

NÖVEKEDÉSI RETARDÁCIÓ A NÖVEKEDÉSI HORMON HIÁNYA VAGY HATÁSTALANSÁGA KÖVETKEZTÉBEN

növekedési retardációról akkor beszélünk, ha a vizsgált gyermek testmagassága nem éri el az életkorhoz viszonyított 3-as hosszpercentilis értékét. A növekedési retardáció számos tényező következménye lehet. Igen széles azon, hagyományos értelemben véve nem endokrin betegségek köre, amelyek számottevő növekedési elmaradással járnak. A növekedési retardáció ezekben a betegségekben is gyakran az anyagcsere és endokrin regulációnak a betegség következtében kialakult másodlagos zavarára vagy genetikai meghatározottságra vezethető vissza. A növekedés szűkebb értelemben vett endokrin zavarainak kialakulásában meghatározó szerepet játszik a növekedési hormon (GH)-inzulinszerű növekedési faktor-I (IGH-I) tengely működése és jelentős tényező a nemi hormonok, a pajzsmirigyhormonok és a glükokortikoidok növekedésre gyakorolt hatásának érvényesülése is (1). Jelen összefoglalás célja azon kórformák áttekintése, amelyek esetében a növekedési retardáció a GH hiányára vagy annak hatástalanságára vezethető vissza.

A GH-IGF-I tengely és működése

A humán GH a hipofízis elülső lebenye szomatotróf sejtjeinek terméke, 191 aminosavból álló polipeptid, génje (GH-1) a 17-es kromoszóma hosszú karján található. Folyamatosan termelődik, szekréciós granulumban tárolódik, és a keringésbe intermittálva választódik ki. A GH-elválasztást a hypothalamus szabályozza serkentő és gátló hatású hormonokat szekretálva a hipofízis portális vérkerin-

A NÖVEKEDÉSI HORMON (GH) HIÁNYA AZ ENDOKRIN EREDETŰ NÖVEKEDÉSI RETARDÁCIÓ GYAKORI FORMÁJA. A GH-INZULINSZERŰ NÖVEKEDÉSI FAKTOR-I (IGF-I) TENGYEL MŰKÖDÉSÉNEK ZAVARA SZÁMOS TÉNYEZŐ KÖVETKEZMÉNYE LEHET. A KLASSZIKUS GH-HIÁNYNAK (GHD) VELESZÜLETETT, SZERZETT ÉS IDIOPÁTIÁS FORMÁI ISMERTEK. A VELESZÜLETETT FORMÁK EGY RÉSZÉ GENETIKUS EREDETŰ: AZ IZOLÁLT GH-HIÁNY (IGHD) A GH-1 ÉS A NÖVEKEDÉSI HORMON RELEASING HORMON RECEPTOR (GHRHR) GÉNEK MUTÁCIÓIRA, A MULTIPLEX HIPOFÍZIS HORMONHIÁNY (MPHD) A HIPOFÍZIS TRANZKRIPCIÓS FAKTOROKAT KÓDOLÓ GÉNEK MUTÁCIÓIRA VEZETHETŐ VISSZA. A GHD EGYES FORMÁINAK KEZELÉSE BIOSZINTETIKUS GH-KÉSZÍTMÉNYEKSEL TÖRTÉNIK, A MPHD ESETÉN EGYÉB HORMONOK PÓTLÁSA IS SZÜKSÉGES. A RELATÍV GH-HIÁNY HETEROGÉN CSOPORTJÁBA A PSZICHOSZOCIÁLIS NÖVEKEDÉSI ZAVAR, A GH-ELVÁLASZTÁS NEUROSEKRECIÓS ZAVARA, A NÖVEKEDÉS ÉS A SERDÜLÉS KONSTITUCIONÁLIS KÉSÉSE, AZ INTRAUTERIN NÖVEKEDÉSI ZAVAR ÉS AZ IDIOPÁTIÁS ALACSONYNÖVÉS TARTOZIK. A GH INSZENZITIVITÁS (GHI) KLASSZIKUS FORMÁJA A LARON-SZINDRÓMA, KIALAKULÁSA A GH-RECEPTOR (GHR) MUTÁCIÓIRA VEZETHETŐ VISSZA. A PARCIÁLIS GH-INSZENZITIVITÁS (PGHI) HÁTTÉRÉBEN IS DÖNTŐEN GHR MUTÁCIÓK ÁLLNAK, ZAVART LEHET A POSZTRECEPTORÁLIS SZIGNALIZÁCIÓ ÉS AZ IGF-I KÉPZŐDÉS IS. A KLASSZIKUS GHI KEZELÉSE BIOSZINTETIKUS IGF-I KÉSZÍTMÉNNEL TÖRTÉNIK, A PGHI ESETÉN GH KÉSZÍTMÉNYTŐL IS VÁRHATÓ NÉMI HATÁS.

gésébe (a GHRH és a szomatostatin – SS). E két hormon váltakozó felszabadulása alakítja ki a GH-elválasztás pulzatis jellegét.

A GHRH fő élettani hatása a tárolt GH mozgósítása, de serkenti a hormon képződését is, és fokozza a szomatotróf sejtek proliferációját. A keringésben két – egy 40 és egy 44 aminosavból álló – formában található, amelyek közül az utóbbi a domináns (2). Az SS csökkenti a GH bazális és a különböző provokatív stimulusokra bekövetkező elválasztását. Nincs befolyása azonban a hormon képződésére. A GH release-re gyakorolt gátló hatását a szomatotróf sejtek Ca^{2+} koncentrációjának csökkentése révén éri el. A GH szekréciójának szabályozásában *feed-back mechanizmusok* is szerepet játszanak. A feed

ILYÉS ISTVÁN
DR.

DEBRECENI EGYETEM
ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM,
GYERMEKGYÓGYÁSZATI
KLINIKA, DEBRECEN

back hatás kettős támadáspontú: egyrészt stimulálja az SS szekréciónak, másrészt direkt inhibitor hatást gyakorol a szomatotropif sejtekre. Az IGF-I az ún. long-looped feed back során az újonnan szintetizált GH mennyiségét csökkenti (3). A keringésben található GH szabad formában és specifikus kötőfehérjéhez (GH binding protein – GHBP) kapcsolódva található a plazmában. A GHBP a GH receptor (GHR) extracelluláris szakasza.

A GH legfontosabb hatása a növekedés serkentése, amelyet ma az ún. dualista elmélet alapján magyaráznak: miszerint a GH és az IGF-I a sejtérés különböző szakaszaiban fejtik ki hatásukat. Az epifizis porclemében a GH direkt módon stimulálja a chondrocyta prekursor sejtek differenciálódását, az IGF-I képződésén keresztül pedig a már differenciált sejteket stimulálja tovább. A GH számos egyéb élettani folyamat regulációjában vesz részt. Hatására fokozódik a nukleinsavszintézis, a fehérjeszintézis, pozitív nitrogénegyensúlyt idéz elő. Serkenti a lipolízist, víz- és Na-retenciót okoz. A vesében fokozza az $1-\alpha$ hidroxilációt, továbbá az erythropoesist (2).

E hatások a GHR-on keresztül valósulnak meg. A GHR 246 aminosavból álló transzmembrán protein. Extracelluláris szakasza a keringésbe kerülve a GH specifikus kötőfehérje funkcióját is ellátja (GHBP). A GH kötését követően a GHR dimerizálódik, s a JAK-2 tirozinkináz aktivitása következik be. Az aktivált JAK-2 foszforilálja a STAT transzkripciófaktor tirozinjait, s ez a hormonhatás kialakulásához vezet (4).

Az IGF-I a GH hatására főként a májban termelődik, de egyéb GH receptorral rendelkező szövetekben is. Inzulinszerű hatása mellett a sejtek osztódását, differenciálódását is serkenti. Szérumszintjét főleg a GH regulálja. Termelődését egyéb hormonhatások, a tápláltsági állapot és az életkor is befolyásolja (2). Az IGF-I a keringésben specifikus kötőfehérjékhez kötődik, amelyek közül a legjelentősebb a 3-as számú IGF-kötőfehérje (insulin like growth factor binding protein-3 – IGFBP-3). Az IGFBP-3 termelődése ugyancsak GH dependens (5).

Az IGF-I hatását specifikus receptorához kötődve fejt ki, amelyik szerkezetében az inzulin receptorhoz hasonló; regulációja még nem teljesen ismert, de az excesszív IGF-I szint down-reguláló hatása – hasonlóan a hyperinsulinaemia inzulin receptor csökkentő tulajdonságához – bizonyított (6).

A GH-IGF-I tengely működése vizsgálatának lehetőségei

A GH-IGF-I tengely működésének megítélésében alapvető a GH-hiány igazolása, ami mindenek előtt a hormon csökkent elválasztásának kimutatásán alapszik (6, 7). A GH szérum koncentrációja RIA-val határozható meg. A pulzatis szekréciónak adódón az egyetlen vérmintából végzett GH meghatározás azonban nem ad reális képet a hormonelválasztásról. Ezért a gyakorlatban a hipofízis GH termelő kapacitásának megítélését az ún. stimulációs tesztek segítségével végezzük. A leggyakrabban használt módszer az inzulin-tolerancia-teszt (ITT), emellett alkalmazzák az arginin-infúziós, az L-dopa, a glukagon és a clonidin tesztet is. A stimulációt követően vett vérminták GH-koncentrációi tájékoztatnak a GH elválasztásról. GH-hiány állapítható meg, ha a GH válasz csúcsértéke két alkalmazott tesztben 7 ng/ml alatt marad.

A spontán GH elválasztás vizsgálatára a 12 vagy 24 órán át, 20 percnként levett vérmintákból történő GH meghatározás, az ún. GH profilvizsgálat alkalmas. A 12, illetve 24 óra alatt elválasztott GH mennyisége jó összefüggést mutat a növekedés ütemével. Rutin diagnosztikumként való használatra azonban ez a teszt nem alkalmas.

A GHRH-teszt, mint a GH-elválasztás funkcionális próbája, a GHD hypothalamicus és hipofizer eredetének elkülönítésére szolgál (8). A keringésben lévő IGF-I mennyiségéből ugyancsak következtethetünk a GH-elválasztás alakulására, azonban az IGF-ek termelődését a GH-n kívül számos hatás befolyásolja, így a kapott eredményeket óvatosan kell kezelni (9). Az IGFBP-3 koncentrációjának mérése, amelynek termelődése szintén GH függő,

az eddigi adatok alapján az IGF-I meghatározásnál megbízhatóbbnak bizonyult, de a mindennapi klinikai gyakorlatban még nem terjedt el (9).

A *radiológiai vizsgálatok* közül elsőként a csontkor meghatározást említjük: a csontérés normális üteméhez viszonyítjuk az egyén csontérésének állapotát. A klinikai gyakorlatban számos standardizált módszer ismeretes (*Greulich-Pyle, Tanner és Whitehouse*). MR vizsgálattal a hypothalamus-hipofízis régió kitűnő vizualizációja érhető el. A GH-hiány öröklött formái *molekuláris genetikai módszerekkel* identifikálhatók.

A GH-IGF-I tengely működésének zavarai

A GH-IGF-I tengely működészavarai sokféle tényező következtében alakulnak ki. A fontosabb lehetőségeket a 1. táblázat mutatja be (11).

A klasszikus növekedési hormonhiány (GHD)

Klinikai formák

Idiopátiás GHD

Idiopátiás GH-hiányról akkor beszélünk, ha a kiváltó ok tisztázatlan; ide sorolják a fekvési rendellenességgel született – feltehetően szülési traumára visszavezethető – eseteket is (1).

A veleszületett GHD

A veleszületett GH-hiány számos fejlődési rendellenességet (anencephalia, hipofízis a/diszgenezis, illetve a/hipoplázia, arachnoidealis ciszta, hydrocephalus, septo-opticus diszplázia, craniofacialis malformációk, száypad és ajakhasadék, szoliter maxilláris középső metszőfog, stb.) és genetikai zavar okozta károsodást foglal magában. Külön csoportot képeznek a GHD öröklődő formái. Az öröklött GHD izoláltan (IGHD) vagy multiplex hipofízis hormon hiány (MPHD) részjelenségeként egyaránt előfordulhat. Ezeket a formákat az alábbiakban kissé részletesebben ismertetjük.

Klasszikus GH-hiány

- Idiopátiás
- Kongenitális
 - Genetikai zavarok
 - Fejlődési rendellenességek
- Szerzett formák
 - Trauma
 - Tumor
 - Rendszerbetegség
 - Infekció
 - Sugárkezelés

Funkcionális GH-hiány

- A GH elválasztás neuroszekréciós diszfunkciója (GHND)
- Pszichoszociális növekedési zavar
- A növekedés és serdülés konstitucionális késése
- Familiáris alacsonynövés
- Intrauterin növekedési retardáció

GH-Inszenzitivitás

- Klasszikus GHI (Laron-szindróma)
- Parciális GHI

1. TÁBLÁZAT: A GH-IGF-I TEN- GELY MŰKÖDÉSÉ- NEK ZAVARAI

Szerzett GHD

A GH-hiány szerzett formáit változatosak. Hátterében tumor (leggyakrabban craniopharyngeoma), rendszerbetegség (reticuloendotheliosis, histiocytosis, sarcoidosis), trauma (baleseti, műtéti destrukció, bántalmazott gyermek!), gyulladás (encephalitis, meningitis) és sugárkezelés (leukémia, intracranialis malignoma) állhat (2).

Az IGHD öröklött formái

Az IGHD-nak négy örökletes formája különíthető el az öröklésmenet, a genetikai eltérések, a GH kimutathatósága és a klinikai megjelenés alapján (5). A négy forma főbb jellemzőit a 2. táblázat foglalta össze.

Az IGHD-IA típusa

Az IGHD-IA típusa autoszomális recesszív módon öröklődő megbetegedés. Súlyos növekedési retardáció jellemzi: már a születési hossz is alacsony lehet, és a növekedési retardáció mértéke már a csecsemő-

TÍPUS	ÖRÖKLŐDÉS	GH-SZINT	GÉN
IGHD-IA	autoszomális recesszív	hiányzó	GH-1
IGHD-IB	autoszomális recesszív	alacsony	GH-1 GHRHR
IGHD-II	autoszomális domináns	alacsony	GH1
IGHD-III	X-hez kötött recesszív	alacsony	nem ismert

**2. TÁBLÁZAT:
AZ ISOLÁLT NÖVEKEDÉSI HORMONHIÁNY IGHD TÍPUSAI**

korban kifejezetté válik. Az érintett esetekben RIA módszerrel a GH egyáltalán nem mutatható ki. Az exogén növekedési hormon hatására a kezdeti jó növekedési válasz hamarosan csökken, anti-GH antitestek megjelenése miatt. A betegség genetikai hátterét a GH-1 gén deléciói és különböző mutációi képezik (5, 12, 13).

Az IGH-IB típusa

Az IGH-IB típusa is autoszomális recesszív öröklődésű betegség. Növekedési retardáció, a csontkor kifejezett elmaradása jellemzi. A növekedés lassulása esetenként már korán észlelhető, az érintettek nagyobb hányadában azonban a csecsemőkorban még nem, csak a későbbi években válik feltűnővé. A GH szint alacsony, de szemben az IA típussal, RIA-val detektálható, a stimulációs tesztekben pedig csökkent GH elválasztási kapacitás regisztrálható. Az exogén GH-val szemben antitesttermelés nem mutatható ki, a GH készítmény alkalmazását pozitív GH válasz kíséri. A betegség kialakulásában több kandidáns gén szerepe is felmerült. Kimutatták a GH-1 gén ún. splice site mutációit, amelyek nem vezetnek komplett GH hiányhoz. A GHR gén szerepét is tanulmányozták, de mindeddig nem sikerült e gén eltérését igazolni. A GHRHR génnek viszont öt mutációját is igazolták (5, 12, 14).

Az IGH-II típusa

Az IGH-II típusa autoszomális domináns öröklődésű betegség. A növekedési retardáció általában később jelentkezik és nem olyan kifejezett, mint az IA típusban. A betegség hátterében a GH-1 gén különböző mutációi állnak, amelyek domináns

negatív hatásúak. A normál allél jelenléte nem képes kompenzálni a mutáns GH termelődését (5, 13).

Az IGH-III típusa

Az IGH-III típusa X-hez kötött recesszív öröklődésű betegség. Az érintett családokban a férfiak esetében nem csak GH hiány, hanem immunglobulin-hiány is kimutatható. A betegség genetikai háttere még nem kellően feltárt (5).

Multiplex hipofízis hormonhiány*

A GHD öröklődő formáinak egy részében a GH elválasztás károsodása mellett más elülső lebény hormonok elválasztása is elégtelen lehet. Az öröklődő MPHD azonban nem az egyes hipofízis hormonok génjeinek eltéréseire vezethetők vissza, hiszen ezek a gének különböző kromoszómákon helyezkednek el. Az MDHD kialakulásában a hipofízis transzkripciós faktorok szerepét tartják meghatározónak. Ezek a faktorok a hipofízis kialakulásában, a sejtvonalak differenciálódásában és funkciójában játszanak szerepet, és, mint reguláló faktorok, a GH1 gén promoter régiójához kötődve szabályozzák a transzkripciót. Az egyes transzkripciós faktorok génjének eltérései a MPHD különböző formáinak kialakulásához vezetnek (15).

MPHD a Pit-I mutációk következtében

Az ún. hipofízis specific factor, amely hipofízis trascription factor I vagy Pit-I néven szerepel az irodalomban, az első kimutatott hipofízis transzkripciós faktor. Génje a 3. kromoszómán helyezkedik el. Eddig a humán Pit-I gén számos mutációját igazolták (15).

A Pit-I mutációk okozta MPHD esetekben a növekedési retardáció a GH elválasztás nagyfokú csökkenése miatt kifejezett mértékű. A szekunder hypothyreosis súlyossága változatos. A prolaktin elválasztás is súlyosan érintett. Az LH/FSH produkció csökkenése miatt a pubertás késik, de normálisan zajlik. ACTH hiány nem mutatható ki. A hormonhiány megjelenése viszonylag korai (16).

*MULTIPLE PITUITARY HORMONE DEFICIENCY – MPHD

MPHD a Prop-1 mutációk következtében

A GH, TSH és PRL hiánnyal járó MPHD esetek mintegy felében nem mutathatók ki Pit-1 gén eltérések. A *Prophet of Pit-1* egy további hipofízis transzkripció faktor, amely a Pit-1 hatás kialakulásához szükséges (15). A Prop-1 gén az 5. kromoszómán található. Az utóbbi időszakban a gén több mutációját sikerült igazolni.

A Prop-1 mutációk hatására bekövetkező MPHD autoszomális recesszív öröklődésű betegség. A hormonális elváltozások kevésbé súlyosak, mint a Pit-1 mutációk következményei. A GH hiányhoz a későbbiekben szekunder hypothyreosis és PRL-hiány társul, illetve változó súlyosságú szekunder hypogonadismus is kimutatható lehet. A hormonhiányok később jelentkeznek, mint Pit-1 mutációk esetén. A hipofízis hipopláziás, normál nagyságú, de megnagyobbodott is lehet az MRI vizsgálat során. A betegség későbbi szakaszában egyes Prop-1 géndelációk esetén ACTH-hiány is kifejlődhet, ami másodlagos: az adrenokortikotrop sejtek pusztulása miatt következik be (5, 15, 17).

MPHD a LHX3 mutációk következtében

Az LHX3 egy ún. homeobox transzkripció faktor. A Pit-1 hormonszekréciót fokozó hatását segíti elő. Az utóbbi időben derült ki, hogy az LHX3 génjének mutációi állnak a MPHD egy már régebben leírt speciális formájának hátterében. A betegséget klinikailag a GH, PRL, TSH, LH és FSH hiánya jellemzi. MRI vizsgálattal az elülső hipofízis hipopláziája mutatható ki. Emellett rövid vaskos nyak észlelhető, a rotációs képesség kifejezett csökkenésével. Az érintettekben különböző mutációkat sikerült kimutatni (18).

HESX-1 mutációk szerepe a septo-opticus diszplázia kialakulásában

A septo-opticus diszplázia ritka megbetegedés, a n. opticus hipopláziája, a közep-vonalat érintő neuroradiológiai abnormalitások (corpus callosum agenézia, septum pellucidum hiány) és hipofízis hipoplázia következtében kialakuló MPHD jel-

lemezi. A betegség változatos fenotípusokban jelenik meg. Kialakulásában virális infekciót, környezeti teratogén hatást, vaszkuláris vagy degeneratív hátteret egyaránt feltételeztek a sporadikus előfordulás miatt. Az utóbbi időben felmerült az örökletes háttér lehetősége, és a HESX-1 transzkripció faktor mutációinak szerepét bizonyították is (19).

Tünetek, klinikai kép

Az idiopátiás és a veleszületett GHD esetén a növekedés lassulása két-három éves korban tűnik fel. Az ilyen gyermekek testarányai és szellemi fejlődésük általában normális. A fej kerek, a homlokcsont elődomborodik, az orrgyök nyereg alakú, az orr kicsi, a nazolabiális redők kifejezettek, arcuk korukhoz képest éretlennek tűnik („babaarc”), kutacsaik későn záródnak, késleltetett a fogfejlődésük, jellemző a törzsre lokalizáltan a bőr alatti zsírszövet felszaporodása. Bőrük elvékonyodott, izomzatuk szegényes, hajuk vékony, körömnövekedésük lassú, hangjuk magas és étvágyuk általában rossz (6, 7).

Szerzett GHD esetén a növekedés a betegség kezdetétől lelassul, a fejlődési rendellenességekkel járó formák esetén a jellegzetes tünetek, szekunder GH-hiánynál pedig az alapbetegség jellemvonásai is megtalálhatók (6, 7).

Kezelés

A GHD kezelése a nyolcvanas évek közepéig emberi hipofízisből extrahált GH-készítményekkel történt.

A biotechnológiával előállított GH-készítmények az utóbbi másfél évtizedben terjedtek el. Alkalmazásuk kritériumai szigorúak. Amennyiben a növekedés sebessége < P₃, illetve 4 cm/év, vagy annál kevesebb, a testmagasság a kornak és nemnek megfelelő átlagtól legalább -2 SDS-sel eltér, a csontkor a kronológiai korhoz képest legalább 2 éves elmaradást mutat és a HGH elválasztás két stimulációs tesztben nem érte el a 7 ng/ml-es értéket, a GHD-s gyermekek GH terápiában részesíthetők (6, 7). A GH-készítmény ajánlott dózisa 12 IU/m²/hét, illetve 0,5 IU/kg/hét,

6-7 napi adagra elosztva lehetőleg este egyszeri sc. injekció formájában. Alkalmazása az inzulin adagolásához hasonlóan, „pen” segítségével történik.

A kezelés első évében a legjobbak az *eredmények*, a „behozó” (catch up) növekedésnek köszönhetően évi 8-10 cm-es évi növekedés is elérhető. A későbbiekben a növekedés üteme lassul ugyan, de a normális növekedési ráta biztosítható. Minél fiatalabb a gyermek a kezelés kezdetén, annál jobb végmagasságra számíthatunk. Az idiopátiás és az organikus GH-hiány kezelési esélyeit összehasonlítva, az előbbinél várhatunk jobb eredményt (20, 21). A kezelés megszakítása, vagy az együttes kortikoszteroid terápia rontja a hatékonyságot. A kivizsgáláskor talált vagy a kezelés során kialakult hypothyreosist L-T4 készítménnyel szükséges kezelni (22). A serdülés időszakában a készítmény dózisát célszerű kissé megemelni.

A GH kezelés *ritka mellékhatásai* általában a kezelés korai szakaszában jelentkeznek. Átmeneti lokális reakció az injekció beadás helyén, folyadék retenció, perifériás ödéma, arthralgia, myalgia fordulhat elő. Észleltek antitestképződést is, ezért a kezelésre nem reagáló betegeknél az ellenanyagok kimutatására irányuló vizsgálatot ajánlott elvégezni. Előfordulhat az benignus intracraniális hipertenzió kialakulása és a femurfej epifizeolízise is (1, 21). Malignus betegségek kezelése következtében kialakult GH-hiány kezelése esetén a relapszus jeleit figyelni szükséges, bár nincs bizonyíték arra, hogy a GH-terápia a korábban agydaganat, illetve leukémia miatt kezelésben részesült gyermekeknél növelné a relapszus valószínűségét. A GH kezelés csökkent glükóztoleranciát és dózisdependens inzulinrezisztenciát okozhat, ezért minden GH kezelt beteg szénhidrátháztartása rendszeresen ellenőrizendő (21).

A MPPH fennállása esetén a hiányzó egyéb hormonok pótlása is szükséges.

Funkcionális GH-hiányos állapotok

A funkcionális GH-hiányos állapotok összefoglaló megjelöléssel azokat a betegségeket

illetjük, amelyek esetében a GH-stimulációs próbákkal a GH elválasztás elégtelensége nem igazolható, vagy az csak átmeneti jellegű. Ide sorolják a pszichoszociális növekedési zavart, a GH-elválasztás neuroszekréciós diszfunkcióját, a konstitucionális lassú növést és fejlődést, az intrauterin növekedési zavart és az ún. idiopátiás alacsony növést.

Pszichoszociális növekedési zavar

Emocionális és magatartási zavarokkal együttjáró reverzibilis növekedési elmaradás, amelyet a hipofízis átmeneti funkciózavara jellemez. Patogenetikai alapját valószínűleg a hypothalamus neurotransmitter működésének megváltozása képezi. A növekedés ütemének lelassulása változó életkorban manifesztálódhat, a csontérés retardált lehet. Gyakran alvási zavarok, bizarr evési és étkezési szokások, magatartászavar észlelhető. Súlyos családi problémákra derülhet fény, s a személyiségfejlődés zavara tárható fel. A provokációs tesztek csökkent GH-elválasztási kapacitást igazolhatnak, de rendszerint csak átmeneti jelleggel. A környezetváltozásra a hormonszintek normálisá válnak, a növekedés üteme meggyorsul (1).

A GH-elválasztás neuroszekréciós diszfunkciója (GHND)

A GH-elválasztás központi idegrendszeri szabályozásának zavarát jelenti. Irradiáció következménye is lehet, az oka gyakran nem tárható fel. Diagnosztikájában a GH profilvizsgálatnak jut fő szerep.

A testmagasság ($<P_3$), a növekedési ráta (<4 cm/év), és a csontkor (>2 év retardáció) elmaradottsága jellemzi: A GH-válasz stimulációs próbákban lehet normális (>10 ng/ml), viszont a GH profilvizsgálatban nem éri el a normális alsó határát. A GHND-s gyermekek tehát farmakológiai stimulus hiányában nem képesek a GH elválasztás fokozására (23). Növekedési ütemük exogén GH adásával normalizálható.

(Hazánkban nem szerepel a GH-kezelés indikációi között.)

A konstitucionális lassú növekedés és fejlődés

A növekedésben való elmaradás gyakori oka. A kissé lelassult növekedési ütem mellett a pubertás késése jellemzi. A növekedési görbe a 3-as percentilis alatt, azaz párhuzamosan halad. A csontérés a kronológiai kortól elmarad, a csontkor általában a hosszukornak felel meg. A GH-vizsgálat kielégítő GH-kapacitást bizonyít. Ha a pubertás jelentkezik, később már a normális ütemben zajlik le. A végző testmagasság a normális határon belül van. A diagnózis a fentiek alapján alapul. Segíthet az anamnesztikus adat, hogy a szülők egyike vagy a testvér szintén későn érő volt. Kezelésre rendszerint nincs szükség, de ha a növekedésben való elmaradás és a serdülés késése pszichés problémákat okoz, anabolikus szteroid (oxandrolon), illetve androgén kezelés indokolt lehet. Előbbi indítására általában 12 év fölött, a csontkor 2 évnél kifejezetten retardációja esetén kerülhet sor. Tesztoszteron alkalmazása 14 éves kor körül jöhet szóba (24).

Az intrauterin növekedési zavar

Ha a születési súly és hossz a gesztációs időnek megfelelő 10-es percentilist nem éri el, intrauterin növekedési zavarról beszélünk. Anyai betegségek, toxæmia, rossz táplálkozás, élvezeti szerekkel való visszaélés ugyanúgy szerepelhetnek okként, mint intrauterin fertőzések, kromoszóma-rendellenességek vagy anyagcsere-betegségek. Ide sorolható több ismeretlen etiológiájú szindróma, amelyekben a növekedési zavarhoz fejlődési rendellenességek is csatlakoznak.

A növekedés elmaradása – a kiváltó októl függően – vagy megmarad, és súlyosbodik a születés után, vagy kiegyenlítődik a testmagasság. A hormonvizsgálatok eredményei normálisak, a csontkor alakulása változatos. A kezelésében klinikai tanulmányok a GH-terápiát eredményesnek találták (25). (Hazánkban nem szerepel a GH-kezelés indikációi között).

Idiopátiás alacsonynövekedés

A testmagasság normális variánsának is tekinthető. A növekedési ráta kielégítő, a

növekedési elmaradás mértéke nem kifejezett. A csontkor enyhén retardált lehet. A pubertás szabályos időben jelentkezik. Heterogén kórállapot. Gyakran a szülők testmagasságának öröklődése eredményezi. Az esetek egy részében a SHOX génnek (short stature homeobox containing gene on X-chromosome) (26), más részében a GHR génjének (27) mutációit sikerült kimutatni. A GH-elválasztási kapacitás provokációs tesztekben megfelelő, de a GH-profilvizsgálatok esetenként alacsony értéket adnak, ami alapján a betegek egy része a GHND körébe sorolható.

A GH inszenzitivitás

GH inszenzitivitásról (GHI) akkor beszélünk, ha a GH biológiai hatása csökken vagy hiányzik annak ellenére, hogy a keringő GH szint normális vagy emelkedett. Ezeket a betegségeket a növekedési retardáció, az emelkedett GH-szint és a csökkent IGF-I és IGFBP szint jellemzi.

A GHI klasszikus formája a *Laron-szindróma*, amelynek típusos és atípusos formáit különítik el. A parciális GHI genetikailag heterogén csoportot jelent és az IGF-I képződés genetikai zavara is GHI képében jelentkezik (27, 28, 29).

Klasszikus GHI vagy Laron-szindróma

A *Laron* által leírt szindróma főbb összetevői az intrauterin növekedési retardáció, a súlyos posztnatális növekedési zavar, a kifejezetten alacsony felnőttkori végmagasság és a karakterisztikus fenotípus. A megjelenést a széles agykoponya, az előre domborodó homlok, a behúzott orrgyök, a faciális hipoplázia és a kék sclera teszi jellegzetessé (28, 29). A szérum GH szintje emelkedett, a provokációs próbák során kifejezett és elhúzódó GH válasz észlelhető. Az IGF-I és az IGFBP-3 szérum koncentrációja alacsony. Exogén GH adására az IGF-I és az IGFBP-3 szint számottevően nem emelkedik meg. Gyakoriak a hipoglikémiának megfelelő vércukor értékek, s manifeszt hipoglikémiás epizódok is előfordulnak. A GH specifikus kötőfehérje (GHBP) szérum szintje alacsony vagy nem mérhető (30).

A *Laron-szindróma* autoszomális recesszív módon öröklődő megbetegedés. Az utóbbi időben bizonyítottá vált, hogy kialakulásában a GH specifikus receptorának (GHR) deléciói és mutációi játszanak szerepet (29). Eddig több mint 30 Laron-szindrómát okozó mutáció vált ismertté.

A *Laron-szindróma* kezelése biotechnológiai úton előállított IGF-I készítményekkel történik. Az európai GHI tanulmány bizonyította, hogy a GHI kritériumait kielégítő esetekben jelentős variabilitás van az érintettek klinikai megjelenésében, a növekedési retardáció súlyosságában és a biokémiai paraméterekben is (31). Egyes esetekben nem észlelhető a típusos klinikai megjelenés, a növekedési elmaradás sem extrém fokú és enyhébbek a biokémiai eltérések is.

Ez az észlelés vetette fel, hogy a GHR eltérések mellett a GHI kialakulásában a GH szignalizáció zavarai is szerepet játszhatnak, másrészt hozzájárult a parciális GHI koncepciójának kialakulásához.

A parciális GHI

A GHI esetek heterogenitása mellett a parciális GHI koncepciójának a kialakulását az a felismerés is segítette, hogy a GH

szekréció és a GH inszenzitivitás mértéke között szignifikáns korreláció észlelhető, továbbá hasznosítható analógiát jelentett a részleges androgén inszenzitivitás ismerete (27).

A parciális GHI klinikai és biokémiai jellemzői mindazonáltal még nem teljesen kidolgozottak. A növekedési retardáció, a normális GH szint és az alacsony szérumszint IGF-I szint feltétlenül szükséges kritériumok. Az exogén GH adásra adott nem kielégítő vagy hiányzó növekedési válasz is jellemző. A parciális GHI genetikai hátterét képező genetikai defektusok egyaránt kereshetők magának a GHR génjének eltéréseiben, a GHR szignalizáció zavarai között, az IGF-I képződés és az IGF-I hatás esetleges zavarai között. A GHR szerepe mellett szól, hogy ezen betegcsoportban több GHR heterozigóta mutációt lehetett kimutatni. Fentiek mellett parciális GHI hátterében a GH posztreceptor szignalizációjának zavarát is demonstráltak fibroblasztokban, és az IGF-I deléciót is sikerült kimutatni (4, 28).

A parciális GHI esetek kezelésében esetleg a GH készítmények alkalmazásától is várható bizonyos eredmény, s alkalmazhatók a bioszintetikus IGF-I készítmények is.

irodalom

- DiGeorge AM, Parks JS. Hypopyuitarismus. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, et al, editors. A gyermekgyógyászat tankönyve. Budapest: Medicina; 1997. 1569–1573.
- Ilyés I. Növekedési retardáció és a bioszintetikus emberi növekedési hormon. *Gyermekgy* 1992; 43: 9–20.
- Banahan C. Growth and growth disorders. Stockholm: Kabi Pharmacia Clinical Communications; 1991.
- Moutoussamy S, Kelly PA. Molecular genetic of growth hormone resistance. *Top Endocrinol* 1997; 7: 14–16.
- Mullis PE, Flück C. Molecular genetics of growth hormone deficiency. In: Ranke MB, Wilton P, editors. Growth hormone therapy in KIGS. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag; 1999. p. 31–42.
- Juul A, Bernasconi S, Chatelain P, et al. Diagnosis of growth hormone (GH) deficiency and the use of GH in children with growth disorders. *Horm Res* 1999; 51: 284–299.
- Rosenfeld RG. Editorial. Is growth hormone deficiency a viable diagnosis? *J. Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 349–351.
- Péter F, Szolnoky M, Muzsnai Á. Growth hormone – releasing factor (GRF) – teszt primer és szekunder növekedési hormon hiány elkülönítésére. *Gyermekgy* 1986; 37: 286–290.
- Clayton PE. The role of insulin like growth factors in the diagnosis of growth hormone deficiency. In: Ranke MB, Wilton P, editors. Growth Hormone Therapy in KIGS. Heidelberg Leipzig: Verlag; 1999. p. 53–64.
- Nagel BHP, Palmbach M, Ranke MB. Magnetic resonance imaging in growth hormone deficiency. In: Ranke MB, Wilton P, editors. Growth hormone therapy in KIGS. Heidelberg Leipzig: Verlag; 1999. p. 65–71.
- Ilyés I. A nanosomia endokrin formái. In: Kornya L, editor. Betegségenciklopédia. Budapest: Springer; 2002. p. 96–100.
- Pfaffle R, Blum WR. Understanding the genetics of growth hormone deficiency. Abingdon: TMC Health care Comm LTD; 2000.
- Binder G. Isolated growth hormone deficiency and the GH-1 gene: Update 2002. *Horm Res* 2002; 58 (Suppl 3):

- 2-6.
14. Hayashida CY. Short stature due to GHRH receptor gene defects. *Topical Endocrinol* 2001; (Suppl 10): 7-9.
 15. Pfaffle R. Genetic defects of development and function of the anterior pituitary gland. *Top Endocrinol* 1999; (Suppl 6): 4-5.
 16. Parks J. PROP1 mutations – hitting all the hot spots. *Topical Endocrinol* 2001; (Suppl 10): 9-11.
 17. Crone J, Pfaffle R, Stobbe H, et al. Familial combined pituitary hormone deficiency caused by PROP-1 gene mutation. *Horm Res* 2002; 57: 73-8.
 18. Krude H. Rotate and not rotate: how to define the new LHX3 hypopituitarism syndrome. *Topical Endocrinol* 2001; (Suppl 10): 11-12.
 19. Dattani MT. HESX-1: A novel homeobox gene implicated in septo-optic dysplasia. *Top Endocrinol* 1999; (Suppl 6): 6-7.
 20. Guyda HJ. Four decades of growth hormone therapy for short children: What have we achieved? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4307-16.
 21. Saggese G, Ranke MB, Saenger P, et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: Towards a consensus. *Horm Res* 1998; 50: 320-340.
 22. Portes ES, Oliveira JHA, Maccagnan P, et al. Changes in serum thyroid hormones levels and their mechanisms during long-term growth hormone (GH) replacement therapy in GH deficient children. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 183-189.
 23. Bercu BB, Diamond FB Jr. Growth hormone neurosecretory dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 527-590.
 24. Péter F. Algoritmusok a hypothalamo-hypofyzer betegségekben. In: Péter F, editor. *Gyermekendokrinológia algoritmusokkal*. Budapest: Springer; 1995. p. 41-77.
 25. Chatelain P, de Zegher F. Growth hormone treatment of children with intrauterine growth retardation and Silver-Russel syndrome. In: Ranke MD, Wilton P, editors. *Growth hormone therapy in KIGS*. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag; 1999. p. 305-319.
 26. Rappold G. SHOX deficiency – the past and the future. *Topical Endocrinol* 2001; (Suppl 10): 16-18.
 27. Johnston LB, Savage MO. The broad spectrum of genetic growth hormone insensitivity: From Laron syndrome to idiopathic short stature. In: Ranke MB, Wilton P, editors. *Growth hormone therapy in KIGS*. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag; 1999. p. 125-133.
 28. Johnston LB, Savage MO. Partial growth hormone insensitivity. *J Ped Endocrinol Metab* 1999; 12 (Suppl 1): 251-257.
 29. Laron Z. Natural history of the classical form of primary growth hormone (GH) resistance (Laron syndrome). *J Ped Endocrinol Metab* 1999; 12 (Suppl 1): 231-249.
 30. Savage MO. Clinical aspects of growth hormone resistance. *Top Endocrinol* 1997; 7: 11-14.
 31. Burren CP, Woods KA, Rose SJ, et al. Clinical and endocrine characteristics in atypical and classical growth hormone insensitivity syndrome. *Horm Res* 2001; 55: 125-130.