

Büyüme Hormonu Eksikliği

Growth Hormone Deficiency

Ömer Tarım, Halil Sağlam

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji
Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ömer Tarım
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Görüle Kampüsü 16059 Bursa, Türkiye
Tel.: +90 224 295 04 01
Faks: +90 224 442 81 43
E-posta: omer@uludag.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 20.05.2009

Kabul Tarihi/Accepted: 29.09.2009

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

ÖZET

Büyüme hormonu eksikliği (BHE) tedavi edilebilir büyüme gerilikleri içinde en yüz güldürücü olanıdır. Kalıtsal ve edinsel nedenlere bağlı olabilir. İzole ve birçok hormon eksikliği ile birlikte görülebilir. Tanı kriterleri ve bu nedenle tedavi endikasyonları hala tartışılmaktadır. (*Güncel Pediatri 2010; 8: 36-8*)

Anahtar kelimeler: Büyüme geriliği, büyüme hormonu

SUMMARY

Growth hormone deficiency is the most promising entity in terms of response to therapy among the treatable causes of growth retardation. It may be due to genetic or acquired causes. It may be isolated or a part of multiple hormone deficiencies. Diagnostic criteria and therefore treatment indications are still disputed. (*Journal of Current Pediatrics 2010; 8: 36-8*)

Key words: Growth retardation, growth hormone

Büyüme hormonu eksikliği (BHE) klasik olarak belirgin büyüme geriliği, büyüme hızında yavaşlama, kemik yaşında gerilik ve boy kısalığını açıklayacak başka bir neden yokken spontan ve farmakolojik uyarılara rağmen büyüme hormonu (BH) salgılanmasının azalması ile karakterizedir. Genetik (BH veya BH salgılatan hormon (GHRH) gen kusurları gibi), anatomik veya konjenital (orta hat kusurları, septooptik displazi, vasküler malformasyonlar gibi) ve edinsel (kraniyofaringioma, glioma, histiositozis gibi) hipotalamus ve hipofiz anomalileri nedenler arasında sayılabilir. Malign hastalıkların tedavisi için kullanılan radyoterapi ve kemoterapi ile travmatik beyin hasarı organik hipofiz hasarına yol açmaktadır. Malign hastalıklarda yaşam süresinin uzaması bu grubun sıklığını da artırmaktadır. Bununla beraber BHE olgularının büyük bir kısmı idiopattir. İdiopatik grubun manyetik rezonans (MR) ile incelenmeleri hipofizin çok daha hafif morfolojik anomalilerinin tanımlanmasını sağlamıştır (1,2). İdiopatik BHE'de sorun genellikle BH sentezinden çok hipotalamik regülasyon kusurudur.

İdiopatik BHE genellikle sporadiktir; ancak ailesel de olabilir (3). Toplumdaki sıklığı 1:4,000 ile 1:60,000 arasında verilmektedir (4,5). Bu rakamların net olarak saptanamamasının bir nedeni de BHE'nin genellikle tam değil, kısmi olmasıdır.

BHE tanısında kullanılan eşik değerlerin gerçek BHE'ni ayırmakta ne kadar duyarlı olduğu tartışmalıdır. Testlerin tekrarlanabilirliğinin sınırlı olması, yani aynı testin tekrar yapılması ile farklı sonuçlar alınabilmesi de gerçek fizyolojiyi yansıtmaması ile ilgili şüpheleri artırmaktadır. Bütün veriler BHE'nin tek bir hadise olmadığı, fakat BH pulsatilitesi ile ilgili sorunlar yelpazesi olduğunu desteklemektedir. Bazı araştırmacılar spontan BH salgılanması ile büyüme hızı arasında pozitif ilişki olduğunu bildirirken (6) diğerleri böyle bir ilişki bulunmadığını bildirmiştir (7). BHE tanısındaki belirsizlikle birlikte, pahalı da olsa, BH tedavisine ulaşılabilmesi yeni olanaklar, belirsizlikler ve aynı zamanda tartışmalar yaratmıştır.

Ağır BHE olan çocuklar hipoglisemi ile karşımıza çıkabilirler. Bu durum genellikle adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksikliği ve hipokortizolizm ile birlikte; fakat glukokortikoid tedavisi verilmesine rağmen hipoglisemi devam edebilir. Bu nedenle BH tedavisi de gecikmeden verilmelidir. Yenidoğanda BHE ile birlikte olan mikropenis gonadotropin eksikliğinin de belirtisi olabilir. Hayatın ilk birkaç ayında penis büyümesinden büyük ölçüde BH sorumlu olduğu için, izole BH eksikliği olan çocuklarda bu sorun belirginleşir. Bu sorun BH ve çok düşük dozlarda androjen tedavisi ile tedavi edilebilir. BHE'nin derecesine ve eşlik eden hormon yetersizliklerine bağlı olarak büyüme hızı hafif veya ağır biçimde et-

kilenebilir. Kemik yaşı genellikle geridir. İzole BHE'de çoklu hormon eksikliklerine göre, kemik yaşı daha az geridir. BH tedavisi sırasında büyümenin hızlanması ile birlikte, kazanılan boya uygun olarak kemik yaşı da ilerler ve kemik yaşının hızlandığı izlenimini verir.

Bundan 40 yıl önce BHE'nin en az yarısının izole BH eksikliği olduğu bildirilmiştir (8). Daha fazla sayıda çocuğun kısmi BHE veya nörosekretuar disfonksiyon tanısı alması ile bu oran aşağı yukarı iki katına çıkmıştır. Bu çocukların birçoğunda pulsatil GHRH verilmesi ile BH düzeyinin ve büyümenin hızının artması BHE'nin nedeninin hipotalamik regülasyon kusuru olduğunu göstermektedir (9). Ancak, BHE sıklıkla ACTH, tirotropin (TSH), luteinize edici hormon (LH), follikül stimüle edici hormon (FSH) ve antidiüretik hormon (ADH) gibi diğer hormon eksiklikleri ile birlikte. Hipopitüitarizm, hipofiz bezinin bir veya daha fazla hormonunun yetersiz yapımı veya salgılanması birincil veya hipotalamik disfonksiyona ikincil olabilir. Diğer hormon eksiklikleri de eşlik ediyorsa, sıklık sırasına göre LH ve FSH, TSH, ACTH eksiklikleri görülür (10).

Moleküler genetikteki ilerlemeler hipofiz bezinin organogenezinde rol alan transkripsiyon faktörleri ve BH'na özgül genlerde izole BH eksikliği veya hipopitüitarizme neden olan birçok mutasyon saptanmasını sağlamıştır. Lhx3, Lhx4, Prop-1 ve POU1F1 (Pit 1) mutasyonları çoklu hormon eksikliklerine neden olurken Hesx1 (septooptik displazi-SOD), Pitx2 (Rieger sendromu) gibi diğer mutasyonlar spesifik sendromlara yol açarlar (11). BH geninde BHE'ne neden olan otozomal resesif, otozomal dominant ve X'e bağlı geçiş gösteren birçok mutasyon saptanmıştır.

ADH eksikliği sonucunda görülen diabetes insipidus genellikle kraniyofaringioma, cerrahi travma gibi edinsel veya SOD sendromunun parçası olarak konjenital BHE ile birlikte görülür. ADH hipotalamusta yapıldığı için, diabetes insipidus SOD dışında idiyopatik hipopitüitarizm ile nadiren birlikte görülür. Diğer taraftan, hipofiz tümörlerinin tedavisi için yapılan geniş cerrahi işlemlerden sonra diabetes insipidus ve diğer hormon eksiklikleri hemen her zaman gelişir (12). Bu nedenle, bu hastaların tedavisi için radyoterapi ile birlikte daha az agresif cerrahi girişim veya sadece radyoterapi önerilmektedir. Ancak santral sinir sistemi tümörleri veya lösemi için verilen kranial radyoterapiden sonra da yavaş gelişen BHE görülmektedir (13). Hipotalamik-hipofizer bölgenin ışınlanmasından sonra BH ilk etkilenen hormondur ve BHE'nin derecesi radyasyonun dozuna bağlıdır (14). Bir çalışmada 3,75-42,5 Gy radyasyon alan hastaların 5 yıl sonra hepsinde BHE gelişir-

ken, gonadotropinler %91, ACTH %77 ve TSH %42 oranında eksik bulunmuştur (15). Adjuvan kemoterapinin de BHE riskini artırdığı görülmüştür (16). Bu çalışmada tedaviden 5 yıl sonra BHE gelişme olasılığı kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi alanlarda %37,7, cerrahi ve radyoterapi alanlarda %21,1, sadece cerrahi yapılanlarda ise %2,4 bulunmuştur.

Pubertenin başlaması, takvim yaşından ziyade kemik yaşının kızlarda 10-11, erkeklerde 11,5-12,5 olmasıyla ilgilidir. Bu nedenle, BHE'nin geç tanı ve tedavisi pubertenin de gecikmesine yol açmaktadır. Ayrıca tanı ve tedavinin gecikmesi, çocuğun normal bir erişkin boyuna ulaşabilmesi için gerekli tedavi süresini de sınırlandırmaktadır. Bu çocuklarda hızlı gelişen puberte kemik yaşını ilerleterek puberte ile kazanılması gereken boy uzamasını sağlayamamaktadır. Pubertenin ilerlemesini yavaşlatmak için kullanılan LHRH agonist veya aromataz tedavisi büyüme için gerekli zamanı kazandırabilir (17,18); ancak bu tedavilerin etkinliğinin değerlendirilebilmesi için daha fazla sayıda kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır. İdeal olan, BHE'nin erken tanı ve tedavisinin sağlanarak normal prepubertal büyümenin gerçekleştirilmesi ve pubertenin daha uygun bir zamanda başlayarak pubertal büyüme sıçramasının da avantajından yararlanılmasıdır.

Kaynaklar

1. Argyropoulou M, Perignon F, Brauner R, Brunelle F. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1992;120:886-91.
2. Chen S, Leger J, Garel C, Hassan M, Czernichow P. Growth hormone deficiency with ectopic neurohypophysis: anatomical variations and relationship between the visibility of the pituitary stalk asserted by magnetic resonance imaging and anterior pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2408-13.
3. Rimo DL, Merimee TJ, McKusick VA. Growth hormone deficiency in man: an isolated, recessively inherited defect. *Science* 1966;152:1635-7.
4. Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard GP, Cameron EH, Farquhar JW. Prevalence of severe growth hormone deficiency. *Br Med J* 1977;2:427-30.
5. Parkin JM. Incidence of growth hormone deficiency. *Arch Dis Child* 1974;49:904-5.
6. Stanhope R. Is growth hormone deficiency a discrete entity? Against the notion. *Growth Genet Horm* 1992; (Suppl 1):6-9.
7. Veldhuis JD, Blizzard RM, Rogol AD, Martha PM, Kirkland JL, Sherman BM. Properties of spontaneous growth hormone secretory bursts and half-life of endogenous growth hormone in boys with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:766-73.

8. Goodman HG, Grumbach MM, Kaplan SL. Growth and growth hormone II. A comparison of isolated growth hormone deficiency and multiple pituitary hormone deficiencies in 35 patients with idiopathic hypopituitary dwarfism. *N Engl J Med* 1968;278:57-68.
9. Duck SC, Schwarz HP, Costin G, Rapaport R, Arslanian S, Hayek A et al. Subcutaneous growth hormone-releasing hormone therapy in growth hormone deficient children: first year of therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1115-20.
10. Brasel JA, Wright JC, Wilkins L, Blizzard RM. An evaluation of 75 patients with hypopituitarism beginning in childhood. *Am J Med* 1965;38:484-98.
11. Cohen LE, Radovick S. Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. *Endocr Rev* 2002;23:431-42.
12. Thomsett MJ, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM. Endocrine and neurologic outcome in childhood craniopharyngioma. Review of effect of treatment in 42 patients. *J Pediatr* 1980;97:728-35.
13. Blatt J, Bercu BB, Gillin JC, Mendelson WB, Poplack DG. Reduced pulsatile growth hormone secretion in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1984;104:182-6.
14. Shalet SM. The effects of irradiation on endocrine function in children. *Growth Genet Horm* 1992;8:7-11.
15. Littley MD. Radiation and the hypothalamic-pituitary axis, radiation injury to the nervous system (chap 17). New York: Raven Press, Ltd., 1991:311.
16. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA et al. Childhood Cancer Survivor Study. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2003;97:663-73.
17. Tauber M, Berro B, Delagnes V, Lounis N, Jouret B, Pienkowski C et al. Can some growth hormone (GH)-deficient children benefit from combined therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs and GH? Results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1179-83.
18. Hero M, Norjavaara E, Dunkel L. Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6396-402.