

Н.Б. Зелінська, Є.В. Глоба, Л.В. Ніфонтова

## ВИПАДОК ПІЗНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ СІМЕЙНОЇ ФОРМИ ВРОДЖЕНОГО ПАНГІПОПІТУЇТАРИЗМУ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,  
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

### ВСТУП

Гіпопітуїтаризм є захворюванням, що виникає внаслідок відсутності або неадекватності секреції одного чи кількох гормонів передньої частки гіпофіза. Відомо, що в аденогіпофізі синтезуються і виділяються у кровобіг такі гормони, як соматотропний (СТГ), адренокортикотропний (АКТГ), лютеїнізуючий (ЛГ), фолікулостимулюючий (ФСГ), тиреотропний (ТТГ) і пролактин, дефіцит яких призводить до зниження функції відповідних ендокринних залоз (щитоподібної, статевих, кори надниркових залоз). Клінічні прояви хвороби обумовлено відсутністю дії на організм гормонів означених залоз. Дефіцит СТГ проявляється гіпоглікеміями та пропорційною затримкою росту, дефіцит гонадотропнів призводить до пренатальної мікропенії та затримки статевого розвитку, ТТГ — до гіпотиреозу, АКТГ — до втрати маси тіла, гіпоглікемії, втомлюваності, гіпотензії та іноді навіть смерті. Але домінуючим у клініці гіпопітуїтаризму є симптом затримки росту (гіпофізарний нанізм).

Однією з причин гіпопітуїтаризму є родинний пангіпопітуїтаризм (СПГ), який може бути I і II типу. СПГ I типу має аутосомно-рецесивне успадкування, а II типу — рецесивне, зчеплене з X-хромосомою. До генів, з якими пов'язано спадковий множинний дефіцит гормонів аденогіпофіза, відносять: *PIT-1*, *PROP-1*, *LHX-3*, *LHX-4*, *Hesx-1*, *Pitx-2* [1, 2].

Мутації в гені *PIT-1* пов'язано з одночасним дефіцитом СТГ, пролактину і ТТГ. Мутації в гені *PROP-1* спричинюють комбінований дефіцит СТГ, пролактину, ТТГ, ЛГ, ФСГ і АКТГ. Дефект гена *PROP-1* є найбільш поширеною причиною вродженого гіпопітуїтаризму, і, на відміну від пацієнтів із патологією *PIT-1*, у таких хворих розвивається також гіпогонадізм і гіпокортицизм. Патологія гена *Hesx-1* спричиняє формування тріади вроджених аномалій середнього мозку, зорового аналізатора та гіпофіза (синдром de Morsier): 1) гіпоплазія зорових нервів і хіазми, 2) агенезія (гіпоплазія) прозорої перетинки та мозолистого тіла, 3) гіпоплазія гіпофіза та гіпопітуїтаризм.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

У статті наведено випадок родинної форми пангіпопітуїтаризму у брата та сестри. До відділення ендокрино-

логії НДСЛ «ОХМАТДИТ» на обстеження з приводу затримки росту поступили брат і сестра (хлопчик М., 15 років, і дівчинка А., 13,5 року; рис. 1). Батьки відзначили, що діти відстають у рості від однолітків із 6-річного віку.

На момент народження у хлопчика зріст — 52 см, вага — 3700 г, у дівчинки — 53 см, вага — 4000 г. Батьки вперше звернулися до ендокринолога 2002 року (хлопчику було 8 років, дівчинці — 6), але від запропонованого обстеження батьки відмовилися через фінансову скруту. Перед госпіталізацією у НДСЛ «ОХМАТДИТ» 2009 року діти не обстежувалися. Зріст батька — 170 см, матері — 155 см.

Дітям було проведено обстеження відповідно до Протоколу [4], що включало загальний клінічний огляд з антропометрією: зріст (см) з оцінкою відхилення від нормативів — у сигмальних відхиленнях ( $\sigma$ ); маса тіла (кг); індекс маси тіла (ІМТ, кг/м<sup>2</sup>) — відповідно до перцентильних кривих) [5], а також з оцінкою статевого розвитку за Таннером [4]; лабораторне (загальні клінічні аналізи, біохімічні — з визначенням ліпідограми, протеїнограми, печінкових проб, електролітів) і гормональне обстеження (ТТГ, вільний Т<sub>4</sub>, ІФР-1, СТГ (у т.ч. нічний пік, стимуляційні проби), ЛГ, ФСГ, вільний тестостерон, естрадіол, ранковий кортизол крові); інструментальне дослідження (рентгенографія кистей з оцінкою кісткового віку згідно з Рентгенологічним атласом кистей зап'ястка (Greulich-Pyle), ЕКГ, УЗД щитоподібної залози, органів черевної порожнини, дівчинці — органів малого таза, МРТ головного мозку). Крім того, діти були консультовані офтальмологом, невропатологом, генетиком, дівчинка — гінекологом.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Хворий М., 15 років (рис. 2) скаржився на відставання у рості та статевого розвитку. Його зріст складав 118 см (–6,6  $\sigma$ ), маса тіла — 24,5 кг, ІМТ — 17,6 кг/м<sup>2</sup> (<35-ї перцентилі). Будова тіла пропорційна, «тулубне ожиріння». Стигми дизембріогенезу відсутні. Шкіра бліда, дрябла, витончена, обличчя пастозне, волосся тонке, тьмяне. Щитоподібна залоза не збільшена. Температура тіла — 36,6°C, пульс — 78 уд./хв., знижений АТ — 85/55 мм рт. ст. Статевий розвиток передпубертатний, відповідно 1-й стадії за Таннером: F1 Ах1 Р1 ОЯ6 ДП3.



**Рис. 1. Сестра і брат: дівчинка А., 13,5 року, і хлопчик М., 15 років.**



**Рис. 2. Хворий М., 15 років.**



**Рис. 3. Хвора А., 13,5 року.**

Показники загального аналізу крові, сечі, біохімічного дослідження крові — без патології. Глюкозотолерантний тест (із 45 г глюкози): натще — 5,0 ммоль/л, через 1 год. — 4,9 ммоль/л, через 2 год. — 3,9 ммоль/л.

Гормональне обстеження виявило порушення тропної функції аденогіпофіза:

— соматотропної функції: СТГ базальний рівень — 0,12 нг/мл, нічний пік — 0,42 нг/мл, після проби з клофеліном (0,15 мг/м<sup>2</sup>) через 60 хв. — 0,04 нг/мл, ІФР-1 — 136 нг/мл (вікова норма — 150–350 нг/мл);

— тиреотропної функції: ТТГ — 2,87 мМО/мл (норма — 0,7–6,4 мМО/мл), вільний Т<sub>4</sub> — 0,73 нг/дл (норма — 0,8–2,0 нг/дл);

— гонадотропної функції: ФСГ — 1,43 мМО/мл (вікова норма — 0,81–8,18 мМО/мл), ЛГ — 0,591 мМО/мл (вікова норма — 0,69–7,15 мМО/мл), після проби з дифереліном (0,1 мг) ФСГ — 1,56 мМО/мл, ЛГ — 0,61 мМО/мл, тестостерон загальний — <0,025 нг/мл (вікова норма — 0,025–15 нг/мл), після проби з хоріонічним гонадотропіном (1500 ОД — 3 дні) тестостерон загальний — 1,68 нг/мл.

— кортизол — 93,9 нг/мл (вікова норма — 24–240 нг/мл), вільний кортизол у добовій сечі — 43 мкг/добу (норма — 58–403 мкг/добу).

Кістковий вік відповідає 7 рокам. УЗД органів черевної порожнини, щитоподібної залози, ЕКГ, МРТ головного мозку патології не виявили.

Хлопчика консультовано генетиком, офтальмологом, невропатологом, які не виявили специфічної патології.

Згідно з отриманими даними встановлено діагноз: пангіпопітуїтаризм, родинна форма (ймовірно, внаслідок

мутації гена *PROP-1*): гіпосоматотропізм, вторинний гіпогонадізм, вторинний гіпотиреоз, гіпокортицизм. Гіпофізарний нанізм.

Хворому було призначено лікування згідно з Протоколом:

— препарати соматропіну з розрахунку 0,03 мг/кг на добу (0,74 мг) під контролем ІФР-1;

— препарати L-тироксину 50 мкг/добу під контролем рівня вільного Т<sub>4</sub>;

— препарати хоріонічного гонадотропіну 750 ОД двічі на тиждень №10, 4 курси на рік, під контролем рівня тестостерону, з подальшою корекцією лікування;

— преднізолон у добовій дозі 3 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла (2,5 мг), зі збільшенням дози в 1,5–2 рази у разі приєднання супутньої інфекції.

Контроль лікування та диспансерне спостереження — згідно з Протоколом [4].

Хвора А., 13,5 року (рис. 3) також скаржилася на відставання у рості та статевому розвитку. Зріст дівчинки складав 112 см (–6,7 σ), маса тіла — 25,5 кг, ІМТ — 20,4 кг/м<sup>2</sup> (нормальний, <75-ї перцентилі). Будова тіла пропорційна, «тулубне ожиріння». Стигми дизембріогенезу відсутні. Шкіра бліда, дрябла, витончена, обличчя пастозне, волосся тонке, тьмяне. Щитоподібна залоза не збільшена. Температура тіла — 36,7°C, пульс — 68 уд./хв., знижений АТ — 75/55 мм рт. ст. Статевий розвиток передпубертатний — відповідно 1-й стадії за Таннером: P1 Aх1 Ma1 Me1.

Показники загального аналізу крові, сечі — без патології. Тест толерантності до глюкози (36 г): натще — 4,2 ммоль/л. через 1 год. — 6,3 ммоль/л, через 2 год. — 6,6 ммоль/л. Відзначено зміни ліпідного спектру крові:

холестерин — 6,3 ммоль/л (вікова норма — 3,11–5,44 ммоль/л), тригліцериди — 1,57 ммоль/л (вікова норма — 0,46–1,56 ммоль/л), ЛПНЩ — 4,45 ммоль/л (вікова норма — 1,55–3,89 ммоль/л), ЛПВЩ — 0,91 ммоль/л (вікова норма — 0,78–1,68 ммоль/л).

Гормональне обстеження виявило порушення тропної функції аденогіпофіза:

— соматотропної функції: СТГ базальний рівень — 0,35 нг/мл, нічний пік — 0,26 нг/мл, після проби з клофеліном (0,15 мг/м<sup>2</sup>) через 60 хв. — 0,25 нг/мл, ІФР-1 — 110 нг/мл (вікова норма — 130–600 нг/мл);

— тиреотропної функції: ТТГ — 2,68 мМО/мл (норма — 0,7–6,4 мМО/мл), вільний Т4 — 0,487 нг/дл (норма — 0,8–2,0 нг/дл);

— гонадотропної функції: ФСГ — 1,19 мМО/мл (вікова норма — 1,02–9,24 мМО/мл), ЛГ — 0,28 мМО/мл (вікова норма — 0,28–29,38 мМО/мл), після проби з дифереліном (0,1 мг) ФСГ — 1,25 мМО/мл, ЛГ — 0,26 мМО/мл, естрадіол — <5 пг/мл (вікова норма — 25–410 пг/мл).

— кортизол — 70,9 нг/мл (вікова норма — 24–240 нг/мл), вільний кортизол у добовій сечі — 50 мкг/добу (норма — 58–403 мкг/добу).

Кістковий вік відповідає 3 рокам. УЗД органів черевної порожнини, щитоподібної залози, ЕКГ, МРТ головного мозку патології не виявили. На УЗД органів малого таза: матка візуалізується у вигляді тяжа розміром 10 мм х 5 мм, яєчники зменшені по відношенню до вікової норми. Статевий хроматин — 22%.

Дитину оглянуто генетиком, підтверджено діагноз пангіпопітуїтаризму. Офтальмолог, невропатолог не виявили у дитини специфічної патології. Гінеколог діагностував затримку статевого розвитку.

Згідно з отриманими даними встановлено діагноз: пангіпопітуїтаризм, родинна форма (мутація гена *PROP-1*): гіпосоматропізм, вторинний гіпогонадізм, вторинний гіпотиреоз, вторинний гіпокортицизм. Гіпофізарний нанізм. Гіперліпідемія.

Хворій було призначено лікування згідно з Протоколом:

— препарати соматропіну з розрахунку 0,03 мг/кг на добу (0,77 мг) під контролем ІФР-1;

— препарати L-тироксину 50 мкг/добу під контролем рівня вільного Т<sub>4</sub>;

— преднізолон у добовій дозі 3 мг/м<sup>2</sup> (2,5 мг), зі збільшенням дози в 1,5–2 рази у разі приєднання супутньої інфекції.

Контроль лікування та диспансерне спостереження — згідно з Протоколом [4].

## ВИСНОВКИ

Діти будь-якого віку із затримкою росту та статевого розвитку потребують вчасного, всебічного обстеження в ендокринолога, оскільки такі ознаки можуть бути проявом гіпопітуїтаризму. Ця патологія може проявлятися у будь-якому віці, крім того, слід пам'ятати про можливість родинної форми гіпопітуїтаризму, що вимагає обстеження інших дітей, які мають затримку розвитку.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. / Москва, 2006. — С. 46–53.
2. Kemp S. Growth Hormone Deficiency // 2008.-<http://emedicine.medscape.com/article/923688-overview>.
3. Wetterau L., Cohen P., Speiser Ph. et al. Hypopituitarism // 2002. — <http://www.emedicine.com/PED/topic1130.htm>.
4. Протокол надання медичної допомоги дітям, хворим на гіпопітуїтаризм. — Наказ МОЗ України від 27.04.06 № 354 «Про затвердження протоколів медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»».
5. Наказ МОЗ України від 03.02.09 №55 «Про затвердження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями».

## РЕЗЮМЕ

**Случай поздней диагностики семейной формы врожденного пангипопитуитаризма**

**Н.Б. Зелинская, Е.В. Глоба, Л.В. Нифонтова**

В статье описан клинический случай семейной формы пангипопитуитаризма у брата и сестры, который был диагностирован в подростковом возрасте, с преобладанием клиники выраженной задержки роста и гипогонадизма.

**Ключевые слова:** дети, пангипопитуитаризм, диагностика.

## SUMMARY

**Case of late diagnostics of the familial hypopituitarism**  
**N. Zelinska, Y. Globa, L. Nifontova**

In the article the clinical case of familial hypopituitarism at brother and sister was described. It was lately diagnosed in puberty with prevalence of the severe delay of growth and hypohadism.

**Key words:** children, hypopituitarism, diagnostics.

Дата надходження до редакції 10.05.2010 р.