

Genetická a hormonální regulace dětského růstu

Dizertační práce

MUDr. Jan Vosáhlo

Školitel: prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.

Abstrakt

Dětský růst je komplexní proces změn organismu, který může být narušen různými onemocněními včetně endokrinních poruch, zvláště deficitu růstového hormonu.

Postnatální příčinou GHD jsou tumory či jiné procesy postihující hypotalamo-hypofyzární oblast, prenatální zahrnují 1) poruchu vývoje hypofýzy jako součást komplexních syndromů, 2) poruchu vývoje hypofýzy při defektech v regulačních genech a 3) defekty v genech podílejících se na syntéze a sekreci GH.

Prvním tématem předložené práce byla septo-optická dysplázie – komplexní syndrom zahrnující hypoplázií optických nervů, morfologické anomálie mozku a funkční poruchy hypofýzy. U 11 českých pacientů jsme extenzivně popsali fenotyp a zaznamenali jsme úplné formy SOD i formy neúplné se všemi kombinacemi dvou ze tří základních znaků syndromu. Kohorta se pak stala součástí mezinárodní studie 68 pacientů, ve které jsme studovali fenotyp v závislosti na morfologii mozku. Nalezli jsme korelaci mezi závažností klinických projevů a stupněm anomálie septum pellucidum a nově jsme popsali korelaci mezi výskytem anomálií hippokampu a falxu a neurologickými příznaky.

Druhým tématem bylo ve skupině 74 pacientů s kombinovaným deficitem hormonů hypofýzy hledání mutací v genech regulujících vývoj hypofýzy (*HESX1*, *PROP1* a *POU1F1*) a podrobný popis fenotypu. Po extrakci DNA a amplifikaci kódujících oblastí genů jsme provedli screening mutací metodou dHPLC a jejich potvrzení přímou sekvenací. Nalezli jsme dominantní mutaci v genu *POU1F1* u jednoho pacienta a recesivní mutace v genu *PROP1* u 18 pacientů, jejichž fenotyp byl dále podrobně zkoumán. Zaznamenali jsme současný výskyt deficitu TSH a PRL při diagnóze GHD a pozdější rozvoj deficitu ACTH. Růst pacientů byl mírně ovlivněn již prenatálně, růstová porucha progredovala v prvních letech života. Věková distribuce

morfologických nálezů na hypofýze podpořila teorii, že v útlém dětství dochází k hyperplázii hypofýzy s její následující spontánní regresí.

Třetím řešeným tématem bylo ověřování platnosti matematických predikčních modelů růstu při substituční léčbě GH na nezávislé kohortě 38 pacientů. S výjimkou modelu pro první rok léčby zahrnující hodnoty GH v zátěžovém testu a modelu pro šestý rok léčby měly ostatní modely tendenci podhodnocovat růstovou rychlost, což lze vysvětlit hlubším deficit GH, menším podílem genetických faktorů na malém vzrůstu pacientů a vyšší frekvence injekcí GH v naší kohortě.

Klíčová slova

růstový hormon, deficit růstového hormonu, septo-optická dysplázie, *HESX1*, *PROP1*, *POU1F1*, predikční model růstu