



RUDN
university

ФГАОУ ВО «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ
НАРОДОВ»
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Гипофизарный нанизм



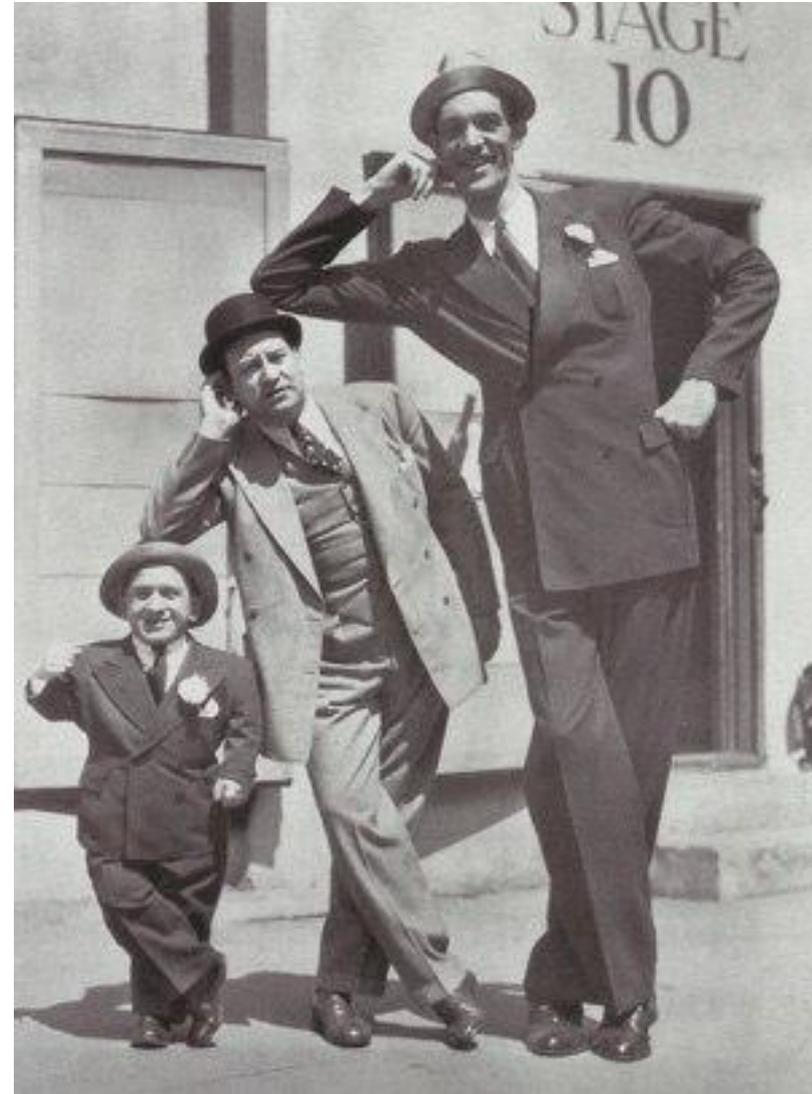
Выполнили: Джопуа И.Д., Тания Р.В.
Группа: МЛ-508

Москва,

2017

Гипопитуаризм

- Гипопитуитаризм (ГП) [код по МКБ E23.0] - эндокринное заболевание, обусловленное полным или частичным снижением секреции одного или более гормонов аденогипофиза.
- В рамках ГП наиболее часто встречается дефицит соматотропного гормона (СТГ), который может быть изолированным или сочетаться с недостаточностями других тропных гормонов.
- Заболеваемость, по данным разных авторов, варьирует от 1:5000 до 1:30000 населения. У мальчиков диагностируется в 8-10 раз чаще, чем у девочек.



Врожденный гипопитуитаризм

1. Наследственный изолированный дефицит СТГ.

А. Мутации гена гормона роста (GH-1)

1) Тип IA: Делеция гена СТГ, аутосомно-рецессивный тип наследования (Ilig-тип СТГ-дефицита).

2) Тип IB: Аутосомно-рецессивный тип наследования.

3) Тип II: Аутосомно-доминантный тип наследования.

4) Тип III: X-связанная рецессивная форма наследования.

Б. Мутации гена рецептора к СТГ-Рилизинг-гормону (GHRH-R)

Множественный дефицит гормонов аденогипофиза

1) Мутации гена P1T – 1

2) Мутации гена PROP1

2. Идиопатический дефицит СТГ-РГ.

3. Дефекты развития гипоталамо-гипофизарной системы:

1) Патология срединной трубки:

- анэнцефалия;
- голопрозэнцефалия;
- септо-оптическая дисплазия.

2) Дисгенез гипофиза:

- врожденная аплазия гипофиза;
- врожденная гипоплазия гипофиза;
- эктопия гипофиза.

Дефекты генов, ведущие к врожденному гипопитуитаризму

Ген	Локализация гена	Дефицит гормонов	Размеры гипофиза	Сочетанная патология	Эффект терапии ГР
POU1F1 (PIT-1)	3p11	СТГ / Прл / ТТГ	Гипоплазия/норма	-	+
PROP1	5q	СТГ / Прл / ТТГ / ЛГ, ФСГ / ± АКТГ	Гипоплазия/норма/гиперплазия	-	+
HESX-1	3p21.2	СТГ / Прл / ТТГ / ЛГ, ФСГ / АКТГ	Гипоплазия	Септо-оптическая дисплазия	+
LHX-3	9q34	СТГ / Прл / ТТГ / ЛГ, ФСГ	Гипоплазия/гиперплазия	Ограниченная ротация шеи, не связанная с патологией шейного отдела позвоночника	+
LHX-4		СТГ / ТТГ / АКТГ	Гипоплазия	Синдром разрыва гипофизарной ножки, сфеноидальные аномалии	+
Pitx2		СТГ / Прл / ТТГ / ЛГ, ФСГ / АКТГ	Гипоплазия	Синдром Ригера	+

Дефекты генов, ведущие к изолированному дефициту гормона роста

Ген	Тип наследования	Молекулярный дефект	Проявления ДГР	Эндогенный СТГ	Эффект терапии ГР
GH 1					
Тип IA (ИДГР IA)	Аутосомно-рецессивный	Делеции или мутации GH-1 (грубые дефекты)	Выраженная постнатальная задержка роста. Тяжелейшая недостаточность СТГ	Синтез СТГ не происходит. Стимулированные уровни СТГ не определяемы	Повышенный риск (в 50%) образования высокого титра антител к экзогенному ГР
Тип IB (ИДГР IB)	Аутосомно-рецессивный	Мутации или небольшие делеции GH-1; мутации GHRH-R	Недостаточность СТГ менее выражена, чем при ИДГР IA.	Синтез молекулы СТГ происходит, однако она неполноценная.	+
Тип II (ИДГР II)	Аутосомно-доминантный (один из родителей болен)	Мутации сплайсинга, миссенс-мутации GH-1	Проявления схожи с ИДГР IB.	Стимулированные уровни СТГ низкие	++
Тип III (ИДГР III)	X-сцепленный	Мутации или делеции на длинном плече X хромосомы (Xq21.3-q22)	Сочетается с гипо-г-глобулинемией	Стимулированные уровни СТГ низкие	+
GHRH-R	Аутосомно-рецессивный	Мутации	Дефицит роста при рождении. Выраженная постнатальная задержка роста. Микроцефалия.	Стимулированные уровни СТГ низкие	+

Приобретенный ГП

1. Опухоли гипоталамуса и гипофиза:

- краниофарингиома;
- гамартома;
- нейрофиброма;
- герминома;
- аденома гипофиза.

2. Опухоли других отделов мозга (глиома зрительного перекреста).

3. Травмы:

- черепно-мозговая травма;
- хирургическое повреждение гипофизарной ножки

4. Инфекции:

- вирусный, бактериальный энцефалит и менингит;
- неспецифический гипофизит.

5. Супраселлярные арахноидальные кисты, гидроцефалия, [симптом «пустого турецкого седла»](#)

6. Сосудистая патология:

- аневризмы сосудов гипофиза;
- инфаркт гипофиза.

7. Облучение головы и шеи:

- лейкомия, медуллобластома, ретинобластома;
- другие опухоли головы и шеи;
- общее облучение всего тела (например, при пересадке костного мозга).

8. Токсические последствия химиотерапии

9. Инфильтративные болезни - Гистиоцитоз; - Саркоидоз.

Патогенез

Недостаточность гормона роста

**Снижение синтеза инсулиноподобного фактора роста
1 (ИРФ 1)**

Задержка роста скелета, мышц, внутренних органов

Снижается утилизация глюкозы, липолиз, глюконеогенез

Снижение функции щитовидной железы, надпочечников, гонад

Клинические признаки.

Основными клиническими чертами соматотропной недостаточности являются:

- постнатальное отставание в росте (рост ниже 3-й перцентили или ниже 2 стандартных отклонений (< -2.0 SDS) от популяционной средней для соответствующего хронологического возраста и пола);
- прогрессирующее замедление темпов роста.



SDS (Standard Deviation Score)

Коэффициент стандартного отклонения - интегральный показатель, применяемый для оценки соответствия индивидуального роста ребенка референсным для соответствующего возраста и пола данным.

$SDS_{\text{роста}} = (x - X)/SD$, где x – рост ребенка, X – средний рост для данного хронологического возраста и пола, SD – стандартное отклонение роста для данного хронологического возраста и пола.

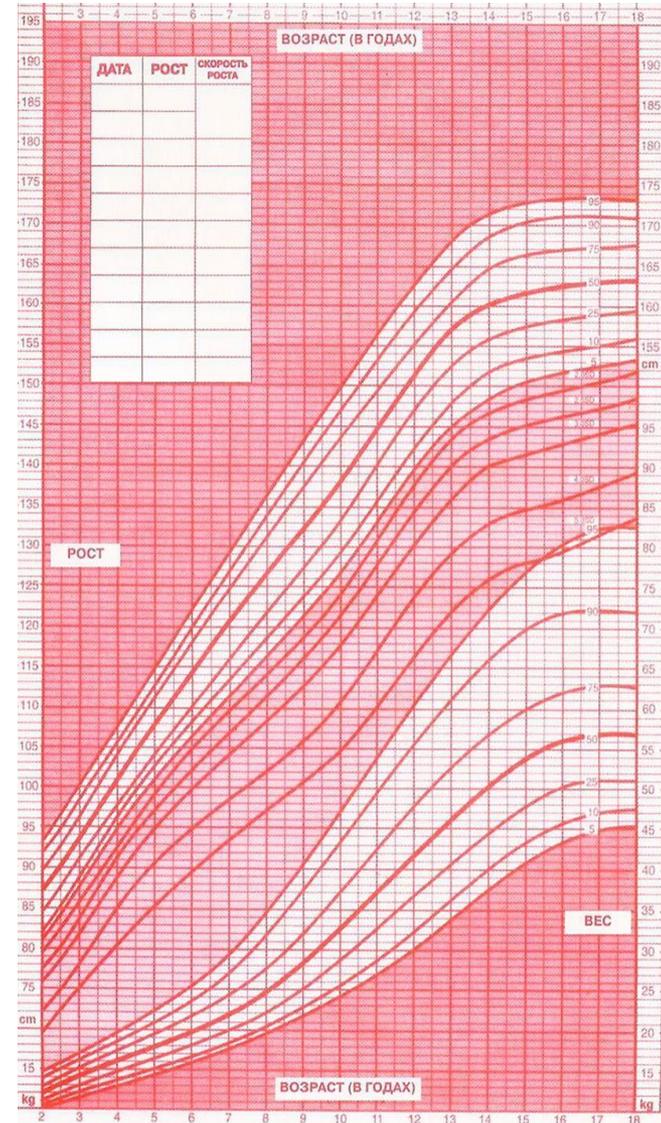
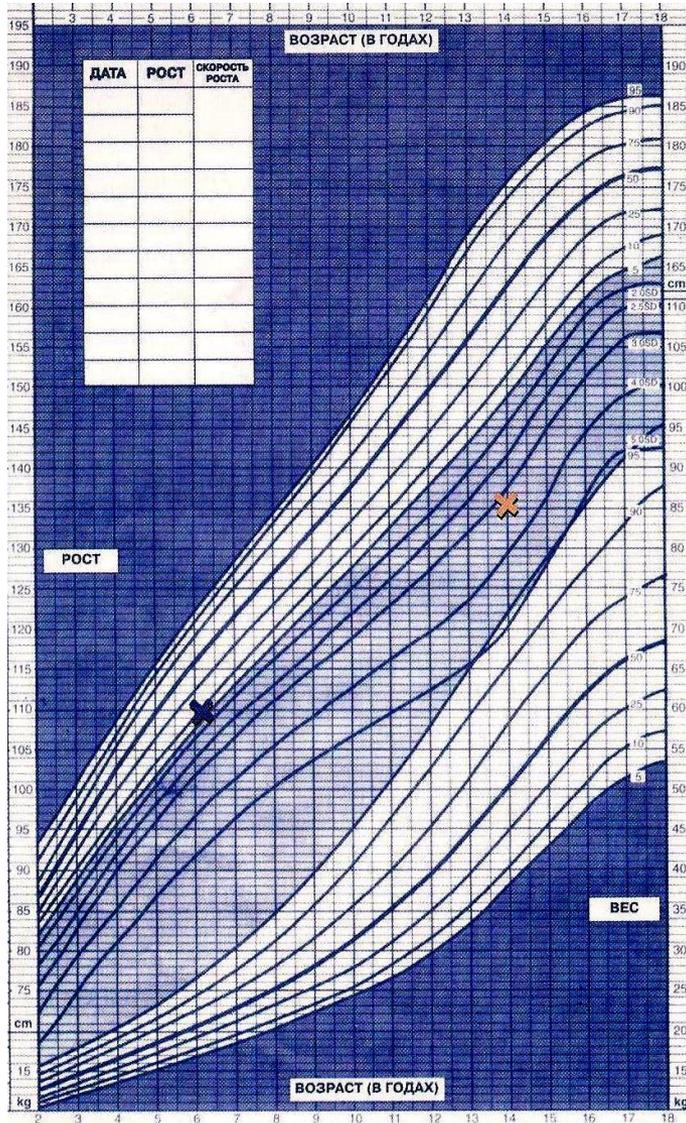
$SDS = -2$ соответствует 3-ей перцентили,

$SDS = 0$ соответствует 50-ой перцентили,

$SDS = +2$ соответствует 97-ей перцентили.

Возраст, годы	Рост,						
	Мальчики						
	Перцентили						
	5-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	95-й
1	71,7	72,8	74,3	76,1	77,7	79,8	81,2
2	82,5	83,5	85,3	86,8	89,2	92	94,4
3	89	90,3	92,6	94,9	97,5	100,1	102
4	95,8	97,3	100	102,9	105,7	108,2	109,9
5	102	103,7	106,5	109,9	112,8	115,4	117
6	107,7	109,6	112,5	116,1	119,2	121,9	123,5
7	113	115	118	121,7	125	127,9	129,7
8	118,1	120,2	123,2	127	130,5	133,6	135,7
9	122,9	125,2	128,2	132,2	136	139,4	141,8
10	127,7	130,1	133,4	137,5	141,6	145,5	148,1
11	132,6	135,1	138,7	143,3	147,8	152,1	154,9
12	137,6	140,3	144,4	149,7	154,6	159,4	162,3
13	142,9	145,8	150,5	156,5	161,8	167	169,8
14	148,8	151,8	156,9	163,1	168,5	173,8	176,7
15	155,2	158,2	163,3	169	174,1	178,9	181,9
16	161,1	163,9	168,7	173,5	178,1	182,4	185,4
17	164,9	167,7	171,9	176,2	180,5	184,4	187,3

Перцентильные таблицы рост/возраст и вес/возраст



Целевой рост

- Постнатальный рост детей с ГП различается в зависимости от этиологии заболевания.
- При заболевании вследствие генетических дефектов, отставание в росте наблюдается уже в первые месяцы жизни.
- Повреждения в гипоталамо- гипофизарной области, возникшие во время родов, манифестируют несколько позднее, как правило проявляются отставанием в росте с 3-4 лет. Задержка роста вследствие приобретенных причин наблюдается позднее, обычно после 5-7 лет.

✓ Для оценки генетического компонента рассчитывается «целевой» рост (ЦР):

ЦР для мальчиков = $(\text{рост отца} + \text{рост матери} + 13\text{см}) / 2 \pm 7\text{см}$

ЦР для девочек = $(\text{рост отца} + \text{рост матери} - 13\text{см}) / 2 \pm 7\text{см}$

Пропорциональность телосложения

Рост стоя (см) – рост сидя (см) = N. K = рост сидя/ N.

Средний коэффициент «верхний сегмент/нижний сегмент» (Kaplan S., 1989).

Возраст	Мальчики	Девочки	Возраст	Мальчики	Девочки
0.5 – 1.4	1,81	1,86	9.5 – 10.4	1,12	1,11
1.5 - 2.4	1,61	1,8	10.5 – 11.4	1,1	1,08
2.5 – 3.4	1,47	1,44	11.5 – 12.4	1,07	1,07
3.5 – 4.4	1,36	1,36	12.5 – 13.4	1,06	1,07
4.5 – 5.4	1,3	1,29	13.5 – 14.4	1,04	1,09
5.5 – 5.4	1,25	1,24	14.5 – 15.4	1,05	1,1
6.5 – 7.4	1,2	1,21	15.5 – 16.4	1,07	1,12
7.5 – 8.4	1,16	1,16	16.5 – 17.4	1,08	1,12
8.5 – 9.4	1,13	1,14	17.5 – 18.4	1,09	1,12

Исследование костного возраста

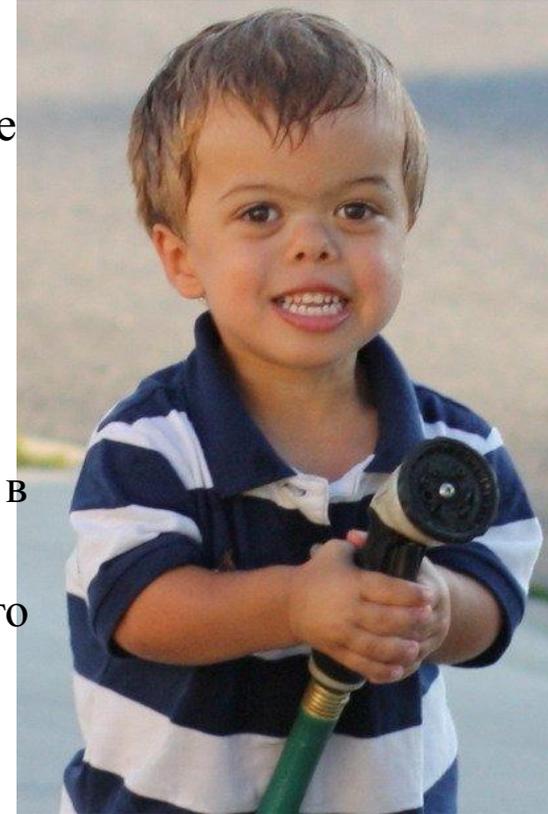
- Оценка костного возраста проводится с помощью рентгенографии левой кисти с лучезапястным суставом у детей или рентгенографии колена и стопы у новорожденных.
- Костный возраст обычно определяют по методу Greulich-Pyle с помощью радиологического атласа (Greulich W.W., Pyle S.I., 1959) или по методу Tanner, Whitehouse (TW2) (Tanner J.M.m 1983).



Рентгенограммы кисти детей различного возраста: а) мальчик в возрасте 4 лет; б) мальчик в возрасте 12 лет; в) мальчик 4 лет: задержка появления точек окостенения

Клинические особенности

- Выраженная низкорослость (рост ниже 3-й перцентиля или ниже 2 стандартных отклонений (< -2.0 SDS) от популяционной средней для данного хронологического возраста и пола; рост более чем на $1,5$ SD)
 - Постнатальное отставание в росте
 - Прогрессирующее замедление роста (скорость роста более чем на 1 SD ниже (при хронологическом фозрасте > 1 года) для данного хронологического возраста и пола; или снижение SD роста составляет более $0,5$ в течение 1 года у ребенка старше 2 лет
 - Пропорциональное телосложение
 - Мелкие черты лица («кукольное лицо», лицо «херувима») в сочетании с крупным нависающим лбом
 - Характерны ранние постнатальные симптомы врожденного СТГ- дефицита: гипогликемии натошак, часто выраженная (< 3 ммоль/л), длительная желтуха, неонатальный холестааз
 - Позднее закрытие большого родничка
 - Задержка костного созревания
 - Позднее прорезывание зубов, запоздалая смена зубов.
 - Задержка спонтанного пубертата при ИДГР



Психоинтеллектуальное развитие

Как правило, интеллектуальное развитие детей с ГП заметно не страдает. Вместе с тем, возможны специфические когнитивные расстройства.

Характерными поведенческими особенностями являются:

- повышенная потребность в родительской опеке
- трудности при общении со сверстниками
- сниженная самооценка
- инфантильная оценка окружающего мира

Нарушения психосоциальной адаптации при низкорослости усиливаются с возрастом, достигая максимума в пубертатном возрасте.



Диагностика

Стимуляционная проба с Клофелином:

Время	СТГ, нг/мл	ЧСС уд/мин	АД, мм рт.ст.
0 мин			
30 мин			
60 мин			
90 мин			
120 мин			
150 мин			

Стимуляционная проба с Инсулином

Время	СТГ, нг/мл	Кортизол, нмоль/л	Глюкоза в крови, ммоль/л
0 мин			
15 мин			
30 мин			
45 мин			
60 мин			
90 мин			
120 мин			

Диагностика

- Инсулиноподобный ростовой фактор 1 (ИФР-1).

При диагностике дефицита СТГ концентрация определяемого ИФР-1 используется в совокупности с результатами СТГ-стимуляционных проб.

- Исследование кариотипа.

У всех девочек с низкорослостью (рост < -2.0 SDS), независимо от возраста, наличия или отсутствия клинической симптоматики синдрома Шерешевского-Тернера, должен быть исследован кариотип.

- Молекулярно-генетическое исследование.

При молекулярно-генетическом исследовании проводится исследование генов, ассоциированных с формированием гипоталамо-гипофизарной оси, развитием передней доли гипофиза, генов, регулирующих синтез и секрецию гормона роста. У пациентов с ИДГР – GH-1 (5 экзонов), GHRH-R (13 экзонов); у пациентов с МДГА - HESX-1 (4 экзона), LHX-3 (6 экзонов), PROP-1 (3 экзона) и POU1F-1 (PIT-1; 6 экзонов).

Диагностика

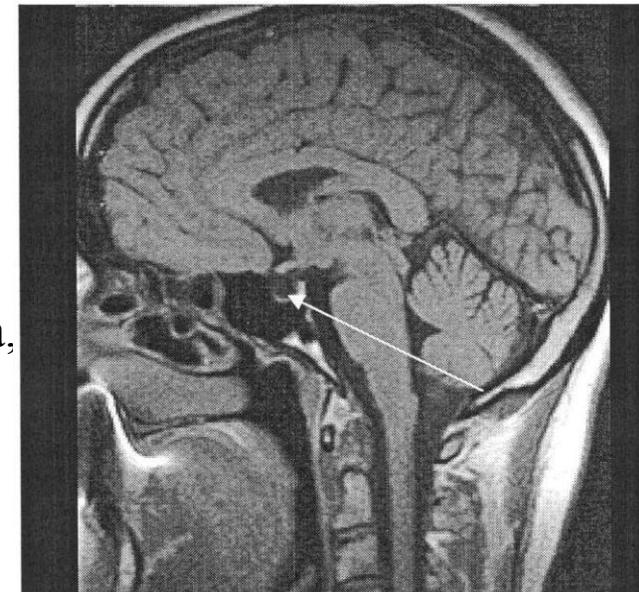
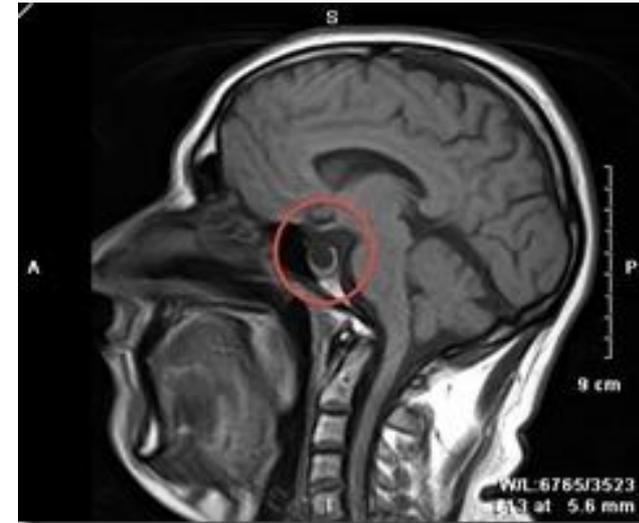
МРТ головного мозга.

МРТ должна быть проведена любому ребенку с подозрением на соматотропную недостаточность.

При исследовании гипофиза оцениваются:

- размеры гипофиза (высота, продольный и поперечный размер);
- общий объем гипофиза;
- анатомия гипофизарной ножки;
- состояние зрительной хиазмы;
- положение нейрогипофиза.

- Классическая «триада» признаков: гипоплазии аденогипофиза, гипоплазии (аплазии) ножки гипофиза, эктопии нейрогипофиза.



Критерии диагностики дефицита гормона роста

Вид ДГР		Клинические признаки			Лабораторные данные
		Степень низкорослости	Скорость роста	Темпы окостенения	Стимулированный уровень ГР, нг/мл
Абсолютный	Полный	< - КСО	<5-го центиля	<-2 КСО	<7
	Частичный	От -2 до -3 КСО	<25-го центиля	КВ*/ПВ**<0,9	7,0-10,0
Относительный ДГР (нанизм Ларона)		< -3 КСО	<5-го центиля	<-2 КСО	>>10

* Костный возраст

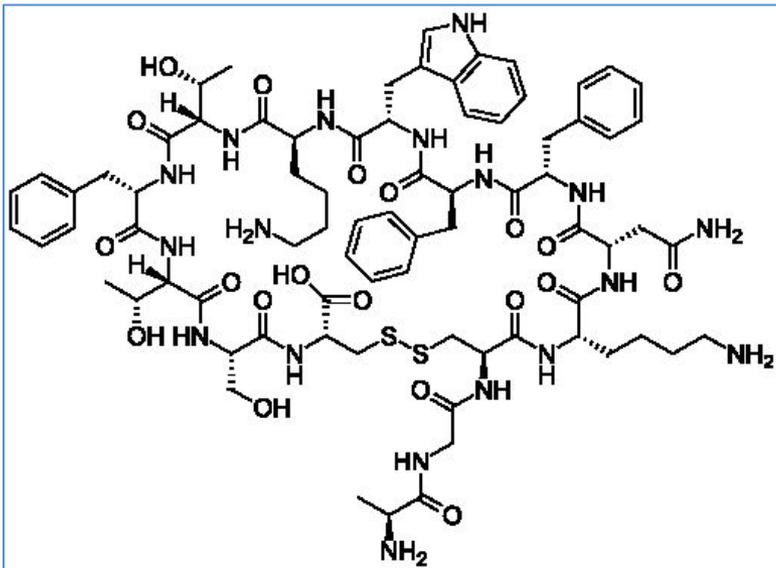
** Календарный возраст

Лечение

Заместительная терапия гормоном роста: 0,033 мг/кг в сут.

Около 5% больных рефрактерны к лечению.

Возможно использование препаратов ИФР-1



Прогноз

- При рано начатом лечении (до 5-7 лет) — дети достигают среднего роста 165-170 см.
- При начале лечения после 10-12 лет — не удастся достичь социально приемлемого роста.



Благодарим за внимание!