



Milyen kicsi ez a gyerekek!

Dr. Csákváry Violetta PhD

Vas Vármegyei Markusovszky Egyetemi Oktatókórház
Csecsemő-és Gyermekgyógyászati Osztály

Az adenohypophysis organogenezis és a hormontermelő sejtvonalak differenciálódási folyamata



Az agyalapi mirigy fejlődésének különböző szakaszában expresszálandó transzkripciós faktorokat kódoló génmutációk -eltérő kórképek kialakulása

- *Korai szakasz*

- Congenitalis hypopituitarizmus , izolált vagy kombinált forma, 1:8000 , többnyire sporadikus→ 80 %
- Fejlődési rendellenességek-adonohypophysis hypoplasia, ektópiás neurohypophysis
- Extrahypophysealis eltérések, középvonali defektusok
- Hypophysisnyél megszakadásával járó szindróma (PSIS sy), újszülöttnél Sebi↑, Vc ↓, micropenis
- Septo-opticus dysplasia, *HESX1* gén mutáció, öröklésmenet (AR,AD)
 - Hypopituitarizmus
 - Corpus callosum hypoplasia
 - Nervus opticus hypoplasia
- Holoprosencephalia-két agyfélteke nem alakul ki, súlyos craniofaciális abnormalitások, többnyire életképtelen magzatok

- *Késői szakasz*

- Kombinált többszörös hormonhiány, extrahypophysealis eltérés nélkül
- Genetikai defektusok azonosítása→hormonhiány előrejelzése, családtagok szűrése

Az organogenezis későbbi szakaszát szabályozó transzkripciós
faktorok genetikai eltérései kombinált hormonhiányt okoznak

LHX4

PROP1

POU1F1

ACTH

FSH, LH

TSH

GH

PRL

FSH, LH

TSH

GH

PRL

TSH
GH
PRL

A hypothalamo-hypophysaer rendszer betegségei

- **Veleszületett**

Hypophysisnyél megszakadásával
járó szindróma
Septo-opticus dysplasia
Holoprosencephalia
Izolált hormon hiány
Kombinált pituitaer hormonhiány
Centrális diabetes insipidus

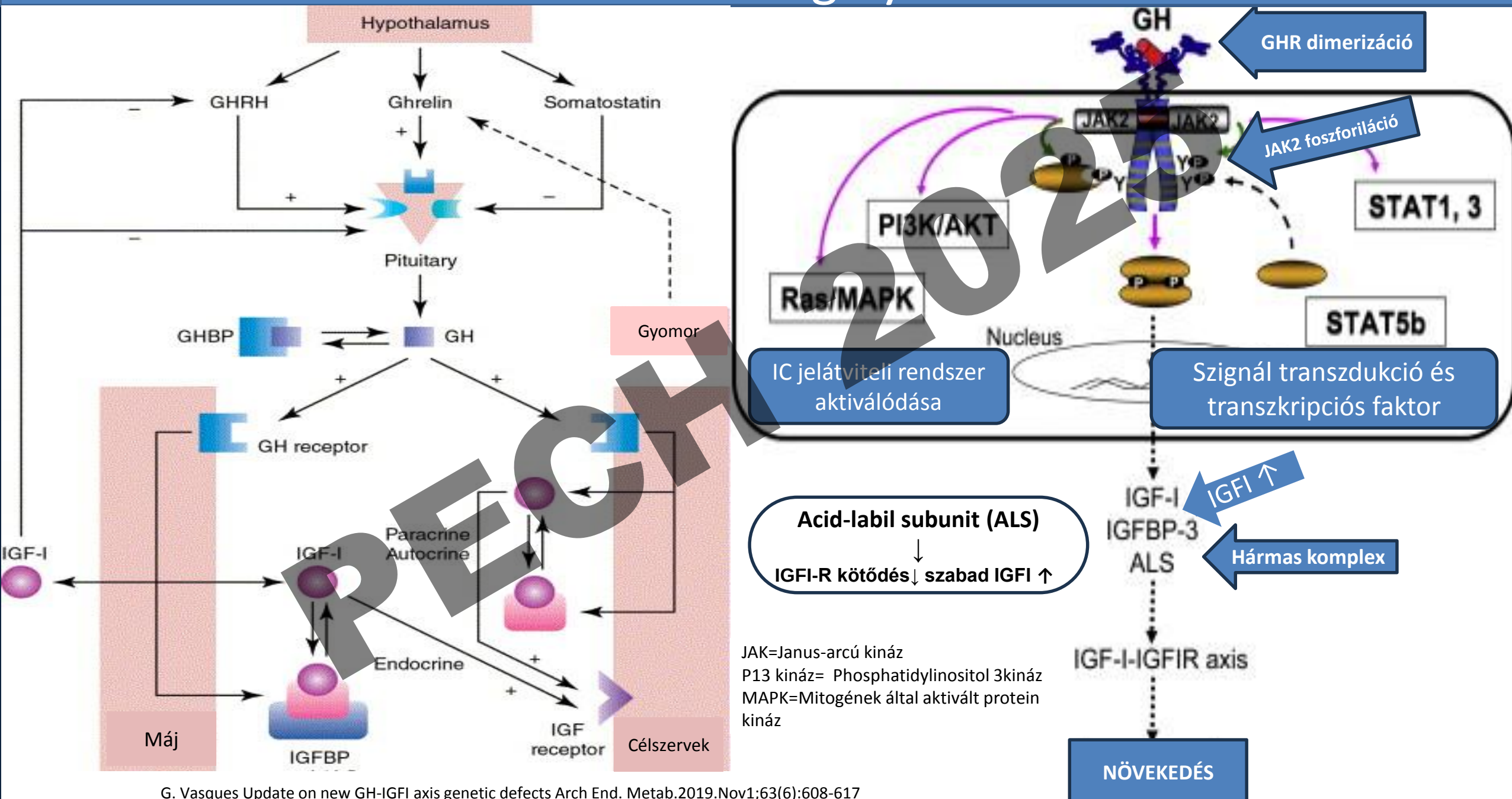
- **Szerzett**

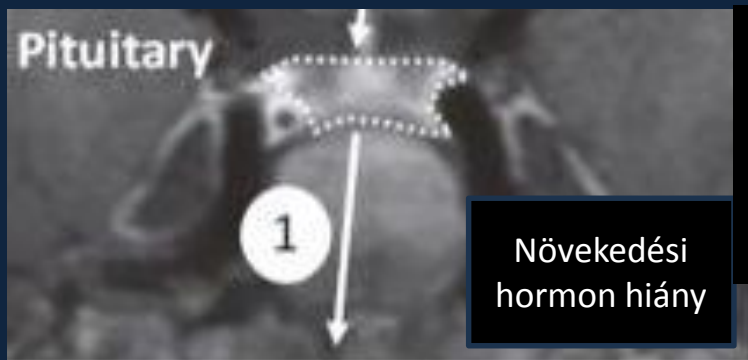
Daganatok- Craniopharyngeoma
Hypophysis adenoma
Rathke-tasak cysta
Gyulladások
Trauma
Sugár-kemoterápia

Funkcionális GH-hiány (átmeneti)

Pszichoszociális növekedési zavar
Anorexia nervosa → serdülők

GHRH-GH-IGFI tengely működése



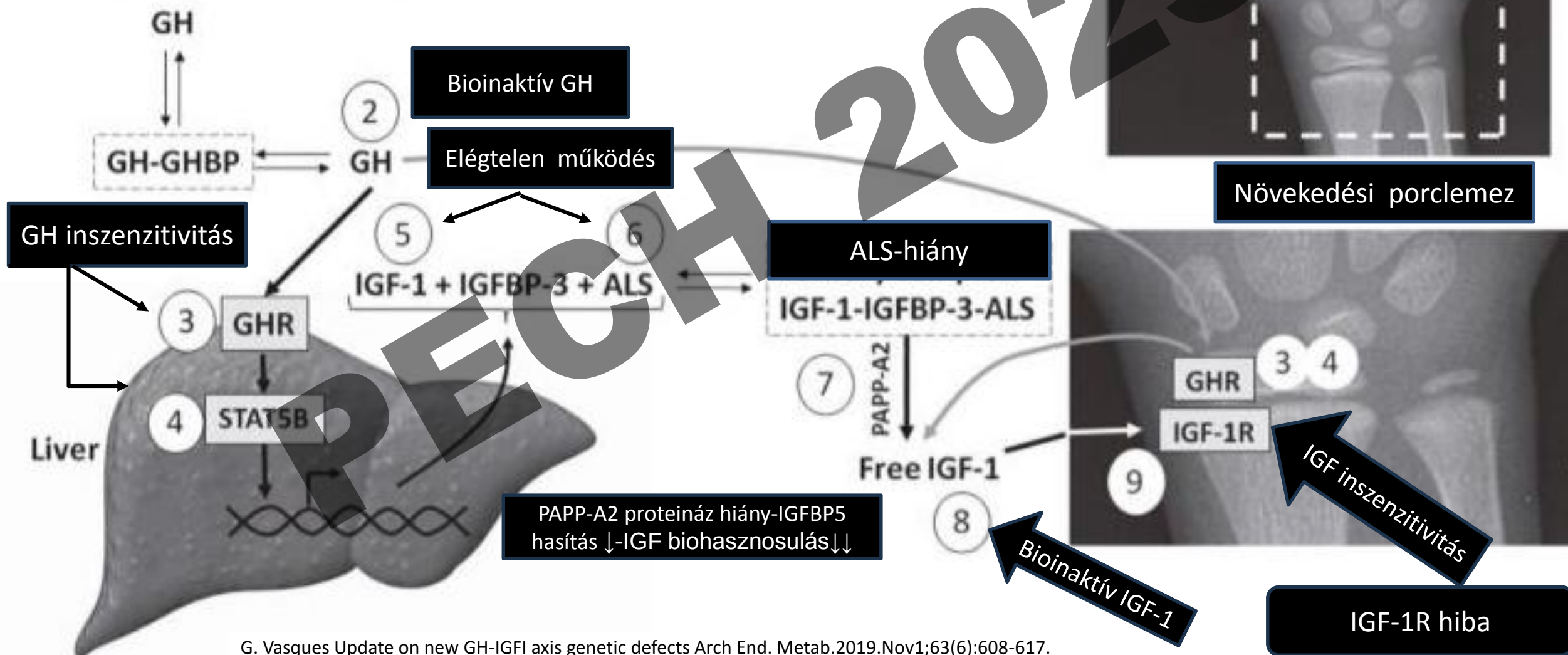


Növekedési
hormon hiány

GH-IGF tengely betegségei



Növekedési porclemez



Növekedést befolyásoló tényezők

HORMONÁLIS

GENETIKAI

• család •nem• etnikum

KÖRNYEZETI

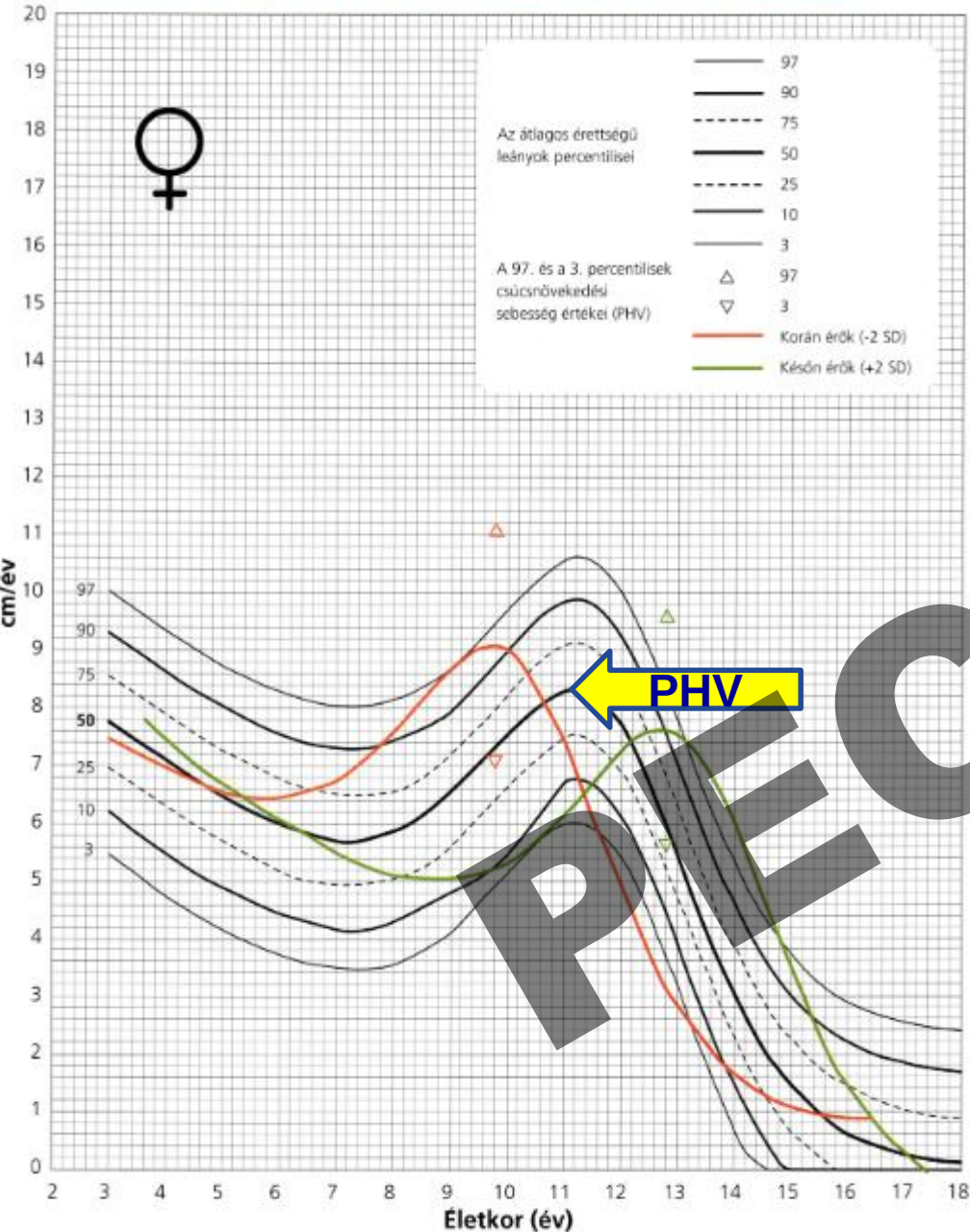
} hatások együttes szerepe

Életkor szerinti felosztás

- Intrauterin növekedés - postnatális testhossz kialakulása
- Csecsemőkor - tápláltsági viszony a meghatározó
- Gyermekkor - növekedési hormon a fő szabályozó
- Serdülőkor - nemi hormonok a felelősek

Minden életkorban → Normális pajzsmirigyhormon termelés!

Magyar leányok növekedési ütemének referencia percentilisei 3 és 18 év között



© Joubert K., Mag K., Daray S., M. van't Hof, Ágfi R. (Az Országos Epidemiológiai Központ és a KSH Népesedéstudományi Kutatóintézet)

Nanosomia diagnózisa

Nemnek, kornak megfelelő <3 percentilis (pc) testmagasság (fekve $\rightarrow$ testhossz)

Pontosabb követés $\rightarrow$ SDS görbe, $-2SD=2,3$ pc

Turner, Noonan, Down szindróma $\rightarrow$ speciális pc görbék

Növekedési ütem követés- minimum 6 havi paraméterek !

Korán illetve későn érők átlagos növekedési üteme is rögzített

Csontkorra vonatkoztatott növekedési ütem (életkor, csontkor eltérése esetén)

Serdülőkori növekedési csúcs-sebesség (PHV) jelölése

Fiúk 8,6 cm/év-13,4 év

Lányok 8,32 cm/év 11,2 év

Családi anamnézis felvétele, célmagasság meghatározása

Családi anamnézis: szülők testmagassága, serdülésük időpontja !

Célmagasság

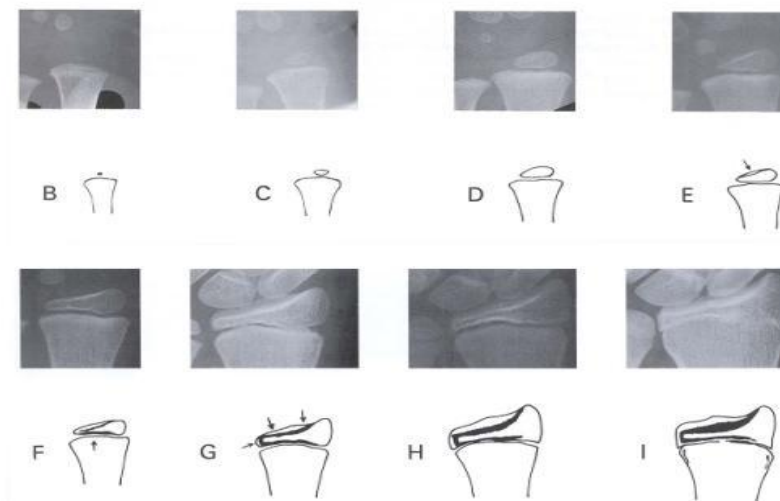
- **Fiúk** $\frac{Tm \text{ anya} + Tm \text{ apa}}{2} + 6 \text{ cm}$
- **Lányok** $\frac{Tm \text{ anya} + Tm \text{ apa}}{2} - 6 \text{ cm}$

a későbbi felnőtt magassággal 80 %-ban azonos

Jósolt végmagasság meghatározó tényezői

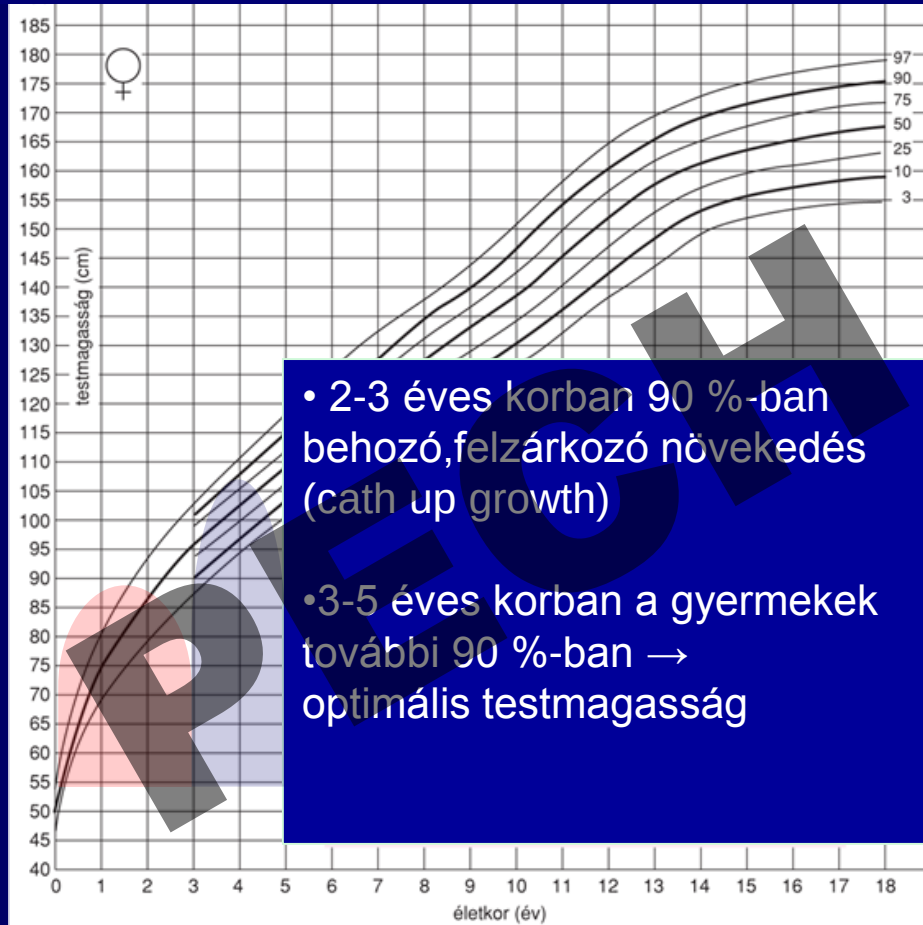
- életkor (minél idősebb annál pontosabb érték)
- aktuális testmagasság
- aktuális csontkor

Bone age: Tanner & Whitehouse 2

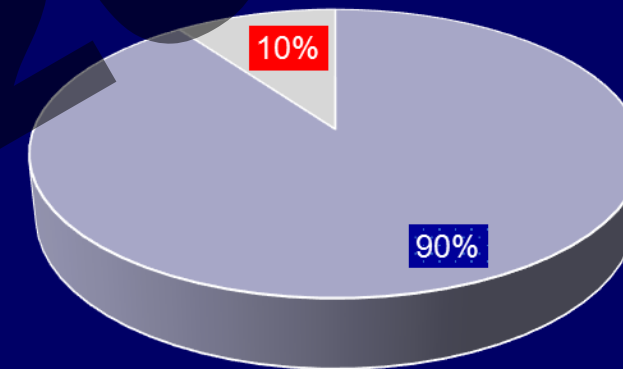


Small for gestational age újszülöttek felismerése, növekedési ütemük követése

Perinatális anamnézis fontossága → a hypophysis hormontermelése károsodhat !!



Behozó növekedés megoszlása 3-5 éves gyermekekben



10 %

Behozó növekedés elmarad
Növekedési ütem ↓
Alacsony testmagasság !

Kivizsgálás menete, kórtörténet fontossága

Gyermekek

- koponyavarratok záródása, késői fogzás, fogváltás ideje
- ismert krónikus betegség, állandó gyógyszeres kezelés
- központi idegrendszer károsodása (tumor, trauma, gyulladás, besugárzás)

Fizikális vizsgálat → alacsonynövés diagnózisa

- arányos, proporcionált → ülő és álló magasság aránya 1:2
- nem arányos, diszproporcionált → ülő és álló magasság aránya $< 1:2$
- testalkat → vékony, normál, elhízott
- dysmorphia → enyhe dysmorphia is ! **Turner-szindróma**
- Tanner stádium rögzítése, fiúk → herék nagysága, lányok → menarche időpontja !
- mentális állapot felmérése - Down, Prader-Willi, ritka szindrómák is!

Kivizsgálás menete II.

- **Általános laborvizsgálatok +coeliakia markerek +TSH**
 - Hormonvizsgálatok célzottan + 25-OHD
 - Verejték klorid tartalom vizsgálat (pilocarpin teszt)-cisztás fibrózis
 - Mol.biológiai vizsgálatok (Turner,Prader-Willi szindróma,Di George, SHOX)
- **Radiológiai vizsgálatok**
 - Rtg-csontkor felvétel -TW2
 - UH-pajzsmirigy,hasi (patkóvese !),kismedencei UH (gonaddysgenesis)
 - MR-hypophysis,Sella MR (empty sella, adenoma kizárása)
kismedencei (gonaddysgenesis)

A kivizsgálás lépéseit logikusan építsük fel!

Kivizsgálás menete III.

Alacsony gyermek proporcionált alkattal

Tm: -2 és -3SDS között

ált.vizsgálatok
csontkor meghatározás
növ.sebesség ellenőrzés

növ.seb.norm.

6 havonta Tm mérés

növ.seb.üteme 10 pc alatt
csontkor min. 1 évvel retardált

Tm: -3SDS alatt
csontkor 1/2 évvel retardált

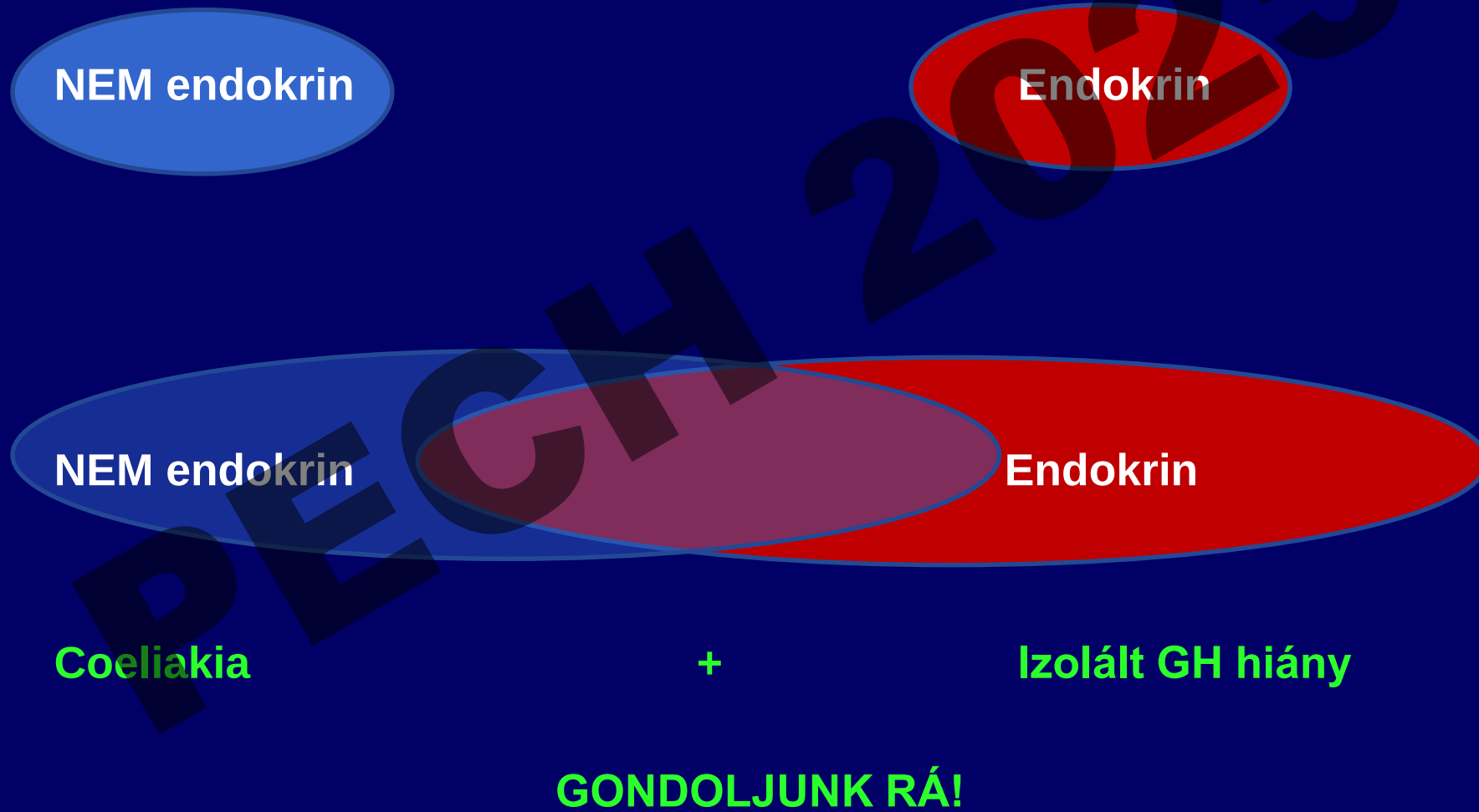
részletes kivizsgálás

GH stimulációs tesztek

Arginin, inzulin tolerancia teszt

GH-hiány → két stimulációs próbában a GH-szint < 10 ng/ml

Alacsonynövés okai

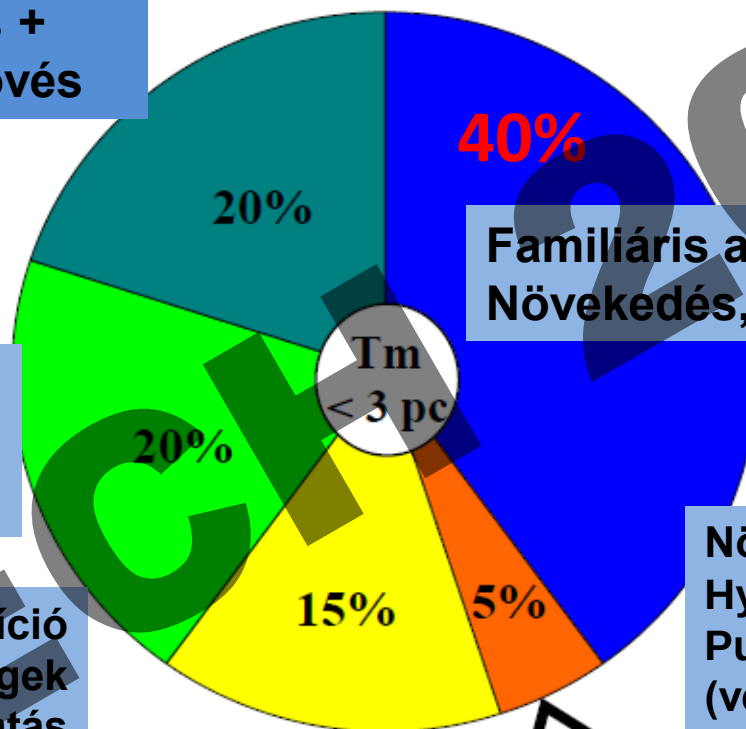


Alacsonynövés komplex okai

Alkati alacsonynövés +
familiáris alacsonynövés

Alkati alacsonynövés

Malnutríció
Idült betegségek
Glukokortikoid hatás
Dysmaturitás (SGA)
Silver-Russel szindróma
Skeletalis dysplasia, 230 típus
Pszichoszociális alacsonynövés
Koponyatrauma



40%

Familiáris alacsonynövés
Növekedés, serdülés alkati késése

Tm
< 3 pc

20%

20%

15%

5%

Növekedési hormon hiány (GH-IGFI tengely)
Hypothyreosis
Pubertas tarda (átmenetileg) pubertas precox
(végállapotként)
Turner-szindróma, gonadalis dysgenesisek
Noonan-szindróma
SHOX gén mutáció
Idiopathias alacsonynövés (SHOX gén !)
Prader-Willi szindróma
Hypoparathyreosis, pseudohypoparathyreosis
D-vitamin, calcium anyagcsere betegségek

Prader-Willi szindróma

- Hypotonia
- Hypomentia
- Hypogonadizmus
- Obesitas
- Acromicria
- 1:20.000 újszülött

Genetikai háttér

- 15q13 kromoszóma : - hosszú kar apai deléció (65-75%)
 - anyai uniparentális diszómia (20-30 %)
 - genetikai imprinting (2-5%)



Turner szindróma

Kariotípus:45XO

mozaicizmus:46XX/45XO

Színes klinikai kép

1:2500 újszülött

SHOX gén heterozigóta

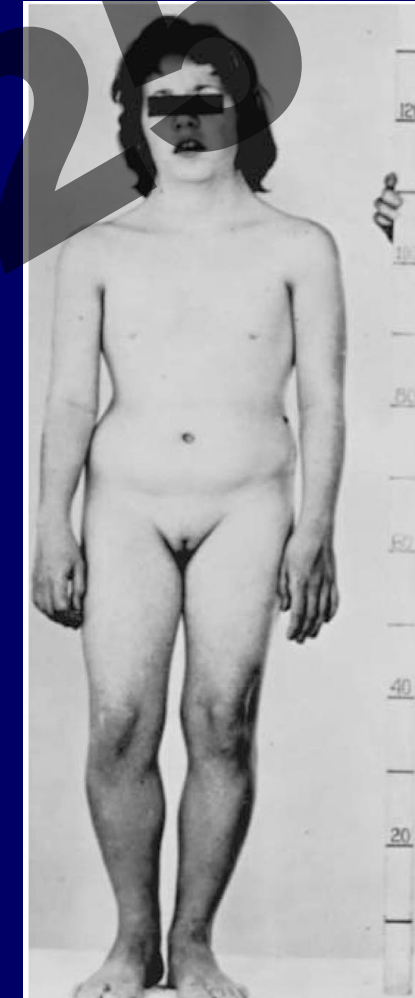
mutáció-100 %

Újszülöttkor

Lábháti oedema



- Alacsonynövés
- Pterygium colli
- Pajzsszerű mellkas
- Cubitus valgus
- Madelung deformitás (enyhe)
- Primer amenorrhea
- Csíkgonád
- Patkóvese (UH!)
- Aortastenosis
- Thyreoditis
- Coeliakia



Madelung
deformitás

Növekedési hormon (GH) hiány kezelése

INDIKÁCIÓK

- GH-hiány
- Turner szindróma
- Di George szindróma (prenatalis szűrés-vitium)
- SHOX gén defektus (idiopathias alacsonynövés-2-15%)
- Krónikus vesebetegség
- Prader-Willi , Noonan szindróma, SGA- egyedi elbírálás !

Növekedési hormon (hGH) terápia

- Rekombináns technológiával (rhGH) előállított készítmények (1985)
- Beadás → naponta este lefekvés előtt sc. injectio formájában
- Speciális beadóeszközök segítségével → **educatio-hiánypótlás!**
- 0,035-0,05mg/kg/hét kezdő adag, 1 mg=3NE
- Kezelés során → növekedési ütem követés- 3 havonta
Hba1c, TSH, IGFI, 25OHD, csontkor-évente
DEXA – 2-3 évente
- hGH kezelés befejezése -évi növekedési ütem <2 cm,
-adult csontkor

Korai felismerés, korai kezelés, versenyfutás az idővel !



Köszönöm a figyelmet!