

# بررسی فراوانی علل اختلال رشد در مراجعه کنندگان به درمانگاه غدد مجتمع بیمارستانی حضرت امام خمینی از آذر ۱۳۷۶ تا آذر ۱۳۷۷

دکتر منوچهر نخجوانی، دانشیار گروه بیماریهای داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر علیرضا استقامتی، استادیار گروه بیماریهای داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر امیر ضیائی، دستیار بیماریهای داخلی، بیمارستان امام خمینی

## Evaluation of Frequency of Growth Failure in Patients Referred to Endocrine Clinic of Imam Hospital 1997-98

### ABSTRACT

Children can grow over short period of time, and physician must be aware of normal growth and development standards. Short stature is one of the most frequent complaints referred to endocrine clinics. Etiologic diagnosis of various causes of failure is essential for better and correct management of patients.

In a case series study, 111 patients (74 male, and 37 female) were studied during 1997-98. Patients age, sex, parents' height, routine biomedical tests, thyroid function tests, provocative Growth Hormone (GH) tests (including dexamethazone and clonidine) and bone age were measured.

The mean patient age was  $13.6 \pm 3.1$  SD (with range 5.5 to 19 years). The most frequent causes of short stature were constitutional growth delay in 40 (36 percents) and GH deficiency in 32 (28.8 percents) of cases respectively. The mean Patients height was  $130 \pm 14.8$  Cm, bone age was  $9.65 \pm 3.55$  years, SD score was  $-4 \pm 1.59$  and height age was  $10.3 \pm 2.92$  years respectively.

The bulk of studies all over the world had shown that constitutional growth delay, familial short stature, and GH deficiency are the most frequent causes of short stature, and it is in according to our study that showed 84 percent of cases had constitutional delay, GH deficiency or familial forms.

**Key Words:** Short stature; Growth hormone; GH deficiency; Familial forms.

## چکیده

گرفتند. سن و جنس بیماران، قد والدین آنها، تست‌های بیوشیمیایی از جمله تست‌های فعالیت تیروئید، تست‌های تحریکی هورمون رشد (شامل تست تحریکی دگزامتازون و تست تحریکی کلونیدین) و سن استخوانی، اندازه‌گیری شدند.

میانگین و انحراف معیار سن بیماران مورد مطالعه برابر  $13/6 \pm 3/1$  (با طیف 5/5 تا 19 سال) بدست آمد. شایع‌ترین علل اختلال رشد، تأخیر رشد سرشتی 40 بیمار (36 درصد)، کمبود

کودکان می‌توانند در دوره کوتاهی رشد کنند و پزشکان باید از استانداردهای رشد و تکامل طبیعی آگاه باشند. کوتاهی قد، یکی از علل شایع مراجعه به درمانگاه‌های غدد است. تشخیص علل مختلف اختلال رشد برای درمان اصولی و صحیح این بیماران ضروری است.

در یک بررسی توصیفی از نوع گزارش موارد، تعداد 111 بیمار (74 پسر و 37 دختر) طی سالهای 77-1376 مورد بررسی قرار

است و در نوزادی می‌تواند باعث هیپوگلیسمی و حملات آینه و سیانوز گردد و از علل بسیار شایع اختلال رشد می‌باشد (۷).  
از سایر علل بسیار شایع اختلال رشد علت سرشتی و نوع فامیلیال است که در نوع سرشتی یک نوع طبیعی از رشد را دارد (۳).

## روش و مواد

این تحقیق در درمانگاه غدد بیمارستان امام خمینی تهران انجام گرفت. زمان انجام از آذر ۱۳۷۶ تا آذر ۱۳۷۷ به مدت یک سال بود. نوع مطالعه توصیفی - تحلیلی می‌باشد.

در مجموع ۱۱۱ مورد بررسی قرار گرفتند. روش انجام کار بدین ترتیب بود که از کلیه افرادی که قدشان زیر صدک سوم منحنی NCHS (National Center for Health Sciences) برای سن و جنس بخصوص بود به ترتیب مراجعه نمونه‌گیری به عمل آمد سپس فرم مخصوص که شامل سن، جنس، سابقه فامیلی کوتاهی قد، قد پدر، قد مادر، قد و وزن خود مراجعه‌کننده، آزمایشات روتین فرمول شمارش خون، سرعت رسوب گویچه‌های سرخ، تست‌های کلیوی، کلسیم، فسفر، آکالین فسفاتاز، قند خون ناشتا، تست‌های عملکرد تیروئید، کامل ادرار و تست‌های تحریکی هورمون رشد و در صورت نیاز آزمایشات اختصاصی دیگر تکمیل می‌گردید و در نهایت تشخیص خاصی برای بیمار داده می‌شد. تشخیص کمبود هورمون رشد براساس کمتر بودن مقدار حداکثر هورمون رشد از  $10 \text{ ng/ml}$  در حداقل دو تست تحریکی بوده است.

در مطالعه انجام شده متغیرهای زیر مورد بررسی قرار گرفتند: نوع اختلال رشد، جنس، سن، قد، سن استخوانی، Sd score سن قدی.

## یافته‌ها

با بررسی جمعیت مورد مطالعه نتایجی بدست آمد که در ذیل ذکر می‌شود.

همانطور که در نمودار شماره ۱ دیده می‌شود شایع‌ترین علت اختلال رشد نوع سرشتی با ۳۶٪ و سپس کمبود هورمون رشد با ۲۸/۸٪ می‌باشد. از ۵ مورد بیماری سیستمیک، ۴ مورد تالاسمی و یک مورد نارسایی مزمن کلیه و هر ۵ مورد کم‌کاری هیپوفیز به علت کراتیو فارنزایوما بوده است.

هورمون رشد ۳۲ بیمار (۲۸/۸ درصد) بود. متوسط طول قد بیماران  $130 \pm 14/8$  سانتی متر، سن استخوانی  $9/65 \pm 3/55$  در سال، سن قدی  $10/3 \pm 2/39$  سال بدست آمد.

نتایج حاصل از مطالعه در بسیاری از نقاط جهان نشان می‌دهد که تأخیر رشد سرشتی، کوتاهی قد فامیلی و کمبود هورمون رشد شایع‌ترین علل اختلال رشد می‌باشند و این مطابق با نتایج مطالعه ماست که ۸۴ درصد موارد را سه علت فوق تشکیل می‌دادند.

## مقدمه

کودکان ممکن است در مدت زمان نسبتاً کوتاهی به سرعت رشد کنند و پزشک باید از استانداردهای طبیعی رشد و نمو در سنین مختلف آگاه باشد. تغییرات رشد می‌تواند به عنوان شاخص حساسی از سلامت عمومی مورد استفاده قرار گیرد. (۱)

برای بررسی رشد نیازمند اندازه‌گیری دقیق طول قد می‌باشیم. اندازه‌گیری قد در کودکان کمتر از دو سال در حالت خوابیده و کودکان بزرگتر در حالت ایستاده انجام می‌شود. (۲)

ارزیابی قد کودک بایستی بر اساس استانداردهای طبیعی انجام گیرد و اکثر متخصصین آندوکراین آمریکا از نوع Cross-Sectional استفاده می‌کنند. (۳)

توانایی رشد در استخوانهای لوله‌ای را می‌توان با ارزیابی پیشرفت استخوانی شدن در اپی‌فیزها بررسی کرد. برای این منظور بعد از دوره نوزادی از عکس مچ دست چپ و مقایسه آن با منحنی‌های موجود استفاده می‌شود (۴).

از دیسپلازی‌های اسکلتی مهم می‌توان آکندروپلازی را نام برد که به صورت اتوزومال غالب منتقل می‌گردد و با اختلالات واضح در جمجمه و اندامها و ستون مهره قابل تشخیص است (۵)

از اختلالات کروموزومی مهم سندرم داون و سندرم ترنر شیوع بیشتری دارند و اکثر موارد علل اختلال رشد ناشی از اختلالات کروموزومی را به خود اختصاص می‌دهند (۳).

هیپوتیروئیدی نیز از علل مهم اختلال رشد می‌باشد که با تأخیر در تکامل استخوان‌ها، کوتاهی قد، اندامهای نامتناسب و اختلال بلوغ همراه است. انجام آزمونهای غربالگری برای تشخیص هیپوتیروئیدی مادرزادی باعث تشخیص و درمان به موقع شده است (۶)

کمبود هورمون رشد با کوتاهی قد و کاهش سرعت رشد همراه

قدی یا هم مقایسه شده‌است.

جدول شماره ۲- مقایسه میانگین سن تقویمی، قدی و استخوانی بر حسب سال

| شاخص             | میانگین سن تقویمی | میانگین سن استخوانی | میانگین سن قدی |
|------------------|-------------------|---------------------|----------------|
| سرشتی            | ۱۲/۵۶             | ۹/۸۸                | ۱۱/۲۷          |
| کمبود هورمون رشد | ۱۳/۱۶             | ۹/۰۱                | ۹              |
| فامیلیال         | ۱۲/۳۳             | ۱۰/۵                | ۱۱/۱           |
| هیپوتیروئیدی     | ۱۳/۹              | ۶/۲                 | ۹/۷۵           |
| آکندروپلازی      | ۱۱/۸۶             | ۹/۷                 | ۷/۷            |
| سندرم ترنر       | ۱۵/۱۶             | ۱۱/۸۳               | ۱۰/۴           |
| کم‌کاری هیپوفیز  | ۱۶/۷              | ۱۲/۱                | ۱۲/۱           |
| بیماری سیستمیک   | ۱۴/۰۲             | ۱۰/۵                | ۱۱/۲           |
| کل               | ۱۳/۶              | ۹/۶۵                | ۱۰/۳۱          |

$$P=۰/۰۰۰۱$$

در ۴۱/۲٪ مراجعه کنندگان سن تقویمی < سن قدی = سن استخوانی و در ۱۹/۲٪ مراجعه کنندگان سن تقویمی = سن استخوانی < سن قدی دیده شد.

از نظر پاسخ دهی به تست تحریکی هورمون رشد با دگزامتازون و کلونیدین تمامی موارد کمبود هورمون رشد به هر دو آزمون جواب منفی دادند ( $P=۰/۰۰۱$ ). در نوع سرشتی ۱۴٪ موارد به دگزامتازون پاسخ منفی و ۲۲/۸٪ موارد به کلونیدین پاسخ منفی داده شد.

در نوع فامیلیال ۲٪ موارد به دگزامتازون پاسخ منفی و ۵/۴٪ به کلونیدین پاسخ منفی دادند.

## بحث

اغلب مطالعات انجام شده مانند مطالعه حاضر نشان داده‌اند که شایع‌ترین علل اختلال رشد، علل سرشتی کمبود هورمون رشد و فامیلیال است. مطالعه‌ای که در سال ۱۹۷۴ انجام گرفته نتایج مشابهی داشته‌است (۳). در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۸ در هندوستان انجام شده باز نتایج مشابه می‌باشد. هم‌بستگی در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۱ در مجارستان انجام شده علل سرشتی و کمبود هورمون رشد از همه شایع تر بوده‌اند (۹).

جدول ۱- فراوانی علل اختلال رشد بر حسب جنس

| تشخیص            | جنس          | مذکر | مؤنث | کل   |
|------------------|--------------|------|------|------|
| سرشتی            | فراوانی درصد | ۲۴/۳ | ۱۱/۷ | ۳۶   |
| کمبود هورمون رشد | فراوانی درصد | ۲۴/۳ | ۴/۵  | ۲۸/۸ |
| فامیلیال         | فراوانی درصد | ۴/۵  | ۵    | ۹    |
| هیپوتیروئیدی     | فراوانی درصد | ۳/۶  | ۴/۵  | ۸/۱  |
| آکندروپلازی      | فراوانی درصد | ۲/۷  | ۱/۸  | ۴/۵  |
| سندرم ترنر       | فراوانی درصد | ۰    | ۴/۵  | ۴/۵  |
| کم‌کاری هیپوفیز  | فراوانی درصد | ۴/۵  | ۰    | ۴/۵  |
| بیماری سیستمیک   | فراوانی درصد | ۲/۷  | ۱/۸  | ۴/۵  |
| کل               | فراوانی درصد | ۶۶/۷ | ۳۳/۳ | ۱۰۰  |

نسبت مراجعه کنندگان پسر به دختر ۲ به ۱ بوده‌است و در مورد سایر انواع اختلال رشد می‌توان به جدول شماره ۱ مراجعه کرد. میانگین سن تقویمی مراجعه کنندگان  $۳/۱ \pm ۱۳/۶$  سال بود که حداقل آن مربوط به آکندروپلازی با  $۱۱/۸۶$  سال و حداکثر آن مربوط به کم‌کاری هیپوفیز با  $۱۶/۷$  سال می‌گردد ( $P=۰/۰۷$ ). میانگین قد مراجعه کنندگان  $۱۴/۸۲ \pm ۱۳۰/۱۱$  سانتیمتر بدست آمد که حداقل آن  $۸۷$  سانتیمتر مربوط به کمبود هورمون رشد و حداکثر آن  $۱۶۷/۵$  سانتیمتر مربوط به نوع فامیلیال بود. ( $P=۰/۰۹۲$ )

میانگین سن استخوانی مراجعه کنندگان  $۳/۵۵ \pm ۹/۶۵$  سال محاسبه شد که حداقل آن ۲ سال مربوط به هیپوتیروئیدی و حداکثر آن ۱۸ سال مربوط به کمبود هورمون رشد بود ( $P=۰/۱۹$ ). میانگین Sd score مراجعه کنندگان  $۱/۵۹ \pm ۴/۰۲۲$  بود که حداقل آن ۹- مربوط به کمبود هورمون رشد و حداکثر ۱/۵- مربوط به نوع سرشتی بوده تفاوت بین گروهها از لحاظ آماری به شدت معنی دار شد ( $P=۰/۰۰۰۰۱$ ).

میانگین سن قدی  $۲/۹۲ \pm ۱۰/۳۱$  سال بود که در نوع سرشتی ۱۱/۲۷ سال، کمبود هورمون رشد ۹ سال، فامیلیال ۱۱/۱ سال، هیپوتیروئیدی ۹/۷۵ سال، آکندروپلازی ۷/۷ سال، سندرم ترنر ۱۰/۴ سال، کم‌کاری هیپوفیز ۱۲/۱ سال و در بیماری سیستمیک ۱۱/۲ سال بود ( $P=۰/۰۳$ ).

در جدول شماره ۲- مقایسه سن تقویمی، سن استخوان و سن

از نظر SD Score، کمترین میانگین آن مربوط به کم‌کاری هیپوفیز ۵/۹۴- و سپس هیپوتیروئیدی ۵/۶۷- بدست آمده است. در مطالعه مشابه در کشور چین در سال ۱۹۹۹ کمترین SDS مربوط به هیپوتیروئیدی بوده است (۱۲).

از نظر بیماری‌های سیستمیک در مطالعه حاضر ۴ مورد (۸۰٪) تالاسمی و یک مورد نارسایی کلیه (۲۰٪) گزارش شد. در مطالعه‌ای که در نروژ انجام شده سلیاک بیشترین علت بیماری سیستمیک می‌باشد (۱۱). در هندوستان اسیدوز لوله‌ای کلیوی شایع‌ترین مورد سیستمیک بوده است (۸).

علت این تفاوت‌های فاحش احتمالاً به علت شیوع بیشتر تالاسمی در ایران و شیوع سلیاک در اسکانندیناوی می‌باشد. در مورد پاسخ دهی هورمون رشد به آزمون تحرکی با دگزامتازون یا کلونیدین در گروه‌های مختلف تشخیصی با توجه به  $P < 0.004$  در مورد دگزامتازون در برابر  $P < 0.003$  در مورد کلونیدین، آزمون دگزامتازون دقت بیشتری دارد.

با توجه به پراکندگی علل و عوامل ذکر شده به نظر می‌رسد در مناطق مختلف دنیا علل و عوامل متعددی ایجاد کننده اختلال رشد می‌باشند ولی در بیشتر مطالعات همانند مطالعه و بررسی انجام شده، سه علت سرشتی، فامیلیال و کمبود هورمون رشد شایع‌ترین می‌باشند.

در مطالعه حاضر نسبت افراد مذکر به مؤنث ۲ به ۱ است. در مطالعه‌ای سال ۱۹۹۴ در دانشگاه Utah نیز نسبت افراد مذکر به مؤنث ۲/۷ به ۱ بوده است (۱۰).

در مطالعه مشابه در نروژ نسبت افراد مذکر به مؤنث ۱/۸ به ۱ گزارش شده است (۱۱). علت این تفاوت بین دو جنس شاید به دلیل توجه بیشتر به کودکان پسر و به علت مسائل فرهنگی باشد.

در بررسی حاضر متوسط سن افراد ۱۳ سال ولی در مطالعات مشابه در مجارستان ۱۱/۶ سال بوده است (۹). البته تفاوت موجود شاید به دلیل توجه بیشتر و مراقبت‌های بهداشتی دقیق‌تر در اروپا باشد.

## منابع

- 1- Ratmond L. Hintz. Disorder of Growth, Harrisons Prineples of internal medicin, 14 th edition 1998.chap 32: 1999-2000.
- 2- Cameron N. The method of auxological anthropometry in Human Growth: A comprehensive Treatise. New york Plenum, 1986.35-90.
- 3- Edward reiter and rhin rosen field. Normal and aberrant growth, Willams textbook of endocrinology, 9th edition, 1998, volume 2. chap 30:1427-1470.
- 4- Robert L, Rosen Field, Josef. CARA-DEGROOT Endocrinology, Volume 3,1995.2559 - 2560.
- 5- Molecularasis of the human chondro dysplasia. Endocrinal & metab of north America Vol 25, Num 3, sep 1996.665 - 682.
- 6- Effect of thyroid hormon on growth - endo & metab clinics of

north America Num 3, Vol 25, sep 1996.613 - 682. .

- 7- Angelo M, Diceorge and jhonos park. Hypopituitarism chap 512. Nelson text book of pediatrics 1996.1569 - 1572.
- 8- Zargar AH, Laway BA, Masoodi SR.An actiological profile of short stature in the indian subcontinent. pediatri child health 1998, Dec,34(6):571-6.
- 9- Acta - Pediatric - Acad - Hungry 1991,22(1-2):100.
- 10- Undasy R,Feldkamp M,Haris etal, utah growth study growth standards and the pervalence of Growht hormone deficiency. J pediator, 1994 Jul; 125(1):29-35.
- 11- Kundizon, fluge, Asrskogn. survey of Growth Retardation in Children. Tidsskr Norlaegefor 1990, May 20.110(13):1689-92.
- 12- Lia YX, Liho, yango Xo. Early linear growth retardation in Chong Qing China. J pediator child health 1994, Jun. 35(3):272-7.