

Efektívnosť liečby rekombinantným rastovým hormónom u detí s chronickou obličkovou chorobou

Prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.

Klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN, Košice

Porucha rastu je častou a skorou komplikáciou chronickej obličkovej choroby v detskom veku. Príčiny sú multifaktoriálne a zahŕňajú nutričné, metabolické a hormonálne zmeny. Primárnym endokrinným patogenetickým mechanizmom je rezistencia na endogénny cirkulujúci rastový hormón a funkčný deficit IGF-I. Spomalenie telesného rastu začína už pri miernom poklese glomerulovej filtrácie a pretrváva aj napriek liečbe sprievodných uremických komplikácií. Rekombinantný rastový hormón účinne stimuluje rast vo všetkých obdobiach detského veku a štádiách renálneho zlyhania vrátane pacientov po transplantácii obličky. Rastová retardácia je aktuálnou a dlhodobou výzvou v manažmente detí s chronickou obličkovou chorobou.

Kľúčové slová: rastová retardácia, obličkové zlyhanie, rekombinantný rastový hormón.

The effectiveness of treatment with recombinant growth hormone in children with chronic kidney disease

Growth retardation is common and early complication of chronic kidney disease in childhood. The causes are multifactorial including nutritional, metabolic and hormonal disturbances. As primary endocrine patomechanism is considered a resistance of target organs to endogenous circulating growth hormone and functional deficit of IGF-I. Growth retardation is recognized even in early stages of chronic renal failure and persists despite an adequate treatment of accompanying uremic complications. Recombinant growth hormone effectively stimulates the growth during a whole period of childhood and/or stages of renal failure including kidney transplant. Growth retardation is a long-term challenge in management of children with chronic kidney disease.

Key words: growth retardation, renal failure, recombinant growth hormone.

Pediatr. prax, 2015, 16(1): XX–XX

Úvod

Porucha rastu je častým sprievodným javom chronickej obličkovej choroby (CKD) v detskom veku asociovaným so zvýšenou morbiditou a mortalitou. Podľa epidemiologických údajov zo severoamerického pediatrického registra až polovica detí so zlyhaním obličiek má preukázanú poruchu rastu (13). Ešte varujúcejšie je zistenie, že deti s rastom pod 1. percentil majú až dvojnásobne vyššie riziko smrti ako deti bez závažnej poruchy rastu. K rastovej retardácii prispievajú viaceré prídavné faktory, ako je nedostatočná výživa, uremické toxíny, metabolická acidóza, renálna osteodystrofia a nedostatočná citlivosť cieľových orgánov na účinok rastového hormónu (GH). Prevencia poruchy rastu zahŕňa podporné liečebné stratégie zamerané na úpravu komplikácií chronickej zlyhania obličiek vrátane dialýzy a transplantácie obličky. Napriek týmto intenzívnym opatreniam má väčšina detí so zlyhaním obličiek a po transplantácii spomalený longitudinálny telesný rast. Nízky rast má tiež závažné dôsledky na kvalitu života a psychické sebahodnotenie jedincov. Viac ako tretina dospelých pacientov so začiatkom terminálnej urémie v detstve udáva nespokojnosť s telesnou výškou, čo ich značne hendikepuje v sociálnom a spoločenskom živote a významne obmedzuje ich dlhodobé vyhliadky na vzdelanie, zamestna-

nosť či partnerský život (11). Mať normálny telesný vzrast v dospelosti je prirodzenou túžbou detí s chronickým zlyhaním obličiek a veľkou výzvou pre pediatrických nefrológov.

Definícia poruchy rastu

Pravidelné hodnotenie rastovej krivky a rastového prírastku je základnou súčasťou klinického nefrologického vyšetrenia a upozorní na zaostávanie v raste. Nízky rast u detí s CKD sa definuje ako telesná výška pod 3. percentil, resp. spektrálne menšia ako 2 smerodajné odchýlky (> -2 SD) od priemernej hodnoty u rovesníkov rovnakého pohlavia (9). Rastová retardácia sa definuje ako rastová rýchlosť (velocity) pod 3. percentil pretrvávajúca viac ako 3 mesiace (14).

Patogenéza poruchy rastu pri chronickej obličkovej chorobe

Patogenéza poruchy rastu pri CKD je komplexná. Primárnym endokrinným patogenetickým mechanizmom je porucha metabolizmu rastového hormónu a jeho hlavného mediátora IGF-I (inzulínu podobný rastový faktor), ktorý sprostredkuje účinok rastového hormónu v tkanivách. Pri poklese obličkových funkcií je alterovaná fyziologická rovnováha medzi rastovým hormónom, IGF-1 a jeho viažucimi proteínmi (IGF-BPs). Výsledkom je rezistencia na endogénny

Tabuľka 1. Faktory prispievajúce k rezistencii na rastový hormón u detí s chronickou obličkovou chorobou

Znížená expresia receptorov GH
Znížená tvorba IGF-1
Znížená aktivita IGF-1
Zvýšená koncentrácia IGF-BPs

CKD – chronická obličková choroba, GH – rastový hormón, IGF-1 – inzulínu podobný rastový faktor, IGF-BPs – proteíny viažuce IGF-1

Tabuľka 2. Rizikové faktory predisponujúce k poruche rastu detí s chronickou obličkovou chorobou

Genetické faktory
Vek v čase začiatku CKD
Trvanie CKD
Reziduálna funkcia obličiek
Liečebné modality CKD
Malnutrícia a nízky energetický príjem
Porucha vody a elektrolytov
Metabolická acidóza
Renálna osteodystrofia
Porucha PTH a vitamínu D

CKD – chronická obličková choroba

cirkulujúci rastový hormón a funkčný deficit IGF-I. Príčiny rezistencie na GH sú uvedené v tabuľke 1. K poruche rastu významne prispievajú aj početné rizikové faktory asociované s CKD (tabuľka 2). Patrí k nim malnutrícia, porucha metabolizmu vody a elektrolytov, metabolická acidóza, renálna osteodystrofia a liečba glukokortikoidmi. Stupeň

rastového deficitu závisí od veku dieťaťa, typu, závažnosti a dĺžky trvania obličkovej choroby, špecifickej liečby a tiež sociálneho prostredia. Vo všeobecnosti platí, čím mladšie dieťa v čase počínajúcej poruchy renálnych funkcií, tým vyššie riziko poruchy rastu. Treba podčiarknuť, že spomalenie rastu nastupuje už pri miernom poklese glomerulovej filtrácie! Vplyv nedostatočnej výživy je kritický najmä u malých detí v rapidnej nutrično-senzitívnej fáze rastu. Preto u dojčiat a batoliat sa adekvátny energetický príjem základných živín má zabezpečiť aj nazogastrickou sondou alebo perkutánnou endoskopickou gastrostómiou (PEG) (17). Hoci optimálna enterálna nutričná výživa významne zlepšuje telesný rast, nedokáže u mnohých detí s CKD zabrániť jeho spomaleniu (17).

Liečba poruchy rastu u detí s chronickou obličkovou chorobou

Účinnou a štandardnou liečbou poruchy rastu u detí s CKD je terapia rekombinantným rastovým hormónom (rhGH). Podľa medzinárodných KDIGO odporúčaní je indikovaný u všetkých detí s glomerulovou filtráciou eGFR menej ako 75 ml/min. a po transplantácii obličky, ktoré majú nízky rast (8). Cieľom liečby je dosiahnuť normálnu výšku v dospelosti, minimálny terapeutický cieľ je telesná výška nad 3. percentil. U detí s CKD sa aplikujú suprafyziologické (nie substitučné!) dávky rhGH v množstve 28 – 30 IU/m²/týždeň (15). Na dosiahnutie optimálnej terapeuticko-odpovede je dôležitý včasný začiatok, preto s liečbou netreba otáľať a iniciovať ju hneď ako dieťa spĺňa indikačné kritériá.

Mechanizmus účinku rhGH

rhGH v suprafyziologických dávkach (28 – 30 IU/m²/týždeň) prekoná rezistenciu na endogénny GH a zvyšuje cirkulujúci IGF-1. Zlepšuje aj kostný metabolizmus a zvyšuje kostnú minerálnu densitu u detí s CKD (16).

Efektívnosť terapie

Signifikantný longitudinálny prírastok telesnej výšky sa v zásade odvíja od rastového deficitu a veku dieťaťa v čase iniciácie liečby (prepubertálne obdobie, respektíve puberta), štádia renálnej insuficiencie (predialýza, dialýza, transplantácia) a dĺžky hormonálnej terapie. Pre optimálny efekt je dôležitý skorý štart liečby. Z terapie najviac profitujú dojčatá a batoliatá. Dojčatá s GFR menej ako 60 ml/min. narastú za rok dokonca až o 14 – 14,5 cm! (12). To podčiarkuje, že vo fáze rapidného rastu je kľúčovým momentom skorý začiatok liečby.

Metaanalýzy početných klinických a randomizovaných štúdií na tisícoch pediatrických pacientov

preukázali benefit rhGH vo všetkých vekových kategóriách a štádiách renálneho zlyhania (7, 10, 13, 15). Je zaujímavé, že priaznivejšiu terapeutickú odpoveď majú pacienti s renálnou hypo/dyspláziou ako deti s glomerulonefritidami a/alebo s ostatnými obličkovými chorobami (10). Najvyšší rastový špurt sa pozoroval u prepubertálnych detí a u detí v predialyzačnom období, ktoré môžu dosiahnuť aj normálnu konečnú výšku v dospelosti. Podľa výsledkov klinickej štúdie, ktorá zahŕňala 125 detí v predialyzačnom období, najvyšší rastový prírastok sa dosahoval v prvom roku liečby (v priemere až 10,7 cm/rok), v druhom roku bol medián rastovej rýchlosti 7,8 cm a priaznivé priemerné Z-skóre pre výšku sa udržiavalo aj v nasledujúcich rokoch (15). A hoci uremické milieu per se môže tlmieť účinnosť rhGH, aj liečené dialyzované deti rastú rýchlejšie než bez terapie (1, 14).

Z hľadiska dlhodobej perspektívy je dôležitá konečná výška jedinca. Negatívne ju ovplyvňuje oneskorená puberta, dlhodobá dialýza a vyšší vek v začiatku liečby. Prospektívne longitudinálne sledovania preukázali, že detskí pacienti liečení viac ako 5 rokov sú v dospelosti signifikantne vyšší než neliečení jedinci (medián Z-skóre -1,6, respektíve -2,1) a dosahujú normálnu finálnu výšku (medián Z-skóre výšky viac ako -1,88) (6).

Transplantácia obličky

Úspešná transplantácia obličky dokáže zvrátiť uremické prostredie a mala by navodiť normálnu sekréciu a funkciu GH. Napriek tomu, u značnej časti detí perzistuje spomalený telesný rast. Hlavnou príčinou je obmedzená funkčnosť štepu a glukokortikoidy, ktoré sú štandardnou potransplantačnou farmakoterapiou. Ak sa rastový catch-up nedoženie alternatívnym podávaním glukokortikoidov, indikovaný je rastový hormón, a to najmä pri suboptimálnej funkcii štepu (eGFR pod 50 ml/min.), keď nemožno očakávať spontánny catch-up. rhGH stimuláciou proteosyntézy môže tlmieť katabolizmus a/alebo interferenciou s endokrinnou osou GH/IGF oslabiť supresívny rastový účinok steroidov (15). Potvrdzujú to dlhoročné klinické skúsenosti. Na ilustráciu stručne uvedieme čiastkové výsledky niektorých pediatrických štúdií. V 3-ročnej pilotnej štúdií transplantované deti vyrástli za prvý rok liečby rhGH priemerne o 7,7 cm oproti neliečeným deťom (4,6 cm/rok), pričom sa aj v ďalších rokoch terapie udržiavala signifikantná, no o niečo nižšia rastová rýchlosť. Tieto observačné dáta presvedčivo dokázali, že rhGH markantne indukuje rastový catch-up aj po transplantácii (5). Ešte cennejšie sú longitudinálne dáta zo zeroamerického registra (NAPRTCS) (2, 4, 13).

V multicentrickej štúdií sa porovnávalo 513 detí s transplantovanou obličkou s 2 263 transplantovanými rovesníkmi, ktorí neužívali rastový hormón. Výsledky preukázali signifikantný nárast telesnej výšky v liečenej skupine (2).

Vedľajšie účinky a ukončenie liečby rhGH

rhGH má v porovnaní s vynikajúcim liečebným efektom prekvapivo málo vedľajších účinkov. Bezpečnostný profil rhGH sa porovnával medzi skupinou 2 333 liečených s CKD a 8 533 detí bez hormonálnej terapie. Počas 6-ročného prospektívneho sledovania sa nezistili významné rozdiely vo výskyte malignít, glukózovej intolerancie, pankreatitídy a intrakraniálnej hypertenzie (3). Z nefrologického hľadiska je dôležité, že rhGH nezhoršuje priebeh renálnej insuficiencie. Obavy, že urýchľuje pokles obličkových funkcií či zvyšuje riziko akútnej rejeckie sa nepotvrdili (6, 15).

Liečbu monitoruje detský nefrológ v spolupráci s detským endokrinológom. U detí, ktoré dosiahnu 50. percentil priemernej rodičovskej výšky, sa odporúča znížiť dávku rhGH o polovicu. Liečbu ukončujeme pri uzatvorení rastových štrbín a spomalení rastu ≤ 2 cm za rok.

Záver

Oneskorený rast je častou a včasnou komplikáciou chronickej obličkovej choroby v detskom veku. Príčiny sú multifaktoriálne a zahŕňujú nutričné, metabolické a hormonálne zmeny. Rastová retardácia je asociovaná so zvýšenou morbiditou (častejšie hospitalizácie, vynechávanie v škole a slabšia fyzická výkonnosť) a mortalitou. Neliečená porucha rastu vedie k nižšej konečnej výške a tiež nižšej kvalite života. rhGH účinne stimuluje rast u detí s konzervatívnou aj aktívnou liečbou obličkového zlyhania. Efektívnosť závisí od celkovej dĺžky hormonálnej liečby, závažnosti renálnej insuficiencie a iniciálneho stupňa rastovej retardácie.

Telesný rast je dôležitým klinickým ukazovateľom kvality a úspešnosti liečby CKD. Rastová retardácia je aktuálnou a dlhodobou výzvou v manažmente detí s chronickou obličkovou chorobou.

Literatúra

1. Bérard E, Crosnier, Six-Benetaon, et al. Recombinant human growth hormone treatment of children on hemodialysis. French Society of Pediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:304–310.
2. Fine RN, Stablein D, Cohen AH, et al. Recombinant human growth hormone post-renal transplantation in children: a randomized controlled study of the NAPRTCS. *Kidney Int.* 2002;62:688–698.

3. Fine RN, HO M, Tejani A, Blethen S. Adverse events with rhGH treatment of patients with chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *J Pediatr*. 2003;142:539–545.
4. Fine RN, Stablein D. Long-term use of recombinant human growth hormone in pediatric allograft recipients: a report of the NAPRTCS Transplant Registry. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:404–408.
5. Guest G, Bérard E, Crosnier H, et al. Effects of growth hormone in short children after renal transplantation. French Society of Pediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol*. 1998;12:437–446.
6. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, et al. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med*. 2000;343:923–930.
7. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;2:CD003264.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*. 2009;76(Suppl 113):S1–130.
9. Košťálová L. Liečba rastovým hormónom v detskom veku. *Pediatr. prax*. 2008;4:207–211.
10. Mehls O, Wuhl E, Tonshof B, et al. Growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease. *Acta Paediatrica*. 2008;97:1159–1164.
11. Rosenkranz J, Reichwald-Klugger E, Oh J, Turzer M, Mehls O, et al. Psychosocial rehabilitation and satisfaction with life in adults with childhood-onset of end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:1288–1294.
12. Santos F, Moreno ML, Neto A, et al. Improvement in growth after 1 year of growth hormone therapy in well-nourished infants with growth retardation secondary to chronic renal failure: results of a multicenter, controlled, randomized, open clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(7):1190–1197.
13. Seikaly MG, Salhab N, Gipson D, et al. Stature in children with chronic kidney disease: analysis of NAPRTCS database. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:793–799.
14. Tonshoff B. *Prevention and management of growth failure in children with chronic kidney disease* [online]. UpToDate. 2014. ISSN 1090-3496. Available from: <www.uptodate.com>.
15. Tonshoff B. *Growth hormone treatment in children with chronic kidney disease and postrenal transplantation* [online]. UpToDate. 2014. ISSN 1090-3496. Available from: <www.uptodate.com>.
16. Van Dyck M, Gysseels A, Proesmans W, et al. Growth hormone treatment enhances bone mineralisation in children with chronic renal failure. *Eur J Pediatr*. 2001;160:359–363.
17. Wingen AM, Mehls O. Nutrition in children with preterminal chronic renal failure. Myth or important therapeutic aid? *Pediatr Nephrol*. 2002;17:111–120.



Prof. MUDr. Ludmila Podracká, CSc.

Klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN

Triada SNP 1, 040 01 Košice

ludmila.podracka@upjs.sk