vysoko-senzitívne, menej špecifické. Na verifikovanie je potrebné vykonať stimulačné testy, z ktorých musia byť aspoň dva pozitívne. Za patologickú sa považuje odpoveď GH na stimuláciu nižšia ako 10 ng/mL. Bazálne GH obyčajne nepre-

Tab. 4. Príčiny deficitu rastového hormónu.

Idiopatická
Tumor
Trauma CNS
Infekcie CNS
Vaskulárne malformácie CNS
Radiačné poškodenie
Kongenitálna
Histiocytóza
Sarkoidóza
Periférna rezistencia proti rastovému hormónu

sahuje 5 ng/mL. Výsledky testov môžu byť falošne pozitívne u pacientov s hypotyreózou a obezitou.

Štandardne sa používajú nasledujúce testy.

1. *Test s postinzulínovou hypoglykémiou* (0,05–0,1 IU/kg telesnej hmotnosti, potrebný je pokles glykémie pod 2,2 mmol/L)

2. *Test s klonidínom* (0,1 mg klonidínu/m² povrchu tela)

3. *Test s arginínom* (0,5 g arginínu/kg hmotnosti)

4. *Test so somatoliberínom* (100 mg GHRH i.v., odbery o 15, 30, 45, 60, 90, 120 min)

Ako pomocné sa môžu použiť aj nasledujúce testy.

5. *Test s fyzickou záťažou* (chôdza 15 min)

6. *Test s levodopou* (125 mg levodopy do 15 kg, 250 mg do 35 kg, 500 mg nad 35 kg a u dospelých osôb)

Tieto testy majú však len malý diagnostický význam. Za najrelevantnejší sa naďalej považuje inzulínový test. Odbery na GH sa robia 30, 60 a 120 minút po stimulácii inzulínom, levodopou a L-arginínom.

Inou možnosťou je vyšetriť GH v spánku (20–90 min po zaspatí), resp. jeho cirkadiánný rytmus. Vyšetrenie umožňuje aj lepšie posúdenie úspešnosti substituenej liečby (6).

LIEČBA DEFICITU RASTOVÉHO HORMÓNU

Liečba deficitu rastového hormónu pozostáva z použitia rekombinantných biosyntetických preparátov pomocou tzv. perových aplikátorov. Dávka býva priemerne 0,3 mg/kg telesnej hmotnosti s.c. týždenne. Tradične sa podáva 0,1 mg/kg telesnej hmotnosti 3-krát týždenne. Najvýhodnejšie je podávať liečbu každodenne. GH sa terapeuticky využíva aj na pozitívne ovplyvnenie rastu u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou a u dievčat s Turnerovým syndrómom. Pri iných príčinách deficitu rastového hormónu sa podávanie GH neindikuje. Pri ostatných uvedených príčinách nízkeho veku je potrebná liečba základného ochorenia (ak je možná) a diétne opatrenia. Výška pri Turnerovom syndróme môže byť priaznivo ovplyvnená aj estrogénmi a oxandrolónom. Stále viac sa v poslednom čase hovorí aj o nedostatku rastového hormónu v dospelosti a o jeho liečbe (2).

Tab. 5. Prejavy deficitu rastového hormónu v dospelosti.

Symptómy	Príznaky
narušenie kvality života	viscerálna obezita
znižená vitalita a energia	zvýšený pomer pás:boky
depresie	suchá, tenká pokožka
zvýšená anxióza	pokles svalovej hmoty
sociálna izolácia	vzostup telesného tuku
	abnormálna štruktúra a funkcia srdca
	hyperlipoproteinémia
	znižená fibrinolýza
	zvýšená ateroskleróza
	znižená kostná denzita
	redukcia glomerulárnej filtrácie
	redukcia krvného prietoku obličiek
	zvýšená inzulínová rezistencia

Prejavy deficitu rastového hormónu v dospelosti sú v tabuľke 5.

Na deficit rastového hormónu v dospelosti je potrebné myslieť najmä u pacientov s anamnézou hypofýzových alebo perihypofýzových tumorov, u pacientov so zisteným výpadkom v sekrécii ostatných hypofýzových hormónov a u pacientov s deficitom GH v minulosti. Aj u týchto pacientov je potrebné znova verifikovať nedostatočnú sekréciu. Dôvodom je to, že u časti pacientov s idiopatickým deficitom GH dochádza v dospelosti k spontánnej úprave. Príčiny deficitu GH sú najmä tumory a pretrvávajúci idiopatický deficit GH. V prípade nádoru sa obyčajne vyskytuje aj deficit ostatných adenohypofýzových hormónov.

Na diagnózu sa aj v tomto prípade používa inzulínový test v dávke 0,1–0,15 IU/Kg telesnej hmotnosti. Odpoveď nižšia ako 5 ng/ml sa považuje za nedostačujúcu (7). Ostatné testy (ktoré sa používajú v detskom veku) majú len podporný význam.

Na skríning a na posúdenie úspešnosti liečby sa používajú aj v tomto prípade IGF-I a IGFBP-3.

Liečba pozostáva z podávania nízkych dávok 0,15 mg GH/kg telesnej hmotnosti/deň. Dávku možno v prípade potreby počas 1–2 mesiacov zvýšiť. Liečba spôsobuje redistribúciu telesného tuku, svalstva a zvyšuje množstvo celkovej telesnej vody. GH po iniciálnom znížení kostnej mineralizácie zvyšuje kostnú denzitu aj osteoformáciu. GH znižuje aj hodnoty celkového LDL-cholesterolu a často aj triacylglycerolov. Zlepšuje vývrhovú schopnosť srdca a je-

ho použitie je v súčasnosti jednou z možností zvládnutia srdcového zlyhania rezistentného proti inej medikácii. Pacienti liečbu dobre toelrujú, medzi nežiaduce účinky patrí retencia tekutín. Riziko zvýšeného výskytu malignít sa pri správne indikovanej a vedenej liečbe nepotvrdilo.

LITERATÚRA

- 1. Bevan, J.S., Scanlon, M.F.:** Regulation of the hypothalamus and pituitary. In: Grossman, A. (Ed.): Clinical endocrinology. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1992, 1063 s.
- 2. Biller, B.M.K., Daniels, G.H.:** Neuroendocrine regulation and diseases of the anterior pituitary and hypothalamus. In: Fauci, A.S. (Eds.): Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, McGraw-Hill 1998, 2569 s.
- 3. Ezzat, S. a spol.:** Octreotid treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study. *Ann Int Med*, 117, 1992, č. 9, s. 711–718.
- 4. Faglia, G., Ambrosi, B.:** Hypothalamic and pituitary tumours: general principles. In: Grossman, A. (Ed.): Clinical endocrinology. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1992, 1063 s.
- 5. Harris, A.G.:** Acromegaly and its management. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers 1996, 75 s.
- 6. Hintz, R.L.:** Disorders of growth. In: Fauci, A.S. (Eds.): Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, McGraw-Hill 1998, 2569 s.
- 7. Juul, A., Jorgensen, O.L.:** Growth in adults. Cambridge, University Press 1996, 377 s.
- 8. Lamberts, S.W.:** Long-acting dopamine and somatostatin analogs. *Meet-the Professors Handouts, ENDO 98*, New Orleans, s. 85–88.
- 9. Lesse, G.P., Fraser, W.D., Farquharson, R., Hipkin, L., Vora, J.P.:** Gonadal status is an important determinant of bone density in acromegaly. *Clin Endocrinol Oxf*, 48, č. 1, s. 59–65.
- 10. Melmed, S.:** Comprehensive management of acromegaly. *Metabolism*, 44, 1995, č. 1, s. 27–30.
- 11. Payer, Jr., J., Huorka, M., Gregorová, M., Polák, Š.:** Magen- und Duodenumpolypen bei Akromegalie. *Gastroenterol J*, 51, 1991, s. 93–94.
- 12. Ueland, T., Bollerslev, J., Hansen, T.B., Ebbesen, E.N., Mosekilde, L., Brixen, K., Flyvbjerg, A., Djoseand, O.:** Increased cortical bone content of insulin-like growth factors in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 1999, č. 1, s. 123–127.
- 13. Webb, S.M.:** Pituitary tumours. Epidemiology, pathogenesis and management. Bristol, Bio Scientifica Ltd, 1998, 251 s.

Do redakcie došlo 10.5.1999.

Adresa autora: Doc. MUDr. J. Payer, CSc., I. interná klinika LFUK, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava.

RECENZIA KNIHY

REVMATOLOGIE – MINIMUM PRO PRAXI

V. HORČIČKA

Praha, Triton 1999, 124 stran, cena 98 Kč, ISBN 80-7254-056-4.

Doc. MUDr. Vladko Horčíčka, CSc., pěstuje revmatologii už několik desetiletí. Má bohaté zkušenosti jak z klinické práce, vědecké a výzkumné činnosti, tak i z vysokoškolského učitelování. Navíc zná potřeby terénu. Ne nadarmo už dávno inicioval založení a praktikoval na svém pracovišti – III. interní klinika LF UP a FN v Olomouci – obor praktického lékařství.

To vše mu umožnilo a vedlo k tomu, že sepsal *Revmatologii – minimum pro praxi* ve sličném a velmi zdařile upraveném kapesním vydání. Postižení pohybového ústrojí jsou velmi častá. Není prakticky člověka, který by si na „revma“ nestěžoval. Ze statistik vyplývá, že revmatická onemocnění jsou nejčastější příčinou somatických obtíží, že 1/3 veškeré populace v pracovní neschopnosti má revmatologickou diagnózu jako její primární příčinu, že více než 40 % osob starších 65 let udává a léčí se na nějaké revmatické obtíže. Nelze pominout, že revmatických chorob celosvětově stále přibývá.

Knížka je členěna do 14 kapitol: Úvod a klasifikace revmatických onemocnění, Příznaky a vyšetření, Difúzní onemocnění pojiva, Vaskulitidy, Smíšená onemocnění pojivo-tkáně, Spondylartritidy, Reaktivní a infekční artritidy, Mikrokrystalické artritidy, Osteoartróza, Scheuermannova

choroba, Mimokloubní revmatismus, Místní injekční terapie, Poznámky k léčbě, Medikamentózní revmatologická léčba a těhotenství. Pro čtenáře dychtícího a potřebného dovědět se více, než příručka poskytuje, je připojeno 9 citací českého, slovenského a světového písemnictví, z něhož autor čerpal. Kniha je zakončena věcným rejstříkem.

Revmatologická literatura u nás už není popelkou. Nicméně „Taschenbuch“, jak svoji revmatologii do kapsy doc. Horčíčka koncipoval, dosud revmatologie neměla. Knížka má umožnit v ordinaci praktického lékaře – a nejen tam, rychlou a snadnou orientaci v diagnostických a terapeutických postupech i při volbě a interpretaci výsledků pomocných a laboratorních vyšetřovacích metod. Posléze poskytuje přehled o nejčastějších revmatických onemocněních.

Publikace je napsána stručně, věcně a srozumitelně pro každého. Autor zde uplatnil i svůj didaktický um. Přehlednosti napomáhá 41 instruktivních tabulek. Knihu *Revmatologie – minimum pro praxi* přivítají všichni, kdo se jakkoliv revmatologií zabývají. Lékaři, zdravotničtí pracovníci všech kategorií, studenti i poučená laická veřejnost.

M. VYKYDAL