

KLİNİK MÜŞAHİDƏLƏR

ADENOhipofizin HORMONLARININ ÇOXSAYLI DEFİSİTİ.

Əliyeva A.M., Nəsibova S.N.

K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu.

Adenohipofizin hormonlarının çoxsaylı defisiti (AHÇD) hipofizin funksiyalarının pozulması nəticəsində yaranan və boy hormonunun, həmçinin bir və ya daha çox trop hormonun defisiti ilə xarakterizə olunan nadir xəstəlikdir. Uşaqlıq yaşlarında əksərən anadangəlmə hipopituitarizm qeyd edilir. Xəstəliyin dəqiq yaranma səbəbləri aydın olmayaraq qalır. Məlumdur ki PROP1 genində mutasiya uşaqlar arasında genetik şərtlənmiş AHÇD-nin səbəbi olur. Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən, məhz bu genin mutasiyası 50-80% AHÇD-nin ailəvi hallarında rast gəlinir. Beynəlxalq tədqiqatların məlumatlarına əsasən PROP1 geninin mutasiyası olan pasientlərdə bətdaxili somatotrop hormonu (STH) və tireotrop hormonlarının (TTH) defisiti ilə əlaqədar nəzərə çarpacaq dərəcədə boydan geri qalma xarakterikdir. AHÇD olan xəstələrdə STH total defisiti, ikincili hipotireoz və ikincili hipoqanadizim qeyd olunur.

Açar sözlər: hipopituitarizm, ikincili hipotireoz, somatotrop hormonunun defisiti.

Adenohipofizin hormonlarının çoxsaylı defisiti (AHÇD) hipofizin funksiyalarının pozulması nəticəsində yaranan və boy hormonunun, həmçinin bir və ya daha çox trop hormonun defisiti ilə xarakterizə olunan nadir xəstəlikdir [1].

Uşaqlıq yaşlarında əksərən anadangəlmə hipopituitarizm qeyd edilir. Xəstəliyin dəqiq yaranma səbəbləri aydın olmayaraq qalır [2]. Son 20 ildə hipopituitarizmin inkişafına səbəb olan bir sıra gen mutasiyaları aşkar olundu. Onlara aiddir: ARNT2, GH1, POU1F1, PROP1 və s. [3].

Məlumdur ki PROP1 genində mutasiya uşaqlar arasında genetik şərtlənmiş AHÇD-nin səbəbi olur. Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən, məhz bu genin mutasiyası 50-80% AHÇD-nin ailəvi hallarında rast gəlinir [3]. PROP1 geni 226 aminturşudan ibarət zülalı kodlaşdırır. Bu zülal POU1F1 geninin ekspressiyası və POU1F1-dən asılı hüceyrə klonlarının (somatotroflar, laktotroflar, tiretroflar və qonadotroflar) differensiasiyası üçün vacibdir. Bu genin mutasiyası zamanı bu hormonların hamısının defisitini gözləmək lazımdır [3,4].

Beynəlxalq tədqiqatların məlumatlarına əsasən PROP1 geninin mutasiyası olan pasientlərdə bətdaxili somatotrop hormonu (STH) və tireotrop hormonlarının (TTH) defisiti ilə əlaqədar nəzərə çarpacaq dərəcədə boydan geri qalma xarakterikdir. Dəfələrlə göstərilib ki, PROP1 genində mutasiya olan xəstələrdə STH-nin total defisiti qeyd olunur [5]. STH-

nin total defisitimaksimal erkən diaqnostika və rekonbinant boy hormonu ilə vaxtında başlanmış müalicəyə göstərişdir, belə ki, gecikmiş diaqnostika və müalicənin başlanmaması nəzərə çarpacaq boydan geri qalmaya səbəb olur. Digər tərəfdən endogen hormonun nə qədər ağır defisiti varsa müalicə (erkən yaşda başlanmış) bir o qədər effektiv ola bilər [6,7].

Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən, PROP1 genində mutasiya olan pasiyentlərin əksəriyyətində mərkəzi mənşəli hipotireoz hipopituitarizm ilkin təzahürü ola bilər [6,8,9].

PROP1 genində mutasiya olan pasiyentlərdə AHÇD-nin xüsusiyyətlərindən biri prolaktinin defisitidir. Bu vəziyyətin uşaq və yeniyetmələrdə klinik təzahürü olmur və müalicə tələb etmir.

AHÇD olan xəstələrdə STH total defisiti, ikincili hipotireoz və ikincili hipoqanadizim qeyd olunur. Hipopituitarizm komponentlərinin ləngiməmiş manifestasiyasının mümkünlüyü trop hormonların requlyar skriningini tələb edir ki, əvəzləyici hormonal terapiyanın vaxtında başlansın və həyat təhlükəli vəziyyətlərin inkişafının qarşısı alınsın.

Yuxarıda qeyd olunanları nəzərə alaraq, bizim İnstitutda müalicə alan xəstənin misalında bu problemin həllində əsas diqqət tələb edən məqamları nəzərinizə çatdırmaq istərdik.

Xəstə X. (tibbi karta 1992) 14.04.21-ci il təvəllüdü, ETPİ-nun ARİTŞ və YDPŞ-də "Yenidoğulmuşun dəqiqləşdirilməmiş sepsisi. Enterokolit. Anadangəlmə ikincili hipotireoz.

Neonatal sarılıq" diaqnozu ilə müalicə almışdır.

Anamnezdən məlumdur ki, uşaq IV hamiləlik, IV doğuşdandır. I uşaq təbii doğuşdan oğlan uşağı, 4 günlüyündə tələf olub. II qız uşağı, operativ doğuşdan 1 günlük tələf olub. III uşaq 2,5 yaşında, oğlan sağlamdır. Hazırkı hamiləlik anemiya, toksikoz fonunda keçib, anada böyrəküstü vəz hormonlarında dəyişiklik olub. Doğuşu vaxtında, h+ 5 günlük operativ yolla 2850,0 qr kütlə, 48 sm boy ilə 5/6 bal Apqarla doğulub. Doğum evində CPAP-la tənəffüs dəstəyi alıb. 3 günlüyündə ETPİ-nin ARİTŞ-nə olduqca ağır vəziyyətdə köçürülüb. Daxil olarkən bədən kütləsi-2400 qr, boyu-48sm, t°-36.8°C, spO2-86%, ürək vurğularının sayı-148'. Huşu aydın deyil. Bilirubin intoksikasiyası, tənəffüs çatmamazlığı, nevroloji simptomatika ön plandadır. Dəri örtüyü iktirikdir. Perioral, akrosianoz var. Tənəffüs aritmik, köməkçi əzələlərin iştirakı ilədir. Qarnı yumşaqdır, qaraciyər + 2,0 sm sağ qabırğaaltı qövsdən əllənir. Dalaq əllənmir. Sidik cinsiyyət sistemi qadın tiplidir, klitoromeqaliya qeyd olunur. Göz yarıqları monqoloid tipli, burun yəhəri yastı, burnu girdə, ağız bucaqları aşağı yönəlmişdir, dili böyük, göz qapaqları şişkinlidir.

Xəstədə aparılan klinik laborator müayinələrin nəticəsində: PH-7.368, pCO2-34.1, pO2-45.5, K-7.0 mmol/l, Na-137 mmol/l, Lac-2.4mmol/l. İnfeksiyon markerlərin yüksəlməsi (SRZ-39,4mq/l, PCT-41.06 nq/ml, leykositoz- 31.6×10^3), dayanıqlı hipoplakemiya (şəkər 1,1 mmol/l), hiperbilirubinemiya (ümumi bilirubin-312mkmol/l, düz-28, q/düz-284mkmol/l) qeyd olunurdu, qaraciyər sınaqları normal olmuşdur (ASAT-41U/L, ALAT-36U/L). Hormonal testlərdən TSH-0.2 μ U/ml, free T4-0.31ng/dL, insulin-6.98n U/ml, prolaktin-5.26 ng/mL, somatotropin-0.101ng / ml, AKTH-13.06pg/ml, kortizol-8.59 ng/dL. Nəcis və sidiyin ümumi analizində nəzərə çarpan dəyişiklik aşkar olunmadı.

Aparılan USM: parenximatov orqanlarda patologiya qeyd olunmur, bağırsaqlarda pnevmatoz, neyrosonografik müayinədə beyin qan

dövrünün pozğunluğu qeyd olunurdu. Uşaq endokrinoloq, genetik və nevroloq tərəfindən konsultasiya olunmuş, antibakterial, infuzion, əvəzləyici hormonal müalicə aparılmışdır. Aparılan adekvat müalicədən sonra klinik-laborator müsbət dinamika qeyd olunmuş və uşaq yaxşılaşma ilə evə yazılmışdır.

Beləliklə, tərəfimizdən təqdim edilən klinik müşahidənin təhlilindən aydın oldu ki, qeyri-qənaətbəxş mamalıq anamnezli anadan vaxtında, operativ yolla doğulan körpədə xarakterik üz quruluşu (böyük dil, yastı burun yəhəri), sarılığın olması hipotireozdan şübhələnməyə əsas vermiş, qalxanvari vəzin hormonlarının müayinəsində həm sərbəst T4, həm də TSH-ın səviyyəsi aşağı olmuşdur ki, bu da hipofizar mənşəli yetməzlikdən xəbər verirdi. Hipofizin hormonlarının müayinəsi zamanı somatotropin hormonun da səviyyəsi normaldan aşağı olmuşdur. Aparılan rəşional müalicə nəticəsində xəstənin həyatını xilas etmək mümkün olmuşdur.

Hazırda uşaq dispanser müşahidəmiz altındadır, 6 aylıqdır. Dinamikada boyu-57 (+9 sm), bədən kütləsi- 4300,0 qr (+1500,0 qr), əvəzləyici hormonal terapiya nəticəsində sərbəst T4 norma daxilindədir. Ancaq TSH-ın səviyyəsində artım qeyd olunmur. Hormonal analizlərdən FSH-0.68mIU/ml, İGF-1-6.3ng/ml, PRL-0.51ng/ml, STH-0.101 ng/ml, normaldan aşağıdır. Xəstənin diaqnozunu təsdiqləmək məqsədilə genetik müayinənin aparılması mümkün olmadı.

Beləliklə, yuxarıda qeyd olunanları nəzərə alaraq qeyd etmək olar ki, yenidoğulanlar arasında adenohipofizin hormonlarının çoxsaylı defisiti nadir rast gəlinən patologiya olmaqla yanaşı, diaqnostikası da bir o qədər çətinlik törədir. Müasir dövrdə gündəlik klinik praktikamıza informativ müayinə metodlarının daxil olması, molekulyar genetik müayinələrin əlçatan olması, körpələrdə nadir rast gəlinən patologiyaların erkən diaqnostikasına, müalicə üsullarının düzgün seçilməsinə və gələcəkdə əlilliyin, hətta ölümün qarşısının alınmasına imkan verir.



Şəkil 1. Müalicədən əvvəl



Şəkil 2. Müalicədən sonra



Şəkil 3. 6 aylıq



ƏDƏBİYYAT:

1. Гаврилова А.Е., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Реброва О.Ю., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А., Дедов И.И. Клинико-генетические особенности пациентов с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза, обусловленным мутациями в гене PROP1: эффективность терапии рекомбинантным гормоном роста. *Проблемы Эндокринологии*. 2017;63(2):72-81.

2. Дедов И.И., Петеркова В.А., Нагаева Е.В. Гормон роста в современной клинической практике. // *Лечащий врач*. - 2007. - №2. - С. 13-15.

3. Pfaffle R, Blum WF. Understanding the Genetics of Growth Hormone Deficiency: A Reference Guide: TMG Healthcare Communications; 2000.

4. Dattani MT. Growth hormone deficiency and combined pituitary hormone deficiency: does the genotype matter? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(2):121-130. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02289.x>.

5. Gage PJ. Ames dwarf mice exhibit somatotrope commitment but lack growth hormone-releasing factor response. *Endocrinology*. 1995;136(3):1161-1167. <https://doi.org/10.1210/en.136.3.1161>.

6. Пятушкина Г.А. Полиморфизм гена рецептора гормона роста и эффективность рекомбинантных препаратов гормона роста. // Вопросы практической педиатрии.-2007. -Т. 2. - №5. - С. 12-17.

7. Fujieda K, Hanew K, Hirano T et al. Growth response to growth hormone therapy in patients with different degrees of growth hormone deficiency. *Endocr J*. 1996;43 Suppl:S19-25.

8. Deladoey J, Fluck C, Buyukgebiz A et al. «Hot spot» in the PROP1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency. *JClinEndocrinolMetab*. 1999;84(5):1645-1650. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.5.5681>.

9. Чикулаева О.А. Молекулярно-генетические, гормональные и иммунологические особенности врожденной соматотропной недостаточности у детей: Дисс. ... канд.мед.наук. - М.; 2005.

РЕЗЮМЕ

Множественный дефицит аденогипофиза

Алиева А.М., Насибова С.Н.

Научно-Исследовательский Институт Педиатрии имени К.Я. Фараджевой.

Ключевые слова: *гипопитуитаризм, вторичный гипотиреоз, дефицит соматотрофного гормона.*

Множественный дефицит гормона аденогипофиза (МДГА) - редкое заболевание, вызванное дисфункцией гипофиза и характеризующееся дефицитом гормона роста, а также одного или нескольких тропных гормонов. Врожденный гипопитуитаризм чаще всего встречается в детском возрасте. Точные причины заболевания остаются неясными. Известно, что мутация в гене PROP1 вызывает у детей генетически обусловленную МДГА. По данным литературы, мутации в этом гене обнаруживаются в 50-80% семейных случаев МДГА. Согласно международным исследованиям, пациенты с мутациями в гене PROP1 имеют значительную задержку роста из-за дефицита внутриутробного соматотропного гормона (СТГ) и тиреотропного гормона (ТТГ). Пациенты с МДГА имеют тотальный дефицит СТГ, вторичный гипотиреоз и вторичный гипоганадизм.

SUMMARY

Multiple deficiency of adenohipophysis hormones.

Aliyeva A.M., Nasibova S.N.

Scientific-Research Institute of Pediatric named after K.Y. Farajova

Keywords: *hypopituitarism, secondary hypothyroidism, somatotrophic hormone deficiency.*

Multiple deficiency of adenohipophysis hormones (MDAH) is a rare disease caused by dysfunction of the pituitary gland and characterized by a deficiency of growth hormone, as well as one or more trop hormones. Congenital hypopituitarism is most common in childhood. The exact causes of the disease remain unclear. Mutations in the PROP1 gene are known to cause genetically conditioned MDAH in children. According to the literature, mutations in this gene are found in 50-

80% of familial cases of ASD. According to international studies, patients with mutations in the PROP1 gene have significant stunting due to intrauterine somatotrophic hormone (STH) and thyrotropic hormone (TTH) deficiency. Patients with MDAH have total STH deficiency, secondary hypothyroidism and secondary hypogonadism.

Əliyeva Aytəkin Mahir qızı

K.Y. Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu

E-mail: dr.aliyeva-a@mail.ru

Redaksiyaya daxil olub: 03.04.2021

Çapa tövsiyə olunub: 10.04.2021