

بررسی فراوانی کمبود هورمون رشد در کودکان کوتاه قد

دکتر شیده عصار^۱، دکتر حاجیه شهبازیان^۲، دکتر کوروش ریاحی^۳، دکتر کرامت خردمند^۴

خلاصه

مقدمه: کمبود هورمون رشد از علل مهم کوتاهی قد در کودکان است که در صورت تشخیص زودرس قابل درمان می‌باشد. این مطالعه با هدف تعیین فراوانی کمبود هورمون رشد در کودکان کوتاه قد انجام شد.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی توصیفی مقطعی، تمامی کودکان کوتاه قد ارجاع شده به درمانگاه غدد بیمارستان گلستان اهواز طی سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۵، به شرط قد زیر صدک ۳ برای سن و جنس، نداشتن بیماری زمینهای توجیه‌گر علت و طبیعی بودن بررسی‌های اولیه، تحت تست تحریکی استاندارد هورمون رشد قرار گرفتند. حداکثر میزان هورمون پس از تحریک کمتر از ۱۰ ng/ml در دو تست مجزا، کمبود هورمون رشد تلقی شد.

یافته‌ها: از ۲۰۲ مورد در سنین ۱ تا ۱۵ سال با میانگین ۹/۱ سال، ۲۴ نفر (۱۱/۸ درصد) کمبود هورمون رشد داشتند. در موارد مبتلا نسبت پسر به دختر ۲/۴ به ۱ بود. اندکس انحراف معیار از میانگین قدی (SDS) در ۷۵ درصد این کودکان ≥ -3 بود و ۷۹/۲ درصد صدک وزنی بالاتر یا مساوی ۱۰ داشتند که در مقایسه با کودکان کوتاه قد بدون کمبود هورمون رشد، تفاوت معنی‌دار بود ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری: فراوانی کمبود هورمون رشد در کودکان کوتاه قد در این مطالعه در مقایسه با مطالعات مشابه میزان متوسطی را نشان داد. در بررسی کوتاه قدی کودکان با میانگین قدی ≥ -3 و صدک وزن ≤ 10 ، کمبود هورمون رشد باید بیشتر مد نظر قرار گیرد. با توجه به میانگین سنی به نسبت بالای مراجعہ کنندگان، تأکید بر ارجاع به موقع ضروری به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: کوتاهی قد، کودکان، کمبود هورمون رشد.

^۱ استادیار گروه کودکان، بیمارستان گلستان، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران.

^۲ دانشیار غدد و متابولیسم، گروه داخلی، بیمارستان گلستان، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران.

^۳ استادیار غدد و متابولیسم، گروه کودکان، بیمارستان گلستان، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران.

^۴ دستیار کودکان، گروه کودکان، بیمارستان گلستان، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران.

E-mail: assarsh@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر شیده عصار، استادیار گروه کودکان، بیمارستان گلستان، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران.

Frequency of Growth Hormone Deficiency in Children with Short Stature

Shideh Assar MD^{*}, Hajieh Shahbazian MD^{**}, Kourosh Riahi MD^{***},
Keramat Kheradmand MD^{****}

Abstract

Background: Growth hormone deficiency is an important and treatable cause for short stature in early diagnosed cases. This study was conducted to determine the frequency of growth hormone deficiency in children with short stature referred.

Methods: In a cross sectional descriptive study, all short stature children referred to endocrinology clinic of Golestan hospital in Ahvaz, Iran during 2005 to 2006 were included if they had height below 3rd percentile for age and sex, no any chronic disorder causing short stature and normal initial investigations. Standard growth hormone stimulation tests were performed and patients with growth hormone maximum level of less than 10 ng/dl (in two tests), were considered as growth hormone deficient.

Findings: 202 cases (59.9% male and 40.1% female) with age range of 1 to 15 and mean age of 9.1 years were studied. Frequency of growth hormone deficiency was 11.8%. In growth hormone deficient group, male/female ratio was 2.4/1 and family history of short stature was positive only in 4.2%. Height standard deviation score (SDS) of 75% of these cases was ≤ -3 and weight for age in 79.2% was ≥ 10 percentile. These data showed significant difference between short and normal children ($P < 0.05$).

Conclusion: In this study, frequency of growth hormone deficiency was average, compared to other studies. In children with standard deviation score < -3 and weight percentile ≥ 10 , growth hormone deficiency should be more considered. Parents and health care providers should be urged to early referral of children with short stature.

Keywords: Short Stature, Children, Growth Hormone Deficiency.

^{*} Assistant Professor, Department of Pediatrics, Golestan Hospital, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

^{**} Associate Professor, Department of Internal Medicine, Golestan Hospital, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

^{***} Assistant Professor of Pediatrics Endocrinologist, Department of Pediatric, Golestan Hospital, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

^{****} Resident of Pediatrics, Department of Pediatrics, Golestan Hospital, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Corresponding Author: Shideh Assar MD, E-mail: assarsh@yahoo.com

مقدمه

کوتاهی قد یکی از علل شایع مراجعه به متخصصین اطفال است. قد معیار خوبی برای ارزیابی رشد و سلامت کلی یک کودک است و از طرفی اندازه‌ی قد می‌تواند روی سلامت روانی - اجتماعی و رفاه اجتماعی فرد تأثیر گذار باشد (۱).

اگر چه در اکثر موارد کوتاهی قد ناشی از عوامل فیزیولوژیک شامل کوتاهی قد سرشتی (Constitutional delay of growth) و کوتاهی قد فامیلیال است، موارد مهم و قابل درمان مانند کمبود هورمون رشد، هیپوتیروئیدیسم، سوء تغذیه، بیماری‌های مزمن، ریکتز و... نیز ممکن است به عنوان علت مطرح باشند (۲). کمبود هورمون رشد از علل مهم اندوکراین کوتاهی قد است که در صورت عدم درمان می‌تواند سبب کوتاهی قد شدید در بزرگسالی شود (۳). این اختلال به دو صورت مادرزادی و اکتسابی بروز می‌کند. نوع اکتسابی ممکن است ناشی از عواملی مانند بدخیمی‌ها، مننژیت، تروما، پرتو درمانی و ... باشد (۴). به طور کلی کمبود کلاسیک هورمون رشد از یک در ۴۰۰۰ تا یک در ۱۰/۰۰۰ کودک رخ می‌دهد (۵، ۱). در مورد شیوع علل اختلال رشد و نیز کمبود هورمون رشد در کودکان کوتاه قد، مطالعات متعددی در نقاط مختلف جهان انجام شده که میزان شیوع در آن‌ها متفاوت گزارش شده است (۱۴-۶). این مطالعه با هدف تعیین فراوانی کمبود هورمون رشد در کودکان کوتاه قد و دستیابی به معیارهایی که لزوم بررسی هورمون را مشخص کند، انجام شده است.

روش‌ها

در یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی، تمامی کودکانی که به

دلیل کوتاهی قد طی سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۵ به درمانگاه غدد بیمارستان گلستان اهواز ارجاع شده بودند، به شرط داشتن قد زیر صدک ۳ برای سن و جنس بر اساس منحنی استاندارد NCHS (۱۵) و نداشتن بیماری زمینه‌ای توجیه کننده‌ی کوتاهی قد، مورد بررسی قرار گرفتند. کل بیماران از نظر وجود علائم بیماری‌های ارگانیک و سندرم‌های ژنتیکی معاینه شدند و سابقه‌ی فامیلی کوتاهی قد مورد پرسش قرار گرفت. قد در سن زیر ۲ سال به صورت خوابیده با قد سنج استاندارد و در سن بالای ۲ سال در حالت ایستاده بدون کفش با قد سنج دیواری و وزن با یک ترازوی استاندارد اندازه‌گیری شد. اندکس انحراف معیار از میانگین قدی (SDS) تمامی نمونه‌ها بر اساس فرمول زیر محاسبه گردید (۱۶):

تفاضل اندازه‌ی قد کودک با اندازه قد متوسط برای همان سن و جنس (صدک ۵۰) تقسیم بر انحراف معیار قدی کودکان طبیعی همان سن و جنس.

آزمایش‌های اولیه شامل هموگلوبین، ESR، کشت و کامل ادرار، بررسی مدفوع، اندازه‌گیری اوره، کراتینین، الکترولیت‌ها، گازهای خون و هورمون تیروئید و TSH انجام شد. سن استخوانی بر اساس گرافی مچ و دست چپ بر اساس استانداردهای Greulich and Pyle تعیین گردید. در موارد طبیعی بودن آزمایش‌های اولیه، تست تحریکی استاندارد هورمون رشد (۱۷) با استفاده از داروهای کلونیدین و ال-دوبا انجام شد. در صورتی که حداکثر هورمون رشد در آزمایش اول کمتر از ۱۰ ng/ml بود، تست تحریکی بار دیگر با داروی دیگر انجام شد. مواردی که در هر دو تست حداکثر میزان رشد کمتر از ۱۰ ng/ml بود، به عنوان کمبود هورمون رشد تلقی شد. تمامی آزمایش‌ها در یک آزمایشگاه، با یک نوع کیت آزمایشگاهی و به روش رادیو ایمنواسی انجام شد.

اطلاعات جمع‌آوری شده به کمک نرم‌افزار آماری SPSS^{۱۵} (version 15, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

کل مراجعین واجد شرایط ورود به مطالعه ۲۳۶ مورد بودند که ۳۴ نفر از آن‌ها به دلیل عدم همکاری از مطالعه حذف شدند و در نهایت ۲۰۲ مورد بین سنین ۱ تا ۱۵ سال با میانگین سنی ۹/۱ بررسی شدند. از این تعداد ۱۲۱ نفر (۵۹/۹ درصد) پسر و ۸۱ نفر (۴۰/۱ درصد) دختر بودند. در بیش از ۶۰ درصد موارد سن مراجعه بالاتر از ۸ سال بود.

کمبود هورمون رشد در ۲۴ مورد (۱۱/۸ درصد) مشخص شد که شامل ۱۷ پسر و ۷ دختر بودند؛ در این مورد نسبت مذکر به مؤنث ۲/۴ به ۱ بود و فقط در ۴/۲ درصد این کودکان سابقه‌ی فامیلی کوتاهی قد وجود

داشت. در حالی که در سایر کودکان کوتاه قد در ۲۱/۳ درصد موارد این سابقه‌ی فامیلی مثبت بود. از نظر سن مراجعه، تفاوت معنی‌داری بین کودکان دچار کمبود هورمون رشد و سایر کودکان کوتاه قد وجود نداشت ($P > ۰/۰۵$). ۷۹/۲ درصد کودکان دچار کمبود هورمون رشد، صدک وزنی ۱۰ یا بالاتر داشتند؛ در حالی که فقط در ۳۶/۵ درصد از سایر کودکان کوتاه قد صدک وزنی ۱۰ یا بالاتر مشاهده شد ($P < ۰/۰۰۱$) (جدول ۲).

۷۵ درصد کودکان دچار کمبود هورمون رشد و ۳۲/۵ درصد از سایر کودکان قد، SDS کمتر از ۳- داشتند که تفاوت دو گروه معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۰۱$) (جدول ۳). از کل کودکان مورد مطالعه، ۶۲/۳ درصد تأخیر سن استخوانی داشتند و در کودکان دچار کمبود رشد در ۷۵ درصد موارد تأخیر سن استخوانی وجود داشت.

جدول ۱. نمودار توزیع جنسی کودکان دچار کمبود هورمون رشد و کودکان کوتاه قد با هورمون رشد طبیعی

جنس	کودکان دچار کمبود هورمون رشد	درصد	کودکان کوتاه قد با هورمون رشد طبیعی	درصد	کل جمعیت	درصد
مذکر	۱۷	۷۰/۸	۱۰۴	۵۸/۴	۱۲۱	۵۹/۹
مؤنث	۷	۲۹/۲	۷۴	۴۱/۶	۸۱	۴۰/۱
کل	۲۴	۱۰۰	۱۷۸	۱۰۰	۲۰۲	۱۰۰

جدول ۲. مقایسه‌ی صدک وزن کودکان کوتاه قد با هورمون رشد طبیعی با کودکان دچار کمبود هورمون رشد

صدک وزن	کودکان کوتاه قد با هورمون رشد طبیعی	درصد	کودکان دچار کمبود هورمون رشد	درصد
< ۳	۴۷	۲۶/۴	۰	۰
۳ تا ۱۰	۶۶	۳۷/۱	۵	۲۰/۸
۱۰ تا ۲۵	۴۷	۲۶/۴	۱۱	۴۵/۸
۲۵ تا ۵۰	۱۸	۱۰/۱	۸	۳۳/۴
کل	۱۷۸	۱۰۰	۲۴	۱۰۰

$P < ۰/۰۰۱$

جدول ۳. مقایسه‌ی SDS در بیماران دچار کمبود هورمون رشد با سایر کودکان کوتاه قد مورد مطالعه

کل	درصد	کودکان کوتاه قد با هورمون رشد طبیعی	درصد	کودکان دچار کمبود هورمون رشد	SDS
۶	۲/۲	۴	۸/۳	۲	-۴ تا -۵/۸
۷۰	۳۰/۳	۵۴	۶۶/۷	۱۶	-۴ تا -۳
۱۲۶	۶۷/۵	۱۲۰	۲۵	۶	-۲ تا -۳
۲۰۲	۱۰۰	۱۷۸	۱۰۰	۲۴	کل

$P < 0/001$

آن در کل جامعه باشد و از طرفی سرعت رشد قدی کودک در ارزیابی قد اهمیت ویژه دارد و گروهی از کودکان حتی اگر صدک قدی زیر ۳ نداشته باشند نیز به دلیل کاهش سرعت رشد نیاز به بررسی هورمون رشد دارند؛ این مسایل در این مطالعه لحاظ نشده است و از محدودیت‌های مطالعه به حساب می‌آید.

نسبت مذکر به مؤنث در کودکان دچار کمبود هورمون رشد در مطالعه‌ی حاضر ۲/۴ به ۱ بود که با بعضی از مطالعات که این نسبت را ۲ تا ۲/۷ به یک ذکر کرده‌اند، هم‌خوانی دارد (۲۰، ۱۸، ۱۴، ۱۲). با توجه به این که این نسبت در سایر کودکان کوتاه قد مورد بررسی حدود ۱/۴ به ۱ بود، به نظر می‌رسد که کمبود هورمون رشد در کودکان کوتاه قد مذکر احتمال بیشتری دارد.

میانگین سن مراجعه در بیماران ما ۹/۱ سال بود و بیش از ۶۰ درصد موارد بالای ۸ سال بودند که با مطالعه‌ی شربتدار علایی و افشارپیمان در تهران هم‌خوانی دارد (۲۰، ۱۸). در سایر مطالعات مشابه در ایران، میانگین سنی مراجعه کنندگان ۱۳ سال یا بالاتر بود (۲۱، ۱۹). این مسأله بیانگر تأخیر در مراجعه‌ی کودکان کوتاه قد جهت بررسی است و می‌تواند سبب از دست رفتن فرصت و عدم کسب نتیجه‌ی مطلوب از درمان در موارد قابل درمانی مثل کمبود هورمون رشد

بحث

بر اساس نتایج این مطالعه، کمبود هورمون رشد ۱۱/۱ درصد از علل کوتاهی قد را در جامعه‌ی مورد مطالعه تشکیل می‌داد. در مطالعات مشابهی که در ایران انجام شده، آمار متفاوتی گزارش شده است. در مطالعه‌ی شربتدار علایی و همکاران در بیمارستان لقمان حکیم تهران، کمبود هورمون رشد به عنوان ۶ درصد علل کوتاهی قد گزارش شد (۱۸). نخجوانی و همکاران از بیمارستان امام خمینی تهران این نسبت را ۲۸/۸ درصد (۱۹)، افشار پیمان و همکاران از انستیتو غدد و متابولیسم تهران، ۱۷/۴ درصد (۲۰) و سهیلی خواه از شهر یزد ۱۶ درصد (۲۱) گزارش نمودند. در بین مطالعات مشابه جهانی، نتایج مطالعات Awan و همکاران از ولز با فراوانی ۱۰ درصد (۶) و Giovenale و همکاران از ایتالیا با فراوانی ۹/۲ درصد (۱۰) با مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارند. البته باید توجه داشت که نتایج مطالعه‌ی حاضر و بسیاری از مطالعاتی که در این رابطه انجام شده است نمی‌تواند بیانگر شیوع کمبود هورمون رشد در کل جامعه باشد و در واقع پاسخی به این سؤال است که چه تعداد از کودکانی که برای بررسی کمبود هورمون رشد ارجاع می‌شوند، در واقع چنین کمبودی دارند. میزان شیوع کوتاه قدی در جمعیت کوتاه قد در مرکز ارجاع نمی‌تواند بیانگر شیوع

نتیجه گیری

بر اساس این بررسی، فراوانی کمبود هورمون رشد، به عنوان علت کوتاهی قد در جامعه‌ی مورد مطالعه، هر چند در کل کم است ولی در مقایسه با مطالعات مشابه میزان متوسطی را نشان می‌دهد. با توجه به میانگین سنی به نسبت بالای مراجعه کنندگان، تأکید بر ارجاع به موقع توسط مراقبین بهداشتی و آگاهی دادن به والدین ضروری به نظر می‌رسد. در کودکانی که SDS کمتر از ۳- دارند و موارد کوتاه قدی که صدک وزنی افت چندانی ندارد، کمبود هورمون رشد به عنوان علت باید بیشتر از پیش مد نظر قرار گیرد. با توجه به اهمیت موضوع، انجام مطالعات وسیع‌تر در مورد شیوع کمبود هورمون رشد در جامعه پیشنهاد می‌شود.

گردد و باید توجه والدین، مراقبین بهداشتی و پزشکان را به این نکته جلب نمود. در کودکان کوتاه قد، تعیین SDS قدی اهمیت خاصی دارد. بر اساس بعضی منابع، SDS کمتر از ۳/۵ در کودک اندیکاسیون بررسی از نظر هورمون رشد می‌باشد (۱). گروهی از مطالعات در کودکان کوتاه قد نشان داده است که در موارد با SDS کمتر از ۳-، شایع‌ترین علت کوتاهی قد کمبود هورمون رشد بوده است (۲۲-۲۱، ۱۱). در مطالعه‌ی حاضر نیز در کودکان دچار کمبود هورمون رشد، SDS به طور معنی‌داری از سایرین کمتر بود و در مقابل، این کودکان به طور معنی‌دار نسبت به سایر کودکان کوتاه قد از صدک وزنی بالاتری برخوردار بودند.

References

1. Kliegman R, Marcadante K, Jenson H, Behrman R. Nelson essentials of pediatrics. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2006. p. 789-96.
2. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed SH, Polonsky KS, Editors. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: Saunders; 2003. p.1003- 79.
3. DeGroot LJ, Jameson JL. Endocrinology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
4. Parks JS, Felner EI. Hypopituitarism. In: Kliegman R, Behrman RE, Jenson H B, Editors. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: W.B Saunders; 2007.
5. Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F, Bourguignon JP, Heinrichs C, et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. Eur J Endocrinol 2004; 151(1): 67-72.
6. Awan TM, Sattar A, Khattak EG. Frequency of growth hormone deficiency in short statured children. J Coll Physicians Surg Pak 2005; 15(5): 295-8.
7. Bhadada SK, Agrawal NK, Singh SK, Agrawal JK. Etiological profile of short stature. Indian J Pediatr 2003; 70(7): 545-7.
8. Evans C, Gregory JW. The investigation of short stature: a survey of practice in Wales and suggested practical guidelines. J Clin Pathol 2004; 57(2): 126-30.
9. Shu SG, Chen YD, Chi CS. Clinical evaluation of short children referred by school screening: an analysis of 655 children. Acta Paediatr Taiwan 2002; 43(6): 340-4.
10. Giovenale D, Meazza C, Cardinale GM, Sposito M, Mastrangelo C, Messina B, et al. The prevalence of growth hormone deficiency and celiac disease in short children. Clin Med Res 2006; 4(3): 180-3.
11. Zargar AH, Laway BA, Masoodi SR, Wani AI, Salahuddin M. An aetiological profile of short stature in the Indian subcontinent. J Paediatr Child Health 1998; 34(6): 571-6.
12. Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr 1994; 125(1): 29-35.
13. Bao XL, Shi YF, Du YC, Liu R, Deng JY, Gao SM. Prevalence of growth hormone deficiency of children in Beijing. Chin Med J (Engl) 1992; 105(5): 401-5.
14. Knoop U, Weltersbach W. The causes of short stature in children in ambulatory care. Monatsschr Kinderheilkd 1989; 137(1): 37-41.
15. CDC, Centers for Disease Control and

Prevention. National center for health statistics in collaboration with the national center for chronic disease prevention and health promotion. [Online]. 2000. Available from: URL: <http://www.cdc.gov>

16. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Kronenberg HM, Williams RH, Editors. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 851-2.

17. Rosenfeld RG, Collen P. Disorders of growth hormone and insulin-like growth factor secretion and action. In: Sperling M, Editor. Pediatric endocrinology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008.

18. Sharbatdar-alaei MR, Rabbani A, Rezaie M, Nourbakhsh MK. Etiological profile of short stature in a referral endocrinology clinic. Iranian Journal of

Pediatrics 2007; 17(S1): 61-6.

19. Nakhjavani M, Esteghamati A, Ziaee A. Evaluation of frequency of growth failure in patients referred to endocrine clinic of Imam Hospital 1997-98. J Med School (Tehran) 2001; 2(59): 23-6.

20. Afshar-Peiman Sh, Moaieri H. Prevalence of growth hormone deficiency in children with short stature. Iran J Pediatr 2004; 14(2): 89-93. [Persian].

21. Soheili Khah S, Halvani AH. Factors involved in short stature in 7-15 years patients in endocrine centers in Yazd. Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services 2001; 3(9): 3-9.

22. Kaplowitz P, Webb J. Diagnostic evaluation of short children with height 3 SD or more below the mean. Clin Pediatr (Phila) 1994; 33(9): 530-5.

Archive of SID