

# Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης σε παιδιά και εφήβους

*Ελπίδα Βλαχοπαπαδοπούλου*

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σκοπός της ανασκόπησης αυτής είναι να συζητηθεί διεξοδικά η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης κατά την παιδική ηλικία. Θα αναλυθεί η αιτιολογία της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης με έμφαση στα νεώτερα δεδομένα σχετικά με τις μοριακές μεταλλάξεις, η διαγνωστική προσέγγιση και η θεραπεία. Αναφέρονται ειδικότερα τα δεδομένα από δημοσιεύσεις της τελευταίας δεκαετίας.

Έγινε ηλεκτρονική αναζήτηση στις βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων όπως η Medline/Pubmed, και Cochrane Database of Systematic Reviews. Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν οι μηχανές αναζήτησης: <http://www.sciencedirect.com>, <http://scholar.google.com>. Ανασκοπήθηκε η διεθνής βιβλιογραφία από το 1985 μέχρι σήμερα.

Η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης απαντάται με συχνότητα 4.000 - 10.000 γεννήσεις. Είναι συχνότερη στα αγόρια. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων είναι σποραδικές και η αιτιολογία τους χαρακτηρίζεται ιδιοπαθής. Υπάρχουν αναφορές ότι σε ένα ποσοστό το οποίο κυμαίνεται μεταξύ 5-30%, στο οικογενειακό περιβάλλον παιδιών με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης υπάρχει συγγενής πρώτου βαθμού με χαμηλό ανάστημα. Αυτή η συσχέτιση οδηγεί στην ανίχνευση γενετικής αιτιολογίας. Σήμερα γενετικό αίτιο ανευρίσκεται στο 10% των περιπτώσεων ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης.

## 2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

- Ιδιοπαθής, περίπου 70%
- Ανατομικά αίτια, περίπου 20%: κρανιοεγκεφαλική κάκωση περιγενετική ή κατά την παιδική ηλικία, λοίμωξη του ΚΝΣ (μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα), ιστιοκυττάρωση Langerhans, κρανιοφαρυγγίωμα
- Γνωστό γενετικό αίτιο, περίπου 10%: μεμονωμένη ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, ή πολλαπλή ορμονική ανεπάρκεια των ορμονών του προσθίου λοβού της υπόφυσης
- Άλλα: μετά από ακτινοβολία για όγκους του ΚΝΣ, χημειοθεραπεία, ψυχογενής, νευροεκκριτική δυσλειτουργία.

Η εμβρυϊκή ανάπτυξη του πρόσθιου λοβού και των ενδιάμεσων λοβών της υπόφυσης είναι ξεχωριστή διαδικασία από αυτή της ανάπτυξης του οπίσθιου λοβού. Ο πρόσθιος λοβός προέρχεται από την πρόδρομη δομή που είναι η κύστη του Rathke, η οποία δημιουργείται ως συνέπεια πάχυνσης και εγκόλπωσης στιβάδας του στοματικού εκτοδέρματος. Ο οπίσθιος λοβός προέρχεται από το νευρικό εκτόδερμα στη βάση του διεγκεφάλου. Ο τελικός σκοπός της διαφοροποίησης της υπόφυσης είναι η δημιουργία πέντε διαφορετικών τύπων κυττάρων που θα παράγουν τις έξι διαφορετικές ορμόνες του προσθίου λοβού της υπόφυσης. Η ανάπτυξη των διαφορετικών αυτών κυττάρων συμβαίνει κάτω από τον έλεγχο μεταγραφικών παραγόντων που περιέχουν ομοιοεπικράτεια (homeodomain). Οι πέντε διαφορετικοί τύποι κυττάρων χαρακτηρίζονται από το τύπο της ορμόνης που παράγουν και είναι οι ακόλουθοι: Τα κορτικοτρόπα κύτταρα τα οποία παράγουν την αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη (ACTH), τα γοναδοτρόπα κύτταρα τα οποία παράγουν δύο ορμόνες την ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) και τη θυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH), τα θυρεοτρόπα κύτταρα που παράγουν τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH), τα σωματοτρόπα που παράγουν την αυξητική ορμόνη (GH) και τα λακτοτρόπα που παράγουν την προλακτίνη (PRL).

Η αυξητική ορμόνη είναι μία αναβολική πρωτεΐνη η οποία εκκρίνεται από τα σωματοτρόπα κύτταρα κατά ώσεις. Η κύρια μορφή της ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης είναι πρωτεΐνη που αποτελείται από 191 αμινοξέα με μοριακό βάρος 22 kDa της οποίας οι κύριες βιολογικές δράσεις είναι η διέγερση της κατά μήκος αύξησης του σκελετού και η αύξηση της μυϊκής μάζα. Η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης οδηγεί σε χαμηλό ρυθμό ανάπτυξης και χαμηλό ανάστημα.

## 2.1. Γενετικά αίτια

Η πλειοψηφία των κληρονομούμενων περιπτώσεων της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης οφείλονται σε μεταλλάξεις του γονιδίου του υπεύθυνου για την αυξητική ορμόνη του GHI. Το GHI ευρίσκεται μέσα σε μία συνάθροιση (cluster) από εξελικτικά (evolutionary) γονίδια και εκφράζει την αυξητική ορμόνη. Έχουν ανιχνευθεί πολλές διαφορετικές μεταλλάξεις οι οποίες χαρακτηρίζουν τρεις διαφορετικούς τύπους μεμονωμένης ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης.

- Τύπος IA ο οποίος οφείλεται σε μεταλλάξεις απαλοιφής και αντικατάστασης οι οποίες κληρονομούνται κατά τον υπολειπόμενο τρόπο
- Τύπος IB ο οποίος οφείλεται σε splice μεταλλάξεις οι οποίες μεταδίδονται κατά τον υπολειπόμενο τρόπο
- Τύπος II ο οποίος οφείλεται σε μεταλλάξεις που κληρονομούνται κατά τον επικρατούντα χαρακτήρα

Το GHI είναι το κύριο δομικό γονίδιο το οποίο ελέγχει τη σύνθεση της αυξητικής ορμόνης από την υπόφυση. Το γονίδιο έχει χαρτογραφηθεί στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 17q23 και αποτελεί μέρος μιας συνάθροισης (cluster) από 5 γονίδια που έχουν τον ίδιο μεταγραφικό προσανατολισμό. Το GHI γονίδιο είναι από τα πρώτα που αναλύθηκαν. Η κύρια πρωτεΐνη που κωδικοποιεί είναι η αυξητική ορμόνη με μοριακό βάρος 20 kDa. Η ανίχνευση μεταλλάξεων στο GHI γονίδιο θα ευαισθητοποιήσει τον παιδοενδοκρινολόγο να ελέγξει τον ασθενή για ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της αυξητικής ορμόνης σε περίπτωση μη καλής ανταπόκρισης στη θεραπεία. Περαιτέρω

θα πρέπει να ενημερώσει την οικογένεια σχετικά με την ανάγκη για εφ' όρου ζωής θεραπεία<sup>1,2</sup> (Πίνακας 1).

### ■ GHRHR

Το γονίδιο GHRHR (το γονίδιο του υποδοχέα του GHRH) είναι μέλος οικογένειας τρανσμεμβρανικών υποδοχέων. Η έκφραση του υποδοχέα περιορίζεται στην πρόσθια υπόφυση και ειδικότερα στα σωματοτρόπα κύτταρα. Στο little mouse ανιχνεύθηκε μετάλλαξη στο γονίδιο GHRH. Η μετάλλαξη δεν επιτρέπει τη σύνδεση του GHRH στον υποδοχέα του. Υπάρχουν ομοιότητες μεταξύ του little mouse και των ατόμων με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης τύπου IB. Τα άτομα με μεταλλάξεις στο γονίδιο GHRHR εμφανίζουν σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Το γονίδιο χαρτογραφείται στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 7p15.

### ■ POU1F1

Το γονίδιο POU1F1 κωδικοποιεί ένα μεταγραφικό παράγοντα που περιέχει ομοιο-επικράτεια (homeodomain containing transcription factor) ο οποίος ονομάζεται pit-1. Η πρωτεΐνη pit-1 εκφράζεται στον πυρήνα τριών τύπων κυττάρων της πρόσθιας υπόφυσης, των σωματοτρόπων, των λακτοτρόπων και των θυρεοτρόπων. Έχουν περιγραφεί αρκετές διαφορετικές μεταλλάξεις οι οποίες επηρεάζουν τη διαφοροποίηση κατά την εμβρυϊκή ζωή των κυτταρικών σειρών που παράγουν αυξητική ορμόνη, προλακτίνη και θυρεοειδοτρόπο ορμόνη. Οι μεταλλάξεις του POU1F1 γονιδίου έχουν συσχετισθεί με πολλαπλή υποφυσιακή ανεπάρκεια με πολύ χαμηλά επίπεδα αυξητικής ορμόνης, προλακτίνης και θυρεοειδοτρόπου ορμόνης. Η παραγωγή των κορτικοτρόπου, ωχρινοτρόπου και θυλακιοτρόπου ορμόνης παραμένει φυσιολογική. Οι μεταλλάξεις κληρονομούνται είτε με τον επικρατούντα είτε με τον υπολειπόμενο

**Πίνακας 1.** Τύποι μεμονωμένης ανεπάρκειας της αυξητικής ορμόνης που οφείλονται σε μεταλλάξεις του GHI.

| ΤΥΠΟΣ     |                                |                                                 |                                       |                                                                   |
|-----------|--------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| IGHD      | ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ                | ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ                                       | ΠΡΩΤΕΪΝΗ                              | ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ                                                        |
| <b>IA</b> | ΑΥΤΟΣΩΜΑΤΙΚΟΣ<br>ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟΣ | ΑΠΑΛΟΙΦΕΣ<br>ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ                     | ΠΛΗΡΗΣ<br>ΕΛΛΕΙΨΗ                     | ΠΟΛΥ ΚΟΝΤΟ<br>ΑΝΑΣΤΗΜΑ<br>Anti-GH Abs                             |
| <b>IB</b> | ΑΥΤΟΣΩΜΑΤΙΚΟΣ<br>ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟΣ | SPLICE<br>EXON SKIPPING                         | TRUNCATED<br>ΜΕΙΩΜΕΝΗ<br>ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ | ΚΟΝΤΟ ΑΝΑΣΤΗΜΑ<br>ΚΑΛΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ<br>ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ<br>ΑΠΟΥΣΙΑ ABs |
| <b>II</b> | ΑΥΤΟΣΩΜΑΤΙΚΟΣ<br>ΕΠΙΚΡΑΤΩΝ     | SPLICE INTRON<br>AND AMINOACID<br>SUBSTITUTIONS | ΜΕΙΩΜΕΝΗ<br>ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ              | ΚΟΝΤΟ ΑΝΑΣΤΗΜΑ<br>ΚΑΛΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ<br>ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ<br>ΑΠΟΥΣΙΑ ABs |

τρόπο ανάλογα με τη θέση της μετάλλαξης σε σχέση με το DNA binding domain της πρωτεΐνης. Το γονίδιο χαρτογραφείται στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 3p11.

Η ανίχνευση μετάλλαξης στο γονίδιο POU1F1 θα ευαισθητοποιήσει τον ενδοκρινολόγο για ανίχνευση δευτεροπαθούς υποθυρεοειδισμού, ο οποίος μπορεί να εμφανισθεί αργότερα από τη διάγνωση της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης και να είναι αρκετά σοβαρός. Επίσης η ανεπάρκεια προλακτίνης έχει ιδιαίτερη σημασία για τα κορίτσια, καθώς μπορεί να επηρεάσει τη διαδικασία της γαλουχίας κατά την αναπαραγωγική ηλικία<sup>1,3,4</sup>.

## ■ PROPI

Το PROPI (prophet of Pit I) γονίδιο κωδικοποιεί ένα μεταγραφικό παράγοντα που περιέχει ομοιοεπικράτεια (homeodomain containing transcription factor) ο οποίος είναι απαραίτητος για να εκφρασθεί η Pit I πρωτεΐνη στα σωματοτρόπα, τα λακτοτρόπα και τα θυρεοτρόπα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης. Οι μεταλλάξεις βρίσκονται είτε στο DNA binding είτε στα transactivation domain της πρωτεΐνης. Ακολούθως οι παθολογικές πρωτεΐνες έχουν μειωμένη δεσμευτική ικανότητα για το DNA ή μειωμένη transactivation POU1F1. Το γονίδιο χαρτογραφείται στο χρωμόσωμα 5q. Το PROP I εκφράζεται ειδικά κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη της υπόφυσης και είναι εντελώς απαραίτητο για την έκφραση του PIT I από POU1F1 γονίδιο. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου PROPI έχουν αιτιολογική συσχέτιση με πολλαπλή υποφυσιακή ανεπάρκεια η οποία χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια των LH, FSH, GH, PRL και TSH και σε μεγαλύτερη ηλικία ACTH. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου PROPI φαίνεται να είναι αρκετά συχνό αίτιο της πολλαπλής υποφυσιακής ανεπάρκειας. Η ανίχνευση των μεταλλάξεων αυτών για τον κλινικό παιδοενδοκρινολόγο σημαίνει επαγρύπνηση για ανίχνευση άλλων ορμονικών ανεπαρειών. Ειδικότερα, για την ανεπάρκεια της ACTH πρέπει να ενημερώσουν τους ασθενείς για της εκδηλώσεις και την αντιμετώπιση της επινεφριδιακής κρίσης. Επίσης, θα χρειαστούν υποκατάσταση με στεροειδή του φύλου για έναρξη της εφηβείας. Ένα άλλο σημαντικό χαρακτηριστικό είναι ότι οι ασθενείς αυτοί μπορεί να αναπτύξουν μάζες τουρκικού εφιπίου οι οποίες υποχωρούν με τη θεραπεία και δεν θα πρέπει να εκληφθούν ως όγκοι για τους οποίους θα πρέπει να γίνει χειρουργική επέμβαση<sup>1,3,4</sup>.

## ■ LHX3

LHX3 είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που περιέχει ομοιοεπικράτεια (homeodomain containing transcription factor) ο οποίος εκφράζεται πολύ νωρίς κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής οργανογένεσης όταν σχηματίζεται η κύστη του Rathke. Η LHX3 πρωτεΐνη δρα συνεργιστικά με την Pit I πρωτεΐνη για να ενεργοποιήσει μεταγραφικά τα γονίδια τα οποία ελέγχουν τη διαφοροποίηση της υπόφυσης. Τα άτομα τα οποία φέρουν μεταλλάξεις στο LHX3 γονίδιο, έχουν ανεπάρκεια όλων των ορμονών της πρόσθιας υπόφυσης, εκτός από την ACTH. Κλινικά ιδιαίτερο χαρακτηριστικό που παραπέμπει σε μεταλλάξεις του LHX3 γονιδίου είναι ο κοντός αυχέννας με περιορισμένη δυνατότητα στροφής. Στις περιπτώσεις μεταλλάξεων στο γονίδιο LHX3 θα χρειαστούν υποκατάσταση για τις άλλες ορμόνες του πρόσθιου λοβού εκτός από τη χορήγηση κορτιζόνης<sup>1,3,4</sup>.

## ■ HESX I

Το HESX I γονίδιο είναι το πρώτο από την οικογένεια των τεσσάρων homeobox γονιδίων τα οποία εκφράζονται νωρίς κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης της υπόφυσης. Η έκφραση του είναι απαραίτητη για την έκφραση στη συνέχεια των τριών υπολοίπων γονιδίων της οικογένειας. Περιορισμένος αριθμός μεταλλάξεων έχει ανιχνευθεί στο γονίδιο αυτό. Σε μία οικογένεια η κλινική εικόνα ήταν αυτή της διαφραγματο-οπτικής δυσπλασίας. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν κλινική εικόνα πολλαπλής υποφυσιακής ανεπάρκειας<sup>1,3,4</sup> (Πίνακας 2).

Ο γονιδιακός έλεγχος είναι χρήσιμος αλλά δεν αποτελεί πανάκεια. Σε έλεγχο σε μια ομάδα 79 παιδιών με πολλαπλή υποφυσιακή ανεπάρκεια στη Γερμανία βρέθηκε μόνο 1 με μετάλλαξη στο POU1 το οποίο αντιστοιχεί σε ποσοστό 8,3%. Συνεπώς η έρευνα για την ανεύρεση άλλων γονιδίων ή περιβαλλοντικών παραγόντων που οδηγούν σε πολλαπλή υποφυσιακή ανεπάρκεια πρέπει να συνεχιστεί<sup>4</sup>.

## 2.2. Μετά από ακτινοβολία

Η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης είναι η ορμονική ανεπάρκεια η οποία εμφανίζεται πρώτη και μπορεί να είναι και η μοναδική μετά από ακτινοβολήση ΚΝΣ. Ο υποθάλαμος είναι περισσότερο ευαίσθητος στην ακτινοβολία απ' ό,τι η υπόφυση. Καθώς ο αριθμός των παιδιών που ιώνται μετά από θεραπείες για κακοήθειες της παιδικής ηλικίας αυξάνει, η υποθαλαμο-υποφυσιακή βλάβη λόγω ακτινοβολίας αποτελεί αιτία ανεπάρκειας της αυξητικής ορμόνης η οποία απαντάται με αυξανόμενη συχνότητα. Η σοβαρότητα της ανεπάρκειας καθώς και το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μετά την ακτινοβολήση εξαρτάται από τη δόση της ακτινοβολίας που χορηγήθηκε και η επίπτωση αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου από τη χρονική στιγμή της ακτινοβολίας. Οι μελέτες έχουν δείξει ότι σχεδόν το 100% των παιδιών που έλαβαν δόση ακτινοβολίας μεγαλύτερη από 30 Gy εμφανίζουν σοβαρή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης με μηδενική απάντηση στις δοκιμασίες διέγερσης, ενώ το 35% των παιδιών που έλαβαν λιγότερο από 30 Gy εμφανίζουν φυσιολογική έκκριση αυξητικής ορμόνης 2-5 χρόνια μετά την ακτινοβολήση. Η μέτρια δόση ακτινοβολίας 18-24 Gy που χρησιμοποιείτο παλιότερα για την προφύλαξη του ΚΝΣ στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία οδηγούσε σε μεμονωμένη ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης ενώ η χαμηλότερη δόση 12 Gy που χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια δεν φαίνεται να συσχετίζεται με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Η μέγιστη απάντηση της αυξητικής ορμόνης στο ΙΤΤ μειώνεται κατά τη διάρκεια των πρώτων πέντε χρόνων και κατόπιν παραμένει αμετάβλητη. Αντίθετα, η απάντηση στη συνδυασμένη δοκιμασία GHRH και αργινίνης ήταν σχεδόν αμετάβλητη τα πρώτα πέντε χρόνια, ενώ εμφάνιζε σημαντική μείωση κατά την επόμενη δεκαετία. Τα παραπάνω ευρήματα καταδεικνύουν ότι η βλάβη του υποθαλάμου συμβαίνει ενωρίς μετά την ακτινοβολήση ενώ η βλάβη των σωματοτρόπων κυττάρων είναι έκδηλη μετά την πενταετία. Η βλάβη των σωματοτρόπων κυττάρων μπορεί να οφείλεται σε ατροφία λόγω απουσίας διέγερσης από το GHRH ή αργότερα βλάβη λόγω απευθείας δράσης της ακτινοβολίας<sup>5</sup>.

Σχετικά με τη δοκιμασία η οποία πρέπει να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της ανεπάρκειας της αυξητικής ορμόνης της απότοκης της ακτινοβολίας το «gold stan-

Πίνακας 2. Μεταγραφικοί παράγοντες με κλινική σημασία.

| Pit1/               |            |                     |                                            |                                                         |                 |                                                                        |                                                              |
|---------------------|------------|---------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                     | POU1F1     | PROP1               | HESX1                                      | LHX3                                                    | LHX4            | SOX2                                                                   | SOX3                                                         |
| ΧΡΟΝΟΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ    | ΣΥΓΓΕΝΗΣ   | ΠΑΙΔΙΚΗ             | ΣΥΓΓΕΝΗΣ                                   | ΣΥΓΓΕΝΗΣ                                                | ΣΥΓΓΕΝΗΣ        |                                                                        |                                                              |
| GH                  | ↓          | ↓                   | ↓                                          | ↓                                                       | ↓               | ↓                                                                      | ↓                                                            |
| PRL                 | ↓          | ↓                   | ↓                                          | ↓                                                       | ΚΦ              | κφ                                                                     | κφ                                                           |
| TSH                 | ↓          | ↓                   | ↓                                          | ↓                                                       | ↓               | κφ                                                                     | κφ                                                           |
| LH, FSH             | κφ         | ↓                   | ↓                                          | ↓                                                       | ↓               | ↓                                                                      | κφ                                                           |
| ΑCTH                | κφ         | ↓                   | ↓                                          | ↓                                                       | ↓               | κφ                                                                     | κφ                                                           |
| MRI ΠΡΟΣΘΙΑ ΥΠΟΦΥΣΗ | Κφ ή μικρό | Μικρό ή κφ ή μεγάλο | μικρό                                      | μικρό                                                   | μικρό           | Μικρό                                                                  | κφ ή μικρό                                                   |
| MRI ΟΠΙΣΘΙΑ ΥΠΟΦΥΣΗ | κφ         | κφ                  | έκτοπη                                     | κφ                                                      | κφ ή έκτοπη     | κφ ή μικρό                                                             | κφ ή έκτοπη                                                  |
| ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ     | Ε/Υ        | Υ                   | Ε/Υ                                        | Υ                                                       | Ε               | Ε                                                                      | Φ                                                            |
| ΑΛΛΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ    | ΚΑΜΙΑ      | ΚΑΜΙΑ               | Οφθαλμοί, Εγκέφαλος, Νευροοπτική δυσπλασία | Κοντός αυχένας, Μικρή στροφή, Νευρο-αισθητηριακή κώφωση | Παρεγκεφαλιδικά | Ανοφθαλμία, σπαστικότητα, απτησία οισοφάγου, νευρο-αισθητηριακή κώφωση | Πνευμ. Καθυστέρηση, Abn. corpus calosum, Absent infundibulum |

dard» είναι η δοκιμασία ινσουλίνης<sup>6</sup>. Η υπογλυκαιμία η οποία προκαλείται από την ινσουλίνη διεγείρει την έκκριση αυξητικής ορμόνης μέσω υποθαλαμικών μηχανισμών και είναι η πιο ευαίσθητη δοκιμασία για να ανιχνεύσει τη βλάβη από ακτινοβολία. Σχετικά με τη χρησιμότητα του ινσουλινόμορφου παράγοντα Ι και της δεσμευτικής του πρωτεΐνης, μελέτες έδειξαν ότι δεν αποτελούν αξιόπιστους δείκτες για την εκτίμηση της ανεπάρκειας της αυξητικής ορμόνης μετά από ακτινοβολία, καθώς μπορεί να είναι φυσιολογικοί σε παιδιά με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης<sup>7,8</sup>.

### **2.3. Μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση**

Η πιθανότητα ανεπάρκειας των ορμονών της πρόσθιας υπόφυσης μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση αναγνωρίστηκε την τελευταία δεκαετία αλλά δεν υπάρχουν μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες. Η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης είναι η συχνότερα απαντώμενη ανεπάρκεια. Τα παιδιά που επιβιώνουν μετά από σοβαρή κρανιοεγκεφαλική κάκωση πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά να μετριέται το ύψος, βάρος ανά εξάμηνο και να εκτιμάται το στάδιο της εφηβείας. Εάν διαπιστωθεί χαμηλός ρυθμός συνιστάται να γίνει εργαστηριακός έλεγχος για ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Δεν συνιστάται προληπτικός έλεγχος λόγω των περιορισμών των δοκιμασιών πρόκλησης που αναφέρθηκαν παραπάνω, καθώς επίσης του κόστους και της ταλαιπωρίας του ασθενούς<sup>9,10</sup>.

## **3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Η διάγνωση της ανεπάρκειας της αυξητικής ορμόνης είναι ίσως ένα από τα περισσότερα αμφιλεγόμενα θέματα στην ενδοκρινολογία. Ο κύριος λόγος είναι ότι υπάρχει συνέχεια μεταξύ της ανεπάρκειας και της φυσιολογικής έκκρισης.

Παρά τις προόδους της μοριακής βιολογίας και γενετικής, οι συστηματικές μετρήσεις του αναστήματος κατά την παιδική ηλικία παραμένουν μεγίστης σημασίας για την αρχική εντόπιση των περιπτώσεων εκείνων που έχουν ανεπαρκή ανάπτυξη και χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Από την λεπτομερή λήψη ιστορικού, την προσεκτική κλινική εξέταση και την μελέτη της καμπύλης ανάπτυξης, μπορούμε να διακρίνουμε τα παιδιά που θα διερευνήσουμε την πιθανότητα ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης. Από το ιστορικό θέλουμε να ανιχνεύσουμε τα παιδιά με αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης δηλαδή αυτά που έχουν ιστορικό τραύματος στην περιγεννητική περίοδο ή αργότερα, ιστορικό όγκου ή ακτινοβόλησης του ΚΝΣ, συγγένεια μεταξύ των γονέων ή αδέρφια με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, ύπαρξη οικογενειακού χαμηλού αναστήματος. Επίσης, αν υπήρξαν επεισόδια υπογλυκαιμίας, ίκτερος και μικρό πέος κατά τη νεογνική περίοδο<sup>11</sup>. Κατά την κλινική εξέταση, αναζητούμε στοιχεία του χαρακτηριστικού προσώπου, όπως προπέτεια μετώπου, ανώριμο πρόσωπο, κεντρική παχυσαρκία, μικρό πέος, υψίσυχνη χροιά της φωνής.

Ο πιο ευαίσθητος κλινικός δείκτης για τη διάγνωση της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης είναι ο χαμηλός ρυθμός ανάπτυξης. Η τυπική κλινική εικόνα της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης είναι το παιδί το οποίο έχει χαμηλό ρυθμό ανάπτυξης και καθυστερημένη οστική ηλικία. Στη συγγενή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης η βραδεία ανάπτυξη είναι εμφανής ήδη από τα πρώτα χρόνια της ζωής, μπορεί να

γίνει εμφανής μετά τον 6<sup>ο</sup> μήνα. Σε οποιαδήποτε ηλικία χαμηλός ρυθμός ανάπτυξης χαμηλότερος από την τρίτη εκατοστιαία θέση και ανάστημα σε εκατοστιαία θέση χαμηλότερη από αυτή που αντιστοιχεί στο ανάστημα στόχος χρήζει διερεύνησης. Σε τέτοιες περιπτώσεις η πιθανότητα το παιδί να έχει φυσιολογική ταχύτητα τον επόμενο χρόνο είναι 3%<sup>12</sup>. Η εκτίμηση του λόγου βάρους προς ύψος είναι χρήσιμη διότι ο αυξημένος λόγος υποστηρίζει τη διάγνωση της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης ενώ αντίθετα άλλες καταστάσεις οι οποίες εμφανίζουν χαμηλό ανάστημα όπως η κοιλιοκάκη, η ινοκυστική νόσος, οι φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια έχουν χαμηλό λόγο βάρους προς ύψος και συνήθως ο χαμηλός ρυθμός πρόσληψης βάρους προηγείται του χαμηλού ρυθμού αύξησης ύψους<sup>13,14</sup>. Άλλα συνοδά χαρακτηριστικά της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης είναι η μειωμένη μυϊκή μάζα, η αυξημένη λιπώδης μάζα και στους ενήλικες έχει βρεθεί μειωμένη οστική μάζα. Στα παιδιά σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε φυσιολογική οστική μάζα εάν διορθωθεί για το μέγεθος των οστών και ότι τα οστά προσαρμόζονται φυσιολογικά στη μυϊκή μάζα<sup>15</sup>.

### 3.1. Μέτρηση της έκκρισης αυξητικής ορμόνης

Το 1960 με τη χρήση radioimmunoassay έγινε η πρώτη μέτρηση αυξητικής ορμόνης. Βρέθηκαν δύο ισομορφές αυξητικής ορμόνης με διαφορετικό μοριακό βάρος, αυτή με μοριακό βάρος 22 kDa (αντιστοιχεί στο 70-75% της συνολικής αυξητικής) και αυτή με 20 kDa (αντιστοιχεί στο 5-10% της ολικής). Η τάση είναι οι σύγχρονες μέθοδοι να μετρούν μόνο την ισομορφή των 22 kDa. Παράλληλα, με κλινικές και φυσιολογικές μελέτες φάνηκε ότι η αυξητική ορμόνη εκκρίνεται κατά ώσεις κατά τη διάρκεια της νύκτας ενώ οι συγκεντρώσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας είναι ιδιαίτερα χαμηλές. Κατά συνέπεια μια τυχαία μέτρηση αυξητικής ορμόνης δεν έχει καμιά κλινική σημασία εκτός από τα νεογνά όπου τιμή αυξητικής χαμηλότερη των 20 μg/l είναι συμβατή με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης<sup>18,19</sup>. Η μέτρηση της αυξητικής ορμόνης κατά τη διάρκεια της νύκτας είναι απαιτητική σε χρόνο και εργασία καθώς απαιτεί τη συλλογή δείγματος κάθε 20 λεπτά κατά τη διάρκεια του ύπνου για τουλάχιστον 12 ώρες, και δεν αναγνωρίζει πάντα όλες τις περιπτώσεις με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Στη συνέχεια ανιχνεύθηκαν και άρχισαν να χρησιμοποιούνται οι φαρμακολογικές ουσίες (γλυκαγόνη, αργινίνη, L-Dopa, κλονιδίνη) που διεγείρουν την αυξητική ορμόνη καθώς και φυσιολογικά ερεθίσματα (άσκηση, ύπνος, υπογλυκαιμία), ώστε να εκτιμηθεί η ικανότητα ενός ατόμου να εκκρίνει αυξητική ορμόνη. Οι δοκιμασίες διέγερσης είναι και σήμερα η αποδεκτή διαγνωστική διαδικασία. Υπάρχουν 34 δοκιμασίες διέγερσης με 189 διαφορετικούς συνδυασμούς από αυτές τις δοκιμασίες<sup>18,21</sup>.

Η διάγνωση τίθεται με τη διενέργεια δοκιμασιών διέγερσης με ένα από τους διεγέρτες της αυξητικής ορμόνης (ινσουλίνη, γλυκαγόνη, L-Dopa, αργινίνη), κλονιδίνη). Μια δοκιμασία δεν είναι αρκετή για να τεθεί η διάγνωση, συνιστάται να γίνονται δύο δοκιμασίες προκειμένου να αυξηθεί η ευαισθησία και η ειδικότητα. Πλήρης ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης θεωρείται όταν η μέγιστη τιμή αυξητικής ορμόνης σε απάντηση στη διέγερση είναι χαμηλότερη των 5 ng/ml, ενώ μερική ανεπάρκεια θεωρείται όταν η τιμή είναι χαμηλότερη των 10 ng/ml. Υπάρχει προβληματισμός στη βιβλιογραφία σχετικά με την επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων και κατά



πόσο τα όρια πρέπει να διαφέρουν ανάλογα με το πόσο ισχυρή είναι η δοκιμασία διέγερσης. Οι μελέτες συμφωνούν ότι υπάρχει επαναληψιμότητα για τη σοβαρή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, ενώ στη μερική ανεπάρκεια υπάρχει μεγαλύτερη διακύμανση των απαντήσεων<sup>20,22</sup>.

Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη τους οι Binder et al από το Πανεπιστήμιο του Tuebingen<sup>23</sup>, μελέτησαν τα ιστορικά των ασθενών που κατά τη διάρκεια της 20ετίας 1985-2005 είχαν διαγνωσθεί με ανεπάρκεια και θεραπευθεί με αυξητική ορμόνη. Θεώρησαν ότι αληθή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης είχαν όσοι είχαν η διάγνωση μεμονωμένης ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης, πριν τη θεραπεία ταχύτητα ανάπτυξης μικρότερη από την 25% θέση για τουλάχιστον 6 μήνες, ύψος μικρότερο από -1,5 SDs από το ύψος στόχος κα ηλικία >4 και <8 χρόνια για τα κορίτσια και >4 και <9 χρόνια για τα αγόρια. Έλαβαν δόση αυξητικής ορμόνης <40 μg/kg/d (στη Γερμανία η δόση είναι 25-35 μg/kg/d) και είχαν σημαντική βελτίωση του ρυθμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας η οποία ορίσθηκε ως η επίτευξη αναστήματος < -1,3 SD κάτω από το ύψος στόχος κατά το τέλος του catch-up. Αποκλείσθηκαν από την ομάδα όσοι είχαν συνοδές διαγνώσεις που επηρεάζουν την ανάπτυξη, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, δεν ήταν γνωστά τα ύψη των γονέων και είχαν έναρξη της εφηβείας εντός της περιόδου του catch up. Με τα κριτήρια αυτά κατέληξαν σε νέα όρια. Για αρχικό έλεγχο (screening) IGF-1 <1,4 SDs ή IGFBP-3 <0,2 SDs έχει ευαισθησία 100%. Αυτά τα όρια έχουν πολύ χαμηλή ειδικότητα. Όσον αφορά τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης την καλύτερη διαγνωστική αξία είχε η μέγιστη τιμή αυτόματης έκκρισης κατά τη διάρκεια της νύχτας και ήταν το 7,3 μg/l ενώ η μέγιστη τιμή μετά από διέγερση με αργινίνη ήταν 6,6 μg/l.

#### ■ Δοκιμασίες διέγερσης στα παχύσαρκα παιδιά

Είναι σκόπιμο να επισημανθεί ότι τα παχύσαρκα παιδιά έχουν διαφορετική ανταπόκριση στις δοκιμασίες πρόκλησης. Είναι γνωστό ότι η απάντηση είναι κατασταλμένη και το φαινόμενο αναστρέφεται μετά από απώλεια βάρους. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αφορούν τα φυσιολογικά όρια της μέγιστης τιμής αυξητικής ορμόνης μετά από διέγερση σε ομάδα φυσιολογικών παχύσαρκων παιδιών. Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι πλήρως κατανοητός και αφορά κεντρικές και περιφερικές αλλαγές που αφορούν τις μεταβολικές δράσεις της αυξητικής ορμόνης. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι οι μειωμένες τιμές γκρελίνης στην παχυσαρκία, η οποία γκρελίνη διεγείρει την αυξητική ορμόνη. Μειωμένη αυτόματη έκκριση της αυξητικής ορμόνης έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές μελέτες. Η IGF-1 εξαρτάται από το ΔΜΣ. Η ελεύθερη IGF-1 αναφέρεται αυξημένη στις περισσότερες μελέτες και μπορεί να καταστέλλει την αυξητική ορμόνη μέσω παλίνδρομης ανατροφοδότησης. Επίσης τα ελεύθερα λιπαρά οξέα τα οποία είναι αυξημένα στην παχυσαρκία καταστέλλουν την αυξητική ορμόνη. Ο παιδοενδοκρινολόγος πρέπει να έχει υπόψη του τους περιορισμούς και να εκτιμά τα αποτελέσματα των δοκιμασιών διέγερσης σε συνδυασμό με τα επίπεδα IGF-1, την ύπαρξη ή όχι ανεπάρκειας άλλων ορμονών της πρόσθιας υπόφυσης καθώς και των κλινικών κριτηρίων που αναφέρθηκαν<sup>24</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρουν σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη τους οι Loche et al. οι οποίοι βρήκαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ της μέγιστης τιμής αυξητικής ορμόνης και της σταθερής απόκλισης του ΔΜΣ (BMI-SDS)<sup>25</sup>.

### ■ Priming

Χαμηλά επίπεδα αυξητικής ορμόνης στην περιεφηβική περίοδο μπορεί να οφείλονται σε ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης αλλά μπορεί να οφείλονται σε παροδική ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης λόγω έλλειψης των στεροειδών του φύλου. Είναι γνωστό ότι η χορήγηση στεροειδών του φύλου κατά την άμεσα προεφηβική περίοδο ή στα πρώτα στάδια της εφηβείας αυξάνει τη μέγιστη τιμή της αυξητικής ορμόνης στη δοκιμασία διέγερσης. Οι απόψεις των παιδοενδοκρινολόγων διίστανται. Η μία άποψη είναι ότι η μη χορήγηση μειώνει την ειδικότητα των δοκιμασιών διέγερσης και αυξάνει τις ψευδώς θετικές απαντήσεις δηλαδή την υπερδιάγνωση της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης. Η άλλη άποψη υποστηρίζει ότι η χορήγηση στεροειδών δημιουργεί ένα τεχνητό περιβάλλον και ότι η αυτόματη έκκριση αυξητικής ορμόνης θα παραμένει κατόπιν χαμηλή και ότι κατ' αυτόν τον τρόπο μια ομάδα παιδιών που θα μπορούσε να ωφεληθεί από τη θεραπεία τη στερείται. Οι Lazar και Phillip σε πρόσφατο άρθρο τους συστήνουν η χορήγηση στεροειδών του φύλου πριν τις δοκιμασίες διέγερσης να περιορίζεται στις περιπτώσεις καθυστέρησης εφηβείας δηλαδή στα κορίτσια τα μεγαλύτερα των 11,5 ετών και τα αγόρια μεγαλύτερα των 13,5 ετών χωρίς σημεία εφηβείας<sup>26</sup>.

Το πρωτόκολλο για το priming που χρησιμοποιείται συχνότερα είναι το ακόλουθο: για τα αγόρια ενδομυϊκή χορήγηση 100 mg τεστοστερόνης depot ενδομυϊκά 7-10 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη ημερομηνία για τη δοκιμασία διέγερσης. Για τα κορίτσια χορηγείται οιστραδιόλη για 2-3 ημέρες πριν από τη προγραμματισμένη δοκιμασία διέγερσης είτε μία μόνο ημερήσια δόση από το στόμα, micronized estradiol valerate (1 mg για βάρος < 20 kg και 2 mg για βάρος >20 kg) είτε ethinyl-estradiol μοιρασμένη σε δύο δόσεις την ημέρα σε ημερήσια δόση 40mg/m<sup>2</sup>/d. Οι παρενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι διόγκωση του πέους και στύσεις για μία εβδομάδα περίπου καθώς και εμφάνιση μεμονωμένων τριχών στο εφήβαιο. Στα κορίτσια διόγκωση και ευαισθησία των μαστών και ναυτία<sup>26</sup>.

### 3.2. Η χρησιμότητα του IGF-1 και IGFBP-3

Τα επίπεδα του IGF-1 και του IGFBP-3 θεωρήθηκαν ιδανικοί δείκτες για διάγνωση της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης καθώς είναι έμμεσοι δείκτες της δράσης της αυξητικής ορμόνης μπορούν να μετρηθούν χωρίς το παιδί να είναι νηστικό και δεν έχουν κινδύριο ρυθμό. Έχουν προταθεί ως ένα screening test για τη διάγνωση της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης<sup>27</sup>. Κάποιες μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι η ανεύρεση επιπέδων IGF-1 <2 SDs κάτω από το μέσο όρο για την ηλικία έχει υψηλή ειδικότητα για τη διάγνωση της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης. Παρόλα αυτά, 30% των παιδιών με φυσιολογικά επίπεδα IGF-1 έχουν ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Το εύρημα αυτό αποδίδεται στο ότι υπάρχει αλληλοκάλυψη των επιπέδων IGF-1 μεταξύ των φυσιολογικών παιδιών και των παιδιών με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης καθώς επίσης ότι τα επίπεδα IGF-I επηρεάζονται από το δείκτη μάζας σώματος<sup>28,29</sup>.

Τα χαμηλά επίπεδα IGFBP-3 έχουν υψηλή ειδικότητα για την ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης αλλά δεν έχουν υψηλή ευαισθησία διότι φυσιολογικά επίπεδα IGFBP-3 δεν αποκλείουν την ανεπάρκεια. Η συνδυαστική χρήση των δοκιμασιών

διέγερσης μαζί με τα επίπεδα IGF-1 και IGFBP-3 αυξάνουν την ευαισθησία. Ασυμφωνία μεταξύ των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών διέγερσης και των επιπέδων IGF-1 και IGFBP-3 μπορεί να οφείλονται σε άλλα αίτια, εκτός από την ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης. Όταν η μέγιστη τιμή της αυξητικής ορμόνης είναι υψηλότερη από το μέσο όρο ενώ τα επίπεδα των IGF-1 και IGFBP-3 είναι μικρότερα από 2 SDs από το φυσιολογικό η αντίσταση στην αυξητική ορμόνη είναι πιθανή διάγνωση και περαιτέρω έλεγχος είναι απαραίτητος προκειμένου να διευκρινισθεί η διάγνωση<sup>30</sup>.

### 3.3. Απεικονιστικός έλεγχος

#### ■ Οστική ηλικία

Έλεγχος της οστικής ηλικίας με ακτινογραφία αριστερής άκρας χειρός είναι μέρος του ελέγχου πριν τις δοκιμασίες διέγερσης. Η οστική ηλικία είναι πάντα καθυστερημένη στα παιδιά με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης κατά 1-2 χρόνια. Οστική ηλικία η οποία συμβαδίζει με τη χρονολογική είναι στοιχείο το οποίο συνηγορεί κατά της διάγνωσης της ανεπάρκειας εκτός εάν συνυπάρχει πρόωμη ήβη. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας η οστική ηλικία ωριμάζει αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις συνεχίζει αν υπολείπεται της χρονολογικής<sup>31</sup>.

#### ■ Μαγνητική τομογραφία υπόφυσης - υποθαλάμου

Η μαγνητική τομογραφία είναι η πλέον ευαίσθητη ακτινολογική μέθοδος για να απεικονισθεί ο υποθάλαμος και η υπόφυση. Επιτρέπει την εκτίμηση της ανατομίας της περιοχής καθώς και το αν υπάρχουν συνοδές διαταραχές όπως υποπλασία του οπτικού νεύρου ή δυσγενεσία του corpus callosum και η ανίχνευση όγκων όπως του κρανιοφαρυγγιώματος που μπορεί να είναι το αίτιο της ανεπάρκειας. Τα αποτελέσματα της μαγνητικής τομογραφίας δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν από μόνα τους για τη διάγνωση της ανεπάρκειας διότι έχουν χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Εάν χρησιμοποιηθούν όμως σε συνδυασμό με τις δοκιμασίες διέγερσης επιβεβαιώνουν τη διάγνωση και βοηθούν στην πρόβλεψη σχετικά με το αν η ανεπάρκεια θα είναι μόνιμη ή παροδική. Η εύρεση έκτοπης οπίσθιας υπόφυσης ή υποπλαστικής πρόσθιας υπόφυσης σε συνδυασμό με υποπλασία ή απουσία του μίσχου συσχετίζεται με μόνιμη ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης καθώς επίσης μπορεί να συνδυάζεται με ανεπάρκεια και άλλων ορμονών του πρόσθιου λοβού<sup>32</sup>. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω μεταλλάξεις του HESX1 συνδυάζεται με έκτοπη οπίσθια υπόφυση, υποπλαστική πρόσθια υπόφυση και υποπλασία του οπτικού νεύρου, διαφραγματο-οπτική δυσπλασία καθώς και πολλαπλή υποφυσιακή ανεπάρκεια των GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH. Επίσης, οι μεταλλάξεις του LHX4 συνδυάζονται με έκτοπη οπίσθια υπόφυση, υποπλαστική πρόσθια υπόφυση αλλοιώσεις της παρεγκεφαλίδας και ανεπάρκεια των GH, TSH, LH, FSH, ACTH.

Οι ασθενείς με μεταλλάξεις του PROP-1 εμφανίζουν διόγκωση της υπόφυσης, το ύψος και ο όγκος της διαφέρει και δεν φαίνεται να συσχετίζεται με τις μεταλλάξεις του PROP-1. Σε δύο μελέτες φαίνεται η διόγκωση να εμφανίζεται κυρίως τη 2<sup>η</sup> δεκαετία και προοδευτικά το μέγεθος της υπόφυσης να μειώνεται<sup>33,34</sup>.

Οι Li et al<sup>35</sup> κατέταξαν τους ασθενείς σε 5 στάδια ανάλογα με τα ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία:

- Στάδιο I υποπλασία της πρόσθιας υπόφυσης η οποία ορίστηκε ως ύψος πρόσθιας υπόφυσης μικρότερο από -2 SDs σε σύγκριση με το φυσιολογικό ύψος
- Στάδιο II Υποπλασία της πρόσθιας υπόφυσης και υποπλασία της οπίσθιας υπόφυσης με ή χωρίς εκτοπία της οπίσθιας υπόφυσης
- Στάδιο III Υποπλασία της πρόσθιας υπόφυσης, εκτοπία της οπίσθιας υπόφυσης και διακοπή του μίσχου
- Στάδιο IV υποπλασία της πρόσθιας υπόφυσης και διακοπή του μίσχου, απουσία της ενίσχυσης του σήματος της οπίσθιας υπόφυσης
- Στάδιο V μετά από επέμβαση για κρανιοφαρυγγίωμα

Η διάγνωση τίθεται με μεγάλη βεβαιότητα όταν πληρούνται τα κλινικά κριτήρια, η τιμή της αυξητικής ορμόνης είναι χαμηλή, η τιμή της IGF-1 είναι χαμηλή, υπάρχουν ανωμαλίες στη μαγνητική τομογραφία υπόφυσης (υποπλασία οπτικού νεύρου, αγενεσία η υποπλασία του corpus callosum, χαμηλό ύψος υπόφυσης), μεταλλάξεις που είναι γνωστές ότι προκαλούν ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Το συνηθέστερο είναι όμως να συνυπάρχουν τα κλινικά κριτήρια με χαμηλές τιμές αυξητικής ορμόνης, IGF-1 στα χαμηλά φυσιολογικά η φυσιολογικά επίπεδα και φυσιολογική μαγνητική τομογραφία. Για αυτές τις περιπτώσεις το θεραπευτικό κριτήριο πρέπει να χρησιμοποιείται δηλαδή η χορήγηση θεραπείας με αυξητική ορμόνη, με προσεκτική παρακολούθηση του ρυθμού ανάπτυξης και επανεκτίμηση σε ένα χρόνο για τη συνέχιση ή όχι της θεραπείας<sup>36</sup>

#### 4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία με αυξητική ορμόνη χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1958 όταν ο Raben χρησιμοποίησε κεκαθαρμένη πτωματική αυξητική ορμόνη για την αντιμετώπιση σημαντικής καθυστέρησης της σωματικής ανάπτυξης και απέδειξε ότι ο φυσιολογικός ρυθμός μπορεί να αποκατασταθεί χορηγώντας αυξητική ορμόνη. Τα πρώτα 25 χρόνια η αυξητική ορμόνη χορηγείτο μόνο σε βαριές ανεπάρκειες λόγω των περιορισμένων αποθεμάτων και διεκόπη το 1985 λόγω της εμφάνισης της εγκεφαλίτιδας Creutzfeldt-Jakob σε ορισμένους από τους ασθενείς που είχαν θεραπευτεί με αυξητική ορμόνη.

**Πίνακας 3.** Αριθμός ορμονών σε ανεπάρκεια ανάλογα με το στάδιο στη μαγνητική τομογραφία.

|   | Στάδιο I | Στάδιο II | Στάδιο III | Στάδιο IV | Στάδιο V |
|---|----------|-----------|------------|-----------|----------|
| 1 | 76,5%    | 0         | 0          | 0         | 0        |
| 2 | 17,6%    | 35%       | 4,3%       | 0         | 5%       |
| 3 | 5,9%     | 40%       | 4,3%       | 0         | 10%      |
| 4 | 0        | 25%       | 52,3%      | 12,5%     | 15%      |
| 5 | 0        | 0         | 39,1%      | 56,2%     | 40%      |
| 6 | 0        | 0         | 0          | 31,3%     | 30%      |

Από το 1987 η ανασυνδυασμένη 22 kDa ανθρώπινη αυξητική ορμόνη ήταν διαθέσιμη και η σύνθεση της άνοιξε το δρόμο για σειρά κλινικών μελετών που οδήγησαν σε διεύρυνση των ενδείξεων για τη χορήγηση της αυξητικής ορμόνης, χορήγηση αυξημένων δόσεων και προσπάθεια για εξατομίκευση της θεραπείας με σκοπό την επίτευξη άριστου αποτελέσματος. Παρόλα αυτά παραμένουν ακόμα σημαντικά ερωτήματα προς απάντηση.

Ένα βασικό ερώτημα σχετικά με τη θεραπεία με αυξητική ορμόνη είναι το ποιο είναι το ζητούμενο. Η βελτίωση του τελικού αναστήματος σε σχέση με το προβλεπόμενο, η επίτευξη τελικού αναστήματος εντός των φυσιολογικών ορίων, η βελτίωση του ρυθμού ανάπτυξης και η επίτευξη φυσιολογικού αναστήματος κατά την έναρξη της εφηβείας, η βελτίωση του ψυχολογικού παράγοντα και της αυτοπεποίθησης των παιδιών και/ή η βελτίωση της ποιότητας ζωής. Είναι εφικτή η λήψη αποφάσεων βασισμένη σε αποδείξεις σε σχέση με τη χορήγηση αυξητικής ορμόνης;

Οι κύριοι στόχοι της θεραπείας με αυξητική ορμόνη είναι η απόκτηση φυσιολογικού αναστήματος κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και η απόκτηση φυσιολογικού τελικού αναστήματος. Μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα έχει δείχθει σε πρόσφατες δημοσιεύσεις βασισμένες σε διεθνείς βάσεις δεδομένων σε σύγκριση με παλαιότερες δημοσιεύσεις και αυτό αποδίδεται στο συνδυασμό της καθημερινής χορήγησης αυξητικής ορμόνης, τη χρήση μεγαλύτερης δόσης και τη νεαρότερη ηλικία έναρξης της θεραπείας. Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν δόση 0,025-0,05 mg/kg/d. Πρόσφατα, συστάθηκε η αναπροσαρμογή της δόσης με βάση τα επίπεδα της IGF-1 ιδιαίτερα για τις υψηλές δόσεις.

Δύο είναι οι κυριότεροι παράγοντες που επηρεάζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία. Το γενετικό δυναμικό δηλαδή το ανάστημα στόχος και η ηλικία έναρξης της θεραπείας. Η νεαρότερη ηλικία κατά την έναρξη της θεραπείας που εξασφαλίζει και μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας συσχετίζεται με μεγαλύτερο κέρδος. Όπως προκύπτει από την National Collaborative Growth Study (NCGS), υπάρχει σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας έναρξης της εφηβείας, επίτευξης σταδίου 2 εφηβείας κατά Tanner και της αύξησης ύψους κατά τη διάρκεια της εφηβείας καθώς και του ποσοστού αύξησης του τελικού αναστήματος. Τα άτομα που διαγιγνώσκονται με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης κατά τη διάρκεια της εφηβείας έχουν μικρότερο αναμενόμενο όφελος. Για αυτά υπάρχουν δύο εναλλακτικές προσεγγίσεις οι οποίες όμως δεν φαίνεται να εξασφαλίζουν την επίτευξη ικανοποιητικού τελικού αναστήματος. Η μία προσέγγιση είναι η χορήγηση αυξημένης δόσης αυξητικής ορμόνης κατά τη διάρκεια της εφηβείας και η άλλη η αναστολή της εφηβείας με τη χορήγηση αναλόγων του GnRH. Μόνο επιλεγμένοι ασθενείς, ειδικά αυτοί που έχουν κακή πρόγνωση για τελικό ανάστημα είναι υποψήφιοι για αυτή τη θεραπεία. Πρόσφατα έχουν δημοσιευθεί μελέτες όπου οι χρήσιμες αναστολές της αρωματάσης χρησιμοποιείται για 2-3 χρόνια κατά τη διάρκεια της εφηβείας στα αγόρια προκειμένου να επιβραδυνθεί η ωρίμανση της οστικής ηλικίας και να βελτιωθεί το τελικό ανάστημα, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα (αύξηση τελικού αναστήματος κατά 4,0-6,7εκ). Η πρακτική αυτή είναι ακόμα σε ερευνητικό στάδιο<sup>36</sup>.

Για να παρακολουθήσουμε την ανταπόκριση στη θεραπεία, η πλέον ευαίσθητη παράμετρος είναι η μεταβολή της ταχύτητας ανάπτυξης και η μεταβολή των σταθε-

ρών αποκλίσεων του ύψους. Εάν η ανταπόκριση δεν είναι ικανοποιητική, πρέπει να διερευνηθούν η πιθανότητα της λανθασμένης διάγνωσης, της απουσίας συμμόρφωσης, της μη σωστής παρασκευής και χορήγησης του φαρμάκου, της ύπαρξης άλλου χρόνιου νοσήματος και σπανιότατα της ύπαρξης αντισωμάτων έναντι της αυξητικής ορμόνης.

Σε πρόσφατη δημοσίευση από τη μελέτη βρέθηκε ότι η ταχύτητα ανάπτυξης τον 4<sup>ο</sup> μήνα συσχετίζεται με τη βελτίωση της σταθεράς απόκλισης ύψους στα δύο χρόνια, το οποίο είναι καινούριο εύρημα. Επίσης στην ίδια μελέτα άλλοι παράγοντες που βρέθηκαν να συσχετίζονται με καλύτερη ανταπόκριση ήταν με σειρά βαρύτητας νεώτερη ηλικία κατά την έναρξη > χαμηλότερη HSDS κατά την έναρξη > υψηλότερη SDS ΔΜΣ κατά την έναρξη > χαμηλότερη IGF-1 SDS κατά την έναρξη<sup>38</sup>. Αυτή η μελέτη καθώς και προηγούμενες επιβεβαιώνουν την ανάγκη για έγκαιρη έναρξη της θεραπείας με αυξητική ορμόνη. Σημαντικές παρενέργειες είναι σπάνιες και αφορούν, ιδιοπαθή ενδοκράνια υπέρταση, προεφηβική γυναικομαστία, αρθραλγία, οίδημα. Αντιμετωπίζονται με μείωση δόσης ή προσωρινή διακοπή. Επί απουσίας άλλων παραγόντων κινδύνου δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η χορήγηση αυξητικής ορμόνης αυξάνει τον κίνδυνο λευχαιμίας, υποτροπής όγκου εγκεφάλου, υπεξαρθρήματος κεφαλής μηριαίου ή σακχαρώδη διαβήτη.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει πρόσφατη μελέτη από τη Σουηδία όπου μελέτησαν σε 99 παιδιά την επίδραση της θεραπείας με αυξητική ορμόνη στα σημεία κατάθλιψης, στη συμπεριφορά και στην αυτοεκτίμηση των παιδιών και βρήκαν σημαντική βελτίωση η οποία ήταν εμφανής ήδη από τον τρίτο μήνα της θεραπείας<sup>39</sup>.

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η διάγνωση της ανεπάρκειας της αυξητικής ορμόνης πρέπει να βασίζεται σε άρτια μεθοδολογία και κλινική εμπειρία. Τα διαγνωστικά πρωτόκολλα θα χρειαστεί να βελτιωθούν ακόμα περισσότερο ώστε να υπάρχει ομοιογενής προσέγγιση και να αποφεύγονται άσκοπες διαγνωστικές ή θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η θεραπευτική αντιμετώπιση πρέπει να εξατομικεύεται και ο ασθενής να παρακολουθείται προσεκτικά ώστε να εξασφαλίζονται όσο το δυνατό καλύτερα αποτελέσματα. Τα μοντέλα πρόβλεψης είναι ένα εργαλείο που θα βοηθήσει προς αυτή την κατεύθυνση. Η συμμετοχή σε διεθνή πολυκεντρικά πρωτόκολλα επίσης συμβάλλει στην αναγνώριση των παραγόντων που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Η επίτευξη φυσιολογικού αναστήματος κατά την ολοκλήρωση της εφηβείας χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες είναι το ζητούμενο των ασθενών και της ιατρικής κοινότητας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pfaffle R, Blum WF. Understanding the genetics of growth hormone deficiency A reference guide, 2000.
2. Mullis P. Genetics of Isolated Growth Hormone Deficiency J Clin Res Ped Endo 2010;2:52-62.
3. Romero CJ, Pine-Twadell E, Radovich S. Novel mutations associated with combined pituitary hormone deficiency J Mol Endocrinol 2011;46: R93-R102.
4. de Graaf LCG, Argente J, Veenma DCM, Drent ML, Uitterlinden AG., Hokken-Koelega ACS.

- PROP1, HESX1, POU1F1, LHX3 and LHX4 mutation and deletion screening and GH1P89L and IVS3+1/+2 mutation screening in a Dutch nationwide cohort of patients with combined pituitary hormone deficiency. *Horm Res Pediatr* 2010;73:363-71.
5. Darzy KH, Aimaretti G, Wiering G, Rao H, Gattamini E, Ghigo S, Shalet M. The usefulness of the combined growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:95-102.
  6. Growth Hormone Research Society Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of Growth Hormone deficiency: Summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.
  7. Sklar C, Sarafoglou K, Whittam E. Efficacy of insulin-like growth factor binding protein 3 in predicting the growth hormone response to provocative testing in children treated with cranial irradiation. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993;129:511-5.
  8. Tillmann V, Shalet SM, Price DA et al. Serum insulin-like growth factor I, IGF binding protein-3 and IGFBP-3 protease activity after cranial irradiation. *Hormone Res* 50:71-7.
  9. Heather N., Cutfield W. Traumatic Brain Injury. Is the Pituitary out of Harm's way? *J Pediatr* 2011;159:686-90.
  10. Rose SR, Auble BA. Endocrine changes after pediatric brain injury. *Pituitary* DOI 10.1007/s11102-011-0360-x.
  11. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: summary statement of the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3.
  12. Hindmarsh PC, Swift PG. An assessment of growth hormone provocation tests. *Arch Dis Child* 1995;72:362-7.
  13. Webb EA, Dattani MT. Diagnosis of Growth Hormone Deficiency p55-66 in *Indications for Growth Hormone Therapy* editor. P. C. Hindmarsh, Karger 2010.
  14. Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama, Wit JM. Diagnostic Approach in children with Short Stature. *Horm Res* 2009;72:206-17.
  15. Gahlot M, Khadgawat R, Ramot R, Eunice M, Ammini AC, Gupta N, Kalaivani M. The effect of growth hormone deficiency on size-corrected bone mineral measures in pre-pubertal children. *Osteoporos Int* [edub before printing].
  16. Baumann G, MacCarthy JG, Amburn K. The molecular nature of circulating growth hormone in normal and acromegalic man: evidence of a principal and minor monomeric forms. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56: 946-52.
  17. Baumann G, Stolar MW, Amburn K. Molecular forms of circulating growth hormone during spontaneous secretory episodes and in the basal state. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:1216-20.
  18. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P., Hintz RL, Tanaka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. 1. Diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2001;11:137-65.
  19. Tannenbaum GS. Neuroendocrine control of growth hormone secretion. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1991;372:5-16.
  20. Rosenfeld RG, Albrtsson-Wikland K, Cassorla F. et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1532-40.
  21. Frasier SD: A preview of growth hormone stimulation tests in children. *Pediatrics* 1974;53:929-37.
  22. Zadik Z, Chalew SA, Gilula Z, Kowarski AA: Reproducibility of growth hormone testing procedures: a comparison between 24-hour integrated concentration and pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1127-30.
  23. Binder G, Huller E, Blumenstock G, Schweizer R. Auxology-based cut-off values for biochemical

- testing of GH secretion in childhood GH and IGF research 2011;21:212-8.
24. Kreitschmann-Andermahr I, Suarez P, Jennings R, Evers N, Brabant G. GH/IGF-I regulation in obesity-mechanisms and practical consequences in children and adults. *Horm Res Pediatr* 2010;73:153-60.
  25. Loche S, Guzzetti C, Pilia S, Ibba A, Civolani P, Porcu M., et al. Effect of body mass index on the growth hormone response to clonidine stimulation testing in children with short stature *Clin Endocrinol* 2011;74:726-31.
  26. Lazar L, Phillip A. Is sex hormone priming in peripubertal children prior to growth hormone stimulation tests still appropriate? *Horm Res Pediatr* 2011;76:299-302.
  27. Mitchell H, Dattani MT, Nanduri V, Hindmarsh PC, Preece MA, Brook CG, Failure of IGF-I and IGF-BP-3 to diagnose growth hormone insufficiency. *Arch Dis Child* 1999;80:443-7.
  28. Rikken B, Van DJ, Ringeling A, Van den Brande JL, Massa G, Wit JM. Plasma levels of insulin like growth factor (IGF)-I, IGF-II and IGF-binding -3 in the evaluation of childhood growth hormone deficiency. *Horm Res* 1998;50:166-76.
  29. Juul A., Skakkebaeck NE: Determination of insulin-like growth factor -I in children: normal values and clinical use *Horm Res* 2001;55(suppl 2):94-9.
  30. Laron Z Growth hormone insensitivity (Laron syndrome) *Rev Endocr Metab Disord* 2002;90:650-56.
  31. Martin D, Wit JM, Hochberg Z, et al. The use of bone age in clinical practice Part 1. *Horm Res Pediatr* 2010;76:1-9.
  32. Tillmann V, Tang VW, Price DA, Hughes DG, Wright NB, Clayton PE. Magnetic resonance imaging of the hypothalamis-pituitary axis in the diagnosis of growth hormone deficiency *J Ped Endocrinol Metab* 2000;13:1577-83.
  33. Voutetakis A, Sertedaki A, Livadas S, et al. Pituitary size fluctuation in long-term MR studies of PROP1 deficient patients: a persistent pathophysiological mechanism? *J Endocrinol Invest* 2006;29:462-6.
  34. Obermannova B, Pfaeffle R, Zygmunt-Gorska A, Starzyk J, et al. Mutations and pituitary morphology in a series of 82 patients with PROP-1 gene defects. *Horm Res Pediatr* 2011;76:348-54.
  35. Li G, Shao P, Sun X, Wang Q, Zhang L. Magnetic resonance imaging and pituitary function in children with panhypopituitarism. *Horm Res Pediatr* 2010;73:205-209.
  36. Cole TJ, Hindmarsh PC, Dunger DB. Growth Hormone (GH) provocation tests and the response to GH treatment in GH deficiency. *Arch Dis Child* 2004;89:1024-27.
  37. Mauras N. Strategies for maximizing growth in puberty in children with short stature *Pediatr Clin N Am* 2011;58:1167-79.
  38. Lee P, Germark J, Gut R, Khutoryansky N, Ross J. Identification of factors associated with good response to growth hormone therapy in children with short stature: results from the ANSWER program *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2011;2011:6.
  39. Chaplin E, Kristrom B, Johnson B, et. al. Improvements in behavior and self-esteem following growth hormone treatment in short prepubertal children *Horm Res Pediatr* 2011;75:291-303.