

Kowarsky Sendromu: Bir Vaka

KOWARSKY SYNDROME: A CASE REPORT

Aysun BİDECİ*, Peyami CİNAZ**, Ayla GÜVEN***

* Yrd.Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Endokrinoloji BD,

** Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Endokrinoloji BD,

*** Uz.Dr., Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Endokrinoloji BD, ANKARA

Özet

Amaç: Büyüme geriliği olan bazı hastalarda, bazal ve uyarı sonrası büyüme hormon düzeylerinin normal, ancak biyolojik olarak inaktif büyüme hormonu nedeniyle IGF-1 (insülin-benzeri büyüme faktörü-1) ve IGFBP-3 (IGF bağlayıcı protein-3) düzeylerinin düşük olduğu, bu hastalara büyüme hormonu verilmesiyle IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin arttığı görülmüştür. Kowarsky sendromu, bu grup hastalıklardan biridir.

Olgu Sunumu: Burada boy kısalığı ve fenotipik özellikleri ile (frontal çıkıklık, bebeksi yüz, küçük çene, küçük eller-kısa parmaklar, mikropenis) büyüme hormonu(BH) eksikliği düşünülen, ancak bazal IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri düşük iken BH uyarı testlerine, IGF-1 jenerasyon testine uygun yanıt alınan, uyku profili normal olan, bio-inaktif büyüme hormonu bulunduğu düşünülen 4^{7/12} yaşında erkek hasta sunulmuştur.

Sonuç: Büyüme geriliği ile başvuran olgularda farklı büyüme hormonu bozukluklarının ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kowarsky sendromu,
Bioinaktif büyüme hormonu,
Boy kısalığı

T Klin Pediatri 2003, 12:248-251

Summary

Aim: In some individuals with short stature, normal growth hormone secretory response to pharmacologic stimuli as well as low IGF-1(insulin like growth factor-1) and IGFBP-3 (insulin like growth factor binding protein-3) concentrations which are increased in response to short-term growth hormone therapy could be seen. One of the causes of these disorders is known as Kowarsky syndrome caused by a growth hormone molecule with limited biologic activity. This rare disorder is characterized by growth failure, normal growth hormone response to pharmacologic stimuli, and increased IGF-1 level to exogenous growth hormone.

Case Report: In this report, a 4^{7/12} years old boy who was initially thought to suffer from growth hormone deficiency because of having short stature and phenotypic appearance (frontal bossing, small hands-short fingers, micropenis) but later who was thought to have bio-inactive growth hormone as he had normal responses to GH stimulation, sleeping profile and IGF-1 generation tests when basal IGF-1 and IGFBP-3 levels were normal, will be introduced.

Conclusion: It is stated that various growth hormone disorders could be seen in cases with growth retardation.

Key Words: Kowarsky syndrome,
Bio-inactive growth hormone
Short stature

T Klin J Pediatr 2003, 12:248-251

Büyüme hormonunun doğumsal eksikliği ağır boy kısalığına neden olmaktadır. Hastalarda büyüme hormonu yanında serum IGF-1 düzeyi de düşük bulunur. Büyüme hormon tedavisi ile hastaların büyüme hızları artarken, serum IGF-1 düzeyleri de normale döner. Büyüme geriliği olan bazı hastalarda ise bazal ve uyarı sonrası büyüme hormon düzeyleri normal olduğu halde serum IGF-1 düzeylerinin oldukça düşük olduğu görül-

mektedir. Bu hastalarda IGF-1 yapımı bozuktur. Büyüme hormon reseptörü düzeyinde veya uyarı iletimindeki mutasyona bağlı bozukluklar sonucunda IGF-1 yapılamamaktadır (1-5). Uyarı ile büyüme hormon cevabının alındığı, bazal IGF-1 düzeyinin düşük olduğu ancak büyüme hormonunun eksojen verilmesi ile serum IGF-1 düzeylerinin arttığı vakalar bildirilmiştir. Kowarsky sendromu olarak tanımlanan bu hastalarda büyüme hormonu

serumda normal düzeyde ölçülmekte ancak fonksiyon görmemektedir (5). Hastalarda büyüme hormonunun bio-inaktif olması, büyüme hormonu direncine benzer klinik bulgulara neden olmaktadır. Burada büyüme geriliği nedeniyle hastanemize getirilen ve yapılan büyüme hormonu uyarı testleri ve IGF-1 jenerasyon testi ile bio-inaktif büyüme hormonuna sahip olduğu düşünülen ve eksojen büyüme hormonu tedavisine cevap veren erkek hasta sunulmuştur.

Vaka Takdimi

4 7/12 yaşında erkek çocuk, boyunun akranlarından geri olması nedeniyle getirildi. Aralarında 3. dereceden akrabalık bulunan anne ve babanın ikinci çocuğu olarak evde doğduğu, doğum ağırlığının bilinmediği, altı aylıkken diş çıkardığı, bir yaşında konuştuğu, birbuçuk yaşında yürüdüğü, iki yaşına kadar anne sütü aldığı, boyunun ilk yaşında normal iken daha sonra büyümeye başladığı öğrenildi.

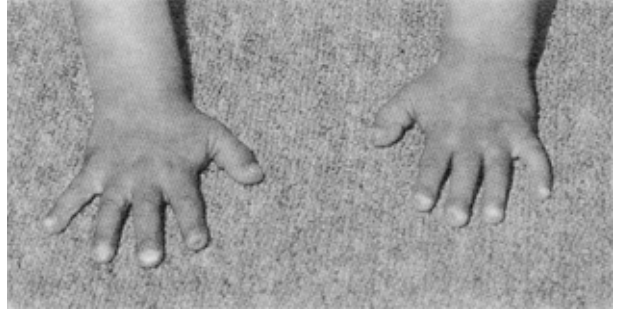
Soygeçmişinden, teyzesinin biri kız diğeri erkek, iki çocuğunda (yaşları 12 ve 13) ve diğeri teyzesinin oğlunda (10 yaşında) ağır boy kısalığı olduğu öğrenildi. Ailesi çocukları muayene için getirmedi. Hastanın büyüme hızının 2^{3/12} ile 3^{3/12} yaşları arasında 6,6 cm, 3^{6/12} ile 4^{7/12} yaşları arasında 4 cm olduğu görüldü.

Fizik muayenesinde, takvim yaşı: 4^{7/12}, boy yaşı: 2^{3/12}, kemik yaşı 3^{6/12}, ağırlığı 13.2 kg (-1.6 SDS), boyu: 89.1 cm(-3.84 SDS), baş çevresi: 48.3 cm (-2SDS), kulaç: 81 cm, üst segment/alt segment: 1.27, hedef boyu 170 +/-7 cm, kan basıncı: 100/65 mmHg, nabız: 96/dk idi. Alın belirgin, ön fontanel 1x1 cm açıklıkta, skleralar mavi, mandibula ve elleri küçük, parmakları kısa ve künt, penis boyu 3 cm (<10p), testisler 1ml/1ml (Prader orşiodometri ile) bulundu. Diğer sistemleri doğaldı (Şekil 1 ve 2).

Laboratuvar tetkiklerinden, Hb: 11.8 gr/dl, Htc %32.6, MCV: 79.5 fl, BK: 7100/mm³, AKŞ: 102 mg/dl, AST: 31 IU/L, ALT: 13 IU/L, ALP: 199U/L, Ca: 10.6 mg/dl, P: 3.8 mg/dl, kolesterol: 165 mg/dl, HDL 66 mg/dl, trigliserit: 87 mg/dl bulundu. Tiroid fonksiyonları normaldi. Osteokalsin 16.3 ng/ml (3.1-13.7) ve kemik mineral dansitesi, yaşına göre



Şekil 1. Alında çıkıklık, küçük çene, mavi sklera ilk bakışta dikkati çeken bulgulardı.



Şekil 2. Ellerinin küçüklüğüne kısa ve künt parmaklar da eşlik ediyordu.

normaldi. Büyüme Hormonu (BH) uyarı testlerine (L-Dopa ve Klonidin) pik büyüme hormonu cevabı 12.9 ngr/ml idi. IGF-1: 28.23 ng/ml (0.1-5p), IGFBP-3: 1639.66 ng/ml (5-10p). Büyüme hormonu uyku profili integre büyüme hormon değeri (İBH) 4.10 ng/ml idi. Hastaya IGF-1 jenerasyon testi (büyüme hormonu 0.1 U/kg/g dozundan dört gün ciltaltı verilerek) yapıldı. Test sonrası IGF-1: 75.80 (10-50p) ng/ml ve IGFBP-3: 2066.28 (20-50p) ng/ml bulundu. El-bilek grafisi ve uzun kemik grafileri normaldi.

Hipofiz bilgisayarlı tomografisi normaldi. Hastada muayene ve laboratuvar bulguları ile büyüme hormonu direnç sendromlarından bio-inaktif

büyüme hormonu olduğu düşünüldü. Haftalık 15 U/m² dozundan rekombinant büyüme hormonu başlandı. Altı aylık büyüme hızı 4.6 cm bulundu.

Tartışma

Çocukluk yaş grubunda, patolojik boy kısalıkları içinde yer alan büyüme hormon eksikliği tanısında öncelikle hastanın fenotipik özelliği, yıllık büyüme hızı, büyüme hormon uyarı testlerine büyüme hormonu cevabı, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri değerlendirilmelidir (1,2). Boy kısalığı nedeniyle getirilen hastamızda bebeksi yüz görünümü, alında çıkıklık, burun kökünde basıklık, küçük çene, küçük el ve ayaklar, tiz sesle konuşma, gövdesel şişmanlık, mikropenis bulundu. Boy SDS'u – 3.84, yıllık büyüme hızı 3.7 cm olan hastada büyüme hormonu eksikliği düşünüldü. Büyüme hormonu uyarı testleri yapıldı ve yeterli büyüme hormonu cevabı alındı.

Boy kısalığı tanısı alan hastaların bir kısmında büyüme hormonu nörosekretuar disfonksiyonu (BH-NSD) olduğu görülmüştür. Bu hastalarda, büyüme hormonun fizyolojik pulsatil salınımı olmamaktadır. Patolojik boy kısalığı yanında, uyarı testlerine abartılı veya normal BH cevabı veren (>10 ng/ml), fizyolojik BH yetersiz (<3ng/ml) olan hastalar BH-NSD tanısı almakta ve BH tedavisine iyi cevap vermektedirler (2-4). Hastamızda büyüme hızı SDS'nun düşüklüğü, fenotipik özelliği ile birlikte IGF-1 ve IGFBP-3'ün onuncu persentilden düşük olması (6), BH-NSD'u veya büyüme hormonu direnç sendromlarından birinin olabileceğini düşündürdü. Ancak hastamızda büyüme hormonu uyku profiline normal cevap (IBH:4.1 ng/ml) elde edilerek, nörosekretuar disfonksiyon tanısından uzaklaşıldı.

Hastaya büyüme hormonu direnç sendromunu dışlamak için IGF-1 jenerasyon testi yapıldı. Test sonrası yeterli IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyi elde edildi. Primer büyüme hormon direncinde hastaların fenotipik özellikleri, klasik büyüme hormon eksikliği olan hastalara benzemekte ancak IGF-1 yapımındaki bozukluk nedeniyle IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri düşük bulunmaktadır. Hastamıza büyüme hormonu verilmesini takiben IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde artma olması (IGF-1 jenerasyon

testi) primer büyüme hormon direncinden uzaklaştırmıştır. Tüm bu bulgular hastada bio-inaktif büyüme hormonu olduğunu düşündürmektedir.

Bio-inaktif büyüme hormonu ilk kez, Kowarski ve arkadaşlarınca (7), 1978 yılında, büyüme geriliği, kemik yaşında gerilik, IGF-1 düzeylerinde düşüklük ve uyarı sonrası normal büyüme hormonu cevabı elde edilen iki erkek hasta tanımlamıştır. Her iki hastanın da büyüme hormonu tedavisi ile IGF-1 düzeyi artmış, boyları uzamıştır. Hastaları Laron sendromundan ayıran en önemli özellik büyüme hormonu tedavisine cevap vermiş olmalarıdır. Benzer klinik ve laboratuvar bulguları gösteren hastalar daha sonra yayınlanmıştır (5,8,9).

Valenta ve arkadaşları (9), bu hastalarda büyüme hormonunun radyoreseptör/ radyoimmunoassay oranının azaldığını dolayısıyla büyüme hormonunun aktivitesinin azaldığını göstermişlerdir. Yine bu hastalarda büyüme hormonunun, tetramer ve dimerlerinin monomere dönüşümediği görülmüştür.

Biyo-inaktif büyüme hormonu olan hastaların bir kısmında büyüme hormonu 1 (BH-1) geninde defekt gösterilememiş iken (11), Takahashi ve arkadaşları (12), hastalarda BH1 geninde iki farklı nokta mutasyonu göstermişlerdir. BH-1 geninde ekson 4'de (A-G) tek baz değişimi sonucunda kodon 112'deki glisin aspartik aside yer değiştirir. Oluşan mutant büyüme hormonu, D112G, büyüme hormonu reseptörünün bozulmuş dimerizasyonu ile büyüme hormon bağımlı uyarıların geçirgenlik yeteneğinin kaybına yol açmaktadır.

Yetmişyedinci kodon'daki arjininin yerini sistein almasıyla oluşan, diğer mutant büyüme hormonu R77C, hücrelerin içindeki büyüme hormonuna bağımlı tirozin fosforilizasyonunun uyarılmasındaki yetersizliğe neden olur. Mutant büyüme hormonunun biyoaktivitesi, normal büyüme hormonunun biyoaktivitesinin yarısından daha azdır. Ayrıca mutant büyüme hormonu, ortamda 10 kat fazla normal büyüme hormonu olsa bile normal büyüme hormonunun aktivitesini inhibe eder (12-14).

Mutant hormon, büyüme hormon reseptörüne bağlanmak için normal büyüme hormonu ile yarı-

şır. Bu olay, hastalarda endojen büyüme hormonu olmasına rağmen IGF-1 ve IGFBP-3'ün düzeylerinin düşük bulunmasının nedenini açıklamaktadır (12-14).

Bu hastalarda büyüme hormonu normal sirkadiyen ritminde bozulma veya pulse amplitüdünde düşüklük olduğu düşünülmektedir. Ayrıca BH1 genindeki translyasyon hatalarından dolayı 20 kD, 17kD ve 5 kD BH yapılmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda boy, büyüme hormonunun genetik defektlerine bağlı boy kısalığı olan hastalardan daha az etkilenmiştir (4).

Büyüme hormonu eksikliğine uyan klinik bulguları olan ancak büyüme hormonu uyarısına normal yanıt alınan hastalarda, bizim hastamızda olduğu gibi bio-inaktif büyüme hormonu olabileceği düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Hintz RL. Management of disorders of size. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, eds. Clinical Pediatric Endocrinology. London. Blackwell Science, 2001: 124-39.
2. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. William's Textbook of Endocrinology. Philadelphia, Pennsylvania, WB Saunders, 1998: 1427-1507.
3. Cogan JD, Phillips JA. Growth disorders caused by genetic defects in the growth hormone pathway. Advances in pediatrics 1998; 45:337-61.
4. Laron Z. Short stature due to genetic defects affecting growth hormone activity. N Eng J Med 1996; 334:463-5.
5. Akçurin S, Öcal G, Berberoğlu M, Memioğlu N. Growth Hormone Dependency (Kowarski Syndrome). Endokrinolojide Yönelişler 1994; 3:1-3.
6. Blum WF. Insuline-like growth factors and their binding proteins. In: Ranke MB, ed. Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents. Leipzig, 1996:191-218.
7. Kowarsky AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daughaday WH. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and acceleration after exogen GH. J Clin Endocrinol Metab 1978; 47:461-4.
8. Bright GM, Rogol AD, Johanson AJ, Blizzard RM. Short stature associated with normal growth hormone and decreased somatomedin-c concentrations: response to exogenous growth hormone. Pediatrics 1983; 71:576-80.
9. Dotsch J, Blum WF, Rasher W, Kreuder J, Kiess W. Short stature and low IGF-1 and IGFBP-3 despite normal growth hormone secretion in a 4 years-old girl with primary empty sella syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab 1996; 9:415-8.
10. Valenta LJ, Siegel MB, Lesniak MA, Elias AN, Lewis UJ, Friesen HG, Kershner AK. Pituitary dwarfism in a patient with circulating abnormal growth hormone polymers. N Eng J Med 1985; 24:214-7.
11. Binder G, Benz MR, Elmlinger M, Pflaum CD, Strasburger CJ, Ranke MB. Reduced human growth hormone (hGH) bioactivity without a defect of the GH-1 gene in three patients with rhGH responsive growth failure. Clin Endocrinol (oxf) 1999; 51:89-95.
12. Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Goji K, Abe H, Chihara K. Brief report: short stature caused by a mutant growth hormone. N Eng J Med 1985; 24:214-7.
13. Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Goji K, Abe H, Chihara K. Short stature caused by a mutant growth hormone with an antagonistic effect. Endocrinol J 1996; 43:Suppl 27-32.
14. Takahashi Y, Shinoro H, Arisaka O, Takahashi K, Yagi T, Koga J, Okimura Y, Abe H, Tanaka T, Chihara K. Biologically inactive growth hormone caused by an amino acid substitution. J Clin Invest 1997; 1; 100:1159-65.

Geliş Tarihi: 12.02.2002

Yazışma Adresi: Dr. Ayla GÜVEN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Endokrinoloji BD,
06510 Beşevler, ANKARA