

# Genetická etiologie a výsledky léčby u dětí narozených SGA (malé na svůj gestační věk) s malou výškou v dětství (SGA-SS)

Ledjona Toni, Lukáš Plachý, Petra Kučerová, Lenka Elblová, Štěpánka Průhová, Jan Lebl  
Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

## Úvod

Menší část dětí, které se rodily malé na svůj gestační věk (SGA; s porodní hmotností a/nebo délkou pod -2SD pro daný gestační věk), zůstává malá i v dětství (výška pod -2,5SD pro daný věk a pohlaví ve věku 3 roky a více; SGA-SS). Tyto děti bez léčby končí zpravidla jako malí dospělí, proto mohou být indikovány k terapii růstovým hormonem (GH). Etiologie SGA-SS je heterogenní a zůstává většinou neobjasněna. Cílem studie je posoudit u těchto dětí efekt léčby GH ve vztahu ke genetické příčině jejich růstové poruchy.

## Metody

Od roku 2006 se na Pediatrické klinice léčilo růstovým hormonem z indikace SGA-SS 445 dětí (současný věk 1,3 až 27 let; medián 11,8). Kombinací několika genetických metod včetně cíleného nebo celoexomového sekvenování, které jsme volili podle fenotypu, jsme hledali genetickou etiologii malého vzrůstu. U etiopatogeneticky definovaných skupin jsme analyzovali účinek léčby růstovým hormonem.

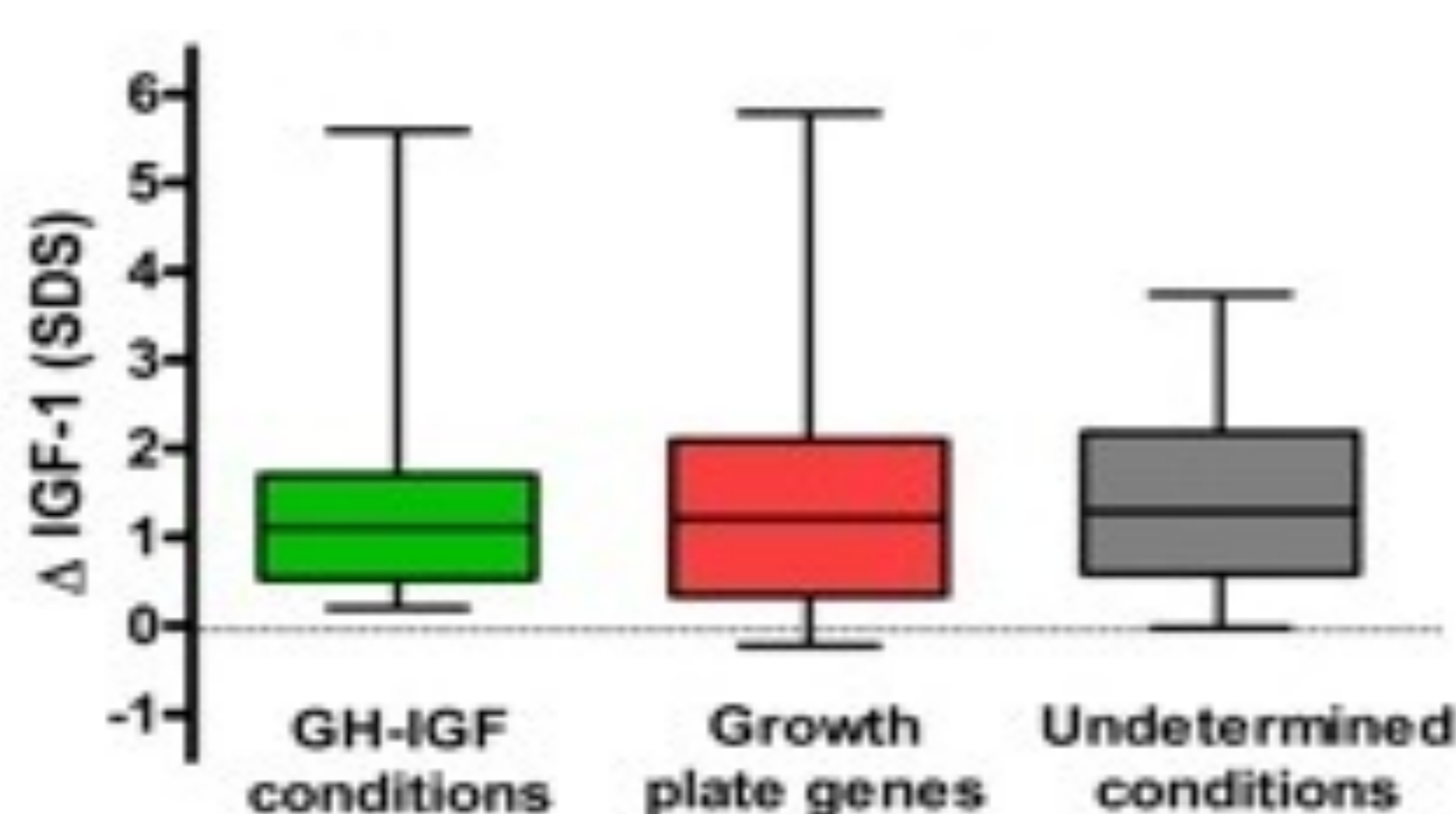
## Výsledky

Genetickou etiologii jsme zatím objasnili u 60 pacientů. 11 dětí mělo patogenní variantu v genech kódujících složku chrupavčité matrix (*ACAN* nebo různé typy kolagenu), 13 dětí poruchu *SHOX* genu, 9 dětí patogenní variantu v genech osy GH-IGF-1 (*GHSR*, *HGMA2*, *OTX2*, *STAT3*, *IGFALS*, *IGF1R*), 10 dětí mělo Silver-Russellův syndrom a dalších 17 dětí patogenní varianty jiných genů (*NSF1*, *SRCAP*, *LMNA* aj.).

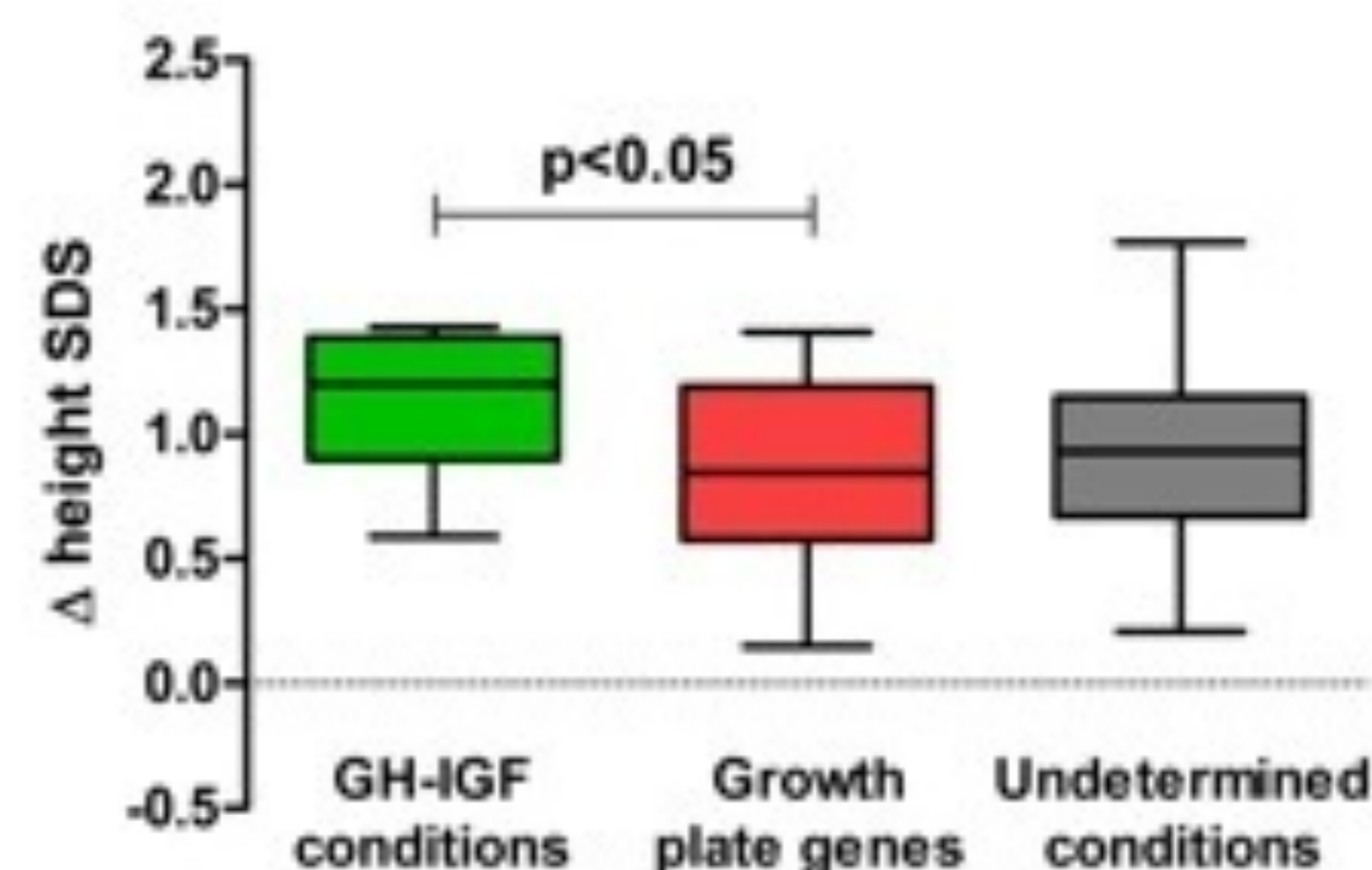
Systemová odpověď na léčbu GH, vyjádřená vzestupem standardizované hladiny IGF-1 v SDS po zahájení léčby, byla podobná u dětí s poruchou chrupavčité matrix (+1,47±0,36; průměr±SD), s poruchou osy GH-IGF-1 (+1,42±0,46) i u dětí bez známé genetické etiologie (+1,50±0,10 SD; n.s.)

Odpověď na GH na úrovni růstové ploténky. Po dvou letech podávání GH nejlépe rostly děti s poruchou osy GH-IGF-1 (zisk výšky +1,12±0,09 SDS), zatímco děti s poruchou chrupavčité matrix získaly jen +0,84±0,09 SDS (p=0,046) a děti s neobjasněnou genetickou etiologií +0,96±0,04 SDS.

Systemová odpověď na léčbu GH  
Δ IGF-1 (SDS) po zahájení léčby



Odpověď na GH na úrovni růstové ploténky Δ SDS  
výšky po dvou letech zahájení terapie



**Výsledky:** Naše studie přinesla unikátní data o genetické heterogenitě růstové poruchy navazující na nitroděložní růstovou restrikcí (SGA-SS). Poprvé se podařilo dokumentovat vliv genetické etiologie na růstovou odpověď při léčbě GH. Tyto výsledky mohou přispět nejen k poznání etiopatogeneze, ale také k individualizaci léčby těchto dětí na principu farmakogenomiky.