

## کم کاری هیپوفیز

مقدمه و تعریف:

کم کاری هیپوفیز شایعترین بیماری غده درون ریز همراه با کوتاهی قد میباشد. 25 درصد کودکان با قد کمتر از 3 انحراف معیار (SDS) از قد طبیعی کمبود هورمون رشد دارند. شیوع نقصان هورمون رشد 1 در ۳۵۰۰ تا ۴۰۰۰ تولد زنده است. در هر حال کم کاری هیپوفیز اختلال نسبتا غیر شایعی در دوران کودکی است و در جریان این اختلال کمبود هورمون رشد به تنهایی (۵۰ تا ۷۰ درصد موارد) یا همراه با کمبود سایر هورمونهای غده هیپوفیز در زمینه بیماری هیپوفیز یا هیپوتالاموس ایجاد میشود و بر اساس نوع کمبود هورمونی، علائم ایجاد شده متغیر خواهد بود.

علل:

از علل کم کاری هیپوفیز میتوان به علل اکتسابی، ژنتیک و موارد نامشخص اشاره کرد. علل اکتسابی در کودکان و به خصوص بالغین شایعتر بوده و شامل اشعه، ضایعات التهابی و ارتشاحی و خودایمنی و بعد از جراحی و ضربه و کم کاری تیروئید می باشد. از علل ژنتیک موتا لیسین در ژن PROP-1 شایعترین علت مادرزادی کمبود چند هورمونی هیپوفیز میباشد.

تشخیص:

تشخیص کم کاری هیپوفیز بر اساس تاریخچه، معاینه بالینی و استفاده از یافته های آزمایشگاهی و پرتوشناسی می باشد. یافته های قابل انتظار کمبود هورمون رشد شامل موارد زیر میباشد.

الف- تاریخچه

دوران نوزادی:

- ✓ خفگی هنگام تولد
- ✓ وضعیت سر جنین هنگام تولد
- ✓ زردی طولکشیده و سیانوز (کبودی) و آپنه (ایست تنفسی) و تشنج و افت قند خون نوزادی

سنین بالاتر:

- سردرد
- دو بینی
- اختلال بینایی
- پرنوشی
- پر ادراری
- عدم افزایش رشد قدی مناسب
- شرح حال از رادیوتراپی

- شرح حال از عفونت سیستم عصبی مرکزی
- شرح حال از ضربه به سر
- علائم ناشی از تومور داخل جمجمه
- علائم ناشی از کمبود هورمون های دیگر هیپوفیز
- تاریخچه مثبت کمبود هورمون رشد در خانواده

### ب- معاینه بالینی

معاینه جمجمه ای - صورتی:

یافته ها:

- شکاف کام و لب
- وجود دندان پیشین نوزادی
- جمجمه گرد
- پل بینی فرورفته
- بینی کوچک
- پیشانی برجسته
- گردن کوتاه
- چشمهای برجسته
- حنجره کوچک
- صدای زیر

رشد و تکامل:

- در بدو تولد طبیعی ولی در یک سالگی ممکن است قد زیر 4 انحراف معیار از قد طبیعی باشد.
- کاهش سرعت رشد قدی
- وزن برای قد طبیعی ولی هر دو به نسبت سن کاهش یافته اند
- دستها و پاها کوچک
- ظاهر خپل

ظاهر اندامهای جنسی:

- کوچکی آلت تناسلی
- اندام جنسی کوچک برای سن
- تاخیر در صفات ثانویه جنسی

یافته های آزمایشگاهی و پرتوشناسی

- ✓ کاهش سطح سرمی IGF1 و IGF3
- ✓ کاهش ترشح هورمون رشد در دو تست تحریکی هورمون رشد
- ✓ تاخیر سن استخوانی

- ✓ کلسیفیکاسیون ناحیه زین ترکی در گرافی یا سیتی اسکن سر
- ✓ ارزیابی ارتفاع و حجم هیپوفیز و وجود هیپوفیز خلفی نا به جا

نکات مهم:

- ❖ علایم کمبود هر کدام از هورمونهای هیپوفیز علایم کمکاری ارگانهای هدف میباشد.
- ❖ در اینجا علایم کمبود هورمون رشد ذکر شده است و علایم ناشی از کمبود سایر هورمونها در مباحث مربوطه ذکر خواهد شد.
- ❖ بعضی از علایم، مربوط به بیماری زمینهای مانند علایم ناشی از تومورها میباشد
- ❖ عملکرد طبیعی غده تیروئید جهت تولید هورمون رشد لازم است بنابراین همیشه باید قبل از انجام تستهای تحریکی هورمون رشد، هورمونهای تیروئید بررسی گردند.

تشخیص:

سرعت رشد قدی کمتر از 5 سانتیمتر در سال با قد کمتر از 2 انحراف معیار از قد طبیعی و تاخیر سن استخوانی 2 سال و بیشتر نسبت به سن و جنس، کمبود هورمون رشد را مطرح مینماید. کمبود اکتسابی هورمون رشد در هر سنی ممکن است رخ دهد و در صورت شروع حاد آن ممکن است قد کودک در محدوده طبیعی باشد بنابراین شک بالینی قوی جهت اثبات این کمبود مهم است، زیرا تستهای آزمایشگاهی به اندازه کافی اختصاصی نیستند. بعد از رد کم کاری تیروئید تعیین سطوح سرمی IGF1 و IGF1 دو تست تحریکی هورمون رشد انجام میگردد و در آنهایی که ضایعه مشخص سیستم عصبی مرکزی و یا شرح حال مثبت از دریافت اشعه و یا یک نقص مادرزادی دارند، انجام یک نوبت تست تحریکی هورمون رشد جهت تشخیص کمبود آن کافی است.

نکات مهم:

- مقادیر این دو عامل طی دوران شیرخوارگی و اوایل کودکی در کودکان طبیعی و با کمبود هورمون رشد همپوشانی دارد.
- تشخیص قطعی با انجام تستهای تحریکی هورمون رشد صورت میگیرد و با تجویز انسولین، آرژنین، کلونیدین و گلوکاگون انجام میگیرد. در موارد مزمن کمبود هورمون رشد نارسایی رشد، تاخیر سن استخوانی و اوج ترشح هورمون رشد کمتر از 10 نانوگرم بر میلی لیتر در هر دو تست تحریکی مؤید کمبود این هورمون است، ولی در موارد حاد کمبود این هورمون شک قوی بالینی به همراه سطوح کمتر از 10 نانوگرم بر میلی لیتر با هر دو تست تحریکی هورمون رشد مؤید کمبود این هورمون میباشد.
- میزان مثبت کاذب با یک نوبت تست تحریکی هورمون رشد حدود 20 درصد است.
- زمانی که نقصان هورمون رشد ثابت شد، اثبات دیگری تا سن 18 سالگی نیاز نیست.

### تست تحریک استروئیدهای جنسی

اشکال تست تحریکی هورمون رشد در دوران بلافاصله قبل از بلوغ شناخته شده است و کاهش کاذب هورمون رشد در تستهای تحریکی بطورشایع رخ میدهد. با این حال اتفاق نظر در مورد استفاده از تحریک با استروئیدهای جنسی وجود ندارد و در صورت نیاز به صورت زیر عمل میگردد:

در دخترها 5 میلیگرم پرمارین(استروژن کنژوگه) خوراکی شب و صبح روز آزمایش و یا 50 تا 100 میکروگرم روزانه از اتینیل استرادیول برای سه روز متوالی قبل از تست استفاده گردد و در پسرها 3 روز قبل از آزمایش 100 میلی گرم depot Testosterone تزریق گردد.

### بررسی در نوزادان:

سطح هورمون رشد همیشه در نوزادان با کاهش قند خون در غیاب اختلال متابولیکی قابل توجه دیگر، باید تعیین گردد و اندازه گیری تصادفی هورمون رشد به روش سنجش رادیوایمنولوژی کمتر از 20 میکروگرم در لیتر پیشنهاد دهنده نقصان هورمون رشد در نوزاد است. همچنین تعیین سطوح سرمی IGF-3 جهت تشخیص نقصان هورمون رشد در شیرخوارگی کمک کننده است.

### عوامل مخدوش کننده:

نکته بسیار مهم این است که عوامل مؤثر بر محور GH- IGF-1 مانند نوع تغذیه و داروها از قبیل گلوکوکورتیکوئیدها و داروهای روان درمانی، شرایط روانشناختی - اجتماعی قبل از انجام آزمایشات مورد ارزیابی قرار گیرد.

مواردی که هورمون رشد طبیعی است ولی IGF-1 در بررسی ها کاهش دارد مطرح میگردد و جهت تایید آن ترشح هورمون رشد طی ۱۲ ساعت تعیین می شود.

در بیماران با سابقه اشعه درمانی مغز و یا ناهنجاری هیپوتالاموس و یا هیپوفیز، ممکن است نقصان هورمون رشد بعدها ایجاد شود. بنابراین تکرار آزمایشها جهت ارزیابی محور هیپوفیز و IGF1 ضروری است.

### نقصان هورمون هیپوفیزی متعدد:

علاوه بر اثبات نقصان هورمون رشد، ضروری است عملکرد سایر هورمونهای غده هیپوفیز نیز بررسی شود. بنابراین سطوح ACTH، TSH، کورتیزول و گنادوتروپین ها و هورمونهای جنسی نیز تعیین میگردند. در صورت پاسخ مثبت به هورمونهای آزادکننده هیپوتالاموس، نقص در هیپوتالاموس میباشد. همچنین افزایش سطح سرمی پرولاکتین همزمان با کم کاری هیپوفیز، قویا مؤید نقص در هیپوتالاموس است.

## ارزیابی پاراکلینیکی:

- رادیولوژی: تعیین سن استخوانی با انجام عکسبرداری مچ دست در کودکان یکسال و بالاتر جهت تعیین سن استخوانی در کودکان زیریکسال بهتر است عکسبرداری زانو یا مچ پا گرفته شود.
- عکسبرداری جمجمه: کلسیفیکاسیون ناحیه زین ترکی را نشان میدهد.
- سیتی اسکن و ام.آر.آی: در موارد تایید شده کمبود هورمون رشد به تنهایی و یا کمبود چند هورمون با و یا بدون اختلال ژنتیک انجام میگردد و علاوه بر مشخص کردن تومورهای درون جمجمهای و اختلال ساختمانی سیستم عصبی مرکزی جهت تعیین ارتفاع و حجم هیپوفیز، آناتومی ساقه هیپوفیز و موقعیت هیپوفیز خلفی استفاده میگردد.

## درمان:

درمان هر چه سریعتر بعد از تشخیص باید شروع شود و در کمبود کلاسیک GH دوز تجویزی به میزان ۱۸ صدم تا ۳۰ صدم میلی گرم به ازای هر کیلوگرم هفتگی در 6 تا 7 دوز منقسم تجویز میگردد و دوزهای بالاتر در دوران بلوغ استفاده می شود. هورمون رشد به صورت زیر جلدی و شبها باید تزریق میشود.

حداکثر پاسخ به درمان طی سالهای اول درمان صورت میگیرد و سرعت رشد قدی طی سال اول بالای صدک 95 می باشد و با گذشت زمان، سرعت رشد قدی کاهش مییابد و در صورتیکه سرعت رشد قدی به کمتر از صدک 25 افت نماید قبل از اینکه افزایش در میزان تجویزی صورت گیرد باید همکاری بیمار جهت درمان ارزیابی گردد.

درمان با هورمون رشد تا زمان رسیدن به قد نهایی ادامه می یابد.

## موارد مصرف هورمون رشد و عوارض جانبی آن

### الف- موارد تجویز هورمون رشد:

- (۱) کمبود ترشح هورمون
- (۲) سندرم ترنر (یعنی دخترانی که یک کروموزوم X کم دارند و کاریوتایپ آنها X0 است)
- (۳) نارسایی کلیه در مرحله آخر قبل از پیوند و شروع مجدد یکسال پس از پیوند
- (۴) سندرم پرادرویلی (در این سندرم اختلال رشد درسال اول زندگی و پس از آن چاقی مفرط توام با کوتاهی قد و چند انگشتی شایع است)
- (۵) کاهش رشد داخل رحمی: (IUGR) در صورتیکه قد کمتر از ۲/۵ انحراف معیار زیر قد طبیعی باشد و جبران عقب افتادگی رشد طی 4 سال اول عمر و یا بیشتر صورت نگرفته باشد.
- (۶) کوتاهی قد بدون علت (ایدیوپاتیک)
- (۷) قد کمتر از دو و یک چهارم (۲۵/۲) انحراف معیار از قد طبیعی برای سن و جنس و پیش بینی قد نهایی کمتر از صدک پنجم با صفحه رشد باز (صدک پنجم در منحنی های رشد CDC قابل مشاهده و مقایسه هست)

### ب- معیارهای قطع هورمون رشد

- ۱) عدم پاسخ مناسب به درمان (کمتر از 50 درصد افزایش در سرعت رشد قدی در سال نخست درمان)
- ۲) زمانی که به قد نهایی رسیده باشد (سرعت رشد قدی کمتر از دوونیم سانتیمتر در سال)
- ۳) سن استخوانی در دخترها بالاتر از ۱۴ سال و در پسرها بالاتر از ۱۶ سال
- ۴) در نارسایی مزمن کلیه در زمان پیوند کلیه. همچ نین تا یکسال بعد از پیوند جهت ارزیابی جبران عقب افتادگی رشد نباید هورمون رشد شروع گردد.

### ج- پایش درمان با هورمون رشد

- ۱) ارزیابی منظم توسط یک متخصص داطفال هر 3 ماه طی سال اول درمان و در صورت پاسخ مناسب به درمان، هر 4 تا 6 ماه گردد.
- ۲) افزایش قد و افزایش سرعت رشد قدی یک ارزیابی مهم بالینی پاسخ به هورمون رشد است.
- ۳) برای اطمینان از همکاری بیمار، پایش سرمی IGF1 و IGFP3 مفید است
- ۴) انجام تستهای عملکرد تیروئید سالانه
- ۵) تعیین سن استخوانی سالانه و یا هر زمان که نیاز باشد
- ۶) معاینه دوره‌های بیماران با نقصان هورمون رشد، ثانویه به ضایعات درون جمجمه ای (مغزی) جهت مشخص کردن پیشرفت و یا برگشت بیماری زمینه ای.

### عوارض جانبی

درمان با هورمون رشد Safe بوده و عوارض جانبی مهم در کودکان بسیار نادر است

- ۱) درد موضعی در محل تزریق. همچنین اگر تزریقات مکرر در یک محل انجام گیرد ممکن است موجب آتروفی بافتی گردد و برای جلوگیری از ایجاد آن باید موضع تزریق را تغییر داد
- ۲) سردرد: موقتی است و در برخی از بیماران به خصوص با دوزهای بالاتر ایجاد میشود و ندرتاً ممکن است سردرد به دلیل افزایش فشار داخل جمجمه باشد که با فوندوسکوپی (دیدن ته چشم) مشخص میگردد
- ۳) ادم: (یعنی ورم کردن بدن) ممکن است در سندرم ترنر تشدید شود و در بقیه موارد نادر است.
- ۴) کمکاری تیروئید: در 5 تا 10 درصد موارد دیده میشود.
- ۵) دیابت شیرین: افزایش قند و افزایش کتون بادی نادر است و در صورت وجود دیابت، دوز انسولین باید تعدیل گردد افراد چاق و با سابقه خانوادگی دیابت نوع ۲ هورمون رشد را باید با احتیاط مصرف کنند.
- ۶) ایجاد اتوانتی بادی ضد هورمون رشد: ندرتاً اثر روی پاسخ کلینیکی دارد.
- ۷) لوکمی حاد: (سرطان خون به صورت حاد) به خصوص اگر خطر دیگری مانند سابقه اشعه درمانی وجود داشته باشد. همچنین گفته میشود که این عارضه در کودکان با نقصان هورمون رشد با درمان و بدون درمان به یک میزان رخ میدهد و در حقیقت یک پدیده اتفاقی است. در هر حال چیزی که مشخص است هورمون رشد تاثیری در عود آن ندارد.
- ۸) ژنیکوماستی (بزرگ شدن پستان) در اطراف زمان بلوغ

- ۹) تشدید اسکولیوز و کیفوز (قوز وانحراف ستون فقرات)
- ۱۰) افزایش تعداد و رشد خالها
- ۱۱) هیپرتروفی لوزهها و آدنوئید
- ۱۲) آپنه (قطع تنفس) حین خواب
- ۱۳) تغییرات رفتاری
- ۱۴) لغزش اپی فیز سر استخوان ران
- ۱۵) تجویز دوز بالای آن به مدت طولانی ممکن است باعث ایجاد ژيگانتيسم يا آکرومگالی گردد.
- ۱۶) تجویز دوز بیش از حد آن منجر به افت قند خون موقتی و به دنبال آن افزایش قند خون میشود.
- ۱۷) درد مفاصل

ترجمه و تلخیص دکتر دهقان منشادی: فوق تخصص غدد- متابولیسم و رشد کودکان  
برگرفته از کتاب مرجع طب غدد ویلیامز ۲۰۱۲ و کتاب مرجع طب کودکان نلسون.

گرد آوری: دکتر سید حسین دهقان منشادی

آدرس مطب: تهران خ شریعتی، متروی شریعتی، جنب حسینیه ارشاد، کوچه ارشاد، پلاک ۱، طبقه ۳، واحد ۲۱

تلفن:

۰۹۱۰۶۸۲۵۰۹۹

۰۲۱-۲۲۸۹۴۱۰۸