

НАЧАЛНИ РЕЗУЛТАТИ ОТ ЛЕЧЕНИЕТО С РАСТЕЖЕН ХОРМОН НА НИСКИ, МАЛКИ ЗА ГЕСТАЦИОННАТА СИ ВЪЗРАСТ ДЕЦА

Дарина Крумова^{1,2}, Таня Златева^{1,2}, Камелия Ранкова¹, Калоян Цочев^{1,2}, Ралица Георгиева^{3,4}, Виолета Йотова^{1,2}

¹Катедра по педиатрия, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна

²Първа детска клиника с ДООИЛНН, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, Медицински университет – Варна

³Катедра по педиатрия, Медицински факултет, Медицински университет – София

⁴Клиника по неонатология, СБАЛДБ „Проф. д-р Иван Митев“, София

INITIAL RESULTS FROM THE TREATMENT WITH GROWTH HORMONE OF SHORT, SMALL FOR GESTATIONAL AGE CHILDREN

Darina Krumova^{1,2}, Tanya Zlateva^{1,2}, Kameliya Rankova¹, Kaloyan Tsochev^{1,2}, Ralitsa Georgieva^{3,4}, Violeta Iotova^{1,2}

¹Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

²First Clinic of Pediatrics with PDICNN, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

³Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Medical University of Sofia

⁴Prof. Dr. Ivan Mitev Pediatric Hospital, Sofia

РЕЗЮМЕ

Въведение: Растежът е важен показател за здравето на детето. По литературни данни всяка година се раждат между 3 и 7% деца, които са с ръст и/или тегло под 10-и перцентил за съответната гестационна възраст. От родените малки за гестационната възраст (МГВ), едно от десет деца не успява да навакса в растежа си. Напоследък в литературата те се наричат „ниски, МГВ деца“. Именно при тези деца, особено нелекуваните, се наблюдават множество метаболитни и сърдечно-съдови нарушения с възрастта. У нас все още не е налична реимбурсация на лечението с растежен хормон (РХ) по тази индикация и то се осигурява с помощта на общонационална благотворителна организация („Българската Коледа“).

Цел: Да се оценят пациентите, родени МГВ без постнатално наваксване в растежа по отношение на начало, продължителност и ефект от лечението с РХ.

Пациенти и методи: Данните на пациентите са събрани ретроспективно от поддържаните досиета във ВЕЦРЕБ. Проведен е статистически анализ чрез програмата SPSS. Оценени са най-ва-

ABSTRACT

Introduction: Growth is important indicator of a child's health. According to the literature, every year between 3 and 7% children are born with birth length and/or weight less than the 10th percentile for the corresponding gestational age. From those born short for gestational age (SGA), one in every ten children cannot catch up in growth. Recently, these children are defined in the literature as “short, SGA children”. Namely, in those children, especially in those untreated, metabolic and cardiovascular changes can be seen with age. In Bulgaria there is still no reimbursement for growth hormone (GH) treatment of this indication, and treatment is supported by a nation-wide charity (The Bulgarian Christmas).

Aim: The aim of this article is to assess patients born SGA, without catch-up growth, regarding the age at start of the treatment, duration and effect of growth hormone treatment.

Patients and Methods: Patients' data was collected retrospectively from the maintained VECRED record. Statistical analysis was conducted by means of the SPSS programme. The most important factors regarding growth hormone treatment efficacy were assessed.

жните фактори за отчитане на ефекта от лечението с растежен хормон.

Резултати: В центъра към момента се проследяват общо 43 ниски, МГВ пациенти, на средна възраст 10.3 ± 7.1 г. ($1.7-40.1$); 26 (60.5%) на средна възраст 10.3 ± 4.2 г. ($3.7-17.3$) провеждат лечение с РХ, а 17 (39.5%) само се проследяват. Средната възраст при започване на лечение е 6.5 ± 3.7 г. ($1.4-12.1$). Разпределението в групата по пол е приблизително 1:1 (22 момчета:21 момичета). Най-честата конкретна диагноза е синдром на Silver-Russell (22; 51.2%), следвана от синдром на Noonan (3; 6.9%), Di George синдром (2; 4.7%), Lowe синдром и др. Времето за провеждане на лечение е средно 39.3 ± 30.2 месеца (4–120 мес.). От старта на терапията до момента на проучването, ръстът на пациентите се е увеличил средно с 1.23 ± 1.8 SDS.

Заклучение: Лечението с растежен хормон при ниските, МГВ деца води до добри резултати и поради това е общоприет стандарт в света към момента. Това се потвърждава и от настоящите резултати.

Ключови думи: малки за гестационната си възраст деца, нисък ръст, растежен хормон

Results: Currently at the center there are 43 SGA patients with short stature at an average age of 10.3 ± 7.1 y ($1.7-40.1$), 26 (60.5%) at an average age of 10.3 ± 4.2 y ($3.7-17.3$) are treated with growth hormone and 17 (39.5%) are just followed. The average age when the GH treatment was initially started is 6.5 ± 3.7 y ($1.4-12.1$). The gender distribution of the group is nearly 1:1 (22 boys:21 girls). The most common specific diagnosis is Silver-Russell Syndrome (22, 51.2%), followed by Noonan syndrome (3, 6.9%), Di George Syndrome (2, 4.7%), Lowe syndrome, etc. On the average the treatment duration is 39.3 ± 30.2 months (4–120). From the start of the treatment until the current survey, the height of the patients has increased with 1.23 ± 1.8 SDS. **Conclusion:** Growth hormone treatment in short SGA children leads to good results and that is why it is currently an accepted standard worldwide. This is also confirmed by the current results.

Keywords: small for gestational age children, short stature, growth hormone

ВЪВЕДЕНИЕ

Децата, родени малки за гестационната си възраст (МГВ) се дефинират с тегло при раждане и/или ръст под 10-и перцентил (-1.28 SD) за съответната гестационна възраст (1). По литературни данни те представляват 3–7% от всички новородени. Приблизително 85–90% от децата, родени МГВ, достигат ръста на своите връстници през първите две години от живота си. (2) Малка част от екстремно недоносените (с гестационна възраст <29 г. с.), родени МГВ, могат да наваксат в растежа си от втората до четвъртата година след раждането. Около 10% от родените МГВ деца не наваксват в растежа си. От 2021 г. е въведено понятието „ниски МГВ деца“ (3). Те съставляват около 28.6% от ниските на 18-годишна възраст (4).

МГВ децата са застрашени от различни усложнения. Тези усложнения могат да бъдат разделени в две основни групи – ранни и късни, в зависимост от времето на появата им. Смъртността при децата родени МГВ е до 10 пъти по-висока, в сравнение с деца-

та, родени с адекватни за гестационната си възраст (АГВ) размери (2). Едно от сериозните усложнения, появяващи се скоро след раждането, е хипогликемията. Хипогликемията, особено неразпозната, пролонгирана и нетретирана, може да доведе до мозъчна увреда, а в най-тежките случаи и до смърт (5). Хипотермията е често срещано усложнение поради сравнително големите размери на главата и тялото и съответните инсенсibilни загуби (2, 5). При някои от децата, родени МГВ, може да се наблюдава хронична интраутеринна хипоксемия. Тя от своя страна води до повишаване нивата на еритропоедин и по този начин до стимулиране на еритроцитната редица и намаляване на тромбоцитната продукция (6). Всички тези фактори водят до повишаване риска от тромбози и риска от развитие на некротичен ентероколит (7).

Късните усложнения са добре известни. Такива са метаболитните нарушения – висцерално затлъстяване, хиперхолестеролемия, тип 2 захарен диабет (4). Към момен-

та различни проучвания показват повишен сърдечно-съдов риск при възрастни, родени МГВ. Тенденция за повишени стойности на артериалното налягане се наблюдава при всички МГВ, особено при недоносените (8). Доказано е, че раждането с намалени размери е свързано с дислипидемия още от ранна детска възраст (9). При децата, родени МГВ, е налице ниска костна плътност, която може да бъде повишена при лечение с растежен хормон (10). Повечето проучвания до момента установяват нормално до леко намалено IQ при МГВ децата, което се преодолява с възрастта и се изравнява с връстниците им около 18–20-годишна възраст. Само едно проучване на над 200 000 деца доказва субнормално интелектуално развитие при възрастни (18–25 год.), родени МГВ (11).

През 2001 г. FDA одобрява лечението с растежен хормон (PX) на МГВ деца без постнатално наваксване. През 2003 г. ЕМА одобрява лечението с PX за същата индикация. През 2007 г. е публикуван Консенсус за лечение на тези деца (12). Макар и разрешена, тази индикация все още не се реимбурсира у нас.

ЦЕЛ

Целта на настоящото проучване е да се оценят пациентите, проследявани във Варненски експертен център по редки ендокринни болести (ВЕЦРЕБ), родени МГВ и без постнатално нарастване в растежа по отношение на начало, продължителност и ефект от лечението с PX.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Всички ниски, МГВ пациенти на ВЕЦРЕБ са оценени към 30.06.2021 г. по предварително съставен списък от индикатори, свързани с растежа и лечението им (антропометрични, биохимични, хормонални, костна възраст и др.), съобразени с Консенсуса и кратките характеристики на препаратите човешки рекомбинантен растежен хормон (чрPX), използвани у нас. Пациентите са лекувани с осигурен чрез благотворителната инициатива на президента „Българската Коледа“ и самозакупен хормон.

Данните за пациентите са събрани ретроспективно от поддържаните досиета в центъра. При всяка клинична визита във ВЕЦРЕБ са оценявани следните показатели:

1. Антропометрични показатели – ръст и тегло при страта на терапията, за 1-вата и 2-рата година от лечението. За измерване на ръста и тегло им са използвани стандартизирани стено закрепен ръстомер Harpenden и теглилка Seca.
2. Лабораторни показатели – от венозна кръв са изследвани - HbA1c%, IGF-1 ng/mL, IGFBP3 ng/mL, IGF-1/IGFBP3, чернодробни показатели (АСАТ IU/L, АЛАТ IU/L, ГГТ IU/L), бъбречни показатели (урея mmol/L, креатинин mcmmol/L), хормонални показатели (TSH mIU/L, FT4 pmol/L, LH mIU/L, FSH mIU/L, пролактин ng/ml, тестостерон ng/mL) и др. IGF-1 е изследван чрез биохимичен метод – вземане на венозна кръв и изследване чрез стандартизиран кит.
3. Генетичен анализ – при пациентите с дисморфични стигми е взет резултат от проведения генетичен анализ.

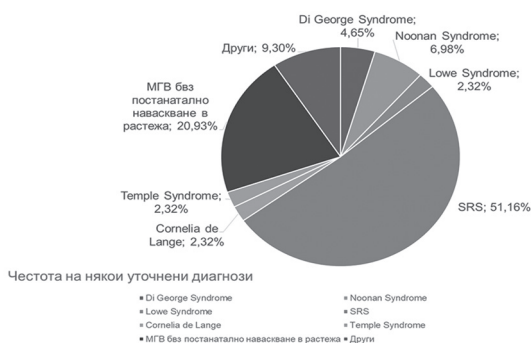
Анализът на данните се извърши със статистически пакет SPSS за Windows, версия 25. Всички стойности са представени като средна стойност \pm стандартно отклонение.

РЕЗУЛТАТИ

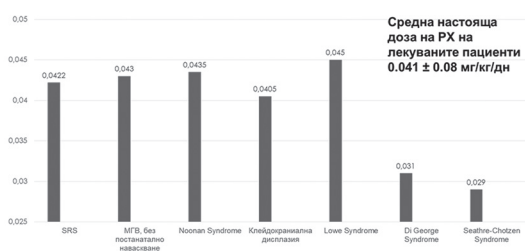
Към посочената дата във ВЕЦРЕБ се проследяват общо 43 пациенти, на средна възраст 10.3 ± 7.1 г. (1.7–40.1). Разпределението им по пол е 1:1 (момчета 22:момичета 21). От всички пациенти 34 (79.1%) са с доказан синдром, свързан с пренатално изоставане в растежа и МГВ раждане, последвани от постнатално изоставане в растежа. От проследяваните 43 пациенти, 26 са на лечение с чрPX, а 17 се проследяват активно.

От всички наблюдавани деца най-голям е делът на пациентите със синдром на Silver-Russell (SRS) – е 51.2% (n=22). Другите често срещани диагнози са МГВ без постнатално наваксване в растежа (n=9), синдром на Noonan (n=3), Di George (n=3) и др. (Фиг. 1).

От лекуваните с чрPX 26 деца, 19 са със синдром – клиничен или генетично доказан (73.1%). Средната възраст при започване на терапията с чрPX е 6.73 ± 3.7 г. (1.4–12.1). Средната настояща доза на PX на лекуваните пациенти е 0.041 ± 0.08 мг/кг/дн. На Фиг. 2 е



Фиг. 1. Разпределение на пациентите според диагнозата



Фиг. 2. Средна настояща доза на РХ на лекуваните пациенти

представена средната доза на РХ според диагнозата на лекуваните МГВ деца.

Средния IGF-1 SDS при старт на терапията е -0.29 ± 1.94 , а в края на първата година е 1.30 ± 2.18 . За целия период на лечение от средно 39.3 ± 30.2 м. (4–120 м.) пациенто-месеца не са наблюдавани странични явления. За първата година от началото на лечението ръстът се е увеличил средно с 1.59 ± 1.3 SDS. След започване на лечение до момента ръстът се е увеличил средно с 1.23 ± 1.8 SDS. Към момента няма пациенти, които да са достигнали крайния си ръст.

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване представя първите данни от резултатите от лечение на групата на МГВ деца без постанатално наваксване в растежа във ВЕЦРЕБ. Към момента лечението на повечето от тези деца продължава. В разглежданата популация 22 (84.6%) деца имат завършена една година от старта на терапията, а 10 (38.4%) имат завършени две години от старта на терапията.

В представената група разпределението по пол е 1:1. Това се различава по отношение на пациентите с дефицит на растежен хормон, където преобладават момчета-

та. През 2015 г. Grimberg et al., в проучване в САЩ, намират преобладаващ дял на момчетата (2:1) в групата на лечение с РХ, особено сред пациентите с идиопатичен нисък ръст, където 3 пъти повече момчета са на лечение с РХ (13).

Още през 1996 г. Ranke et al. проследяват група МГВ деца без постанатално наваксване в растежа, които провеждат лечение с чрРХ. Проучването е на база данни от групата на KIGS (Kabi International Growth Study). От 593 МГВ деца, провеждащи лечение, 127 са със SRS (21.4%). (14) Този относителен дял е съществено по-нисък от установения от нас – 12 деца със SRS провеждат лечение с РХ (46.2%). В скорошна публикация от Великобритания Shepherd et al. описват най-честите индикации за начало на лечението с чрРХ - дефицит на РХ – 56% и МГВ – 16% (15), като в настоящата изследвана група МГВ деца без синдром са само 9 (21%).

Възрастта при старта на терапия в нашето проучване е сходна с Великобритания (Shepherd et al. за периода 2013–2016 г.) – 7.6 год., а при ниските МГВ деца – 6.2 год. (15).

Средната доза за лечение на ниските МГВ децата в изследваната група е 0.043 mg/kg/day. Консенсусът за лечение на МГВ деца без постанатално наваксване в растежа предлага доза 0.035–0.070 mg/kg/day, която може да бъде повишена в случаите на забавяне на растежа и при липса на странични явления в хода на лечението (12). В скорошни публикувани резултати от Ranke et al. (16) в голям международен анализ, обхващащ 83 803 деца с различни отклонения в растежа, лекувани с РХ, средната съобщена доза за лечение на МГВ деца е 0.038 mg/kg/day за момчета и 0.040 mg/kg/day за момичета, която е близка до използваната във ВЕЦРЕБ.

В представената група пациентите със SRS получават средна доза на чрРХ, към момента на обработка на резултатите, от 0.0422 mg/kg/day. В сравнение, дозата, препоръчителна за лечение на SRS спрямо консенсуса от 2017 г., е 0.035–0.070 mg/kg/day (17). От нашите резултати дозата за лечение на SRS варира от 0.038 mg/kg/day до 0.049 mg/kg/day. Наблюдават се по-ниски дози във високата част на лечебния обхват.

Jeong et al. публикуват през 2016 г. проучване сред 15 деца със синдром на Noonan,

които са лекувани с продължение на 3 години с растежен хормон в доза 0.050–0.075 мг/кг/дн. Средната възраст при старта на терапията е била 7.97 год. (18). За разлика от това проучване, в нашето използваната доза на РХ е много по-ниска – средно 0.0435 мг/кг/дн. Вероятна причина е липсата на гайдлайн за лечението с РХ на деца със синдром на Noonan понастоящем.

Клейдокраниалната дисплазия е рядко заболяване с относителна честота около 1: 1 000 000 новородени. (19) Към момента няма консенсус за използването на РХ и при тези деца. През 2020 г. Çamtosun et al. описват клиничен случай на дете, при което използват дозата от 0.030 мг/кг/дн чрРХ. За първата година растежната скорост при момичето се е повишила от 5.28 cm/год. до 8.2 cm/год. (19). По същото време Takaki et al. описват случай на дете с клейдокраниална дисплазия в Япония, при което използват разрешената доза за дефицит на чрРХ в Япония – 0.175 мг/кг/сед. (0.025 мг/кг/дн). Те не отчитат какво е повишението в ръста и растежната скорост за една година лечение (20). В нашата литература не открихме публикувани случаи с клейдокраниална дисплазия, лекувани с РХ. Макар и само с двама пациенти, настоящото проучване показва добър резултат при относително по-висока доза – 0.040 мг/кг/дн, без отчитане на странични явления.

Наблюдаваните нива на IGF-1 са в безопасната зона и не са се налагали корекции в дозата на терапията. През първата година от начало на лечение ръстът се е увеличил средно с 1.59 ± 1.32 SDS. Този резултат е сравним с проучването на Shaikh et al. публикувано през 2020 г. В него се проследяват 252 деца с нисък ръст за период 2007–2018 г., разпределени в следните диагнози – МГВ без постнатално наваксване в растежа, идиопатичен нисък ръст, синдром на Търнър. Пациентите от групата „МГВ без постнатално наваксване в растежа“ повишават ръста си за първата година от лечението с 1.46 SDS (21). В проучването на Shaikh et al. крайният ръст на лекувани МГВ деца се е увеличил средно с 1.36 SDS, като част от наваксания ръст се загубва по време на относително ранното пубертетно съзряване. От започване на лечението до момента на оценка в нашето проучване ръстът се е увеличил средно с 1.23 ± 1.8 SDS, По-

точна оценка на общия прираст за периода на лечение може да се направи при достигане на краен ръст.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимостта от обхващане и лечение на ниски, МГВ деца у нас е налице, което проличава от броя лекувани пациенти в един център. В представената група, процентът на МГВ деца без синдроми е значимо по-малък от този спрямо световни публикации. Това се дължи както на ненавременното поставяне на диагнозата и липса на проследяване на МГВ децата, така и на липсата на реимбурсация на лечението с РХ. Постигнатите резултати по отношение на ръста към момента са задоволителни. Като резерв за тяхното подобрене е допълнителното повишаване на дозата на растежен хормон, особено при някои синдромни пациенти при стриктно наблюдение за странични явления.

ЛИТЕРАТУРА

- Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59. Published 2013 Apr 20. doi:10.1186/1471-2431-13-59
- Finken MJJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, Wit JM. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocr Rev.* 2018 Dec 1;39(6):851-894. doi: 10.1210/er.2018-00083. Erratum in: *Endocr Rev.* 2019 Feb 1;40(1):96. PMID: 29982551.
- Rapaport R, Wit JM, Savage MO. Growth failure: 'idiopathic' only after a detailed diagnostic evaluation. *Endocr Connect.* 2021 Mar;10(3):R125-R138. doi: 10.1530/EC-20-0585.
- Iotova V. Effects of the low birth weight and length upon postnatal growth and some increased cardiovascular risk factors in adolescents. 2002 PHD thesis, Sofia
- Hosagasi NH, Aydin M, Zenciroglu A, Ustun N, Beken S. Incidence of hypoglycemia in newborns at risk and an audit of the 2011 American academy of pediatrics guideline for hypoglycemia. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(4):368-374. doi:10.1016/j.pedneo.2017.11.009
- Lee E, Lim Z, Malhotra A. Thrombocytopenia in well small for gestational age neonates. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2019;30(3):104-110. doi:10.1097/MBC.0000000000000802

10. Murki S, Vardhelli V, Deshabhotla S, et al. Predictors of length of hospital stay among preterm infants admitted to neonatal intensive care unit: Data from a multicentre collaborative network from India (INNC: Indian National Neonatal Collaborative) [published online ahead of print, 2020 Jul 13]. *J Paediatr Child Health*. 2020;10.1111/jpc.15031. doi:10.1111/jpc.15031
11. Willemsen RH, de Kort SW, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Independent effects of prematurity on metabolic and cardiovascular risk factors in short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):452-458. doi:10.1210/jc.2007-1913
12. Iotova V., B. Toshkina, Y.Yotov, I. Stoeva, K.Petrova. V.Tzaneva. Adiponectin is reduced in 10-year-old children born small for gestational age (SGA). *Horm Research* 2006; 65 (suppl 4): PO2-596, p. 173 /45nd Annual Meeting of ESPE, Rotterdam, The Netherlands, June 30-July 3, 2006/
13. Smeets CCJ, van der Steen M, Renes JS, Hokken-Koelega ACS. Bone Mineral Density After Cessation of GH Treatment in Young Adults Born SGA: A 5-Year Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3508-3516. doi:10.1210/jc.2017-00269
14. Lundgren M, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual performance in young adult males born small for gestational age. *Growth Horm IGF Res*. 2004;14 Suppl A:S7-S8. doi:10.1016/j.ghir.2004.03.004
15. Lee P., Chernausk S. et al. International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development Conference Statement: Management of Short Children Born Small for Gestational Age, April 24–October 1, 2001; *Pediatrics* 2003;111;1253
16. Grimberg A, Huerta-Saenz L, Grundmeier R, Ramos MJ, Pati S, Cucchiara AJ, Stallings VA. Gender Bias in U.S. Pediatric Growth Hormone Treatment. *Sci Rep*. 2015 Jun 9;5:11099. doi: 10.1038/srep11099. PMID: 26057697; PMCID: PMC4650610.
17. Ranke MB, Lindberg A. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver-Russell syndrome: results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report on final height. *Acta Paediatr Suppl*. 1996 Oct;417:18-26. doi: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb14288.x. PMID: 9055904.
18. Shepherd S, Saraff V, Shaw N, Banerjee I, Patel L. Growth hormone prescribing patterns in the UK, 2013-2016. *Arch Dis Child*. 2019 Jun;104(6):583-587. doi: 10.1136/archdischild-2018-316262. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30567827.
19. Ranke MB, Lindberg A, Tanaka T, Camacho-Hübner C, Dunger DB, Geffner ME. Baseline Characteristics and Gender Differences in Prepubertal Children Treated with Growth Hormone in Europe, USA, and Japan: 25 Years' KIGS® Experience (1987-2012) and Review. *Horm Res Paediatr*. 2017;87(1):30-41. doi: 10.1159/000452887. Epub 2016 Dec 3. PMID: 27915352.
20. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Blik J, Canton AP, Chrzanowska KH, Davies JH, Dias RP, Dubern B, Elbracht M, Giabicani E, Grimberg A, Grønskov K, Hokken-Koelega AC, Jorge AA, Kagami M, Linglart A, Maghnie M, Mohnike K, Monk D, Moore GE, Murray PG, Ogata T, Petit IO, Russo S, Said E, Toumba M, Tümer Z, Binder G, Eggermann T, Harbison MD, Temple IK, Mackay DJ, Netchine I. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Feb;13(2):105-124. doi: 10.1038/nrendo.2016.138. Epub 2016 Sep 2. PMID: 27585961.
21. Jeong I, Kang E, Cho JH, Kim GH, Lee BH, Choi JH, Yoo HW. Long-term efficacy of recombinant human growth hormone therapy in short-statured patients with Noonan syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016 Mar;21(1):26-30. doi: 10.6065/apem.2016.21.1.26. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27104176; PMCID: PMC4835558.
22. Çamtosun E, Akıncı A, Demiral E, Tekedereli İ, Sığırcı A. A Case of Cleidocranial Dysplasia with a Novel Mutation and Growth Velocity Gain with Growth Hormone Treatment. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019 Sep 3;11(3):301-305. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0211. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30468148; PMCID: PMC6745455.
23. Takaki N, Mori J, Matsuo S, Osamura T, Michigami T. Cleidocranial dysplasia with growth hormone deficiency: a case report. *BMC Pediatr*. 2020 Jan 16;20(1):19. doi: 10.1186/s12887-020-1914-8. PMID: 31948427; PMCID: PMC6966812.
24. Al Shaikh A, Daftardar H, Alghamdi AA, Jamjoom M, Awidah S, Ahmed ME, Soliman AT. Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature (ISS), idiopathic growth hormone deficiency (IGHD), small for gestational age (SGA) and Turner syndrome (TS) in a tertiary care center. *Acta Biomed*. 2020 Mar 19;91(1):29-40. doi: 10.23750/abm.v91i1.9182

Адрес за кореспонденция:

Дарина Крумова
Факултет по медицина
Медицински университет – Варна
ул. Марин Дринов 55
9002 Варна
e-mail: dr.krumova@abv.bg
