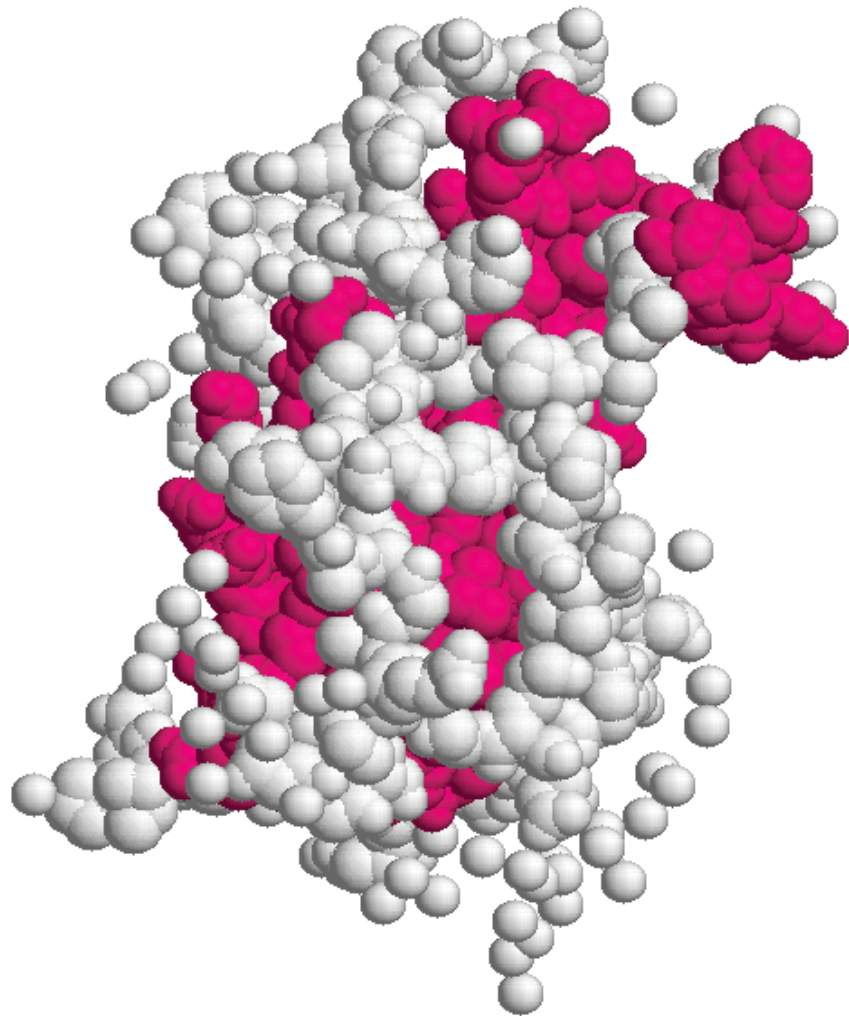


Η χορήγηση αυξητικής ορμόνης (GH) στην Ελλάδα της Οικονομικής Κρίσης

Μια Ανασκόπηση
των βιβλιογραφικών δεδομένων
με σύγχρονους προβληματισμούς



Μ. Α. Μαγιάκου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδοενδοκρινολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών



Η χορήγηση αυξητικής ορμόνης (GH) στην Ελλάδα της Οικονομικής Κρίσης

Μια Ανασκόπηση
των βιβλιογραφικών δεδομένων
με σύγχρονους προβληματισμούς



Η χορήγηση αυξητικής ορμόνης (GH) στην Ελλάδα της Οικονομικής Κρίσης

Μια Ανασκόπηση των βιβλιογραφικών δεδομένων με σύγχρονους προβληματισμούς

Μ. Α. Μαγιάκου

Εισαγωγή - Ιστορικά στοιχεία - Επίσημες ενδείξεις

Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι να υπενθυμίσει τις κατευθυντήριες οδηγίες τις βασισμένες στη διεθνή βιβλιογραφία, αλλά και να προσπαθήσει να διαλευκάνει τις «γκρίζες ζώνες» προσαρμοσμένο στη σημερινή πραγματικότητα. Στόχος είναι να μη χρειασθεί – για οικονομικούς λόγους – να στερηθούν την αυξητική ορμόνη (GH) τα παιδιά και οι έφηβοι, που πραγματικά τη χρειάζονται, πρέπει – όμως – παράλληλα να βοηθήσει να αλλάξει η λανθασμένη αντίληψη, που πλανάται – δυστυχώς – στην Κοινότητα, ότι όλα τα κοντά παιδιά μπορούν να πάρουν GH και να ωφεληθούν. Ένα παιδί, που αναπτύσσεται με φυσιολογικό ρυθμό έστω και αν είναι χαμηλά στις καμπύλες αύξησης, κατά κανόνα δεν χρειάζεται έλεγχο για να αποκλεισθεί ανεπάρκεια GH. Σημαντικός είναι ο ρόλος του Παιδιάτρου, που – εφόσον παρακολουθεί σωστά ένα παιδί, συμπληρώνοντας μια φορά το χρόνο τις καμπύλες αύξησης – μπορεί να καθησυχάσει τους γονείς στις περιπτώσεις φυσιολογικής ανάπτυξης, και να τους κατευθύνει στον ειδικό μόνον όταν χρειάζεται.

Ο Turner πρωτοχρησιμοποίησε GH σε κορίτσι με σύνδρομο Turner το 1936.¹ Το 1958 ο Raben χορήγησε πρώτος GH (εκχυλισμένη από πτωματικές υποφύσεις) σε παιδί με υποφυσιακό νανισμό.² Στην Ελλάδα, ακολουθώντας τα διεθνή πρότυπα, την περίοδο 1979-1985 η Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας κ. Αικατερίνη Δάκου-Βουτετάκη και οι συνεργάτες της (Μ. Δρακοπούλου, Α. Αγαθόπουλος) ίδρυσαν και λειτούργησαν Τράπεζα Υποφύσεων και Εργαστήριο παραγωγής ανθρώπινης GH στο Χωρέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο. Αξίζει να σημειωθεί ότι διεθνώς λειτουργούσαν μόνον 2 ανάλογα εργαστήρια, το ένα στο Ινστιτούτο Pasteur στο Παρίσι, και το άλλο στο John Hopkins στη Βαλτιμόρη. Η παραγόμενη στην Ελλάδα GH από πτωματικές υποφύσεις ελέγχθηκε στην Αγγλία από την Εταιρεία Wellcome για τη βιολογική της ισχύ και βρέθηκε πολύ καλή. Την παραχθείσα GH έλαβαν κατά την περίοδο αυτή 10 ασθενείς με υποφυσιογενή νανισμό και μία ασθενής με σύνδρομο Turner με πολύ καλά αποτελέσματα.

Μετά από εισήγηση της κυρίας Αικατερίνης Δάκου-Βουτετάκη προς τον τότε Υπουργό Υγείας κ. Σπύρο Δοξιάδη, θεσμοθετήθηκε το 1980 Επιστημονική Επιτροπή Έγκρισης της Χορήγησης Αυξητικής Ορμόνης στο Υπουργείο Υγείας προκειμένου να πληρούνται τα επιστημονικά κριτήρια για τη χορήγηση GH σε παιδιά με ανεπάρκεια GH. Η αρχική Επιτροπή στελεχώθηκε από τους κ. Δάκου-Βουτετάκη, Παιδοενδοκρινολόγο, Σ. Παντελάκη, Παιδίατρο, και Μ. Μπατρίνο, Ενδοκρινολόγο. Ακολούθως, η σχετική Επιτροπή λειτούργησε στελεχωμένη από Παιδιάτρους-Ενδοκρινολόγους (με εναλλαγή των μελών ανά τακτά χρονικά διαστήματα) μέχρι το Δεκέμβριο του 2011 στο Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας (ΚΕΣΥ). Από τον Ιανουάριο του 2012 λειτουργούν 4 σχετικές Επιτροπές στην Ελλάδα για λόγους αποκέντρωσης (δύο στην Αθήνα στα Νοσοκομεία Παιδών «η Αγία Σοφία» και «Π. και Α. Κυριακού», μία στη Θεσσαλονίκη και μία στην Πάτρα), ενώ στο ΚΕΣΥ λειτουργεί κεντρικός ελεγκτικός μηχανισμός αποτελούμενος επίσης από εμπειρογνώμονες Παιδοενδοκρινολόγους. Το 1985 απαγορεύθηκε η χορήγηση «πτωματικής» GH λόγω της αναφερθείσας σοβαρής επιπλοκής της εγκεφαλοπάθειας Kreutzfeld Jacobs. Ταυτόχρονα σχεδόν έγινε πραγματική επανάσταση με την παραγωγή βιοσυνθετικής GH από διάφορες Φαρμακευτικές Εταιρείες, με αποτέλεσμα να υπάρχει πλέον υπερεπάρκεια και ασφάλεια στη χορήγηση της.

Οι επίσημες ενδείξεις χορήγησης GH είναι σε: 1) παιδιά με ανεπάρκεια GH, στα οποία γίνεται θεραπευτική υποκατάσταση της ορμόνης, 2) παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια, 3) παιδιά, που γεννήθηκαν μικρόσωμα (με ενδομήτρια καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης) και δεν απέκτησαν φυσιολογικό ύψος στα πρώτα χρόνια της ζωής τους, και 4) κορίτσια με σύνδρομο Turner. Επίσης χορηγείται GH σε παιδιά με σύνδρομο Prader-Willi (υπό προϋποθέσεις).

Γενικά

Η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (GHD) είναι σπάνια. Πριν ένα παιδί υποβληθεί στη διαδικασία διερεύνησης για GHD, πρέπει να αποκλεισθούν άλλα συχνότερα αίτια χαμηλού αναστήματος. Αρχικά, πρέπει να τεκμηριωθεί με κλινικά χαρακτηριστικά η ύπαρξη καθυστερημένης σωματικής ανάπτυξης. Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι: 1) ύψος $<3\eta$ ΕΘ (<-2.5 SDs) για την ηλικία και το φύλο, 2) χαμηλός ετήσιος ρυθμός αύξησης $<25\eta$ ΕΘ για την ηλικία και το φύλο, και 3) ύψος <-1.3 SDs (10η ΕΘ) όταν το ύψος του παιδιού είναι εκτός του ύψους-στόχου. Τα αίτια του χαμηλού αναστήματος διακρίνονται σε: 1) φυσιολογικές καταστάσεις, που είναι το ιδιοσυστασιακό κοντό ανάστημα και η καθυστέρηση της αύξησης και ενήβωσης, 2) πρωτοπαθείς διαταραχές (σκελετικές δυσπλασίες, διάφορα γενετικά σύνδρομα), και 3) δευτεροπαθείς διαταραχές σε χρόνια νοσήματα, ψυχοκοινωνικά προβλήματα, σύνδρομα δυσαπορρόφησης, και διάφορα ορμονικά αίτια. Ως εκ τούτου, πρέπει να προηγηθεί του ελέγχου της αυξητικής, πλήρης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, έλεγχος για δυσαπορρόφηση, έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας και των άλλων ορμονών της υπόφυσης, και καρυότυπος στα κορίτσια.

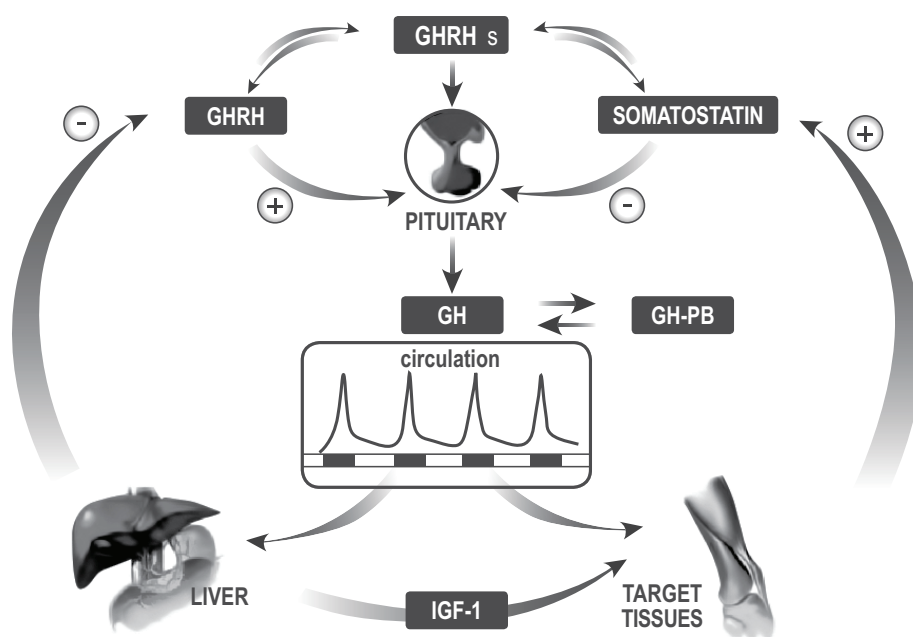
Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (GHD)

Η GH εκκρίνεται κατά ώσεις από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης υπό την επίδραση των υποθαλαμικών παραγόντων GHRH (growth hormone releasing

hormone) και της σωματοστατίνης, που ασκούν διεγερτική ή ανασταλτική δράση, αντίστοιχα (Εικ. 27.1). Λόγω της κατά ώσεις έκκρισης της, μεμονωμένη μέτρηση GH στο περιφερικό αίμα δεν αξιολογείται, ενώ δυνατόν να έχει διαγνωστική σημασία μεμονωμένη μέτρηση του από την αυξητική εξαρτώμενου ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα 1 (insulin growth factor I, IGF-1) στο περιφερικό αίμα.

Υπό το γενικό τίτλο «GHD» διακρίνομε δύο μεγάλες κατηγορίες: την ιδιοπαθή και την οργανική. Στη δεύτερη (οργανικής αιτιολογίας GHD) περιλαμβάνονται η δευτεροπαθής ή επίκτητη (συνήθως πολλαπλή υποφυσιακή ανεπάρκεια) που οφείλεται σε όγκους του ΚΝΣ ή σε εξωκρανιακούς όγκους (Πίνακας 27.1) και η συγγενής, στην οποία περιλαμβάνονται γενετικά αίτια GHD, ανωμαλίες μέσης γραμμής, διάφορα “σύνδρομα” βιοανενεργού GH καθώς και η αναφερόμενη ως «λειτουργική» (neurosecretory) GHD.

Παρατηρείται σημαντικού βαθμού ανακρίβεια στη διάγνωση της GHD στο κοντό παιδί, στις περιπτώσεις που δεν συνυπάρχει οργανικό υπόστρωμα. Αυτό φαίνεται από τη διεθνώς παρατηρούμενη αναντιστοιχία στην αναφερόμενη επίπτωση της GHD. Η αναφερόμενη επίπτωση GHD στην Αγγλία είναι 20 περιπτώσεις/1.000.000 πληθυσμού (1:50.000), ενώ η αναφερόμενη επίπτωση GHD στην Αμερική είναι 287 περιπτώσεις/1.000.000 πληθυσμού (1:3484). Σε μια προσπάθεια καταγραφής της επίπτωσης στην Ελλάδα, χρησιμοποιώντας στοιχεία από την Επιτροπή Υποφυσιογενούς Νανισμού του ΚΕΣΥ (για την περίοδο 2005-2007), βρέθηκε ότι η επίπτωση GHD είναι 18 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιά ανά έτος, και αυξητική χρησιμοποιούν 8 στα 10.000 παιδιά, δηλαδή 1/1250 παιδιά. Πολλοί είναι οι



Εικ. 27.1. Η φυσιολογία της έκκρισης της GH (άξονας GH-IGF-1).

Πίνακας 27.1. Συνηθέστερα αίτια επίκτητης ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης (GHD)**Όγκοι περιοχής υποθαλάμου-υπόφυσης**

Κρανιοφαρυγγίωμα

Γερμίνωμα

Αμάρτωμα

Άλλοι όγκοι

Όγκοι ΚΝΣ μακριά από την περιοχή υποθαλάμου-υπόφυσης

Αστροκύττωμα

Επενδύωμα

Γλοίωμα

Μυελοβλάστωμα

Ρινοφαρυγγικοί όγκοι

Άλλοι όγκοι

Θεραπεία για κακοήθειες εκτός κρανίου

Λευχαιμία

Λέμφωμα

Συμπαγής όγκος

Άλλα αίτια επίκτητης GHD

Τραύμα κεφαλής

Λοίμωξη ΚΝΣ

Υδροκέφαλος (μη συγγενής)

Κοκκιωματώδης νόσος

Ιστιοκύττωση

Αγγειακή ανωμαλία

λόγοι της καταγραφείσας αυτής (διεθνώς) αναντιστοιχίας: 1) η μη σωστή αξιολόγηση των κλινικών κριτηρίων, 2) η ανεπαρκής χρήση της υπάρχουσας τεχνολογίας για ακριβή απεικόνιση της περιοχής υποθαλάμου-υποφύσεως, 3) η «κατά περίπτωση» αξιολόγηση των δοκιμασιών διέγερσης της GH, και 4) η λανθασμένη ερμηνεία των εργαστηριακών δεδομένων.

Η βασικότερη παραδοχή είναι ότι ο ακρογωνιαίος λίθος για τη διάγνωση της GHD στην παιδική ηλικία είναι ο τρόπος αύξησης. Χρειάζονται – επομένως – ακριβείς μετρήσεις ύψους σε χρονικό διάστημα 6-12 μηνών. Αν ο ετήσιος ρυθμός αύξησης (cm/έτος) είναι φυσιολογικός δεν χρειάζεται να γίνουν δοκιμασίες διέγερσης, ακόμη και αν το παιδί είναι <5η Ε.Θ. στο ύψος. Αν όμως ο ρυθμός αύξησης είναι ελαττωμένος (<25η ΕΘ), που θα φαίνεται και ως πτώση ρυθμού στην καμπύλη αύξησης – παρά το ότι το ύψος θα είναι μέσα στις φυσιολογικές εκατοστιαίες θέσεις πρέπει οπωσδήποτε να γίνει έλεγχος.³ Επομένως, κριτήρια για έλεγχο για GHD αποτελούν το ανάστημα <-2,5SD ή η σημαντική πτώση ρυθμού, που συνήθως συνδυάζονται με καθυστέρηση της οστικής ηλικίας και με χαμηλές τιμές IGF-1 και IGF binding protein-3 (IGFBP-3). Ευρήματα ενδεικτικά υποφυσιακής ανεπάρκειας στη Μαγνητική Τομογραφία υπόφυσης (μικρό μέγεθος υπόφυσης, διακοπή του μίσχου κ.λπ.) συνηγορούν υπέρ GHD οργανικής αιτιολογίας.

Στον Εικόνα 27.2 φαίνονται οι χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες διέγερσης της GH. Ως γνωστόν, για τη διάγνωση της GHD χρειάζεται σε 2 δοκιμασίες διέγερσης η τιμή της GH να μην υπερβαίνει τα 10 ng/ml. Στην Αγγλία θεωρείται ως GHD τιμή GH <7 ng/ml. Παρά το ότι η δοκιμασία ινσουλίνης θεωρείται η πλέον αξιόπιστη για τη διάγνωση της GHD, δεν χρησιμοποιείται συχνά λόγω της σοβαρής υπογλυκαιμίας, που είναι δυνατόν να προκληθεί κατά τη διάρκεια της. Σε ορισμένα κέντρα αρχικά χρησιμοποιείται η δοκιμασία Γλυκαγόνης (Glucagon test), που έχει σαν πλεονέκτημα την επί πλέον αξιολόγηση της επάρκειας κορτιζόλης. Σαν δεύτερη δοκιμασία συνήθως χρησιμοποιείται η κλονιδίνη ή η L-Dopa. Δεν πρέπει – όμως – να ξεχνάμε ότι δεν υπάρχει δοκιμασία διέγερσης της GH με 100% ευαισθησία (δηλαδή να μην υπάρχουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα) ή με 100% ειδικότητα (δηλαδή να μην υπάρχουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα), όπως επίσης το γεγο-

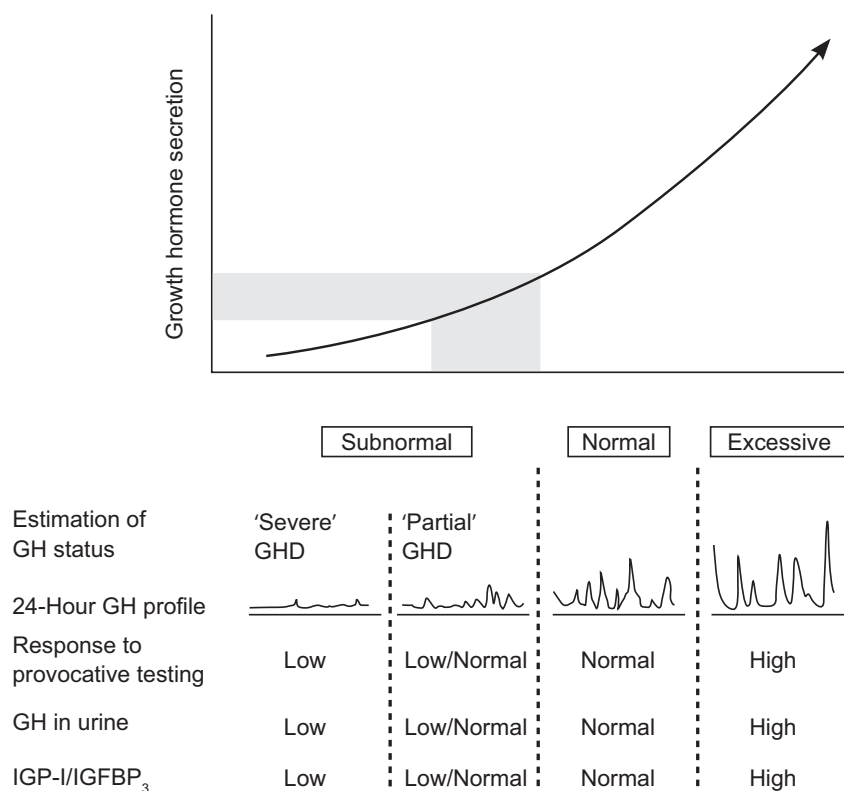
Stimulus	Dosage and procedure	Sampling for GH. min
Exercise	Forced climbing of steps Cycle ergometer. 2Wkg BW (10 min)	0.15-20 after start
Arginine HCL	0.5 g/kg BW (max. 30 g) (infused i.v. 10% arginine HCL in 0.9% NaCl at a constant rate over 30 min)	-30, 0,15, 30, 45, 60, 90, 120
Ornithine HCL	12 g/m ² BSA (infused i.v. 6.25% ornithine HCL in 0.9% NaCl at a constant rate over 30 min)	-30, 0,15, 30, 45, 60, 90, 120
Insulin (regular)	0.1-0.05 IU kg/BW i.v.	-30, 0,15, 30, 45, 60, 90, 120
Arginine HCL-insulin	See arginine test (insulin is injected (see above) 60 min after administration of arginine)	-30, 0,15, 30, 45, 60, 90, 105, 120, 150
Clonidine (2-[2,6-dichlophenyl] amino-2-imidazoline)	0,15 mg/m ² BSA orally	-30, 0, 30, 60, 90, 120, 150
Glucagon	0.03 mg/kg BW (i.m. or c.e.) (may be combined with propranolol. 0.75 mg/kg BW orally 2h before glucagon)	0, 60, 90, 120, 150, 180
L-Dopa (L-3,4-dihydroxyphenyl- lanine)	<15 kg BW: 125 mg <35 kg BW: 250mg >35 kg BW: 500mg (taken orally)	-30, 0, 30, 60, 90, 120
GHRH (1-40) (1-44) (1-29) NH ₂	1 µg/kg BW i.v. bolus	-30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120

BW = body weight; BSA = body surface area

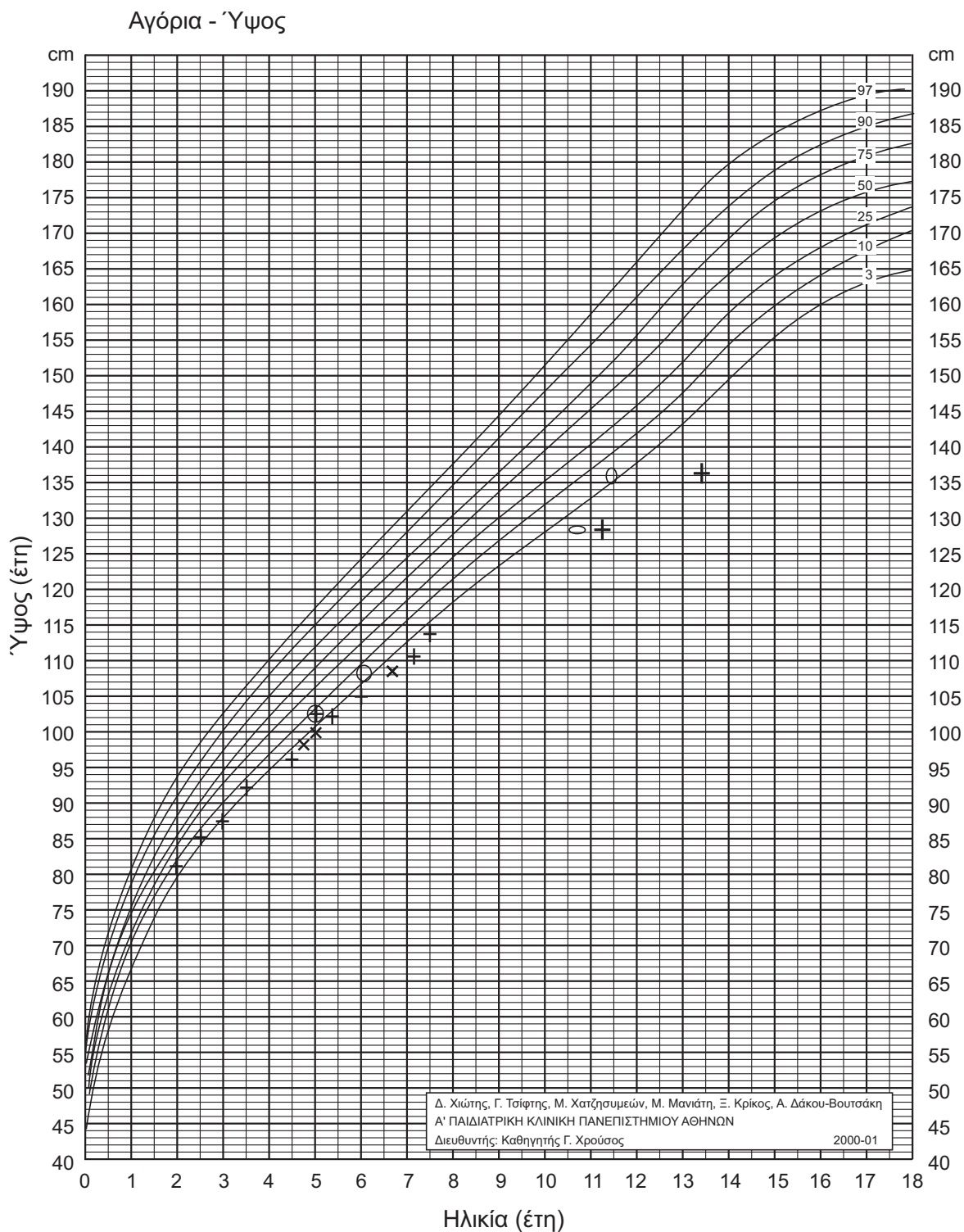
Εικ. 27.2. Χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες διέγερσης της GH (ref. 4).

νός ότι η επιλογή της τιμής διαχωρισμού μεταξύ φυσιολογικού και παθολογικού (cut-off point) στα 7-10 ng/ml είναι αυθαίρετη. Είναι γνωστό ότι η ανταπόκριση στις δοκιμασίες διέγερσης εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως η ηλικία, το στάδιο εφηβείας και η οστική ηλικία και ακόμη και παιδιά φυσιολογικού ύψους – αν ελεγχθούν – μπορεί να έχουν χαμηλή GH σε καμπύλη διέγερσης.^{4,5} Ακόμη, η μεμονωμένη GHD σε μεγάλο ποσοστό μπορεί να είναι παροδική δεδομένου ότι περισσότερα από 40% των παιδιών με GHD μη οργανικής αιτιολογίας, μετά τη διακοπή της θεραπείας με GH σε επαναληπτική δοκιμασία διέγερσης, έχουν φυσιολογική έκκριση GH.⁴⁻⁶

Στις Εικόνες 27.3 και 27.4 φαίνεται η μεγάλη σημασία των αναπτυξιολογικών κριτηρίων στη απόφαση για θεραπευτική χορήγηση αυξητικής ορμόνης σε ένα κοντό παιδί. Η εικόνα 3 δείχνει τη «γκρίζα ζώνη» για τον ορισμό της «GHD». Στις Εικόνες 27.4α, 27.4β και 27.4γ φαίνονται διαγράμματα αύξησης 3 παιδιών με GHD. Στην 27.4α φαίνεται το διάγραμμα αύξησης παιδιού, στο οποίο δεν υπάρχει αμφιβολία ότι πρέπει να χορηγηθεί θεραπεία υποκατάστασης, ενώ στις 27.4β και 4γ η απόκλιση στο ύψος είναι οριακή. Στην περίπτωση 27.4β χρειάζεται η θεραπεία με GH, γιατί το παιδί είναι στην εφηβεία με προχωρημένη οστική ηλικία, οπότε χωρίς θεραπεία δεν θα αναπτυχθεί καλά, ενώ στην 27.4γ δεν χρειάζεται να χορηγηθεί, γιατί το παιδί είναι προεφηβικό με καθυστερημένη οστική ηλικία και επομένως η ανάπτυξη του θα είναι πιθανότατα φυσιολογική χωρίς τη χορήγηση GH.

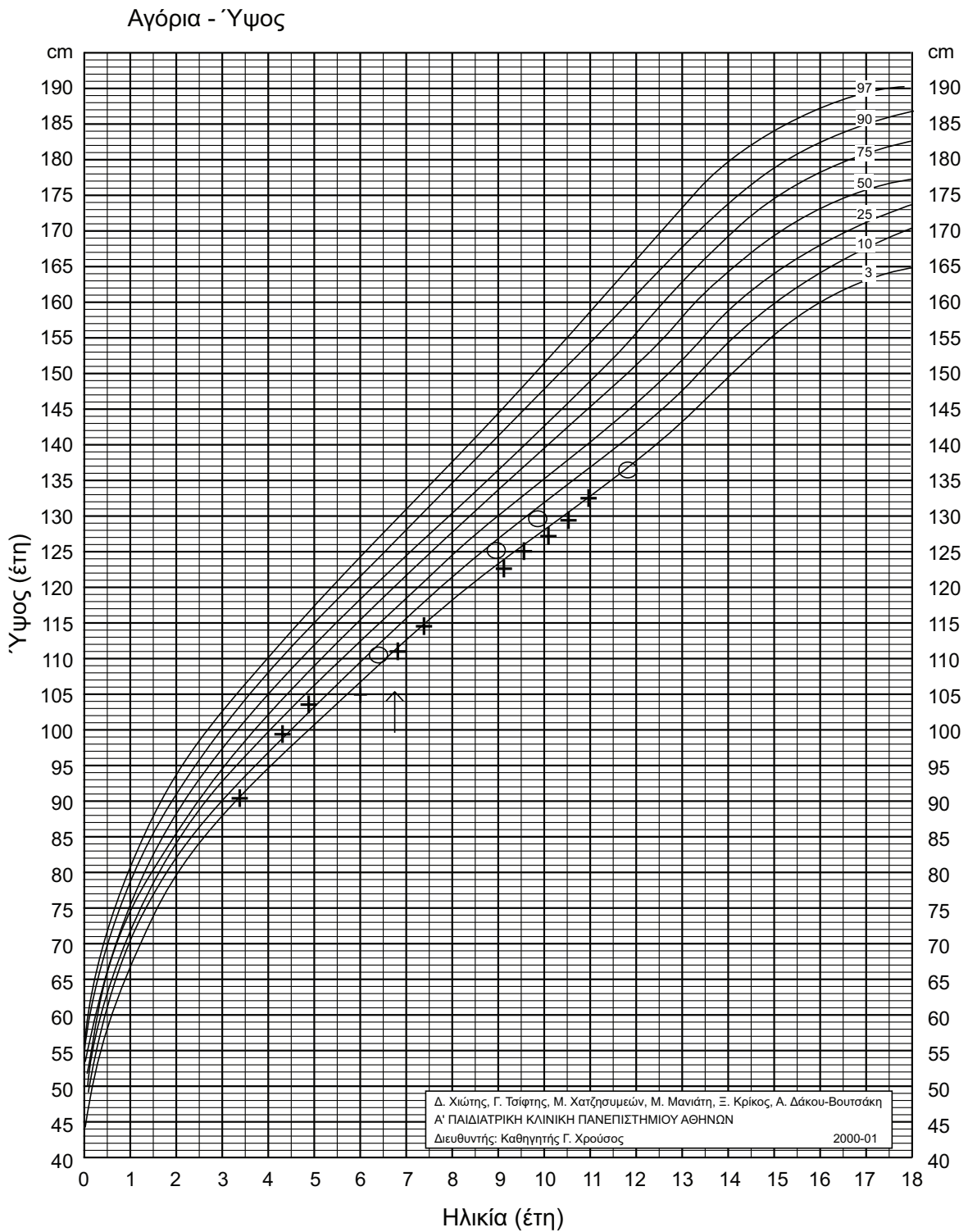


Εικ. 27.3. Εύρος της έκκρισης της GH, άμεσοι και έμμεσοι τρόποι εκτίμησης της επάρκειας της, και «γκρίζες ζώνες».



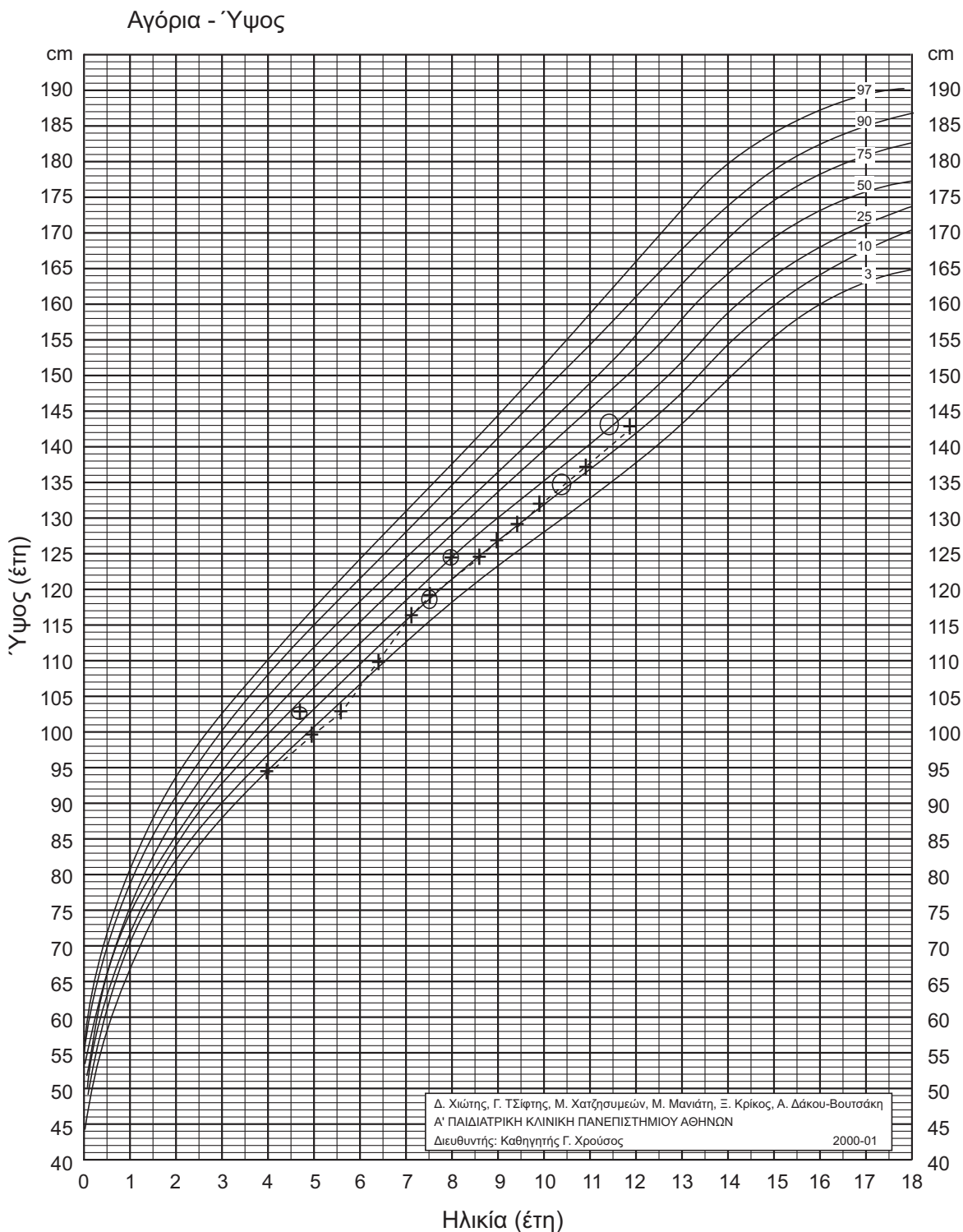
α

Εικ. 27.4α,β,γ. Διαγράμματα αύξησης παιδιών με χαμηλό ανάστημα και GHD σε 2 καμπύλες διέγερσης, και προβληματισμός για χορήγηση ή μη GH βάσει αναπτυξιολογικών κριτηρίων (συζήτηση στο κείμενο).



β

Εικ. 27.4α,β,γ. Διαγράμματα αύξησης παιδιών με χαμηλό ανάστημα και GHD σε 2 καμπύλες διέγερσης, και προβληματισμός για χορήγηση ή μη GH βάσει αναπτυξιολογικών κριτηρίων (συζήτηση στο κείμενο).



Υ

Εικ. 27.4α,β,γ. Διαγράμματα αύξησης παιδιών με χαμηλό ανάστημα και GHD σε 2 καμπύλες διέγερσης, και προβληματισμός για χορήγηση ή μη GH βάσει αναπτυξιολογικών κριτηρίων (συζήτηση στο κείμενο).

Σύνδρομο Turner

Στο σύνδρομο Turner το χαμηλό ανάστημα δεν οφείλεται σε βλάβη του άξονα GH/IGF-1, αλλά σε σκελετική δυσπλασία αποτέλεσμα SHOXD, ή σε έλλειψη άλλων σημαντικών γονιδίων του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος X. Η μακροχρόνια εμπειρία της χορήγησης GH στο σύνδρομο Turner δείχνει ότι η GH οδηγεί σε βελτίωση του τελικού αναστήματος, σε καλύτερη ψυχοκοινωνική προσαρμογή των κοριτσιών ακριβώς λόγω της βελτίωσης του αναστήματος, και είναι ασφαλής. Η απάντηση στη θεραπεία με GH δεν είναι το ίδιο καλή με αυτήν που παρατηρείται στην GHD, και είναι – εν μέρει – δοσοεξαρτώμενη. Καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται με ενωρίς έναρξη θεραπείας, η οποία θα επιτρέψει και την έναρξη οιστρογόνων στην κατάλληλη ηλικία ώστε να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατόν τελικό ανάστημα.⁷⁻⁹

Σε ερευνητικό επίπεδο υπό διερεύνηση παραμένουν διάφορα ζητήματα, όπως:

1. Πως μπορεί να επιτευχθεί «γρηγορότερη» διάγνωση του συνδρόμου
2. Ποια είναι η ενδεδειγμένη ηλικία έναρξης θεραπείας με GH: Α) αμέσως μετά τη διάγνωση, Β) με την πτώση του ύψους <5η Ε.Θ. στην καμπύλη αύξησης φυσιολογικών κοριτσιών, ή Γ) στην ηλικία των 2 (ή 4) ετών ανεξαρτήτως ύψους;
3. Γίνεται προσπάθεια για δημιουργία «μοντέλων πρόβλεψης» (prediction models) για καλύτερη ανταπόκριση στη GH, και διερευνώνται η σχέση με τον καρυότυπο και οι πολυμορφισμοί του γονιδίου του υποδοχέως της GH
4. Ποια είναι η ιδανική ισορροπία μεταξύ βελτίωσης του αναστήματος και έναρξης της υποκατάστασης με οιστρογόνα
5. Γίνεται προσπάθεια ανίχνευσης γονιδίων (εκτός του SHOX) που συντελούν στο χαμηλό ανάστημα

Παιδιά μικρόσωμα για την ηλικία κύησης (IUGR/SGA)

Τα μικρόσωμα για την ηλικία κύησης παιδιά (SGA) αποτελούν το 2,3-10% των νεογεννήτων. Ο ορισμός SGA απαιτεί ακριβή γνώση της ηλικίας κύησης, ακριβείς μετρήσεις του βάρους (ΒΣ), του μήκους (ΜΣ), και της περιμέτρου κεφαλής κατά τη γέννηση, και συμφωνία όσον αφορά το διαχωριστικό σημείο (cut-off). Ως SGA ορίζεται ένα παιδί όταν το ΒΣ και/ή το ΜΣ κατά τη γέννηση είναι <-2SD (2-3η Ε.Θ.), και έτσι ένα παιδί μπορεί να είναι SGA για το ΜΣ, SGA για το ΒΣ ή SGA για ΜΣ και ΒΣ. Είναι γνωστό ότι τα παιδιά αυτά έχουν αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα και αυξημένο κίνδυνο για νευροαναπτυξιακές ανωμαλίες, μεταβολικές διαταραχές και χαμηλό ανάστημα. Δέκα τοις εκατό των SGA δεν κάνουν επιτάχυνση στην ανάπτυξη (catch-up) στην ηλικία 2 ετών, ενώ προκειμένου για πρόωρα SGA αυτό μπορεί να συμβεί μέχρι τα 4 έτη.

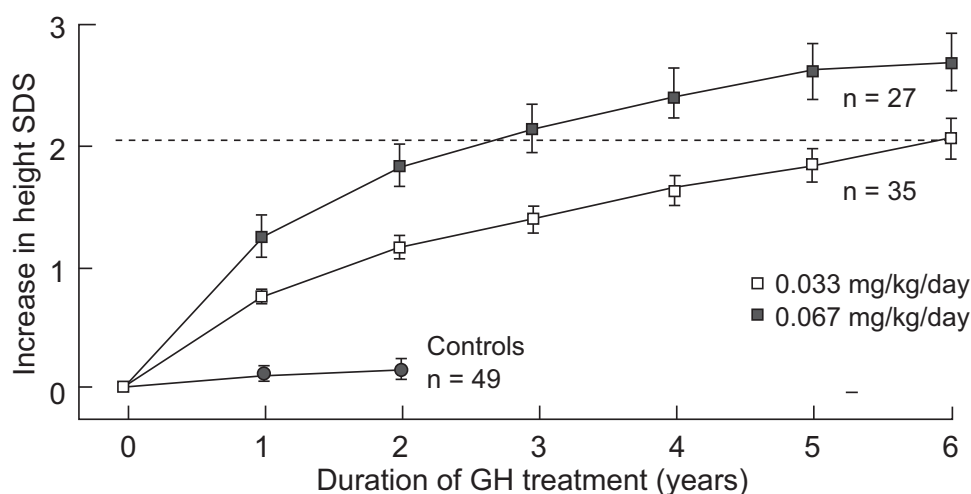
Υπάρχουν διάφορες μελέτες, που δείχνουν ότι τα SGA παιδιά, που δεν είχαν «catch up growth» στην ηλικία των 2 ετών έχουν αυξημένο κίνδυνο για χαμηλό ανάστημα στην ενήλικη ζωή. Οι Albertsson-Wikland K. και συν. έδειξαν ότι τα SGA ως προς το μήκος γέννησης εμφανίζουν μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο για χαμηλό ανάστημα στα 18 έτη σε σύγκριση με τα SGA ως προς το βάρος γέννησης (5,2 vs

7,1).¹⁰ Οι Leger J. και συν. μελέτησαν 213 SGA παιδιά και 272 παιδιά, που γεννήθηκαν με φυσιολογικά σωματομετρικά (AGA), και βρήκαν ότι τα SGA έχουν πολύ μεγαλύτερες πιθανότητες να έχουν τελικό ανάστημα <-2SD (13,6% vs 1,8%).¹¹

Το 2001 και το 2003, αντίστοιχα, αποφασίστηκε στις ΗΠΑ και την Ευρώπη ότι τα SGA παιδιά πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με GH για βελτίωση του αναστήματος. Στις ΗΠΑ η συνιστώμενη δόση GH είναι διπλάσια από την εγκριθείσα στην Ευρώπη (70 µg/kg.d vs 30 µg/kg/d), και υπάρχουν πολύ λιγότεροι περιορισμοί στη χορήγηση της, δηλ. εγκρίνεται η χορήγηση από την ηλικία των 2 ετών, ενώ στην Ευρώπη από την ηλικία των 4 ετών, και δεν υπάρχουν περιορισμοί στα αναπτυξιολογικά κριτήρια, δηλαδή δίδεται ανεξάρτητα από την ΕΘ του ύψους του παιδιού. Στην Εικόνα 27.5 φαίνεται ότι η βελτίωση του ύψους σε SGA κοντά παιδιά, που λαμβάνουν θεραπεία με GH, είναι – σαφώς – δοσοεξαρτώμενη.¹² Βιβλιογραφικά έχει αποδειχθεί ότι η θεραπεία με GH πρέπει να αρχίζει το ενωρίτερο δυνατόν, να μη γίνονται διακοπές στη θεραπεία, και η δόση έναρξης να είναι αρκετά μεγάλη για καλύτερα αποτελέσματα. Η θεραπεία με GH φαίνεται να επηρεάζει επίσης θετικά την ψυχοκοινωνική λειτουργικότητα και το δείκτη νοημοσύνης, τη σύνθεση του σώματος (βελτίωση BMI, ↑ μυϊκής μάζας), την αρτηριακή πίεση και το μεταβολισμό των λιπιδίων. Στην Ελλάδα εξακολουθεί να υπάρχει πρόβλημα στην έγκριση χορήγησης GH σε SGA παιδιά χαμηλού αναστήματος λόγω του ότι μέχρι σήμερα – παρά τη θετική γνωμοδότηση του ΚΕΣΥ – δεν υπάρχει αντίστοιχη υπουργική απόφαση.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η GH αποτέλεσε επίσημη ένδειξη σε παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) στις Ηνωμένες Πολιτείες το 1994 και στην Ευρώπη το 1995. Τα περισσότερα από τα παιδιά με XNN έχουν συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών (δυσπλασία, υποπλασία με ή χωρίς κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση ή αποφρακτική ουροπάθεια ή συγγενείς κληρονομικές διαταραχές), και λιγότερα εμφανίζουν επίκτητες διαταραχές όπως



Εικ. 27.5. Βελτίωση του ύψους σε SGA κοντά παιδιά, που λαμβάνουν θεραπεία με GH, ανάλογα με τη λαμβανόμενη δόση (ref. 12).

σπειραματονεφρίτιδα ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια επακόλουθη π.χ. αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου, και φαίνεται ότι συχνότερα καταλήγουν σε ΧΝΝ τα παιδιά με επίκτητες διαταραχές.¹³

Πριν αρχίσουν θεραπεία με GH τα παιδιά με ΧΝΝ έχουν μέσο SDS του ύψους τους -2 (mean height SDS:-2), περίπου 50% από αυτά έχουν χαμηλό ανάστημα, και μεγάλο ποσοστό εμφανίζει σημαντικά χαμηλό τελικό ανάστημα. Η παθογένεση του χαμηλού αναστήματος στη ΧΝΝ είναι πολυπαραγοντική. Φαίνεται ότι παίζουν ρόλο παράγοντες που αφορούν τόσο το υποκείμενο νόσημα, τη χορηγούμενη θεραπεία και τη διατροφή, όσο και η αντίσταση στην GH, που παρατηρείται στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ).

Η χορήγηση GH, αν αρχίζει νωρίς, βελτιώνει κατά πολύ τόσο τον ετήσιο ρυθμό αύξησης όσο και το τελικό ανάστημα. Υπάρχει αρκετά περιορισμένος αριθμός μελετών, που αναφέρονται στο τελικό ανάστημα παιδιών με ΧΝΑ υπό θεραπεία με GH, και αυτό πιθανώς οφείλεται στο ότι αρκετά μεγάλος αριθμός των παιδιών αυτών προχωρεί σε μεταμόσχευση πριν φθάσει τελικό ανάστημα. Σε περίπτωση μεταμόσχευσης νεφρού, θεωρείται ότι η θεραπεία με GH πρέπει να σταματήσει τουλάχιστον για ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση, γιατί μετά από επιτυχή μεταμόσχευση φαίνεται ότι μεγάλος αριθμός των παιδιών μεγαλώνει κανονικά. Επομένως, επανέναρξη θεραπείας με GH θα πρέπει να γίνεται μόνο στα μεταμοσχευθέντα παιδιά με παθολογικό ρυθμό αύξησης, και αφού παρέλθει τουλάχιστον ένας χρόνος. Τα παιδιά με ΧΝΑ δεν εμφανίζουν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με GH, ούτε η θεραπεία με GH οδηγεί σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.¹³

Σύνδρομο Prader-Willi

Το σύνδρομο Prader-Willi χαρακτηρίζεται από χαμηλό ανάστημα, υπερφαγία με επακόλουθη παχυσαρκία, πνευματική καθυστέρηση και υπογοναδισμό. Υπάρχουν πολλές μελέτες, που δείχνουν ότι η θεραπεία με GH στα παιδιά με σύνδρομο Prader-Willi έχει καλά αποτελέσματα τόσο ως προς το ύψος¹⁴⁻¹⁸ όσο και ως προς τη σύνθεση του σώματος, λόγω των μεταβολικών δράσεων της GH.^{15-18,19} Το Νοέμβριο του 2000 εγκρίθηκε από το Υπουργείο Υγείας της Αγγλίας η χορήγηση GH στο σύνδρομο, με ένδειξη «Βελτίωση της σωματικής σύστασης και της αύξησης». Στην Ελλάδα πριν το 2005 εδίδετο θεραπεία με GH στα παιδιά με σύνδρομο Prader-Willi βάσει ερευνητικών πρωτοκόλων. Από το 2005, μετά από θετική γνωμοδότηση του ΚΕΣΥ και σχετική υπουργική απόφαση εγκρίνεται η χορήγηση GH σε παιδιά με σύνδρομο Prader-Willi αφού έχει προηγηθεί μελέτη ύπνου, που δείχνει ότι το παιδί δεν κάνει άπνοιες κατά τον ύπνο, δεδομένου ότι οι άπνοιες έχουν ενοχοποιηθεί για αιφνίδιους θανάτους παιδιών με σύνδρομο Prader-Willi, που είναι σε θεραπεία με GH.²⁰

Σε ποιες άλλες καταστάσεις έχει χορηγηθεί διεθνώς η αυξητική ορμόνη

Τις τελευταίες δεκαετίες λόγω της υπερεπάρκειας GH, έχει χορηγηθεί GH σε διάφορες καταστάσεις που συνοδεύονται από κοντό ανάστημα, αλλά δεν χαρα-

Πίνακας 27.2. Σε ποιες άλλες καταστάσεις με χαμηλό ανάστημα έχει διεθνώς χορηγηθεί θεραπευτικά GH εκτός επισήμων ενδείξεων

Ιδιοπαθές κοντό ανάστημα (ISS)
Σκελετικές δυσπλασίες
Ιστιοκύτωση
Νευρινωμάτωση τύπου 1
Ιδιοπαθής νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα
Κυστική ίνωση
Ενδογενές σ. Cushing
Χρόνια εξωγενής λήψη κορτικοειδών
Αναιμία Diamond-Blackfan
Αναιμία Fanconi

Διάφορα σύνδρομα

σ. Noonan
σ. Silver-Russel
σ. Aarskog
σ. Cornelia de Lange
σ. Floating-Harbor
σ. Kabuki
σ. Williams-Beuren
σ. Rubinstein-Taybi
Cartilage-Hair hypoplasia
σ. Klippel-Feil
σ. Down

κτηρίζονται από ανεπαρκή έκκριση GH (Πίνακας 27.2). Οι καταστάσεις αυτές δεν αποτελούν επίσημες ενδείξεις και η χορήγηση GH έγινε στα πλαίσια ερευνητικών πρωτοκόλλων. Τα αποτελέσματα των πρωτοκόλλων αυτών δεν στοιχειοθετούν την ύπαρξη μακροπρόθεσμης ωφέλειας και θετική σχέση κόστους-ωφέλειας.^{21,22}

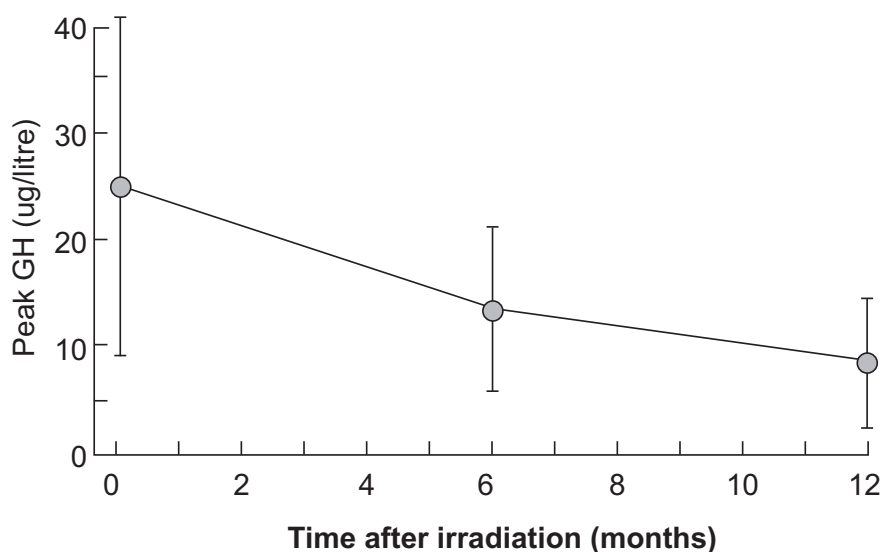
Αυξητική ορμόνη και καρκίνος

Το ερώτημα, που εμπεριέχεται στον τίτλο, έχει προβληματίσει επί πολλές δεκαετίες τους Παιδοενδοκρινολόγους. Ο προβληματισμός αφορά το πόσο εύκολα μπορεί κάποιος να χορηγήσει GH σε παιδιά με υποφυσιακή ανεπάρκεια, που οφείλεται σε όγκους του ΚΝΣ ή σε παιδιά με κοντό ανάστημα και άλλες κακοήθεις παθήσεις. Είναι γνωστό ότι η επίπτωση της GHD σε ασθενείς με όγκους του ΚΝΣ είναι πολύ υψηλή και εξαρτάται από τη θέση του όγκου (Πίνακας 27.3).²³ Είναι επίσης γνωστό ότι GHD παρουσιάζεται τόσο σε ασθενείς με όγκους του ΚΝΣ όσο και σε ασθενείς με άλλους όγκους μετά τη σχετική ακτινοθεραπεία και τη χημειοθεραπεία. Τα βλαπτικά αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας στην έκκριση της GH συνεχίζονται επί χρόνια και εξαρτώνται από τη χορηγούμενη δόση (Εικ. 27.6 και 27.7).²⁴⁻²⁵ Τα υπάρχοντα – λοιπόν – ερωτήματα τα σχετικά με τη θεραπευτική χορήγηση GH είναι: 1) η GH μπορεί να προκαλέσει αύξηση των υποτροπών στους όγκους ΚΝΣ; 2) πόσο χρόνο μετά τη θεραπεία (Χειρ. αφαίρεση – Α/Θ-Χ/Θ) είμαστε

Πίνακας 27.3. Συχνότητα GHD σε όγκους του ΚΝΣ ανάλογα με τη θέση του όγκου

Θέση του όγκου	Επίπτωση GHD (%)
Οπτική οδός	50
Υποθάλαμος/οπτικό χίασμα	50
Θάλαμος	40
Υπερεφιππιακός	88
Εγκεφαλικά ημισφαίρια	33
Οπίσθιος βόθρος	22

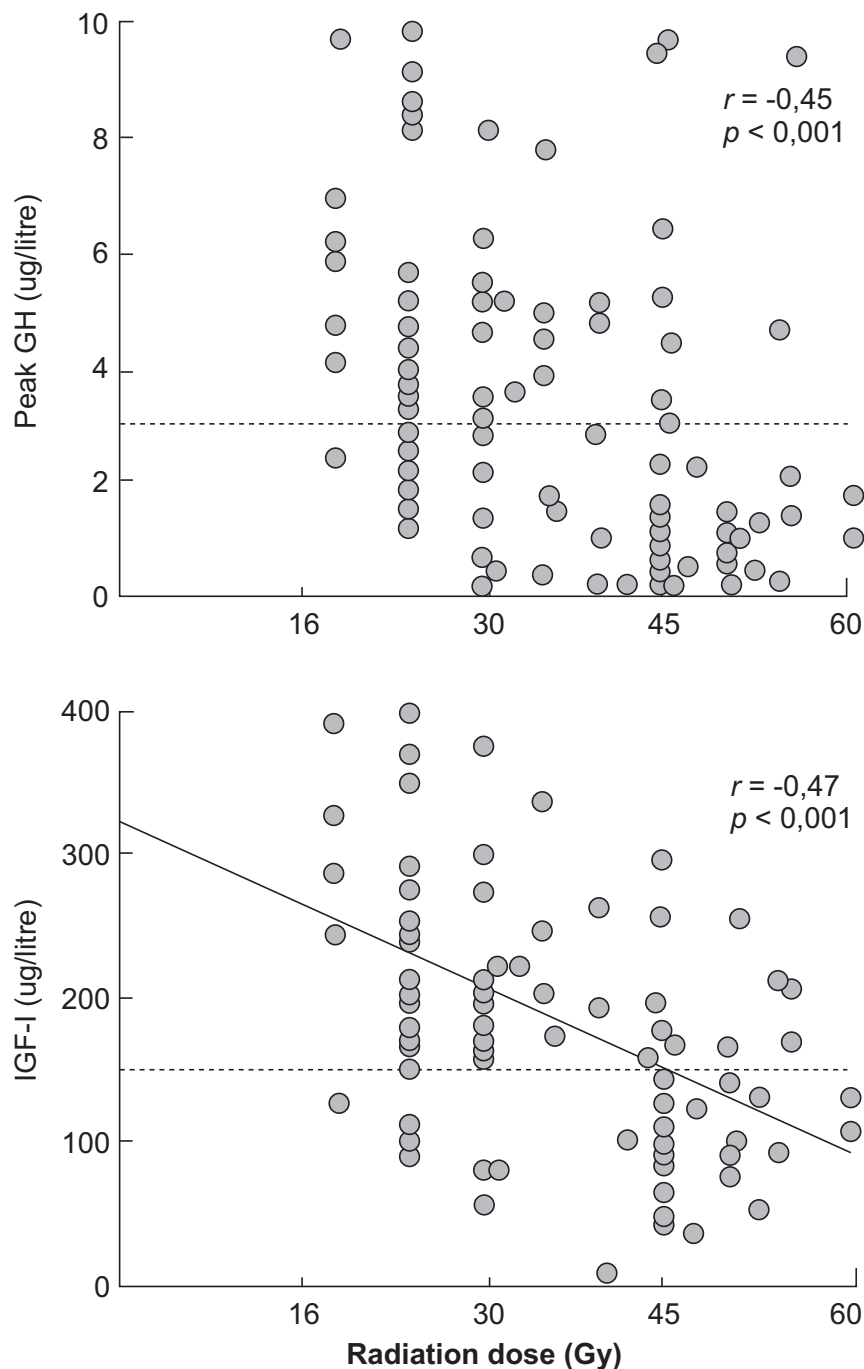
Σημ: Σε ασθενείς που ελέγχθηκαν για ενδοκρινοπάθειες πριν υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία (ref. 22).



Εικ. 27.6. Κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου μετά την ακτινοθεραπεία, η μέγιστη τιμή της GH σε καμπύλες διέγερσης μειώνεται προοδευτικά (ref. 24).

ασφαλείς να αρχίσουμε υποκατάσταση με GH; και 3) η GH ενοχοποιείται για την εμφάνιση άλλης κακοήθειας στο μέλλον;

Υπάρχει πλήθος μελετών, που αφορά τα θέματα αυτά και 5 μεγάλα Παγκόσμια Ερευνητικά Προγράμματα σε εξέλιξη (National Cooperative Growth Study (NCGS), Kabi International Growth Study (KIGS), OZGROW, GENESIS, Serono Growth Science Patient Registry) και ελπίζουμε σύντομα να υπάρξουν κατηγορηματικές απαντήσεις. Διάφοροι παράγοντες λαμβάνονται υπόψη ώστε να υπολογισθεί ο σχετικός κίνδυνος από τη θεραπεία με GH σε ασθενείς με ιστορικό νεοπλασίας (ηλικία κατά τη διάγνωση της κακοήθειας, ιστολογικός τύπος και έκταση του όγκου του ΚΝΣ, τύπος της χορηγουμένης θεραπείας, ύπαρξη ή μη υπολειπόμενου όγκου, υποτροπή πριν τη χορήγηση GH, συνύπαρξη άλλων ιατρικών προβλημάτων, χρόνος που μεσολαβεί από την ολοκλήρωση της θεραπείας μέχρι τη χορήγηση GH, θετικό οικογενειακό ιστορικό για κακοήθεια κ.λπ.).²⁶



Εικ. 27.7. Μέγιστη τιμή της GH σε καμπύλες διέγερσης και τιμή IGF-1 ανάλογα με τη χορηγούμενη δόση της ακτινοβολίας σε παιδιά, που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία 11 χρόνια πριν (ref. 25).

Τα πράγματα είναι αρκετά ξεκάθαρα για τα παιδιά με κρανιοφαρυγγίωμα, που αποτελεί το 80-90% των νεοπλασιών στην περιοχή της υπόφυσης, και η επίπτωση του είναι αυξημένη σε ηλικίες 5-14 ετών. 80% των παιδιών με κρανιοφαρυγγίωμα έχουν επηρεασμένη ενδοκρινική λειτουργία και 75% GHD κατά τη διάγνωση.

73-95% παρουσιάζουν GHD μετά τη χειρουργική αντιμετώπιση. Στα παιδιά αυτά θεωρείται ασφαλές να αρχίζουμε θεραπεία υποκατάστασης με GH δύο χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.²⁷ Προκειμένου για τους άλλους όγκους του ΚΝΣ, διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση GH δεν αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής στους όγκους του ΚΝΣ.²⁸ Γενικά, η υπάρχουσα μέχρι σήμερα βιβλιογραφία καταλήγει στο ότι χωρίς να υπάρχουν αποδείξεις ότι η GH αυξάνει τη συχνότητα των υποτροπών ή δεύτερης νεοπλασίας στο μέλλον, χρειάζονται ακόμα πολλές μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών υπό θεραπεία με GH και μαρτύρων, ώστε να έχουμε ασφαλή συμπεράσματα.^{26,28-31}

Στην πράξη, όταν έχουμε να αντιμετωπίσουμε παιδί με χαμηλό ανάστημα και υποφυσιακή ανεπάρκεια συνεπεία όγκου του ΚΝΣ ή επακόλουθη ακτινοθεραπείας για άλλη κακοήθεια, πριν τη υποκατάσταση με GH ζητούμε τη σύμφωνη γνώμη των θεραπόντων Ογκολόγων και Νευροχειρουργών, και ενημερώνουμε τους γονείς για τους πιθανούς κινδύνους, ώστε να συναινέσουν γραπτώς για τη χορήγηση της ορμόνης.

Επίλογος - Προσωπικές σκέψεις και προτάσεις

Θεωρώ ότι στη σημερινή εποχή ο ιατρός πρέπει να σκέπτεται πολύ περισσότερο απ' ό,τι στο παρελθόν διάφορους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες, χωρίς – φυσικά – να κάνει «εκπτώσεις» στη σωστή αντιμετώπιση του παιδιού με χαμηλό ανάστημα. Πρέπει – δηλαδή – να γίνεται ορθολογική επιλογή των διαγνωστικών εξετάσεων και της θεραπευτικής αγωγής, λαμβάνοντας υπόψιν πολύ σοβαρά τη σχέση κόστους-ωφέλειας.

Προσωπικά θεωρώ την αυξητική ορμόνη θαυματουργό φάρμακο, που έχει χαρίσει σε εκατομμύρια παιδιά σε όλο τον κόσμο φυσιολογικό ανάστημα και – συνεπεία αυτού – πολύ καλή ποιότητα ζωής.³² Οι «γκρίζες ζώνες», απέναντι στις οποίες οφείλουμε να στεκόμαστε περισσότερο «κριτικά» σήμερα – λόγω της δύσκολης οικονομικής συγκυρίας – αφορούν την ιδιοπαθή μονήρη GHD, που συχνά είναι μερική και παροδική. Δεν πρέπει να ξεχνάμε αφενός ότι η θεραπεία υποκατάστασης με GH είναι μακροχρόνια (μέχρις επίτευξης τελικού αναστήματος, δηλ. μέχρι τη σύγκλιση των επιφύσεων των μακρών οστών) με καθημερινές ενέσεις και επομένως αποτελεί σημαντική ταλαιπωρία για το παιδί, και αφετέρου ότι η GH αποτελεί φάρμακο υψηλού κόστους. Επομένως η απόφαση για χορήγησή της είναι σημαντική και – κατά τη γνώμη μου – απλή, γιατί αρκεί να απαντά σωστά το ερώτημα «Το συγκεκριμένο παιδί θα βοηθηθεί από τη χορήγησή της ή δεν τη χρειάζεται;» και η απάντηση αυτή δίνεται σωστά μόνο με αναπτυξιολογικά κριτήρια. Στο ερώτημα αυτό καλείται να απαντήσει κατά μείζονα λόγο ο θεράπων Παιδοενδοκρινολόγος (εκείνος αποφασίζει αν θα υποβάλλει το παιδί σε ειδικό έλεγχο και πότε, και αν πρέπει να υποβάλει αίτηση για έγκριση χορήγησης GH και πρέπει να ενημερώσει σχετικά τους γονείς) και κατά δεύτερο λόγο η Επιτροπή έγκρισης.

Θα ήθελα να προτείνω 2 προσεγγίσεις στην αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς/μονήρους (συχνά μερικής) GHD, που θα οδηγούσαν σε σημαντική μείωση του κόστους της θεραπείας. Μια προσέγγιση, που έχει προταθεί βιβλιογραφικά λόγω της μεγάλης συχνότητας της παροδικής GHD, είναι σε εφήβους υπό θεραπεία με GH, που έχουν επιτύχει φυσιολογικό ανάστημα για την ηλικία τους, να διακόπτεται

για ένα μήνα η χορήγηση GH και να επανελέγχονται με καμπύλες διέγερσης. Αν η έκκριση της GH έχει αποκατασταθεί, δεν χρειάζεται πλέον χορήγηση της GH.³³⁻³⁴ Ένα ακόμη θέμα προς συζήτηση μεταξύ των ειδικών θα μπορούσε να είναι «σε ποιο ύψος διακόπτουμε την GH έστω και αν η οστική ηλικία επιτρέπει ακόμη τη χορήγησή της». Θα μπορούσε, π.χ., να συμφωνηθεί ένα ικανοποιητικό «cut-off» ύψους για κάθε φύλο, πέραν του οποίου να μην υποβάλλεται αίτηση για συνέχιση της θεραπείας με GH.

Η θεραπευτική χορήγηση GH στα παιδιά και τους εφήβους αποτελεί θέμα, που απασχολεί ιδιαίτερα την Παιδιατρική Κοινότητα. Προτείνω την καθιέρωση μιας Συνεδρίας για το θέμα στο ετήσιο Σεμινάριο της Ελληνικής Εταιρείας Παιδικής και Εφηβικής Ενδοκρινολογίας, με συμμετοχή όλων των Παιδοενδοκρινολόγων, στην οποία να γίνεται ανασκόπηση των νέων δεδομένων από τη διεθνή βιβλιογραφία, ενημέρωση για την κατάσταση στην Ελλάδα και – τέλος – προτάσεις για βελτίωση, που πάντοτε οδηγούν σε καλύτερα αποτελέσματα.

Βιβλιογραφία

1. **Turner W.** The acute abdomen. *Postgrad Med J* 12:45-52, 1936.
2. **Raben MS.** Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 18:901-903, 1958.
3. **Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, et al.** Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1532-40, 1995.
4. **Chigo E, Bellone J, Aimaretti G, et al.** Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3323-3327, 1996.
5. **Marin G, Domene HM, Barnes KM, et al.** The effects of estrogen priming and puberty on the Growth Hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 79:537-541, 1994.
6. **Guyda HJ.** Growth Hormone Testing and the Short Child. *Pediatr Res* 48:579-580, 2000
7. **Μαγιάκου ΜΑ, Χρούσος ΓΠ.** Η χρήση αυξητικής ορμόνης στο σύνδρομο Turner: Σύγχρονες απόψεις και προβληματισμοί. *Παιδιατρική* 63:275-277, 2000.
8. **Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, et al.** Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5197-5204, 2005.
9. **Canadian GH.** Advisory Committee: Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3360-3366, 2005.
10. **Albertsson-Wikland K, Kalberg J.** Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr.* 423:193-195, 1997.
11. **Leger J, Limoni C, Collin D, et al.** Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res* 43:808-812, 1998.
12. **De Zegler F, Albertsson-Wikland K, Wollmann AH, et al.** Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2816-2821, 2000.
13. **Mehls O, Lindberg A, Nissel R, et al.** Growth Hormone treatment in short children with chronic kidney disease, in Ranke MB, Price DA, Reiter EO (eds) *Growth Hormone Therapy in Pediatrics – 20 Years of KIGS*, Karger Editions, 2007.
14. **Butler MG, Meaney FJ.** Standards for selected anthropometric measurements in Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 88:853-860, 1991.

15. **Lindgren AC, Hagenas L, Muller J, et al.** Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr* 87:28-31, 1998.
16. **Eiholzer U, l'Allemand D.** Growth hormone normalizes height, prediction of final height and hand length in children with Prader-Willi syndrome after 4 years of therapy. *Horm Res* 53:185-192, 2000.
17. **Tauber M, Barbeau C, Jouret B, et al.** Auxological and endocrine evolution of 28 children with Prader-Willi syndrome: effect of GH therapy in 14 children. *Horm Res* 53:279-287, 2000.
18. **Myers SE, Carrel AL, Whitman BY, et al.** Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 137:42-49, 2000.
19. **Lindgren AC, Ritzen FM.** Five years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr Suppl* 88:109-111, 1999.
20. **Eiholzer U.** Deaths in children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res* 63:33-39, 2005.
21. **Darendeliler F.** Growth Hormone treatment in rare disorders: The KIGS experience, in Ranke MB, Price DA, Reiter EO (eds) *Growth Hormone Therapy in Pediatrics – 20 Years of KIGS*, Karger Editions, 2007.
22. **Xekouki P, Fryssira H, Maniati-Christidi M, et al.** Growth Hormone deficiency in a child with Williams-Beuren syndrome. The response to growth hormone therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18:205-207, 2005.
23. **Merchant TE, Williams T, Smith JM, et al.** Preirradiation endocrinopathies in pediatric brain tumor patients determined by dynamic tests of endocrine function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:45-50, 2002.
24. **Merchant TE, Goloubeva O, Pritchard DL, et al.** Radiation dose-volume effects on growth hormone secretion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:1264-1270, 2002
25. **Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, et al.** Growth Hormone deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5245-5251, 2001.
26. **Sklar CA, Mertens AC, MitbyP, et al.** Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3136-3141, 2002.
27. **Karavitaki N, Warner JT, Marland A, et al.** GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64:556-560, 2006.
28. **Swerdlow AJ, et al.** Growth Hormone Treatment of Children with Brain Tumors and Risk of Tumor Recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4444-4449, 2000.
29. **Spoudeas HA.** Growth following malignancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 16:561-590, 2002.
30. **Spoudeas HA.** Growth and endocrine function after chemotherapy and radiotherapy in childhood. *Eur J of Cancer* 38:1748-1759, 2002.
31. **Kenkins PJ, Mukherjee A, Shalet SM.** Does Growth Hormone cause cancer? *Clinical Endocrinology* 64:115-121, 2006.
32. **Karavanaki K, Kontaxaki C, Maniati-Christidi M, et al.** Growth response, pubertal growth and final height in Greek children with growth hormone deficiency on long-term GH therapy and factors affecting outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 14:397-405, 2001.
33. **Ranke MB.** Growth hormone therapy in children: when to stop? *Horm Res* 43:122-125, 1995.
34. **Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, et al.** Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 152:165-170, 2005.

