

İdiyopatik Boy Kısaldığı

Feyza DARENDELİLER *, Banu KÜÇÜKEMRE AYDIN *, Firdevs BAŞ *

İdiyopatik Boy Kısaldığı

İdiyopatik boy kısaldığı (İBK), boyun - 2 standart deviasyon skorunun (SDS) altında olması ve altta yatan herhangi bir hastalığın olmamasıdır. Ailevi boy kısaldığı ve ailevi olmayan boy kısaldığı olarak iki gruba ayrılır. İBK patofizyolojisi çok geniş ve heterojendir. Boy kısaldığı nedenleri açısından uygun değerlendirmeler yapıp, İBK tanısı ile takip edilmeye başlanan çocuklar için çok yönlü tedavi protokolleri denenmekte ve olumlu sonuçlar alınabilmektedir.

Anahtar kelimeler: İdiyopatik boy kısaldığı, ailevi boy kısaldığı, ailevi olmayan boy kısaldığı

Çocuk Dergisi 2011; 11(4):147-150

Idiopathic Short Stature

Idiopathic short stature (ISS) refers to the condition where the height is below-2 standard deviation score (SDS) without any underlying disease. It may be divided in two groups as familial short stature and non-familial short stature. The pathophysiology of ISS is multifaceted and very heterogeneous. Following appropriate evaluations, children with ISS can be treated with a multifaceted treatment protocol and satisfactory results can be achieved.

Key words: Idiopathic short stature, familial short stature, non-familial short stature

J Child 2011; 11(4):147-150

Tanım

İdiyopatik boy kısaldığı (İBK), boyun - 2 standart deviasyon skorunun (SDS) altında olması ve altta yatan herhangi bir hastalığın olmamasıdır⁽¹⁻³⁾. Tıptaki gelişmeler sonucunda tanı olanaklarının artması, büyüme hormonu (BH) salgılanma ve etki etme mekanizmalarındaki bozuklukların gösterilebilmesi ile İBK tanısı konan çocuk sayısı giderek azalmaktadır.

İBK, iki gruba ayrılır. Birinci grup ailevi boy kısaldığı olup, çocuğun boyu topluma göre kısa, ancak hedef boya uygundur. İkinci grup ise ailevi olmayan boy kısaldığıdır. Bu gruptaki çocuğun boyu hem topluma hem de hedef boya göre kısadır. Bu grupta daha önce konstitüsyonel boy kısaldığı ve puberte gecikmesi (KBPG) olarak adlandırılan çocuklar yer alır. Her iki

grup da pubertenin normal zamanında veya geç olmasına göre iki alt gruba daha ayrılır⁽³⁾.

İBK tanısını koyabilmek için diğer patolojik nedenler dışlanmış olmalıdır. Vücut oranlarının ve doğum ağırlığının ve boyunun normal olması, dismorfik bulgularının ve sistemik hastalıklarının, endokrin veya beslenme bozukluklarının olmaması gereklidir. BH düzeyi ve tiroid hormonları normal olmalıdır. Bu nedenle öykü ve fizik muayenede boy kısaldığı yapacak diğer nedenlere yönelik ayrıntılı değerlendirme yapılmalı, serum biyokimyası, çölyak hastalığı için antikorlar, tiroid hormonları, gerekirse karyotip, insüline benzer büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insüline benzer büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeyleri incelenmelidir⁽⁴⁾.

İBK Fiziopatolojisi

İBK patofizyolojik olarak çok geniş ve heterojen bir gruptur⁽⁵⁾. BH salınımı ve etkisinin devamlılık gösteren bir süreç olduğu bilinmektedir. İBK olan çocukların bir kısmının farmakolojik BH testlerine yanıtları normal, ancak endojen BH salınımları yetersizdir. BH uyarı testlerinde BH eksikliği tanısı için doruk BH değeri, tam kanıta dayalı veriler olmamakla bera-

Alındığı tarih: 04.10.2011

Kabul tarihi: 30.12.2011

* İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı

Yazışma adresi: Prof. Dr. Feyza Darendeliler, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyüme Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Millet Caddesi, Çapa 34093 İstanbul

e-posta: feyzad@istanbul.edu.tr

ber, 10 ng/mL olarak kabul edilmektedir. Ancak, BH testlerinin duyarlılığı tartışmalıdır. BH testlerinde doruk BH düzeyi < 5 ng/mL olanlar gerçek BH eksikliğidir. Fakat doruk BH düzeyi 5-10 ng/mL arasında ve özellikle hipofiz görüntülemesi normal olanların İBK olma olasılıkları yüksektir.

İBK'lı çocukların yaklaşık yarısında IGF-1 düşüktür. Bu bulgu BH salınımı veya etkisinde bozukluk olduğunu gösterir. İBK'lı çocuklarda hafif BH duyarsızlığı olabilir. Gerçekten BH duyarsızlığı kanıtlanmış bazı vakaların çok hafif etkilenmiş fenotipte olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁾. Bazı İBK'lı vakalarda IGF-1 yüksek olup, IGF-1 etkisinde bir defekt olduğunu düşündürmektedir.

Moleküler Defektler

BH sekretagog reseptördeki bir defekt⁽⁷⁾, bioinaktif BH⁽⁸⁾, İBK'ya neden olabilir. BH reseptöründe defekt⁽⁹⁾, STAT5b⁽¹⁰⁾, IGF-1 geni⁽¹¹⁾ ve IGF reseptöründeki defektler⁽¹²⁾ ve henüz tanımlanmamış olup, BH ve etkisinin ortaya çıkmasını sağlayan sistemde ara bölgelerdeki bozukluklar İBK'ya neden olabilir. Bunun dışında SHOX gen mutasyonları İBK 'ya yol açabilir⁽¹³⁾. İBK olan çocuklar arasında moleküler anomaliler (en sık SHOX mutasyonları) % 2'den az vakada saptanabilir. İBK olasılıkla tek mutasyonlardan daha çok çeşitli büyüme genlerindeki polimorfizmlerin karışık etkisiyle oluşmaktadır⁽¹⁴⁾.

İBK ve normal varyant boy kısalığı farkı

Normalin varyantı olan ailevi boy kısalığında; çocuk hedef boyunun sınırları içindedir, bunun yanında büyüme hızı normaldir ve kemik yaşı geri değildir. KBPG'da çocuğun boyu hedef boyunun altında, büyüme hızı normal, kemik yaşı geri, ergenlik bulgularının ortaya çıkması gecikmiştir. Normal varyant boy kısalıkları olan ailevi boy kısalığı ve KBPG'de çocuklar hedef boylarına ulaşabilirler. Bazı çalışmalarda KBPG'li çocukların hedef boylarına erişemedikleri gösterilmiştir. KBPG ancak kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşından sonra püberte gecikmesi varsa tanımlanabilir. Çocukluk döneminde kemik yaşı geriliği KBPG'ni düşündürmekle beraber, bu kesin değildir. Dolayısıyla KBPG ve İBK ayırımı her

zaman olası olmayabilir. Bazı yazarlar İBK tanısı için normalin varyantı boy kısalıklarının dışlanması savunurken⁽⁴⁾, bazıları ise tüm açıklanamayan boy kısalıklarını İBK tanısı altına almaktadır.

Boy kısalığının açıklanabilmesi için ne kadar tetkik yapılması gerektiği de tam açık değildir. Örneğin, İBK etiyojisinde dismorfik sendromlar dışlanmalıdır, ancak genetik testlerin ne dereceye kadar yapılabacağı net değildir. Benzer şekilde iskelet displazileri özellikle hafif oran bozukluğu olanlar atlanabilir.

Tedavi

İBK'da BH tedavisi ABD'de onay almıştır. Boyu – 2.25 SDS'den küçük çocuklarda 5 yaş ve püberte arası tedavi başlanması önerilmektedir. Dört yaş altı tedavi önerilmemektedir. Tedavi ya büyüme tamamlanana kadar verilir ya da çocuk normal persantile eriştiğinde kesilir. Kuşkusuz, yan etkiler, hastanın ve ailenin beklentileri ve etik sorunlar ele alınmalıdır. İBK tedavisinde BH dozu 40-50 µg/kg/gün (0.30-0.37 mg/kg/hafta) olarak önerilmektedir⁽¹⁵⁾. Bazı çalışmalarda daha yüksek dozlar (50-70 µg/kg/gün) denenmiştir. Büyüme yetersizse doz artırılabilir, ancak 50 µg/kg/gün üzeri dozun güvenilirliği ile ilgili yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır. İzlemede oksolojik parametreler ve IGF-1 düzeylerinin değerlendirilmesi önerilmektedir. IGF-1 SDS ≥ 2.0 ise doz azaltılır. Başarılı bir tedavi için ilk yıl boy SDS'sindeki artış 0.3-0.5 ve büyüme hızı artışı > 3 cm/yıl olmalıdır.

İBK'de BH tedavisinin sonuçlarını değerlendiren sistematik Cochrane Kütüphanesi derlemesinde 10 çalışmanın kısa ve uzun dönem sonuçları bildirilmiştir⁽²⁾. Yedi yüz kırk bir çocuk 6 ay - 6.2 yıl süre ile tedavi edilmiştir. İki çalışmada son boy bildirilmiştir. Bir çalışmada son boy tedavi edilenlerde, tedavi edilmeyenlere göre ortalama 7.5 cm (1.23 SDS) fazla bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise plasebo alan gruba göre kazanç 3.7 cm (0.51 SDS) bulunmuştur. Bu sonuçlar daha önceki 10 kontrollü çalışma ve 28 kontrolsüz çalışmanın sonuçlarına benzer olup, kazanç 5-6 cm civarındadır. Son bir çalışmada iki farklı doz kullanılmış ve yüksek doz BH tedavisi ile 1 SDS'lik kazanç elde edilmiştir.

Ebeveyn boyu, tedavi başlangıcındaki kemik yaşı geriliği, düşük boy SDS, düşük büyüme hızı SDS ve düşük IGF-1 düzeyleri tedaviye yanıtı etkileyen faktörlerdir.

BH tedavisinin yaşam kalitesini arttırdığı bildirilmemektedir. Yan etkiler diğer tanılarda bildirilenler gibidir⁽¹⁵⁾. Özellikle skolyoz, tonsil hipertrofisi, papilödem ve femur başı epifiz kayması açısından hastalar kesinlikle izlenmelidir. Belirli aralarlıkla kan şekeri bakılmalıdır. BH tedavisinin potansiyel mitojenik etkisi göz önüne alındığında malignite açısından değerlendirmek gerekmektedir.

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analog ve BH tedavisi birlikte verilebilir, ancak kanıtlar yetersizdir. Aromataz inhibitörleri (Aİ) de erkek çocuklarda kullanılabilir ancak veriler yetersizdir. Aİ ve BH birlikte kullanımı söz konusu olabilir, ancak bu konuda da veriler yetersizdir.

Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya'da BH eksikliği olmadığı halde ağır IGF-1 eksikliği olan vakalarda IGF-1 tedavisi onaylanmıştır. İBK vakalarında da IGF-1 düzeyleri düşük olan ve BH tedavisine yanıt vermeyen vakalarda IGF-1 tedavisi denenebilir. Bu alanda henüz kontrollü çalışma yoktur⁽¹⁶⁾.

Sonuç olarak; boy kısalığı nedeniyle başvuran bir çocukta İBK tanısı diğer patolojik nedenlerin dışlanmasıyla koyulur. İBK tanısı konan vakaların vücut oranlarının, doğum ağırlığının ve boyunun normal olması, dismorfik bulgularının, sistemik hastalıklarının, endokrin veya beslenme bozukluklarının olmaması gereklidir. BH düzeyi ve tiroid hormonları normal olmalıdır.

Vakaların ayrıntılı öyküleri alınmalı, boy, ağırlık, oturma yüksekliği, oturma yüksekliği/boy oranı bakılmalı, ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Kemik yaşı, tam kan sayımı, serum biyokimya, eritrosit sedimentasyon hızı, tam idrar tahlili, dışkı analizi, tiroid hormonları, çölyak taraması ve gerekli vakalarda karyotip analizi ve BH uyarı testleri incelenmelidir. İBK tanısı konulan vakalar endokrin polikliniklerinden izleme alınarak büyüme hızları değerlendirilmelidir. Tedavide çok yönlü protokoller

denenmekte ve olumlu sonuçlar alınabilmektedir, ancak bunların rutin uygulamaya girmesi için elimizdeki veriler yeterli değildir. İBK fizyopatolojisinin aydınlatılması konusundaki araştırmalarda ilerleme olması ile yeni tedavi yaklaşımları da uygulamaya girebilecektir. Boy kısalığının düzeltilmesine yönelik tüm uygulamalar çocuğun yaşam kalitesinin yükselmesini sağlaması yanında güvenli de olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Ranke MB.** Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 1996;45(Suppl. 2):64-6. <http://dx.doi.org/10.1159/000184851> PMID:8805048
2. **Bryant J, Baxter L, Cave C, Milne R.** Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004440. PMID:17636758
3. **Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJH.** ESPE classification of paediatric endocrine diagnosis. *Horm Res* 2007;68(Suppl. 2):1-120.
4. **Pedicelli S, Peschiaroli E, Violi E, Cianfarani S.** Controversies in the definition and treatment of idiopathic short stature. *J Clin Res Ped Endo* 2009;1(3):105-15.
5. **Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P.** Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 2008;18:89-110. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ghir.2007.11.004>
6. **Savage MO, Blum WF, Ranke MB, Postel-Vinay MC, Cotterill AM, Hall K, et al.** Clinical features and endocrine status in patients with growth hormone insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1465-71. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.77.6.1465>
7. **Pantel J, Legendre M, Cabrol S, Hilal L, Hajaji Y, Morisset S, et al.** Loss of constitutive activity of the growth hormone secretagogue receptor in familial short stature. *J Clin Invest* 2006;116:760-8. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI25303> PMID:16511605 PMCid:1386106
8. **Besson A, Salemi S, Deladoëy J, Vuissoz JM, Eble A, Biddlingmaier M, et al.** Short stature caused by a biologically inactive mutant growth hormone (GH-C53S). *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2493-9. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-1838>
9. **Tiulpakov A, Rubtsov P, Dedov I, Peterkova V, Bezlepina O, Chrousos GP, et al.** A novel C-terminal growth hormone receptor (GHR) mutation results in impaired GHR-STAT5 but normal STAT-3 signaling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):542-7. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-2133>
10. **Kofoed EM, Hwa V, Little B, Woods KA, Buckway CK, Tsubaki J, et al.** Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation. *N Engl J Med* 2003;349:1139-47. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022926> PMID:13679528
11. **Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, Clark AJ.** Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin like growth factor 1 gene. *N Engl J Med* 1996;335:1363-7. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199610313351805> PMID:8857020
12. **Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, et al.** IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med* 2003;349:2211-22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010107>

PMid:14657428

13. **Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, et al.** Deletions of the homeobox gene SHOX (Short Stature Homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):1402-6.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.87.3.1402>
14. **Cohen P.** Understanding idiopathic short stature. Highlights 2007;15(1):2-4.
15. **Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al.** Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: A summary of the

Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4210-7.

<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-0509>

16. **Chernausek SD, Backeljaww PF, Frane J, Kuntze J, Underwood LE.** Growth Hormone Insensitivity Syndrome Collaborative Group long term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)- 1 in children with severe IGF-1 deficiency due to growth hormone insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:902-10.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1610>