

Pregledni članek / Review article

OBRAVNAVA OTROK, KI JIH ZDRAVIMO Z RASTNIM HORMONOM

MANAGEMENT OF CHILDREN WITH GROWTH HORMONE TREATMENT

B. Murn Berkopce, I. Zupančič, M. Jurčec, N. Bratanič

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

IZVLEČEK

Normalna rast otroka je znak zdravja, pravilne prehrane in zadovoljstva. Če pri otroku odkrijemo zaostanek v rasti, moramo s preiskavami ugotoviti njegov vzrok. Poleg pomanjkanja ravnega hormona, so indikacije za zdravljenje z rastnim hormonom tudi različna rezistentna stanja. Zdravstveno vzgojo ob zdravljenju z rastnim hormonom izvaja diplomirana medicinska sestra pri vsakem bolniku posebej. Staršem in otroku razloži postopek priprave in dajanje ravnega hormona ter pred odhodom domov preveri, ali postopek ustrezno izvajajo. Zdravljenje z rastnim hormonom nadaljujemo, dokler se ne zaprejo epifizne špranje in dokler se ne zaključi rast cevastih kosti v dolžino.

Ključne besede: nizka rast, antropometrične meritve, rastni hormon, zdravljenje.

ABSTRACT

Normal growth in a child is a sign of health, proper nutrition and contentment. When growth retardation is detected it is necessary to perform tests to determine its cause. Beside deficiency of growth hormone, various resistant states are indications for treatment with growth hormone. Health education in relation to treatment with growth hormone is carried out individually by a graduate nurse. She explains the process of preparation and application of growth hormone to the parents and child and verifies that they perform the procedure correctly before discharge from hospital. Treatment with growth hormone is continued until the epiphyses have fused and long bone growth is complete.

Key words: short stature, anthropometric measurements, growth hormone, treatment.

UVOD

Rast je glavna značilnost otroškega obdobja. Zdrav, pravilno hranjen in zadovoljen otrok raste

normalno. Na rast in razvoj vplivajo številni dejavniki: dedni, nevroendokrini, prehranski dejavniki in dejavniki okolja. Rastni hormon in rastni dejavniki ter ščitnični in spolni hormoni

so najpomembnejši izmed endokrinih dejavnikov rasti (1, 2).

NORMALNA RAST

Normalna rast je kazalnik otrokovega zdravja. Hitrost rasti je v različnih starostnih obdobjih različna. Najhitrejša je rast v maternici, po rojstvu pa se v prvih 3 do 4 letih postopno upočasni. V predpubertetnem obdobju rastejo otroci približno 5–7 cm na leto, za pubertetno obdobje pa je značilen zagon rasti, med katerim lahko dečki v enem letu zrastejo tudi 15–20 cm. Otrokovo rast redno spremljamo na sistematskih pregledih.

ANTROPOMETRIČNE MERITVE

S pomočjo antropometričnih meritev lahko določimo telesno višino in težo, indeks telesne mase (telesna teža/višina²) in sestavo telesa. Za oceno otrokove rasti potrebujemo meritev telesne višine, ki jo primerjamo s standardi za enako stare otroke istega spola. Kadar ugotovimo nesorazmerno nizko rast, preiskave dopolnimo še z meritvijo sedne višine, razpona rok in obsega glave (1).

Pravilna izvedba antropometričnih meritev je zelo pomembna, saj se na podlagi rezultatov odločamo o nadaljnjih preiskavah in/ali zdravljenju.

Medicinska sestra ali tehnik, ki izvajata meritve, morata biti zelo natančna. Kadar meritve ponavljamo v določenih intervalih, je najbolje, da jih opravlja ista oseba na isti merilni napravi in ob istem času dneva. Izmerjena višina se pri isti osebi med jutranjo in večerno meritvijo lahko razlikuje za en do dva centimetra.

Telesna višina

Merimo jo v centimetrih, na 0,1 cm natančno. Meritve opravljamo z merilno napravo (t. i. stadiometrom).

Otrok si mora pred meritvijo sezuti čevlje. Sonožno z iztegnjenimi koleno se postavi ob merilec, tako da se ga dotika z lopaticami. Roke visijo prosto ob telesu, glavo drži v takšnem položaju, da sta zunanji očesni kot in vhod v sluhovod v isti ravnini. Merilno napravo potisnemo do temena. Pred merjenjem naj otrok vdihne, izdihne in sprostí ramena. Pazimo, da ne dvigne pet od tal. Meritev opravimo trikrat in izračunamo povprečno vrednost.

Dojenčke oziroma otroke do dveh let merimo v merilnih koritih oziroma ležečih stadiometrih. Pri tem sta potrebni dve osebi: ena skrbi za pravilen položaj glave, ki se mora s temenom tesno prilegati podlagi, druga pa skrbi za to, da ima otrok zravnan noge, med golenjo in stopalom pa pravi kot ter da se merilna naprava tesno prilega otrokovemu stopalu (1, 3).

Sedna višina

Merimo jo v centimetrih, na 0,1 cm natančno. Tudi sedno višino (dolžina trupa oz. dolžina od temena do križnice) merimo z merilno napravo (stadiometrom). Meritev opravimo tako, da otrok sedi, s hrbtenico pa je tesno naslonjen ob merilec. Noge ima iztegnjene, tako da s trupom tvorijo pravi kot (1).

Razpon rok

Razpon rok merimo v centimetrih, na 0,5 cm natančno. Meritev opravimo s centimetrskim trakom. Otrok se postavi ob ravno steno, roke vodoravno odroči, na steni pa označimo celotno dolžino razpona rok (od konca sredinca desne roke do konca sredinca leve roke). Ko se otrok odmakne od stene, s centimetrskim trakom izmerimo označeno dolžino (1).

Obseg glave

Obseg glave merimo s centimetrskim trakom, na 0,5 cm natančno. Obseg izmerimo preko najširšega dela zatilja, nad obrvmi in nad uhlji (1, 3).

Rezultate meritev označimo v standardne rastne krivulje. Najbolje je, če pri ocenjevanju rasti uporabljamo rastne krivulje, ki s izdelane na osnovi meritev nacionalne populacije otrok, saj se vzorci rasti in končne višine med posameznimi narodi lahko razlikujejo. Za spodnjo in zgornjo mejo normalnega razpona uporabljamo 3. in 97. percentil (1, 3).

NIZKA RAST

Kadar je otrokova višina več kot dva standardna odklona pod povprečjem za starost in spol (pod 3.–5. percentilom), govorimo o nizki rasti; če je letni prirastek manjši od 4 cm, pa gre za zastoj rasti. V obeh primerih moramo s preiskavami opredeliti vzrok, tako da lahko ustrezno ukrepamo (2, 4, 5). Vzroki nizke rasti so različni, zato je različno tudi ukrepanje.

Vzroki nizke rasti:

- familiarna, konstitucionalna nizka rast;
- nizka rast, povezana z nizko porodno težo in/ali dolžino (IUGR);
- kronične bolezni (kronična ledvična bolezen, kronična vnetna črevesna bolezen, cistična fibroza, JIA ipd.);
- malabsorpcijski sindrom (celiakija ipd.);
- različni sindromi (Turnerjev sindrom, Noonanov sindrom, trisomija 21 ipd.);
- skeletne displazije (ahondroplazija, spondiloepifizna displazija ipd.);
- prehranske motnje (anoreksija nervosa ipd.);
- hormonske motnje (pomanjkanje ravnega hormona, ščitničnih hormonov, hormonov nadledvične žleze) (2, 4).

Poleg antropometričnih meritev so za opredelitev vzroka nizke rasti pomembni tudi podatki iz družinske in osebne anamneze. Pozanimamo se o kroničnih boleznih ter o podatkih o rasti v družini (višina očeta – vzorec rasti; višina matere – prva menstruacija; višina sorodnikov, bratov in sester), o poteku nosečnosti, porodu, porodni teži in dolžini, oceni po Apgarjevi, otrokovem razvoju, prehrani,

cepljenjih in dotedanjih boleznih. Zelo pomembni so tudi podatki o rasti in razvoju ob sistematskih pregledih (1).

Za dokončno opredelitev vzroka nizke rasti moramo opraviti še ustrezne laboratorijske in hormonske preiskave ter slikanje levega zapestja za določitev kostne starosti. Rastni hormon (RH) določamo z različnimi stimulacijskimi testi (argininski test, test L-dopa, inzulinski test), ob katerih izmerimo tudi koncentracijo ravnih dejavnikov (1, 4, 5).

Argininski test. Uporabljamo 10 % raztopino argininijevega klorida v 0,9 % raztopini NaCl v odmerku 0,5 mg/kg telesne teže do največ 30 mg v 30-minutni infuziji. Vzorce krvi za določitev RH vzamemo ob času 0', 30', 45', 60', 90', 120'. Vzorec 0' vzamemo 30 minut po izteku infuzije (1, 5).

Test L–dopa. Otroku popije L-dopa v prahu, in sicer 125 mg, če ima manj kot 15 kg, 250 mg, če ima manj kot 30 kg, in 500 mg, če ima več kot 30 kg. L-dopa spodbuja izločanje RH. Vzorce krvi vzamemo ob času 0', 30' 45', 60' in 90' (1, 5).

Inzulinski test. Otroku vbrizgamo v veno inzulin od 0,05 do 0,1 E/ kg telesne teže. Pri izvajanju testa sta vedno prisotna zdravnik in diplomirana medicinska sestra. Redno opravljamo meritve krvnega tlaka in srčnega utripa ter opazujemo morebitne znake hipoglikemije, ki se od bledice, potenja, lakote, zaspanosti, tresenja lahko stopnjujejo do nezvesti in krčev. Zato moramo imeti vedno pripravljeno 25 % raztopino glukoze in dobro prehodni venski kanal. Vzorce krvi za določitev RH in glukoze v krvi vzamemo ob času 0', 15', 30', 60', 90', 120' (1, 5).

Pred izvedbo stimulacijskih testov za RH moramo vedno preveriti delovanje ščitnice. Če ugotovimo hipotirozo, moramo pričeti z nadomestnim zdravljenjem s ščitničnimi hormoni in preiskavo ponoviti v evtirotičnem stanju.

Ob izoliranem pomanjkanju RH, diagnoze ne moremo potrditi le s slabim porastom porast RH ob

enkratnem testiranju; nobeden od testov namreč ni 100-odstotono zanesljiv. V takem primeru moramo narediti še en stimulacijski test.

Nezadosten porast RH ob stimulacijskih testih in nizka serumska koncentracija rastnih dejavnikov potrđita diagnozo hipofizne nanosomije (2, 5).

Pomanjkanje RH nastane lahko zaradi nepravilnega razvoja hipofize ali osrednjega živčevja ali pri motenem delovanju hipofize zaradi različnih okužb, poškodb, krvavitve, obsevanja možganskih tumorjev in genskih mutacij. Vzrok je lahko tudi nezadostno izločanje pobudnega hormona za rastni hormon iz hipotalamusa. Zelo redki so primeri nizke rasti z ustreznim ali celo s povečanim izločanjem RH ob hkratni nezadostni tvorbi rastnih dejavnikov IGF-1 zaradi dedno spremenjenega receptorja za rastni hormon (Laronov sindrom), pri katerih je edini možni način zdravljenja sintetski IGF-1. Med dedne oblike pomanjkanja RH in drugih hormonov hipofize sodi tudi motnja v embrionalnem razvoju hipofize, ki jo imajo t. i. mali ljudje z otoka Krka (2, 4, 6, 7).

ZDRAVLJENJE Z RASTNIM HORMONOM

Na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove Pediatrične klinike v Ljubljani (KOEDPB PK) se za zdravljenje z RH po celostni predstavi klinične slike in izvidov preiskav odloči konzilij zdravnikov pediatrov endokrinologov. Z zdravljenjem z RH se mora strinjati tudi bolnik ter njegovi starši oziroma skrbniki. Za izbiro vrste RH se odloči zdravnik pediater, ki tudi spremlja uspešnost zdravljenja in možne stranske učinke zdravljenja. Otrok prihaja na redne ambulantne preglede na 6 mesecev, na vsake tri mesece pa po nov recept za RH.

Indikacije za zdravljenje z RH:

- zastoj v rasti zaradi pomanjkanja RH;
- zastoj v rasti zaradi gonadne disgeneze (Turnerjev sindrom);

- zastoj v rasti zaradi intrauterinega zastoja v rasti (IUGR);
- zastoj v rasti zaradi kronične ledvične bolezni;
- zastoj v rasti pri Prader-Willijevem sindromu (PWS) (8).

Rastni hormon

Humani rekombinantni rastni hormon (imenujemo ga tudi somatropin) je oblika naravnega človeškega RH, ki je nujno potreben za otrokovo rast. Je povsem enak naravnemu RH, pridobljenemu z biotehnološkimi postopki (9).

Zdravstvena vzgoja ob začetku zdravljenja z ravnim hormonom

Na KOEDPB PK izvaja zdravstveno vzgojo (ZV) diplomirana medicinska sestra (DMS). Zdravnik seznani starše in otroka, zakaj je potrebno zdravljenje z RH, kako uspešno je zdravljenje in kakšni so stranski učinki zdravljenja. Pojasni jim, da zdravilo obstaja samo v obliki injekcij, ki jih bo otrok prejemal vsak večer pred spanjem. Na ta način se čim bolj približamo fiziološkemu načinu izločanja RH.

RH je po svoji zgradbi peptid, kar pomeni, da je podoben beljakovini. Zato ga ne moremo zaužiti v obliki tablet, ker bi ga encimi v želodcu razgradili in tako ne bi imel nobenega učinka (9). Obstajajo različni pripravki RH različnih proizvajalcev.

Zdravnik določi vrsto RH in dnevni odmerek, ki je odvisen od indikacije za zdravljenje. Zdravstvena vzgoja poteka za vsakega otroka in njegove starše posebej.

Diplomirana medicinska sestra starše in otroka pouči o uporabi RH in jim ob tem posreduje še nekaj koristnih napotkov glede zdravljenja. Najprej mora oceniti, kakšna je intelektualna sposobnost staršev in otroka. Nato jim skuša razumljivo posredovati znanje. Najprej jim razloži značilnosti zdravila,

potem pravilni postopek priprave, na koncu pa razloži in pokaže še postopek vbrizganja zdravila na lutki (za vajo uporabljamo placebo). Starše in otroka spodbuja, da tudi sami poskusijo vbrizgati zdravilo, s čimer dobijo občutek, kako sploh držati injektor. Injektor s placebo dobijo tudi za vajo doma. Za dodatne informacije dobijo starši ustrezno literaturo. Čez dva do pet dni se vrnejo na oddelek, kjer diplomirana medicinska sestra preveri njihovo znanje. Takrat dajo otroku prvič sami injekcijo RH pod njenim nadzorom. Nekateri starejši otroci, ki so dovolj pogumni, si RH vbrizgajo sami. Če ugotovimo, da so osvojili ustrezno znanje in da so vbrizgavanja RH dovolj vešči, lahko nadaljujejo zdravljenje z RH doma.

Postopek priprave in vbrizganje rastnega hormona

Preden začnemo pripravljati RH, si umijemo roke. Na delovno površino pripravimo svinčnik (pen), ampulo z RH, iglo za vbrizganje in dva alkoholna robčka. Pred odhodom domov starši vedno vbrizgajo RH oz. si ga vbrizga otrok sam pod nadzorom diplomirane medicinske sestre!

Najprej pripravimo svinčnik (pen), tako da vanj vstavimo novo ampulo RH. Nato očistimo gumico na koncu svinčnika in namestimo iglo za vbrizganje. Igle so za enkratno uporabo in jih po uporabi vedno zavržemo. Ker so zelo tanke, je vbod skoraj neboleč. Odvečni zrak, ki je prisoten v ampuli, izbrizgamo. To naredimo tako, da na svinčniku zavrtimo bat v smeri urinega kazalca (koliko ga zavrtimo, je odvisno od vrste rastnega hormona oziroma svinčnika, pri čemer upoštevamo priložena navodila) in ga v pokončnem položaju z iglico, obrnjeno navzgor, potisnemo do konca. Nato na enak način nastavimo odmerek zdravila. Svinčnik pokrijemo z zaščitnim pokrovčkom, da iglica ostane sterilna. Zdaj smo pripravljeni na vbrizganje. Pripravimo mesto vboda. RH lahko vbrizgamo na različnih mestih (v zadnjico, stegno ali trebuh). Priporočamo vbrizganje v zunanji del stegna, pri čemer uporabimo šablono z luknjicami za vsak posamezni dan v tednu, da

se lažje odločimo, kam bomo vbrizgali RH. Lahko menjavamo desno in levo nogo vsak drugi dan, saj tako preprečimo lokalno kopičenje maščevja ali atrofijo. Mesto vboda očistimo z alkoholnim robčkom s krožnim potegom od znotraj navzven. Počakamo, da se alkohol posuši. Nato vzamemo v roke svinčnik. Z levo roko naredimo kožno gubo, z desno pa zabodemo z iglo v podkožno maščevje in vbrizgamo zdravilo s potiskom na bat. Počakamo približno 10 sekund, nato iglo izvlečemo. Med vbrizgavanjem neprestano držimo kožno gubo, da zdravila ne vbrizgamo v mišico, ker bi se RH tako prehitro razgradil in izginil iz telesa ter otrok tako ne bi prejel popolnega odmerka. Iglo po uporabi zavržemo v posodo za ostre predmete. Tudi doma si starši oziroma otroci pripravijo posodo (npr. prazno steklenico) in jo uporabljajo z namenom, da se ne bi kdo po uporabi igle poškodoval. RH shranjujemo v hladilniku pri temperaturi 2–8 °C. Tudi svinčnik z vstavljen ampulo hranimo v hladilniku in ga vzamemo iz hladilnika šele pol ure pred vbrizgavanjem, da se RH ogreje na sobno temperaturo oz. le toliko, da je vbrizganje manj boleče.

Občasno se lahko na mestih vbrizgavanja pojavijo majhne krvavitve ali podplutbe. Če se to dogaja pogosto, moramo ugotoviti vzrok. Navadno je vzrok zanje velikost igle ali pa prevelik pritisk pri vbrizgavanju zdravila (9–11).

Če želimo, da bo zdravljenje učinkovito, moramo RH vbrizgavati redno. Če se zgodi, da na dajanje zdravila pozabimo, ga damo takoj, ko se spomnimo, sicer pa nadaljujemo z rednim dajanjem naslednji dan. Nikoli ne damo dvojnega odmerka! Če odmerek izpustimo le občasno, so posledice zanemarljive, večkratno izpuščanje odmerkov RH pa lahko vpliva na rast (9).

Priporočamo, da RH dajemo zvečer, ker tako sledimo naravnemu ritmu sproščanja RH, ki doseže svoj vrh približno eno uro po začetku globokega spanca.

Zdravljenje z RH traja ponavadi vsaj toliko časa, kolikor bi otrok tudi sicer normalno rasel. Menimo,

da je rast zaključena, ko je letni prirastek 1 cm ali manj. Takrat z zdravljenjem prenehamo. V primeru pomanjkanja RH lahko ponovno opravimo testiranje in z zdravljenjem nadaljujemo po smernicah za odrasle bolnike.

Za prenehanje zdravljenja se odločimo pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo s presajenimi ledvicami, ob pojavu stranskih učinkov po presoji konzilija ter pri malignih boleznih.

RH ima tudi neželene učinke, ki so praviloma redki in prehodni. Lahko pride do lokalnega draženja na mestu vboda ter otekanja stopal in dlani zaradi zastajanja tekočine. Če se pojavijo hud glavobol, motnje vida, nepojasnjeno bruhanje ali alergijski odziv (težko dihanje, oteklost ustnic, koprivnica, slabost), moramo zdravljenje takoj prekiniti in obiskati zdravnika ter o zapletu obvestiti pediatra-endokrinologa.

Ob blagem prehladu ali blažjih okužbah lahko zdravljenje z rastnim hormonom poteka nemoteno. Pri zelo povišani telesni temperaturi oziroma hujši bolezni z zdravljenjem prekinemo, dokler se stanje ne izboljša (9, 10).

V ambulantni endokrinologiji, diabetes in boleznih presnove na vsake tri mesece izdamo recept za posameznega otroka. Vsak izdani recept zabeležimo v posebno dokumentacijo.

ZAKLJUČEK

Pri nizki rasti, ki je posledica pomanjkanja RH, omogočata čim zgodnejša diagnoza in zdravljenje končno višino, ki ne odstopa bistveno od povprečne višine zdravih vrstnikov (2).

Otrok, ki dobiva rastni hormon, doživi številne ugodne spremembe, ne samo telesne, ampak tudi duševne, saj se mu okrepi lastna samopodoba. Na začetku zdravljenja je lahko otrok zaradi stalnega zbadanja morda tudi nezadovoljen, ko pa vidi, da je

uspešno, se spremeni tudi njegovo razpoloženje (9).

Na KOEDPB PK spremljamo otroke iz vse Slovenije, ki se zdravijo z rastnim hormonom. Odločitev o zdravljenju z RH sprejme strokovni konzilij oddelka.

LITERATURA

1. Zupančič I. Zdravstvena nega in zdravstvena vzgoja otrok in njihovih staršev ob uvedbi ravnega hormona. Otrok in mladostnik v sodobni endokrinologiji - Zbornik predavanj. Bled: 1998: 58-60.
2. Kržišnik C. Nizka rast in zdravljenje z rastnim hormonom. Otrok in mladostnik v sodobni endokrinologiji - Zbornik predavanj. Bled: 1998: 52-57.
3. Puntis JWL. Clinical Evaluation and Anthropometry. In Koletzko B, Cooper P, Makrides M et al., eds. Pediatric nutrition in practice. 1st ed. Basel: Karger, 2008: 6-12.
4. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3990-3.
5. Kržišnik C. 24 years of growth hormone treatment in Slovenia. Zdrav Vestn 1994; 63 Suppl 1: 3-6.
6. Kržišnik C, Battelino T. Five years treatment with IGF-I of a patient with Laron syndrome in Slovenia (a follow-up report). J Pediatr Endocrinol Metab 1997; 10: 443-7.
7. Kržišnik C, Kolacio Z, Battelino T, Brown M, Parks JS, Laron Z. The »little people« of the Island of Krk - revisited. Etiology of hypopituitarism revealed. Journal Endoc Gen 1999; 1: 9-19.
8. Dolinar M. Zdravstvena vzgoja staršev in otroka, ki bo prejemal zdravilo rastni hormon (diplomska naloga). Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2004.

9. Novo Nordisk®: The beginning of a bigger, brighter future for your child. A parent's guide to growth hormone treatment. Denmark; 2002.
10. Novo Nordisk®: Norditriopin® Simplexx®; Navodila za uporabo. Novo Nordisk A/S, Denmark; 2009.
11. Zbirka standardov zdravstvene nege in medicinsko tehničnih posegov (nadaljevanje): Vbrizgavanje zdravila v podkožje. UKC Ljubljana; 2004.

Kontaktna oseba/Contact person:

Barbara Murn Berkopec, dipl. m. s.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni

Pediatrična klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Bohoričeva ul. 20

SI-1000 Ljubljana

Slovenija

E-mail: barbaramurnb@gmail.com