Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Pediatric Endocrinology Workshop

Π. Κοέν , μ.Χ. Rogol, Συμφωνία CL, P. Saenger, ΕΟ Ράιτερ, JL Ross, SD Chernausek, MO Savage, JM Wit

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism , Volume 93, Issue 11, 1 November 2008, Pages 4210–4217, https://doi.org/10.1210/jc.2008-0509
Δημοσιεύτηκε: 01 Νοεμβρίου 2008 **Ιστορικό άρθρου**

PDF Split View Αναφέρω Άδειες Μερίδιο

Στόχος: Στόχος μας ήταν να συνοψίσουμε σημαντικές προόδους στη διαχείριση παιδιών με ιδιοπαθή κοντό ανάστημα (ISS).

Συμμετέχοντες: Οι συμμετέχοντες ήταν 32 προσκεκλημένοι ηγέτες στο πεδίο.

Αποδεικτικά στοιχεία: Τα στοιχεία ελήφθησαν από εκτενή βιβλιογραφική ανασκόπηση και από κλινική εμπειρία.

Συναίνεση: Οι συμμετέχοντες εξέτασαν τις περιλήψεις των συζητήσεων, ψήφισαν και κατέληξαν σε απόφαση της πλειοψηφίας για κάθε τμήμα του εγγράφου.

Συμπεράσματα: Το ISS ορίζεται αυξολογικά από ένα ύψος κάτω από το −2 SD score (SDS) χωρίς ευρήματα ασθένειας όπως φαίνεται από μια πλήρη αξιολόγηση από παιδοενδοκρινολόγο συμπεριλαμβανομένων των διεγερμένων επιπέδων GH. Η μαγνητική τομογραφία δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ISS. Το ISS μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ψυχοκοινωνικά προβλήματα, αλλά η αληθινή ψυχοπαθολογία είναι σπάνια. Στις Ηνωμένες Πολιτείες και σε επτά άλλες χώρες, οι ρυθμιστικές αρχές ενέκριναν τη θεραπεία GH (σε δόσεις έως 53 μg/kg·d) για παιδιά μικρότερα από −2,25 SDS, ενώ σε άλλες χώρες προτείνονται χαμηλότερα όρια. Η αναστολή της αρωματάσης αυξάνει το προβλεπόμενο ύψος των ενηλίκων σε άνδρες με ISS, αλλά δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για το ύψος των ενηλίκων. Αξίζει να εξεταστεί η ψυχολογική συμβουλευτική αντί για ή ως συμπλήρωμα της ορμονικής θεραπείας. Το προβλεπόμενο ύψος μπορεί να είναι ανακριβές και δεν αποτελεί απόλυτο κριτήριο για τις αποφάσεις θεραπείας της GH. Όσο πιο κοντός είναι το παιδί, τόσο μεγαλύτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην GH. Η επιτυχής ανταπόκριση του πρώτου έτους στη θεραπεία GH περιλαμβάνει αύξηση του SDS ύψους μεγαλύτερη από 0,3–0,5. Η μέση αύξηση του ύψους των ενηλίκων σε παιδιά με ISS που αποδίδεται στη θεραπεία GH (μέση διάρκεια 4–7 ετών) είναι 3,5–7,5 cm. Οι απαντήσεις είναι πολύ μεταβλητές. Τα επίπεδα IGF-I μπορεί να είναι χρήσιμα για την αξιολόγηση της συμμόρφωσης και της ευαισθησίας της GH. επίπεδα που είναι σταθερά αυξημένα (>2,5 SDS) θα πρέπει να

προκαλέσουν την εξέταση της μείωσης της δόσης της GH. Η θεραπεία με GH για παιδιά με ISS έχει παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με άλλες ενδείξεις GH.

Το χαμηλό ανάστημα είναι ένα από τα πιο κοινά προβλήματα που παρουσιάζονται στους παιδοενδοκρινολόγους και σε άλλους γιατρούς που φροντίζουν παιδιά. Μια ποικιλία καταστάσεων ασθένειας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και να αποκλειστεί σε παιδιά που παρουσιάζουν σοβαρό κοντό ανάστημα, ωστόσο ένας μεγάλος αριθμός τέτοιων παιδιών παραμένει χωρίς οριστική διάγνωση και επισημαίνεται ότι έχουν ιδιοπαθές βραχύ ανάστημα (ISS). Η Growth Hormone Research Society μαζί με την Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society και την European Society for Pediatric Endocrinology συμφώνησαν στη διοργάνωση ενός διεθνούς εργαστηρίου το 2006 και το συγκάλεσε στις 17–20 Οκτωβρίου 2007, στη Santa Monica, CA, για να επανεξετάσει και ζυγίστε τα διαθέσιμα στοιχεία που σχετίζονται με την αξιολόγηση και τη διαχείριση παιδιών με ISS. Κορυφαίοι ειδικοί στον τομέα, συμπεριλαμβανομένων εκπροσώπων όλων των διεθνών παιδιατρικών ενδοκρινικών εταιρειών προσκλήθηκαν να συμμετάσχουν στη δημιουργία ενός εγγράφου συναίνεσης για το θέμα. Οι υποστηρικτές του κλάδου της Εταιρείας Έρευνας της Αυξητικής Ορμόνης προσκλήθηκαν να στείλουν εκπροσώπους στη συνάντηση. Αυτά τα άτομα συμμετείχαν σε όλες τις συζητήσεις που οδήγησαν στην ανάπτυξη του εγγράφου συναίνεσης και παρακολούθησαν συνεδριάσεις που παρουσίαζαν τις δηλώσεις συναίνεσης, αλλά δεν συμμετείχαν στα γραπτά ούτε ψήφισαν επί των δηλώσεων. Οι συμμετέχοντες στο εργαστήριο εντόπισαν και εξέτασαν βασικά ζητήματα χρησιμοποιώντας ένα προκαθορισμένο μοντέλο που χρησιμοποιείται για την επίτευξη συναινετικών δηλώσεων για τη διάγνωση και τη διαχείριση της ανεπάρκειας GH ενηλίκων και παιδιατρικών (1 – 3) και παρήγαγαν αυτήν την περιεκτική δήλωση που ενσωματώνει συστάσεις κλινικής πρακτικής για την προσέγγιση σε παιδιά με ISS. Δύο έγγραφα συζήτησης ετοιμάστηκαν από την οργανωτική επιτροπή (χωρίς τη συμμετοχή του κλάδου) πριν από το εργαστήριο, το ένα για την αξιολόγηση και το άλλο για τη διαχείριση παιδιών με ISS. Αυτές οι δύο ανασκοπήσεις δημοσιεύονται χωριστά (4 , 5) και ο αναγνώστης καλείται να τις εξετάσει για περισσότερες λεπτομέρειες. Το εργαστήριο ακολούθησε μια αυστηρή δομή ομαδικής συζήτησης και ανασκόπησης βασικών θεμάτων. Μια συγγραφική ομάδα μετέγραψε τις εκθέσεις της ομάδας και τις περιλήψεις συζητήσεων σε ένα προσχέδιο συναίνεσης που εξετάστηκε προσεκτικά και κριτικά από όλους τους συμμετέχοντες σε ένα φόρουμ ολομέλειας την τελευταία ημέρα. Οι συμμετέχοντες (εκτός από τους αντιπροσώπους του κλάδου) ψήφισαν και κατέληξαν σε απόφαση της πλειοψηφίας για κάθε τμήμα του εγγράφου. Τους εστάλη ένα εκλεπτυσμένο προσχέδιο για πρόσθετα σχόλια και έδωσαν υπογεγραμμένη έγκριση για την τελική αναθεώρηση.

Ορισμός και Επιδημιολογία

Το ISS ορίζεται ως μια κατάσταση κατά την οποία το ύψος ενός ατόμου είναι περισσότερο από 2 SD score (SDS) κάτω από το αντίστοιχο μέσο ύψος για μια δεδομένη ηλικία, φύλο και ομάδα πληθυσμού χωρίς ενδείξεις συστηματικών, ενδοκρινικών, διατροφικών ή χρωμοσωμικών ανωμαλιών. 6). Συγκεκριμένα, τα παιδιά με ISS έχουν φυσιολογικό βάρος γέννησης και είναι επαρκής GH. Το ISS περιγράφει μια ετερογενή ομάδα παιδιών που αποτελείται από πολλές άγνωστες προς το παρόν αιτίες μικρού αναστήματος. Υπολογίζεται ότι περίπου το 60–80% όλων των κοντών παιδιών με ή κάτω από -2 SDS ταιριάζουν στον ορισμό του ISS (7). Αυτός ο ορισμός του ISS περιλαμβάνει μικρά παιδιά που φέρουν την επισήμανση με συνταγματική καθυστέρηση ανάπτυξης και εφηβείας

(CDGP) και οικογενειακό χαμηλό ανάστημα. Η συχνότητα παραπομπής αυτών των παιδιών εξαρτάται από το κοινωνικοοικονομικό περιβάλλον. Επιπλέον, υπάρχει μεγαλύτερη αντιληπτή αναπηρία χαμηλού αναστήματος στα αγόρια σε σύγκριση με τα κορίτσια, ανεξάρτητα από την κοινωνική τάξη. Παιδιά με δυσμορφικούς φαινοτύπους, όπως σκελετικές δυσπλασίες ή σύνδρομο Turner, και παιδιά με βάρος γέννησης ή μήκος που είναι μικρό για την ηλικία κύησης θα πρέπει να αποκλείονται από τη διαγνωστική κατηγορία ISS όπως και τα παιδιά με σαφώς προσδιορισμένες αιτίες μικρού αναστήματος (*π.χ.* κοιλιοκάκη, φλεγμονώδης νόσος νόσος του εντέρου, νεανική χρόνια αρθρίτιδα, αντίσταση GHD ή GH, υποθυρεοειδισμός, σύνδρομο Cushing, *κ.λπ.*).

Υποκατηγοριοποίηση

Το ISS θα πρέπει να υποκατηγοριοποιηθεί, κυρίως με βάση αυξολογικά κριτήρια. Η κύρια διάκριση είναι μεταξύ των παιδιών με οικογενειακό ιστορικό μικρού αναστήματος, των οποίων το ύψος είναι εντός του αναμενόμενου εύρους για το γονικό ύψος στόχου και εκείνων των παιδιών που είναι κοντά για τους γονείς τους. Αν και το μεσογονικό ύψος υπολογίζεται συνήθως με τη μέθοδο Tanner (μέσος όρος του ύψους του πατέρα και της μητέρας συν ή πλην 6,5 cm), μπορεί να επιτευχθεί πιο ακριβής εκτίμηση χρησιμοποιώντας ένα διορθωμένο ύψος στόχου SDS, το οποίο υπολογίζεται ως 0,72 × μέσος όρος του πατέρα και το ύψος της μητέρας SDS και το κατώτερο όριο του εύρους ύψους στόχου ως διορθωμένο ύψος στόχου μείον 1,6 SDS (8). Είναι γενικά αποδεκτό ότι, κατά μέσο όρο, το ύψος των ενηλίκων που επιτυγχάνεται σε παιδιά με ISS είναι χαμηλότερο από το ύψος του γονικού στόχου (9).

Το ISS θα πρέπει επίσης να ταξινομηθεί με βάση την παρουσία ή την απουσία καθυστέρησης της οστικής ηλικίας, υποδεικνύοντας την πιθανότητα καθυστερημένης ανάπτυξης και εφηβείας. Η υποκατηγοριοποίηση μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη του ύψους του ενήλικα, το οποίο θα αναμενόταν να είναι μεγαλύτερο σε ένα παιδί με καθυστερημένη ωρίμανση. Τα χαμηλά άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό μικρού αναστήματος έχουν γενικά χαμηλότερο ύψος ενηλίκων σε σύγκριση με το ύψος-στόχο.

Αξιολόγηση του Κοντού Παιδιού

Η αξιολόγηση του κοντού παιδιού ξεκινά πάντα με ένα προσεκτικό ιατρικό ιστορικό, συμπεριλαμβανομένου του οικογενειακού και του παρελθόντος ιατρικού ιστορικού, και μια ολοκληρωμένη φυσική εξέταση, συμπεριλαμβανομένων των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών, των αναλογιών σώματος και της εφηβικής σταδιοποίησης. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην πιθανότητα συγγένειας και στον χρόνο της εφηβείας στους γονείς καθώς και στο ανάστημα των συγγενών πρώτου και δεύτερου βαθμού. Το ιστορικό γέννησης πρέπει να επανεξετάζεται για ανωμαλίες της εμβρυϊκής ανάπτυξης και περιγεννητικές επιπλοκές και πληροφορίες που συλλέγονται σχετικά με παλαιότερες ασθένειες ή συμπτώματα χρόνιας νόσου, χρήση φαρμάκων, διατροφική κατάσταση και ψυχοκοινωνική και γνωστική ανάπτυξη. Θα πρέπει να αξιολογηθούν οι αντιλήψεις του παιδιού και των γονέων για το πρόβλημα καθώς και τα επίπεδα ανησυχίας τους. Θα πρέπει να καταβληθεί κάθε προσπάθεια για να ληφθούν και να απεικονιστούν όλες οι προηγούμενες μετρήσεις ανάπτυξης στο κατάλληλο διάγραμμα (10). Για την αξιολόγηση παιδιών ηλικίας κάτω των 5 ετών, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά τη χρήση των

πρόσφατα δημοσιευμένων καμπυλών ανάπτυξής τους (11). Για την αξιολόγηση των μεγαλύτερων παιδιών, προτιμάται η χρήση διαγραμμάτων ανάπτυξης ειδικών εθνικοτήτων, όπου υπάρχουν. Για παιδιά που υιοθετούνται από αναπτυσσόμενες χώρες, συνιστώνται συγκεκριμένα γραφήματα από τη χώρα προέλευσης για την πρώτη γενιά. Μετά από αυτό, τα διαγράμματα ειδικά για τη χώρα που υιοθετεί φαίνονται πιο κατάλληλα. Η φυσική εξέταση θα πρέπει να ξεκινά με ποσοτικοποίηση του βαθμού αποτυχίας ανάπτυξης και αναλογικότητας χρησιμοποιώντας άνοιγμα χεριού, ύψος καθίσματος ή αναλογίες άνω προς κάτω τμήματος, δείκτη μάζας σώματος και για παιδιά κάτω των 4 ετών, μέτρηση της περιφέρειας κεφαλής. Θα πρέπει να αναζητηθούν δυσμορφικά χαρακτηριστικά, που μπορεί να υποδηλώνουν σύνδρομη διάγνωση, όπως και σημεία χρόνιας νόσου ή ενδοκρινοπάθειας.

Προληπτικές εξετάσεις και αρχικός διαγνωστικός έλεγχος

Σε ασθενείς για τους οποίους το ιστορικό και η φυσική εξέταση δεν υποδηλώνουν συγκεκριμένη διάγνωση, ενδείκνυνται οι εργαστηριακές εξετάσεις προσυμπτωματικού ελέγχου. Αυτά περιλαμβάνουν πλήρη αιματολογική εξέταση, ρυθμό καθίζησης ερυθροκυττάρων, κρεατινίνη, ηλεκτρολύτες, διττανθρακικά, ασβέστιο, φωσφορικά, αλκαλική φωσφατάση, αλβουμίνη, TSH και επίπεδα ελεύθερης T4 και IGF-I Συνιστάται επίσης έλεγχος για κοιλιοκάκη. Ένας καρυότυπος πρέπει να γίνεται σε όλα τα κορίτσια με ανεξήγητο κοντό ανάστημα και σε κοντόσωμο αγόρια με συναφείς ανωμαλίες των γεννητικών οργάνων. Μια ακτινογραφία ηλικίας οστών πρέπει να ληφθεί και να επανεξεταστεί από ειδικό. Αυτό δίνει μια ένδειξη του υπολειπόμενου δυναμικού ανάπτυξης του παιδιού και μπορεί να περιορίσει τη διαφορική διάγνωση. Μια σκελετική έρευνα θα πρέπει να προορίζεται για ασθενείς με υποψία σκελετικής δυσπλασίας, όπως εκείνοι με μη φυσιολογικές αναλογίες σώματος ή ύψος SDS σημαντικά χαμηλότερο από το μέσο γονικό ύψος SDS και θα πρέπει να διαβάζεται από έναν ειδικό σε διαταραχές των οστών.

Διερεύνηση του Άξονα GH-IGF

Η GHD πρέπει να αποκλειστεί για να γίνει διάγνωση ISS. Αυτό απαιτεί κλινική και βιοχημική αξιολόγηση, επειδή κανένα τεστ ή σύνολο δοκιμών δεν μπορεί να ορίσει την GHD. Η εξέταση GH θα πρέπει να γίνεται σε οποιονδήποτε ασθενή με συμβατό ιστορικό και φυσική εξέταση ή χαμηλή ταχύτητα ύψους ή στον οποίο παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα IGF-I. Η πλειονότητα των ειδικών συμφωνεί ότι ένας ασθενής που είναι κοντός, με κανονική ταχύτητα ύψους, χωρίς καθυστέρηση οστικής ηλικίας και επίπεδο IGF-I στο πλάσμα πάνω από το μέσο όρο ηλικίας δεν χρειάζεται εξέταση GH. Μια μειοψηφία συνέστησε τη συνέχιση της εξέτασης GH ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση IGF-I. Η επιλογή των ερεθισμάτων GH που θα χρησιμοποιηθούν εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη χώρα, όπως και η απόφαση να ξεκινήσετε με στεροειδή φύλου. Σε ένα παιδί με κλινικά κριτήρια για GHD, μια μέγιστη συγκέντρωση GH μικρότερη από 10 ng/ml χρησιμοποιείται παραδοσιακά για να υποστηρίξει τη διάγνωση. Επί του παρόντος, εισάγεται ένα νέο πρότυπο αναφοράς GH που μπορεί να απαιτεί προσαρμογή προς τα κάτω του κατώτερου ορίου του φυσιολογικού. Επιπλέον, οι αλλαγές στη μεθοδολογία της ανάλυσης επηρεάζουν την επιλογή των τιμών αποκοπής για τη διάγνωση της GHD. Οι μετρήσεις της αυθόρμητης έκκρισης της GH (νυχτερινά ή

24ωρα προφίλ) δεν ενδείκνυνται για την αξιολόγηση ρουτίνας της κατάστασης της GH. Αντίθετα, συνιστάται ανεπιφύλακτα να λαμβάνονται τα επίπεδα IGF-I ως μέρος της αξιολόγησης. Οι μετρήσεις IGFBP-3 προσθέτουν ελάχιστα στην αξιολόγηση του μικρού αναστήματος εκτός από παιδιά μικρότερα των 3 ετών, όπου τα χαμηλά επίπεδα IGFBP-3 είναι χρήσιμα στη διάγνωση της GHD (12). Η αξιόπιστη απόδοση της ανάλυσης και τα κατάλληλα κανονιστικά δεδομένα είναι κρίσιμα για την επιτυχή χρήση των μετρήσεων GH και IGF-I στην κλινική πράξη. Αναγνωρίζεται ότι υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα στις τιμές GH και IGF-I και στην ερμηνεία τους μεταξύ των επί του παρόντος διαθέσιμων εμπορικών και εσωτερικών δοκιμασιών. Αυτό αντικατοπτρίζει τη διαφορετική μεθοδολογία ανάλυσης καθώς και την επάρκεια και τη δυνατότητα εφαρμογής των κανονιστικών δεδομένων. Στην αξιολόγηση ενός κοντού παιδιού, γίνεται μαγνητική τομογραφία υποθαλάμου-υπόφυσης σε παιδιά με επιβεβαιωμένη GHD ή εάν υπάρχει υποψία ενδοκρανιακής βλάβης. Εάν γίνει διάγνωση ISS, δεν ενδείκνυται μαγνητική τομογραφία. Αν και είναι σαφές ότι υπάρχει μεταβλητή ευαισθησία GH μεταξύ των παιδιών με χαμηλό ανάστημα, η δοκιμή παραγωγής IGF-I, αν και μπορεί να τεκμηριώσει σοβαρή δυσαισθησία GH, δεν μπορεί επί του παρόντος να ανιχνεύσει πιο μέτριους βαθμούς. Θα πρέπει να καταβληθούν προσπάθειες για τη βελτίωση της διαγνωστικής χρησιμότητας με τη δημιουργία καλύτερων κανονιστικών δεδομένων. Θα πρέπει να ενθαρρυνθεί η αναζήτηση εναλλακτικών δεικτών ευαισθησίας στην GH.

Γενετικές Εξετάσεις

Σε περιπτώσεις όπου αναμένεται μια συγκεκριμένη γενετική διάγνωση που σχετίζεται με χαμηλό ανάστημα (όπως το σύνδρομο Noonan ή το σύνδρομο αναισθησίας GH), τα γονίδια που μας ενδιαφέρουν θα πρέπει να εξετάζονται. Υπάρχουν διαδικτυακοί πόροι όπως το Genetest (www.genetests.org), οι οποίες προσδιορίζουν εργαστήρια ικανά να εκτελέσουν αυτές τις δοκιμές. Αν και δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται ανάλυση ρουτίνας του SHOX σε όλα τα παιδιά με ISS, η ανάλυση γονιδίου SHOX θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για κάθε ασθενή με κλινικά ευρήματα συμβατά με απλοανεπάρκεια SHOX (13).

Ψυχοκοινωνικές Συνέπειες του ISS

Με τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα, είναι δύσκολο να γενικεύσουμε την επίδραση του μικρού αναστήματος στην ψυχοκοινωνική προσαρμογή. Το χαμηλό ανάστημα μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου για ψυχοκοινωνικά προβλήματα, όπως η κοινωνική ανωριμότητα, η παιδική ηλικία, η χαμηλή αυτοεκτίμηση και ο εκφοβισμός, ειδικά για όσους παραπέμπονται για αξιολόγηση. Οι μεγάλες διαφορές μεταξύ ατόμων στην προσαρμογή στο χαμηλό ανάστημα και στον αντίκτυπο του κοντού αναστήματος μπορεί να είναι συνάρτηση πολλών παραγόντων κινδύνου και προστασίας, συμπεριλαμβανομένων των γονεϊκών στάσεων και των κυρίαρχων πολιτιστικών απόψεων (14). Οι εμπειρίες στρες μπορεί να είναι συχνές, αλλά η αληθινή ψυχοπαθολογία είναι σπάνια (15). Συνολικά, τόσο οι κλινικές όσο και οι πληθυσμιακές μελέτες υποδεικνύουν ότι τα περισσότερα άτομα με κοντότητα λειτουργούν εντός του ευρέος φάσματος της κανονικότητας. Ωστόσο, είναι αξιοσημείωτο ότι τα εξαιρετικά κοντά παιδιά (<−2,5 SDS) δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς.

Ηθικές Αρχές στη Διαχείριση Παιδιών με ISS

Η διάγνωση και η θεραπεία των παιδιών με ISS θα πρέπει να τελεί υπό την αιγίδα παιδιατρικών ενδοκρινολόγων και οι αποφάσεις διαχείρισης πρέπει να βασίζονται σε στοιχεία. Το συμφέρον του παιδιού είναι το πρωταρχικό μέλημα. Κάποιος πρέπει να αποθαρρύνει την προσδοκία ότι το ψηλότερο ανάστημα συνδέεται απαραίτητα με θετικές αλλαγές στην ποιότητα ζωής. Τα μέτρα που προωθούν την ανάπτυξη θα πρέπει να είναι αποτελεσματικά και να λαμβάνουν υπόψη τους κινδύνους, τα οφέλη και τις εναλλακτικές λύσεις θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της συμβουλευτικής. Η θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει συνεχή και συνεχή αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας καθώς και την επιλογή αλλαγής της θεραπείας, της στρατηγικής δοσολογίας ή διακοπής της θεραπείας, όταν η ανταπόκριση στην ανάπτυξη είναι κακή, όταν επιτυγχάνεται ένα αποδεκτό ύψος ή εάν ο νέος αποσύρει τη συγκατάθεσή του για θεραπεία. Ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας είναι η επίτευξη φυσιολογικού ύψους ενήλικα. Ένας επιθυμητός δευτερεύων στόχος είναι η επίτευξη φυσιολογικού ύψους κατά την παιδική ηλικία. Οι γιατροί είναι υπεύθυνοι για τη συμμετοχή των οικογενειών σε συζήτηση που πρέπει να περιλαμβάνει μια ειλικρινή και ρεαλιστική εκτίμηση των προσδοκιών θεραπείας για αύξηση ύψους και της μεταβλητότητας του κλινικού αποτελέσματος (16).

Κριτήρια για τη θεραπεία παιδιών με ISS

Αυξολογικό

Τα κριτήρια ύψους για την εξέταση της θεραπείας ποικίλλουν ανάλογα με τις γεωγραφικές και κλινικές παραμέτρους. Στις Ηνωμένες Πολιτείες και σε επτά άλλες χώρες, οι ρυθμιστικές αρχές έχουν εγκρίνει τη θεραπεία με GH για παιδιά μικρότερα από -2,25 SDS (1,2 εκατοστημόριο). Μεταξύ αυτής της ομάδας συναίνεσης εργασίας, οι απόψεις σχετικά με το κατάλληλο ύψος κάτω από το οποίο θα μπορούσε να εξεταστεί η θεραπεία GH κυμαίνονταν από -2 έως -3 SDS. Η ηλικία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν αποφασίζεται η έναρξη της θεραπείας. Θεωρείται ότι η βέλτιστη ηλικία για την έναρξη της θεραπείας είναι τα 5 έτη έως την πρώιμη εφηβεία. Οι περισσότερες μελέτες για τη θεραπεία GH σε παιδιά με ISS εξέτασαν παιδιά ηλικίας άνω των 3-4 ετών.

Βιοχημική

Δεν υπάρχουν αποδεκτά βιοχημικά κριτήρια για την έναρξη θεραπείας GH στο ISS.

Ψυχολογικός

Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να σταθμίσει τον βαθμό του μικρού αναστήματος και την ικανότητα αντιμετώπισης του παιδιού. Η θεραπεία γενικά δεν συνιστάται για το κοντό παιδί που δεν ενδιαφέρεται για το ανάστημά του/της. Εναλλακτικά, ο κλινικός ιατρός μπορεί να είναι πιο πιθανό να εξετάσει το ενδεχόμενο ιατρικής ή ψυχολογικής παρέμβασης για το παιδί που φαίνεται να υποφέρει από τη δυσκολία του/της. Τα ψυχολογικά οφέλη της θεραπείας με GH σε τέτοια παιδιά δεν έχουν ακόμη αποδειχθεί (14). Ωστόσο, τα ισχυρά μέτρα για την απόδειξη της

ψυχολογικής αξίας της θεραπείας με GH σε τέτοια παιδιά παραμένουν άπιαστα, τουλάχιστον εν μέρει λόγω των αναγνωρισμένων περιορισμών στον ποσοτικό προσδιορισμό των αποτελεσμάτων (17).

Ο ρόλος των εναλλακτικών θεραπειών της GH

Αναβολικά στεροειδή

Η Oxandrolone έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την ταχύτητα ύψους βραχυπρόθεσμα σε αρκετές ελεγχόμενες μελέτες, αλλά δεν αυξάνει σημαντικά το προβλεπόμενο ή μετρημένο ύψος ενηλίκων. Η θεραπεία με χαμηλή δόση τεστοστερόνης προκαλεί βραχυπρόθεσμη επιτάχυνση της γραμμικής ανάπτυξης με ελάχιστη ή καθόλου πρόοδο της οστικής ηλικίας ή μείωση του δυναμικού ύψους των ενηλίκων. Αν και και τα δύο αυτά φάρμακα είναι χρήσιμα σε άνδρες με CDGP με ήπιο έως μέτριο κοντό ανάστημα (>−2,5 SDS) (18), η τεστοστερόνη είναι η καταλληλότερη θεραπεία για αγόρια με CDGP με πρόβλεψη ύψους ενηλίκων εντός του φυσιολογικού εύρους. Η Oxandrolone προσφέρει το πλεονέκτημα της από του στόματος χορήγησης, αλλά τα μειονεκτήματα του ότι είναι ασθενώς ανδρογόνο και φέρει τον απομακρυσμένο κίνδυνο ηπατοτοξικότητας.

IGF-I

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, την Ιαπωνία και την Ευρώπη, ο IGF-I έχει εγκριθεί για κοντό ανάστημα με σοβαρή ανεπάρκεια IGF που σχετίζεται με φυσιολογική έκκριση GH (ή έλλειψη ευαισθησίας GH) (19).

Σε παιδιά ISS που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία GH, η θεραπεία με IGF-I είναι μια θεωρητική επιλογή. Ωστόσο, λείπουν δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ανάλογα GnRH (GnRHa)

Η μονοθεραπεία με GnRHa και στα δύο φύλα έχει δείξει μικρή και μεταβλητή επίδραση στην αύξηση του ύψους των ενηλίκων και γενικά δεν συνιστάται. Έχουν εκφραστεί ανησυχίες σχετικά με πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις του GnRHa, συμπεριλαμβανομένης της βραχυπρόθεσμης οστικής πυκνότητας (20) και των ψυχολογικών συνεπειών της καθυστέρησης της εφηβείας (21). Η συνδυαστική θεραπεία με GnRHa και GH, ωστόσο, έχει πιθανή αξία εάν το GnRHa χρησιμοποιηθεί για τουλάχιστον 3 χρόνια.

Αναστολείς αρωματάσης

Η αναστολή της αρωματάσης μπορεί να διευκολύνει την ανάπτυξη παρουσία ανδρογόνων, ενώ η εξέλιξη της οστικής ηλικίας επιβραδύνεται λόγω της αναστολής της παραγωγής οιστρογόνων. Μια αύξηση στο προβλεπόμενο ύψος των ενηλίκων έχει δειχθεί σε άνδρες με ISS (22), αλλά δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ύψους ενηλίκων. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη χρήση του σε γυναίκες με ISS. Η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των αναστολέων αρωματάσης σε άνδρες με ISS δεν έχει αποδειχθεί. Τα αποτελέσματα συνεχιζόμενων μελετών σχετικά με τη συνδυασμένη θεραπεία με αναστολείς GH και αρωματάσης δείχνουν ότι η συνδυαστική

θεραπεία για τουλάχιστον 2 χρόνια επιβραδύνει τον ρυθμό επιτάχυνσης της οστικής ηλικίας και αυξάνει το προβλεπόμενο ύψος ενηλίκων (23). Απαιτείται ακόμη μακροχρόνια παρακολούθηση αυτών των ασθενών.

Ψυχολογική συμβουλευτική

Αξίζει να ληφθούν υπόψη ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις για την υποστήριξη της διαδικασίας προσαρμογής στο χαμηλό ανάστημα και για την ενίσχυση των προσωπικών πόρων για την αντιμετώπιση εμπειριών στρες, καθώς και κοινωνική δράση για τη μείωση των προκαταλήψεων αντί ή ως συμπλήρωμα της ορμονικής θεραπείας (14). Δεν έχουν αναφερθεί στοιχεία σχετικά με την επίδραση τέτοιων παρεμβάσεων.

Υπάρχουν ειδικές θεραπείες για διάφορους υποτύπους ασθενών;

Σε παιδιά με CDGP, των οποίων η εφηβεία και η οστική ηλικία καθυστερούν σημαντικά και έχουν ύψος μεγαλύτερο από -2,5 SDS, η τεστοστερόνη είναι η κατάλληλη θεραπεία στα αγόρια, όπου αυτή η κλινική εικόνα είναι πολύ πιο διαδεδομένη από ότι στα κορίτσια. Στα κορίτσια που ωριμάζουν αργά, τα οιστρογόνα χαμηλής δόσης αντιπροσωπεύουν μια θεωρητική επιλογή. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση του. Σε παιδιά ISS όπου η CDGP είναι απίθανη, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας με GH.

Ο ρόλος του προβλεπόμενου ύψους ενηλίκου στην απόφαση για θεραπεία με GH

Το προβλεπόμενο ύψος ενηλίκου μπορεί να είναι ανακριβές σε άτομα, αλλά μπορεί να είναι χρήσιμο μαζί με άλλα κριτήρια (οικογενειακό ιστορικό εφηβείας και ύψος στόχου του μέσου γονέα) στην απόφαση για θεραπεία με GH. Σε μια διαχρονική μελέτη ατόμων του ISS, η καθυστέρηση της οστικής ηλικίας είχε αντίκτυπο στην ακρίβεια της πρόβλεψης. Σε παιδιά με καθυστέρηση οστικής ηλικίας περίπου 2 ετών, το μέσο ύψος των ενηλίκων ήταν κοντά στο προβλεπόμενο ύψος και σε εκείνα χωρίς καθυστέρηση οστικής ηλικίας, το ύψος των ενηλίκων ξεπέρασε σημαντικά την αρχική πρόβλεψη, αν και αν η οστική ηλικία καθυστερούσε περισσότερο από 2 έτος, το ύψος του ενήλικα ήταν σημαντικά χαμηλότερο από το προβλεπόμενο ύψος (24).

Ο ρόλος του τρέχοντος ύψους στην απόφαση για θεραπεία με GH

Όσο πιο κοντός είναι το παιδί, τόσο μεγαλύτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στη θεραπεία με GH. Η αποκοπή που εγκρίθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) στις Ηνωμένες Πολιτείες (και σε άλλες επτά χώρες) είναι −2,25 SDS, ενώ σε άλλες χώρες προτείνονται χαμηλότερα όρια. Παιδιά των οποίων το ύψος είναι

κάτω από −2,0 SDS και που είναι περισσότερο από 2,0 SDS κάτω από το ύψος-στόχο του μέσου γονέα ή/και έχουν προβλεπόμενο ύψος κάτω από −2,0 SDS πιστεύεται επίσης από ορισμένους ειδικούς ότι δικαιολογούν τη θεραπεία.

Καθορισμός της απόκρισης στη θεραπεία GH

Τα βραχυπρόθεσμα αυξολογικά χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν επιτυχή ανταπόκριση πρώτου έτους στη θεραπεία της GH σε μεμονωμένους ασθενείς περιλαμβάνουν μια αλλαγή στο SDS ύψους μεγαλύτερη από 0,3–0,5, μια αύξηση της ταχύτητας ύψους κατά τον πρώτο χρόνο μεγαλύτερη από 3 cm/έτος ή ένα ύψος ταχύτητα SDS μεγαλύτερη από +1. Η αποκατάσταση σε πιο φυσιολογικό ύψος κατά την παιδική ηλικία είναι ένα σημαντικό ζήτημα. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν μαθηματικά μοντέλα για την εκτίμηση των ανταποκρίσεων στη θεραπεία με την επιλεγμένη δόση (25).

Βιοχημικά χαρακτηριστικά

Οι σειριακές μετρήσεις IGF-I κατά τη διάρκεια της θεραπείας GH είναι χρήσιμες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της συμμόρφωσης και έχουν προταθεί ως εργαλείο για την προσαρμογή της δόσης της GH. Δεν συνιστώνται συνήθως άλλες βιοχημικές εξετάσεις σε ασθενείς με ISS που λαμβάνουν GH.

Ψυχολογικά χαρακτηριστικά

Ένα σημαντικό σκεπτικό για τη θεραπεία με GH είναι η υπόθεση ότι θα βελτιώσει την ποιότητα ζωής. Χρειάζονται επικυρωμένα όργανα ευαίσθητα στους συγκεκριμένους τομείς που επηρεάζονται σε μικρά παιδιά και τα οποία χορηγούνται εύκολα στην κλινική, αλλά δεν συνιστώνται επί του παρόντος ως μέρος της φροντίδας ρουτίνας.

Ερμηνεία Μέτρων Αποτελεσμάτων Αξιολόγηση της Επιτυχίας της Θεραπείας GH

Τα βραχυπρόθεσμα μέτρα έκβασης (*δηλαδή* <2 ετών) πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την ηλικία, την εφηβική κατάσταση και τον βαθμό καθυστέρησης της ανάπτυξης του μεμονωμένου ασθενούς. Στα περισσότερα παιδιά με ISS, η αλλαγή στο ύψος SDS θα παρέχει τον καλύτερο δείκτη ανταπόκρισης, αλλά η ταχύτητα ύψους, η ταχύτητα ύψους SDS και η αλλαγή στην ταχύτητα ύψους (εκατοστά ανά έτος ή SDS) έχουν όλα χρησιμότητα και μερικές φορές είναι ανώτερες, σε αξιολόγηση της ανταπόκρισης όταν ερμηνεύεται υπό το φως της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Οι μακροπρόθεσμες αυξολογικές παράμετροι που καθορίζουν την επιτυχία της θεραπείας περιλαμβάνουν SDS ύψους ενηλίκου, SDS ύψους ενηλίκου μείον το ύψος SDS στην αρχή της GH, ύψος ενηλίκου μείον το προβλεπόμενο ύψος και ύψος ενηλίκου μείον το ύψος στόχου. Τα μακροπρόθεσμα ψυχοκοινωνικά και μεταβολικά αποτελέσματα θα πρέπει να αξιολογούνται στα μητρώα για αυτούς τους ασθενείς.

Αποτέλεσμα Θεραπείας GH σε παιδιά με ISS

Η μέση αύξηση στο ύψος των ενηλίκων που αποδίδεται στη θεραπεία GH (μέση διάρκεια 4-7 ετών) σε παιδιά με ISS είναι 3,5-7,5 cm σε σύγκριση με τους ιστορικούς μάρτυρες (26 , 27), με προβλεπόμενα ύψη ενηλίκων από τους ίδιους τους ασθενείς πριν από τη θεραπεία (28). ή με ομάδες ελέγχου χωρίς θεραπεία ή με ομάδες ελέγχου εικονικού φαρμάκου (29 , 30).

Οι αποκρίσεις είναι πολύ μεταβλητές και εξαρτώνται από τη δόση. Έχει εκφραστεί ανησυχία ότι υψηλότερες δόσεις GH (>53 μg/kg·d) μπορεί να προάγουν την οστική ηλικία και την έναρξη της εφηβείας (31), αλλά αυτό δεν έχει βρεθεί σε άλλες μελέτες (32).

Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την απόκριση ανάπτυξης στην GH, πολλοί από τους οποίους είναι άγνωστοι. Τα παιδιά που είναι μικρότερα ή βαρύτερα, που λαμβάνουν υψηλότερες δόσεις GH και είναι πιο κοντά σε σχέση με το ύψος-στόχο έχουν την καλύτερη ανταπόκριση ανάπτυξης. Αυτοί οι παράγοντες αντιπροσωπεύουν περίπου το 40% της διακύμανσης στην απόκριση ανάπτυξης. Η έκβαση του ύψους των ενηλίκων επηρεάζεται αρνητικά από την ηλικία στην αρχή και θετικά από το μεσογονικό ύψος, το ύψος στην αρχή, την καθυστέρηση της οστικής ηλικίας και την ανταπόκριση του πρώτου έτους στην GH (23 , 24). Η χρησιμότητα των βασικών και σχετιζόμενων με τη θεραπεία βιοχημικών δεδομένων συμπεριλαμβανομένου του IGF-I δεν έχει επικυρωθεί σε μακροχρόνιες μελέτες, αλλά μελέτες 2 ετών υποδηλώνουν ότι η αύξηση του IGF-I συσχετίζεται με βραχυπρόθεσμη αύξηση ύψους (30).

Παρακολούθηση για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε παιδιά που υποβάλλονται σε θεραπεία με GH με ISS

Τα παιδιά που λαμβάνουν θεραπεία με GH θα πρέπει να παρακολουθούνται για το ύψος, το βάρος, την εφηβική ανάπτυξη και τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε διαστήματα 3 έως 6 μηνών. Τακτική παρακολούθηση για σκολίωση, υπερτροφία αμυγδαλών, οίδημα των θηλωμάτων και ολισθηρή επίφυση μηριαίου κεφαλαίου θα πρέπει να πραγματοποιείται ως μέρος της τακτικής φυσικής εξέτασης κατά τις επισκέψεις παρακολούθησης. Συνιστούμε μετά από 1 έτος, να αξιολογηθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία με τον υπολογισμό του SDS της ταχύτητας ύψους καθώς και της αλλαγής στο SDS του ύψους. Το εφηβικό στάδιο θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά και η οστική ηλικία μπορεί να λαμβάνεται περιοδικά για να επανεκτιμάται η πρόβλεψη του ύψους και να εξετάζεται η παρέμβαση για την τροποποίηση του ρυθμού της εφηβείας. Τα επίπεδα IGF-I μπορεί να είναι χρήσιμα στην καθοδήγηση της προσαρμογής της δόσης της GH, αλλά η σημασία των ασυνήθιστα αυξημένων επιπέδων IGF-I παραμένει άγνωστη. Μέχρι στιγμής, δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυξημένης γλυκόζης αίματος σε ασθενείς που έλαβαν GH με ISS, αλλά υπάρχει διαμάχη σχετικά με την ανάγκη τακτικής παρακολούθησης του μεταβολισμού της γλυκόζης.

Στρατηγικές προσαρμογής θεραπείας GH

Η δοσολογία συνήθως επιλέγεται και προσαρμόζεται κατά βάρος. Εάν η απόκριση ανάπτυξης θεωρηθεί ανεπαρκής, η δόση μπορεί να αυξηθεί. Δεν υπάρχουν οριστικά δεδομένα σχετικά με τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια δόσεων υψηλότερων από 50 μg/kg·d σε παιδιά με ISS. Το ανώτατο όριο της δόσης της GH που χρησιμοποιείται σε άλλες παιδιατρικές παθήσεις είναι περίπου 70 μg/kg·d (28 , 33), αλλά η πιθανότητα χρήσης τέτοιων δόσεων ποικίλλει από την άποψη των εθνικών οικονομικών της υγείας. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι τρέχουσες εγκεκριμένες από τον FDA δόσεις για GH στο ISS είναι έως 0,3–0,37 mg/kg · εβδομάδα (34). Στο μέλλον, τα μοντέλα πρόβλεψης ανάπτυξης μπορεί να βελτιώσουν τις στρατηγικές δοσολογίας GH. Τα επίπεδα IGF-I μπορεί να είναι χρήσιμα για την αξιολόγηση της συμμόρφωσης και της ευαισθησίας της GH. επίπεδα που είναι σταθερά αυξημένα (>2,5 SDS) θα πρέπει να προκαλέσουν την εξέταση της μείωσης της δόσης της GH. Πρόσφατες μελέτες για προσαρμογές της δόσης με βάση τον IGF στο ISS έδειξαν αυξημένη βραχυπρόθεσμη ανάπτυξη όταν επιλέχθηκαν υψηλότεροι στόχοι IGF, αλλά αυτή η στρατηγική δεν έχει επικυρωθεί σε μακροπρόθεσμες μελέτες όσον αφορά την ασφάλεια, τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας ή το ύψος των ενηλίκων (31).

Εξέταση της προσθήκης ρυθμιστών εφηβείας

Εάν η πρόβλεψη ύψους είναι κάτω από -2,0 SDS τη στιγμή της έναρξης της εφηβείας σε οποιοδήποτε από τα δύο φύλα, η προσθήκη GnRHa μπορεί να θεωρηθεί όπως συζητήθηκε παραπάνω (35 , 36). Εναλλακτικά, στους άνδρες, οι αναστολείς αρωματάσης μπορεί να είναι μια επιλογή (22). Ωστόσο, μακροπρόθεσμα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας δεν είναι διαθέσιμα για καμία από αυτές τις παρεμβάσεις. Επίσης, η επίδραση της καθυστερημένης εφηβείας στη σωματική και ψυχολογική ανάπτυξη δεν είναι γνωστή. Δεν συνιστούμε αναστολείς αρωματάσης για κορίτσια.

Διάρκεια Θεραπείας GH

Υπάρχουν δύο σχολές σκέψης σχετικά με τη διάρκεια της θεραπείας. Το ένα είναι ότι η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει όταν επιτευχθεί σχεδόν το ύψος του ενήλικα (ταχύτητα ύψους <2 cm/έτος ή/και οστική ηλικία >16 ετών στα αγόρια και >14 ετών στα κορίτσια). Εναλλακτικά, η θεραπεία μπορεί να διακοπεί όταν το ύψος είναι στο φυσιολογικό εύρος των ενηλίκων (πάνω από -2 SDS) ή έχει φτάσει σε άλλο όριο για τον ενήλικο πληθυσμό αναφοράς (για παράδειγμα, στην Αυστραλία, το 10ο εκατοστημόριο, αλλού, το 50ο εκατοστημόριο). Η διακοπή της θεραπείας επηρεάζεται από την ικανοποίηση του ασθενούς/οικογένειας με το αποτέλεσμα της θεραπείας ή τη συνεχιζόμενη ανάλυση κόστους-οφέλους ή όταν το παιδί θέλει να σταματήσει για άλλους λόγους.

Πιθανές παρενέργειες GH

Οι πιθανές παρενέργειες σε παιδιά που λαμβάνουν θεραπεία με GH με ISS είναι παρόμοιες με εκείνες που έχουν αναφερθεί προηγουμένως σε παιδιά που λαμβάνουν θεραπεία με GH για άλλες ενδείξεις (37). Ωστόσο, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι γενικά μικρότερη (38). Δεν έχουν τεκμηριωθεί μακροχρόνιες

ανεπιθύμητες ενέργειες. Συνιστάται η παρακολούθηση μετά τη θεραπεία με έμφαση στον επιπολασμό του καρκίνου και στις μεταβολικές παρενέργειες, αλλά η σκοπιμότητα τέτοιων μελετών είναι ασαφής.

Ανάλυση κόστους/οφέλους

Η μέση τελική αύξηση ύψους που αποδίδεται στη θεραπεία GH σε παιδιά με ISS, καθώς και το κόστος, είναι γνωστά (10.000–20.000 δολάρια/cm), αλλά τα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα οφέλη για το άτομο και την κοινωνία είναι ασαφή (26). . Προς το παρόν δεν είναι γνωστό εάν και πώς, η αύξηση του ύψους σχετίζεται με την αλλαγή στην ποιότητα ζωής. Ως εκ τούτου, η θεραπεία με GH για παιδιά με ISS θα πρέπει να εντάσσεται στο πλαίσιο του προϋπολογισμού για την υγεία για τη συγκεκριμένη χώρα. Επί του παρόντος, δεδομένα που καταδεικνύουν βελτιωμένη ποιότητα ζωής, καλύτερη ψυχολογική υγεία *κ.λπ.* δεν έχουν συλλεχθεί ακόμη σε καλά ελεγχόμενες μελέτες. Επομένως, οι συστάσεις για θεραπεία που αυξάνει το ύψος των ενηλίκων θα πρέπει να εξισορροπούνται με το υψηλό κόστος αυτών των θεραπειών.

Ο ορισμός της μη ανταπόκρισης της GH

Το αναμενόμενο αποτέλεσμα της θεραπείας με GH στο ISS είναι μια αύξηση του SDS ύψους και της ταχύτητας ύψους με αποτέλεσμα αυξημένο ύψος ενηλίκου. Επειδή υπάρχει μια συνέχεια αποκρίσεων GH, ο ορισμός της μη ανταπόκρισης είναι αυθαίρετος. Τα προτεινόμενα κριτήρια για κακή απόκριση του πρώτου έτους περιλαμβάνουν ταχύτητα ύψους SDS μικρότερη από +1 ή αλλαγή ύψους SDS μικρότερη από 0,3–0,5, ανάλογα με την ηλικία. Τα αναδυόμενα εργαλεία για τον ορισμό των αποτυχιών θεραπείας GH περιλαμβάνουν μοντελοποίηση πρόβλεψης και διαγράμματα απόκρισης ανάπτυξης ανάλογα με την ηλικία και το φύλο (39). Εάν η απόκριση ανάπτυξης είναι χαμηλότερη και η συμμόρφωση είναι εξασφαλισμένη, μεταξύ των επιλογών που εξετάζονται μπορεί να είναι η αύξηση της δόσης της GH. Οι τιμές IGF-I μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της συμμόρφωσης και της ευαισθησίας στην GH. Εάν μετά από 1-2 έτος και υψηλότερες δόσεις GH, ο ρυθμός ανάπτυξης εξακολουθεί να είναι ανεπαρκής, η θεραπεία με GH θα πρέπει να σταματήσει και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικές θεραπείες.

Μελλοντικές Σπουδές

Οι μελλοντικές μελέτες για τη διαχείριση παιδιών με ISS θα πρέπει να περιλαμβάνουν τρεις κύριους τομείς. Το πρώτο είναι η βελτίωση των διαγνωστικών εργαλείων για την κατηγοριοποίηση των διαφορετικών υποπληθυσμών που εμπίπτουν στον ορισμό του ISS και της ανταπόκρισής τους στη θεραπεία. Αυτά θα περιλαμβάνουν μοριακή γενετική, πρωτεϊνομική και φαρμακογονιδιωματική, καλύτερες μετρήσεις της ευαισθησίας GH και IGF-I και βελτιωμένα μοντέλα πρόβλεψης. Ο δεύτερος τομέας θα πρέπει να περιλαμβάνει ψυχοκοινωνικά εργαλεία, παρεμβάσεις και αποτελέσματα. Ένας τρίτος τομέας είναι η διεξαγωγή καλά ελεγχόμενων μελετών σχετικά με τη

χρήση συμπληρωματικών φαρμακολογικών παρεμβάσεων όπως ο συνδυασμός GH και GnRHa, αναστολέων αρωματάσης ή IGF-I.

συμπεράσματα

Το ISS αντιπροσωπεύει μια σημαντική κλινική οντότητα στην παιδιατρική ενδοκρινολογική πρακτική και μπορεί να ληφθούν υπόψη πολλαπλές θεραπευτικές παρεμβάσεις για αυτούς τους ασθενείς αφού έχει διεξαχθεί η κατάλληλη αξιολόγηση. Απαιτείται περαιτέρω κλινική έρευνα και ανάπτυξη για τη βελτιστοποίηση της διαχείρισης αυτών των παιδιών και για να διασφαλιστεί ότι οι θεραπείες είναι ασφαλείς και ωφέλιμες.