

# Узроци недостатка хормона раста у детињству и адолесценцији

Катарина Митровић<sup>1</sup>, Татјана Миленковић<sup>1</sup>, Слађана Тодоровић<sup>1</sup>, Раде Вуковић<sup>1</sup>, Ивана Ракочевић<sup>2</sup>, Драган Здравковић<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“, Београд, Србија;

<sup>3</sup>Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Недостатак хормона раста (НХР) може бити изолован или удружен с недостатком других хормона хипофизе. Узроци НХР се према узрасту деле на конгениталне и стечене, а према етиологији на познате и непознате.

**Циљ рада** Анализирани су узроци и учесталост НХР, антропометријски подаци на рођењу, узраст, телесна висина и коштана зрелост у време постављања дијагнозе, као и учесталост недостатака других хормона хипофизе.

**Методе рада** Истраживањем су обухваћена 164 испитаника (109 мушког пола). Главни критеријум за дијагнозу НХР био је недовољан одговор хормона раста у два стимулациона теста. Испитаници су сврстани у три групе: са идиопатским, конгениталним и стеченим НХР.

**Резултати** Идиопатски НХР је утврђен код 57,9% деце, конгенитални код 11,6%, а стечени код 30,5%. Просечан узраст у време постављања дијагнозе био је  $10,1 \pm 4,5$  година. Највеће заостајање у расту имали су испитаници с конгениталним НХР ( $-3,4 \pm 1,4$  SSD), а највеће заостајање у коштаном сазревању деца с идиопатским НХР ( $-3,6 \pm 2,3$  SSD). Удружени недостатак хормона хипофизе забележен је код 56,1% испитаника: у групи с конгениталним НХР код 73,7% деце, са стеченим код 54,0% и са идиопатским код 53,7%. Учесталост недостатка тиреотропног хормона била је 88,2–100%, адре-нокортикотропног хормона 57,1–68,8%, гонадотропних хормона 57,1–63,0%, а антидиуретског хормона 2,0–25,0%.

**Закључак** Иако редовно мерење телесне висине омогућује рано препознавање заостајања у расту, просечан узраст испитаника и степен заостајања у расту показују да се НХР открива релативно касно. Висока учесталост недостатка других хормона хипофизе захтева детаљно испитивање узрока поремећаја и процену свих функција хипофизе код све деце са доказаним НХР.

**Кључне речи:** деца; адолесценти; недостатак хормона раста; хипопитуитаризам

## УВОД

Недостатак хормона раста (НХР) је један од најчешћих патолошких узрока ниског раста у детињству и адолесценцији. Он може бити изолован или удружен с недостатком једног или више хормона предњег режња хипофизе, и тада се говори о хипопитуитаризму. Недостатак свих хормона предњег режња удружен с недостатком антидиуретског хормона назива се панхипопитуитаризам. Сви узроци НХР, односно хипопитуитаризма деле се на конгениталне и стечене, а према етиологији на познате (генетске узроке, развојне аномалије, органске болести централног нервног система) и непознате (идиопатски НХР) [1, 2]. Новија достигнућа из области медицинске генетике, посебно о утицају транскрипционих чинилаца на ембрионални развој хипофизе, допринела су разјашњењу различитих конгениталних узрока хипопитуитаризма с недостатком неколико различитих хормона хипофизе [3, 4], док је магнетна резонанција (МР) допринела откривању конгениталних аномалија хипофизе.

Међу најчешће стечене узроке НХР убрајају се краниофарингеом [5] и радиотерапија,

која се користи у лечењу деце с интракранијалним туморима [6, 7]. Повреда главе у детињству и адолесценцији релативно је чест узрок НХР који може настати непосредно или знатно касније (чак 2–5 година) после повреде [8].

## ЦИЉ РАДА

Ради прецизног дефинисања и рационализације дијагностичког поступка, у раду су испитивани узроци и учесталост НХР, основни антропометријски подаци на рођењу, главне клиничке одлике испитаника (узраст, телесна висина, коштана зрелост) у време постављања дијагнозе и учесталост недостатака других хормона хипофизе.

## МЕТОДЕ РАДА

Урађена је ретроспективна анализа 164 деце и адолесцената (109 дечака и 55 девојчица) са доказаним НХР која су испитивана од јануара 1984. до јуна 2010. године у Институту за здравствену заштиту мајке и детета Србије

## Correspondence to:

Katarina MITROVIĆ  
Institut za zdravstvenu zaštitu  
majke i deteta Srbije  
„Dr Vukan Čupić“  
Radoja Đakića 6-8  
11070 Novi Beograd  
Srbija  
simonam@sezampro.rs

„Др Вукан Чупић“ у Новом Београду. Критеријуми за испитивање били су: 1) низак раст, односно телесна висина мања од -2 стандардне девијације (*SD*) од просека за узраст и пол; 2) мала брзина растења, мања од -1 *SD* за узраст и пол измерена у периоду од најмање шест месеци; и 3) телесна висина мања од 1,5 *SD* средње висине родитеља [9]. Превремено рођена и деца рођена мала за гестационо доба нису укључена у студију.

Поред детаљне анамнезе и клиничког прегледа код свих болесника су прибављени подаци о полу, телесној маси и дужини на рођењу, појави перинаталне асфиксије процењене на основу Апгар скорa (АС); измерене су телесна маса и телесна висина (код деце млађе од две године телесна дужина), израчунат је индекс телесне масе (ИТМ) и пројектована телесна висина у одраслом добу. Добијене вредности телесне дужине и телесне висине изражене су као скор стандардних девијација (*SSD*) [10, 11]. ИТМ (израчунат дељењем телесне масе изражене у килограмима са квадратом телесне висине изражене у метрима) приказан је као *SSD* [12]. Пројектована телесна висина је добијена на основу измерених висина родитеља, као просечна телесна висина оба родитеља коригована за пол детета и изражена као *SSD*.

Дијагноза НХР је утврђена на основу недовољног повећања концентрације хормона раста (ХР) у серуму током два различита стимулационог теста (инсулински, клонидински или глукагонски тест), а код појединих болесника с анамнезом о зрачењу главе и на основу процене спонтаног лучења ХР од осам часова увече до осам часова ујутро, при чему су узорци крви узимани у интервалу од 30 минута [13]. Недовољним одговором ХР је дефинисана концентрација ХР у серуму током стимулационог теста мања од 10 ng/ml (20 mIU/l) [14, 15]. Концентрација ХР је мерена техником *DELFLIA*, специфичном за изоформу ХР од 22 kDa (произвођач комерцијалних комплета *PerkinElmer*).

Дијагноза недостатка тиреотропног хормона (*TSH*) постављена је на основу налаза ниске концентрације укупног (*T4*) или слободног тироксина (*fT4*) у серуму (референтне вредности из литературе) [16] праћене ниском или нормалном концентрацијом *TSH* (референтне вредности 0,27–4,2 mIU/l). Недостатак кортикотропног хормона (*ACTH*) доказан је на основу ниске основне концентрације кортизола у серуму у узорку крви после буђења (референтне вредности из литературе) [16]. Недостатак гонадотропних хормона је доказан на основу налаза ниске концентрације фоликулостимулишућег хормона (*FSH*) и лутеинизирајућег хормона (*LH*) удружен с ниском концентрацијом естрадиола код девојчица, односно ниском концентрацијом тестостерона код дечака. Коришћене су као нормалне референтне вредности из литературе специфичне за узраст и пол испитаника [17, 18]. До 1. јануара 2007. године за мерење концентрације *FSH*, *LH* и *TSH* у серуму примењивана је техника *IRMA*. Ниво *T4* у серуму, тестостерона и кортизола одређиван је техником *RIA* (*CT*) (произвођач комерцијалних комплета *INEP*). Од 1. јануара 2007. године за све наведене анализе користила се техника електрохемилумисценције на апарату *ELECSYS 2010* (произвођача *Roche Diagnostic*).

Коштана зрелост је одређивана на основу стандардне радиографије леве шаке методом Гројлиха и Пајла (*Greulich-Pyle*) и изражена је као *SSD* [18]. Код већине болесника је, ради процене облика, величине и очуваности коштаних структура турског седла, примењена стандардна профилна радиографија лобање. Код болесника с патолошким налазом на радиографском снимку профила лобање, при сумњи на развојне аномалије мозга и лобање и код деце с удруженим недостатком једног или више хормона хипофизе (*VHXX*) урађена је МР хипоталамо-хипофизне регије.

Сви испитаници су сврстани у три групе: 1) болесници с идиопатским обликом НХР код којих није утврђен узрок НХР; 2) болесници с конгениталним НХР код којих је несумњиво утврђен генетски узрок НХР (два детета са НХР у једној породици) или доказаним развојним аномалијама мозга; и 3) болесници са стеченим НХР проузрокованим перинаталном асфиксијом, краниофарингеомом или другим интракранијалним туморима, хистиоцитозом *X* или зрачењем главе.

У статистичкој обради података коришћене су методе дескриптивне и аналитичке статистике. Нумеричка обележја приказана су као аритметичка средина са стандардном девијацијом ( $X \pm SD$ ), а атрибутивна обележја у процентима (релативни бројеви). За процену значајности разлике међу групама испитаника коришћене су методе аналитичке статистике:  $\chi^2$ -тест, *ANOVA* и Краскал–Волисов (*Kruskal-Wallis*) тест. Ниво статистичке значајности био је  $p < 0,05$ , а високе статистичке значајности  $p < 0,001$ .

## РЕЗУЛТАТИ

Расподела испитаника према етиологији НХР приказана је у табели 1. Идиопатски облик НХР је утврђен код 95 деце и адолесцената (57,9%), док је органски узрок НХР (конгенитални и стечени) дијагностикован код 69 испитаника (42,1%).

Основни демографски подаци деце на рођењу приказани су у табели 2. У све три групе испитаника телесне дужине на рођењу биле су у границама нормалних вредности, без значајних разлика између појединих група ( $p > 0,05$ ), док су вредности телесне масе показале значајне разлике између посматраних група испитаника ( $p < 0,05$ ). Перинаталну асфиксију у групи са стеченим НХР имало је 32,0% испитаника, у групи с идиопатским НХР 13,7%, а у групи са конгениталним НХР 10,5% ( $p < 0,05$ ).

Основни клинички показатељи у време дијагнозе НХР приказани су у табели 3. Просечан узраст у којем је открит НХР био је  $10,1 \pm 4,5$  година (распон 0,1–21 године) са значајном разликом између деце с конгениталним НХР, која су била знатно млађег узраста, у односу на испитанике с идиопатским и стеченим НХР ( $p = 0,000$ ). Низак раст је био највише изражен код испитаника с идиопатским и конгениталним обликом НХР, са значајном разликом у односу на децу са стеченим НХР ( $p = 0,000$ ). Пројектована телесна висина у одраслом добу код све три групе испитаника није одступала од просечних вред-

**Табела 1.** Етиологија недостатка хормона раста (НХР)**Table 1.** Etiology of growth hormone deficiency (GHD)

Узрок Etiology		Број болесника (%) Number of patients (%)	
Идиопатски НХР Idiopathic GHD		95 (57.9)	
Конгенитални НХР Congenital GHD	Генетски облик Genetic cause	11 (57.9)	19 (11.6)
	Септо-оптичка дисплазија Septo-optic dysplasia	6 (31.6)	
	Синдром празне selle Empty sella syndrome	2 (10)	
Стечени НХР Acquired GHD	Перинатална асфиксија Perinatal asphyxia	19 (38.0)	50 (30.5)
	Краниофарингеом Craniopharyngeoma	6 (12.0)	
	Други тумори ЦНС Other cranial tumors	3 (6.0)	
	Зрачење ЦНС CNS irradiation	19 (38.0)	
	Хистиоцитоза Histiocytosis	2 (4.0)	
	Повреда главе Traumatic brain injury	1 (2.0)	
Укупно Total		164 (100)	164 (100)

ЦНС – централни нервни систем  
CNS – central nervous system

**Табела 2.** Основни демографски подаци испитаника са рођења**Table 2.** Demographic data on birth

Параметар Parameter	Идиопатски НХР Idiopathic GHD	Конгенитални НХР Congenital GHD	Стечени НХР Acquired GHD	<i>p</i>
Пол, мушки (%) Sex, male (%)	68.4	63.2	64.0	NS
Телесна маса (g) Body weight (g)	3010.4±627.2	3144.7±745.7	3357.9±544.3	<0.05
Телесна маса (SSD) Body weight (SSD)	-0.9±1.2	-0.7±1.5	-0.2±1.1	<0.05
Телесна дужина (cm) Body length (cm)	50.1±3.3	50.9±3.1	51.6±2.9	NS
Телесна дужина (SSD) Body length (SSD)	0.1±1.5	0.4±1.7	0.8±1.5	NS
Перинатална асфиксија (%) Perinatal asphyxia (%)	13.7	10.5	32.0	<0.05

NHR – недостатак хормона раста; SSD – скор стандардних девијација; NS – није статистички значајно  
GHD – growth hormone deficiency; SSD – standard deviation score; NS – not statistically significant

**Табела 3.** Основни клинички показатељи у тренутку постављања дијагнозе недостатка хормона раста (НХР)**Table 3.** Anthropometric parameters at diagnosis of growth hormone deficiency (GHD)

Параметар Parameter	Идиопатски НХР Idiopathic GHD	Конгенитални НХР Congenital GHD	Стечени НХР Acquired GHD	<i>p</i>
Узраст (године) Age at onset (years)	10.4±4.3	5.9±4.3	11.2±3.9	<0.001
Телесна висина (SSD) Height at onset (SSD)	-3.2±1.4	-3.4±1.4	-2.2±1.6	<0.001
ИТМ (SSD) BMI (SSD)	-0.2±1.6	0.4±1.5	0.5±1.7	<0.05
Циљна висина (SSD) Target height (SSD)	-0.1±1.0	-0.1±1.1	0.2±0.8	NS
Коштана зрелост (SSD) Bone age (SSD)	-3.5±2.2	-3.1±2.5	-2.8±2.6	NS
Коштана зрелост – ХУ (године) Bone age – CA (years)	-3.5±2.3	-2.3±1.7	-2.5±2.5	<0.05

ИТМ – индекс телесне масе; ХУ – хронолошки узраст  
BMI – Body Mass Index; CA – chronological age

ности ( $p>0,05$ ). Заостајање у коштаном сазревању било је највеће код деце с идиопатским НХР, а мање изражено код деце с конгениталним и стеченим обликом, али без значајних разлика између наведених група ( $p>0,05$ ).

Од укупног броја испитаника, код 43,9% је утврђен изоловани НХР, док је 56,1% деце и адолесцената имало УНХХ. У групи испитаника с конгениталним НХР 73,7% је имало УНХХ, а у групи са стеченим и идиопатским обликом 54,0%, односно 53,7%. У табели 4 је приказана расподела УНХХ код различитих узрока НХР. На првом месту по учесталости у све три групе испитаника налази се недостатак *TSH*; следи недостатак гонадотропних

**Табела 4.** Учесталост других хормонских недостатака код различитих узрока недостатка хормона раста (НХР)**Table 4.** Frequency of other pituitary hormone deficiencies for the different etiologies of growth hormone deficiency (GHD)

УНХХ MHD	Идиопатски НХР Idiopathic GHD	Конгенитални НХР Congenital GHD	Стечени НХР Acquired GHD
<i>TSH</i> (%)	88.2	92.9	100
<i>ACTH</i> (%)	68.8	57.1	63
<i>LH/FSH</i> (%)	58.8	57.1	63
<i>ADH</i> (%)	2.0	14.3	25.9

УНХХ – удружен недостатак хормона хипофизе; *TSH* – тиреостимулишући хормон; *ACTH* – адренокортикотропни хормон; *LH* – лутеинизирајући хормон; *FSH* – фоликулостимулишући хормон; *ADH* – антидиуретски хормон  
MHD – multiple hormone deficiency; *TSH* – thyrotrophin hormone; *ACTH* – adrenocorticotrophin hormone; *LH* – luteinizing hormone; *FSH* – folliclestimulating hormone; *ADH* – anidiuretic hormone

хормона и АСТН, док је недостатак антидиуретског хормона на последњем месту.

## ДИСКУСИЈА

У групи од 164 испитаника наше студије идиопатски, односно непознат узрок (с учесталошћу од 57,9%) био је водећи узрок НХР. Слични су резултати и истраживања других аутора, који су идиопатски НХР уочили код око 50%, а неки чак код 85% деце са НХР [17, 18, 19]. Овако висока учесталост деце с непознатим узроком НХР није у складу с достигнућима молекуларне генетике која данас објашњавају многе генске мутације у транскрипционим чиниоцима који указују на настанак поремећаја у ембрионалном развоју хипофизе с последичним недостатком изолованог НХР, више различитих хормона хипофизе или синдрома, као што је септооптичка дисплазија (гени *GH-1*, *GHRHR*, *Pit1*, *POU1F1*, *PROPI*, *HESX1* и други) [3, 4]. Наиме, оваква генетска испитивања су и у свету још у домену рада истраживачких лабораторија, а генетско испитивање се предузима и даље према строго дефинисаним критеријумима као што су: заостајање у расту у раном узрасту, позитивна породична анамнеза и могући консангвинитет, телесна висина 3 SD испод просека, веома низак одговор ХР у стимулационим тестовима и веома ниске концентрације *IGF-1* и *IGFBP-3* [19].

С друге стране, МР је код нас, када су деца у питању, обично примењивана ради откривања интракранијалних експанзивних процеса, а ретко је била доступна за болеснике за које се сумњало да имају конгениталне аномалије повезане са НХР (хипоплазија хипофизе, прекид петелке хипофизе, васкуларне аномалије). Шире коришћење савремених метода молекуларне генетике и МР несумњиво ће допринети смањивању броја деце с идиопатским НХР у односу на укупан број деце с НХР.

Конгенитални узроци НХР су установљени код 11,6% испитаника. У складу с напреднаведеним чињеницама, несумњиво је да се у групи деце с идиопатским НХР налази и значајан број деце с конгениталним НХР. Од укупног броја наших испитаника с конгениталним НХР највећи број је имао генетски условљен НХР (57,9%), где је основни критеријум за дијагнозу било постојање хипопитуитаризма код најмање двоје деце у породици, затим септооптичка дисплазија (31,6%) и синдром празне селе (10%). Дијагноза два наведена узрока НХР постављена је на основу познатих клиничких (низак раст, амблиопија), лабораторијских (недостатак ХР) и радиолошких обележја (агенезија септума пелуцидума, хипоплазија оптичких нерава) [4, 20].

У групи деце са стеченим НХР на првом месту је краниофарингеом. Код 80% деце већ у тренутку откривања краниофарингеома постоје НХР и недостатак других хипофизних хормона. Радикална хируршка интервенција, која је метода избора у лечењу краниофарингеома, додатно повећава ризик за настанак ендокринолошких поремећаја [5].

Према нашим искуствима, радиотерапија мозга је такође један од честих узрока стеченог НХР, а код наших болесника најчешће је била последица терапије интракранијумских тумора или профилактоичког зрачења код акутне лимфобластне левкемије. Зрачење хипоталамо-хипофизне регије дозом од 25 до 50 Gy носи ризик од настанка НХР [6, 7]. Поред тога, сматра се да је и повреда главе у детињству и адолесценцији релативно чест узрок НХР који може настати непосредно након или касније, односно 2–5 година након повреде [8]. Према резултатима нашег истраживања, перинатална асфиксија је такође чест узрок НХР; следе други тумори ЦНС, хистиоцитоза Х, док је повреда главе најређи узрок стеченог НХР.

Од укупног броја испитаника, 66,5% су били мушког, а 33,5% женског пола у све три групе болесника. Ови налази су у складу с резултатима других аутора који су такође уочили већу учесталост НХР код дечака у свим наведеним групама [22], што се углавном приписује културолошким чиниоцима, односно претпостављеном већом бригом родитеља због ниског раста дечака.

Главне антропометријске одлике на рођењу показују да је телесна маса деце с идиопатским и конгениталним узроком НХР била мања у поређењу са групом испитаника са стеченим узроком НХР, док су телесне дужине у све три наведене групе биле у границама нормалних вредности, без статистички значајних разлика између група. Овакав резултат се може објаснити чињеницом да ХР нема значајну улогу у пренаталном расту плода. Наши налази, као и резултати других аутора, показују да се деца с идиопатским и конгениталним НХР рађају с мањом телесном масом од деце у општој популацији [22]. Низак Апгар скор у петом минуту по рођењу, односно потреба за предузимањем мера реанимације новорођенчета били су главни показатељи могуће перинаталне асфиксије. Познато је да перинатална асфиксија може да проузрокује НХР.

Просечан узраст деце и адолесцената који су испитани у нашој студији у време откривања НХР био је  $10,1 \pm 4,5$  година (распон 0,1–21 године), са значајним разликама између деце с конгениталним у односу на испитанике са стеченим и идиопатским НХР. И поред тога што код деце с конгениталним обликом НХР постоји још од рођења, испитивање је рађено релативно касно, а узрок ниског раста откривен је тек у узрасту од  $5,9 \pm 4,3$  године. ХР делује на раст после шестог месеца живота, тако да застој у линеарном расту може да се открије већ током друге године. Ова деца су упућивана дејем ендокринологу знатно касније него што је очекивано, што је умногоме допринело релативно касно постављеној дијагнози НХР. Познато је да се конгенитални НХР и у другим земљама дијагностикује релативно касно. Тако је у Белгији просечан узраст деце у време постављања дијагнозе конгениталног НХР  $6,5 \pm 4,7$  година [22]. Стечени облик НХР код наших болесника је такође откриван у релативно касном узрасту ( $11,2 \pm 3,9$  година). Резултати других центара су слични нашим и показују да се стечени облик НХР открива између 8. до 15. године [22, 23]. Као и стечени,



и идиопатски облик НХР је дијагностикован касно, у узрасту од  $10,4 \pm 4,3$  године. Резултати из Шведске и Француске показују да се идиопатски НХР и у овим земљама открива касно, у узрасту деце од 10,3 године, односно 11,1 годину [22]. За разлику од њих, у Белгији, Немачкој и Великој Британији дијагностикује се знатно раније, у узрасту 8,2–8,5 година [22, 24].

У групи деце с идиопатским и конгениталним НХР дијагноза је постављена када је већ постојало изражено заостајање у расту, тј. када је телесна висина била  $-3,2 \pm 1,4$  SSD, односно  $-3,4 \pm 1,4$  SSD, а код деце са стеченим обликом НХР  $-2,2 \pm 1,6$  SSD. Овакав резултат се могао и очекивати јер су деца са стеченим НХР до тренутка постављања примарне дијагнозе најчешће имала нормалан телесни раст. Поређење налаза нашег истраживања с резултатима других студија показује да је заостајање у расту код наших болесника било веће него у другим центрима. У Шведској су деца с идиопатским НХР била виша од наше деце и њихова телесна висина је износила  $-2,3$  SSD, у Француској је била  $-2,5$  SSD, у Немачкој  $-2,6$  SSD, а у Белгији  $-2,8$  SSD [22, 24]. Телесна висина деце с конгениталним и стеченим НХР је у складу с резултатима других центара: у Белгији износи  $-3,0$  SSD, односно  $-1,4$  SSD [22].

Заостајање у коштаном сазревању је коришћено као параметар за процену тежине и дужине трајања НХР. Највеће заостајање у коштаном сазревању забележено је код деце с идиопатским НХР и каснило је у односу на хронолошки узраст за три и по године. С обзиром на то да су испитаници с идиопатским НХР имали највеће заостајање у расту и највеће кашњење у коштаном сазревању, може се закључити да је степен НХР у овој групи највећи. За разлику од њих, кашњење у коштаном сазревању деце с конгениталним и стеченим НХР било је мање изражено: 2,3 године, односно 2,5 година.

Од укупног броја испитаника, изоловани НХР је имало 43,9%, а УНХХ 56,1% деце. УНХХ је утврђен код 73,7% испитаника с конгениталним, 54% са стеченим и 53,7% с идиопатским НХР. Резултати других центара су слични нашим само када је реч о стеченом НХР. Тако је у Белгији 52% болесника са стеченим НХР имало УНХХ, док је у групи с конгениталним и идиопатским обликом УНХХ имало 50%, односно 13% болесника

[22]. У групи испитаника с удруженим хормонским недостацима најчешћи је недостатак *TSH*, који је забележен код свих испитаника са стеченим НХР, код 92,9% с конгениталним и 88,2% с идиопатским НХР. Следи недостатак гонадотропних хормона и *ACTH*, који су доказани код око 60% испитаника, док је недостатак антидиуретског хормона на последњем месту, с учесталошћу од 25,9% код деце и адолесцената са стеченим НХР. Што се тиче учесталости појединих хормонских недостатака, наши резултати су у складу с налазима других истраживача [22].

Наша студија је имала извесна ограничења, преваходно када је реч о визуелизационим техникама и генетско-молекуларној анализи, тако да код великог броја испитаника са НХР нисмо успели да откријемо прави узрок НХР.

## ЗАКЉУЧАК

Идиопатски НХР је и даље на првом месту по учесталости, а дијагностикован је код више од половине болесника. Од укупног броја наших испитаника, 75% су били дечаки. Просечан узраст у време откривања НХР био је 10,1 годину, са значајним разликама између деце с конгениталним у односу на децу са стеченим и идиопатским НХР. Највеће заостајање у расту забележено је код болесника с конгениталним НХР, а највеће кашњење у коштаном сазревању код деце с идиопатским НХР. Степен заостајања у расту указује на чињеницу да се дијагноза НХР код деце с конгениталним и идиопатским НХР поставља у релативно касном узрасту. Удружени недостатак једног или више хормона хипофизе био је најчешћи код деце с конгениталним НХР. У групи испитаника с удруженим хормонским недостацима најчешћи је недостатак тиреотропног хормона; следи недостатак гонадотропних хормона и адреналног хормона, док је недостатак антидиуретског хормона на последњем месту. Веома висока учесталост недостатка других хормона хипофизе, посебно код деце с идиопатским НХР, захтева детаљно испитивање узрока поремећаја и процену свих функција хипофизе код све деце са доказаним НХР.

## ЛИТЕРАТУРА

- Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stella GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet*. 2007; 369:1461-70.
- Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis and treatment. *Lancet*. 2004; 363:1977-85.
- Kelberman D, Dattani MT. Hypothalamic and pituitary development: novel insights into the etiology. *Europ J Endocrinol*. 2007; 157:3-14.
- Pollizzi A, Pavone P, Iannetti P, Manfre L, Ruggieri M. Septo-optic dysplasia complex: a heterogeneous malformation syndrome. *Pediatr Neurol*. 2006; 34:66-71.
- Kalapurakal JA, Goldman S, Hsieh YC, Tomita T, Marymount MH. Clinical outcome in children with craniopharyngioma treated with primary surgery and radiotherapy deferred until relapse. *Med Pediatr Oncol*. 2003; 40:214-8.
- Darzy KH, Shalet SM. Pathophysiology of radiation-induced growth hormone deficiency: efficacy and safety of GH replacement. *Growth Horm IGF Res*. 2006; 16:30-40.
- Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2004; 11:589-602.
- Accerini CL, Tasker RC. Traumatic brain injury induced hypothalamic-pituitary dysfunction: a paediatric perspective. *Pituitary*. 2007; 10:373-80.
- GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in children and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:3990-3.
- Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age: First Zurich longitudinal study of growth and development. *Helvet Pediatr Acta*. 1988; Suppl 52:1-125.
- Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965. II. *Arch Dis Child*. 1966; 41:613-35.
- Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med*. 1998; 17:407-29.
- Darzy KH, Shalet SM. Radiation-induced growth hormone deficiency. *Horm Res*. 2003; 59:1-11.
- Zdravković D, Banićević M, Subotić Z, Maksimović R. Nivoi hormona rasta u serumu u toku standardnog insulinskog testa kod zdrave dece normalnog i niskog rasta. *Srp Arh Celok Lek*. 1994; 122(1-2):1-4.
- Zdravković D, Banićević M, Maksimović R, Milenković T. Brzina raste i sekrecija hormona rasta kod dece niskog i normalnog rasta u prepubertetskom uzrastu. *Srp Arh Celok Lek*. 1994; 122(5-6):127-30.
- Walker JM, Hughes IA. Tests and normal values in paediatric endocrinology. In: Brook CGD, editor. *Clinical Paediatric Endocrinology*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publication; 1995. p.782-99.
- Ankarberg-Lindgren C, Norjvaara E. Changes of diurnal rhythm and levels of total and free testosterone secretion from pre to late puberty in boys: testis size of 3 ml is a transition stage to puberty. *Eur J Endocrinol*. 2004; 151:747-57.
- Ranke MB. *Functional Endocrinologic Diagnostics in Children and Adolescents*. 1st ed. Mannheim: J & J Verlag; 1992.
- Alatzoglou KS, Dattani MT. Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in neonatal period. *Early Hum Dev*. 2009; 85(11):705-12.
- Pollizzi A, Pavone P, Iannetti P, Manfre L, Ruggieri M. Septo-optic dysplasia complex: a heterogeneous malformation syndrome. *Pediatr Neurol*. 2006; 34:66-71.
- Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*. 2nd ed. California: Stanford University Press; 1959.
- Thomas M, Massa G, Craen M, Zegher F, Bourguignon JP, Heinrichs C, et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *Eur J Endocrinol*. 2004; 151:67-72.
- August GP, Lippe BM, Blethen SL, Rosenfeld RG, Seelig SA, Johanson AJ, et al. Growth hormone treatment in the United States: demographic and diagnostic features of 2331 children. *J Pediatr*. 1990; 116:899-903.
- Price DA, Johnston DI, Betts PR, Buckler JMH, Donaldson MD. Biosynthetic human growth hormone treatment in the UK: an audit of current practice. *Arch Dis Child*. 1994; 71:266-71.

## Etiology of Growth Hormone Deficiency in Children and Adolescents

Katarina Mitrović<sup>1</sup>, Tatjana Milenković<sup>1</sup>, Sladjana Todorović<sup>1</sup>, Rade Vuković<sup>1</sup>, Ivana Rakočević<sup>2</sup>, Dragan Zdravković<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Institute for Mother and Child Healthcare of Serbia "Dr Vukan Čupić", Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>Institute of Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanović Batut", Belgrade, Serbia;

<sup>3</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Growth hormone deficiency (GHD) can be isolated or associated with deficiency of other pituitary gland hormones. According to age at diagnosis, causes of GHD are divided into congenital or acquired, and according to etiology into recognized and unknown.

**Objective** We analyzed etiology and prevalence of GHD, demographic data at birth, age, body height (BH) and bone age at diagnosis as well as the frequency of other pituitary hormone deficiencies.

**Methods** The study involved 164 patients (109 male). The main criterion for the diagnosis of GHD was inadequate response of GH after two stimulation tests. The patients were classified into three groups: idiopathic, congenital and acquired GHD.

**Results** Idiopathic GHD was confirmed in 57.9% of patients, congenital in 11.6% and acquired in 30.5%. The mean age at diagnosis of GHD was 10.1±4.5 years. The patients with congenital GHD

had most severe growth retardation (-3.4±1.4 SDS), while the patients with idiopathic GHD showed most prominent bone delay (-3.6±2.3 SDS). The prevalence of multiple pituitary hormone deficiency was 56.1%, in the group with congenital GHD 73.7%, acquired GHD 54.0% and idiopathic GHD 53.7%. The frequency of thyrotropin deficiency ranged from 88.2-100%, of adrenocorticotrophin 57.1-68.8% and of gonadotrophins deficiency 57.1-63.0%, while deficiency of antidiuretic hormone was 2.0-25.0%.

**Conclusion** Although regular BH measurements enable early recognition of growth retardation, patients' mean age and degree of growth retardation indicate that GHD is still diagnosed relatively late. A high incidence of other pituitary hormone deficiencies requires a detailed investigation of the etiology of disorders and evaluation of all pituitary functions in each child with confirmed GHD.

**Keywords:** children; adolescents; growth hormone deficiency; hypopituitarism